



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 518 073** (13) **C2**

(51) МПК

<i>C07D 235/14</i> (2006.01)	<i>A61K 31/4439</i> (2006.01)
<i>C07D 403/06</i> (2006.01)	<i>A61K 31/454</i> (2006.01)
<i>C07D 403/12</i> (2006.01)	<i>A61K 31/496</i> (2006.01)
<i>C07D 405/06</i> (2006.01)	<i>A61K 31/5377</i> (2006.01)
<i>C07D 405/12</i> (2006.01)	<i>A61P 13/00</i> (2006.01)
<i>C07D 405/04</i> (2006.01)	<i>A61P 19/02</i> (2006.01)
<i>C07D 405/14</i> (2006.01)	<i>A61P 25/00</i> (2006.01)
<i>C07D 471/04</i> (2006.01)	<i>A61P 25/04</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4184</i> (2006.01)	<i>A61P 43/00</i> (2006.01)
<i>A61K 31/437</i> (2006.01)	

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011131048/04, 25.12.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.12.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
26.12.2008 JP 2008-332796

(43) Дата публикации заявки: 10.02.2013 Бюл. № 4

(45) Опубликовано: 10.06.2014 Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO2002042278A2,30.05.2002 . WO2002028839A1,11.04.2002 . WO2008033739 A2 ,20.03.2008. WO2009079011 A1,25. 06.2009. WO2005042497A1,12.05.2005. RU2187506C2,20.08.2008EA5991B1,25.08.2005. ACOPIAN ARMEN N. et al., A Tetrodotoxin-resistant voltage "gelet sodium channel expressed by sensory neurons,Nature ,1996,v.179,pp257-262. RABERT DOUGLAS K et al., (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 26.07.2011

(86) Заявка РСТ:
JP 2009/071529 (25.12.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/074193 (01.07.2010)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Большая Спасская, 25, стр. 3, ООО "Юридическая фирма "Городиский и Партнеры"

(72) Автор(ы):

ЦУБОИ Кацунори (JP),
ЯМАИ Юсуке (JP),
ВАТАНАБЕ Хитоси (JP),
КИНОСИТА Хиронори (JP)

(73) Патентообладатель(и):

ДАЙНИППОН СУМИТОМО ФАРМА
КО., ЛТД. (JP)

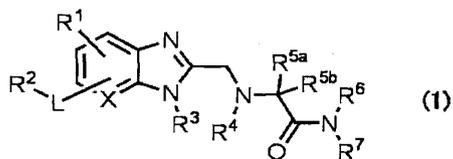
(54) НОВОЕ БИЦИКЛИЧЕСКОЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли, обладающие ингибирующими SNS свойствами. Соединения

могут быть использованы для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики таких заболеваний, как невропатическая боль, ноцицептивная боль,

расстройство мочеиспускания, рассеянный склероз и др. В общей формуле (1)



R¹ представляет собой (1) атом водорода, (2) атом галогена, (3) C₁₋₆алкильную группу или (4) C₁₋₆галогеналкильную группу (где R¹ может присутствовать в любом замещаемом положении

бензольного или пиридинового кольца); L представляет собой (1) простую связь, (2) -O- или (3) -CH₂O- (где L может присутствовать в положении 5 или 6 конденсированного цикла); R² представляет собой (1) C₆₋₁₀арильную группу (C₆₋₁₀арильная группа необязательно является конденсированной с C_{3,6}циклоалканом), необязательно замещенную заместителем(ями), X представляет собой атом углерода или атом азота. Другие значения радикалов указаны в формуле изобретения. 14 н. и 5 з.п. ф-лы, 47 табл., 237 пр.

(56) (продолжение):

A Tetrodotoxin-resistant voltage gated sodium channel expressed by sensory neurons, PAIN,1998,v.78,pp.107-114. YOSHIMURA N. et al.,Suppression of the Tetrodotoxin-Resistant Sodium Channel(PN3/SNS)/ A Possible New Treatment for Bladder Pain, UROLOGY,2001,v/57,Suplement 6A,pp.116-117. RENGANATHAN M. et al.,Expression of Nav1.8 sodium channels perturbs the firing patterns of cerebellar purkinje cells, Brain Research,2003,v.959,pp.235-542

RU 2 5 1 8 0 7 3 C 2

RU 2 5 1 8 0 7 3 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

<i>C07D</i> 235/14 (2006.01)	<i>A61K</i> 31/4439 (2006.01)
<i>C07D</i> 403/06 (2006.01)	<i>A61K</i> 31/454 (2006.01)
<i>C07D</i> 403/12 (2006.01)	<i>A61K</i> 31/496 (2006.01)
<i>C07D</i> 405/06 (2006.01)	<i>A61K</i> 31/5377 (2006.01)
<i>C07D</i> 405/12 (2006.01)	<i>A61P</i> 13/00 (2006.01)
<i>C07D</i> 405/04 (2006.01)	<i>A61P</i> 19/02 (2006.01)
<i>C07D</i> 405/14 (2006.01)	<i>A61P</i> 25/00 (2006.01)
<i>C07D</i> 471/04 (2006.01)	<i>A61P</i> 25/04 (2006.01)
<i>A61K</i> 31/4184 (2006.01)	<i>A61P</i> 43/00 (2006.01)
<i>A61K</i> 31/437 (2006.01)	

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2011131048/04, 25.12.2009

(24) Effective date for property rights:
25.12.2009

Priority:

(30) Convention priority:
26.12.2008 JP 2008-332796

(43) Application published: 10.02.2013 Bull. № 4

(45) Date of publication: 10.06.2014 Bull. № 16

(85) Commencement of national phase: 26.07.2011

(86) PCT application:
JP 2009/071529 (25.12.2009)(87) PCT publication:
WO 2010/074193 (01.07.2010)

Mail address:

129090, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja, 25, str. 3,
OOO "Juridicheskaja firma "Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

TsUBOI Katsunori (JP),
JaMAI Jusuke (JP),
VATANABE Khitosi (JP),
KINOSITA Khironori (JP)

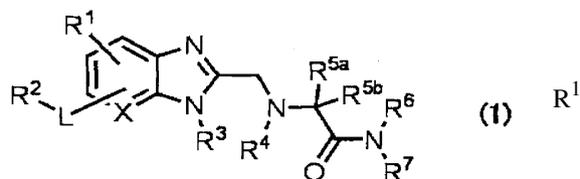
(73) Proprietor(s):

DAJNIPPON SUMITOMO FARMA KO., LTD.
(JP)(54) **NOVEL BICYCLIC HETEROCYCLIC COMPOUND**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: claimed invention relates to novel compound of formula (1) or its pharmaceutically acceptable salt, possessing SNS inhibiting properties. In general formula



represents (1) hydrogen atom, (2) halogen atom, (3) C_{1-6} alkyl group or (4) C_{1-6} halogenalkyl group (where R^1 can be present in any substitutable position of ben-

zene or pyridine ring); L represents (1) simple bond, (2) -O- or (3) -CH₂O- (where L can be present in position 5 or 6 of condensed cycle); R^2 represents (1) C_{6-10} aryl group (C_{6-10} aryl group is optionally condensed with C_{3-6} cycloalkane), optionally substituted with substituent(s), X represents carbon atom or nitrogen atom. Other values of radicals are given in the invention formula.

EFFECT: obtaining compounds which can be used to prepare medication for treatment or prevention of such diseases as neuropathic pain, nociceptive pain, dysuria, disseminated sclerosis, etc.

19 cl, 47 tbl, 237 ex

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к лекарственному средству для лечения или профилактики патологии в общем смысле, в которую вовлечен SNS (сенсорный нейрон-специфический натриевый канал), которое включает новое соединение с бензимидазольным или имидазопиридиновым скелетом в качестве бициклического гетероцикла или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента. В частности, настоящее изобретение относится к лекарственному средству для лечения или профилактики заболеваний, таких как невропатическая боль, ноцицептивная боль, дизурия, рассеянный склероз и подобные.

Предпосылки изобретения

В 1952 году Ходжкин и Гексли показали, что основным ядром нервной активности является Na канал, после чего были разработаны блокаторы Na каналов в качестве антиаритмических средств или местных анестетиков. В 1961 году было обнаружено, что лидокаин, который является одним из блокаторов Na каналов, обеспечивает анальгетический эффект, и началось его клиническое применение в качестве анальгетического средства. Однако, поскольку Na канал также присутствует в тканях, не относящихся к нервной системе, таких как мышцы, сердце и подобные, оставалась проблема побочных эффектов при системном введении.

С развитием молекулярной биологии один за другим были выявлены подтипы Na каналов, и в настоящее время известно, что α субъединица Na канала, которая образует пору, включают 10 типов. Сенсорный нейрон-специфический натриевый канал (сенсорный нерв-специфический Na канал), т.е. SNS, представляет собой одну из таких α субъединиц Na каналов, является тетродотоксин (TTX)-резистентным Na каналом, расположенным в имеющей небольшой диаметр полости (C волокно) дорсального корешкового ганглия, вовлеченного в нервную перцепцию и который также называют SCN10A, PN3 или NaV1.8 (непатентные документы 1, 2). Сообщалось о том, что мыши с SNS-“нокаутом” нечувствительны к механическим стимуляциям, и введение антисмыслового к SNS моделям невропатической боли или воспалительной боли снижает гиперчувствительность и аномальную перцепцию.

Поэтому считают, что ингибитор SNS обеспечит терапевтическое или профилактическое лекарственное средство, демонстрирующее анальгетический эффект при заболеваниях, таких как невропатическая боль, ноцицептивная боль и подобные, которые сопровождают боль, онемение, ощущение жжения, ноющая боль и подобные, в каждом случае с вовлечением C волокна. Кроме того, поскольку SNS не экспрессируется в тканях, не относящихся к нервной системе и центральной нервной системе, лекарственное средство, которое селективно ингибирует SNS, рассматривают как лекарственное средство, не имеющее побочных эффектов, происходящих из тканей, не относящихся к нервной системе, и центральной нервной системы.

Кроме того, при расстройстве мочеиспускания, как было выяснено, частое мочеиспускание, что является основным симптомом этого расстройства, вызвано чрезмерной активностью C волокна; иными словами, дисфункция афферентного сенсорного нервного пути из нижних мочевых путей вовлечена в гиперактивный мочевой пузырь и цисталгию, и здесь супрессия C-волоконного сенсорного нерва из мочевого пузыря является эффективной (непатентный документ 3). Поэтому лекарственное средство, которое ингибирует SNS, преимущественно вызывающее нейтральную активность C волокна, как ожидают, будет представлять собой терапевтическое или профилактическое средство от расстройства мочеиспускания, которое имеет новую точку действия.

С другой стороны, в появившемся недавно сообщении документально подтверждается, что SNS, обнаруженный только в С волокне, эктопически экспрессируется в мозжечковых клетках Пуркинье у пациентов с рассеянным склерозом и вовлечен в возникновение аномальной картины воспаления в мозжечке (непатентный документ 4). Таким образом, ожидают, что ингибитор SNS будет первым терапевтическим или профилактическим средством, направленным против индукции симптомов, вызываемых аномальным воспалением, связанным с SNS экспрессией в мозжечковых нейронах, таких как атаксия и подобные, при рассеянном склерозе.

Далее показано действительное состояние лечения указанных выше заболеваний в клинической практике.

(1) невропатическая боль

Невропатическая боль относится к боли, включающей спонтанную боль и хроническую боль, развивающиеся в результате нервного поражения или нервной стимуляции, даже когда отсутствует травма и отсутствует воспаление ткани после полного выздоровления. Примеры включают невралгию после операции в области поясницы, диабетическую невропатию, невралгию после опоясывающего лишая, рефлексимпатетическую дистрофию, фантомные боли в конечностях, повреждение позвоночника, карциноматозную боль на поздней стадии и продолжительную послеоперационную боль. НСПВЛС (нестероидные противовоспалительные лекарственные средства), такие как аспирин и подобные, совершенно неэффективны против невропатической боли, и опиоиды, такие как морфин и подобные, являются проблематичными в том, что касается резистентности к лекарственному средству и индукции физиологического симптома.

В настоящее время единственным присутствующим на рынке лекарственным средством, которое, как утверждают, является эффективным от невропатической боли, является мексилетин, применяемый при диабетической невропатии. Поскольку мексилетин не обладает селективностью в отношении Na канала, хотя он обеспечивает анальгетический эффект, есть опасения, что он имеет побочные эффекты и введение в более высоких дозах, как сообщалось, невозможно. Некоторые другие лекарственные средства клинически применяются в качестве вспомогательных средств. Их примеры включают антидепрессант (сульфирид, тразодон, флувоксатин, милнаципран), агонист адреналина (клонидин, дексмететомидин), антагонисты NMDA рецептора (кетамин гидрохлорид, декстрометорфан), средство против беспокойства (диазепам, лоразепам, этизолам, гидроксизин гидрохлорид), противосудорожное средство (карбамазепин, фенитоин, натрий валпроат, зонисамид), антагонист кальция (нифедипин, верапамил гидрохлорид, ломеризин гидрохлорид) и подобные, которые все используются в качестве вспомогательных средств. Принимая во внимание вышесказанное, желательно получить терапевтическое средство, не имеющее побочных эффектов, происходящих из ткани, не относящейся к нервной системе, или центральной нервной системы, и особенно эффективное против боли.

(2) ноцицептивная боль

Ноцицептивная боль относится к боли, вызванной активацией ноцицептора (Аδ, С волокно) путем механической, гипертермической или химической вредной стимуляции в результате поражения ткани и т.п. Ноцицептор сенсibiliзируется посредством эндогенной химической стимуляции (вызывающее боль вещество), такой как серотонин, вещество P, брадикинин, простагландин и гистамин. Примеры ноцицептивной боли включают люмбаго, абдоминальную боль и боль при ревматоидном артрите или остеоартрите. В клинической практике используют НСПВЛС (ацетилсалициловая

кислота, ацетаминофен, диклофенак натрий, индометацин, мофезолак, флурбипрофен, локсопрофен натрий, ампироксикам), стероидные лекарственные средства (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, бетаметазон), PGE₁ (простагландин E1) (алпростадил, липо алпростадил, лимапрост алпростадил) и PGI₂ (берапрост натрий).

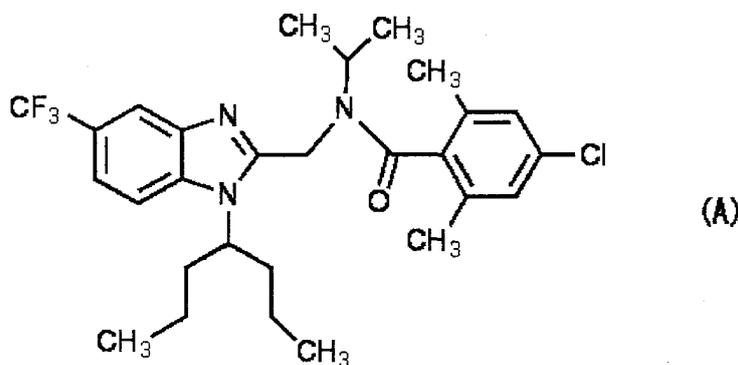
5 (3) дизурия (расстройство мочеиспускания)

Дизурия представляет собой заболевание, в основном проявляющееся в виде таких основных симптомов, как частое мочеиспускание, недержание мочи, ощущение остаточной мочи и болезненное мочеиспускание. В настоящее время основной метод лекарственного лечения гиперактивного мочевого пузыря включает использование ингибитора мускаринового рецептора, который подавляет парасимпатические нервные пути мочевого пузыря. Однако было также выявлено его ограничение. Было описано, что капсаицин и смолистый токсин, которые являются стимуляторами ваниллоидного рецептора, специфически действуют на C волокно, подавляя его функцию. Однако до сих пор не найдено лекарственное средство, которое действует на SNS, присутствующий в C волокне.

10 (4) рассеянный склероз

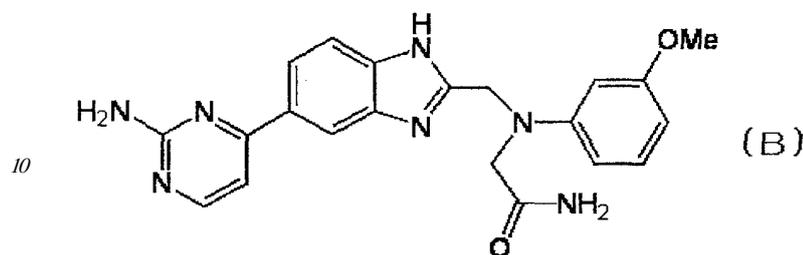
Рассеянный склероз представляет собой один тип демиелинизирующих заболеваний, который демонстрирует рассеянные фокусы демиелинизации в белом веществе центральной нервной системы с различными старыми и новыми поражениями. Поражения возникают более часто в белом веществе латеральной церебральной вентрикулярной периферии, глазном нерве, стволе головного мозга, спинном мозге и т.п. Гистологически миелиновая оболочка разрушается, а аксон и нервная клетка не повреждаются. В качестве клинических симптомов возникают такие симптомы, как 20 глазной неврит, диплодия, нарушения движения глазного яблока, такие как нистагм, конвульсивный паралич, болевой тонизирующий конвульсивный приступ, синдром Лермитте, атаксия, логопатия, моче-ректальное расстройство и подобные, в различных комбинациях. Их этиология неизвестна, хотя были предположения, что это связано с 25 аутоиммунным заболеванием, инфекцией и т.п. В настоящее время крайне желательно эффективное профилактическое или терапевтическое лекарственное средство от 30 рассеянного склероза.

Патентный документ 1, указанный ниже, относится к селективному модулятору CRF1 рецептора и, в частности, описывает соединение, представленное следующей формулой (A) (Пример 5, k). Соединения, охватываемые в патентном документе, отличаются тем, что содержат амидную связь в метиле на имидазольном кольце, и отличаются от соединения по настоящему изобретению, содержащего аминогруппу в метиле на имидазольном кольце. Кроме того, патентный документ 1 не содержит 35 никакого описания, предлагающего настоящее изобретение.



Патентный документ 2, указанный ниже, относится к ингибитору Rho киназы и, в

частности, описывает соединение, представленное следующей формулой (B) (Пример 321). Соединения, охватываемые в патентном документе, не содержат заместитель по атому азота имидазольного кольца и отличаются от соединения по настоящему изобретению, по существу, содержащего заместитель. Кроме того, патентный документ 2 не содержит никакого описания, предлагающего настоящее изобретение.



Перечень документов

Патентные документы

15 Патентный документ 1: WO 02/28839

Патентный документ 2: WO 2009/79011

Непатентные документы

непатентный документ 1: Nature 379: 257, 1996

непатентный документ 2: Pain 78: 107, 1998

20 непатентный документ 3: Urology 57: 116, 2001

непатентный документ 4: Brain Research 959: 235, 2003

Краткое описание изобретения

Задачи, решаемые настоящим изобретением

25 Задачей настоящего изобретения является обеспечение лекарственного средства для профилактики или лечения патологии в общем смысле, в которую вовлечен SNS, в частности заболеваний, таких как невропатическая боль, ноцицептивная боль, расстройство мочеиспускания, рассеянный склероз и подобные.

Средства решения задач

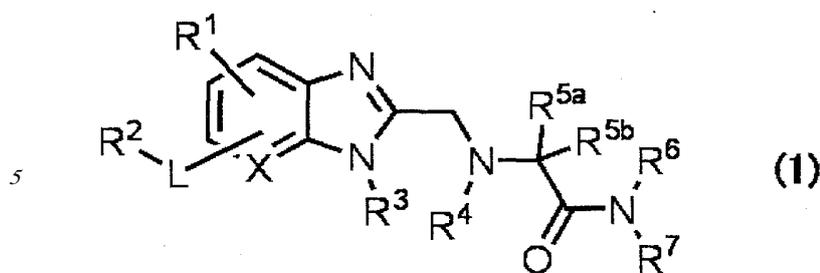
30 Авторы настоящего изобретения провели глубокие исследования, пытаясь решить указанную выше задачу, и было обнаружено, что бициклическое соединение, содержащее имидазольное кольцо, или его фармацевтически приемлемая соль ингибирует TTX резистентный Na канал в клетках, экспрессирующих человеческий SNS ген, а именно обладает активностью ингибирования SNS и является полезным в качестве терапевтического или профилактического средства от заболеваний, таких как

35 невропатическая боль, ноцицептивная боль, расстройство мочеиспускания, рассеянный склероз и подобные, что привело к созданию настоящего изобретения.

Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает следующее.

[1] соединение, представленное следующей формулой (1), или его фармацевтически приемлемая соль (далее в некоторых случаях указано как “соединение по настоящему изобретению”):

соединение, представленное формулой



где

10 R^1 представляет собой атом водорода, атом галогена, алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, галогеналкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, или галогеналкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода (R^1 может присутствовать в качестве заместителя бензольного кольца или пиридинового кольца в любом замещаемом положении на этом кольце),

15 L представляет собой простую связь, $-O-$ или $-CH_2O-$ (L может присутствовать в качестве заместителя бензольного кольца или пиридинового кольца в любом замещаемом положении на этом кольце),

20 R^2 представляет собой замещенную или незамещенную 6-10-членную арильную группу или замещенную или незамещенную 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу,

X представляет собой атом углерода или атом азота,

25 R^3 представляет собой замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, замещенную или незамещенную алкенильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода, замещенную или незамещенную алкинильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода, замещенную или незамещенную 3-8-членную циклоалкильную группу, замещенную или незамещенную 4-8-членную циклоалкенильную группу, замещенную или незамещенную 4-8-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу или замещенную или

30 незамещенную 5-10-членную ненасыщенную алифатическую гетероциклическую группу, R^4 представляет собой атом водорода, замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, или замещенную или незамещенную 3-8-членную циклоалкильную группу,

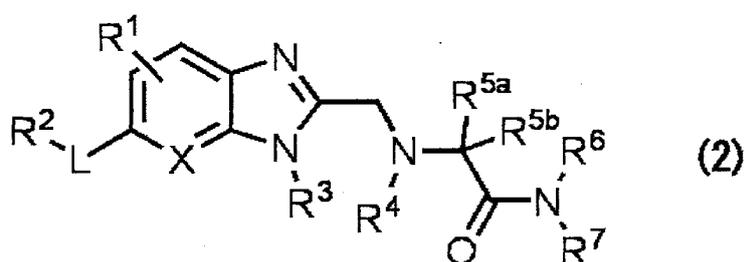
35 R^{5a} и R^{5b} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, или R^4 и R^{5a} необязательно связаны с образованием, вместе с атомом азота, с которым связан R^4 , 4-8-членного насыщенного азотсодержащего алифатического гетероцикла (в этом случае R^{5b} представляет собой атом водорода),

40 R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой атом водорода, замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, галогеналкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, замещенную или незамещенную алкенильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода, замещенную или незамещенную алкинильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода, замещенную или незамещенную 3-8-членную циклоалкильную группу, замещенную или незамещенную 4-8-членную циклоалкенильную группу, замещенную

или незамещенную 4-8-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу, замещенную или незамещенную 5-10-членную ненасыщенную алифатическую гетероциклическую группу, замещенную или незамещенную 6-10-членную арильную группу или замещенную или незамещенную 5-10-членную ароматическую

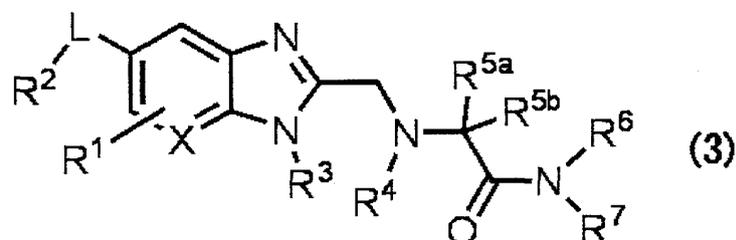
гетероциклическую группу, или R^6 и R^7 необязательно связаны с образованием, вместе с атомом азота, с которым они связаны, замещенного или незамещенного 4-8-членного насыщенного азотсодержащего алифатического гетероцикла или замещенного или незамещенного 5-10-членного ненасыщенного азотсодержащего алифатического гетероцикла (насыщенный или ненасыщенный азотсодержащий алифатический гетероцикл содержит от 0 до 2 атомов кислорода, от 0 до 2 атомов серы и от 1 до 3 атомов азота) (далее в некоторых случаях указано как "соединение (1)") или его фармацевтически приемлемая соль;

[2] соединение в соответствии с пунктом [1], которое представлено следующей формулой (2):



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , L и X имеют значения, определенные в пункте [1] (далее в некоторых случаях указано как "соединение (2)"), или его фармацевтически приемлемая соль;

[3] соединение в соответствии с пунктом [1], которое представлено следующей формулой (3):



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , L и X имеют значения, определенные в [1] (далее в некоторых случаях указано как "соединение (3)"), или его фармацевтически приемлемая соль;

[4] соединение в соответствии с любым из пунктов [1]-[3], где R^2 представляет собой замещенную или незамещенную фенильную группу, или его фармацевтически приемлемая соль;

[5] соединение в соответствии с любым из пунктов [1]-[4], где R^3 представляет собой замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, замещенную или незамещенную 3-8-членную циклоалкильную группу, замещенную или незамещенную 4-8-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу или замещенную или незамещенную 5-10-членную ненасыщенную алифатическую гетероциклическую группу, или его фармацевтически приемлемая соль;

[6] соединение в соответствии с любым из пунктов [1]-[5], где R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой атом водорода, замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, галогеналкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, замещенную или незамещенную 3-8-членную циклоалкильную группу, замещенную или незамещенную 4-8-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу или замещенную или незамещенную 5-10-членную ненасыщенную алифатическую гетероциклическую группу, или R^6 и R^7 необязательно связаны с образованием, вместе с атомом азота, с которым они связаны, замещенного или незамещенного 4-8-членного насыщенного азотсодержащего алифатического гетероцикла или замещенного или незамещенного 5-10-членного ненасыщенного азотсодержащего алифатического гетероцикла (насыщенный или ненасыщенный азотсодержащий алифатический гетероцикл содержит от 0 до 2 атомов кислорода, от 0 до 2 атомов серы и от 1 до 3 атомов азота), или его фармацевтически приемлемая соль;

[7] соединение в соответствии с любым из пунктов [1]-[6], где R^4 представляет собой атом водорода или замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, или его фармацевтически приемлемая соль;

[8] соединение в соответствии с любым из пунктов [1]-[7], где R^{5a} и R^{5b} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, или его фармацевтически приемлемая соль;

[9] соединение в соответствии с любым из пунктов [1]-[8], где X представляет собой атом углерода, или его фармацевтически приемлемая соль;

[10] соединение в соответствии с любым из пунктов [1]-[9], где R^1 представляет собой атом водорода или атом галогена, или его фармацевтически приемлемая соль;

[11] соединение в соответствии с любым из пунктов [1]-[10], где L представляет собой простую связь, или его фармацевтически приемлемая соль;

[12] соединение в соответствии с любым из пунктов [1]-[10], где L представляет собой -O-, или его фармацевтически приемлемая соль;

[13] соединение в соответствии с любым из пунктов [1]-[10], где L представляет собой -CH₂O-, или его фармацевтически приемлемая соль;

[14] N^2 -{[1-(2-этоксиэтил)-6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил} глицинамид,

N^2 -{[1-(2-этоксиэтил)-6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-2-метилаланинамид,

N^2 -{[1-циклопропил-6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

N^2 -{[1-циклобутил-6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

N^2 -{[6-(4-хлорфенокси)-1-(2-этоксиэтил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

N^2 -{[6-(4-фторфенокси)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

N^2 -{[1-(2-этоксиэтил)-6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

N^2 -{[6-(4-фторфенокси)-1-(3-метоксипропил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

N^2 -{[6-(2-хлор-4-фторфенокси)-1-(2-этоксиэтил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

N^2 -{[1-этил-6-(4-метилфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

5 N^2 -{[6-(2,4-дифторфенокси)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

N^2 -{[1-(2-этоксиэтил)-5-фтор-6-(4-фторфенил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

10 N^2 -{[1-этил-5-фтор-6-(4-фторфенил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

N^2 -{[1-(3-метоксипропил)-6-(4-метилфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

N^2 -{[6-(4-метилфенокси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

15 N^2 -{[5-хлор-1-(2-этоксиэтил)-6-(4-фторфенил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид или

N^2 -{[5-хлор-6-(3,4-дифторфенил)-1-(2-этоксиэтил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

20 или фармацевтически приемлемая соль такого соединения;

[15] лекарственное средство, включающее соединение в соответствии с любым из пунктов [1]-[14] или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента;

25 [16] лекарственное средство в соответствии с пунктом [15], которое представляет собой средство для профилактики или лечения невропатической боли, ноцицептивной боли, расстройства мочеиспускания или рассеянного склероза;

[17] ингибитор SNS, включающий соединение в соответствии с любым из пунктов [1]-[14] или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента;

30 [18] фармацевтическая композиция, включающая соединение в соответствии с любым из пунктов [1]-[14] или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Эффект настоящего изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает ингибитор SNS, включающий новое бициклическое соединение или его фармацевтически приемлемую соль. Ингибитор SNS по настоящему изобретению является полезным в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики патологии в общем смысле, в которую вовлечен SNS, и, в частности, применим для пациентов с невропатической болью, ноцицептивной болью, расстройством мочеиспускания, рассеянным склерозом и т.п.

Описание вариантов воплощения

40 В настоящем описании примеры “атома галогена” включают атом фтора, атом хлора, атом брома и атом иода.

“Алкильная группа” означает линейную или разветвленную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, и конкретные примеры включают метильную группу, этильную группу, пропильную группу (1-пропильную группу), изопропильную группу (2-пропильную группу), бутильную группу (1-бутильную группу), втор-бутильную группу (2-бутильную группу), изобутильную группу (2-метил-1-пропильную группу), трет-бутильную группу (2-метил-2-пропильную группу), пентильную группу (1-пентильную группу), гексильную группу (1-гексильную группу) и подобные.

Алкильная группа предпочтительно представляет собой алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода.

“Галогеналкильная группа” означает линейную или разветвленную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, которая замещена одинаковыми или
5 отличными друг от друга 1-5 атомами галогена, и конкретные примеры включают трифторметильную группу, 2,2-дифторэтильную группу, 2,2,2-трифторэтильную группу, 2-хлорэтильную группу, пентафторэтильную группу, 3,3,3-трифторпропильную группу и подобные. Галогеналкильная группа предпочтительно представляет собой галогеналкильную группу с алкильной группой, содержащей от 1 до 4 атомов углерода.

“Алкенильная группа” означает линейную или разветвленную алкенильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода, и конкретные примеры включают винильную группу, 1-пропенильную группу, 2-пропенильную группу, 1-метилвинильную группу, 1-бутенильную группу, 1-этилвинильную группу, 1-метил-2-пропенильную группу, 2-бутенильную группу, 3-бутенильную группу, 2-метил-1-пропенильную группу, 2-метил-
15 2-пропенильную группу, 1-пентенильную группу, 1-гексенильную группу и подобные. Алкенильная группа предпочтительно представляет собой алкенильную группу, содержащую от 2 до 4 атомов углерода.

“Алкинильная группа” означает линейную или разветвленную алкинильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода, и конкретные примеры включают этинильную
20 группу, 1-пропинильную группу, 2-пропинильную группу, 1-бутинильную группу, 1-метил-2-пропинильную группу, 3-бутинильную группу, 1-пентинильную группу, 1-гексинильную группу и подобные. Алкинильная группа предпочтительно представляет собой алкинильную группу, содержащую от 2 до 4 атомов углерода.

“Алкоксигруппа” означает линейную или разветвленную алкоксигруппу, содержащую
25 от 1 до 6 атомов углерода, и конкретные примеры включают метоксигруппу, этоксигруппу, пропоксигруппу, 1-метилэтоксигруппу, бутоксигруппу, 1-метилпропоксигруппу, 2-метилпропоксигруппу, 1,1-диметилэтоксигруппу, пентилоксигруппу, гексиллоксигруппу и подобные. Алкоксигруппа предпочтительно представляет собой алкоксигруппу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода.

“Галогеналкоксигруппа” означает линейную или разветвленную алкоксигруппу, содержащую
30 от 1 до 6 атомов углерода, которая замещена одинаковыми или отличными друг от друга 1-5 атомами галогена, и конкретные примеры включают трифторметоксигруппу, 2,2-дифторэтоксигруппу, 2,2,2-трифторэтоксигруппу, 2-хлорэтоксигруппу, пентафторэтоксигруппу, 3,3,3-трифторпропоксигруппу и подобные. Галогеналкоксигруппа предпочтительно представляет собой галогеналкоксигруппу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода.

“Циклоалкильная группа” означает 3-8-членную моноциклическую или бициклическую циклоалкильную группу, и конкретные примеры включают циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу,
40 циклогексильную группу, циклогептильную группу, циклооктильную группу и подобные. Циклоалкильная группа предпочтительно представляет собой 4-6-членную циклоалкильную группу.

“Циклоалкенильная группа” означает 4-8-членную моноциклическую или бициклическую циклоалкенильную группу, и конкретные примеры включают циклобутенильную группу, циклопентенильную группу, циклогексенильную группу, циклогептенильную группу и циклооктенильную группу. Положение двойной связи на кольце конкретно не ограничено.

Циклоалкенильная группа предпочтительно представляет собой 5- или 6-членную

циклоалкенильную группу.

“Насыщенная алифатическая гетероциклическая группа” означает 4-8-членную моноциклическую или бициклическую насыщенную алифатическую гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома
5 кислорода и атома серы (при условии, что количество атомов кислорода и атомов серы, содержащихся в насыщенном алифатическом гетероцикле, составляет для каждого вида атомов до 2). Положение гетероатома конкретно не ограничено, при условии, что насыщенная алифатическая гетероциклическая группа является химически стабильной. Конкретные примеры включают азетидинильную группу, пирролидинильную группу,
10 пиперидильную группу, пиперидиногруппу, пиперазинильную группу, азепанильную группу, азоканильную группу, тетрагидрофурильную группу, тетрагидроотиенильную группу, тетрагидропиранильную группу, морфолинильную группу, морфолиногруппу, тиоморфолинильную группу, 1,4-диоксанильную группу, 1,2,5-тиадиазинильную группу, 1,4-оксазепанильную группу, 1,4-диазепанильную группу и подобные.

“Ненасыщенная алифатическая гетероциклическая группа” означает 5-10-членную моноциклическую или бициклическую ненасыщенную алифатическую гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 двойных связей и от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы (при условии, что количество атомов кислорода и атомов серы, содержащихся в ненасыщенном
20 алифатическом гетероцикле, составляет для каждого вида атомов до 2). Положения гетероатома и двойной связи конкретно не ограничены, при условии, что ненасыщенная алифатическая гетероциклическая группа является химически стабильной. Конкретные примеры включают пирролинильную группу, имидазолинильную группу, тетрагидроизохинолинильную группу и подобные, и предпочтительными являются 2-
25 пирролинильная группа и 2-имидазолинильная группа.

“Насыщенный азотсодержащий алифатический гетероцикл” означает 4-8-членный моноциклический или бициклический насыщенный алифатический гетероцикл, содержащий, по меньшей мере, один атом азота и необязательно дополнительно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома кислорода и
30 атома серы (при условии, что количество атомов кислорода и атомов серы, содержащихся в насыщенном алифатическом гетероцикле, составляет для каждого вида атомов до 2). Положение гетероатома конкретно не ограничено, при условии, что насыщенный азотсодержащий алифатический гетероцикл является химически стабильным. Конкретные примеры включают азетидиновое кольцо, пирролидиновое
35 кольцо, имидазолидиновое кольцо, пиразолидиновое кольцо, пиперидиновое кольцо, пиперазиновое кольцо, азепановое кольцо, азокановое кольцо, морфолиновое кольцо, тиоморфолиновое кольцо, оксазолидиновое кольцо, тиазолидиновое кольцо и подобные.

“Ненасыщенный азотсодержащий алифатический гетероцикл” означает 4-8-членный моноциклический или бициклический ненасыщенный алифатический гетероцикл, содержащий, по меньшей мере, один атом азота и необязательно дополнительно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома кислорода и
40 атома серы (при условии, что количество атомов кислорода и атомов серы, содержащихся в ненасыщенном алифатическом гетероцикле, составляет для каждого вида атомов до 2). Положение гетероатома конкретно не ограничено, при условии, что ненасыщенный азотсодержащий алифатический гетероцикл является химически стабильным. Конкретные примеры включают пирролиновое кольцо, пиперидиновое
45 кольцо, имидазолиновое кольцо, пиразолиновое кольцо, осазолиновое кольцо, тиазолиновое кольцо, тетрагидрохинолиновое кольцо, тетрагидроизохинолиновое

кольцо и подобные.

“Арильная группа” означает 6-10-членную моноциклическую или бициклическую арильную группу, и конкретные примеры включают фенильную группу, 1-нафтильную группу, 2-нафтильную группу и подобные.

5 “Ароматическая гетероциклическая группа” означает 5-10-членную моноциклическую или бициклическую ароматическую гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы (при условии, что количество атомов кислорода и атомов серы, содержащихся в ароматической гетероциклической группе, составляет для каждого вида атомов до 2). Положение гетероатома конкретно не ограничено, при условии, что ароматическая гетероциклическая группа является химически стабильной. Конкретные примеры включают фурильную группу, тиенильную группу, пиррольную группу, осазолильную группу, изоксазолильную группу, тиазолильную группу, изотиазолильную группу, имидазолильную группу, пиразолильную группу, фуразолильную группу, оксадиазолильную группу, триазолильную группу, пиридинильную группу, пиримидинильную группу, пиразинильную группу, индолильную группу, хинолильную группу, изохинолильную группу, хиназолильную группу, имидазо[2,1-b][1,3] тиазолильную группу и подобные.

10 “Алкилтиогруппа” означает линейную или разветвленную алкилтиогруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, и конкретные примеры включают метилтиогруппу, этилтиогруппу, пропилтиогруппу, 1-метилэтилтиогруппу, бутилтиогруппу, 1-метилпропилтиогруппу, 2-метилпропилтиогруппу, 1,1-диметилэтилтиогруппу, пентилтиогруппу, гексилтиогруппу и подобные. Алкилтиогруппа предпочтительно представляет собой алкилтиогруппу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода.

Примеры алкила в “алкилкарбонильной группе” включают группы, аналогичные определенной выше алкильной группе. Предпочтительные примеры алкилкарбонильной группы включают ацетильную группу, пропионильную группу, бутирильную группу и подобные.

30 “Алкилкарбонилоксигруппа” означает группу, где атом кислорода связан с углеродом карбонила указанной выше “алкилкарбонильной группы”.

Примеры алкила в “алкилсульфонильной группе” включают группы, аналогичные определенной выше “алкильной группе”. Предпочтительные примеры алкилсульфонильной группы включают метилсульфонильную группу, этилсульфонильную группу, пропилсульфонильную группу и подобные.

Примеры алкокси в “алкоксикарбонильной группе” включают группы, аналогичные определенной выше “алкоксигруппе”. Предпочтительные примеры алкоксикарбонильной группы включают метоксикарбонильную группу, этоксикарбонильную группу, пропоксикарбонильную группу, бутоксикарбонильную группу, трет-бутоксикарбонильную группу и подобные.

40 Примеры алкильной группы в “аминогруппе, необязательно замещенной одной алкильной группой или одинаковыми или отличными друг от друга двумя алкильными группами”, “карбамоильной группе, необязательно замещенной одной алкильной группой или одинаковыми или отличными друг от друга двумя алкильными группами” и “сульфамоильной группе, необязательно замещенной одной алкильной группой или одинаковыми или отличными друг от друга двумя алкильными группами” включают группы, аналогичные определенной выше “алкильной группе”.

Предпочтительные примеры “аминогруппы, необязательно замещенной одной

алкильной группой или одинаковыми или отличными друг от друга двумя алкильными группами” включают метиламиногруппу, этиламиногруппу, пропиламиногруппу, диметиламиногруппу, диэтиламиногруппу, метилэтиламиногруппу и подобные.

Предпочтительные примеры “карбамоильной группы, необязательно замещенной одной алкильной группой или одинаковыми или отличными друг от друга двумя алкильными группами” включают метилкарбамоильную группу, этилкарбамоильную группу, пропилкарбамоильную группу, изопропилкарбамоильную группу, диметилкарбамоильную группу, диэтилкарбамоильную группу, метилэтилкарбамоильную группу и подобные.

Предпочтительные примеры “сульфамоильной группы, необязательно замещенной одной алкильной группой или одинаковыми или отличными друг от друга двумя алкильными группами” включают метилсульфамоильную группу, этилсульфамоильную группу, пропилсульфамоильную группу, диметилсульфамоильную группу, диэтилсульфамоильную группу, метилэтилсульфамоильную группу и подобные.

Примеры “алкоксикарбонильной группы” в “амидиногруппе, необязательно замещенной одной алкоксикарбонильной группой или одинаковыми или отличными друг от друга двумя алкоксикарбонильными группами” включают группы, аналогичные определенной выше “алкоксикарбонильной группе”. Предпочтительные примеры “амидиногруппы, необязательно замещенной одной алкоксикарбонильной группой или одинаковыми или отличными друг от друга двумя алкоксикарбонильными группами” включают метоксикарбониламидиногруппу, этоксикарбониламидиногруппу, пропоксикарбониламидиногруппу и подобные.

Арильная группа в “арилоксигруппе”, “арилкарбонильной группе” и “арилсульфонильной группе” имеет значение, определенное для указанной выше “арильной группы”.

Ароматическая гетероциклическая группа в “ароматической гетероциклилоксигруппе”, “ароматической гетероциклилкарбонильной группе” и “ароматической гетероциклилсульфонильной группе” имеет значение, определенное для указанной выше “ароматической гетероциклической группы”.

Заместитель для “алкильной группы”, “алкенильной группы” и “алкинильной группы” выбран из группы, включающей указанные далее (i)-(v), и могут присутствовать одинаковые или отличные друг от друга заместители:

- (i) атом галогена, гидроксильная группа, карбоксильная группа и цианогруппа;
- (ii) замещенная или незамещенная аминогруппа, замещенная или незамещенная карбамоильная группа и замещенная или незамещенная сульфоамильная группа;
- (iii) алкоксигруппа, галогеналкоксигруппа, алкилкарбонильная группа, алкилкарбонилксигруппа, алкоксикарбонильная группа, алкилтиогруппа и алкилсульфонильная группа

[эти группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, гидроксильной группы, карбоксильной группы, аминогруппы, необязательно замещенной одной алкильной группой или одинаковыми или отличными друг от друга двумя алкильными группами, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкоксикарбонильной группы, необязательно замещенной арильной группы и необязательно замещенной ароматической гетероциклической группы. Примеры заместителя для арильной группы и ароматической гетероциклической группы включают атом галогена, гидроксильную группу, карбоксильную группу, алкильную группу, галогеналкильную группу, алкоксигруппу, галогеналкоксигруппу, алкоксикарбонильную группу, нитрогруппу, цианогруппу и карбамоильную группу];

(iv) циклоалкильная группа, циклоалкенильная группа и насыщенная или ненасыщенная алифатическая гетероциклическая группа

[Эти группы обязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, гидроксильной группы, карбоксильной группы, оксогруппы, тиоксогруппы, аминогруппы, обязательно замещенной одной алкильной группой или одинаковыми или отличными друг от друга двумя алкильными группами, карбамоильной группы, обязательно замещенной одной алкильной группой или одинаковыми или отличными друг от друга двумя алкильными группами, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, обязательно замещенной алкоксикарбонильной группы, обязательно замещенной алкилкарбонильной группы, обязательно замещенной алкилсульфонильной группы, обязательно замещенной алкильной группы, обязательно замещенной арильной группы и обязательно замещенной ароматической гетероциклической группы. Примеры заместителя для алкоксикарбонильной группы, алкилкарбонильной группы, алкилсульфонильной группы и алкильной группы включают атом галогена, гидроксильную группу, карбоксильную группу, алкоксигруппу, галогеналкоксигруппу и карбамоильную группу. Примеры заместителя для арильной группы и ароматической гетероциклической группы включают атом галогена, гидроксильную группу, карбоксильную группу, алкильную группу, галогеналкильную группу, алкоксигруппу, галогеналкоксигруппу, алкоксикарбонильную группу, нитрогруппу, цианогруппу и карбамоильную группу];

(v) арильная группа, ароматическая гетероциклическая группа, арилоксигруппа, ароматическая гетероциклилоксигруппа, арилкарбонильная группа, ароматическая гетероциклилкарбонильная группа, арилсульфонильная группа и ароматическая гетероциклилсульфонильная группа

[Эти группы обязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, гидроксильной группы, карбоксильной группы, замещенной или незамещенной аминогруппы, замещенной или незамещенной карбамоильной группы, замещенной или незамещенной сульфоамильной группы, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкоксикарбонильной группы, обязательно замещенной алкильной группы, обязательно замещенной арильной группы и обязательно замещенной ароматической гетероциклической группы. Примеры заместителя для алкильной группы включают атом галогена, гидроксильную группу, карбоксильную группу, алкоксигруппу и галогеналкоксигруппу. Примеры заместителя для арильной группы и ароматической гетероциклической группы включают атом галогена, гидроксильную группу, карбоксильную группу, алкильную группу, галогеналкильную группу, алкоксигруппу, галогеналкоксигруппу, алкоксикарбонильную группу, нитрогруппу, цианогруппу и карбамоильную группу].

Заместитель для “циклоалкильной группы”, “циклоалкенильной группы”, “насыщенной алифатической гетероциклической группы”, “ненасыщенной алифатической гетероциклической группы”, “насыщенного азотсодержащего алифатического гетероцикла” и “ненасыщенного азотсодержащего алифатического гетероцикла” представляет собой один заместитель или одинаковые или отличные друг от друга два или более заместителей, которые выбраны из группы, включающей указанные ниже (vi)-(x):

(vi) атом галогена, гидроксильная группа, карбоксильная группа, цианогруппа, оксогруппа, тиоксогруппа и амидиногруппа, обязательно замещенная одной алкоксикарбонильной группой или одинаковыми или отличными друг от друга двумя алкоксикарбонильными группами;

(vii) замещенная или незамещенная аминогруппа, замещенная или незамещенная карбамоильная группа и замещенная или незамещенная сульфоамильная группа;

(viii) алкильная группа, галогеналкильная группа, алкоксигруппа, галогеналкоксигруппа, алкилкарбонильная группа, алкилкарбонилкоксигруппа, алкоксикарбонильная группа, алкилтиогруппа и алкилсульфонильная группа

[Эти группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, гидроксильной группы, карбоксильной группы, карбамоильной группы, необязательно замещенной одной алкильной группой или одинаковыми или отличными друг от друга двумя алкильными группами, алкоксигруппы, необязательно замещенной алкоксигруппой(группами) и/или карбамоильной группой(группами), галогеналкоксигруппы, алкилтиогруппы, алкоксикарбонильной группы, необязательно замещенной арилоксигруппы, необязательно замещенной ароматической гетероциклоксигруппы, необязательно замещенной арильной группы, необязательно замещенной ароматической гетероциклической группы и необязательно замещенной аминогруппы. Примеры заместителя для арилоксигруппы, ароматической гетероциклоксигруппы, арильной группы и ароматической гетероциклической группы включают атом галогена, гидроксильную группу, карбоксильную группу, алкильную группу, галогеналкильную группу, алкоксигруппу, галогеналкоксигруппу, алкоксикарбонильную группу, нитрогруппу, цианогруппу и карбамоильную группу. Примеры заместителя для аминогруппы включают необязательно замещенную алкильную группу, необязательно замещенную алкилкарбонильную группу, необязательно замещенную алкилсульфонильную группу и карбамоильную группу, необязательно замещенную одной алкильной группой или одинаковыми или отличными друг от друга двумя алкильными группами. Примеры заместителя для алкильной группы в алкильной группе, алкилкарбонильной группе, алкилсульфонильной группе и карбамоильной группе включают атом галогена, гидроксильную группу, карбоксильную группу, алкоксигруппу, галогеналкоксигруппу и карбамоильную группу];

(ix) циклоалкильная группа, циклоалкенильная группа и насыщенная или ненасыщенная алифатическая гетероциклическая группа

[Эти группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, гидроксильной группы, карбоксильной группы, оксогруппы, тиоксогруппы, аминогруппы, необязательно замещенной одной алкильной группой или одинаковыми или отличными друг от друга двумя алкильными группами, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкоксикарбонильной группы, необязательно замещенной алкильной группы, необязательно замещенной арильной группы и необязательно замещенной ароматической гетероциклической группы. Примеры заместителя для алкильной группы включают атом галогена, гидроксильную группу, карбоксильную группу, алкоксигруппу и галогеналкоксигруппу. Примеры заместителя для арильной группы и ароматической гетероциклической группы включают атом галогена, гидроксильную группу, карбоксильную группу, алкильную группу, галогеналкильную группу, алкоксигруппу, галогеналкоксигруппу, алкоксикарбонильную группу, нитрогруппу, цианогруппу и карбамоильную группу];

(x) арильная группа, ароматическая гетероциклическая группа, арилоксигруппа, ароматическая гетероциклоксигруппа, арилкарбонильная группа, ароматическая гетероциклкарбонильная группа, арилсульфонильная группа и ароматическая гетероциклсульфонильная группа

[Эти группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями,

выбранными из атома галогена, гидроксильной группы, карбоксильной группы, цианогруппы, замещенной или незамещенной аминогруппы, замещенной или незамещенной карбамоильной группы, замещенной или незамещенной сульфоамойльной группы, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкоксикарбонильной группы, 5
необязательно замещенной алкильной группы, необязательно замещенной арильной группы и необязательно замещенной ароматической гетероциклической группы. Примеры заместителя для алкильной группы включают атом галогена, гидроксильную группу, карбоксильную группу, алкоксигруппу и галогеналкоксигруппу. Примеры заместителя для арильной группы и ароматической гетероциклической группы включают 10
атом галогена, гидроксильную группу, карбоксильную группу, алкильную группу, галогеналкильную группу, алкоксигруппу, галогеналкоксигруппу, алкоксикарбонильную группу, нитрогруппу, цианогруппу и карбамоильную группу].

Заместитель для “фенильной группы”, “арильной группы” и “ароматической гетероциклической группы” представляет собой 1-5 заместителей, выбранных из группы, 15
включающей указанные ниже (xi)-(xv):

(xi) атом галогена, гидроксильная группа, карбоксильная группа, цианогруппа, нитрогруппа, метилendiоксигруппа, этилендиоксигруппа и $-(CH_2)_n-$ (n представляет собой целое число, имеющее значение от 3 до 5);

(xii) замещенная или незамещенная аминогруппа, замещенная или незамещенная 20
карбамоильная группа и замещенная или незамещенная сульфоамойльная группа;

(xiii) алкильная группа, галогеналкильная группа, алкенильная группа, алкинильная группа, алкоксигруппа, галогеналкоксигруппа, алкилкарбонильная группа, алкилкарбонилксигруппа, алкоксикарбонильная группа, алкилтиогруппа и алкилсульфонильная группа

[эти группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, 25
выбранными из атома галогена, гидроксильной группы, карбоксильной группы, аминогруппы, необязательно замещенной одной алкильной группой или одинаковыми или отличными друг от друга двумя алкильными группами, необязательно замещенной алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкоксикарбонильной группы, необязательно 30
замещенной арильной группы и необязательно замещенной ароматической гетероциклической группы. Примеры заместителя для алкоксигруппы, арильной группы и ароматической гетероциклической группы включают атом галогена, гидроксильную группу, карбоксильную группу, алкильную группу, галогеналкильную группу, алкоксигруппу, галогеналкоксигруппу, алкоксикарбонильную группу, нитрогруппу, 35
цианогруппу и карбамоильную группу];

(xiv) циклоалкильная группа, циклоалкенильная группа и насыщенная или ненасыщенная алифатическая гетероциклическая группа

[эти группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, 40
выбранными из атома галогена, гидроксильной группы, карбоксильной группы, оксогруппы, тиоксогруппы, аминогруппы, необязательно замещенной одной алкильной группой или одинаковыми или отличными друг от друга двумя алкильными группами, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкоксикарбонильной группы, необязательно замещенной алкильной группы, необязательно замещенной арильной группы и необязательно замещенной ароматической гетероциклической группы. Примеры 45
заместителя для алкильной группы включают атом галогена, гидроксильную группу, карбоксильную группу, алкоксигруппу и галогеналкоксигруппу. Примеры заместителя для арильной группы и ароматической гетероциклической группы включают атом галогена, гидроксильную группу, карбоксильную группу, алкильную группу,

галогеналкильную группу, алкоксигруппу, галогеналкоксигруппу, алкоксикарбонильную группу, нитрогруппу, цианогруппу и карбамоильную группу];

(xv) арильная группа, ароматическая гетероциклическая группа, арилоксигруппа, ароматическая гетероциклилоксигруппа, арилкарбонильная группа, ароматическая гетероциклилкарбонильная группа, арилсульфонильная группа и ароматическая гетероциклилсульфонильная группа

[Эти группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, гидроксильной группы, карбоксильной группы, замещенной или незамещенной аминогруппы, замещенной или незамещенной карбамоильной группы, замещенной или незамещенной сульфоамойльной группы, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкоксикарбонильной группы, необязательно замещенной алкильной группы, необязательно замещенной арильной группы и необязательно замещенной ароматической гетероциклической группы. Примеры заместителя для алкильной группы включают атом галогена, гидроксильную группу, карбоксильную группу, алкоксигруппу и галогеналкоксигруппу. Примеры заместителя для арильной группы и ароматической гетероциклической группы включают атом галогена, гидроксильную группу, карбоксильную группу, алкильную группу, галогеналкильную группу, алкоксигруппу, галогеналкоксигруппу, алкоксикарбонильную группу, нитрогруппу, цианогруппу и карбамоильную группу].

Заместитель для “аминогруппы”, “карбамоильной группы” и “сульфоамойльной группы” представляет собой один заместитель или одинаковые или отличные друг от друга два заместителя, которые выбраны из группы, включающей указанные ниже (xvi)-(xviii):

(xvi) алкильная группа, галогеналкильная группа, алкенильная группа, алкинильная группа, алкилкарбонильная группа, алкилсульфонильная группа и алкоксикарбонильная группа

[Эти группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, гидроксильной группы, карбоксильной группы, аминогруппы, необязательно замещенной одной алкильной группой или одинаковыми или отличными друг от друга двумя алкильными группами, карбамоильной группы, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкоксикарбонильной группы, насыщенной или ненасыщенной алифатической гетероциклической группы, необязательно замещенной арильной группы и необязательно замещенной ароматической гетероциклической группы. Примеры заместителя для арильной группы и ароматической гетероциклической группы включают атом галогена, гидроксильную группу, карбоксильную группу, алкильную группу, галогеналкильную группу, алкоксигруппу, галогеналкоксигруппу, алкоксикарбонильную группу, нитрогруппу, цианогруппу и карбамоильную группу];

(xvii) циклоалкильная группа, циклоалкенильная группа, и насыщенная или ненасыщенная алифатическая гетероциклическая группа

[Эти группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, гидроксильной группы, карбоксильной группы, оксогруппы, тиоксогруппы, аминогруппы, необязательно замещенной одной алкильной группой или одинаковыми или отличными друг от друга двумя алкильными группами, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкоксикарбонильной группы, необязательно замещенной алкильной группы, необязательно замещенной арильной группы и необязательно замещенной ароматической гетероциклической группы. Примеры заместителя для алкильной группы включают атом галогена, гидроксильную группу,

карбоксыльную группу, алкоксигруппу и галогеналкоксигруппу. Примеры заместителя для арильной группы и ароматической гетероциклической группы включают атом галогена, гидроксыльную группу, карбоксыльную группу, алкильную группу, галогеналкильную группу, алкоксигруппу, галогеналкоксигруппу,

5 алкоксикарбонильную группу, нитрогруппу, цианогруппу и карбамоильную группу];
(xviii) арильная группа, ароматическая гетероциклическая группа, арилкарбонильная группа, ароматическая гетероциклическая карбонильная группа, арилсульфонильная группа и ароматическая гетероциклическая сульфонильная группа

[эти группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, 10
выбранными из атома галогена, гидроксильной группы, карбоксыльной группы, аминогруппы, необязательно замещенной одной алкильной группой или одинаковыми или отличными друг от друга двумя алкильными группами, карбамоильной группы, необязательно замещенной одной алкильной группой или одинаковыми или отличными друг от друга двумя алкильными группами, сульфоамонийной группы, необязательно 15
замещенной одной алкильной группой или одинаковыми или отличными друг от друга двумя алкильными группами, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкоксикарбонильной группы, необязательно замещенной алкильной группы, необязательно замещенной арильной группы и необязательно замещенной ароматической гетероциклической группы. Примеры заместителя для алкильной группы 20
включают атом галогена, гидроксильную группу, карбоксыльную группу, алкоксигруппу и галогеналкоксигруппу. Примеры заместителя для арильной группы и ароматической гетероциклической группы включают атом галогена, гидроксильную группу, карбоксыльную группу, алкильную группу, галогеналкильную группу, алкоксигруппу, галогеналкоксигруппу, алкоксикарбонильную группу, нитрогруппу, цианогруппу и 25
карбамоильную группу].

Кроме того, два заместителя для “аминогруппы”, “карбамоильной группы” или “сульфоамонийной группы” необязательно связаны с образованием, вместе со смежным атомом азота, 5-10-членного азотсодержащего алифатического гетероцикла.

Примеры азотсодержащего алифатического гетероцикла включают пирролидиновое 30
кольцо, пиперидиновое кольцо, азепановое кольцо, азокановое кольцо, пиперазиновое кольцо, морфолиновое кольцо, тиоморфолиновое кольцо и тетрагидроизохинолиновое кольцо. Кроме того, азотсодержащий алифатический гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксильной группы, карбоксыльной группы, необязательно замещенной алкильной группы, 35
галогеналкильной группы, алкоксигруппы и галогеналкоксигруппы. Примеры заместителя для алкильной группы включают атом галогена, гидроксильную группу, карбоксыльную группу, алкоксигруппу, галогеналкоксигруппу и карбамоильную группу.

В соединении по настоящему изобретению, представленном формулой (1), каждая 40
из групп предпочтительно определена следующим образом.

R^1 представляет собой атом водорода, атом галогена, алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, галогеналкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, или 45
галогеналкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, предпочтительно представляет собой атом водорода, атом галогена, алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода или галогеналкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, более предпочтительно атом водорода, атом галогена или алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, более предпочтительно атом водорода или

атом галогена, особенно предпочтительно атом водорода. R^1 может присутствовать на бензольном кольце или пиридиновом кольце в любом замещаемом положении.

Конкретные примеры R^1 включают атом водорода, атом фтора, атом хлора, метильную группу, этильную группу, пропильную группу, трифторметильную группу и подобные. Из них предпочтительными являются атом водорода, атом фтора и атом хлора и более предпочтительным является атом водорода.

L представляет собой простую связь, -O- или $-CH_2O-$, предпочтительно простую связь или -O-, более предпочтительно -O-. L может присутствовать на бензольном кольце или пиридиновом кольце в любом замещаемом положении. Когда L представляет собой $-CH_2O-$, атом кислорода группы $-CH_2O-$ связан с бензольным кольцом или пиридиновым кольцом, и метиленовая цепь связана с R^2 .

R^2 представляет собой замещенную или незамещенную 6-10-членную арильную группу или замещенную или незамещенную 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу, предпочтительно замещенную или незамещенную 6-10-членную арильную группу, более предпочтительно замещенную или незамещенную фенильную группу.

Предпочтительные примеры заместителя арильной группы или ароматической

гетероциклической группы для R^2 включают атом галогена, замещенную или незамещенную алкильную группу (предпочтительно незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода), галогеналкильную группу (предпочтительно галогеналкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода), алкоксигруппу (предпочтительно алкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода), галогеналкоксигруппу (предпочтительно галогеналкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода), цианогруппу и подобные, в частности атом фтора, атом хлора, метильную группу, этильную группу, изопропильную группу, трет-бутильную группу, трифторметильную группу, трифторметоксигруппу, метоксигруппу, этоксигруппу, цианогруппу и подобные. Из них предпочтительными являются атом фтора, метильная группа и трифторметоксигруппа.

Конкретные примеры замещенной или незамещенной арильной группы для R^2 включают фенильную группу и фенильную группу, замещенную предпочтительным заместителем(заместителями) для описанной выше арильной группы, и подобные.

Конкретные примеры ароматической гетероциклической группы для R^2 включают пиридинильную группу, фурильную группу, тиенильную группу, пиримидинильную группу, пиразинильную группу и подобные. Из них предпочтительными являются пиридинильная группа и фурильная группа.

R^3 представляет собой замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, замещенную или незамещенную алкенильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода, замещенную или незамещенную алкинильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода, замещенную или незамещенную 3-8-членную циклоалкильную группу, замещенную или незамещенную 4-8-членную циклоалкенильную группу, замещенную или незамещенную 4-8-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу или замещенную или незамещенную 5-10-членную ненасыщенную алифатическую гетероциклическую группу, предпочтительно замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, замещенную или незамещенную 3-8-членную циклоалкильную

группу, замещенную или незамещенную 4-8-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу или замещенную или незамещенную 5-10-членную ненасыщенную алифатическую гетероциклическую группу, более предпочтительно замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, замещенную или незамещенную 3-8-членную циклоалкильную группу или замещенную или незамещенную 4-8-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу, еще более предпочтительно замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, или замещенную или незамещенную 3-8-членную циклоалкильную группу.

Предпочтительные примеры заместителя для алкильной группы для R^3 включают гидроксильную группу, алкоксигруппу (предпочтительно алкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода), 4-8-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу и подобные, в частности гидроксильную группу, метоксигруппу, этоксигруппу, изопропоксигруппу, тетрагидрофурильную группу, тетрагидропиранильную группу и подобные.

Предпочтительные примеры заместителя для насыщенной алифатической гетероциклической группы для R^3 включают алкилкарбонильную группу, алкоксикарбонильную группу, алкилсульфонильную группу, моно-алкилкарбамоильную группу (алкильная группа предпочтительно содержит от 1 до 6 атомов углерода) и подобные, в частности ацетильную группу, трет-бутоксикарбонильную группу, метилсульфонильную группу, изопропилкарбамоильную группу и подобные.

Конкретные примеры R^3 включают этильную группу, изопропильную группу, циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу, метоксиэтильную группу, этоксиэтильную группу, изопропоксиэтильную группу, гидроксиэтильную группу, метоксипропильную группу, этоксипропильную группу, гидроксипропильную группу, тетрагидропиранильную группу, тетрагидрофурильную группу, 2,2-диметил-2-гидроксиэтильную группу, тетрагидропиранилметильную группу, тетрагидрофурилметильную группу, 4-пиперидильную группу, 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ильную группу, 1-изопропилкарбамоилпиперидин-4-ильную группу, 1-ацетилпиперидин-4-ильную группу, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ильную группу и подобные. Более предпочтительно R^3 представляет собой циклобутильную группу, 2-этоксиэтильную группу или этильную группу.

R^4 представляет собой атом водорода, замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, или замещенную или незамещенную 3-8-членную циклоалкильную группу, предпочтительно атом водорода, или замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, более предпочтительно атом водорода.

Предпочтительные примеры заместителя для алкильной группы и циклоалкильной группы для R^4 включают атом галогена, гидроксильную группу, алкоксигруппу (предпочтительно алкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода), 4-8-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу и подобные, в частности атом фтора, атом хлора, гидроксильную группу, метоксигруппу, этоксигруппу, тетрагидрофурильную группу, тетрагидропиранильную группу и подобные.

Конкретные примеры R^4 включают атом водорода, метильную группу, циклопропильную группу и подобные. Из них предпочтительными являются атом водорода и метильная группа и более предпочтительным является атом водорода.

R^{5a} и R^{5b} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, или R^4 и R^{5a} необязательно связаны с образованием, вместе с атомом азота, с которым связан R^4 , 4-8-членного насыщенного азотсодержащего алифатического гетероцикла (в этом случае R^{5b} представляет собой атом водорода), предпочтительно каждый независимо представляет собой атом водорода, или замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. Предпочтительные примеры заместителя для алкильной группы для R^{5a} или R^{5b} включают атом галогена, гидроксильную группу, алкоксигруппу (предпочтительно алкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода), 4-8-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу и подобные, в частности атом фтора, атом хлора, гидроксильную группу, метоксигруппу, этоксигруппу, тетрагидрофурильную группу, тетрагидропиранильную группу и подобные.

Конкретные примеры R^{5a} и R^{5b} включают, каждый независимо, атом водорода, метильную группу, этильную группу и изопропильную группу (предпочтительно R^{5a} представляет собой атом водорода, метильную группу, этильную группу или изопропильную группу, и R^{5b} представляет собой метильную группу, этильную группу или изопропильную группу). Из них предпочтительными являются атом водорода и метильная группа (предпочтительно R^{5a} представляет собой атом водорода, и R^{5b} представляет собой метильную группу).

Когда R^{5a} и R^{5b} являются отличными друг от друга, атом углерода, с которым они связаны, представляет собой асимметрический атом углерода, и пространственная конфигурация предпочтительно представляет собой S-конфигурацию, принимая во внимание такие аспекты, как доступность исходных веществ.

Конкретные примеры 4-8-членного насыщенного азотсодержащего алифатического гетероцикла, образованного R^4 и R^{5a} , которые связаны друг с другом, вместе с атомом азота, с которым связан R^4 , включают азетидиновое кольцо, пирролидиновое кольцо, пиперидиновое кольцо и подобные. Из них пирролидиновое кольцо является предпочтительным.

R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой атом водорода, замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, галогеналкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, замещенную или незамещенную алкенильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода, замещенную или незамещенную алкинильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода, замещенную или незамещенную 3-8-членную циклоалкильную группу, замещенную или незамещенную 4-8-членную циклоалкенильную группу, замещенную или незамещенную 4-8-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу, замещенную или незамещенную 5-10-членную ненасыщенную алифатическую гетероциклическую группу, замещенную или незамещенную 6-10-членную арильную группу или замещенную или незамещенную 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу, или R^6 и R^7 необязательно связаны с образованием, вместе с атомом азота, с которым они связаны, замещенного или незамещенного 4-8-членного насыщенного азотсодержащего алифатического гетероцикла или замещенного или

незамещенного 5-10-членного ненасыщенного азотсодержащего алифатического гетероцикла (насыщенный или ненасыщенный азотсодержащий алифатический гетероцикл содержит от 0 до 2 атомов кислорода, от 0 до 2 атомов серы и от 1 до 3 атомов азота), предпочтительно каждый независимо представляет собой атом водорода, замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, галогеналкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, замещенную или незамещенную 3-8-членную циклоалкильную группу, замещенную или незамещенную 4-8-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу или замещенную или незамещенную 5-10-членную ненасыщенную алифатическую гетероциклическую группу, более предпочтительно каждый независимо представляет собой атом водорода или замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, более предпочтительно атом водорода.

Предпочтительные примеры заместителя для алкильной группы для R^6 или R^7 включают гидроксильную группу, алкоксигруппу (предпочтительно алкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода), 4-8-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу и подобные, в частности гидроксильную группу, метоксигруппу, этоксигруппу, тетрагидрофурильную группу, тетрагидропиранильную группу, пирролидинильную группу, пиперидильную группу, пиперидиногруппу, пиперазинильную группу, морфолиногруппу и подобные. Конкретные примеры замещенной алкильной группы для R^6 или R^7 включают метоксиэтильную группу, 2,2-диметил-2-гидроксиэтильную группу, морфолиноэтильную группу и подобные.

Предпочтительные конкретные примеры R^6 или R^7 включают атом водорода, метильную группу, этильную группу, изопропильную группу и подобные. Из них предпочтительными являются атом водорода и метильная группа, и более предпочтительным является атом водорода.

Конкретные примеры замещенного или незамещенного 4-8-членного насыщенного азотсодержащего алифатического гетероцикла и замещенного или незамещенного 5-10-членного ненасыщенного азотсодержащего алифатического гетероцикла, которые образованы R^6 и R^7 , которые связаны друг с другом, вместе с атомом азота, с которым они связаны, включают морфолиновое кольцо, пирролидиновое кольцо, пиперидиновое кольцо, пиперазиновое кольцо и подобные. Из них предпочтительными являются морфолиновое кольцо и пиперазиновое кольцо.

Предпочтительные примеры заместителя для указанных выше насыщенного азотсодержащего алифатического гетероцикла и ненасыщенного азотсодержащего алифатического гетероцикла включают оксогруппу, цианогруппу, галогеналкильную группу (предпочтительно галогеналкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода) и подобные. Из них предпочтительными являются оксогруппа, цианогруппа и трифторметильная группа.

Предпочтительные примеры соединения (1) включают следующие соединения и их фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительные варианты воплощения включают соединение, где

R^1 представляет собой атом водорода или атом галогена,

L представляет собой простую связь или $-O-$,

R^2 представляет собой замещенную или незамещенную фенильную группу,

X представляет собой атом углерода,

R^3 представляет собой замещенную или незамещенную алкильную группу,

содержащую от 1 до 6 атомов углерода, замещенную или незамещенную 3-8-членную циклоалкильную группу, замещенную или незамещенную 4-8-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу или замещенную или незамещенную 5-10-членную ненасыщенную алифатическую гетероциклическую группу,

5 R^4 представляет собой атом водорода или замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода,

R^{5a} и R^{5b} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, и

10 R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой атом водорода, замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, галогеналкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, замещенную или незамещенную 3-8-членную циклоалкильную группу, замещенную или незамещенную 4-8-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу или замещенную или незамещенную 5-10-членную ненасыщенную алифатическую гетероциклическую группу, или

R^6 и R^7 необязательно связаны с образованием, вместе с атомом азота, с которым они связаны, замещенного или незамещенного 4-8-членного насыщенного азотсодержащего алифатического гетероцикла или замещенного или незамещенного 5-10-членного ненасыщенного азотсодержащего алифатического гетероцикла (насыщенный или ненасыщенный азотсодержащий алифатический гетероцикл содержит от 0 до 2 атомов кислорода, от 0 до 2 атомов серы и от 1 до 3 атомов азота).

Другие предпочтительные варианты воплощения включают соединение, где

25 R^1 представляет собой атом водорода, атом галогена или алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода,

L представляет собой простую связь или -O-,

30 R^2 представляет собой замещенную или незамещенную 6-10-членную арильную группу (заместитель предпочтительно представляет собой атом галогена, алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода или галогеналкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, более предпочтительно атом фтора, метильную группу или трифторметоксигруппу),

X представляет собой атом углерода,

35 R^3 представляет собой замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода (заместитель предпочтительно представляет собой гидроксильную группу, алкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, или 4-8-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу, более предпочтительно гидроксильную группу, метоксигруппу, этоксигруппу, изопропоксигруппу, тетрагидрофурильную группу или тетрагидропиранильную группу),

40 замещенную или незамещенную 3-8-членную циклоалкильную группу (предпочтительно незамещенную 3-8-членную циклоалкильную группу), замещенную или незамещенную 4-8-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу (предпочтительно незамещенную 4-8-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу) или замещенную или незамещенную 5-10-членную ненасыщенную алифатическую гетероциклическую группу (предпочтительно незамещенную 5-10-членную

45 ненасыщенную алифатическую гетероциклическую группу),

R^4 представляет собой атом водорода или замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода (предпочтительно незамещенную

алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода),

R^{5a} и R^{5b} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода (предпочтительно незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода), и

R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой атом водорода или замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода (предпочтительно незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода).

Из них соединение, где

R^1 представляет собой атом водорода или атом галогена,

L представляет собой простую связь или -O-,

R^2 представляет собой замещенную или незамещенную фенильную группу (заместитель предпочтительно представляет собой атом галогена, алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, или галогеналкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, более предпочтительно атом фтора, метильную группу или трифторметоксигруппу),

X представляет собой атом углерода,

R^3 представляет собой замещенную или незамещенную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода (заместитель предпочтительно представляет собой гидроксильную группу, алкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, или 4-8-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу, более предпочтительно гидроксильную группу, метоксигруппу, этоксигруппу, изопропоксигруппу, тетрагидрофурильную группу или тетрагидропиранильную группу), или замещенную или незамещенную 3-8-членную циклоалкильную группу (предпочтительно незамещенную 3-8-членную циклоалкильную группу),

R^4 представляет собой атом водорода или метильную группу,

R^{5a} и R^{5b} , каждый независимо, представляют собой атом водорода, метильную группу, этильную группу или изопропильную группу (предпочтительно R^{5a} представляет собой атом водорода, метильную группу, этильную группу или изопропильную группу и R^{5b} представляет собой метильную группу, этильную группу или изопропильную группу), и

R^6 и R^7 представляет собой атом водорода, является предпочтительным, и соединение, где

R^1 представляет собой атом водорода,

L представляет собой -O-,

R^2 представляет собой замещенную или незамещенную фенильную группу (заместитель предпочтительно представляет собой атом галогена, алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, или галогеналкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, более предпочтительно атом фтора, метильную группу или трифторметоксигруппу),

X представляет собой атом углерода,

R^3 представляет собой замещенную или незамещенную алкильную группу,

содержащую от 1 до 6 атомов углерода (заместитель предпочтительно представляет собой гидроксильную группу, алкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, или 4-8-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу, более предпочтительно гидроксильную группу, метоксигруппу, этоксигруппу, изопропоксигруппу, тетрагидрофурильную группу или тетрагидропиранильную группу), или замещенную или незамещенную 3-8-членную циклоалкильную группу (предпочтительно незамещенную 3-8-членную циклоалкильную группу),

R^4 представляет собой атом водорода или метильную группу,

R^{5a} и R^{5b} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или метильную группу (предпочтительно R^{5a} представляет собой атом водорода и R^{5b} представляет собой метильную группу), и

R^6 и R^7 представляет собой атом водорода, является более предпочтительным.

Соединение по настоящему изобретению предпочтительно представляет собой соединение (2), или соединение (3), или его фармацевтически приемлемую соль, более предпочтительно соединение (2) или его фармацевтически приемлемую соль.

Предпочтительные конкретные примеры включают следующие соединения и их фармацевтически приемлемые соли.

Конкретные примеры включают соединение, где

R^1 представляет собой

- (1) атом водорода,
- (2) атом галогена (предпочтительно атом фтора, атом хлора),
- (3) C_{1-6} алкильную группу (предпочтительно метил) или
- (4) C_{1-6} галогеналкильную группу (предпочтительно трифторметил),

L представляет собой

- (1) простую связь,
- (2) -O- или
- (3) $-CH_2O-$,

R^2 представляет собой

(1) C_{6-10} арильную группу (C_{6-10} арильная группа необязательно является конденсированной с C_{3-6} циклопропаном) (предпочтительно фенил, инданил, более предпочтительно фенил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

- (a) атома галогена (предпочтительно атома фтора, атома хлора),
- (b) C_{1-6} алкильной группы (предпочтительно метила, этила, изопропила, трет-бутила),
- (c) C_{1-6} галогеналкильной группы (предпочтительно трифторметила),
- (d) C_{1-6} алкоксигруппы (предпочтительно метокси, этокси),
- (e) C_{1-6} галогеналкоксигруппы (предпочтительно трифторметокси) и
- (f) цианогруппы или

(2) 5-10-членной ароматической гетероциклической группы (предпочтительно 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группы, более предпочтительно пиридила, фурила),

X представляет собой атом углерода или атом азота,

R^3 представляет собой

(1) C₁₋₆ алкильную группу (предпочтительно метил, этил, пропил, изопропил, изобутил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

(a) C₁₋₆ алкоксигруппы (предпочтительно метокси, этокси, изопропокси),

(b) 4-8-членной насыщенной алифатической гетероциклической группы (предпочтительно 5- или 6-членной насыщенной алифатической гетероциклической группы, более предпочтительно тетрагидропиранила, тетрагидрофурила), и

(c) гидроксильную группу,

(2) C₃₋₈ циклоалкильную группу (предпочтительно циклопропил, циклобутил, циклопентил) или

(3) 4-8-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу (предпочтительно 5- или 6-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу, более предпочтительно тетрагидропиранил, пиперидил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

(a) C₁₋₆ алкил-карбонильной группы (предпочтительно ацетил),

(b) C₁₋₆ алкокси-карбонильной группы (предпочтительно трет-бутоксикарбонил),

(c) C₁₋₆ алкилсульфонильной группы (предпочтительно метилсульфонил), и

(d) карбамоильной группы, необязательно моно- или ди-замещенной C₁₋₆ алкильной группой(группами) (предпочтительно изопропил),

R⁴ представляет собой

(1) атом водорода или

(2) C₁₋₆ алкильную группу (предпочтительно метил),

R^{5a} и R^{5b}, каждый независимо, представляют собой

(1) атом водорода или

(2) C₁₋₆ алкильную группу (предпочтительно метил, этил, изопропил), или

R⁴ и R^{5a} необязательно связаны с образованием, вместе с атомом азота, с которым связан R⁴, 4-8-членный насыщенный азотсодержащий алифатический гетероцикл (предпочтительно 5- или 6-членный насыщенный азотсодержащий алифатический гетероцикл, более предпочтительно пирролидин) (в этом случае R^{5b} представляет собой атом водорода), и

R⁶ и R⁷, каждый независимо, представляют собой

(1) атом водорода или

(2) C₁₋₆ алкильную группу (предпочтительно этил, изобутил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

(a) гидроксильной группы,

(b) C₁₋₆ алкоксигруппы (предпочтительно метокси) и

(c) 4-8-членной насыщенной алифатической гетероциклической группы (предпочтительно 5- или 6-членной насыщенной алифатической гетероциклической группы, более предпочтительно морфолинила), или

R⁶ и R⁷ необязательно связаны с образованием, вместе с атомом азота, с которым они связаны, 4-8-членного насыщенного азотсодержащего алифатического гетероцикла (предпочтительно 5- или 6-членного насыщенного азотсодержащего алифатического гетероцикла, более предпочтительно морфолина, пиперазина), необязательно замещенного 1-3 заместителями, выбранными из

- (a) оксогруппы,
- (b) цианогруппы и
- (c) C₁₋₆ галогеналкильной группы (предпочтительно трифторметил).

Предпочтительные конкретные примеры включают соединение, где

R¹ представляет собой

- (1) атом водорода или
- (2) атом галогена (предпочтительно атом фтора, атом хлора),

L представляет собой

- (1) простую связь или
- (2) -O-,

R² представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

- (a) атома галогена (предпочтительно атома фтора, атома хлора),
- (b) C₁₋₆ алкильной группы (предпочтительно метила, этила, изопропила, трет-бутила),
- (c) C₁₋₆ галогеналкильной группы (предпочтительно трифторметила),
- (d) C₁₋₆ алкоксигруппы (предпочтительно метокси, этокси),
- (e) C₁₋₆ галогеналкоксигруппы (предпочтительно трифторметокси) и

(f) цианогруппы,

X представляет собой атом углерода,

R³ представляет собой

(1) C₁₋₆ алкильную группу (предпочтительно метил, этил, пропил, изопропил, изобутил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

- (a) C₁₋₆ алкоксигруппы (предпочтительно метокси, этокси, изопропокси),
- (b) 4-8-членной насыщенной алифатической гетероциклической группы (предпочтительно 5- или 6-членной насыщенной алифатической гетероциклической группы, более предпочтительно тетрагидропиранила, тетрагидрофурила), и
- (c) гидроксильной группы,

(2) C₃₋₈ циклоалкильную группу (предпочтительно циклопропил, циклобутил, циклопентил) или

(3) 4-8-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу (предпочтительно 5- или 6-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу, более предпочтительно тетрагидропиранил, пиперидил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

- (a) C₁₋₆ алкил-карбонильной группы (предпочтительно ацетила),
- (b) C₁₋₆ алкокси-карбонильной группы (предпочтительно трет-бутоксикарбонила),
- (c) C₁₋₆ алкилсульфонильной группы (предпочтительно метилсульфонила) и
- (d) карбамоильной группы, необязательно моно- или ди-замещенной C₁₋₆ алкильной группой(группами) (предпочтительно изопропила),

R⁴ представляет собой

- (1) атом водорода или
- (2) C₁₋₆ алкильную группу (предпочтительно метил),

R^{5a} и R^{5b}, каждый независимо, представляют собой

- (1) атом водорода или

(2) C₁₋₆ алкильную группу (предпочтительно метил, этил, изопропил), и

R⁶ и R⁷, каждый независимо, представляют собой

(1) атом водорода или

(2) C₁₋₆ алкильную группу (предпочтительно этил, изобутил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

(а) гидроксильной группы,

(b) C₁₋₆ алкоксигруппы (предпочтительно метокси) и

(с) 4-8-членной насыщенной алифатической гетероциклической группы (предпочтительно 5- или 6-членной насыщенной алифатической гетероциклической группы, более предпочтительно морфолина), или

R⁶ и R⁷ необязательно связаны с образованием, вместе с атомом азота, с которым они связаны, 4-8-членного насыщенного азотсодержащего алифатического гетероцикла (предпочтительно 5- или 6-членного насыщенного азотсодержащего алифатического гетероцикла, более предпочтительно морфолина, пиперазина), необязательно замещенного 1-3 заместителями, выбранными из

(а) оксогруппы,

(b) цианогруппы и

(с) C₁₋₆ галогеналкильной группы (предпочтительно трифторметила).

Другие предпочтительные конкретные примеры включают соединение, где

R¹ представляет собой

(1) атом водорода,

(2) атом галогена (предпочтительно атом фтора, атом хлора) или

(3) C₁₋₆ алкильную группу (предпочтительно метил),

L представляет собой

(1) простую связь или

(2) -O-,

R² представляет собой C₆₋₁₀ арильную группу (C₆₋₁₀ арильная группа, необязательно является конденсированной с C₃₋₆ циклопропаном) (предпочтительно фенил, инданил, более предпочтительно фенил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

(а) атома галогена (предпочтительно атома фтора, атома хлора),

(b) C₁₋₆ алкильной группы (предпочтительно метила, этила, изопропила, трет-бутила),

(с) C₁₋₆ галогеналкильной группы (предпочтительно трифторметила),

(d) C₁₋₆ алкоксигруппы (предпочтительно метокси, этокси),

(е) C₁₋₆ галогеналкоксигруппы (предпочтительно трифторметокси) и

(f) цианогруппы,

X представляет собой атом углерода,

R³ представляет собой

(1) C₁₋₆ алкильную группу (предпочтительно метил, этил, пропил, изопропил, изобутил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

(а) C₁₋₆ алкоксигруппы (предпочтительно метокси, этокси, изопропокси),

(b) 4-8-членной насыщенной алифатической гетероциклической группы (предпочтительно 5- или 6-членной насыщенной алифатической гетероциклической группы, более предпочтительно тетрагидропиранила, тетрагидрофурила), и

(с) гидроксильной группы,

(2) C₃₋₈ циклоалкильную группу (предпочтительно циклопропил, циклобутил, циклопентил) или

(3) 4-8-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу (предпочтительно 5- или 6-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу, более предпочтительно тетрагидропиранил, пиперидил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

(а) C₁₋₆ алкил-карбонильной группы (предпочтительно ацетила),

(b) C₁₋₆ алкокси-карбонильной группы (предпочтительно трет-бутоксикарбонила),

(с) C₁₋₆ алкилсульфонильной группы (предпочтительно метилсульфонила) и

(d) карбамоильной группы, необязательно моно- или ди-замещенной C₁₋₆ алкильной группой(группами) (предпочтительно изопропила),

R⁴ представляет собой

(1) атом водорода или

(2) C₁₋₆ алкильную группу (предпочтительно метил),

R^{5a} и R^{5b}, каждый независимо, представляют собой

(1) атом водорода или

(2) C₁₋₆ алкильную группу (предпочтительно метил, этил, изопропил), и

R⁶ и R⁷, каждый независимо, представляют собой

(1) атом водорода или

(2) C₁₋₆ алкильную группу (предпочтительно этил, изобутил), необязательно

замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

(а) гидроксильной группы,

(b) C₁₋₆ алкоксигруппы (предпочтительно метокси) и

(с) 4-8-членной насыщенной алифатической гетероциклической группы (предпочтительно 5- или 6-членной насыщенной алифатической гетероциклической группы, более предпочтительно морфолинила).

Из них соединение, где

R¹ представляет собой

(1) атом водорода или

(2) атом галогена (предпочтительно атом фтора, атом хлора),

L представляет собой

(1) простую связь или

(2) -O-,

R² представляет собой фенильную группу необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

(а) атома галогена (предпочтительно атома фтора, атома хлора),

(b) C₁₋₆ алкильной группы (предпочтительно метила, этила, изопропила, трет-бутила),

(с) C₁₋₆ галогеналкильной группы (предпочтительно трифторметила),

(d) C₁₋₆ алкоксигруппы (предпочтительно метокси, этокси),

(е) C₁₋₆ галогеналкоксигруппы (предпочтительно трифторметокси) и

(f) цианогруппы,

X представляет собой атом углерода,

R^3 представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу (предпочтительно метил, этил, пропил, изопропил, изобутил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

(а) C_{1-6} алкоксигруппы (предпочтительно метокси, этокси, изопропокси),

(б) 4-8-членной насыщенной алифатической гетероциклической группы (предпочтительно 5- или 6-членной насыщенной алифатической гетероциклической группы, более предпочтительно тетрагидропиранила, тетрагидрофурила) и

(с) гидроксильной группы, или

(2) C_{3-8} циклоалкильную группу (предпочтительно циклопропил, циклобутил, циклопентил),

R^4 представляет собой атом водорода или метильную группу,

R^{5a} и R^{5b} , каждый независимо, представляют собой атом водорода, метильную

группу, этильную группу или изопропильную группу (предпочтительно R^{5a} представляет собой атом водорода, метильную группу, этильную группу или изопропильную группу

и R^{5b} представляет собой метильную группу, этильную группу или изопропильную группу), и

R^6 и R^7 представляет собой атом водорода,

является предпочтительным, и

соединение, где

R^1 представляет собой атом водорода,

L представляет собой -O-,

R^2 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

(а) атома галогена (предпочтительно атома фтора, атома хлора),

(б) C_{1-6} алкильной группы (предпочтительно метила, этила, изопропила, трет-бутила),

(с) C_{1-6} галогеналкильной группы (предпочтительно трифторметила),

(d) C_{1-6} алкоксигруппы (предпочтительно метокси, этокси),

(е) C_{1-6} галогеналкоксигруппы (предпочтительно трифторметокси) и

(f) цианогруппы,

X представляет собой атом углерода,

R^3 представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу (предпочтительно метил, этил, пропил, изопропил, изобутил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

(а) C_{1-6} алкоксигруппы (предпочтительно метокси, этокси, изопропокси),

(б) 4-8-членной насыщенной алифатической гетероциклической группы (предпочтительно 5- или 6-членной насыщенной алифатической гетероциклической группы, более предпочтительно тетрагидропиранила, тетрагидрофурила) и

(с) гидроксильной группы, или

(2) C_{3-8} циклоалкильную группу (предпочтительно циклопропил, циклобутил, циклопентил),

R^4 представляет собой атом водорода или метильную группу, и

R^{5a} и R^{5b} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или метильную

группу (предпочтительно R^{5a} представляет собой атом водорода, и R^{5b} представляет собой метильную группу), и

R⁶ и R⁷ представляет собой атом водорода, является более предпочтительным.

Другие предпочтительные конкретные примеры включают

N²-{[1-(2-этоксиэтил)-6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}глицинамид,

N²-{[1-(2-этоксиэтил)-6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-2-

метилаланинамид,

N²-{[1-циклопропил-6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

N²-{[1-циклобутил-6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

N²-{[6-(4-хлорфенокси)-1-(2-этоксиэтил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

N²-{[6-(4-фторфенокси)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

N²-{[1-(2-этоксиэтил)-6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

N²-{[6-(4-фторфенокси)-1-(3-метоксипропил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

N²-{[6-(2-хлор-4-фторфенокси)-1-(2-этоксиэтил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

N²-{[1-этил-6-(4-метилфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

N²-{[6-(2,4-дифторфенокси)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

N²-{[1-(2-этоксиэтил)-5-фтор-6-(4-фторфенил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

N²-{[1-этил-5-фтор-6-(4-фторфенил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

N²-{[1-(3-метоксипропил)-6-(4-метилфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

N²-{[6-(4-метилфенокси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

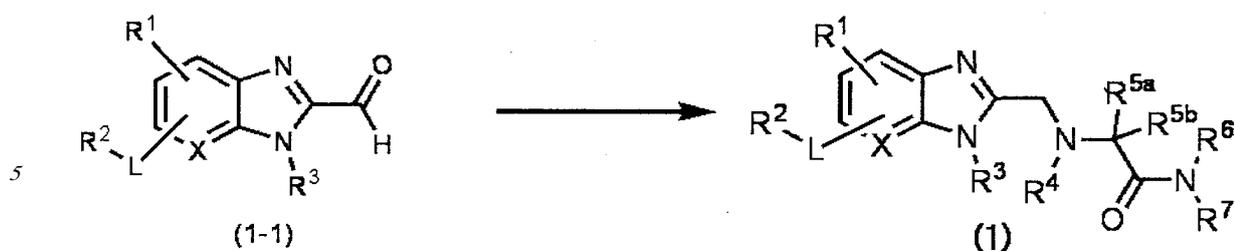
N²-{[5-хлор-1-(2-этоксиэтил)-6-(4-фторфенил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид, и

N²-{[5-хлор-6-(3,4-дифторфенил)-1-(2-этоксиэтил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид и

их фармацевтически приемлемые соли.

Соединение (1) можно получить, например, в соответствии со способом, представленным ниже.

Схема реакций 1

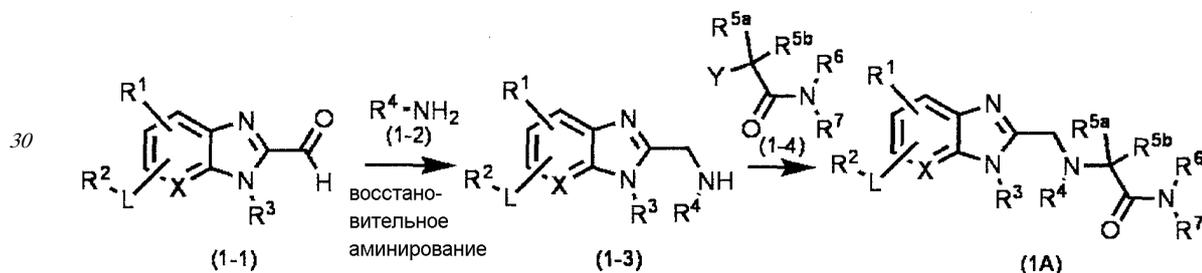


где $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^6, R^7, L$ и X имеют значения, определенные выше.

10 Соединение (1) можно получить, подвергая соединение (1-1) восстановительному аминированию при помощи соответствующего соединения амина. В качестве растворителя можно использовать эфирные растворители, такие как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и подобные, галогенированные растворители, такие как дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и подобные, спиртовые растворители, такие как метанол, этанол и подобные, этилацетат, N,N-диметилформаимид, ацетонитрил и подобные. Из
15 них тетрагидрофуран, дихлорметан и метанол являются предпочтительными. В качестве восстановителя можно использовать борогидрид натрия, триацетоксиборогидрид натрия, цианоборогидрид натрия и подобные. Температура реакции составляет от -20°C до температуры кипения используемого в реакции растворителя и особенно предпочтительно в пределах 0°C - около комнатной температуры. Молекулярные сита или сульфат натрия можно добавить в качестве агента дегидратации. Можно добавить уксусную кислоту или хлористоводородную кислоту в качестве добавки.

20 Соединение (1A), которое представляет собой соединение (1), где R^4 и R^{5a} не связаны, также можно получить из соединения (1-1) в соответствии со способом, представленным на Схеме реакций 2 ниже.

25 Схема реакций 2

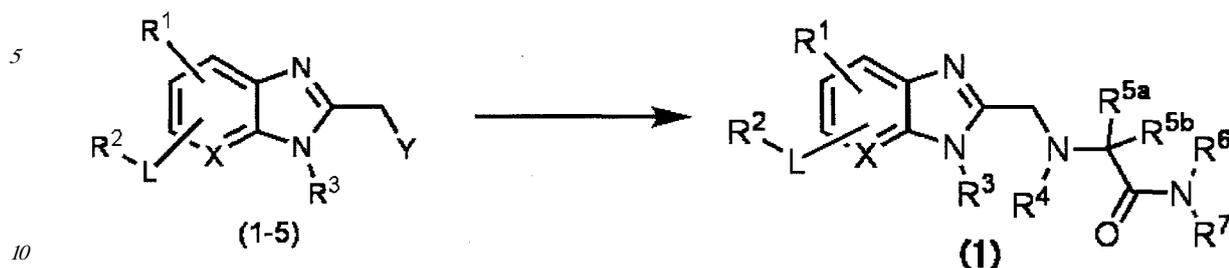


35 где $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^6, R^7, L$ и X имеют значения, определенные выше, за исключением того, что R^4 и R^{5a} не связаны, и Y представляет собой удаляемую группу, такую как атом галогена, мезилоксигруппа, тозилксигруппа и подобные.

40 Соединение (1-1) подвергают восстановительному аминированию при помощи соединения (1-2) с получением соединения (1-3) и соединение (1-3) подвергают взаимодействию с соединением (1-4) в присутствии основания в растворителе, таком как эфирный растворитель (например, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и подобные), галогенированный растворитель (например, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и подобные), этилацетат, N,N-диметилформаимид, ацетонитрил и подобные, при
45 температуре от 0°C до температуры кипения используемого в реакции растворителя с получением соединения (1A). Хотя основание конкретно не ограничено, можно использовать неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, гидрид натрия, гидрид калия, трет-бутоксид калия и подобные, и органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и подобные.

Кроме того, соединение (1) также можно получить в соответствии со способом, представленным на Схеме реакций 3 ниже.

Схема реакций 3



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , L , Y и X имеют значения, определенные выше.

Соединение (1) можно получить путем взаимодействия соединения (1-5) с соответствующим соединением амина в присутствии основания в растворителе, таком как эфирный растворитель (например, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и подобные), галогенированный растворитель (например, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и подобные), этилацетат, N,N-диметилформаид, ацетонитрил и подобные, при температуре от 0°C до температуры кипения используемого в реакции растворителя. Хотя основание конкретно не ограничено, можно использовать неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, гидрид натрия, гидрид калия, трет-бутоксид калия и подобные, и органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и подобные.

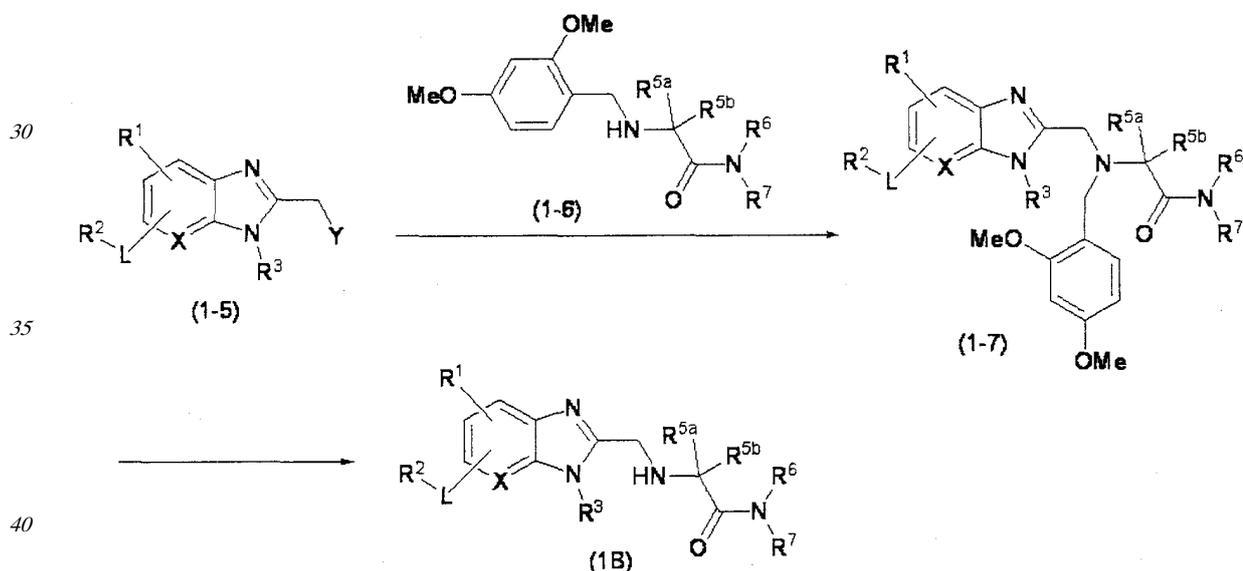
15

20

Соединение (1B), которое представляет собой соединение (1), где R^4 представляет собой атом водорода, можно получить, например, способом, представленным на Схеме реакций 4 ниже.

25

Схема реакций 4



где R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , L , Y и X имеют значения, определенные выше.

Соединение (1B) можно получить путем взаимодействия соединения (1-7), которое получают из соединения (1-5) и соединения (1-6), таким же способом, как на Схеме реакций 3, в кислотном растворителе, таком как трифторуксусная кислота, трифторметансульфоновая кислота, хлористоводородная кислота, серная кислота и подобные, при температуре в пределах от комнатной температуры до температуры кипения используемого в реакции растворителя. Более предпочтительно, когда реакцию

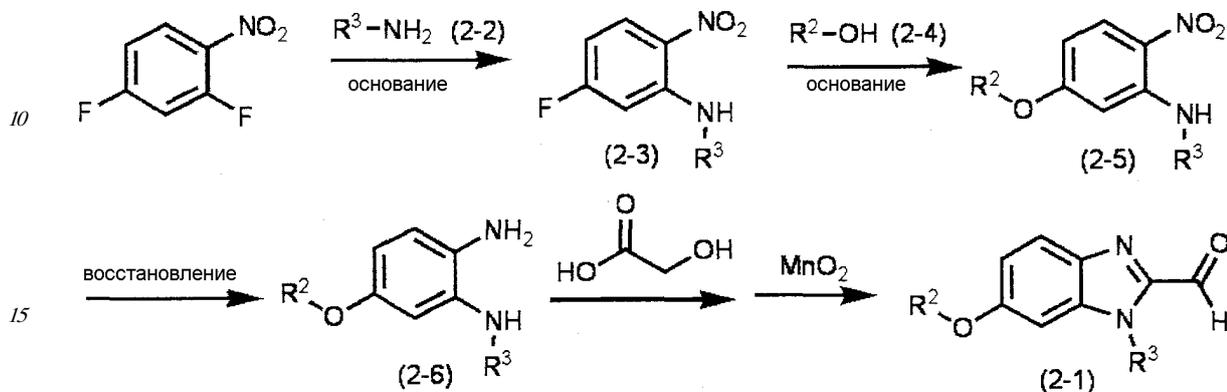
45

осуществляют в трифторуксусной кислоте при температуре около 50°C.

Указанные выше соединения (1-1) и (1-5) можно получить способом, представленным ниже, и аналогичным ему способом.

Из указанных выше соединений (1-1) соединение (2-1) можно получить, например, способом, представленным на Схеме реакций 5 ниже.

Схема реакций 5



где R^2 и R^3 имеют значения, определенные выше.

Соединение (2-3) можно получить путем взаимодействия 2,4-дифторнитробензола с соединением (2-2) в присутствии основания в растворителе, таком как эфирный растворитель (например, тетрагидрофуран, диметоксиэтан, 1,4-диоксан и подобные), N,N-диметилформамид, ацетонитрил и подобные, при температуре в пределах от комнатной температуры до температуры кипения используемого в реакции растворителя. В качестве основания можно использовать карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, гидрид натрия, гидрид калия, трет-бутоксид калия и подобные, и предпочтительно используют карбонат калия. В качестве растворителя предпочтительным является 1,4-диоксан.

Соединение (2-5) можно получить путем взаимодействия соединения (2-3) с соединением (2-4) в присутствии основания, в растворителе, таком как эфирный растворитель (например, тетрагидрофуран, диметоксиэтан, 1,4-диоксан и подобные), N,N-диметилформамид, ацетонитрил и подобные, при температуре в пределах от комнатной температуры до температуры кипения используемого в реакции растворителя. В качестве основания можно использовать карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, гидрид натрия, гидрид калия, трет-бутоксид калия и подобные, и предпочтительно используют карбонат цезия. В качестве растворителя предпочтительным является 1,4-диоксан.

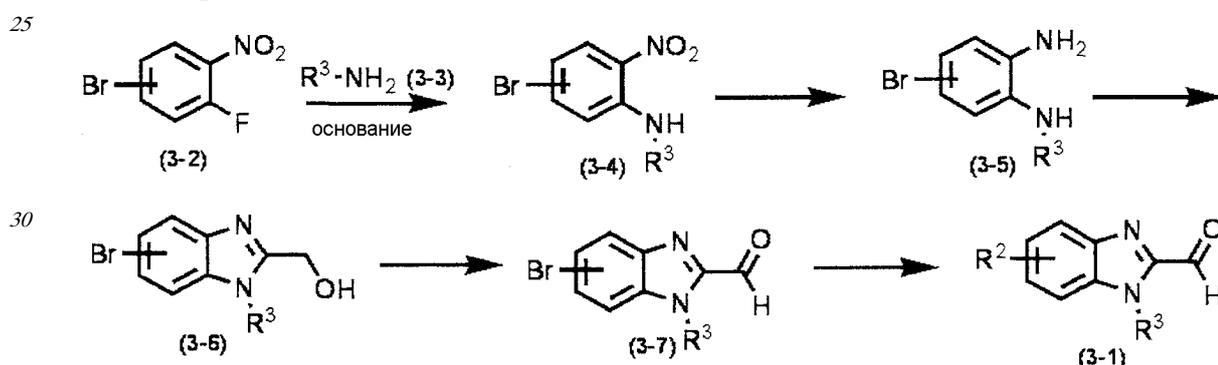
Соединение (2-6) можно получить путем восстановления нитрогруппы соединения (2-5) до аминогруппы. Восстановление, используемое в этой реакции, можно осуществить в обычных восстановительных условиях. Предпочтительными являются каталитическое восстановление при помощи палладия на углероде и т.п., восстановление с использованием металла, такого как железо и подобные, и т.п. Растворитель, используемый для восстановления, предпочтительно выбирают в соответствии с условиями восстановления. Например, для каталитического восстановления выбирают метанол, этанол, тетрагидрофуран, этилацетат и подобные, а для восстановления с использованием металла, такого как железо и подобные, выбирают тетрагидрофуран, уксусную кислоту, метанол, этанол, воду и подобные. Каталитическое восстановление предпочтительно осуществляют при комнатной температуре, а восстановление с использованием металла, такого как железо и подобные, предпочтительно осуществляют

при температуре от 50°C до температуры кипения используемого в реакции растворителя.

Соединение (2-1) можно получить путем смешивания соединения (2-6) с гликолевой кислотой и нагревания их при температуре от 100°C до 150°C и путем окисления гидроксильной группы полученного соответствующего циклического соединения. Окисление, используемое для этой реакции, можно осуществить в обычных окислительных условиях. Их примеры включают окисление с использованием диоксида марганца, хрома и т.п. и окисление с использованием органического окислителя, представленного диметилсульфоксидом. Окисление с использованием диоксида марганца и окисление по методу Сверна являются предпочтительными. Из них окисление с использованием диоксида марганца является особенно предпочтительным. Растворитель, используемый для окисления, предпочтительно выбирают в соответствии с условиями окисления. Например, для окисления с использованием металла предпочтительно выбирают галогенированные растворители, такие как дихлорметан, хлороформ и подобные, и эфирные растворители, такие как тетрагидрофуран, диметоксиэтан, 1,4-диоксан и подобные. Для окисления с использованием органического окислителя галогенированные растворители, такие как дихлорметан, хлороформ и подобные, являются предпочтительными. Окисление с использованием металла предпочтительно осуществляют при комнатной температуре, а окисление с использованием органического окислителя предпочтительно осуществляют при температуре от -78°C до комнатной температуры.

В указанных выше соединениях (1-1) соединение (3-1) также можно получить, например, способом, представленным на Схеме реакций 6 ниже.

Схема реакций 6



где R^2 и R^3 имеют значения, определенные выше.

Соединение (3-4) можно получить путем взаимодействия соединения (3-2) с соединением (3-3) в присутствии основания в растворителе, таком как эфирный растворитель (например, тетрагидрофуран, диметоксиэтан, 1,4-диоксан и подобные), N,N-диметилформамид, ацетонитрил и подобные, при температуре в пределах от комнатной температуры до температуры кипения используемого в реакции растворителя. В качестве основания можно использовать карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, гидрид натрия, гидрид калия, трет-бутоксид калия и подобные, и предпочтительно используют карбонат калия. В качестве растворителя предпочтительным является 1,4-диоксан.

Соединение (3-5) можно получить путем восстановления нитрогруппы соединения (3-4) до аминогруппы. Восстановление, используемое в этой реакции, предпочтительно представляет собой восстановление с использованием металла, такого как железо, олово и подобные, и т.п. Растворитель, используемый для восстановления,

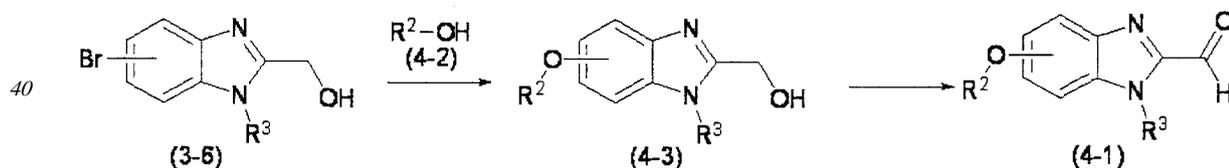
предпочтительно представляет собой тетрагидрофуран, уксусную кислоту, метанол, этанол, воду и подобные. Восстановление с использованием металла предпочтительно осуществляют при температуре от 50°C до температуры кипения используемого в реакции растворителя.

5 Соединение (3-6) можно получить путем смешивания соединения (3-5) с гликолевой кислотой и нагревания их при температуре от 100°C до 150°C. Соединение (3-7) можно получить путем окисления гидроксильной группы соединения (3-6). Окисление, используемое для этой реакции, можно осуществить в обычных окислительных условиях. Их примеры включают окисление с использованием диоксида марганца, хрома и
 10 подобных, и окисление с использованием органического окислителя, представленного диметилсульфоксидом. Окисление с использованием диоксида марганца и окисление по методу Сверна являются предпочтительными. Из них окисление с использованием диоксида марганца является особенно предпочтительным. Растворитель, используемый для окисления, предпочтительно выбирают в соответствии с условиями окисления.
 15 Например, для окисления с использованием металла предпочтительными являются галогенированный растворитель, такой как дихлорметан, хлороформ и подобные, эфирный растворитель, такой как тетрагидрофуран, диметоксиэтан, 1,4-диоксан и подобные, а для окисления с использованием органического окислителя предпочтительными являются галогенированный растворитель, такой как дихлорметан,
 20 хлороформ и подобные. Окисление с использованием металла предпочтительно осуществляют при комнатной температуре, а окисление с использованием органического окислителя предпочтительно осуществляют при температуре от -78°C до комнатной температуры.

Соединение (3-1) можно получить путем взаимодействия соединения (3-7) с
 25 соответствующим соединением борановой кислоты с использованием палладиевого катализатора, лиганда и основания в растворителе, таком как диметоксиэтан, 1,4-диоксан, толуол, этанол и подобные, при температуре в пределах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Примеры палладиевого катализатора включают, но не ограничиваются этим, ацетат палладия,
 30 тетракистрифенилфосфин палладий, трисбензилиденацетон дипалладий и подобные. Хотя лиганд конкретно не ограничен, его примеры включают трифенилфосфин, три-о-толилфосфин, три-трет-бутилфосфин и подобные. Хотя основание конкретно не ограничено, его примеры включают карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия и подобные.

35 В указанных выше соединениях (1-1) соединение (4-1) можно получить, например, в соответствии со способом, представленным на Схеме реакций 7 ниже.

Схема реакций 7



где R^2 и R^3 имеют значения, определенные выше.

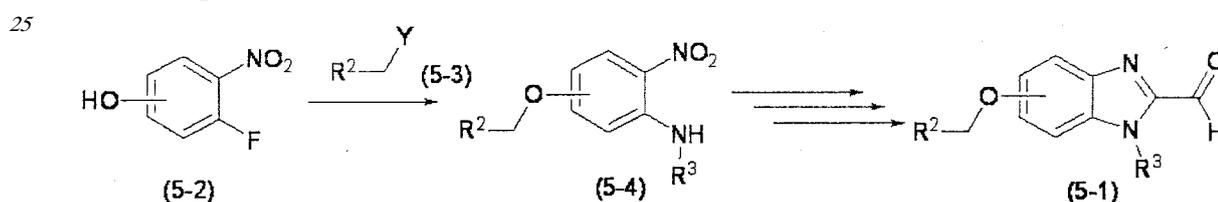
45 Соединение (4-3) можно получить путем взаимодействия соединения (3-6) с соединением (4-2) с использованием медного катализатора, лиганда и основания, в растворителе, таком как N-метилпирролидинон, 1,4-диоксан, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид и подобные, при температуре в пределах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Хотя медный катализатор конкретно не

ограничен, его примеры включают иодид меди, бромид меди, хлорид меди и подобные. Хотя лиганд конкретно не ограничен, его примеры включают 2,2,6,6-тетраметилгептан-3,5-дион, N,N-диметилглицин и подобные. Хотя основание конкретно не ограничено, его примеры включают карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия и подобные.

5 Соединение (4-1) можно получить путем окисления гидроксильной группы соединения (4-3). Окисление, используемое для этой реакции, можно осуществить в обычных окислительных условиях. Примеры включают окисление с использованием диоксида марганца, хрома и подобных, и окисление с использованием органического окислителя, представленного диметилсульфоксидом. Окисление с использованием диоксида марганца
10 и окисление по методу Сверна являются предпочтительными. Из них окисление с использованием диоксида марганца является особенно предпочтительным. Растворитель, используемый для окисления, предпочтительно выбирают в соответствии с условиями окисления. Например, для окисления с использованием металла предпочтительно выбирают галогенированные растворители, такие как дихлорметан, хлороформ и
15 подобные, и эфирные растворители, такие как тетрагидрофуран, диметоксиэтан, 1,4-диоксан и подобные. Для окисления с использованием органического окислителя предпочтительными являются галогенированные растворители, такие как дихлорметан, хлороформ и подобные. Окисление с использованием металла предпочтительно осуществляют при комнатной температуре, а окисление с использованием органического
20 окислителя предпочтительно осуществляют при температуре от -78°C до комнатной температуры.

В указанных выше соединениях (1-1) соединение (5-1) можно получить, например, способом, представленным на Схеме реакций 8 ниже.

Схема реакций 8



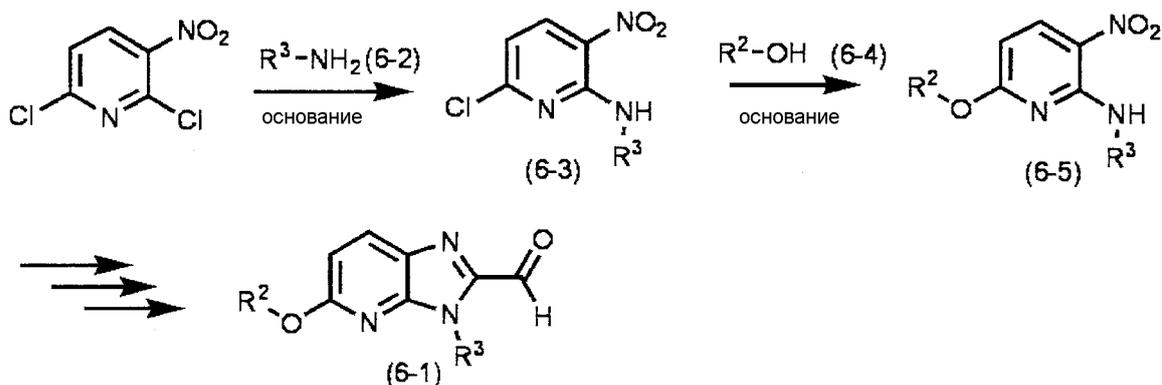
где R^2 , R^3 и Y имеют значения, определенные выше.

Соединение (5-4) можно получить путем взаимодействия соединения (5-2) с соединением (5-3) в присутствии основания в растворителе, таком как эфирный растворитель (например, тетрагидрофуран, диметоксиэтан, 1,4-диоксан и подобные),
35 N,N-диметилформаид и подобные, при температуре в пределах от комнатной температуры до температуры кипения используемого в реакции растворителя. В качестве основания можно использовать карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, гидрид натрия, гидрид калия, трет-бутоксид калия и подобные, и предпочтительно используют карбонат калия. В качестве растворителя предпочтительными являются
40 N,N-диметилформаид.

Соединение (5-1) можно получить из соединения (5-4) таким же способом, как на Схеме реакций 5.

В указанных выше соединениях (1-1) соединение (6-1) можно получить, например, в соответствии со Схемой реакций 9, представленной ниже.

45 Схема реакций 9



где R^2 и R^3 имеют значения, определенные выше.

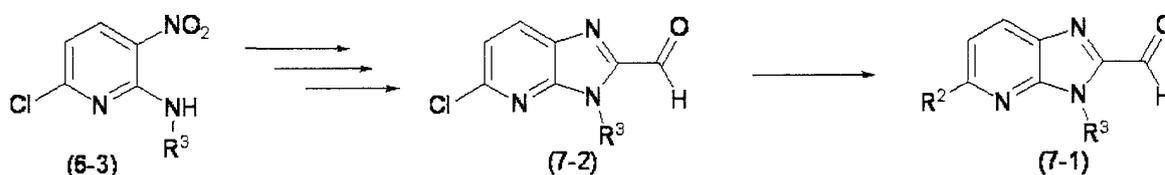
Соединение (6-3) можно получить путем взаимодействия 2,6-дихлор-3-нитропиридина с соединением (6-2) в присутствии основания в растворителе, таком как эфирный
 15 растворитель (например, тетрагидрофуран, диметоксиэтан, 1,4-диоксан и подобные), N,N-диметилформамид, ацетонитрил и подобные, при температуре в пределах от комнатной температуры до температуры кипения используемого в реакции растворителя. В качестве основания можно использовать карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, гидрид натрия, гидрид калия, трет-бутоксид калия и подобные можно
 20 использовать, и предпочтительно используют карбонат калия. В качестве растворителя предпочтительными являются 1,4-диоксан.

Соединение (6-5) можно получить путем взаимодействия соединения (6-3) с соединением (6-4) в присутствии основания, в растворителе, таком как эфирный
 25 растворитель (например, тетрагидрофуран, диметоксиэтан, 1,4-диоксан и подобные), N,N-диметилформамид, ацетонитрил и подобные, при температуре в пределах от комнатной температуры до температуры кипения используемого в реакции растворителя. В качестве основания можно использовать карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, гидрид натрия, гидрид калия, трет-бутоксид калия и подобные, и
 30 предпочтительно используют карбонат цезия. В качестве растворителя предпочтительными являются 1,4-диоксан.

Соединение (6-1) можно получить из соединения (6-5) таким же способом, как на
 Схеме реакций 5.

В указанных выше соединениях (1-1) соединение (7-1) можно получить, например,
 способом, представленным на Схеме реакций 10, представленной ниже.

35 Схема реакций 10



где R^2 и R^3 имеют значения, определенные выше.

Соединение (7-2) можно получить из соединения (6-3) таким же способом, как на
 Схеме реакций 6.

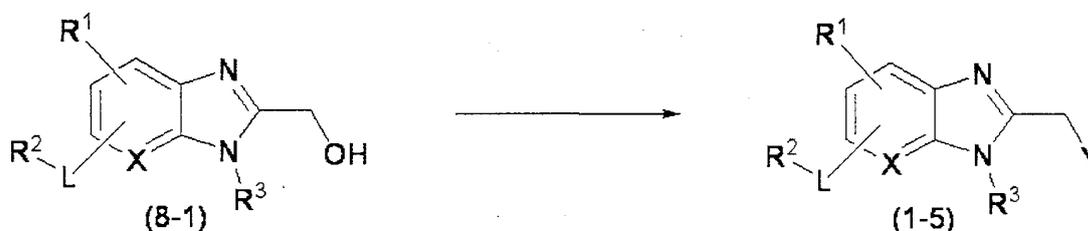
Соединение (7-1) можно получить путем взаимодействия соединения (7-2) с
 45 соответствующим соединением борановой кислоты с использованием палладиевого катализатора, лиганда и основания в растворителе, таком как диметоксиэтан, 1,4-диоксан, толуол, этанол и подобные, при температуре в пределах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Примеры палладиевого

катализатора включают, но не ограничиваются этим, ацетат палладия, тетракастрифенилфосфин палладий, трисбензилиденацетон дипалладий и подобные. Хотя лиганд конкретно не ограничен, его примеры включают трифенилфосфин, три-о-толилфосфин, три-трет-бутилфосфин и подобные. Хотя основание конкретно не

ограничено, его примеры включают карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия и подобные.

Указанное выше соединение (1-5) можно получить из соединения (8-1), например, способом, представленным на Схеме реакций 11 ниже.

Схема реакций 11



где R^1 , R^2 , R^3 , L , X и Y имеют значения, определенные выше.

В качестве стадии преобразования в удаляемую группу, когда удаляемая группа Y представляет собой мезилоксигруппу или тозилксигруппу, соответствующий хлорид (мезилхлорид, тозилхлорид) подвергают взаимодействию в присутствии основания, такого как триэтиламин, пиридин и подобные, с получением соответствующей мезильной или тозильной формы. Когда удаляемая группа Y представляет собой атом галогена, можно использовать способы, описанные в Comprehensive Organic Transformation [R.C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989)], 4th Edition Jikken Kagaku Kouza (Maruzen), Shinjikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (Maruzen) и т.п. Например, соответствующий бромид можно получить путем добавления трибромида фосфора в тетрагидрофуране.

Каждую из указанных выше реакций можно осуществить в соответствии со способами, описанными в примерах настоящего описания, Comprehensive Organic Transformation [R.C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989)], 4th Edition Jikken Kagaku Kouza (Maruzen), Shinjikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (Maruzen).

Кроме того, соединения, используемые в качестве исходных веществ в указанных выше способах получения, можно подходящим образом получить с использованием коммерчески доступного продукта или в соответствии со способом, известным специалистам в данной области.

Кроме того, когда получают соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, можно осуществить защиту или удалить защиту функциональной группы, такой как гидроксильная группа, карбоксильная группа, аминогруппа и подобные, на любой стадии, где это необходимо. Тип защитной группы и способ введения и удаления защитной группы может представлять собой способ, известный специалистам в данной области. Например, можно сослаться на "Protective Groups in Organic Synthesis (T.W. Greene et al., John Wiley & Sons, Inc. published in 1991)" и подобные.

Когда соединение (1) содержит группу, способную к образованию соли, в своей структуре, можно осуществить преобразование, если это необходимо, в кислотно-аддитивную соль с неорганической кислотой или органической кислотой или основно-аддитивную соль, которая является приемлемой в качестве лекарственного средства. Примеры фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли включают соли

неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат и подобные, соли с органической карбоновой кислотой, такие как формиат, ацетат, фумарат, малеат, оксалат, цитрат, малат, тартрат, аспартат, глутамат и подобные, соли с сульфоновой кислотой, такие как метансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, гидроксibenзолсульфонат, дигидроксibenзолсульфонат и подобные, и примеры фармацевтически приемлемой основно-аддитивной соли включают аммониевую соль, литиевую соль, натриевую соль, калиевую соль, кальциевую соль, магниевую соль и подобные.

Кроме того, настоящее изобретение также охватывает гидрат и сольват, такие как этанолят и подобные, соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, настоящее изобретение охватывает любой таутомер и стереоизомер, такой как оптический изомер и подобные, и любую кристаллическую форму соединения (1). Их можно подходящим образом очистить с использованием способа, хорошо известного специалистам в данной области, такого как колоночная хроматография на силикагеле, ВЭЖХ, ионообменная хроматография, перекристаллизация и подобные.

Для получения указанного выше оптического изомера в чистой форме можно использовать способ оптического разделения, известный специалистам в данной области. В частности, когда соединение по настоящему изобретению или его промежуточное соединение содержит щелочную функциональную группу, оно может образовывать соль с оптически активной кислотой (например, монокарбоновыми кислотами, такими как миндальная кислота, N-бензилоксиаланин, молочная кислота и подобные, дикарбоновыми кислотами, такими как винная кислота, о-диизопропилиденвинная кислота, яблочная кислота и подобные, сульфоновыми кислотами, такими как камфорсульфоновая кислота, бромкамфорсульфоновая кислота и подобные) в инертном растворителе. Кроме того, когда соединение по настоящему изобретению или его промежуточное соединение содержит кислотную функциональную группу, оно также может образовывать соль с оптически активным амином (например, органическими аминами, такими как α -фенетиламин, кинин, хинидин, цинхонидин, цинхонин, стрихнин и подобные). Температура для образования соли находится в пределах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя.

Новое соединение, содержащее бициклический гетероцикл, по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемая соль обладают активностью ингибирования SNSy, и их можно использовать в качестве терапевтического или профилактического лекарственного средства от невропатической боли и ноцицептивной боли. Примеры невропатической боли включают невралгию после операции в области поясницы, диабетическую невропатию, невралгию после опоясывающего лишая, рефлекс симпатическую дистрофию, фантомные боли в конечностях, повреждение спинного мозга, карциноматозную боль на поздней стадии и продолжительную послеоперационную боль. Примеры ноцицептивной боли включают люмбаго, абдоминальную боль, ревматоидный артрит, боль при остеоартрите и подобные. Кроме того, соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль также можно использовать в качестве терапевтического или профилактического лекарственного средства от расстройства мочеиспускания. Примеры расстройства мочеиспускания здесь включают частое мочеиспускание, цисталгию при доброкачественной гиперплазии простаты и подобные. Кроме того, его также можно использовать в качестве терапевтического или профилактического лекарственного средства для подавления аномального нервного воспаления в мозжечке при рассеянном склерозе. В качестве лекарственного средства, не имеющего побочных эффектов,

происходящих из тканей, не относящихся к нервной системе, или центральной нервной системы, соединение, обладающее SNS-селективной ингибиторной активностью, является более предпочтительным.

5 Терапевтическое или профилактическое лекарственное средство по настоящему изобретению от невропатической боли, ноцицептивной боли, расстройства мочеиспускания или рассеянного склероза может содержать различные дополнительные компоненты для получения препарата, такие как традиционно используемые носитель, связующее, стабилизатор, эксципиент, разбавитель, pH-регулирующий буферный агент, разрыхлитель, солюбилизирующее вещество, вещество, способствующее растворению, 10 изотонический агент и подобные, которые являются фармацевтически приемлемыми. Кроме того, эти терапевтические или профилактические лекарственные средства можно вводить перорально или парентерально. Например, для перорального введения лекарственное средство можно вводить перорально в форме, которую обычно используют, например, в лекарственных формах, таких как таблетка, пилюля, порошок, 15 гранула, капсула, сироп, эмульсия, суспензия и подобные. Для парентерального введения лекарственное средство может быть сформулировано в виде препарата в форме, например, внутривенной инъекции (капельной инфузии), внутримышечной инъекции, подкожной инъекции, линимента, глазных капель, глазной мази и т.п.

Твердый препарат, такой как таблетка, получают путем смешивания активного 20 ингредиента с традиционным фармакологически приемлемым носителем или эксципиентом, таким как лактоза, сахароза, кукурузный крахмал и подобные, связующим, таким как кристаллическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза и подобные, разрыхлителем, таким как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, натрий крахмалгликолят и 25 подобные, смазывающим веществом, таким как стеариновая кислота, стеарат магния и подобные, консервантом и т.п.

Для парентерального введения активный ингредиент может быть растворен или суспендирован в физиологически приемлемом носителе, таком как вода, физиологический солевой раствор, масло, водный раствор глюкозы и подобные, и 30 можно добавить эмульгатор, стабилизатор, соль для регулирования осмотического давления или буферный агент в качестве вспомогательных добавок, если это необходимо.

Препарат соединения по настоящему изобретению можно получить в соответствии с традиционно используемым способом. Например, таблетку можно получить путем 35 смешивания соединения Примера 1 (20 мг), лактозы (100 мг), кристаллической целлюлозы (25 мг) и стеарата магния (1 мг) и таблетирования полученной смеси.

Хотя доза и частота введения варьируются в зависимости от способа введения и возраста, массы тела, состояния заболевания пациентов и т.п., способ местного введения на участке поражения, вызванного заболеванием-травмой, является предпочтительным. 40 Также предпочтительно введение лекарственного средства один раз или два или более раз в день. При введении два или более раз желательно последовательное введение или повторное введение с подходящими интервалами.

Доза составляет 10 мкг-2 г, предпочтительно 1 мг-1 г, более предпочтительно 10-100 мг количества активного ингредиента для взрослого пациента в расчете на одно 45 введение, которое можно вводить в виде однократного введения или в виде нескольких введений в течение дня. Для парентерального введения доза может составлять 0,1-100 мг/день, более предпочтительно 0,3-50 мг/день, для взрослого пациента, и ее можно вводить в виде однократного введения или в виде нескольких введений в течение дня.

Для снижения частоты введения можно также использовать препарат замедленного высвобождения.

Кроме того, терапевтическое или профилактическое лекарственное средство по настоящему изобретению от невропатической боли, ноцицептивной боли, расстройства мочеиспускания или рассеянного склероза также можно использовать в качестве лекарственного средства для животных.

ПРИМЕРЫ

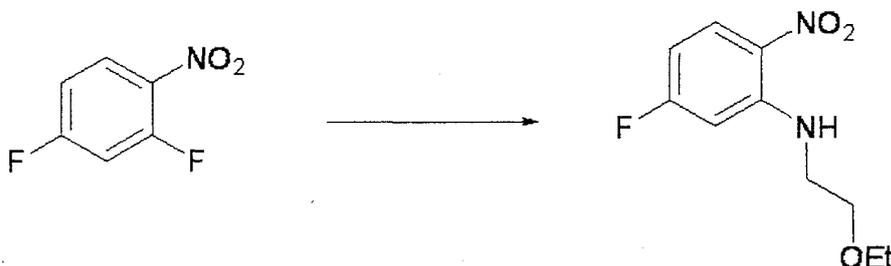
Настоящее изобретение более подробно объясняется далее со ссылкой на Ссылочные примеры и Примеры; однако технический объем настоящего изобретения не ограничивается такими примерами и т.п. Соединения были идентифицированы при помощи абсорбционного спектра водорода ядерного магнитного резонанса (^1H -ЯМР) и т.п.

Далее в некоторых случаях могут быть использованы аббревиатуры, указанные, ниже, чтобы упростить описание настоящего изобретения.

Me: метил, Et: этил, Pr: пропил, iPr: изопропил, Ph: фенил, Ac: ацетил, Boc: трет-бутоксикарбонил, Bn: бензил, TBDMS: трет-бутилдиметилсилил, RuBOP: гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-окси-трис(пирролидино)фосфония, J: константа взаимодействия, s: синглет, d: дублет, dd: двойной дублет, ddd: 4 дублета, td: 3 дублета, t: триплет, dt: двойной триплет, kv.: квартет, kvint.: квинтет, ушир.: уширенный, m: мультиплет.

Если не указано иное, используемые в качестве исходных веществ соединения, используемые в реакциях реагенты и растворители являются коммерчески доступными продуктами.

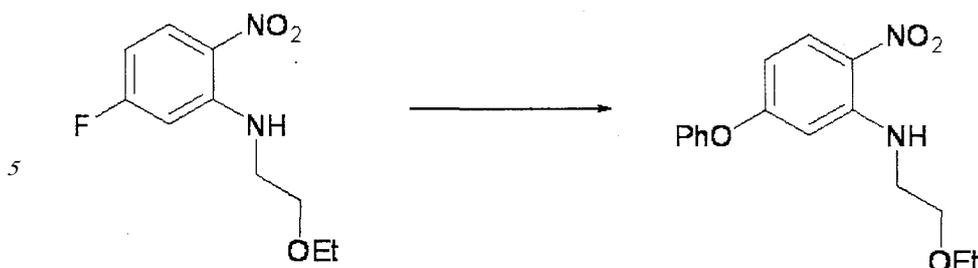
Ссылочный пример 1:



К раствору 2,4-дифторнитробензола (15 г, 94 ммоль) в диоксане (300 мл) добавляли карбонат калия (14,4 г, 104 ммоль) и 2-этоксиэтиламин (8,4 г, 104 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого продукта (21 г, 98%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3H), 3,43 (кв., J=5,2 Гц, 2H), 3,58 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,72 (т, J=5,2 Гц, 2H), 6,37 (ddd, J=9,5, 7,3, 2,5 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=11,5, 2,5 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=9,5, 6,1 Гц, 1H), 8,38 (ушир., 1H).

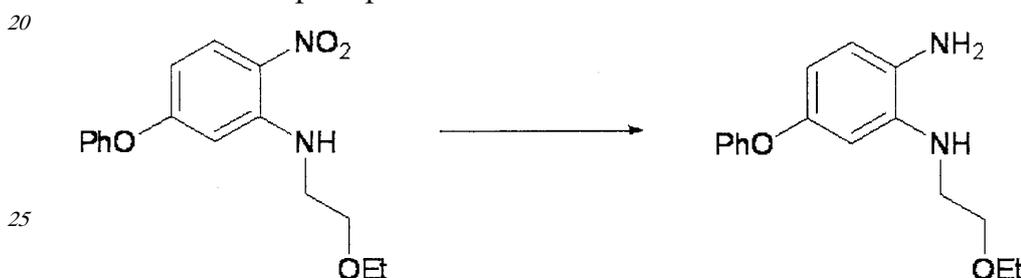
Ссылочный пример 2:



К раствору (60 мл) соединения (3,0 г, 13,2 ммоль), полученного в Ссылочном примере 1, в диоксане добавляли карбонат цезия (6,4 г, 19,7 ммоль) и фенол (1,5 г, 15,8 ммоль) и смесь нагревали до 80°C. После перемешивания в течение 7 часов к реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого продукта (4,1 г, 100%).

15 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,23 (т, J=7,0 Гц, 3H), 3,34 (кв., J=5,2 Гц, 2H), 3,55 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,67 (т, J=5,2 Гц, 2H), 6,22 (дд, J=9,4, 2,5 Гц, 1H), 6,29 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,07-7,12 (м, 2H), 7,23 (м, 1H), 7,35-7,45 (м, 2H), 8,16 (д, J=9,4 Гц, 1H), 8,39 (ушир., 1H).

Ссылочный пример 3-1:



К раствору (50 мл) соединения (1,8 г, 6,0 ммоль), полученного в Ссылочном примере 2, в этаноле добавляли 10% палладий на углероде (1 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали и сушили при пониженном давлении с получением целевого продукта (1,4 г, 86%).

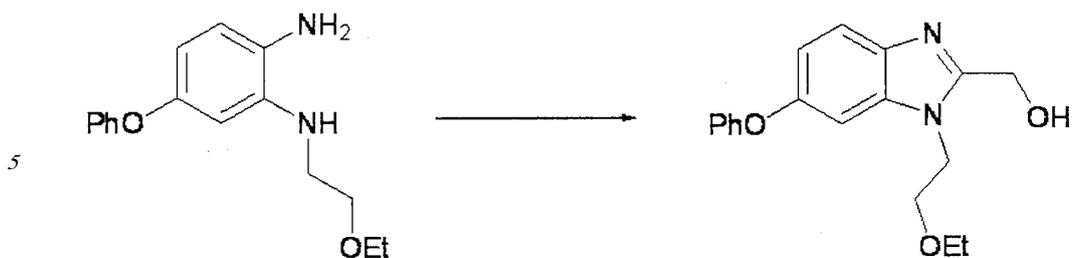
30 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,22 (т, J=7,0 Гц, 3H), 3,21 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,23 (ушир., 2H), 3,53 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,67 (т, J=5,2 Гц, 2H), 6,34 (дд, J=8,3, 2,6 Гц, 1H), 6,40 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,67 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,92-7,04 (м, 3H), 7,24-7,30 (м, 2H).

Ссылочный пример 3-2:

Указанный выше целевой продукт также можно получить следующим способом.

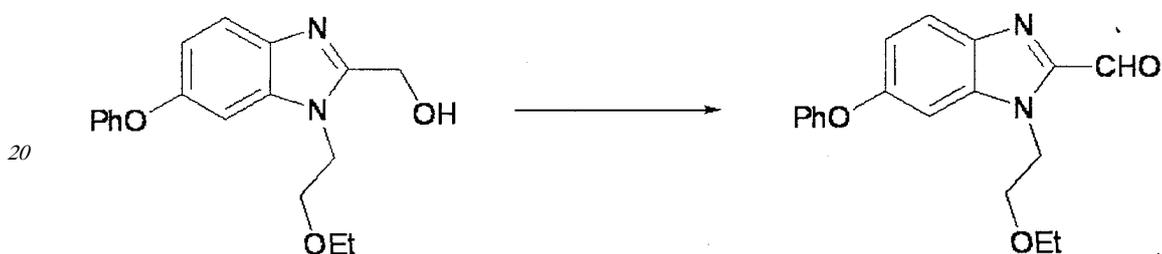
К суспензии (3:2:1, 120 мл) железа (13,9 г, 0,25 моль) и хлорида аммония (6,6 г, 0,12 моль) в смеси тетрагидрофуран-метанол-вода добавляли по каплям раствор (60 мл) соединения (9,8 г, 32 ммоль), полученного в Ссылочном примере 2, в смешанном растворителе (3:2:1) тетрагидрофуран-метанол-вода при нагревании до температуры кипения с обратным холодильником. После перемешивания в течение 2 часов реакционной смеси давали охладиться и фильтровали через целит. К фильтрату добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого продукта (8,7 г, 100%).

Ссылочный пример 4:



10 К соединению (5,0 г, 18,4 ммоль), полученному в Ссылочном примере 3, добавляли гликолевую кислоту (8 г) и смесь перемешивали при 120°C в течение 30 минут. После охлаждения к реакционной смеси добавляли воду и хлороформ и смесь нейтрализовали при помощи 30% водного раствора гидроксида натрия при охлаждении льдом. Органический слой экстрагировали, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (хлороформ: метанол=50:1-30:1) с получением целевого неочищенного продукта (4,1 г).

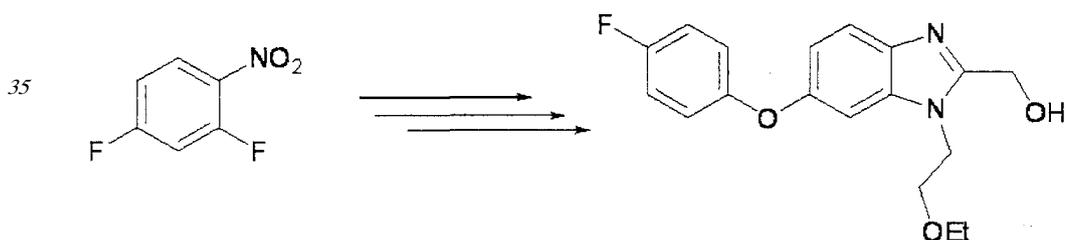
15 Ссылочный пример 5:



25 К раствору соединения (4,1 г), полученного в Ссылочном примере 4, в дихлорметане (100 мл) добавляли диоксид марганца (8 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 часов реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (этилацетат:гексан=1:2) с получением целевого продукта (3,5 г, 61%, 2 стадии).

30 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,03 (т, J=7,0 Гц, 3H), 3,37 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,73 (т, J=5,3 Гц, 2H), 4,66 (т, J=5,3 Гц, 2H), 7,04-7,20 (м, 5H), 7,34-7,41 (м, 2H), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 1H), 10,05 (с, 1H).

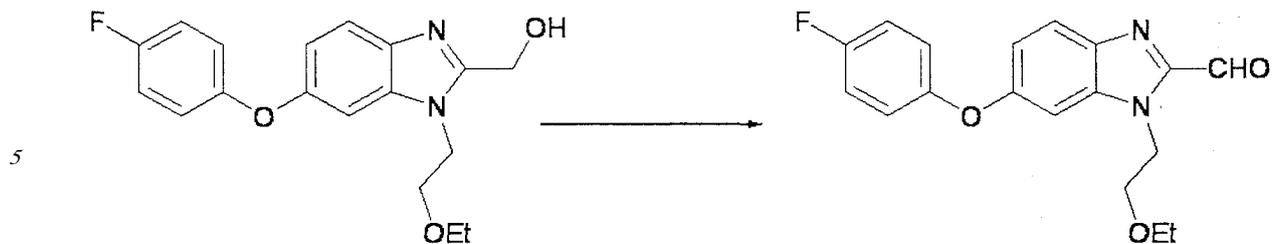
Ссылочный пример 6:



40 Целевой неочищенный продукт, полученный из 2,4-дифторнитробензола (20,0 г, 126 ммоль) и 4-фторфенола таким же способом, как в Ссылочном примере 1-4, перекристаллизовывали из хлороформа/гексана и затем перекристаллизовывали из ацетонитрила с получением целевого продукта (23,3 г, 56%, 4 стадии).

45 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,05 (т, J=7,0 Гц, 3H), 3,37 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,70 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,34 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,89 (с, 2H), 6,89-7,03 (м, 6H), 7,58 (м, 1H).

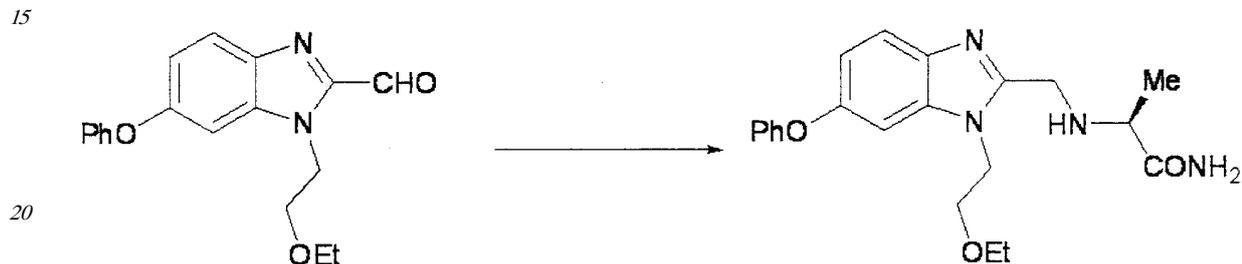
Ссылочный пример 7:



Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочном примере 5, из соединения, полученного в Ссылочном примере 6.

10 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 0,99 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,33 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,69 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,62 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 6,92-7,09 (м, 6H), 7,81 (м, 1H), 10,00 (с, 1H).

Пример 1: N^2 -{[1-(2-этоксиэтил)-6-фенокси-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид



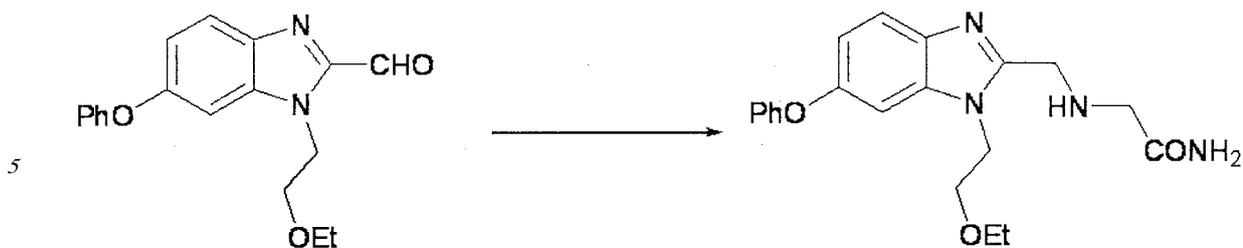
К раствору соединения (2,0 г, 6,5 ммоль), полученного в Ссылочном примере 5, в дихлорметане (50 мл) добавляли гидрохлорид (L)-аланинамида (0,96 г, 7,7 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 часа к смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,6 г, 7,7 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой экстрагировали, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (хлороформ:метанол=50:1-10:1) с получением целевого продукта (0,59 г, 24%).

30 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,08 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,41 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,33 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 3,38 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,68 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,04 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 4,12 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 4,17-4,32 (м, 2H), 5,50 (ушир.с, 1H), 6,98-7,02 (м, 4H), 7,09 (м, 1H), 7,28-7,36 (м, 3H), 7,68 (м, 1H).

Указанное выше соединение также можно получить следующим способом.

К раствору соединения (0,15 г, 0,48 ммоль), полученного в Ссылочном примере 5, в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли гидрохлорид (L)-аланинамида (0,18 г, 1,45 ммоль), сульфат натрия (3 г) и триэтиламин (0,20 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания в течение 30 минут к смеси добавляли цианоборогидрид натрия (45 мг, 0,72 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой экстрагировали, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (хлороформ:метанол=50:1-10:1) с получением целевого продукта (0,09 г, 49%).

Пример 2: N^2 -{[1-(2-этоксиэтил)-6-фенокси-1H-бензимидазол-2-ил]метил}глицинамид



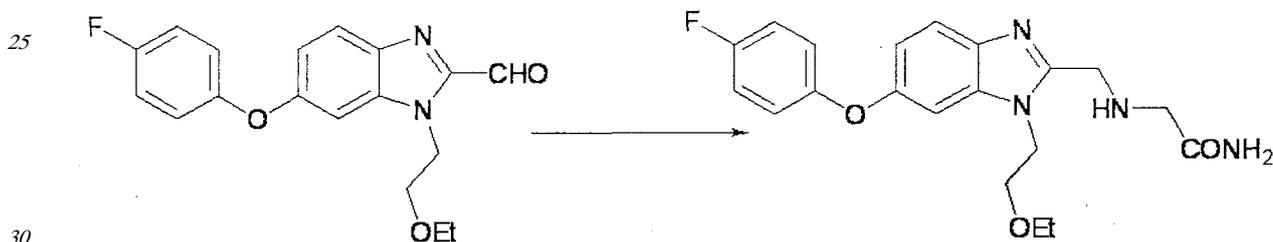
К раствору соединения (44 мг, 0,14 ммоль), полученного в Ссылочном примере 5, в метаноле (3 мл) добавляли гидрохлорид глицинамида (31 мг, 0,28 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 часа к смеси добавляли цианоборогидрид натрия (18 мг, 0,28 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой экстрагировали, промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (хлороформ:метанол=50:1-10:1) с получением целевого продукта (23 мг, 43%).

15

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,08 (т, J=7,0 Гц, 3H), 3,38 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,68 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,10 (с, 2H), 4,26 (т, J=5,1 Гц, 2H), 5,72 (ушир.с, 1H), 6,96-7,02 (м, 4H), 7,08 (м, 1H), 7,21 (ушир.с, 1H), 7,28-7,36 (м, 2H), 7,68 (м, 1H).

20

Пример 3: N²-{[1-(2-этоксипропил)-6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}глицинамид

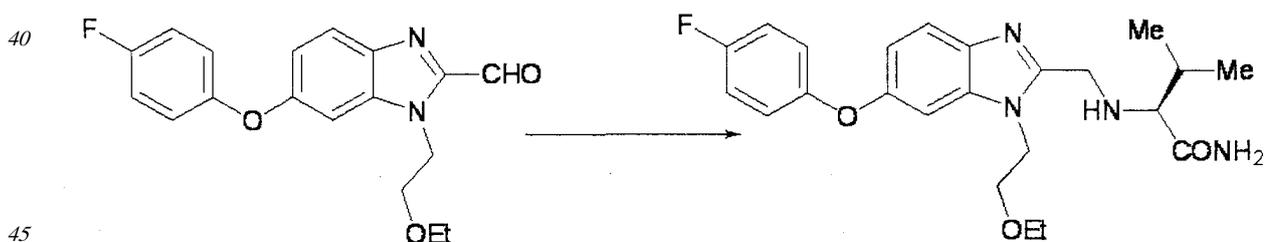


Целевой продукт получали таким же способом, как в Примере 2, из соединения, полученного в Ссылочном примере 7.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,09 (т, J=7,0 Гц, 3H), 3,39 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,69 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,10 (с, 2H), 4,26 (т, J=5,0 Гц, 2H), 5,54 (ушир.с, 1H), 6,93-7,05 (м, 6H), 7,18 (ушир.с, 1H), 7,67 (м, 1H).

35

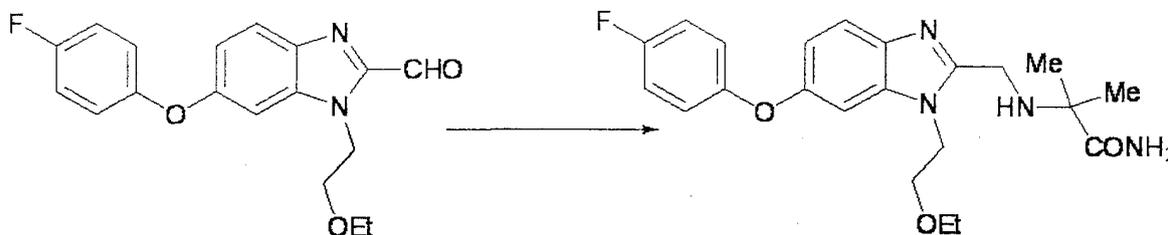
Пример 4: N²-{[1-(2-этоксипропил)-6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-валинамид



Целевой продукт получали таким же способом, как в Примере 1, из соединения, полученного в Ссылочном примере 7, и гидрохлорида (L)-валинамида.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 0,99 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,02 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,08 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 2,08 (м, 1H), 2,97 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,38 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,68 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 3,98 (д, $J=14,5$ Гц, 1H), 4,15 (д, $J=14,5$ Гц, 1H), 4,17-4,40 (м, 2H), 5,56 (ушир.с, 1H), 6,93-7,01 (м, 7H), 7,67 (м, 1H).

Пример 5: N^2 -{[1-(2-этоксиэтил)-6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-2-метилаланинамид



Целевой продукт получали таким же способом, как в Примере 1, из соединения, полученного в Ссылочном примере 7, и 2-метилаланинамида, который представляет собой известное соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,09 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,46 (с, 6H), 3,38 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,69 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,02 (с, 2H), 4,24 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 5,43 (ушир.с, 1H), 6,93-7,05 (м, 6H), 7,48 (ушир.с, 1H), 7,68 (м, 1H).

Примеры 6-58:

Соединения Примеров 6-58, представленные в Таблицах 1-9, были получены таким же способом, как в Ссылочных примерах 1-7, Примере 1 или Примере 2, из 2,4-дифторнитробензола и с использованием коммерчески доступных или известных соединений.

Таблица 1-1

Пример	Структурная формула	^1H -ЯМР (CDCl_3) δ
6		1,40 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,79-1,88 (м, 2H), 2,42-2,58 (м, 2H), 3,28 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 3,51-3,58 (м, 2H), 4,03 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 4,11 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 4,13-4,19 (м, 2H), 4,48 (м, 1H), 5,45 (ушир.с, 1H), 6,91-7,05 (м, 6H), 7,26 (ушир.с, 1H), 7,67 (д, $J=8,8$ Гц, 1H).
7		0,98-1,05 (м, 2H), 1,15-1,27 (м, 2H), 1,44 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,18 (м, 1H), 3,35 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 4,09 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 4,17 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 5,35 (ушир.с, 1H), 6,91-7,05 (м, 5H), 7,14 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,25 (ушир.с, 1H), 7,63 (д, $J=8,8$ Гц, 1H).
8		1,47 (с, 6H), 1,80-1,86 (м, 2H), 2,44-2,58 (м, 2H), 3,50-3,59 (м, 2H), 4,01 (с, 2H), 4,14-4,19 (м, 2H), 4,43 (м, 1H), 5,84 (ушир.с, 1H), 6,90-7,04 (м, 5H), 7,16 (ушир.с, 1H), 7,26 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=8,8$ Гц, 1H).

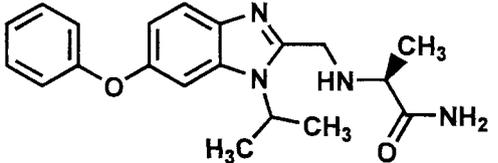
5 9		1,40 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,58 (д, J=7,0 Гц, 6H), 3,30 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 4,01 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,08 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,69 (м, 1H), 6,10 (ушир.с, 1H), 6,92-7,02 (м, 3H), 7,07 (м, 1H), 7,15 (ушир.с, 1H), 7,21 (м, 1H), 7,27-7,37 (м, 2H), 7,65 (д, J=8,6 Гц, 1H).
--------	-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Таблица 1-2

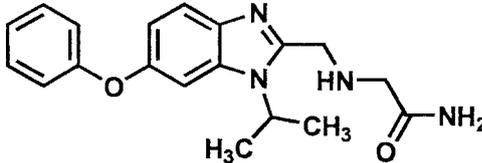
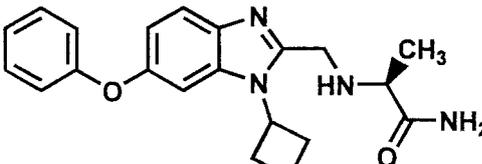
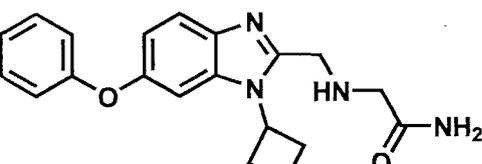
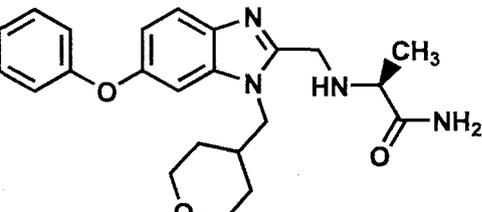
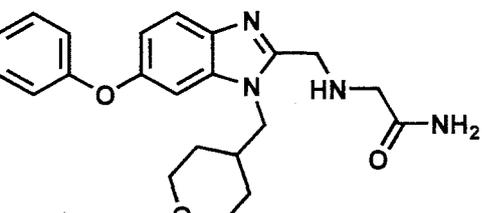
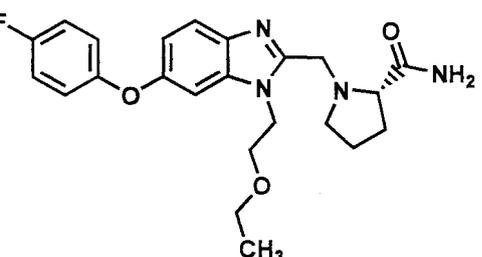
10 10		1,58 (д, J=7,0 Гц, 6H), 3,43 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 4,69 (м, 1H), 6,15 (ушир.с, 1H), 6,91-7,01 (м, 4H), 7,04 (м, 1H), 7,11 (ушир.с, 1H), 7,20 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,29-7,36 (м, 2H), 7,64 (д, J=8,8 Гц, 1H).
15 11		1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,82-2,04 (м, 2H), 2,44-2,58 (м, 2H), 2,76-2,91 (м, 2H), 3,30 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 3,99 (д, J=14,1 Гц, 1H), 4,06 (д, J=14,1 Гц, 1H), 4,87 (м, 1H), 5,52 (ушир.с, 1H), 6,94-7,11 (м, 4H), 7,13 (ушир.с, 1H), 7,30-7,37 (м, 3H), 7,66 (д, J=8,8 Гц, 1H).

Таблица 2-1

Пример	Структурная формула	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ
25 12		1,88-2,04 (м, 2H), 2,46-2,59 (м, 2H), 2,76-2,92 (м, 2H), 3,44 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 4,88 (м, 1H), 5,50 (ушир.с, 1H), 6,95-7,12 (м, 5H), 7,30-7,36 (м, 3H), 7,66 (д, J=8,8 Гц, 1H).
30 13		1,30-1,54 (м, 4H), 1,43 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,06 (м, 1H), 3,22-3,37 (м, 3H), 3,86-4,10 (м, 6H), 5,51 (ушир.с, 1H), 6,96-7,13 (м, 6H), 7,29-7,35 (м, 2H), 7,67 (м, 1H).
35 14		1,32-1,54 (м, 4H), 2,06 (м, 1H), 3,30 (td, J=11,5, 2,6 Гц, 2H), 3,45 (с, 2H), 3,92-4,00 (м, 4H), 4,06 (с, 2H), 5,57 (ушир.с, 1H), 6,96-7,12 (м, 6H), 7,30-7,37 (м, 2H), 7,67 (м, 1H).
45 15		1,08 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,78-2,05 (м, 3H), 2,29 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 3,16 (м, 1H), 3,28-3,42 (м, 3H), 3,70 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,94 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,21 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,27-4,38 (м, 2H), 5,39 (ушир.с, 1H), 6,93-7,06 (м, 6H), 7,64 (ушир.с, 1H), 7,68 (д, J=9,4 Гц, 1H).

5	16		<p>1,32-1,52 (м, 4H), 1,80-2,35 (м, 5H), 2,59 (кв., J=8,4 Гц, 1H), 3,20-3,36 (м, 4H), 3,88-4,18 (м, 6H), 5,50 (ушир.с, 1H), 6,96-7,12 (м, 5H), 7,28-7,38 (м, 2H), 7,44 (ушир.с, 1H), 7,68 (м, 1H).</p>
---	----	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Таблица 2-2

10	17		<p>1,42 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,86-2,04 (м, 2H), 2,47-2,57 (м, 2H), 2,78-2,88 (м, 2H), 3,30 (кв., J=6,8 Гц, 1H), 3,99 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,06 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,87 (м, 1H), 5,45 (ушир.с, 1H), 6,90-7,06 (м, 5H), 7,12 (ушир.с, 1H), 7,27 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,8 Гц, 1H).</p>
----	----	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Таблица 3-1

Пример	Структурная формула	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ
20		<p>1,86-2,06 (м, 2H), 2,30-2,58 (м, 2H), 2,75-2,90 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 4,87 (м, 1H), 5,59 (ушир.с, 1H), 6,90-7,10 (м, 6H), 7,27 (м, 1H), 7,65 (д, J=8,8 Гц, 1H).</p>
25		<p>1,56 (м, 1H), 1,80-2,06 (м, 6H), 2,29 (м, 1H), 2,58 (кв., J=8,5 Гц, 1H), 3,18 (м, 1H), 3,32 (дд, J=9,8, 5,4 Гц, 1H), 3,67-3,82 (м, 2H), 3,95 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,11-4,34 (м, 4H), 5,28 (ушир.с, 1H), 6,96-7,10 (м, 5H), 7,29-7,35 (м, 2H), 7,67 (ушир.с, 1H), 7,68 (д, J=8,5 Гц, 1H).</p>
30		<p>1,41 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,55 (м, 1H), 1,80-1,93 (м, 2H), 2,10 (м, 1H), 3,35 (кв., J=7,1 Гц, 1H), 3,67-3,83 (м, 2H), 4,00-4,30 (м, 5H), 5,41 (ушир.с, 1H), 6,85-7,10 (м, 5H), 7,25-7,35 (м, 3H), 7,67 (д, J=8,5 Гц, 1H).</p>
40		<p>1,55 (м, 1H), 1,80-2,08 (м, 6H), 2,28 (м, 1H), 2,61 (кв., J=8,6 Гц, 1H), 3,22 (м, 1H), 3,33 (дд, J=9,7, 5,4 Гц, 1H), 3,67-3,81 (м, 2H), 3,98 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,15-4,24 (м, 4H), 5,33 (ушир.с, 1H), 6,96-7,10 (м, 5H), 7,29-7,35 (м, 2H), 7,55 (ушир.с, 1H), 7,68 (д, J=8,5 Гц, 1H).</p>

Таблица 3-2

5	22		1,41 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,56 (м, 1H), 1,85-1,95 (м, 2H), 2,05 (м, 1H), 3,32 (кв., J=6,8 Гц, 1H), 3,67-3,84 (м, 2H), 4,03-4,22 (м, 5H), 5,36 (ушир.с, 1H), 6,80-7,10 (м, 5H), 7,24-7,34 (м, 3H), 7,67 (д, J=8,5 Гц, 1H).
10	23		2,02 (м, 2H), 3,27-3,34 (м, 5H), 3,45 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 4,21 (т, J=6,8 Гц, 2H), 5,78 (ушир.с, 1H), 6,98-7,10 (м, 5H), 7,21 (ушир.с, 1H), 7,30-7,35 (м, 2H), 7,67 (м, 1H).

15

Таблица 4-1			
Пример	Структурная формула	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ	
20	24		1,42 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,00-2,26 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,28-3,36 (м, 3H), 4,01 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,07 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,28 (т, J=6,8 Гц, 2H), 5,47 (ушир.с, 1H), 6,97-7,10 (м, 5H), 7,23 (ушир.с, 1H), 7,29-7,34 (м, 2H), 7,67 (м, 1H).
25	25		1,74-2,38 (м, 8H), 3,44 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 4,78 (м, 1H), 5,93 (ушир.с, 1H), 6,93-7,68 (м, 9H).
30	26		1,40-1,42 (м, 3H), 1,74-2,21 (м, 8H), 3,30 (кв., J=6,8 Гц, 1H), 4,00-4,11 (м, 2H), 4,72-4,77 (м, 1H), 5,76 (ушир.с, 1H), 6,94-7,68 (м, 9H).
35	27		1,09 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,34 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 3,38 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,68 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,04 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,12 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,19-4,26 (м, 2H), 5,40 (ушир.с, 1H), 6,90-7,00 (м, 4H), 7,23 (ушир.с, 1H), 7,24-7,30 (м, 2H), 7,69 (м, 1H).

45

5	28		<p>1,09 (т, J=7,0 Гц, 3H), 3,39 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,69 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,10 (с, 2H), 4,27 (т, J=5,0 Гц, 2H), 6,90-7,00 (м, 4H), 7,18 (ушир.с, 1H), 7,24-7,30 (м, 3H), 7,68 (м, 1H).</p>
---	----	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Таблица 4-2

10	29		<p>1,08 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,30-3,42 (м, 3H), 3,68-3,70 (м, 2H), 4,04 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,13 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,21-4,32 (м, 2H), 5,73 (ушир.с, 1H), 6,86-7,05 (м, 5H), 7,20-7,27 (м, 2H), 7,71 (м, 1H).</p>
15			

Таблица 5-1

Пример	Структурная формула	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ
20		<p>1,09 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,47 (с, 6H), 3,39 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,70 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,04 (с, 2H), 4,27 (т, J=5,0 Гц, 2H), 5,49 (ушир.с, 1H), 6,85-7,06 (м, 5H), 7,23 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,48 (ушир.с, 1H), 7,71 (д, J=8,4 Гц, 1H).</p>
25		
30		<p>1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,33 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 3,38 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,68 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,03 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,12 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,22 (дт, J=15,1, 5,0 Гц, 1H), 4,28 (дт, J=15,1, 5,0 Гц, 1H), 5,63 (ушир.с, 1H), 6,89-7,19 (м, 5H), 7,26 (ушир.с, 1H), 7,47 (дд, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=8,4, 0,7 Гц, 1H).</p>
35		
40		<p>1,09 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,46 (с, 6H), 3,38 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,69 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,03 (с, 2H), 4,25 (т, J=5,1 Гц, 2H), 5,55 (ушир.с, 1H), 6,89-7,18 (м, 5H), 7,45-7,48 (м, 2H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1H).</p>
45		
33		<p>1,47 (с, 6H), 1,86-2,04 (м, 2H), 2,45-2,57 (м, 2H), 2,77-2,92 (м, 2H), 3,96 (с, 2H), 4,85 (м, 1H), 5,46 (ушир.с, 1H), 6,94-7,11 (м, 4H), 7,29-7,37 (м, 4H), 7,67 (д, J=8,8 Гц, 1H).</p>

Таблица 5-2

5		<p>1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,82-2,04 (м, 2H), 2,44-2,58 (м, 2H), 2,76-2,91 (м, 2H), 3,30 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 3,99 (д, J=14,1 Гц, 1H), 4,06 (д, J=14,1 Гц, 1H), 4,87 (м, 1H), 5,52 (ушир.с, 1H), 6,94-7,11 (м, 4H), 7,13 (ушир.с, 1H), 7,30-7,37 (м, 3H), 7,66 (д, J=8,8 Гц, 1H).</p>
10		<p>1,46 (с, 6H), 1,57 (м, 1H), 1,82-2,10 (м, 3H), 3,67-3,84 (м, 2H), 3,96-4,25 (м, 5H), 5,36 (ушир.с, 1H), 6,96-7,11 (м, 5H), 7,28-7,35 (м, 2H), 7,48 (ушир.с, 1H), 7,68 (д, J=8,6 Гц, 1H).</p>

Таблица 6-1

15	Пример	Структурная формула	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ
20	36		<p>1,08 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,40 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,33 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 3,38 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,68 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,03 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,12 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,17-4,32 (м, 2H), 5,95 (ушир.с, 1H), 6,98-7,10 (м, 5H), 7,29-7,35 (м, 3H), 7,68 (м, 1H).</p>
25	37		<p>1,01 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,08 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,70-1,84 (м, 2H), 3,15 (т, J=6,3 Гц, 1H), 3,37 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 3,68 (т, J=5,2 Гц, 2H), 4,01 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,13 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,21 (дт, J=15,2, 5,2 Гц, 1H), 4,30 (дт, J=15,2, 5,2 Гц, 1H), 5,56 (ушир.с, 1H), 6,98-7,11 (м, 5H), 7,18 (ушир.с, 1H), 7,27-7,35 (м, 2H), 7,68 (м, 1H).</p>
30	38		<p>0,99 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,02 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,08 (т, J=7,0 Гц, 3H), 2,08 (м, 1H), 2,97 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,37 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,68 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,99 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,14 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,22 (дт, J=15,2, 5,2 Гц, 1H), 4,35 (дт, J=15,2, 5,2 Гц, 1H), 5,80 (ушир.с, 1H), 6,97-7,11 (м, 6H), 7,27-7,35 (м, 2H), 7,68 (м, 1H).</p>
40	39		<p>1,09 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,46 (с, 6H), 3,39 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,68 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,03 (с, 2H), 4,24 (т, J=5,0 Гц, 2H), 5,76 (ушир.с, 1H), 6,97-7,10 (м, 5H), 7,27-7,35 (м, 2H), 7,51 (ушир.с, 1H), 7,69 (м, 1H).</p>
45			

Таблица 6-2

5		<p>1,08 (т, J=7,0 Гц, 3H), 2,43 (с, 3H), 3,20 (с, 2H), 3,38 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,71 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 4,37 (т, J=5,2 Гц, 2H), 5,84 (ушир.с, 1H), 6,98-7,11 (м, 5H), 7,27-7,35 (м, 2H), 7,38 (ушир.с, 1H), 7,69 (м, 1H).</p>
10		<p>1,01 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,08 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,69-1,86 (м, 2H), 3,15 (т, J=6,3 Гц, 1H), 3,37 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,68 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,00 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,12 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,19-4,33 (м, 2H), 5,79 (ушир.с, 1H), 6,94-7,05 (м, 6H), 7,18 (ушир.с, 1H), 7,67 (м, 1H).</p>
15		

Таблица 7-1

Пример	Структурная формула	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ
20		<p>1,08 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=6,9 Гц, 3H), 2,33 (с, 3H), 3,33 (кв., J=6,9 Гц, 1H), 3,37 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,67 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,03 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,11 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,18-4,32 (м, 2H), 5,62 (ушир.с, 1H), 6,87-7,00 (м, 4H), 7,09-7,16 (м, 2H), 7,26 (ушир.с, 1H), 7,65 (д, J=9,4 Гц, 1H).</p>
25		
30		<p>1,08 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=6,9 Гц, 3H), 3,34 (кв., J=6,9 Гц, 1H), 3,38 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,69 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,04 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,13 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,19-4,36 (м, 2H), 5,75 (ушир.с, 1H), 6,94-7,04 (м, 4H), 7,13-7,20 (м, 2H), 7,25 (ушир.с, 1H), 7,69 (д, J=8,6 Гц, 1H).</p>
35		<p>1,09 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,27 (ушир.с, 1H), 3,34 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 3,39 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,70 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,05 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,14 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,23-4,35 (м, 2H), 5,80 (ушир.с, 1H), 6,51-6,64 (м, 2H), 6,92-7,08 (м, 2H), 7,21 (ушир.с, 1H), 7,72 (д, J=8,6 Гц, 1H).</p>
40		
45		<p>1,08 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,42 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,94 (ушир.с, 1H), 3,34 (кв., J=6,9 Гц, 1H), 3,39 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,70 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,05 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,14 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,20-4,37 (м, 2H), 5,63 (ушир.с, 1H), 6,95-7,03 (м, 3H), 7,08 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,19 (ушир.с, 1H), 7,55-7,63 (м, 2H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 1H).</p>
45		

Таблица 7-2

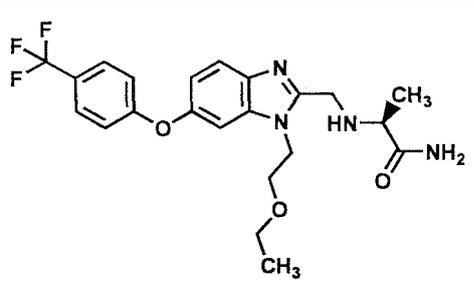
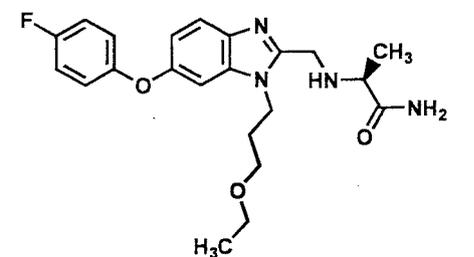
5	46		1,08 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,32 (ушир.с, 1H), 3,34 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 3,39 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,70 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,05 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,14 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,20-4,37 (м, 2H), 5,64 (ушир.с, 1H), 6,97-7,08 (м, 4H), 7,22 (ушир.с, 1H), 7,56 (ушир.д, J=8,4 Гц, 2H), 7,72 (д, J=8,6 Гц, 1H).
10	47		1,14 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,39 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,99 (м, 2H), 3,28-3,41 (м, 5H), 3,99 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,05 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,18 (т, J=7,0 Гц, 2H), 5,41 (ушир.с, 1H), 6,71-7,02 (м, 6H), 7,16 (ушир.с, 1H), 7,63 (д, J=8,6 Гц, 1H).
15			

Таблица 8-1

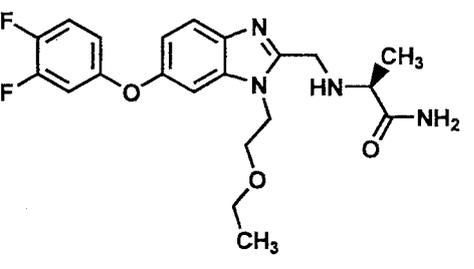
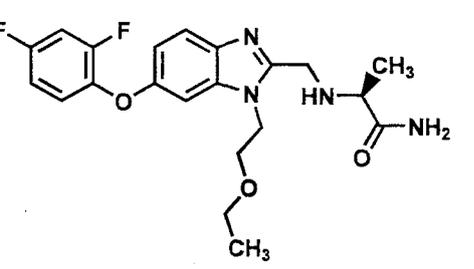
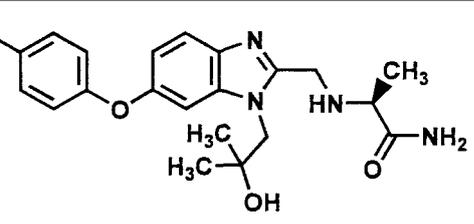
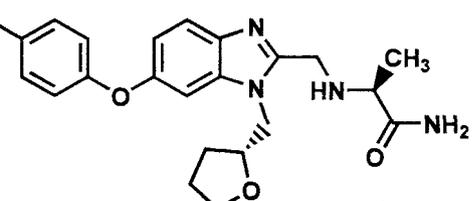
Пример	Структурная формула	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ	
20	48		1,09 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,33 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 3,39 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,69 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,04 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,12 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,20-4,33 (м, 2H), 5,43 (ушир., 1H), 6,71 (м, 1H), 6,80 (м, 1H), 6,95-7,00 (м, 2H), 7,10 (кв., J=9,0 Гц, 1H), 7,22 (ушир., 1H), 7,69 (д, J=8,3 Гц, 1H).
25			
30	49		1,08 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,33 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 3,38 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,68 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,03 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,11 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,18-4,32 (м, 2H), 5,41 (ушир., 1H), 6,83 (м, 1H), 6,91-7,05 (м, 4H), 7,22 (ушир., 1H), 7,65 (м, 1H).
35	50		1,21 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,9 Гц, 3H), 3,35 (кв., J=6,9 Гц, 1H), 4,04 (д, J=13,9 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 4,11 (д, J=13,9 Гц, 1H), 5,87 (ушир.с, 1H), 6,91-7,05 (м, 6H), 7,09 (ушир.с, 1H), 7,63 (д, J=9,3 Гц, 1H).
40	51		1,40 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,55 (м, 1H), 1,77-1,94 (м, 2H), 1,97-2,12 (м, 2H), 3,34 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 3,65-3,83 (м, 2H), 3,96-4,27 (м, 5H), 5,67 (ушир.с, 1H), 6,91-7,06 (м, 6H), 7,24 (ушир.с, 1H), 7,66 (дд, J=8,4, 0,6 Гц, 1H).
45			

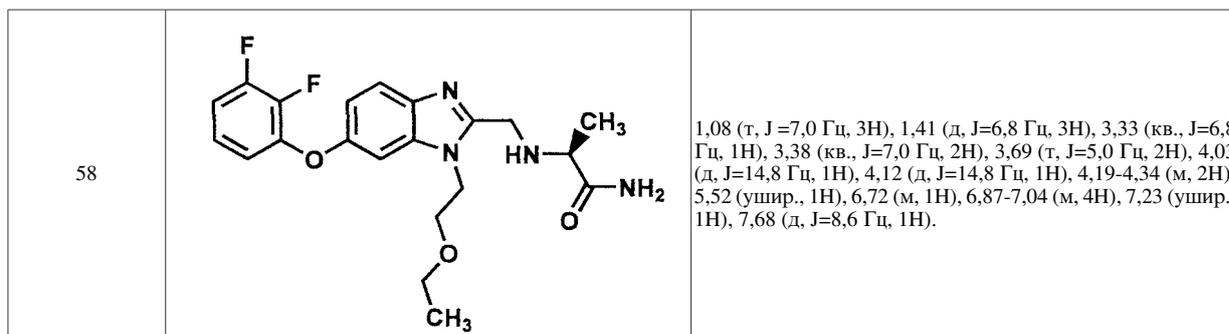
Таблица 8-2

5		<p>1,07 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,33 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 3,38 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,68 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,03 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,12 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,18-4,32 (м, 2H), 5,43 (ушир., 1H), 6,95-7,23 (м, 6H), 7,25 (ушир., 1H), 7,66 (м, 1H).</p>
10		<p>1,09 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,34 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 3,39 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,69 (т, J=5,2 Гц, 2H), 4,05 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,13 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,19-4,35 (м, 2H), 5,44 (ушир., 1H), 6,64-6,81 (м, 3H), 6,98-7,06 (м, 2H), 7,20-7,30 (м, 2H), 7,71 (д, J=8,4 Гц, 1H).</p>
15		

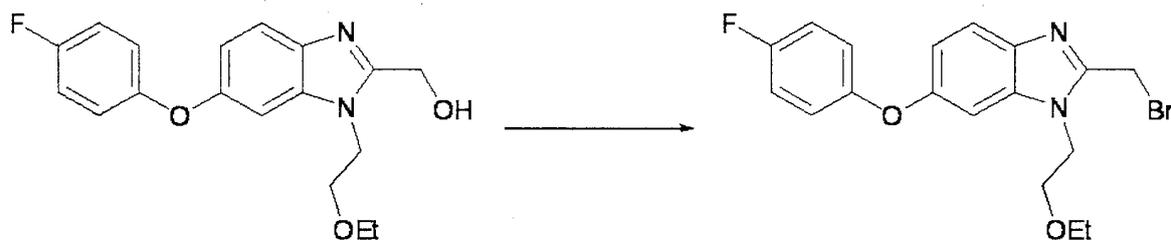
Таблица 9-1

Пример	Структурная формула	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ
20		<p>1,09 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,33 (кв., J=6,8 Гц, 1H), 3,38 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,68 (т, J=5,2 Гц, 2H), 4,03 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,12 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,16-4,32 (м, 2H), 5,41 (ушир.с, 1H), 6,93-7,05 (м, 6H), 7,23 (ушир.с, 1H), 7,67 (м, 1H).</p>
25		
30		<p>1,09 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,33 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 3,39 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,69 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,04 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,12 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,19-4,34 (м, 2H), 5,35 (ушир., 1H), 6,79-7,13 (м, 4H), 7,20 (ушир., 1H), 7,69 (д, J=8,6 Гц, 1H).</p>
35		<p>1,41 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,50-2,10 (м, 4H), 3,32 (кв., J=6,8 Гц, 1H), 3,66-3,84 (м, 2H), 4,01-4,23 (м, 5H), 5,44 (ушир., 1H), 6,93-7,05 (м, 6H), 7,25 (м, 1H), 7,66 (д, J=6,4 Гц, 1H).</p>
40		<p>1,08 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,42 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,34 (кв., J=6,8 Гц, 1H), 3,39 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,70 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,05 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,13 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,20-4,35 (м, 2H), 5,47 (ушир., 1H), 6,39 (м, 1H), 6,65 (м, 1H), 7,01 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,20 (ушир., 1H), 7,72 (д, J=8,8 Гц, 1H).</p>
45		

Таблица 9-2



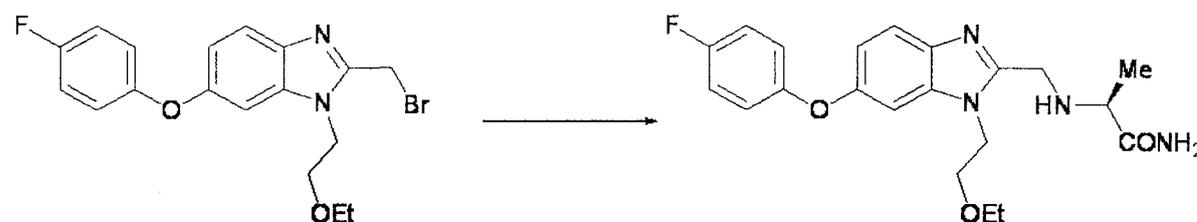
Ссылочный пример 8:



К раствору соединения (0,22 г, 0,66 ммоль), полученного в Ссылочном примере 6, в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли трибромид фосфора (0,18 г, 0,66 ммоль) при охлаждении льдом. После перемешивания в течение 1 часа к смеси добавляли водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат непосредственно использовали для следующей реакции.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,08 (т, J=7,0 Гц, 3H), 3,39 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,70 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,37 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,81 (с, 2H), 6,95-7,05 (м, 6H), 7,69 (м, 1H).

Пример 59: N^2 -{[1-(2-этоксиэтил)-6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид



К раствору соединения (107 мг, 0,27 ммоль), полученного в Ссылочном примере 8, в ацетонитриле (3 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,10 мл, 0,55 ммоль) и N-(2,4-диметоксибензил)аланинамид (97,7 мг, 0,41 ммоль). После перемешивания при 50°C в течение 5 часов к смеси добавляли водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. К смеси добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл) и смесь снова перемешивали при 50°C в течение 2 часов, нейтрализовали при помощи водного раствора гидроксида натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток перекристаллизовывали из хлороформа/2-пропанола с получением целевого продукта (75 мг, 70%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,08 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,33-3,41 (м, 3H), 3,68 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,03 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,12 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,23-4,27 (м, 2H), 5,58

(ушир.с, 1H), 6,94-7,05 (м, 6H), 7,24 (ушир.с, 1H), 7,67 (м, 1H).

Примеры 60-65:

Соединения Примеров 60-65, представленные в Таблице 10, были получены таким же способом, как в Ссылочных примерах 1-4, 8 и Примере 59, из 2,4-дифторнитробензола и с использованием коммерчески доступных или известных соединений.

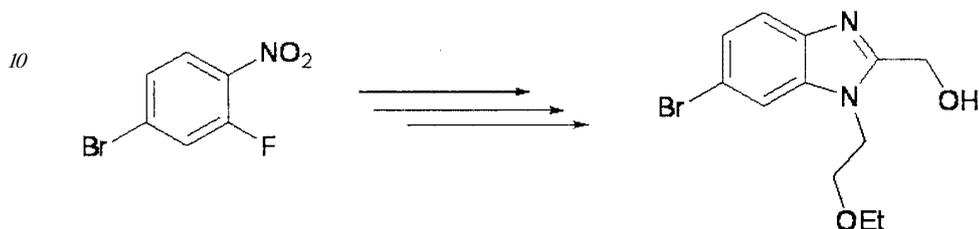
Таблица 10-1		
Пример	Структурная формула	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ
10 60		1,41 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,26 (с, 3H), 3,33 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 3,65 (т, J=4,9 Гц, 2H), 4,02 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,10 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,22-4,28 (м, 2H), 5,34 (ушир.с, 1H), 6,94-7,05 (м, 6H), 7,25 (ушир.с, 1H), 7,67 (м, 1H),
15 20 61		1,02 (д, J=6,2 Гц, 6H), 3,40-3,48 (м, 3H), 3,68 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,10 (с, 2H), 4,24 (т, J=5,1 Гц, 2H), 5,45 (ушир.с, 1H), 6,94-7,05 (м, 6H), 7,21 (ушир.с, 1H), 7,67 (м, 1H),
25 62		1,01 (д, J=6,0 Гц, 6H), 1,41 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,33 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 3,43 (м, 1H), 3,67 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,04 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,12 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,22 (м, 2H), 5,33 (ушир.с, 1H), 6,93-7,05 (м, 6H), 7,26 (ушир.с, 1H), 7,67 (м, 1H),
30 35 63		3,25 (с, 3H), 3,40 (с, 2H), 3,64 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,08 (с, 2H), 4,26 (т, J=5,0 Гц, 2H), 6,34 (ушир.с, 1H), 6,93-7,04 (м, 6H), 7,21 (ушир.с, 1H), 7,65 (м, 1H),
40 64		1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,02 (квинт., J=6,7 Гц, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,27-3,37 (м, 3H), 4,01 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,07 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,19 (т, J=6,7 Гц, 2H), 5,36 (ушир.с, 1H), 6,93-7,05 (м, 6H), 7,21 (ушир.с, 1H), 7,66 (д, J=8,8 Гц, 1H),

Таблица 10-2

45

65		<p>1,82-1,87 (м, 2H), 2,43-2,57 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,51-3,59 (м, 2H), 4,11 (с, 2H), 4,14-4,19 (м, 2H), 4,49 (м, 1H), 5,46 (ушир.с, 1H), 6,80 (ушир.с, 1H), 6,91-7,05 (м, 5H), 7,25 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,8 Гц, 1H).</p>
----	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

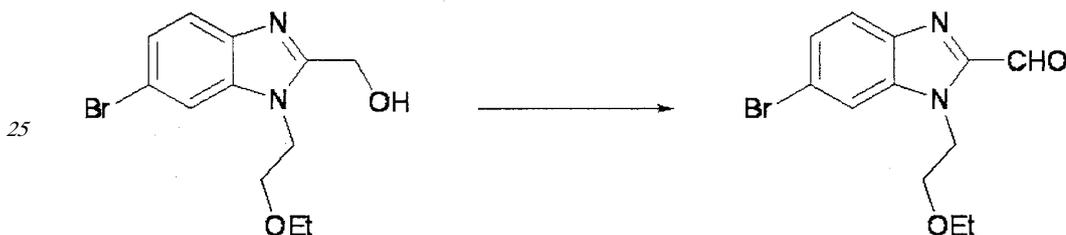
Ссылочный пример 9:



15 Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочных примерах 1, 3 и 4, из 2-фтор-4-бромнитробензола.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,12 (т, J=7,0 Гц, 3H), 3,43 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,75 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,37 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,88 (с, 2H), 7,36 (дд, J=8,6, 1,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,6 Гц, 1H).

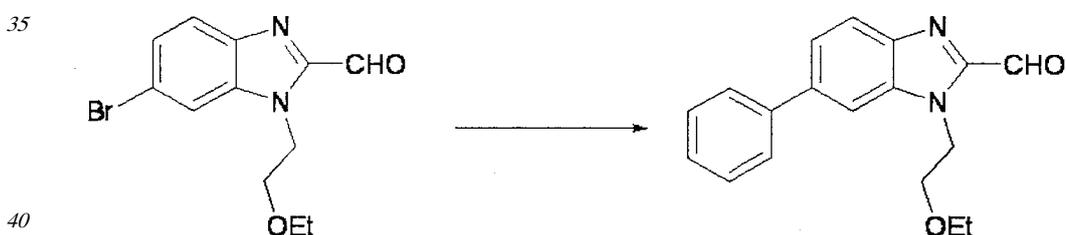
Ссылочный пример 10:



30 Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочном примере 5, из соединения, полученного в Ссылочном примере 9.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,02 (т, J=7,0 Гц, 3H), 3,35 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,71 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,64 (т, J=5,1 Гц, 2H), 7,41 (м, 1H), 7,68-7,73 (м, 2H), 10,05 (с, 1H).

Ссылочный пример 11:

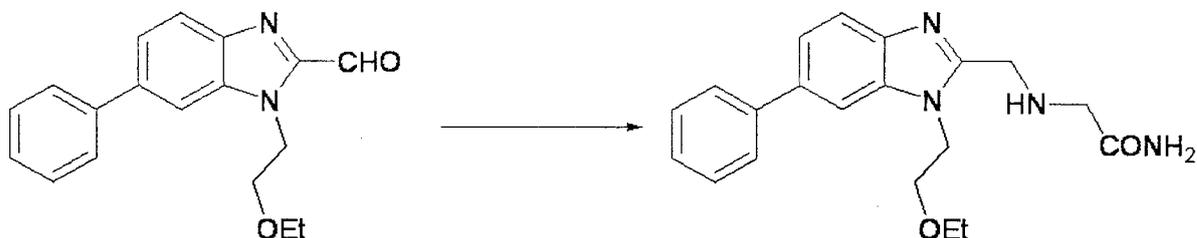


45 К раствору (4:1, 15 мл) соединения (200 мг, 0,67 ммоль), полученного в Ссылочном примере 10, в смешанном растворителе диоксан-вода добавляли карбонат калия (280 мг, 2,02 ммоль), фенилбороновую кислоту (123 мг, 1,01 ммоль) и тетраakis (трифенилфосфин)палладий (154 мг, 0,13 ммоль) и смесь нагревали до 110°C. После кипячения с обратным холодильником в течение 2 часов к смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем (гексан:этилацетат=90:10-75:

25-50:50) с получением целевого продукта (115 мг, 58%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,07 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,42 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,81 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,81 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 7,39 (м, 1H), 7,48 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,63-7,67 (м, 3H), 7,76 (м, 1H), 7,96 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 10,11 (с, 1H).

Пример 66: N^2 -{[1-(2-этоксиэтил)-6-фенил-1H-бензимидазол-2-ил]метил}глицинамид



Целевой продукт (31 мг, 38%) получали таким же способом, как в Примере 2, из соединения, полученного в Ссылочном примере 11 (68 мг, 0,23 ммоль).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,08 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 3,38 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,41 (с, 2H), 3,75 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,11 (с, 2H), 4,35 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 5,68 (ушир.с, 1H), 7,22 (ушир.с, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,42-7,51 (м, 4H), 7,61-7,63 (м, 2H), 7,76 (м, 1H).

Примеры 67-73:

Соединения Примеров 67-73, представленные в Таблице 11 и Таблице 12, были получены таким же способом, как в Ссылочных примерах 9-11 и Примере 66.

Таблица 11		
Пример	Структурная формула	^1H -ЯМР (CDCl_3) δ
67		1,03 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 3,29 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,36 (с, 2H), 3,70 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,06 (с, 2H), 4,30 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 5,68 (ушир.с, 1H), 7,05-7,09 (м, 2H), 7,16 (ушир.с, 1H), 7,37-7,39 (м, 2H), 7,49-7,53 (м, 2H), 7,70 (м, 1H).
68		1,08 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,39 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,32 (кв., $J=6,8$ Гц, 1H), 3,37 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,73 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 4,04 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 4,13 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 4,31 (дт, $J=15,9$, 5,0 Гц, 1H), 4,36 (дт, $J=15,9$, 5,0 Гц, 1H), 5,61 (ушир.с, 1H), 7,10-7,14 (м, 2H), 7,25 (ушир.с, 1H), 7,41-7,43 (м, 2H), 7,54-7,57 (м, 2H), 7,74 (м, 1H).
69		1,08 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,39 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 3,30 (кв., $J=6,9$ Гц, 1H), 3,37 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,73 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,04 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 4,13 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 4,28-4,38 (м, 2H), 5,73 (ушир.с, 1H), 7,28 (ушир.с, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,41-7,50 (м, 4H), 7,60-7,63 (м, 2H), 7,75 (м, 1H).

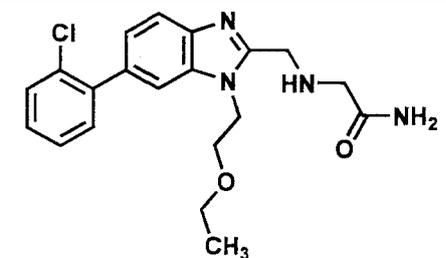
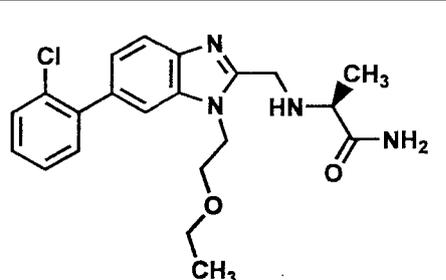
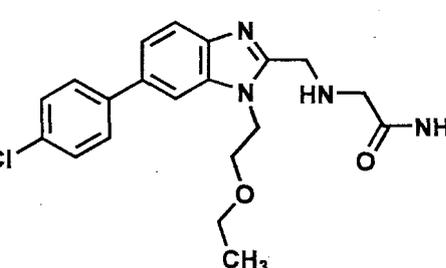
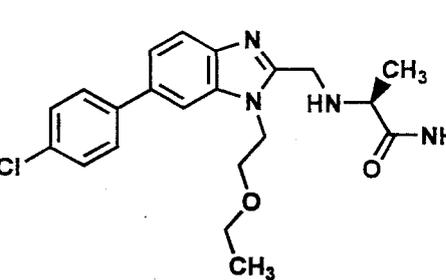
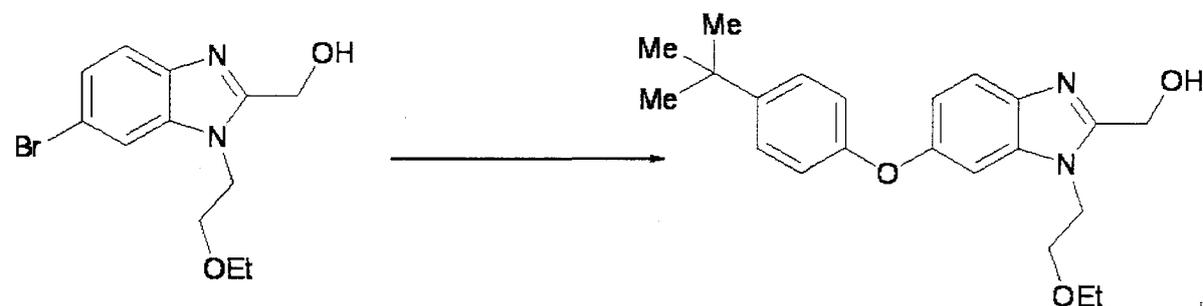
5 70		1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 3,40 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,44 (с, 2H), 3,75 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,14 (с, 2H), 4,36 (т, J=5,0 Гц, 2H), 5,60 (ушир.с, 1H), 7,27-7,36 (м, 4H), 7,40-7,43 (м, 2H), 7,50 (м, 1H), 7,78 (м, 1H).
---------	-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Таблица 12

10 15 71		1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,35 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 3,39 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,74 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,07 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,16 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,30 (дт, J=15,0, 5,0 Гц, 1H), 4,37 (дт, J=15,0, 5,0 Гц, 1H), 5,81 (ушир.с, 1H), 7,26-7,36 (м, 4H), 7,39-7,42 (м, 2H), 7,50 (м, 1H), 7,78 (м, 1H).
20 72		1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 3,40 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,77 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,13 (с, 2H), 4,38 (т, J=5,1 Гц, 2H), 5,65 (ушир.с, 1H), 7,21 (ушир.с, 1H), 7,41-7,49 (м, 4H), 7,54-7,58 (м, 2H), 7,78 (м, 1H).
25 30 73		1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,35 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 3,40 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,76 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,06 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,16 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,31-4,44 (м, 2H), 5,81 (ушир.с, 1H), 7,28 (ушир.с, 1H), 7,40-7,47 (м, 4H), 7,53-7,57 (м, 2H), 7,78 (м, 1H).

Ссылочный пример 12:

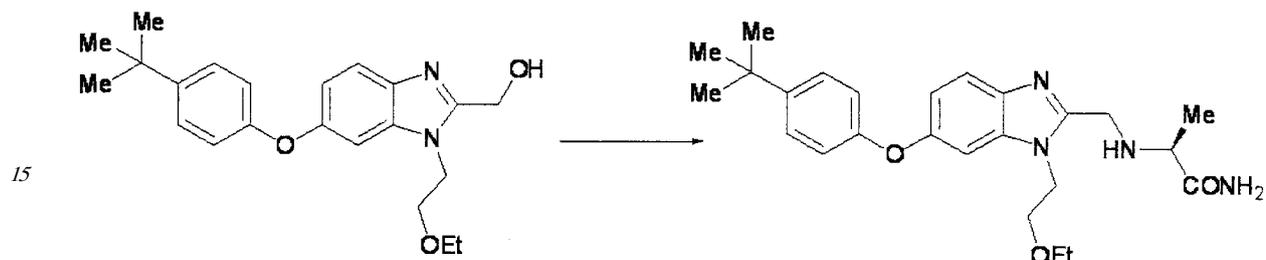


45
В атмосфере азота, к раствору соединения (150 мг, 0,5 ммоль), полученного в Ссылочном примере 9, в N-метилпирролидиноне (5 мл) добавляли карбонат цезия (489 мг, 1,5 ммоль), 4-трет-бутилфенол (225 мг, 1,5 ммоль), 2,2,6,6-тетраметилгептан-3,5-дион (52 мкл, 0,25 ммоль) и хлорид меди(I) (50 мг, 0,5 ммоль) и смесь нагревали до 120°C. После перемешивания в течение 6 часов реакционную смесь добавляли к 2 моль/л хлористоводородной кислоты при охлаждении льдом и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали при помощи 0,5 моль/л

хлористоводородной кислоты, 2 моль/л водного раствора гидроксида натрия, водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем (гексан:этилацетат=100:0-0:100) с получением целевого продукта (56 мг, 30%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,09 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 9H), 3,41 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,72 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,35 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,89 (с, 2H), 6,89-7,02 (м, 4H), 7,31-7,36 (м, 2H), 7,64 (д, J=8,5 Гц, 1H).

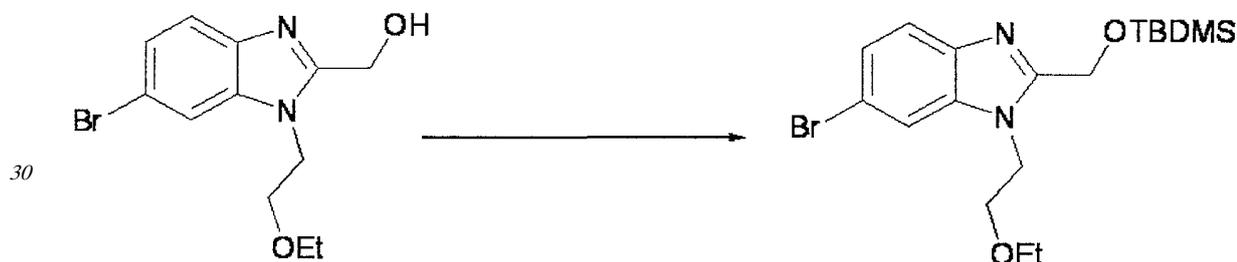
Пример 74: N²-{[6-(4-трет-бутилфенокси)-1-(2-этоксиэтил)-1H-бензимидазол-2-ил] метил}-L-аланинамид



Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочном примере 5 и Примере 1, из соединения, полученного в Ссылочном примере 12.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,09 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 9H), 1,41 (д, J=6,9 Гц, 3H), 3,34 (кв., J=6,9 Гц, 1H), 3,38 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,68 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,04 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,12 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,18-4,34 (м, 2H), 5,47 (ушир.с, 1H), 6,89-6,95 (м, 2H), 6,97-7,02 (м, 2H), 7,29 (ушир.с, 1H), 7,31-7,36 (м, 2H), 7,67 (д, J=8,5 Гц, 1H).

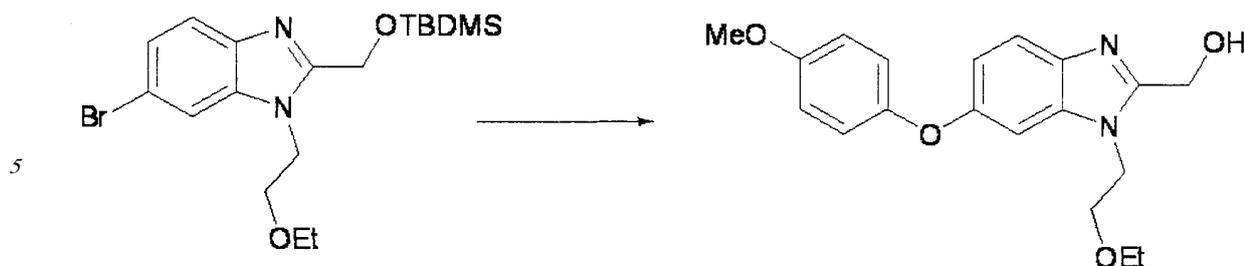
Ссылочный пример 13:



К раствору соединения (1,20 г, 4 ммоль), полученного в Ссылочном примере 9, в N,N-диметилформамиде (15 мл) добавляли имидазол (1,36 г, 20 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (904 мг, 6 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов к смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем (гексан:этилацетат=100:0-85:15) с получением целевого продукта (1,65 г, 100%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 0,11 (с, 6H), 0,91 (с, 9H), 1,12 (т, J=7,0 Гц, 3H), 3,41 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,74 (т, J=5,5 Гц, 2H), 4,44 (т, J=5,5 Гц, 2H), 4,99 (с, 2H), 7,34 (дд, J=1,9, 8,5 Гц, 1H), 7,56-7,62 (м, 2H).

Ссылочный пример 14:

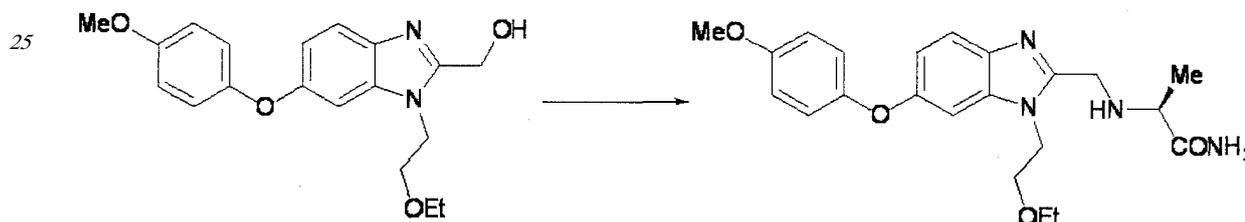


10 В атмосфере азота к раствору соединения (207 мг, 0,5 ммоль), полученного в Ссылочном примере 13, в N-метилпирролидиноне (5 мл) добавляли карбонат цезия (489 мг, 1,5 ммоль), 4-метоксифенол (186 мг, 1,5 ммоль), 2,2,6,6-тетраметилгептан-3,5-дион (52 мкл, 0,25 ммоль) и хлорид меди(I) (50 мг, 0,5 ммоль) и смесь нагревали до 120°C. После перемешивания в течение 4 часов реакционную смесь добавляли к 2 моль/л хлористоводородной кислоты при охлаждении льдом и смесь экстрагировали

15 этилацетатом. Органический слой промывали при помощи 0,5 моль/л хлористоводородной кислоты, 2 моль/л водного раствора гидроксида натрия, водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем (гексан:этилацетат=100:0-0:100) с получением целевого продукта (36 мг, 21%).

20 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,10 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,41 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,70 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 4,32 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 4,88 (с, 2H), 6,84-7,01 (м, 6H), 7,63 (д, $J=8,8$ Гц, 1H).

Пример 75: N²-{[1-(2-этоксиэтил)-6-(4-метоксифенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид



Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочном примере 5 и Примере 1, из соединения, полученного в Ссылочном примере 14.

35 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,09 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,41 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,33 (кв., $J=6,8$ Гц, 1H), 3,37 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,67 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 4,03 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 4,10 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 4,17-4,30 (м, 2H), 5,32 (ушир.с, 1H), 6,85-7,00 (м, 6H), 7,27 (ушир.с, 1H), 7,64 (д, $J=8,8$ Гц, 1H).

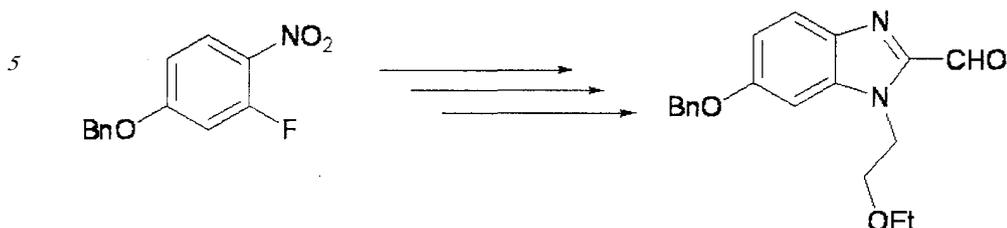
Ссылочный пример 15:



45 К раствору 3-фтор-4-нитрофенола (2,5 г, 16,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) добавляли карбонат калия (3,3 г, 24,0 ммоль) и бензилбромид (2,1 мл, 17,6 ммоль) и смесь нагревали при 70°C. После перемешивания в течение 1 часа к смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток непосредственно использовали для следующей реакции.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 5,14 (с, 2H), 6,79-6,86 (м, 2H), 7,38-7,43 (м, 5H), 8,10 (м, 1H).

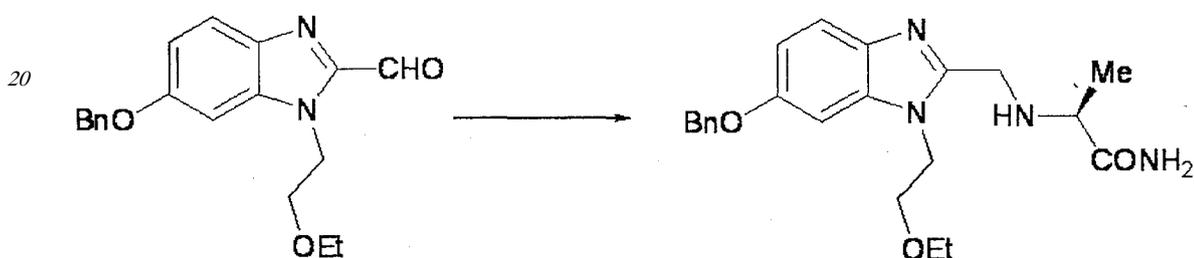
Ссылочный пример 16:



Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочных примерах 1 и 3-5, из соединения, полученного в Ссылочном примере 15.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,08 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,40 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,77 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,71 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 5,15 (с, 2H), 7,04 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=9,0, 2,4$ Гц, 1H), 7,35-7,49 (м, 5H), 7,79 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 10,01 (с, 1H).

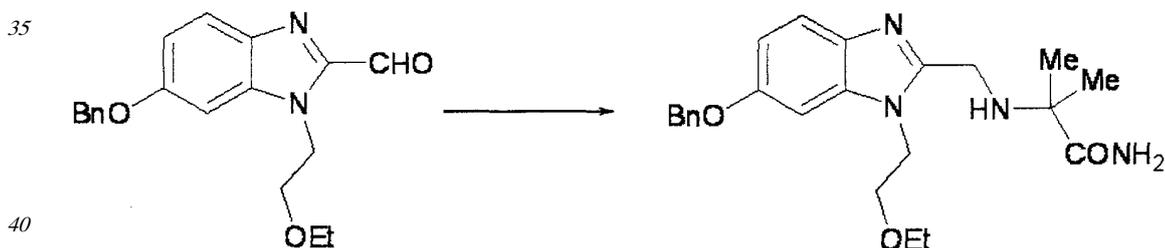
Пример 76: N^2 -{[6-(бензилокси)-1-(2-этоксиэтил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид



Целевой продукт получали таким же способом, как в Примере 2, из соединения, полученного в Ссылочном примере 16, и гидрохлорида (L)-аланинамида.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,09 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,39 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,32 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 3,37 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,68 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,00 (д, $J=14,6$ Гц, 1H), 4,09 (д, $J=14,6$ Гц, 1H), 4,16-4,32 (м, 2H), 5,11 (с, 2H), 5,75 (ушир.с, 1H), 6,87 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,98 (дд, $J=8,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,27-7,53 (м, 6H), 7,61 (д, $J=8,8$ Гц, 1H).

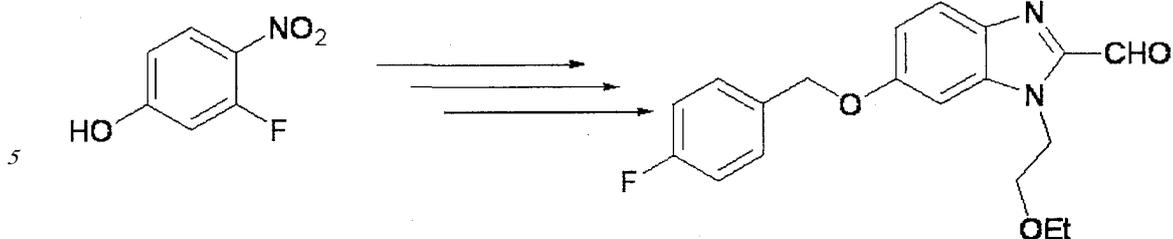
Пример 77: N^2 -{[6-(бензилокси)-1-(2-этоксиэтил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-2-метилаланинамид



Целевой продукт получали таким же способом, как в Примере 2, из соединения, полученного в Ссылочном примере 16, и 2-метилаланинамида.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,10 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,45 (с, 6H), 3,37 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,69 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 4,24 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 5,12 (с, 2H), 5,47 (ушир.с, 1H), 6,86 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,98 (дд, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,31-7,48 (м, 5H), 7,51 (ушир.с, 1H), 7,62 (д, $J=8,8$ Гц, 1H).

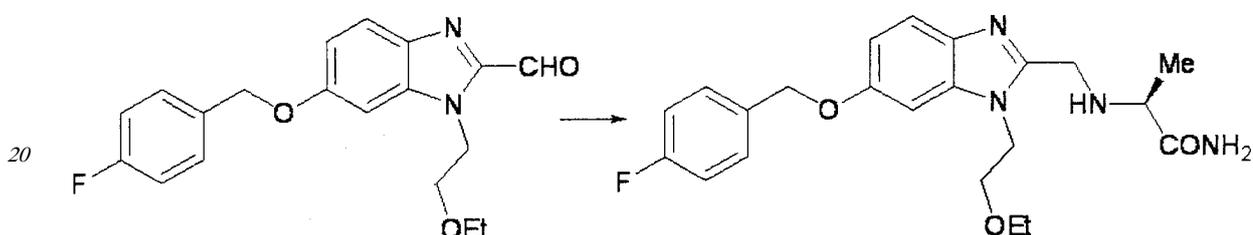
Ссылочный пример 17:



Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочных примерах 15, 1 и 3-5, из 3-фтор-4-нитрофенола.

10 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,07 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,40 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,78 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,71 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 5,10 (с, 2H), 7,03 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,07-7,13 (м, 3H), 7,42-7,47 (м, 2H), 7,79 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 10,01 (с, 1H).

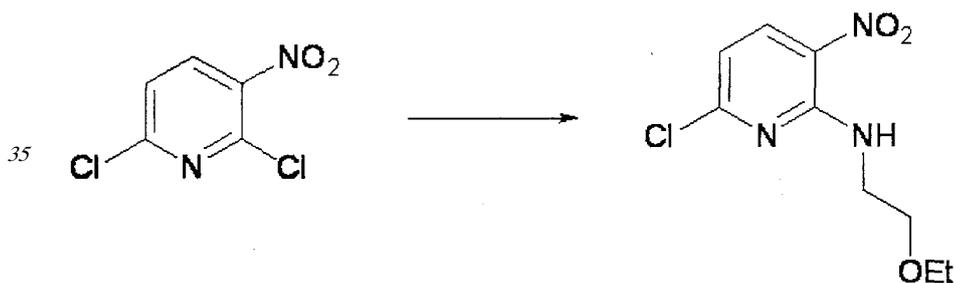
15 **Пример 78:** N^2 -({1-(2-этоксиэтил)-6-[(4-фторбензил)окси]-1H-бензимидазол-2-ил} метил)-L-аланинамид



Целевой продукт получали таким же способом, как в Примере 2, из соединения, полученного в Ссылочном примере 17, и гидрохлорида (L)-аланинамида.

25 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,10 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,40 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,32 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 3,38 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,70 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,01 (д, $J=14,6$ Гц, 1H), 4,09 (д, $J=14,6$ Гц, 1H), 4,20-4,32 (м, 2H), 5,08 (с, 2H), 5,39 (ушир.с, 1H), 6,86 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,96 (дд, $J=8,8$, 2,2 Гц, 1H), 7,06-7,10 (м, 2H), 7,25 (ушир.с, 1H), 7,42-7,45 (м, 2H), 7,62 (д, $J=8,8$ Гц, 1H).

30 Ссылочный пример 18:

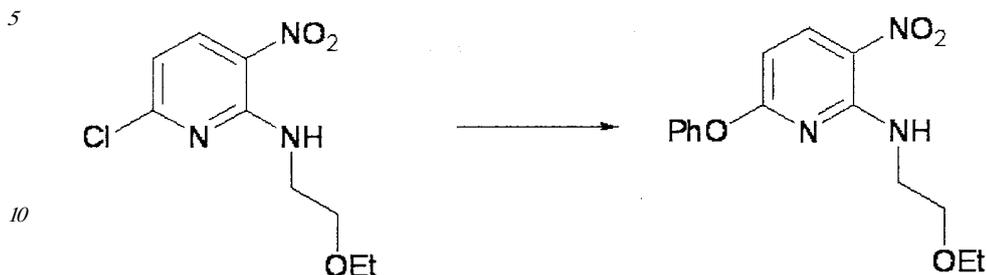


40 К раствору 2,6-дихлор-3-нитропиридина (3,0 г, 15,5 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляли карбонат калия (2,4 г, 17,0 ммоль) и 2-этоксиэтиламин (1,4 г, 17,0 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C. После перемешивания в течение 3 часов к смеси добавляли карбонат калия (1,8 г, 13,0 ммоль) и 2-этоксиэтиламин (0,9 г, 10,0 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (этилацетат:гексан=1:5) с получением целевого продукта (3,4 г, 89%).

45

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,24 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,57 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,67 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,82 (кв., $J=5,2$ Гц, 2H), 6,61 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,59 (ушир., 1H).

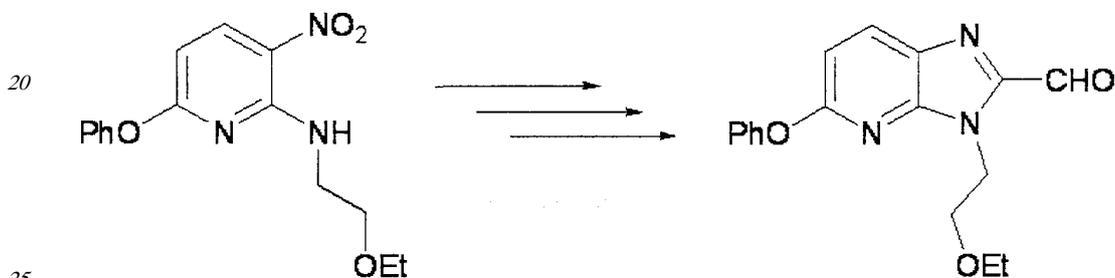
Ссылочный пример 19:



Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочном примере 2, из соединения, полученного в Ссылочном примере 18.

15 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,18 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,39-3,50 (м, 6H), 6,20 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,12-7,17 (м, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,37-7,44 (м, 2H), 8,42 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,66 (ушир., 1H).

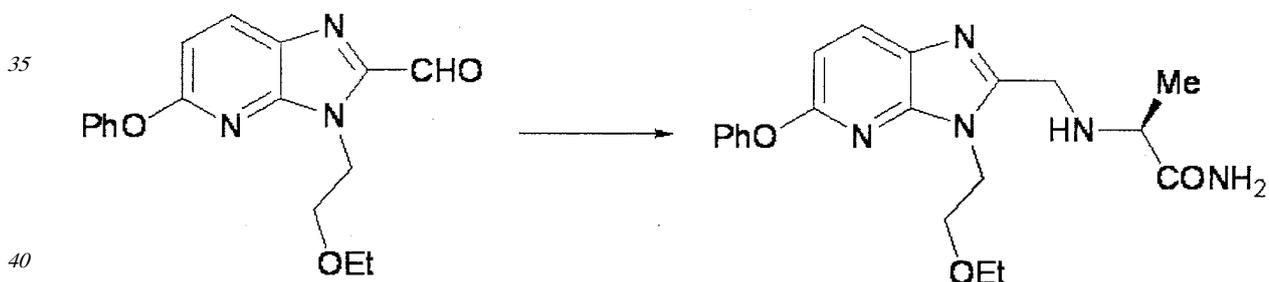
Ссылочный пример 20:



Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочных примерах 3-5, из соединения, полученного в Ссылочном примере 19.

30 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,01 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,38 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,72 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,70 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 6,98 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,17-7,28 (м, 3H), 7,37-7,46 (м, 2H), 8,16 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 10,00 (с, 1H).

Пример 79: N^2 -{[3-(2-этоксиэтил)-5-фенокси-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]метил}-L-аланинамид

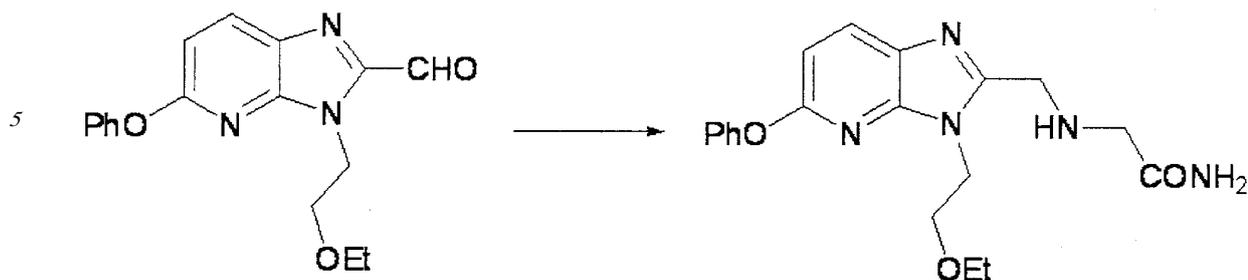


Целевой продукт получали таким же способом, как в Примере 1, из соединения, полученного в Ссылочном примере 20.

45 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,09 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,41 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,35 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 3,38 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,71 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,06 (д, $J=15,0$ Гц, 1H), 4,14 (д, $J=15,0$ Гц, 1H), 4,32 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 5,56 (ушир.с, 1H), 6,67 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,11-7,21 (м, 3H), 7,26 (ушир.с, 1H), 7,35-7,42 (м, 2H), 7,95 (д, $J=8,6$ Гц, 1H).

Пример 80: N^2 -{[3-(2-этоксиэтил)-5-фенокси-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]метил}

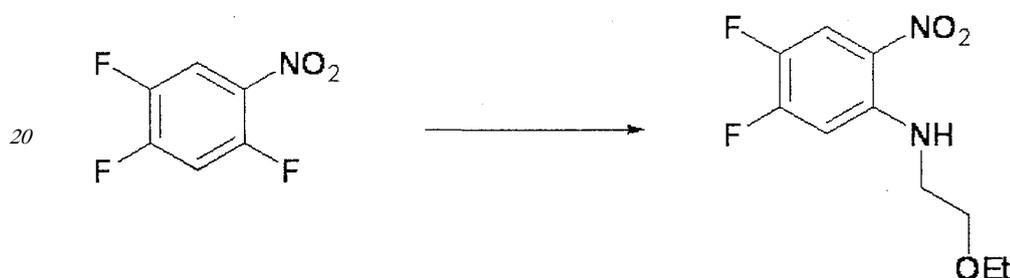
глицинамид



Целевой продукт получали таким же способом, как в Примере 2, из соединения, полученного в Ссылочном примере 20.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,08 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,38 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,72 (т, $J=4,9$ Гц, 2H), 4,12 (с, 2H), 4,33 (т, $J=4,9$ Гц, 2H), 5,73 (ушир.с, 1H), 6,76 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,11-7,22 (м, 3H), 7,26 (ушир.с, 1H), 7,35-7,42 (м, 2H), 7,95 (д, $J=8,4$ Гц, 1H).

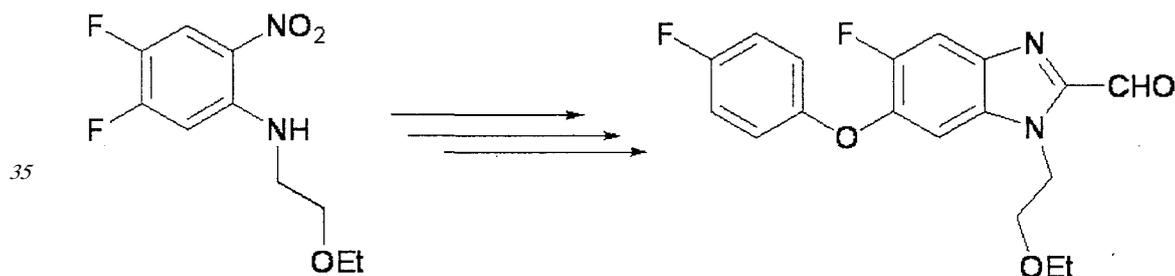
15 Ссылочный пример 21:



Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочном примере 1, из 2,4,5-трифторнитробензола.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,25 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 3,43 (кв., $J=5,1$ Гц, 2H), 3,57 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,72 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 6,66 (дд, $J=12,4, 6,6$ Гц, 1H), 8,05 (дд, $J=10,2, 8,6$ Гц, 1H), 8,29 (ушир., 1H).

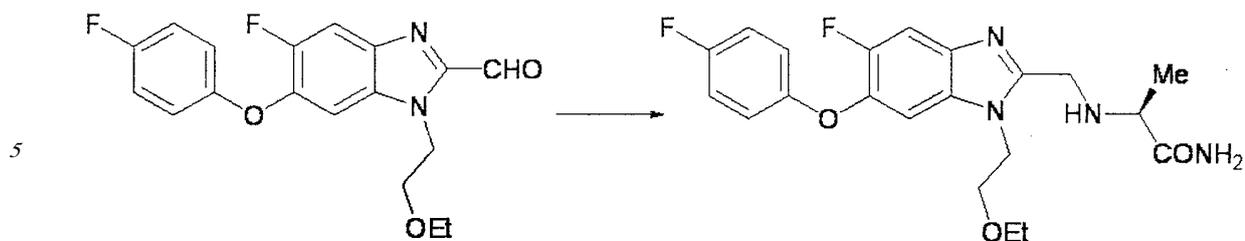
30 Ссылочный пример 22:



Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочных примерах 2-5, из соединения, полученного в Ссылочном примере 21.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 0,99 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,33 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,71 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,64 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 7,00-7,10 (м, 4H), 7,13 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=10,3$ Гц, 1H), 10,04 (с, 1H).

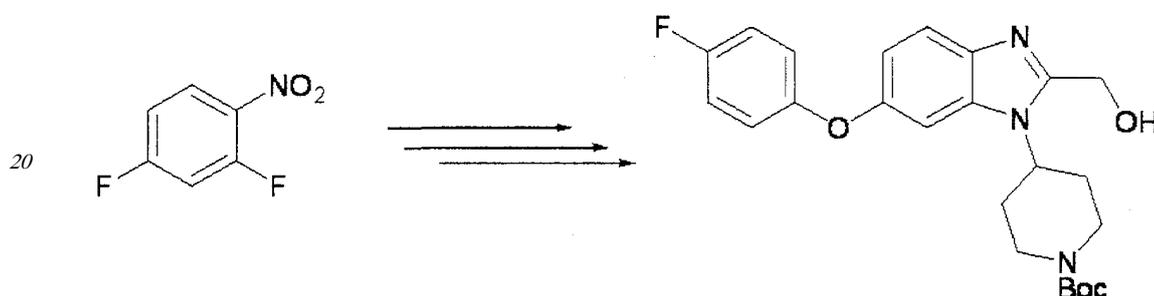
45 Пример 81: N^2 -{[1-(2-этоксиэтил)-5-фтор-6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил] метил}-L-аланинамид



Целевой продукт получали таким же способом, как в Примере 1, из соединения, полученного в Ссылочном примере 22.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,07 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,32 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 3,37 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,66 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,02 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,11 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,17-4,32 (м, 2H), 5,38 (ушир.с, 1H), 6,90-7,05 (м, 5H), 7,16 (ушир.с, 1H), 7,52 (д, J=12,1 Гц, 1H).

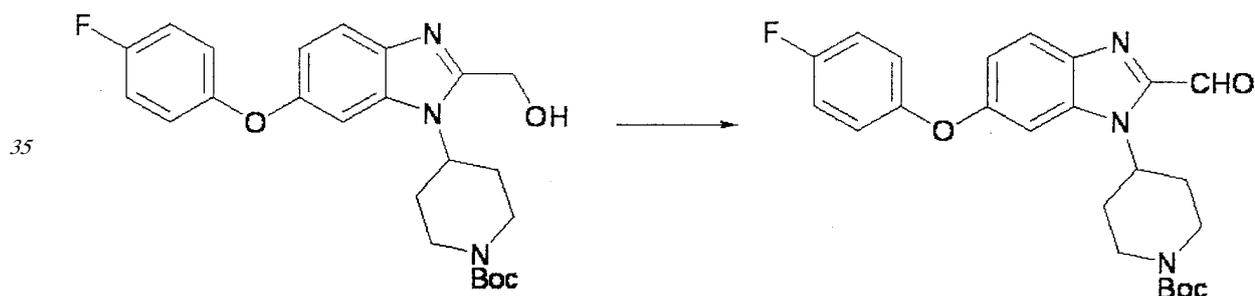
15 Ссылочный пример 23:



Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочных примерах 1-4, из 2,4-дифторнитробензола, 4-амино-(1-трет-бутоксикарбонил)пиперидина и 4-фторфенола.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,48 (с, 9H), 1,91-1,95 (м, 2H), 2,22-2,37 (м, 2H), 2,76-2,93 (м, 2H), 4,30 (ушир., 2H), 4,60 (м, 1H), 4,86 (с, 2H), 6,86-7,05 (м, 5H), 7,14 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,8 Гц, 1H).

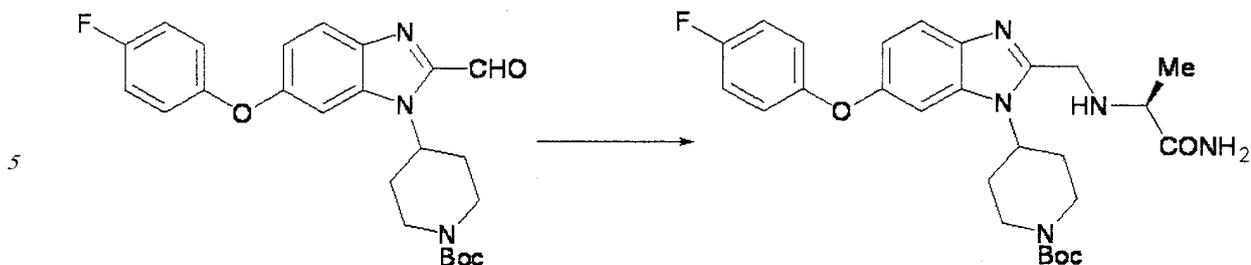
30 Ссылочный пример 24:



Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочном примере 5, из соединения, полученного в Ссылочном примере 23.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,48 (с, 9H), 1,89-1,93 (м, 2H), 2,23-2,38 (м, 2H), 2,85-2,94 (м, 2H), 4,33 (ушир., 2H), 5,63 (м, 1H), 6,99-7,10 (м, 5H), 7,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 1H), 10,04 (с, 1H).

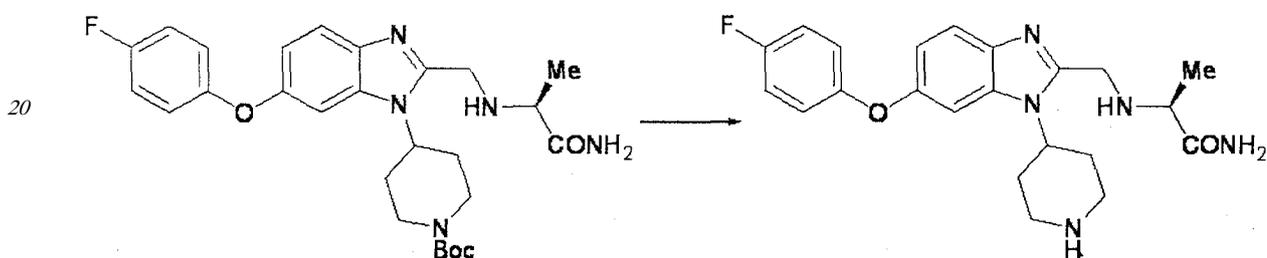
45 **Пример 82:** трет-бутил 4-[2-({[(2S)-1-амино-1-оксопропан-2-ил]амино}метил)-6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Целевой продукт получали таким же способом, как в Примере 1, из соединения, полученного в Ссылочном примере 24.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,38 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,48 (с, 9H), 1,86-1,89 (м, 2H), 2,30-2,34 (м, 2H), 2,81-2,89 (м, 2H), 3,28 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 4,02 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 4,10 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 4,31-4,42 (м, 3H), 6,02 (ушир.с, 1H), 6,87-7,04 (м, 6H), 7,15 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=8,8$ Гц, 1H).

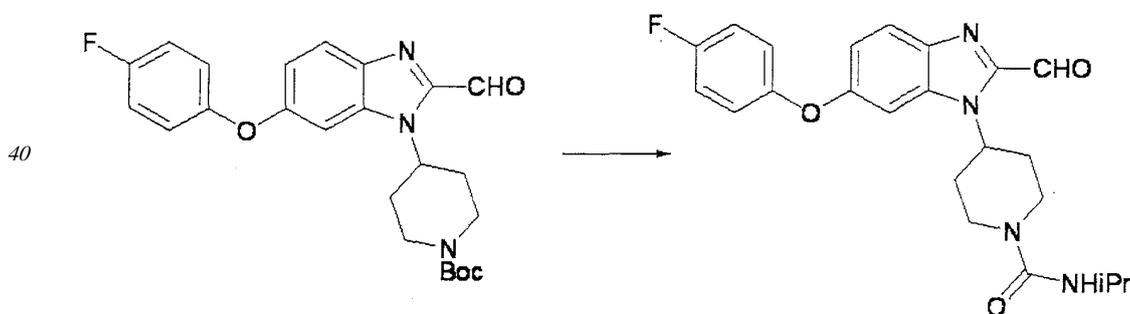
15 **Пример 83:** N^2 -{[6-(4-фторфенокси)-1-(пиперидин-4-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид



25 К раствору соединения (68 мг, 0,13 ммоль), полученного в Примере 82, в дихлорметане (1,3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (260 мкл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли водный раствор гидроксида натрия и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (этилацетат:метанол=99:1-80:20) с получением целевого продукта (38 мг, 71%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,41 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,86-1,89 (м, 2H), 2,26-2,40 (м, 2H), 2,72-2,81 (м, 2H), 3,26-3,33 (м, 3H), 4,02 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 4,10 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 4,30 (м, 1H), 5,89 (ушир.с, 1H), 6,89-7,07 (м, 6H), 7,33 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=8,8$ Гц, 1H).

35 **Ссылочный пример 25:**

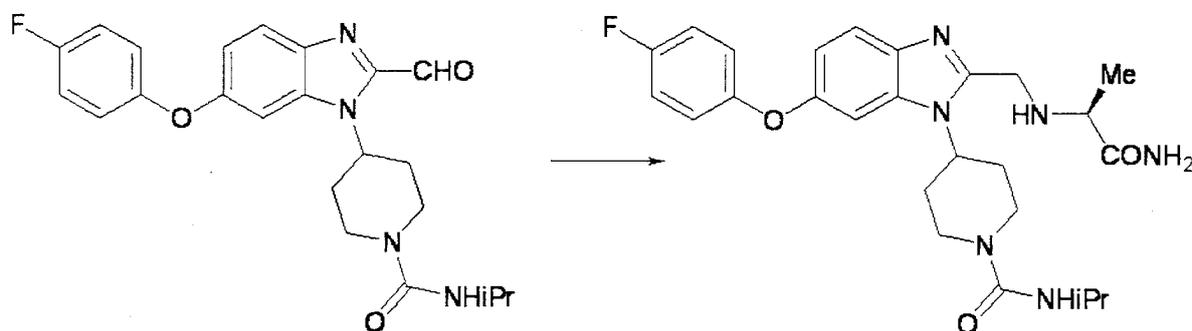


45 К раствору соединения (300 мг, 0,68 ммоль), полученного в Ссылочном примере 24, в дихлорметане (6,8 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,4 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли водный раствор гидроксида натрия и смесь экстрагировали хлороформом.

Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (6,8 мл), к смеси добавляли триэтиламин (142 мкл, 1,02 ммоль) и изопропилизотиоцианат (100 мкл, 1,02 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (хлороформ:метанол=99:1-85:15) с получением целевого продукта (280 мг, 97%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,18 (д, $J=6,6$ Гц, 6H), 1,92-1,97 (м, 2H), 2,28-2,42 (м, 2H), 2,91-3,01 (м, 2H), 4,01 (м, 1H), 4,12-4,17 (м, 2H), 4,33 (м, 1H), 5,65 (м, 1H), 6,97-7,10 (м, 5H), 7,20 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 10,04 (с, 1H).

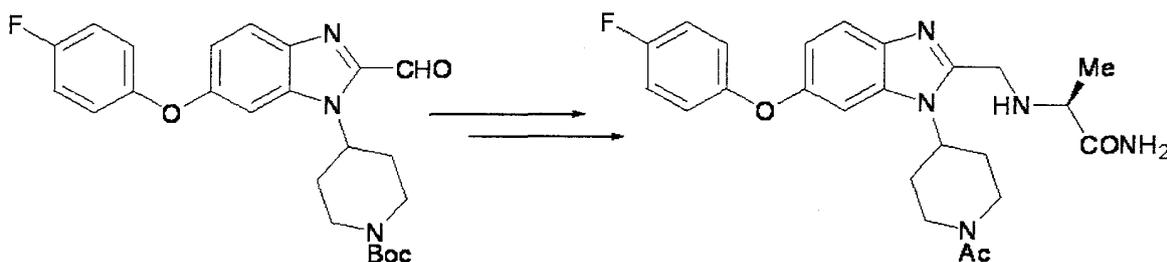
Пример 84: 4-[2-({[(2S)-1-амино-1-оксопропан-2-ил]амино}метил)-6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-1-ил]-N-(пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид



Целевой продукт получали таким же способом, как в Примере 1, из соединения, полученного в Ссылочном примере 25.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,17 (д, $J=6,6$ Гц, 6H), 1,38 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,90-1,92 (м, 2H), 2,30-2,40 (м, 2H), 2,87-2,94 (м, 2H), 3,27 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 3,93-4,18 (м, 5H), 4,36-4,45 (м, 2H), 5,73 (ушир.с, 1H), 6,89-7,03 (м, 6H), 7,16 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=8,8$ Гц, 1H).

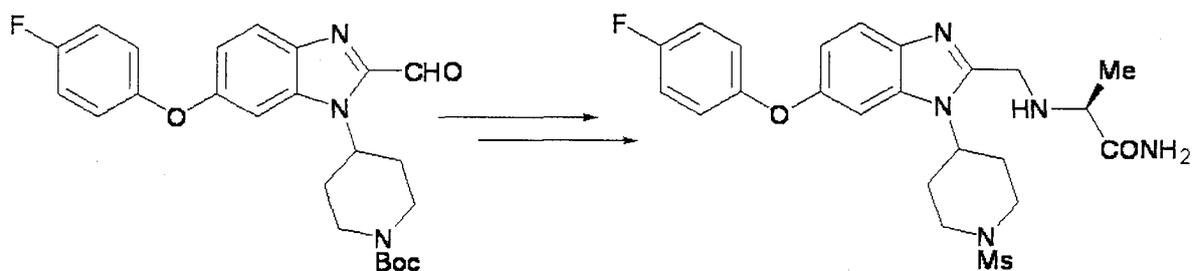
Пример 85: N^2 -{[1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид



Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочном примере 25 и Примере 1, из соединения, полученного в Ссылочном примере 24, и ацетилхлорида.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,38 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,89-2,46 (м, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,67 (м, 1H), 3,18-3,32 (м, 2H), 3,65 (м, 1H), 3,99-4,13 (м, 3H), 4,52 (м, 1H), 4,89 (м, 1H), 5,85 (ушир.с, 1H), 6,88-7,05 (м, 6H), 7,11 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=8,8$ Гц, 1H).

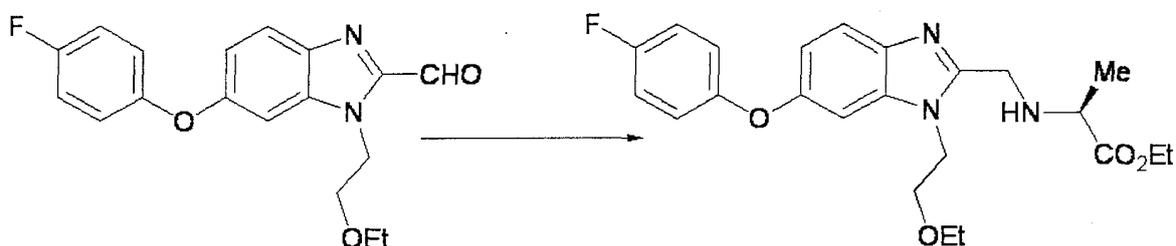
Пример 86: N^2 -({[6-(4-фторфенокси)-1-[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид



10 Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочном примере 25 и Примере 1, из соединения, полученного в Ссылочном примере 24, и метансульфонилхлорида.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,37 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,00-2,16 (м, 3H), 2,48-2,61 (м, 2H), 2,88 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 3,25 (кв., $J=6,8$ Гц, 1H), 3,99-4,16 (м, 4H), 4,46 (м, 1H), 5,87 (ушир.с, 1H), 6,81 (ушир.с, 1H), 6,89-7,05 (м, 5H), 7,21 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=8,8$ Гц, 1H).

15 Ссылочный пример 26:

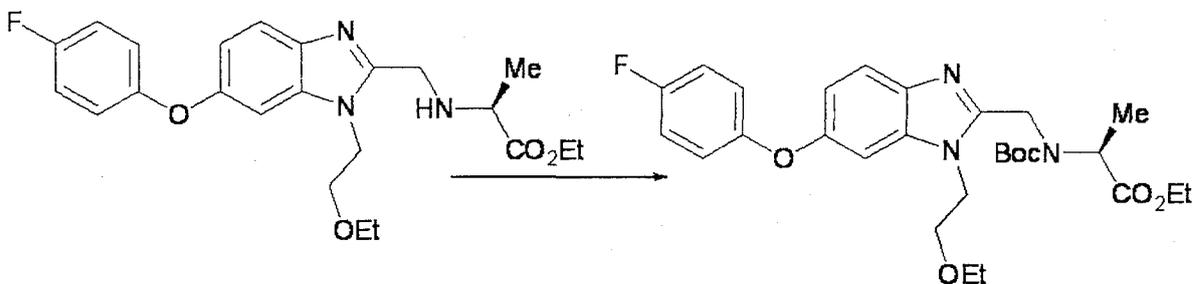


25 К раствору соединения (2,28 г, 6,9 ммоль), полученного в Ссылочном примере 7, в тетрагидрофуране (70 мл) добавляли этиловый эфир (L)-аланина гидрохлорид (2,15 г, 14 ммоль), триэтиламин (1,95 мл, 14 ммоль) и сульфат натрия (10 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 часа к смеси добавляли цианоборогидрид натрия (503 мг, 8 ммоль) и смесь перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой экстрагировали, промывали

30 водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (хлороформ:метанол=100:0-95:5) с получением целевого продукта (1,78 г, 60%).

35 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,08 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,28 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,35 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,38 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,48 (кв., $J=7,1$ Гц, 1H), 3,70 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,02 (д, $J=13,9$ Гц, 1H), 4,10-4,23 (м, 3H), 4,31-4,42 (м, 2H), 6,90-7,05 (м, 6H), 7,66 (д, $J=8,6$ Гц, 1H).

Ссылочный пример 27:

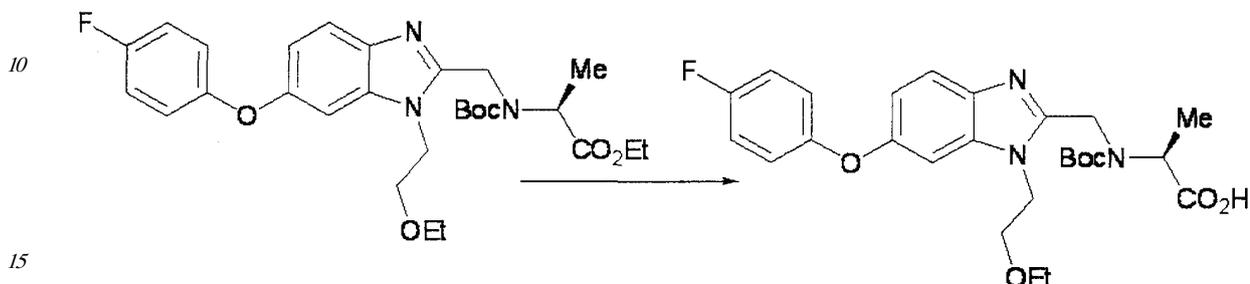


К раствору соединения (2,79 г, 6,5 ммоль), полученного в Ссылочном примере 26, в ацетонитриле (65 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,64 г, 7,5 ммоль) и смесь перемешивали при нагревании при 60°C в течение 3 часов и при 100°C в течение 3 часов.

После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали на колонке с силикагелем (гексан:этилацетат=100:0-70:30) с получением целевого продукта (2,24 г, 65%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,00-1,18 (м, 6H), 1,40 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,44 (с, 9H), 3,38 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,68 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,86-4,12 (м, 2H), 4,19-4,55 (м, 3H), 4,75 (д, $J=15,4$ Гц, 1H), 4,98 (д, $J=15,4$ Гц, 1H), 6,90-7,08 (м, 6H), 7,64 (д, $J=8,8$ Гц, 1H).

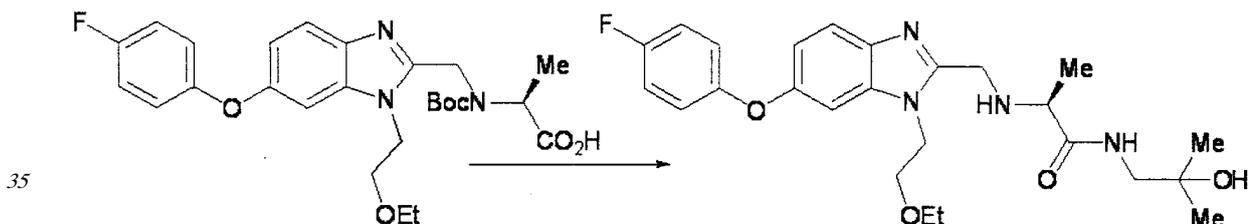
Ссылочный пример 28:



К раствору соединения (2,24 г, 4,2 ммоль), полученного в Ссылочном примере 27, в этаноле (40 мл) добавляли 2 моль/л водный раствор гидроксида натрия (4,2 мл, 8,4 ммоль) на ледяной бане. После перемешивания в течение 30 минут в указанных условиях к реакционной смеси добавляли воду и водный слой промывали простым эфиром. Водный слой доводили до pH 4 при помощи 2 моль/л хлористоводородной кислоты и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой экстрагировали, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия с получением целевого продукта (2,02 г, 96%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,11 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,49 (с, 9H), 1,55 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 3,30-3,50 (м, 2H), 3,63-3,75 (м, 2H), 3,90 (ушир.с, 1H), 4,13-4,29 (м, 2H), 4,54 (ушир.с, 1H), 5,27 (ушир.с, 1H), 6,91-7,08 (м, 6H), 7,63 (д, $J=8,6$ Гц, 1H).

Пример 87: N^2 -{[1-(2-этоксиэтил)-6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-L-аланинамид



К раствору соединения (53 мг, 0,1 ммоль), полученного в Ссылочном примере 28, в дихлорметане (2 мл) добавляли 1-амино-2-метилпропан-2-ол (18 мг, 0,2 ммоль) и RuBOP [зарегистрированная торговая марка, гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-окси-трис(пирролидино)фосфония (гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-окси-трис(пирролидино)фосфония)] (52 мг, 0,1 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 часов к реакционной смеси добавляли 10% водный раствор лимонной кислоты и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой экстрагировали, промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. После концентрирования при пониженном давлении остаток очищали на колонке с силикагелем (хлороформ:метанол=100:0-98:2) с получением целевого продукта (51 мг, 89%). Продукт растворяли в этилацетате (1 мл), к смеси добавляли 4 моль/л раствор хлористого водорода в этилацетате (1 мл, 4 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной

температуре. Через 14 часов смесь концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли 2 моль/л водный раствор гидроксида натрия и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой экстрагировали, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. После концентрирования при пониженном давлении остаток очищали на колонке с силикагелем (хлороформ:метанол=100:0-95:5) с получением целевого продукта (32 мг, 76%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,10 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,29 (с, 6H), 1,36 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,21 (дд, $J=5,3, 3,6$ Гц, 1H), 3,29-3,51 (м, 4H), 3,61-3,73 (м, 2H), 3,97 (д, $J=14,3$ Гц, 1H), 4,11 (д, $J=14,3$ Гц, 1H), 4,21 (дт, $J=15,3, 4,2$ Гц, 1H), 4,33 (м, 1H), 6,90-7,07 (м, 6H), 7,68 (дд, $J=8,3, 0,9$ Гц, 1H), 7,83 (ушир.т, $J=6,0$ Гц, 1H).

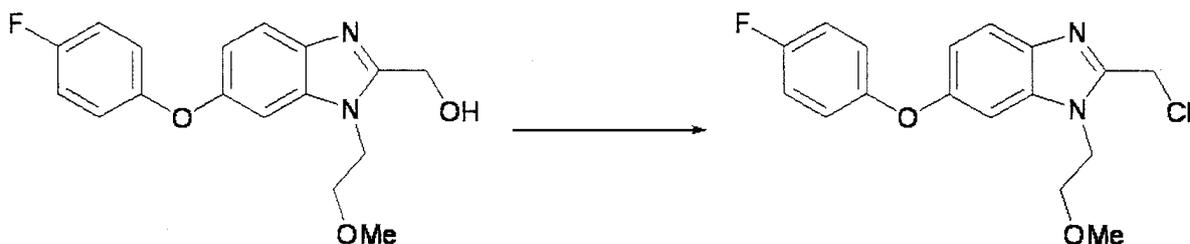
Примеры 88-90:

Соединения Примеров 88-90, представленные в Таблице 13, были получены в соответствии со способами, описанными в представленных выше Ссылочных примерах и Примерах, или аналогичными способами.

Таблица 13

Пример	Структурная формула	^1H -ЯМР (CDCl_3) δ
88		1,08 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,37 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,32 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 3,35 (с, 3H), 3,38 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,43-3,52 (м, 4H), 3,67 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,99 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 4,08 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 4,26 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 6,91-7,07 (м, 6H), 7,53 (ушир.с, 1H), 7,64-7,69 (м, 1H).
89		1,08 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,37 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,41-2,53 (м, 6H), 3,25-3,45 (м, 5H), 3,62-3,72 (м, 6H), 4,00 (д, $J=14,9$ Гц, 1H), 4,08 (д, $J=14,9$ Гц, 1H), 4,17-4,33 (м, 2H), 6,94-7,05 (м, 6H), 7,48 (ушир.т, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,66 (м, 1H).
90		1,08 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,19 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,31-3,43 (м, 3H), 3,44-3,80 (м, 10H), 3,96 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 4,11 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 4,32 (м, 1H), 4,46 (м, 1H), 6,90-7,06 (м, 6H), 7,63 (д, $J=8,6$ Гц, 1H).

Ссылочный пример 29:

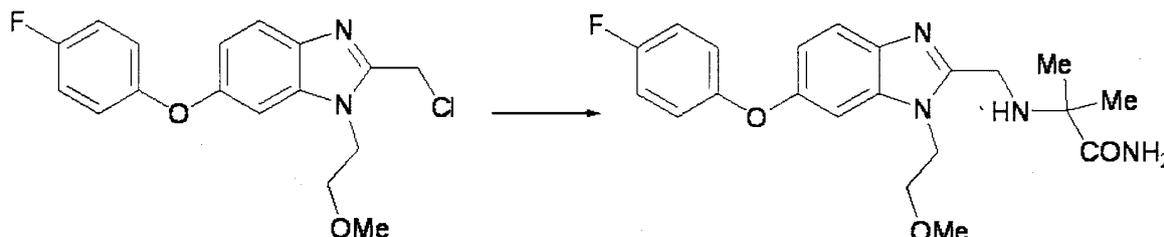


К раствору спирта (500 мг, 1,58 ммоль), полученного таким же способом, как в Ссылочных примерах 1-4, в дихлорметане (16 мл) добавляли тионилхлорид (342 мкл,

4,74 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток растворяли в хлороформе, к смеси добавляли водный раствор гидроксида натрия. Смесь экстрагировали хлороформом и органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого продукта (508 мг, 96%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,27 (с, 3H), 3,67 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,38 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,92 (с, 2H), 6,96-7,06 (м, 6H), 7,58 (д, $J=8,4$ Гц, 1H).

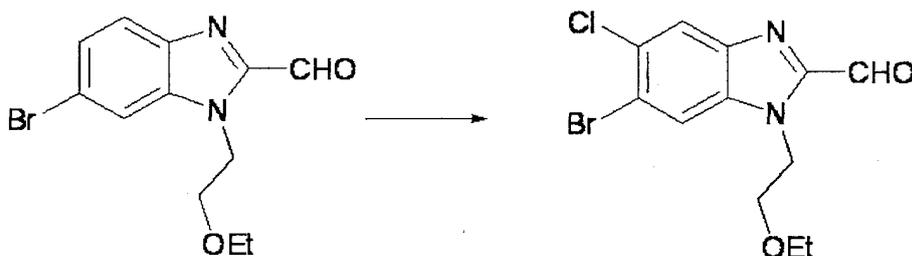
Пример 91: N^2 -{[6-(4-фторфенокси)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-2-метилаланинамид



К раствору соединения (300 мг, 0,90 ммоль), полученного в Ссылочном примере 29, в ацетонитриле (4,5 мл) добавляли 2,2-диметилглицин (138 мг, 1,35 ммоль), диизопропилэтиламин (321 мкл, 1,80 ммоль) и иодид натрия (135 мг, 0,90 ммоль) и смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду, смесь экстрагировали хлороформом и органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (этилацетат:метанол=99:1-80:20) с получением целевого продукта (169 мг, 47%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,45 (с, 6H), 3,26 (с, 3H), 3,66 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 4,25 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 5,57 (ушир.с, 1H), 6,94-7,05 (м, 6H), 7,46 (ушир.с, 1H), 7,67 (м, 1H).

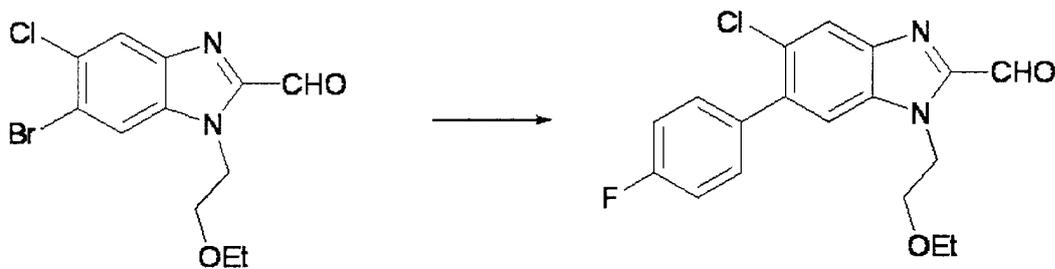
Ссылочный пример 30:



К раствору соединения (0,84 г, 2,8 ммоль), полученного в Ссылочном примере 10, в N,N -диметилформамиде (30 мл) добавляли N -хлорсукцинимид (0,95 г, 7,1 ммоль) и смесь нагревали до 40°C . После перемешивания в течение ночи к смеси добавляли воду, смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и непосредственно использовали для следующей реакции.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,07 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,39 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,76 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,72 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 8,01-8,02 (м, 2H), 10,09 (с, 1H).

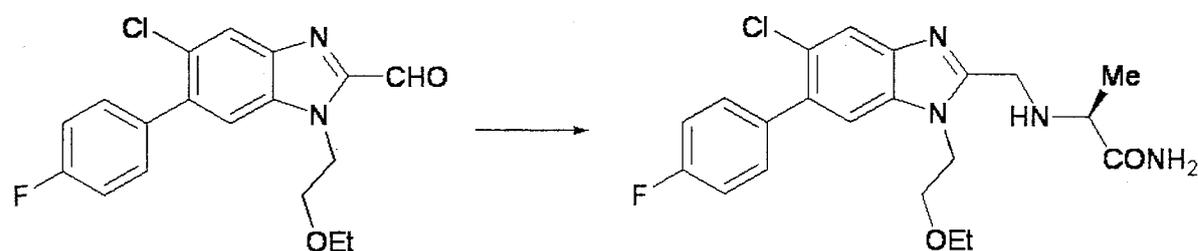
Ссылочный пример 31:



Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочном примере 11, из соединения, полученного в Ссылочном примере 30.

10 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,05 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,38 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,77 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,76 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 7,12-7,20 (м, 3H), 7,40-7,46 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 10,12 (с, 1H).

15 Пример 92: N^2 -{[5-хлор-1-(2-этоксиэтил)-6-(4-фторфенил)-1H-бензимидазол-2-ил] метил}-L-аланинамид



Целевой продукт получали таким же способом, как в Примере 1, из соединения, полученного в Ссылочном примере 31.

25 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,09 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,41 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,32-3,42 (м, 3H), 3,71 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,05 (д, $J=14,6$ Гц, 1H), 4,14 (д, $J=14,6$ Гц, 1H), 4,23-4,38 (м, 2H), 5,39 (ушир.с, 1H), 7,11-7,17 (м, 3H), 7,21 (ушир.с, 1H), 7,41-7,45 (м, 2H), 7,83 (с, 1H).

Примеры 93-108:

30 Соединения Примеров 93-108, представленные в Таблицах 14-16, были получены в соответствии со способами, описанными в представленных выше Ссылочных примерах и Примерах, или аналогичными способами.

Таблица 14-1

Пример	Структурная формула	^1H -ЯМР (CDCl_3) δ
35 93		1,11 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,43 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,32-3,45 (м, 3H), 3,82 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,07 (д, $J=14,9$ Гц, 1H), 4,17 (д, $J=14,9$ Гц, 1H), 4,65-4,68 (м, 2H), 5,35 (ушир.с, 1H), 6,87-7,04 (м, 6H), 7,58 (д, $J=8,8$ Гц, 1H).
40 94		1,09 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,24 (д, $J=7,0$ Гц, 6H), 1,41 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 2,90 (м, 1H), 3,31-3,40 (м, 3H), 3,68 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,04 (д, $J=14,9$ Гц, 1H), 4,11 (д, $J=14,9$ Гц, 1H), 4,20-4,29 (м, 2H), 5,33 (ушир.с, 1H), 6,90-6,99 (м, 4H), 7,16-7,19 (м, 2H), 7,26 (ушир.с, 1H), 7,66 (м, 1H).

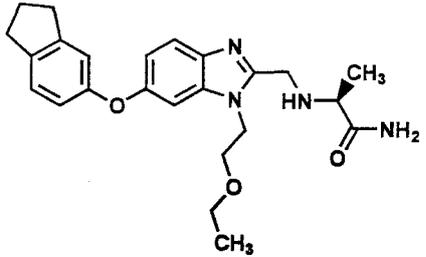
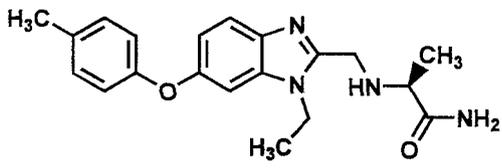
5 95		1,09 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,06-2,13 (м, 2H), 2,85-2,90 (м, 4H), 3,31-3,40 (м, 3H), 3,68 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,03 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,11 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,18-4,30 (м, 2H), 5,33 (ушир.с, 1H), 6,79 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,86 (м, 1H), 6,97-6,99 (м, 3H), 7,15 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,65 (д, J=9,3 Гц, 1H).
10 96		1,38 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,32 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 3,99 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,06 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,06-4,16 (м, 2H), 5,50 (ушир., 1H), 6,88-7,00 (м, 4H), 7,09-7,16 (м, 3H), 7,65 (м, 1H).

Таблица 14-2

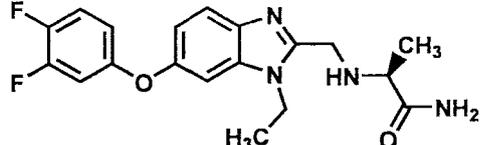
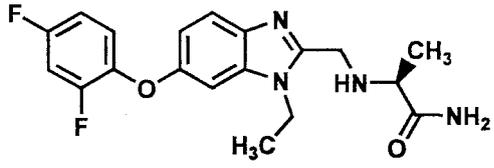
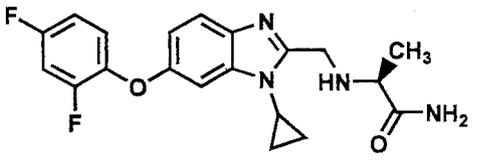
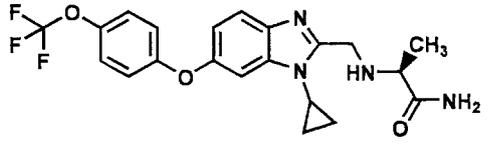
15 97		1,40 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,32 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 4,00 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,08 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,09-4,20 (м, 2H), 5,52 (ушир., 1H), 6,71 (м, 1H), 6,80 (м, 1H), 6,87-7,15 (м, 4H), 7,69 (д, J=8,6 Гц, 1H).
----------	-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Таблица 15

Пример	Структурная формула	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ
25 98		1,39 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,42 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,31 (кв., J=6,8 Гц, 1H), 3,99 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,06 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,07-4,17 (м, 2H), 5,48 (ушир., 1H), 6,80-7,12 (м, 6H), 7,65 (м, 1H),
30 99		0,95-1,05 (м, 2H), 1,13-1,23 (м, 2H), 1,43 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,18 (м, 1H), 3,30 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 4,08 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,17 (д, J=14,4 Гц, 1H), 5,52 (ушир., 1H), 6,80-7,06 (м, 4H), 7,13 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,23 (ушир., 1H), 7,61 (д, J=8,6 Гц, 1H).
35 100		0,98-1,08 (м, 2H), 1,15-1,25 (м, 2H), 1,44 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,19 (м, 1H), 3,36 (кв., J=6,8 Гц, 1H), 4,10 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,18 (д, J=15,4 Гц, 1H), 5,44 (ушир., 1H), 6,93-7,00 (м, 3H), 7,14-7,26 (м, 4H), 7,66 (д, J=8,6 Гц, 1H).
40 101		1,20 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,32 (д, J=6,9 Гц, 3H), 2,33 (с, 3H), 3,34 (кв., J=6,9 Гц, 1H), 4,03 (д, J=13,9 Гц, 1H), 4,07-4,14 (м, 3H), 5,91 (ушир.с, 1H), 6,84-6,91 (м, 2H), 6,94-6,99 (м, 2H), 7,08-7,15 (м, 3H), 7,61 (м, 1H).

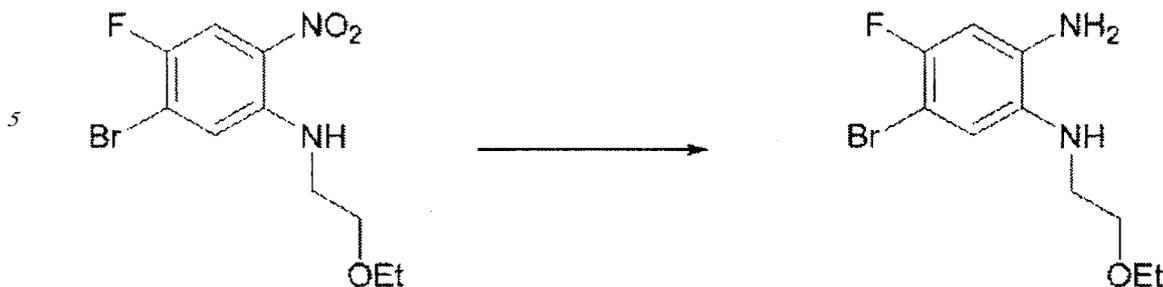
5		<p>1,06 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,22 (т, J=7,6 Гц, 3H), 1,38 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,61 (кв., J=7,6 Гц, 2H), 3,30-3,38 (м, 3H), 3,65 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,03 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,09 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,16-4,28 (м, 2H), 5,41 (ушир.с, 1H), 6,89-6,96 (м, 4H), 7,11-7,13 (м, 2H), 7,21 (ушир.с, 1H), 7,62 (м, 1H).</p>
---	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Таблица 16-1

Пример	Структурная формула	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ
10		<p>(CD₃OD) 1,24 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,61 (д, J=7,1 Гц, 3H), 4,14 (кв., J=7,1 Гц, 1H), 4,27 (д, J=15,3 Гц, 1H), 4,32 (д, J=15,3 Гц, 1H), 4,62 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,67 (д, J=15,1 Гц, 1H), 7,00-7,10 (м, 3H), 7,22-7,28 (м, 2H), 7,37 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 1H).</p>
15		<p>1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,43 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,33 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 4,00 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,03 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,14 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 5,63 (ушир.с, 1H), 6,94-7,03 (м, 4H), 7,09 (ушир.с, 1H), 7,12-7,21 (м, 2H), 7,69 (д, J=8,6 Гц, 1H).</p>
20		<p>(CD₃OD) 1,20 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,30 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,25-3,36 (м, 1H), 4,03 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,11 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,18 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,25 (д, J=15,0 Гц, 1H), 6,87-6,96 (м, 2H), 7,03-7,18 (м, 3H), 7,57 (д, J=8,8 Гц, 1H).</p>
25		<p>1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,21 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,17-3,84 (м, 9H), 3,91-4,35 (м, 5H), 4,45 (м, 1H), 6,73-7,07 (м, 7H), 7,61 (т, J=8,6 Гц, 1H).</p>
30		<p>1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,21 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,17-3,84 (м, 9H), 3,91-4,35 (м, 5H), 4,45 (м, 1H), 6,73-7,07 (м, 7H), 7,61 (т, J=8,6 Гц, 1H).</p>

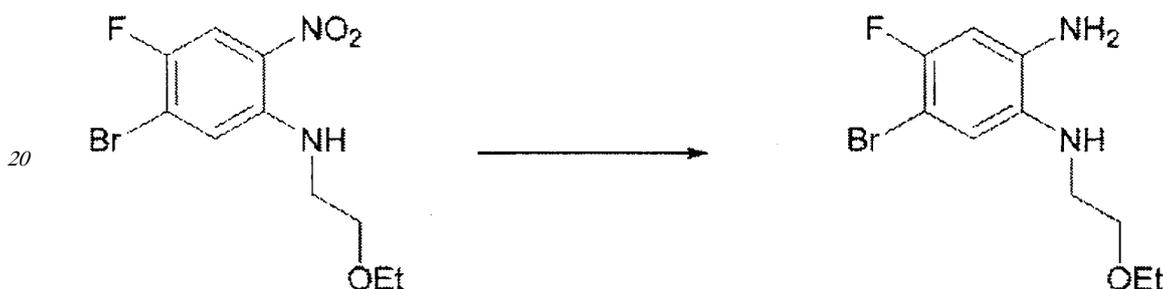
Таблица 16-2

35		<p>1,08 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,23-1,32 (м, 3H), 2,82-4,54 (м, 16H), 6,88-7,08 (м, 6H), 7,63 (м, 1H).</p>
40		<p>1,08 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,23-1,32 (м, 3H), 2,82-4,54 (м, 16H), 6,88-7,08 (м, 6H), 7,63 (м, 1H).</p>
45		<p>1,08 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,13-1,23 (м, 3H), 2,28 (м, 1H), 2,57-3,46 (м, 6H), 3,58-4,61 (м, 9H), 6,90-7,06 (м, 6H), 7,61 (м, 1H).</p>

Ссылочный пример 32:

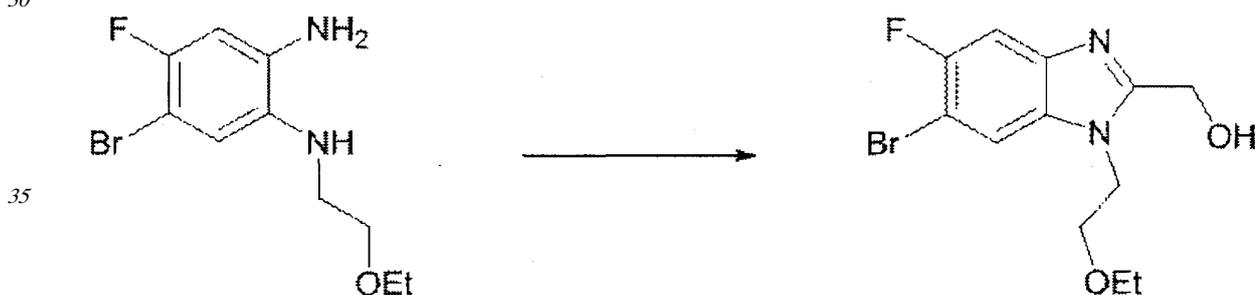
Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочном примере 1, из 4-бром-2,5-дифторнитробензола.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,23 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,43 (кв., $J=5,2$ Гц, 2H), 3,56 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,70 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,11 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=8,6$ Гц, 1H).

15 Ссылочный пример 33:

Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочном примере 3-2, из соединения, полученного в Ссылочном примере 32.

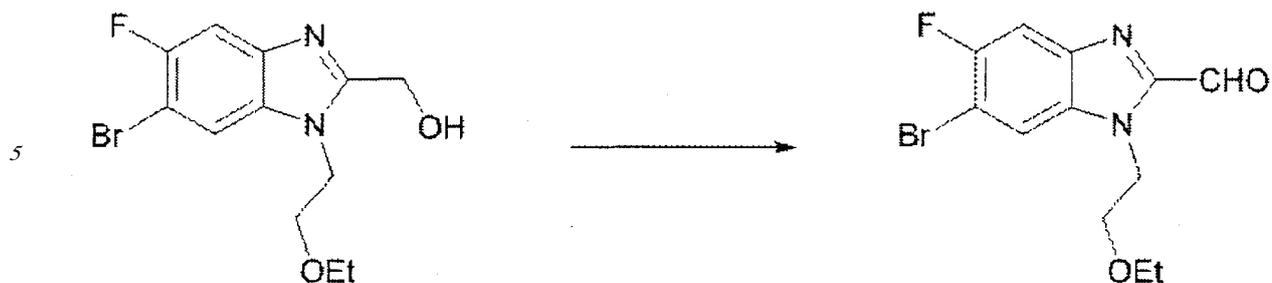
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,21 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 3,51-3,58 (м, 4H), 3,65 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 6,49 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=6,6$ Гц, 1H).

30 Ссылочный пример 34:

Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочном примере 4, из соединения, полученного в Ссылочном примере 33.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,12 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,43 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,75 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 4,38 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 4,88 (с, 2H), 7,45 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=5,9$ Гц, 1H).

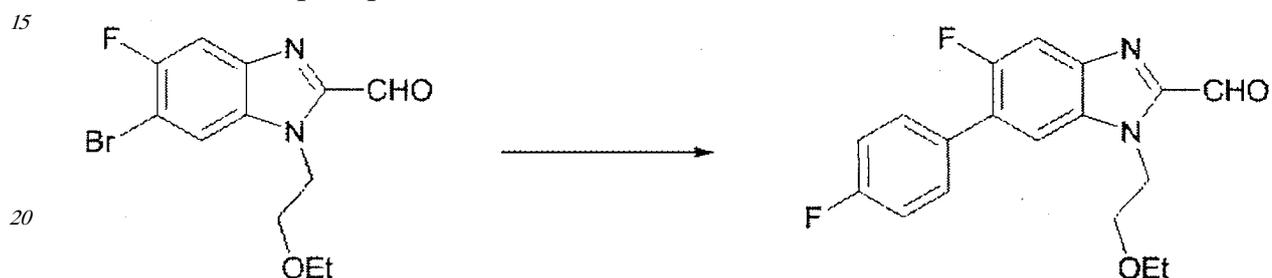
45 Ссылочный пример 35:



Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочном примере 5, из соединения, полученного в Ссылочном примере 34.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,07 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,40 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,76 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 4,73 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 7,63 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 10,09 (с, 1H).

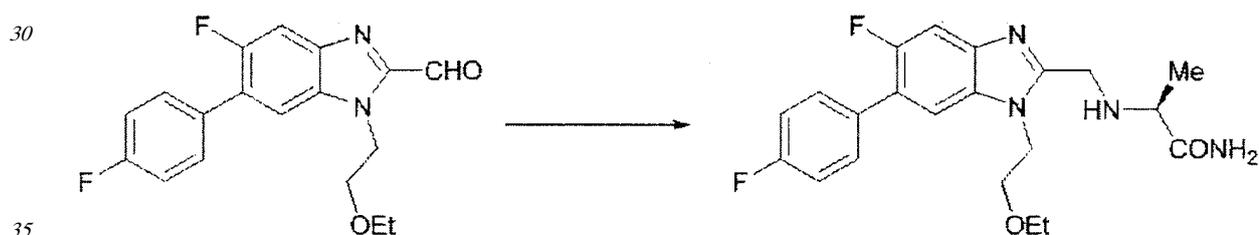
Ссылочный пример 36:



Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочном примере 11, из соединения, полученного в Ссылочном примере 35.

25 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,06 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,40 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,78 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,78 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 7,15-7,27 (м, 2H), 7,54-7,66 (м, 4H), 10,11 (с, 1H).

Пример 109: N^2 -{[1-(2-этоксиэтил)-5-фтор-6-(4-фторфенил)-1H-бензимидазол-2-ил] метил}-L-аланинамид

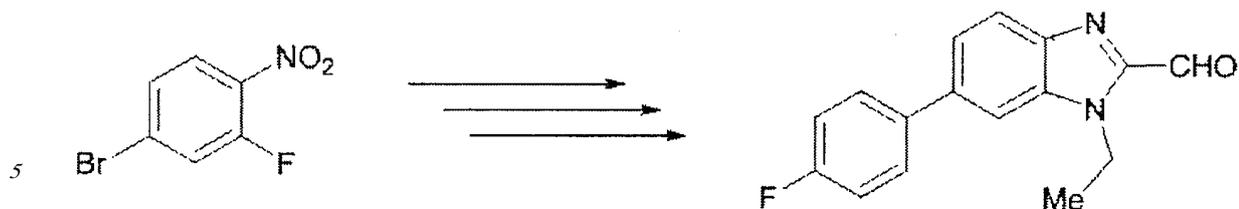


Целевой продукт получали таким же способом, как в Примере 2, из соединения, полученного в Ссылочном примере 36, и гидрохлорида (L)-аланинамида.

40 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,09 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,40 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,31-3,41 (м, 3H), 3,72 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 4,04 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 4,12 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 4,26-4,38 (м, 2H), 5,82 (ушир.с, 1H), 7,11-7,15 (м, 2H), 7,22 (ушир.с, 1H), 7,27 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=10,7$ Гц, 1H), 7,49-7,53 (м, 2H).

Ссылочный пример 37:

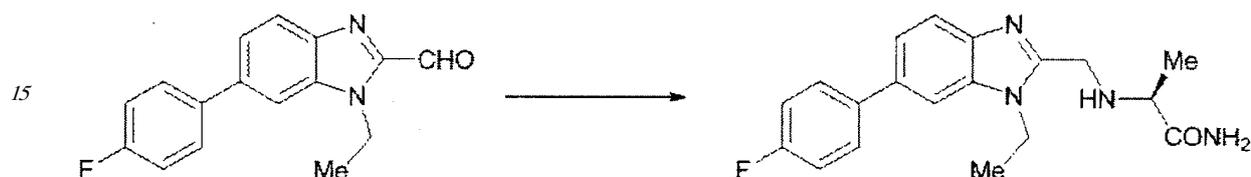
45



Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочных примерах 9-11, из 4-бром-2-фторнитробензола, этиламина и 4-фторфенилбороновой кислоты.

10 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,49 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 4,71 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 7,18 (т, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,58-7,64 (м, 4H), 7,98 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 10,12 (с, 1H).

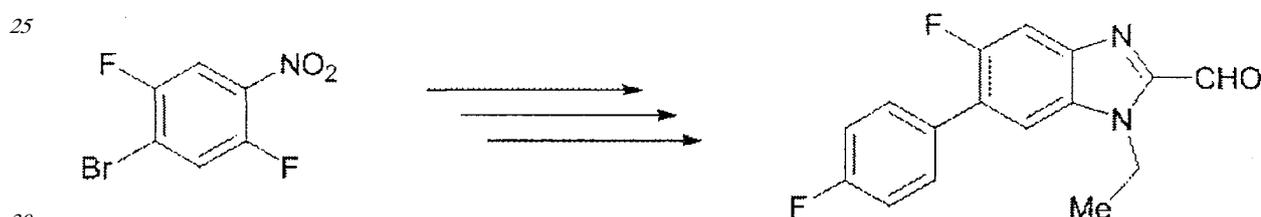
Пример 110: N^2 -{[1-этил-6-(4-фторфенил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид



Целевой продукт получали таким же способом, как в Примере 2, из соединения, полученного в Ссылочном примере 37, и гидрохлорида (L)-аланинамида.

20 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,42-1,48 (м, 6H), 3,32 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 4,03 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 4,11 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 4,24 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 5,60 (ушир.с, 1H), 7,12-7,18 (м, 3H), 7,43-7,46 (м, 2H), 7,57-7,62 (м, 2H), 7,77 (м, 1H).

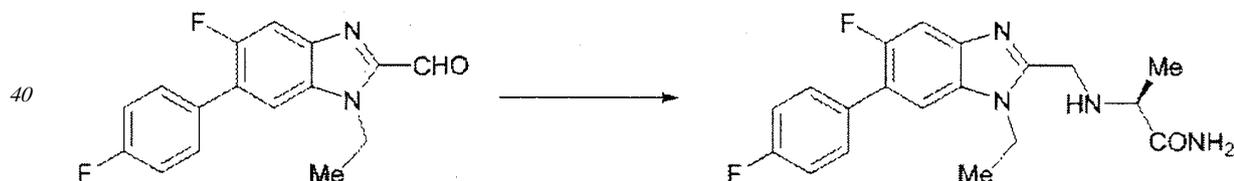
Ссылочный пример 38:



Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочном примере 37, из 4-бром-2,5-дифторнитробензола.

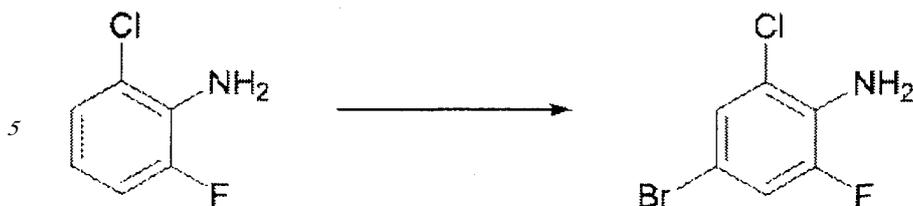
35 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,48 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 4,68 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 7,14-7,20 (м, 2H), 7,46 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 7,53-7,59 (м, 2H), 7,67 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 10,11 (с, 1H).

Пример 111: N^2 -{[1-этил-5-фтор-6-(4-фторфенил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид



Целевой продукт получали таким же способом, как в Примере 2, из соединения, полученного в Ссылочном примере 38, и гидрохлорида (L)-аланинамида.

45 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,42-1,46 (м, 6H), 3,31 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 4,01 (д, $J=14,6$ Гц, 1H), 4,08 (д, $J=14,6$ Гц, 1H), 4,20 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 5,41 (ушир.с, 1H), 7,04 (ушир.с, 1H), 7,13-7,18 (м, 2H), 7,28 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 7,52-7,55 (м, 2H).

Ссылочный пример 39:

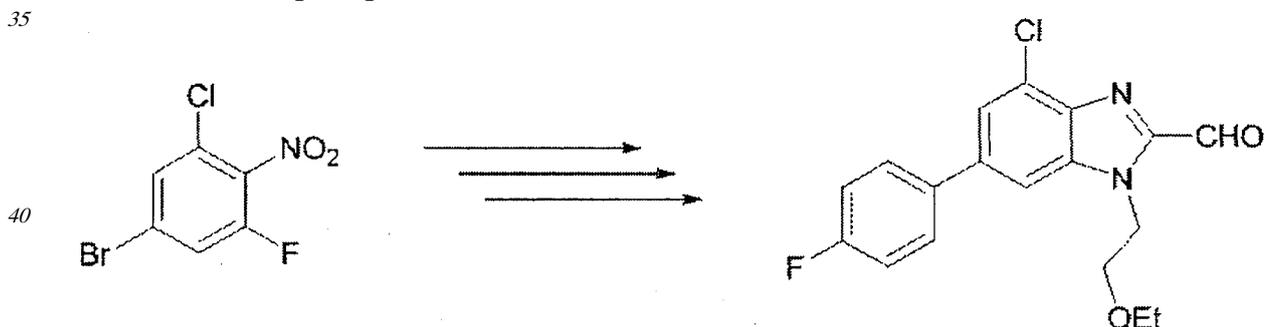
К раствору 2-хлор-6-фторанилина (2,5 г, 17,2 ммоль) в хлороформе (40 мл) добавляли бром (2,75 г, 17,2 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в водный раствор тиосульфата натрия и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (гексан:этилацетат=9:1-3:1) с получением целевого продукта (3,21 г, 83%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 7,07 (дд, J=10,0, 2,0 Гц, 1H), 7,19 (т, J=2,0 Гц, 1H).

Ссылочный пример 40:

Раствор пероксобората натрия тетрагидрата (11,0 г, 71,5 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл) нагревали до 55°C и добавляли по каплям раствор соединения (3,21 г, 14,3 ммоль), полученного в Ссылочном примере 39, в уксусной кислоте (30 мл) в течение 1 часа. После перемешивания в течение 3 часов смеси давали охладиться до комнатной температуры и нерастворимое вещество отфильтровывали. Фильтрат выливали в воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (гексан:этилацетат=90:10-5:1) с получением целевого продукта (1,30 г, 36%).

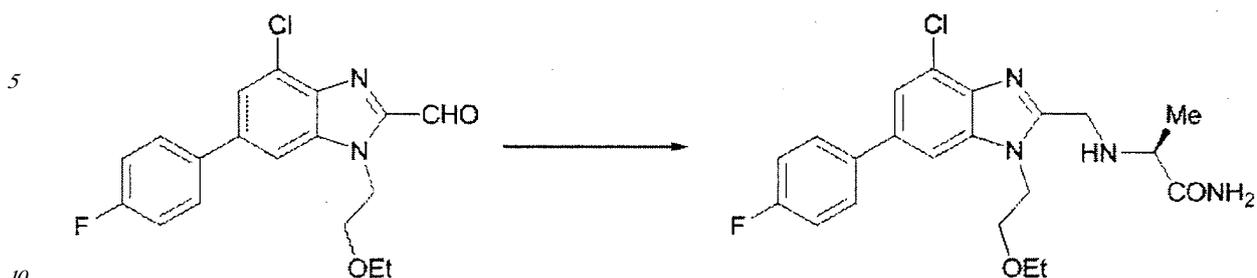
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 7,39 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,50 (т, J=2,0 Гц, 1H).

Ссылочный пример 41:

Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочных примерах 9-11, из соединения, полученного в Ссылочном примере 40, и 4-фторфенилбороновой кислоты.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,04 (т, J=7,0 Гц, 3H), 3,38 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,79 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,79 (т, J=5,1 Гц, 2H), 7,12-7,18 (м, 2H), 7,51-7,62 (м, 4H), 10,12 (с, 1H).

Пример 112: N²-{[4-хлор-1-(2-этоксиэтил)-6-(4-фторфенил)-1Н-бензимидазол-2-ил] метил}-L-аланинамид



Целевой продукт получали таким же способом, как в Примере 2, из соединения, полученного в Ссылочном примере 41, и гидрохлорида (L)-аланинамида.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,09 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,40 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,30-3,41 (м, 3H), 3,74 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,07 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,15 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,30-4,44 (м, 2H), 5,65 (ушир.с, 1H), 7,11-7,16 (м, 2H), 7,27 (ушир.с, 1H), 7,35 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,53-7,57 (м, 2H).

15

Ссылочный пример 42:

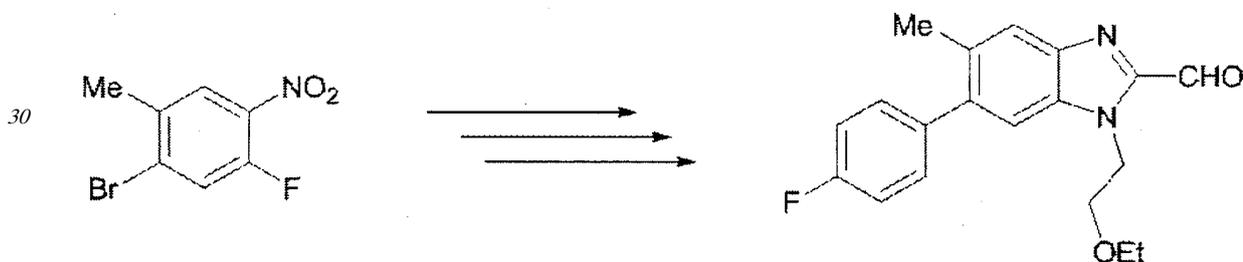


Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочном примере 40, из 4-бром-2-фтор-5-метиланилина.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,43 (с, 3H), 7,48 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J=7,8 Гц, 1H).

25

Ссылочный пример 43:

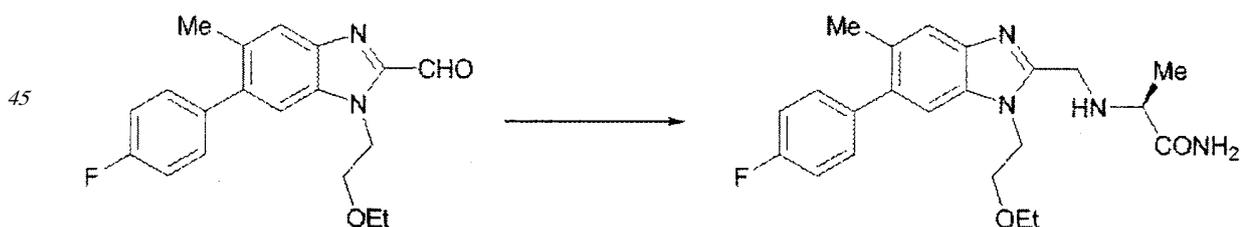


Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочном примере 41, из соединения, полученного в Ссылочном примере 42.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,05 (т, J=7,0 Гц, 3H), 2,34 (с, 3H), 3,40 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,77 (т, J=5,4 Гц, 2H), 4,75 (т, J=5,4 Гц, 2H), 7,11-7,16 (м, 2H), 7,29-7,33 (м, 2H), 7,40 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 10,10 (с, 1H).

40

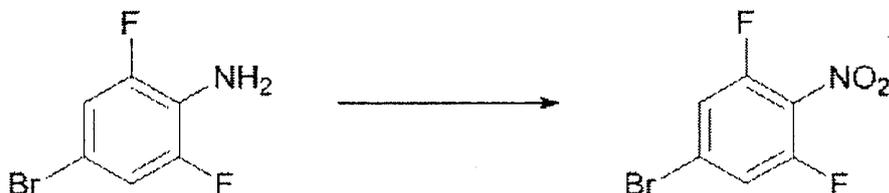
Пример 113: N²-{[1-(2-этоксиэтил)-6-(4-фторфенил)-5-метил-1Н-бензимидазол-2-ил] метил}-L-аланинамид



Целевой продукт получали таким же способом, как в Примере 2, из соединения, полученного в Ссылочном примере 43, и гидрохлорида (L)-аланинамида.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,09 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,41 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,33 (с, 3H), 3,30-3,42 (м, 3H), 3,71 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 4,05 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 4,13 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 4,22-4,38 (м, 2H), 5,43 (ушир.с, 1H), 7,09-7,14 (м, 3H), 7,29-7,34 (м, 3H), 7,61 (с, 1H).

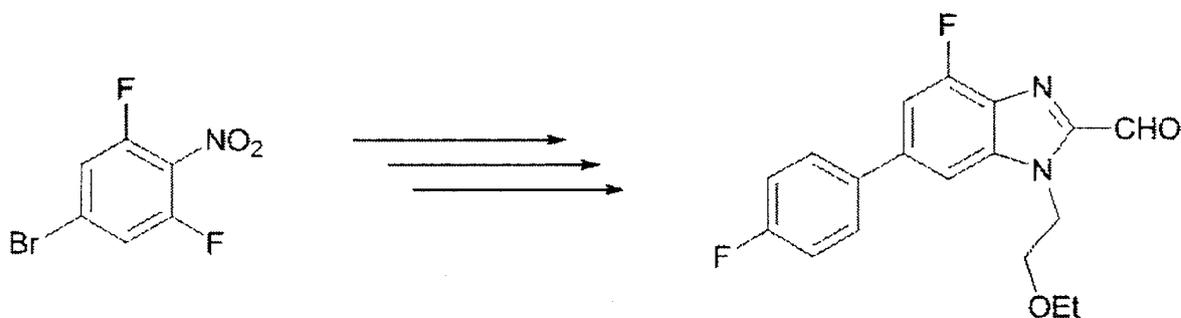
Ссылочный пример 44:



Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочном примере 40, из 4-бром-2,6-дифторанилина.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,28-7,32 (м, 2H).

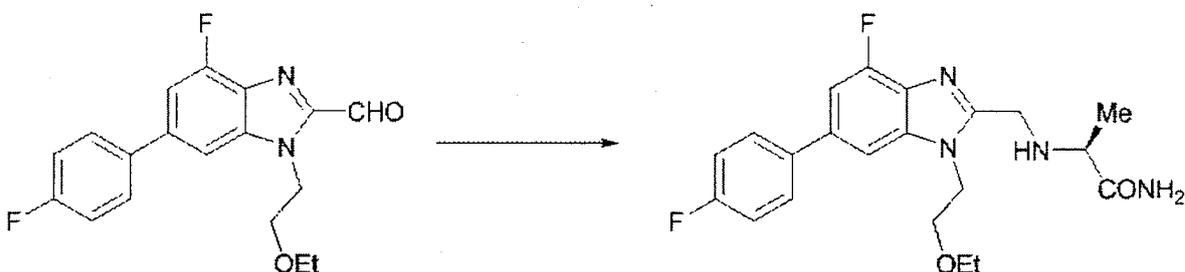
Ссылочный пример 45:



Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочном примере 41, из соединения, полученного в Ссылочном примере 44.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,06 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,41 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,81 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,81 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 7,15-7,19 (м, 2H), 7,27 (дд, $J=11,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,57-7,61 (м, 2H), 10,16 (с, 1H).

Пример 114: N^2 -{[1-(2-этоксиэтил)-4-фтор-6-(4-фторфенил)-1H-бензимидазол-2-ил] метил}-L-аланинамид



Целевой продукт получали таким же способом, как в Примере 2, из соединения, полученного в Ссылочном примере 45, и гидрохлорида (L)-аланинамида.

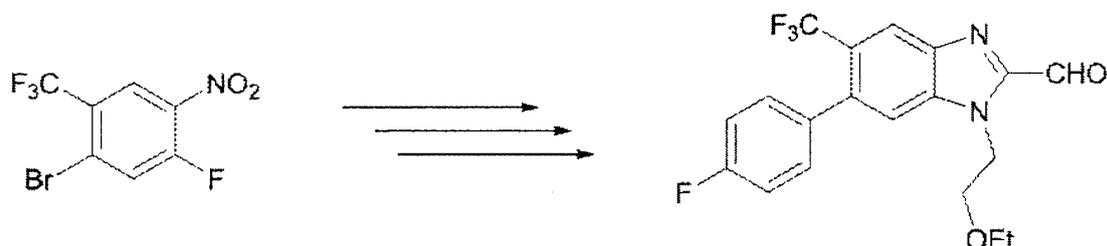
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,11 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,42 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,32-3,45 (м, 3H), 3,77 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 4,08 (д, $J=14,6$ Гц, 1H), 4,18 (д, $J=14,6$ Гц, 1H), 4,31-4,46 (м, 2H), 6,00 (ушир.с, 1H), 7,12-7,29 (м, 5H), 7,52-7,59 (м, 2H).

Ссылочный пример 46:



Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочном примере 40, из 4-бром-6-фтор-3-трифторметиланилина.

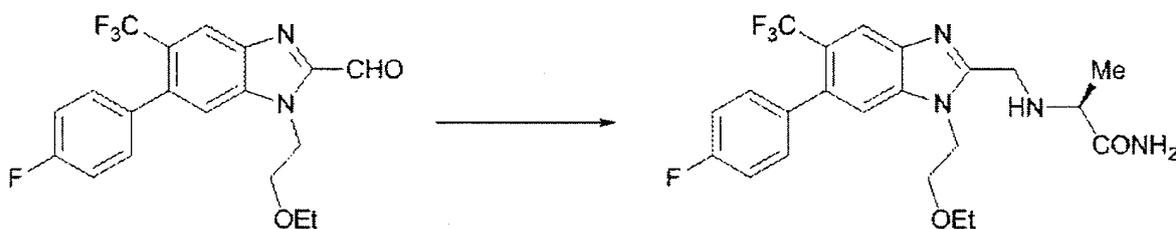
Ссылочный пример 47:



15 Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочном примере 41, из соединения, полученного в Ссылочном примере 46.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,03 (т, J=7,0 Гц, 3H), 3,38 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,77 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,78 (т, J=5,1 Гц, 2H), 7,09-7,13 (м, 2H), 7,31-7,35 (м, 2H), 7,53 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 10,16 (с, 1H).

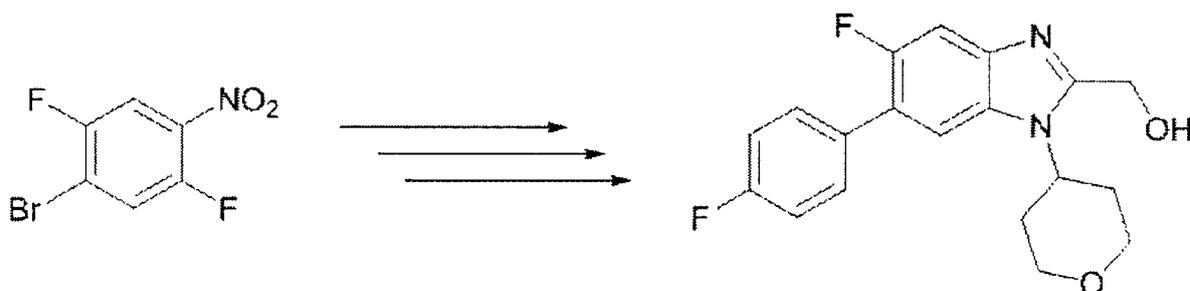
20 Пример 115: N²-{[1-(2-этоксиэтил)-6-(4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид



30 Целевой продукт получали таким же способом, как в Примере 2, из соединения, полученного в Ссылочном примере 47, и гидрохлорида (L)-аланинамида.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,09 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,43 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,31-3,42 (м, 3H), 3,71 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,09 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,18 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,27-4,38 (м, 2H), 5,34 (ушир.с, 1H), 7,10 (т, J=8,7 Гц, 2H), 7,13 (ушир.с, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,31-7,36 (м, 2H), 8,13 (с, 1H).

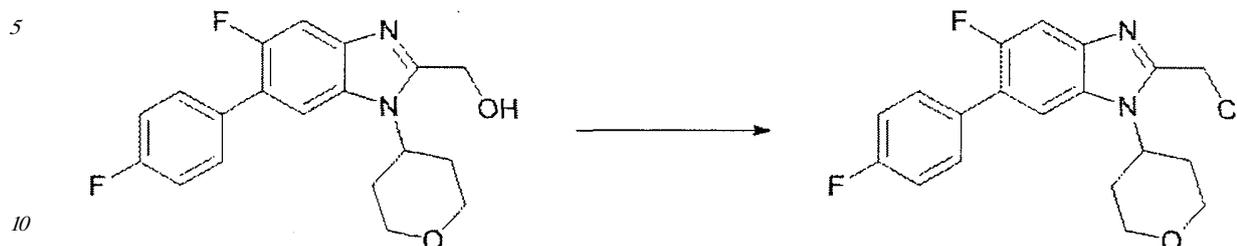
Ссылочный пример 48:



45 Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочных примерах 1, 3, 4 и 11, из 2,5-дифтор-4-бромнитробензола, гидрохлорида 4-аминотетрагидропирана и 4-фторфенилбороновой кислоты.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,94 (м, 2H), 2,58 (м, 2H), 3,62 (м, 2H), 4,20 (м, 2H), 4,69 (м, 1H), 4,92 (с, 2H), 7,12-7,21 (м, 2H), 7,45 (д, 1H, $J=10,6$ Гц), 7,48-7,57 (м, 3H).

Ссылочный пример 49:



К раствору соединения (0,82 г, 2,38 ммоль), полученного в Ссылочном примере 48, в дихлорметане (20 мл) добавляли диизопропилэтиламин (2,12 мл, 11,9 ммоль) и тионилхлорид (1 моль/л раствор в дихлорметане, 11,9 мл, 11,9 ммоль). После нагревания при температуре кипения с обратным холодильником в течение 1 часа смесь охлаждали до 0°C и к смеси добавляли воду. Смесь нейтрализовали при помощи 2 моль/л водного раствора гидроксида натрия и экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток непосредственно использовали для следующей реакции.

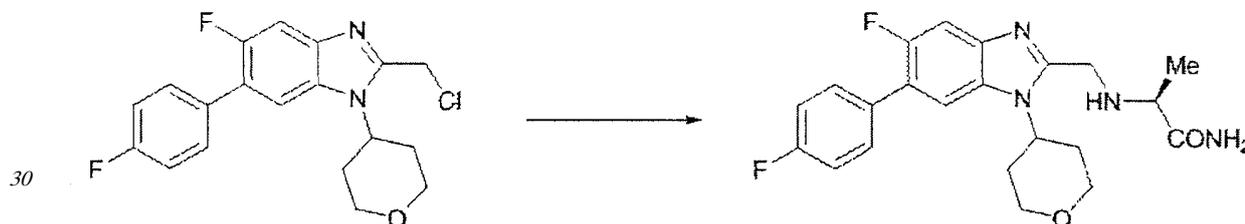
15

20

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,96-2,05 (м, 2H), 2,55-2,70 (м, 2H), 3,58-3,66 (м, 2H), 4,19-4,24 (м, 2H), 4,61 (м, 1H), 4,88 (с, 2H), 7,15-7,22 (м, 2H), 7,50-7,57 (м, 4H).

Пример 116: N^2 -{[5-фтор-6-(4-фторфенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид

25



К раствору соединения (0,16 г, 0,44 ммоль), полученного в Ссылочном примере 49, в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли N-(2,4-диметоксибензил)аланинамид (0,12 г, 0,49 ммоль), диизопропилэтиламин (0,12 мл, 0,66 ммоль) и иодид натрия (0,07 г, 0,44 ммоль). После нагревания при температуре кипения с обратным холодильником в течение 2 часов смеси давали охладиться до комнатной температуры и добавляли воду. Смесь экстрагировали хлороформом и органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) и смесь нагревали до 50°C . После перемешивания в течение 1 часа смесь охлаждали до 0°C , добавляли хлороформ и смесь нейтрализовали при помощи 2 моль/л водного раствора гидроксида натрия и экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем (хлороформ:метанол=99:1-85:15) и перекристаллизовывали из этилацетата-гексана с получением целевого продукта (0,09 мг, 50%).

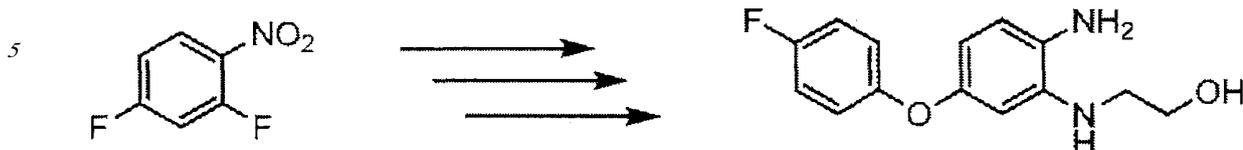
40

45

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,40 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,86-1,89 (м, 2H), 2,49-2,64 (м, 2H), 3,32 (м,

1H), 3,53-3,61 (м, 2H), 4,11-4,20 (м, 4H), 4,53 (м, 1H), 5,43 (ушир.с, 1H), 7,08 (ушир.с, 1H), 7,12-7,18 (м, 2H), 7,43-7,52 (м, 4H).

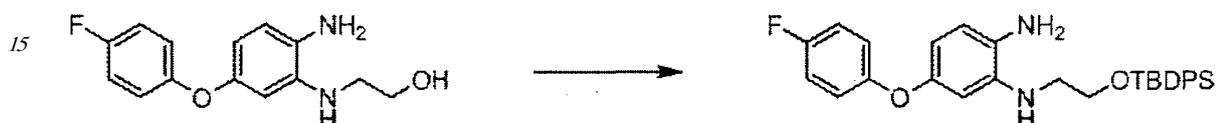
Ссылочный пример 50:



Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочных примерах 1-3, из 2,4-дифторнитробензола, 2-аминоэтанола и 4-фторфенола.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 3,23 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,84 (т, J=4,8 Гц, 2H), 6,28 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,37 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,66 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,27-6,98 (м, 4H).

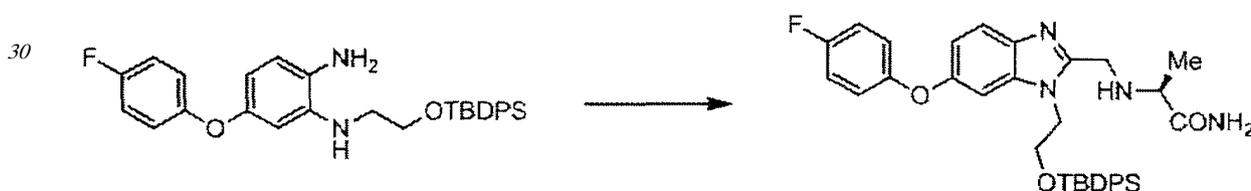
Ссылочный пример 51:



К раствору соединения (2,7 г, 10,5 ммоль), полученного в Ссылочном примере 50, в N,N-диметилформамиде (50 мл) добавляли трет-бутил-дифенилсилилхлорид (3,6 мл, 12,6 ммоль) и имидазол (1,1 г, 15,8 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 часа к смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток непосредственно использовали для следующей реакции.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,05 (с, 9H), 3,16 (т, J=5,1 Гц, 2H), 3,87 (т, J=5,1 Гц, 2H), 6,24-6,28 (м, 2H), 6,65 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,82-6,94 (м, 4H), 7,31-7,43 (м, 6H), 7,62-7,72 (м, 4H).

Ссылочный пример 52:

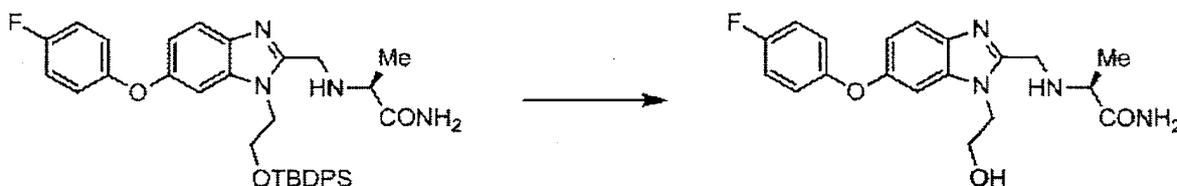


Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочных примерах 4 и 5 и Примере 2, из соединения, полученного в Ссылочном примере 51, и гидрохлорида (L)-аланинамида.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,02 (с, 9H), 1,45 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,34 (кв., J=6,8 Гц, 1H), 3,95 (т, J=5,4 Гц, 2H), 4,09 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,14 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,23-4,36 (м, 2H), 6,08 (ушир.с, 1H), 6,87-6,93 (м, 3H), 7,00-7,05 (м, 3H), 7,18 (ушир.с, 1H), 7,30-7,36 (м, 4H), 7,41-7,47 (м, 6H), 7,79 (д, J=8,8 Гц, 1H).

Пример 117: N²-{[6-(4-фторфенокси)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-бензимидазол-2-ил] метил}-L-аланинамид

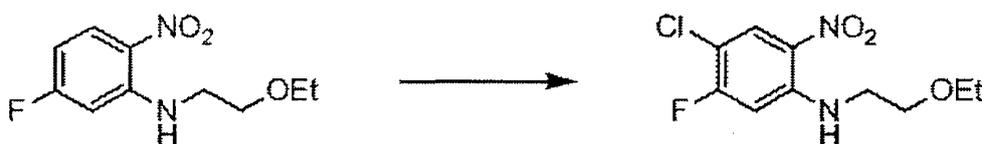
45



К раствору (4 мл) соединения (1,2 г, 2,0 ммоль), полученного в Ссылочном примере 52, в ТГФ добавляли тетрабутиламмонийфторид (1 моль/л раствор в тетрагидрофуране, 3,0 мл, 3,0 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 часа к смеси добавляли воду и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем (хлороформ:метанол=99:1-85:15) и перекристаллизовывали из хлороформа-гексана с получением целевого продукта (300 мг, 40%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,32 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,33 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 3,92-3,98 (м, 2H), 4,03 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 4,08 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 4,30 (т, $J=4,6$ Гц, 2H), 5,50 (ушир.с, 1H), 6,78 (ушир.с, 1H), 6,92-7,03 (м, 6H), 7,64 (д, $J=8,8$ Гц, 1H).

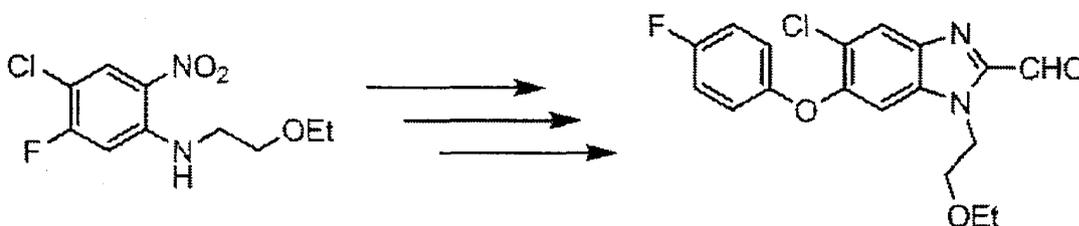
Ссылочный пример 53:



К раствору соединения (1,0 г, 4,4 ммоль), полученного в Ссылочном примере 1, в N,N-диметилформамиде (44 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (0,64 г, 4,8 ммоль) и смесь нагревали до 40°C . После перемешивания в течение ночи смеси давали охладиться до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем (гексан:этилацетат=95:5-90:10-75:25-50:50) с получением целевого продукта (0,82 г, 72%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,22 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,41 (кв., $J=5,2$ Гц, 2H), 3,55 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,69 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 6,62 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,31 (ушир.с, 1H).

Ссылочный пример 54:

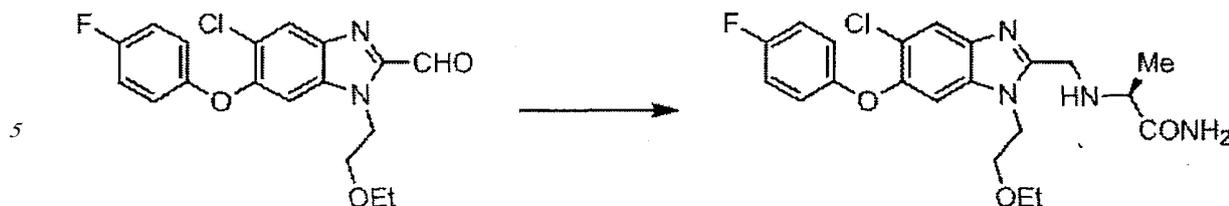


Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочных примерах 2-5, из соединения, полученного в Ссылочном примере 53.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 0,95 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 3,29 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,67 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 4,59 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 6,96-7,10 (м, 5H), 7,98 (с, 1H), 10,02 (с, 1H).

Пример 118: N²-[5-хлор-1-(2-этоксиэтил)-6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]

метил}-L-аланинамид



Целевой продукт получали таким же способом, как в Примере 2, из соединения, полученного в Ссылочном примере 54, и гидрохлорида (L)-аланинамида.

10 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,05 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,40 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 3,29-3,38 (м, 3H), 3,63 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 4,01 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 4,10 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 4,15-4,28 (м, 2H), 5,68 (ушир.с, 1H), 6,87-6,91 (м, 2H), 6,97-7,02 (м, 3H), 7,16 (ушир.с, 1H), 7,80 (с, 1H).

Примеры 119-190:

15 Соединения Примеров 119-190, представленные в Таблицах 17-31, были получены в соответствии со способами, описанными в представленных выше Ссылочных примерах и Примерах, или аналогичными способами.

Таблица 17-1

Пример	Структурная формула	^1H -ЯМР (CDCl_3) δ
20 119		1,40 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,55 (м, 1H), 1,80-1,95 (м, 2H), 2,03 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 3,32 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 3,70 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 4,01-4,21 (м, 5H), 5,57 (ушир.с, 1H), 6,87-7,01 (м, 4H), 7,12 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,27 (ушир.с, 1H), 7,65 (д, $J=8,3$ Гц, 1H).
25 120		1,41 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,57 (м, 1H), 1,84-1,95 (м, 2H), 2,05 (м, 1H), 3,32 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 3,71 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 4,03-4,25 (м, 5H), 5,61 (ушир.с, 1H), 6,94-7,00 (м, 3H), 7,03 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,23 (ушир.с, 1H), 7,69 (д, $J=8,4$ Гц, 1H).
30 121		1,41 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,57 (м, 1H), 1,80-2,10 (м, 3H), 3,31 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 3,66-3,84 (м, 2H), 4,00-4,24 (м, 5H), 5,40 (ушир., 1H), 6,78-7,05 (м, 5H), 7,24 (ушир., 1H), 7,65 (д, $J=8,6$ Гц, 1H).
35 122		1,43 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 2,03 (м, 2H), 3,28-3,38 (м, 6H), 4,02 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 4,08 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 4,21 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 5,47 (ушир., 1H), 6,66-6,84 (м, 2H), 6,96 (дд, $J=8,6$, 2,2 Гц, 1H), 7,04 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,10 (м, 1H), 7,20 (ушир., 1H), 7,69 (д, $J=8,8$ Гц, 1H).
40 122		
45		

Таблица 17-2

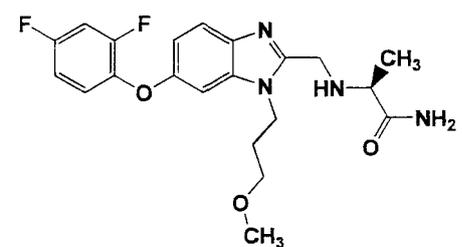
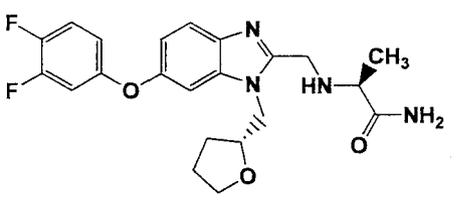
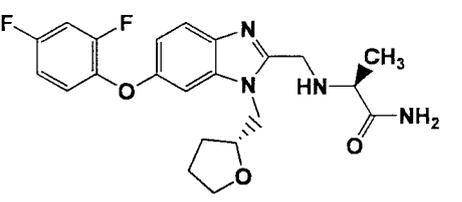
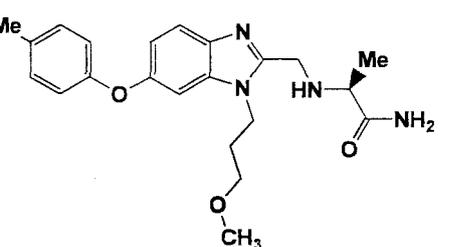
5		<p>1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,02 (м, 2H), 3,25-3,36 (м, 6H), 4,00 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,06 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,19 (т, J=6,8 Гц, 2H), 5,55 (ушир., 1H), 6,79-7,06 (м, 5H), 7,21 (ушир., 1H), 7,64 (д, J=8,6 Гц, 1H).</p>
---	-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Таблица 18-1

Пример	Структурная формула	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ
10 124		<p>1,41 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,55 (м, 1H), 1,75-2,10 (м, 3H), 3,35 (кв., J=6,8 Гц, 1H), 3,66-3,84 (м, 2H), 4,00-4,30 (м, 5H), 5,45 (ушир., 1H), 6,70 (м, 1H), 6,80 (м, 1H), 6,95 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,01 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,09 (м, 1H), 7,21 (ушир., 1H), 7,68 (д, J=8,6 Гц, 1H).</p>
15 125		<p>1,40 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,55 (м, 1H), 1,80-2,10 (м, 3H), 3,34 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 3,66-3,83 (м, 2H), 3,98-4,28 (м, 5H), 5,44 (ушир., 1H), 6,79-7,05 (м, 5H), 7,22 (ушир., 1H), 7,64 (д, J=8,6 Гц, 1H).</p>
20 126		<p>1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,01 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 3,28 (с, 3H), 3,28 (м, 2H), 3,33 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 4,00 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,07 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,18 (т, J=6,8 Гц, 2H), 5,50 (ушир., 1H), 6,87-7,02 (м, 4H), 7,12 (м, 2H), 7,23 (ушир., 1H), 7,64 (д, J=8,6 Гц, 1H).</p>

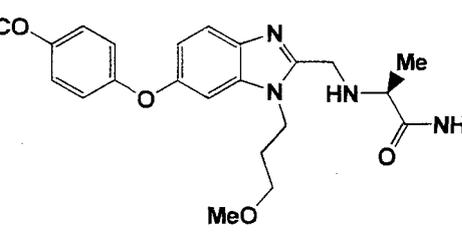
30 127		<p>1,42 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,03 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,28-3,38 (м, 3H), 4,02 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,08 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,21 (т, J=6,9 Гц, 2H), 5,56 (ушир., 1H), 6,95-7,00 (м, 3H), 7,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,14-7,25 (м, 3H), 7,69 (д, J=8,8 Гц, 1H).</p>
-----------	-------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Таблица 18-2

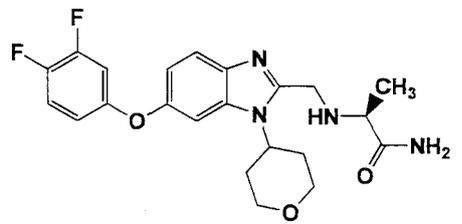
40 128		<p>1,40 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,80-1,95 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 3,28 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 3,56 (м, 2H), 4,00-4,22 (м, 4H), 4,50 (м, 1H), 5,59 (ушир., 1H), 6,65-6,83 (м, 2H), 6,90 (ушир., 1H), 6,95 (дд, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,10 (м, 1H), 7,28 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,8 Гц, 1H).</p>
-----------	-------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Таблица 19-1

Пример	Структурная формула	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ
--------	---------------------	-------------------------------------------

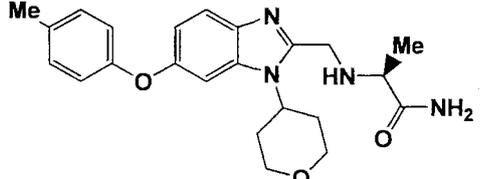
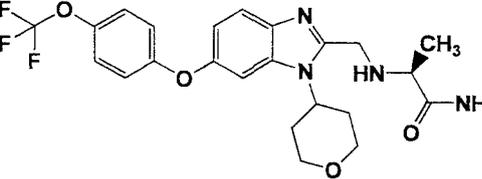
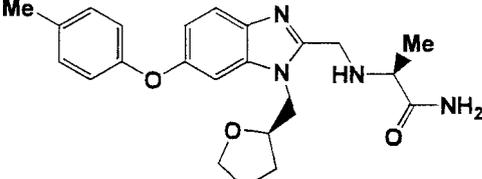
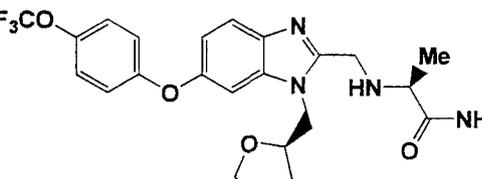
5 129		<p>1,40 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,78-1,86 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,43-2,58 (м, 2H), 3,28 (кв., J=6,9 Гц, 1H), 3,50-3,59 (м, 2H), 4,00-4,19 (м, 4H), 4,47 (м, 1H), 5,72 (ушир.с, 1H), 6,87-7,00 (м, 4H), 7,10-7,14 (м, 2H), 7,27 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,8 Гц, 1H).</p>
10 130		<p>1,40 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,80-1,91 (м, 2H), 2,44-2,59 (м, 2H), 3,29 (кв., J=6,9 Гц, 1H), 3,50-3,60 (м, 2H), 4,01-4,21 (м, 4H), 4,50 (м, 1H), 5,86 (ушир.с, 1H), 6,92-7,00 (м, 4H), 7,14-7,20 (м, 2H), 7,31 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,8 Гц, 1H).</p>
15 131		<p>1,40 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,55 (м, 1H), 1,78-1,89 (м, 2H), 2,01 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 3,34 (кв., J=6,9 Гц, 1H), 3,71 (м, 1H), 3,79 (м, 1H), 3,98-4,27 (м, 5H), 5,57 (ушир.с, 1H), 6,86-6,91 (м, 2H), 6,93-7,01 (м, 2H), 7,12 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,27 (ушир.с, 1H), 7,65 (д, J=8,3 Гц, 1H).</p>
20 132		<p>1,41 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,56 (м, 1H), 1,79-1,95 (м, 2H), 2,05 (м, 1H), 3,35 (кв., J=6,9 Гц, 1H), 3,70 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,99-4,21 (м, 4H), 4,25 (д, J=14,8, 2,8 Гц, 1H), 5,68 (ушир.с, 1H), 6,94-7,00 (м, 3H), 7,03 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,13-7,19 (м, 2H), 7,22 (ушир.с, 1H), 7,69 (д, J=8,5 Гц, 1H).</p>

Таблица 19-2

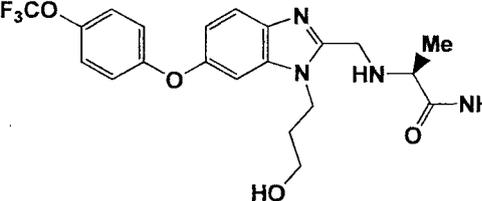
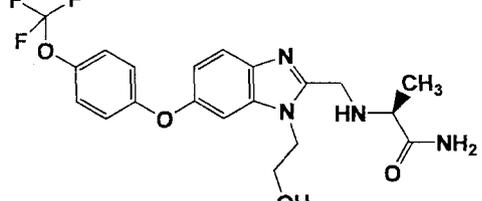
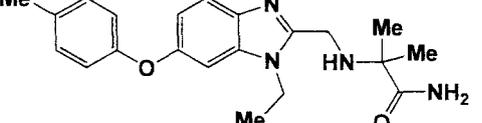
30 133		<p>1,38 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,03-2,09 (м, 2H), 3,36-3,55 (м, 3H), 4,06 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,13 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,22-4,41 (м, 2H), 5,72 (ушир.с, 1H), 6,95-7,18 (м, 7H), 7,68 (д, J=8,6 Гц, 1H).</p>
-----------	-------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Таблица 20

Пример	Структурная формула	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ
35 40 134		<p>1,32 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,35 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 3,96 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,04 (д, J=14,0 Гц, 1H), 4,10 (д, J=14,0 Гц, 1H), 4,32 (т, J=4,8 Гц, 2H), 5,65 (ушир.с, 1H), 6,85 (ушир.с, 1H), 6,95-7,00 (м, 4H), 7,15-7,18 (м, 2H), 7,65 (д, J=9,4 Гц, 1H).</p>
45 135		<p>1,38 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,47 (с, 6H), 2,34 (с, 3H), 3,97 (с, 2H), 4,10 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 5,45 (ушир., 1H), 6,85-7,00 (м, 4H), 7,13 (м, 2H), 7,32 (ушир., 1H), 7,65 (д, J=8,8 Гц, 1H).</p>

136		1,00-1,28 (м, 4H), 1,48 (с, 6H), 3,18 (м, 1H), 4,08 (с, 2H), 5,58 (ушир., 1H), 6,90-7,05 (м, 5H), 7,15 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,42 (ушир., 1H), 7,64 (д, J=8,8 Гц, 1H).
137		1,46 (с, 6H), 1,57 (м, 1H), 1,80-2,10 (м, 3H), 3,67-3,84 (м, 2H), 3,96-4,25 (м, 5H), 5,33 (ушир., 1H), 6,82 (м, 1H), 6,89-7,04 (м, 4H), 7,45 (ушир., 1H), 7,65 (д, J=8,6 Гц, 1H).
138		1,31 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,47 (с, 6H), 3,97 (с, 2H), 4,11 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 5,59 (ушир., 1H), 6,92-7,06 (м, 6H), 7,30 (ушир., 1H), 7,67 (м, 1H).

Таблица 21

Пример	Структурная формула	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ
139		1,39 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,42 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,32 (кв., J=6,8 Гц, 1H), 3,39 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,06 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,12 (м, 2H), 5,50 (ушир., 1H), 6,92-7,14 (м, 7H), 7,67 (м, 1H).
140		1,47 (с, 6H), 1,78-1,86 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,44-2,58 (м, 2H), 3,48-3,58 (м, 2H), 4,00 (с, 2H), 4,12-4,20 (м, 2H), 4,41 (м, 1H), 5,65 (ушир.с, 1H), 6,86-6,91 (м, 2H), 6,94 (дд, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,10-7,14 (м, 2H), 7,17 (ушир.с, 1H), 7,26 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,8 Гц, 1H).
141		1,09 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,47 (с, 6H), 3,39 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,70 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,03 (с, 2H), 4,26 (т, J=5,0 Гц, 2H), 5,41 (ушир., 1H), 6,70 (м, 1H), 6,80 (м, 1H), 6,94-7,15 (м, 3H), 7,46 (ушир., 1H), 7,70 (д, J=8,4 Гц, 1H).
142		1,47 (с, 6H), 2,02 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 3,28 (с, 3H), 3,28 (м, 2H), 3,98 (с, 2H), 4,18 (т, J=6,9 Гц, 2H), 5,48 (ушир., 1H), 6,87-7,02 (м, 4H), 7,10 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,44 (ушир., 1H), 7,65 (д, J=8,6 Гц, 1H).

143		<p>1,45 (с, 6H), 3,96 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,01 (с, 2H), 4,30 (т, J=4,8 Гц, 2H), 5,39 (ушир.с, 1H), 6,92-7,05 (м, 7H), 7,65 (д, J=8,6 Гц, 1H).</p>
-----	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

5

Таблица 22-1

Пример	Структурная формула	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ
144		<p>1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 3,33-3,43 (м, 3H), 3,74 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,05 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,15 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,31-4,43 (м, 2H), 5,89 (ушир.с, 1H), 7,26-7,32 (м, 4H), 7,48-7,55 (м, 3H), 7,76 (д, J=8,3 Гц, 1H).</p>
145		<p>1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,32-3,42 (м, 3H), 3,76 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,07 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,15 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,30-4,41 (м, 2H), 5,75 (ушир.с, 1H), 7,25-7,32 (м, 3H), 7,45-7,47 (м, 2H), 7,63-7,65 (м, 2H), 7,78 (д, J=9,0 Гц, 1H).</p>
146		<p>1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,32-3,42 (м, 3H), 3,76 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,07 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,16 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,31-4,43 (м, 2H), 5,70 (ушир.с, 1H), 7,25 (ушир.с, 1H), 7,49-7,52 (м, 2H), 7,68-7,74 (м, 4H), 7,80 (д, J=8,3 Гц, 1H).</p>
147		<p>1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,31-3,43 (м, 3H), 3,75 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,08 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,17 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,30-4,43 (м, 2H), 5,73 (ушир.с, 1H), 6,90-7,00 (м, 2H), 7,28-7,50 (м, 4H), 7,79 (д, J=8,4 Гц, 1H).</p>

10

15

20

25

30

35

Таблица 22-2

148		<p>1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,34-3,43 (м, 3H), 3,76 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,08 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,15 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,29-4,43 (м, 2H), 5,98 (ушир.с, 1H), 7,18-7,44 (м, 6H), 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H).</p>
-----	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

40

45

Таблица 23-1

Пример	Структурная формула	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ
--------	---------------------	-------------------------------------------

5

149		<p>1,11 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,47 (с, 6H), 3,40 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,77 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,06 (с, 2H), 4,36 (т, J=5,0 Гц, 2H), 5,47 (ушир.с, 1H), 7,12-7,17 (м, 2H), 7,44-7,46 (м, 2H), 7,51 (ушир.с, 1H), 7,57-7,60 (м, 2H), 7,78 (м, 1H).</p>
-----	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

10

150		<p>1,01 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,69-1,87 (м, 2H), 3,16 (т, J=6,3 Гц, 1H), 3,39 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,76 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,04 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,16 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,30-4,45 (м, 2H), 5,96 (ушир.с, 1H), 7,11-7,16 (м, 2H), 7,21 (ушир.с, 1H), 7,43-7,46 (м, 2H), 7,56-7,60 (м, 2H), 7,77 (м, 1H).</p>
-----	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

15

151		<p>1,00 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,02 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 2,08 (м, 1H), 2,98 (д, J=5,6 Гц, 1H), 3,40 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,76 (кв., J=5,2 Гц, 2H), 4,02 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,18 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,31-4,49 (м, 2H), 5,66 (ушир.с, 1H), 7,09 (ушир.с, 1H), 7,12-7,17 (м, 2H), 7,44-7,46 (м, 2H), 7,57-7,60 (м, 2H), 7,76 (м, 1H).</p>
-----	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

20

25

152		<p>1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,45 (с, 3H), 3,32-3,42 (м, 3H), 3,76 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,06 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,15 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,30-4,42 (м, 2H), 5,68 (ушир.с, 1H), 7,16-7,52 (м, 7H), 7,77 (м, 1H).</p>
-----	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Таблица 23-2

30

153		<p>1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 3,33-3,42 (м, 3H), 3,73 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,08 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,16 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,26-4,38 (м, 2H), 5,66 (ушир.с, 1H), 7,22-7,30 (м, 7H), 7,75 (м, 1H).</p>
-----	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

35

Таблица 24

40

Пример	Структурная формула	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ
154		<p>1,45 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,48 (с, 6H), 4,01 (с, 2H), 4,22 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 5,82 (ушир.с, 1H), 7,11-7,17 (м, 2H), 7,34 (ушир.с, 1H), 7,42-7,45 (м, 2H), 7,56-7,61 (м, 2H), 7,77 (м, 1H).</p>

45

5		<p>1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,42 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,32-3,42 (м, 3H), 3,74 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,08 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,16 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,29-4,41 (м, 2H), 5,41 (ушир.с, 1H), 7,06 (м, 1H), 7,24-7,30 (м, 3H), 7,35-7,39 (м, 2H), 7,77 (д, J=8,3 Гц, 1H).</p>
10		<p>1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,47 (с, 6H), 3,40 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,75 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,07 (с, 2H), 4,34 (т, J=5,1 Гц, 2H), 5,37 (ушир.с, 1H), 7,06 (м, 1H), 7,24-7,39 (м, 5H), 7,77 (д, J=8,3 Гц, 1H).</p>
15		<p>1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,27 (с, 3H), 3,33-3,42 (м, 3H), 3,73 (т, J=5,4 Гц, 2H), 4,08 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,15 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,27-4,40 (м, 2H), 5,35 (ушир.с, 1H), 6,92-7,01 (м, 2H), 7,17-7,25 (м, 3H), 7,29 (ушир.с, 1H), 7,34 (д, J=8,3 Гц, 1H).</p>
20		<p>1,11 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,47 (с, 6H), 2,26 (с, 3H), 3,40 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,74 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,07 (с, 2H), 4,33 (т, J=5,0 Гц, 2H), 5,47 (ушир.с, 1H), 6,92-7,01 (м, 2H), 7,17-7,27 (м, 3H), 7,54 (ушир.с, 1H), 7,75 (д, J=8,3 Гц, 1H).</p>

Таблица 25-1

Пример	Структурная формула	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ
30		<p>1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 3,32-3,42 (м, 3H), 3,72 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,07 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,15 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,26-4,38 (м, 2H), 5,81 (ушир.с, 1H), 7,07-7,27 (м, 5H), 7,33 (ушир.с, 1H), 7,73 (д, J=8,3 Гц, 1H).</p>
35		<p>1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,47 (с, 6H), 2,26 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 3,39 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,73 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,06 (с, 2H), 4,32 (т, J=5,1 Гц, 2H), 5,49 (ушир.с, 1H), 7,06-7,26 (м, 5H), 7,55 (ушир.с, 1H), 7,75 (д, J=8,3 Гц, 1H).</p>
40		<p>1,11 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,42 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 3,31-3,43 (м, 3H), 3,76 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,07 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,16 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,29-4,44 (м, 2H), 5,36 (ушир.с, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,36 (ушир.с, 1H), 7,30-7,51 (м, 4H), 7,76 (д, J=9,0 Гц, 1H).</p>
45		<p>1,11 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,42 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 3,31-3,43 (м, 3H), 3,76 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,07 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,16 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,29-4,44 (м, 2H), 5,36 (ушир.с, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,36 (ушир.с, 1H), 7,30-7,51 (м, 4H), 7,76 (д, J=9,0 Гц, 1H).</p>

5		<p>1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,47 (с, 6H), 2,32 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 3,39 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,77 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,06 (с, 2H), 4,36 (т, J=5,0 Гц, 2H), 5,28 (ушир.с, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,37-7,51 (м, 4H), 7,55 (ушир.с, 1H), 7,77 (д, J=8,6 Гц, 1H).</p>
---	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Таблица 25-2

10		<p>1,01 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,65-1,85 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 3,16 (т, J=6,3 Гц, 1H), 3,39 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,76 (т, J=5,2 Гц, 2H), 4,05 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,16 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,29-4,46 (м, 2H), 5,42 (ушир.с, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,36-7,52 (м, 4H), 7,76 (д, J=9,0 Гц, 1H).</p>
----	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Таблица 26-1

Пример	Структурная формула	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ
20		<p>1,09 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,43 (д, J=7,1 Гц, 3H), 2,01 (с, 6H), 2,35 (с, 3H), 3,33-3,41 (м, 3H), 3,76 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,07 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,14 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,24-4,36 (м, 2H), 5,37 (ушир.с, 1H), 6,97 (с, 2H), 7,04 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,32 (ушир.с, 1H), 7,76 (д, J=8,0 Гц, 1H).</p>
25		<p>1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,41 (с, 3H), 3,31-3,43 (м, 3H), 3,75 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,07 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,16 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,28-4,42 (м, 2H), 5,33 (ушир.с, 1H), 6,98-7,06 (м, 2H), 7,27 (ушир.с, 1H), 7,35-7,49 (м, 3H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H).</p>
30		<p>1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,47 (с, 6H), 2,41 (с, 3H), 3,39 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,76 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,07 (с, 2H), 4,35 (т, J=5,1 Гц, 2H), 5,31 (ушир.с, 1H), 6,96-7,05 (м, 2H), 7,35-7,49 (м, 3H), 7,52 (ушир.с, 1H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H).</p>
35		<p>1,11 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,36 (с, 3H), 3,31-3,44 (м, 3H), 3,76 (т, J=5,2 Гц, 2H), 4,07 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,16 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,28-4,44 (м, 2H), 5,37 (ушир.с, 1H), 7,08 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,37-7,46 (м, 5H), 7,77 (д, J=9,0 Гц, 1H).</p>

Таблица 26-2

5	168		<p>1,11 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,47 (с, 6H), 2,36 (с, 3H), 3,40 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,77 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,06 (с, 2H), 4,36 (т, J=5,0 Гц, 2H), 5,30 (ушир.с, 1H), 7,08 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,36-7,46 (м, 4H), 7,51 (ушир.с, 1H), 7,77 (д, J=8,1 Гц, 1H).</p>
---	-----	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Таблица 27-1

Пример	Структурная формула	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ	
10 15	169		<p>1,11 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,33 (с, 3H), 3,31-3,44 (м, 3H), 3,76 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,07 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,16 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,29-4,44 (м, 2H), 5,42 (ушир.с, 1H), 7,23-7,33 (м, 4H), 7,42-7,49 (м, 2H), 7,77 (д, J=8,8 Гц, 1H).</p>
20	170		<p>1,11 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,47 (с, 6H), 2,33 (с, 3H), 3,40 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,77 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,07 (с, 2H), 4,36 (т, J=5,0 Гц, 2H), 5,35 (ушир.с, 1H), 7,22-7,33 (м, 4H), 7,46-7,49 (м, 2H), 7,78 (д, J=9,0 Гц, 1H).</p>
25	171		<p>1,09 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,42 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,34-3,42 (м, 3H), 3,75 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,09 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,16 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,29-4,41 (м, 2H), 5,67 (ушир.с, 1H), 7,14-7,16 (м, 2H), 7,23-7,30 (м, 2H), 7,41-7,52 (м, 2H), 7,80 (д, J=8,5 Гц, 1H).</p>
30 35	172		<p>1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,31-3,42 (м, 3H), 3,74 (т, J=5,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 4,07 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,15 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,28-4,40 (м, 2H), 5,37 (ушир.с, 1H), 6,73-6,78 (м, 2H), 7,28-7,41 (м, 4H), 7,75 (д, J=8,3 Гц, 1H).</p>

Таблица 27-2

40 45	173		<p>1,11 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,32-3,43 (м, 3H), 3,76 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 4,08 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,16 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,31-4,43 (м, 2H), 5,40 (ушир.с, 1H), 7,13-7,20 (м, 4H), 7,44-7,46 (м, 2H), 7,78 (д, J=9,0 Гц, 1H).</p>
----------	-----	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Таблица 28

Пример	Структурная формула	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ
--------	---------------------	-------------------------------------------

5

174		1,11 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,47 (с, 6H), 3,39 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,75 (т, J=5,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 4,06 (с, 2H), 4,33 (т, J=5,1 Гц, 2H), 5,36 (ушир.с, 1H), 6,72-6,78 (м, 2H), 7,28-7,40 (м, 3H), 7,53 (ушир.с, 1H), 7,75 (д, J=8,3 Гц, 1H).
175		1,11 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,48 (с, 6H), 3,39 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,77 (т, J=5,1 Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 4,07 (с, 2H), 4,37 (т, J=5,1 Гц, 2H), 5,29 (ушир.с, 1H), 7,14-7,20 (м, 4H), 7,44-7,51 (м, 2H), 7,78 (д, J=8,0 Гц, 1H).
176		1,09 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (т, J=7,0 Гц, 3H), 3,32-3,42 (м, 3H), 3,71 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,05 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,14 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,23-4,38 (м, 2H), 5,39 (ушир.с, 1H), 7,11-7,17 (м, 3H), 7,21 (ушир.с, 1H), 7,41-7,45 (м, 2H), 7,83 (с, 1H).
177		1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,31-3,43 (м, 3H), 3,71 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,07 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,17 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,24-4,39 (м, 2H), 5,60 (ушир.с, 1H), 7,24-7,47 (м, 7H), 7,84 (с, 1H).
178		1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,43 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,44 (с, 3H), 3,32-3,42 (м, 3H), 3,71 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,07 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,15 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,25-4,38 (м, 2H), 5,61 (ушир.с, 1H), 7,26-7,39 (м, 6H), 7,83 (с, 1H).

30

Таблица 29

Пример	Структурная формула	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ
179		1,08 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,30-3,41 (м, 3H), 3,70 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,05 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,13 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,24-4,36 (м, 2H), 5,67 (ушир.с, 1H), 6,90-6,98 (м, 2H), 7,21 (ушир.с, 1H), 7,28-7,34 (м, 2H), 7,84 (с, 1H).
180		1,09 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,30-3,41 (м, 3H), 3,71 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,05 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,13 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,25-4,37 (м, 2H), 5,68 (ушир.с, 1H), 7,15-7,30 (м, 5H), 7,81 (с, 1H).

45

5

<p>181</p>		<p>1,09 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,30-3,42 (м, 3H), 3,70 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,05 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,14 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,23-4,38 (м, 2H), 5,63 (ушир.с, 1H), 7,20 (ушир.с, 1H), 7,26-7,30 (м, 3H), 7,47-7,50 (м, 2H), 7,83 (с, 1H).</p>
<p>182</p>		<p>1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,37-3,44 (м, 3H), 3,72 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,05 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,14 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,25-4,35 (м, 2H), 7,31 (м, 1H), 7,56-7,59 (м, 2H), 7,70-7,73 (м, 2H), 7,84 (с, 1H).</p>

10

15

<p>183</p>		<p>1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,31-3,43 (м, 3H), 3,74 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,05 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,14 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,28-4,40 (м, 2H), 5,54 (ушир.с, 1H), 7,18 (ушир.с, 1H), 7,21-7,29 (м, 3H), 7,39 (м, 1H), 7,49 (с, 1H).</p>
------------	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

20

Таблица 30-1		
Пример	Структурная формула	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ
<p>184</p>		<p>1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,42 (с, 3H), 3,31-3,42 (м, 3H), 3,73 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,05 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,13 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,26-4,38 (м, 2H), 5,56 (ушир.с, 1H), 7,24 (ушир.с, 1H), 7,26-7,30 (м, 3H), 7,46-7,50 (м, 3H).</p>
<p>185</p>		<p>1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H), 3,31-3,42 (м, 3H), 3,73 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,05 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,13 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,27-4,39 (м, 2H), 5,58 (ушир.с, 1H), 7,23 (ушир.с, 1H), 7,32 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,45-7,51 (м, 3H), 7,57-7,59 (м, 2H).</p>
<p>186</p>		<p>1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,42 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,31-3,42 (м, 3H), 3,73 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,05 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,13 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,27-4,39 (м, 2H), 5,36 (ушир.с, 1H), 7,20 (ушир.с, 1H), 7,29 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,42-7,44 (м, 3H), 7,48-7,52 (м, 2H).</p>
<p>187</p>		<p>1,45 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,48 (с, 6H), 3,99 (с, 2H), 4,20 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 5,50 (ушир.с, 1H), 7,13-7,18 (м, 2H), 7,28 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J=11,0 Гц, 1H), 7,52-7,56 (м, 2H).</p>

45

Таблица 30-2

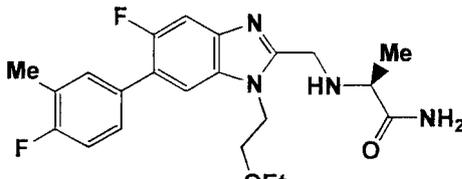
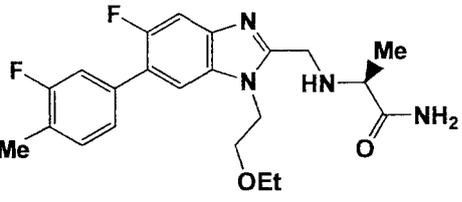
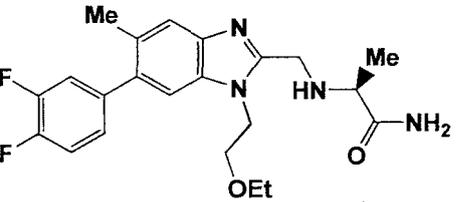
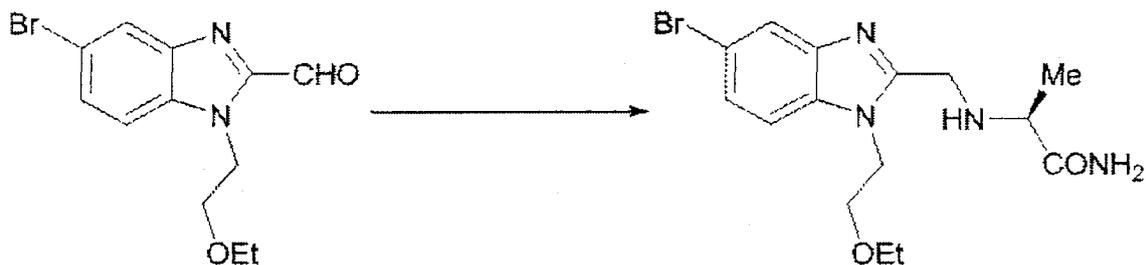
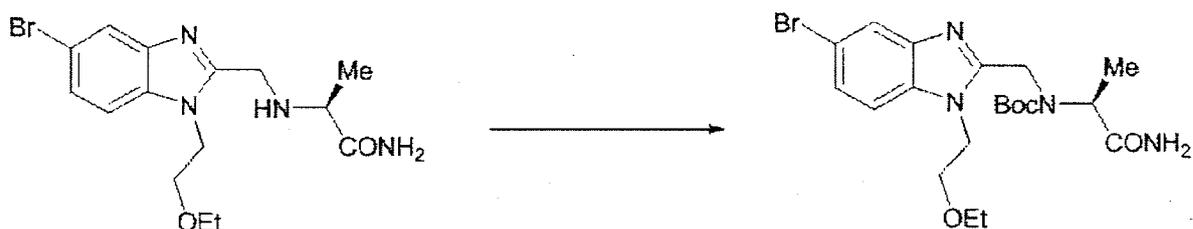
188		1,11 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,35 (с, 3H), 3,30-3,43 (м, 3H), 3,73 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,05 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,14 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,27-4,39 (м, 2H), 5,35 (ушир.с, 1H), 7,09 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,23 (ушир.с, 1H), 7,34-7,39 (м, 3H), 7,48 (д, J=10,8 Гц, 1H).
-----	-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Таблица 31

Пример	Структурная формула	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ
189		1,10 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,42 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,34 (с, 3H), 3,31-3,42 (м, 3H), 3,73 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,05 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,13 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,28-4,40 (м, 2H), 5,42 (ушир.с, 1H), 7,22-7,31 (м, 5H), 7,49 (д, J=10,7 Гц, 1H).
190		1,09 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,41 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,33 (с, 3H), 3,31-3,41 (м, 3H), 3,71 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,05 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,13 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,24-4,36 (м, 2H), 5,41 (ушир.с, 1H), 7,07-7,26 (м, 5H), 7,60 (с, 1H).

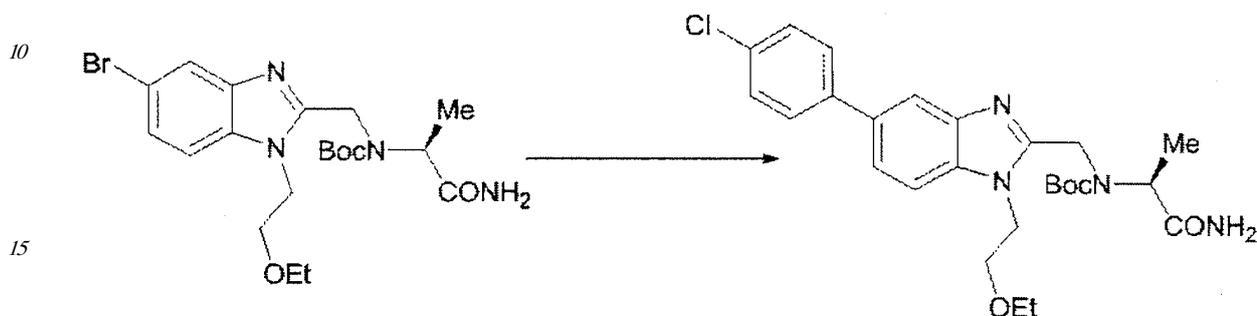
Ссылочный пример 55:

К раствору соединения (1,4 г, 5,0 ммоль), полученного таким же способом, как в Ссылочных примерах 9 и 10, из 2-фтор-5-бром-нитробензола, в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли безводный сульфат натрия (3,8 г, 26,8 ммоль), триэтиламин (2,1 мл, 15,4 ммоль) и гидрохлорид (L)-аланинамида (1,9 г, 15,2 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли цианоборогидрид натрия (0,33 г, 5,2 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (дихлорметан:метанол=99:1-95:5) с получением целевого продукта (0,89 г, 51%).

Ссылочный пример 56:

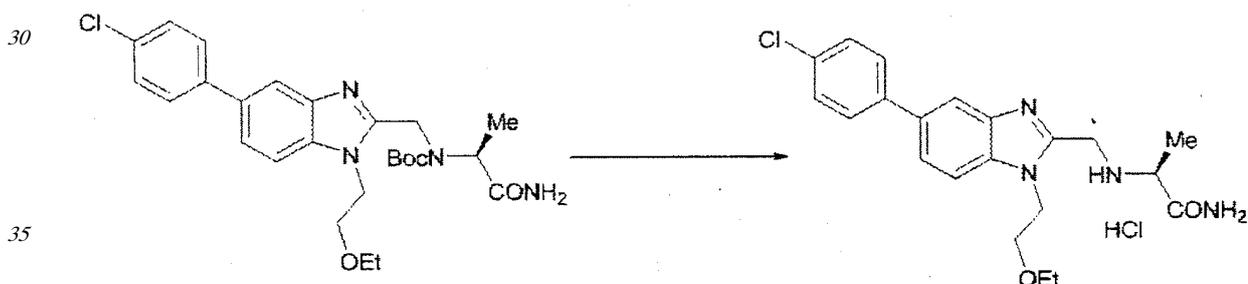
К раствору соединения (0,48 г, 1,3 ммоль), полученного в Ссылочном примере 55, в дихлорэтане (10 мл) добавляли ди-трет-бутилбикарбонат (1,4 г, 6,5 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,33 мл, 1,95 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 14 часов. К реакционной смеси добавляли дихлорметан и смесь промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (дихлорметан:метанол=99:1-97:3) с получением целевого продукта (500 мг, 82%).

Ссылочный пример 57:



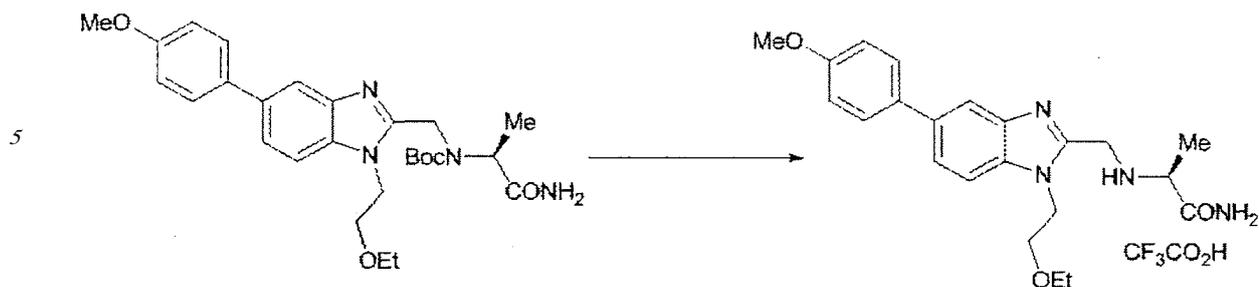
К раствору (3:1, 4 мл) соединения (50 мг, 0,11 ммоль), полученного в Ссылочном примере 56, в водном растворе ацетонитрила добавляли 4-хлорфенилборановую кислоту (34 мг, 0,22 ммоль), 3 моль/л водный раствор гидрокарбоната натрия (90 мкл) и тетраakis (трифенилфосфин)палладий (13 мг, 0,0012 ммоль) и смесь перемешивали при 85°C в течение 5 часов в атмосфере аргона. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия для разделения остатка. Органический слой промывали водой, сушили и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (только этилацетат) с получением целевого продукта (48 мг, 90%).

Пример 191: гидрохлорид N²-{[5-(4-хлорфенил)-1-(2-этоксиэтил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамида



Раствор (3 мл) соединения (48 мг, 0,10 ммоль), полученного в Ссылочном примере 57, в хлористоводородной кислоте-диоксане перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и полученный порошок промывали диэтиловым эфиром с получением целевого продукта (25 мг, 76%).

Пример 192: трифторацетат N²-{[1-(2-этоксиэтил)-5-(4-метоксифенил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамида



К раствору (3 мл) соединения (62 мг, 0,13 ммоль), полученного в описанном выше Ссылочном примере, в дихлорметане добавляли трифторуксусную кислоту (0,3 мл) при охлаждении льдом. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и кристаллизовали из диэтилового эфира с получением целевого продукта (48 мг, 76%).

15 **Пример 193-208:**

Соединения, представленные в Таблице 32, были получены в соответствии со способами, описанными в представленных выше Ссылочных примерах и Примерах, или аналогичными способами.

Соединения были идентифицированы в соответствии со LC/MS спектром и временем

20 удерживания любым из указанных ниже способов.

условия 1 анализа

детектор: LCMS/MS API2000 (изготовитель Applied Biosystems)

колонка: Phenomenex Gemini C18 4,6×50 мм, 5 мкм

длина волны детекции: 220 нм, 260 нм

25 скорость потока: 1,2 мл/мин

композиция растворителя для элюирования: РАСТВОР А: 0,05% водного раствора ТФА, 0,05% водного раствора НСООН или 10 мМ водного раствора ацетата аммония, РАСТВОР В: ацетонитрил

30 градиент: 0-0,01 мин. В 10%, 0,01-1,50 мин. В 10% до 30%, 1,50-3,00 мин. В 30% до 90%, 3,00-4,00 мин. В 90%, 4,00-5,00 мин. В 90% до 10%

условия 2 анализа

детектор: LCMS/MS API2000 (изготовитель Applied Biosystems)

колонка: Phenomenex Gemini C18 4,6×50 мм, 5 мкм

длина волны детекции: 220 нм, 260 нм

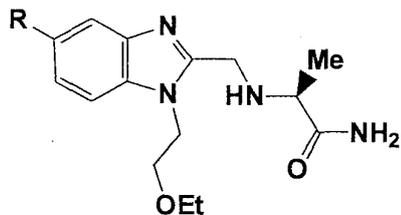
35 скорость потока: 1 мл/мин

композиция растворителя для элюирования: РАСТВОР А: 0,05% водного раствора ТФА, 0,05% водного раствора НСООН или 10 мМ водного раствора ацетата аммония, РАСТВОР В: ацетонитрил

40 градиент: 0-0,01 мин. В 5%, 0,01-1,00 мин. В 5%, 1,00-7,00 мин. В 5% до 50%, 7,00-10,00 мин. В 50% до 90%, 10,00-11,00 мин. В 90%, 11,00-12,00 мин. В 90% до 5%

Таблица 32-1

5

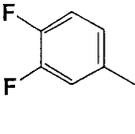
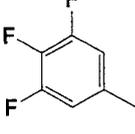
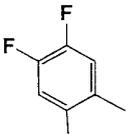
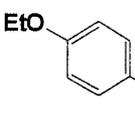
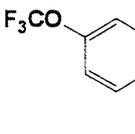
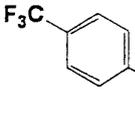
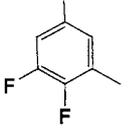
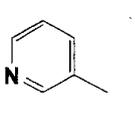
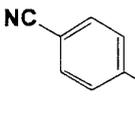


10

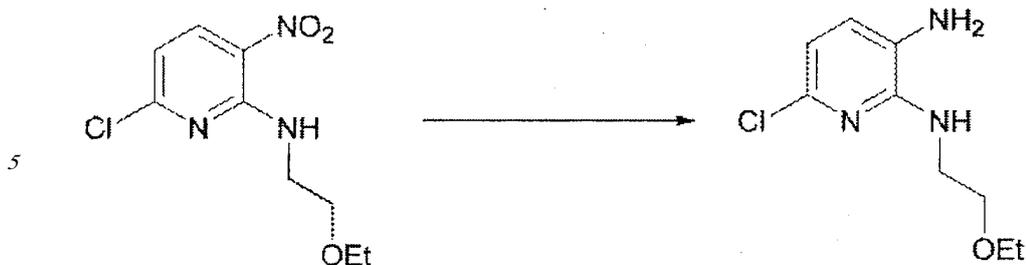
Пример	R	соль	молекулярная масса	m/e	время удерживания	условия анализа
191		HCl	400.1666	401.4	2.74	условия 1 анализа MeCN-TFA
192		CF ₃ CO ₂ H	396.2161	397.4	2.61	условия 1 анализа MeCN-TFA
193		HCl	366.2056	367.4	3.86	условия 1 анализа MeCN-TFA
194		CF ₃ CO ₂ H	380.2212	381.4	6.29	условия 2 анализа MeCN-TFA
195		HCl	394.2369	395.4	2.77	условия 1 анализа MeCN-TFA
196		HCl	408.2525	409.4	2.84	условия 1 анализа MeCN-TFA
197		HCl	384.1962	385.2	5.94	условия 2 анализа MeCN-TFA
198		HCl	384.1962	385.2	5.94	условия 2 анализа MeCN-TFA

45

Таблица 32-2

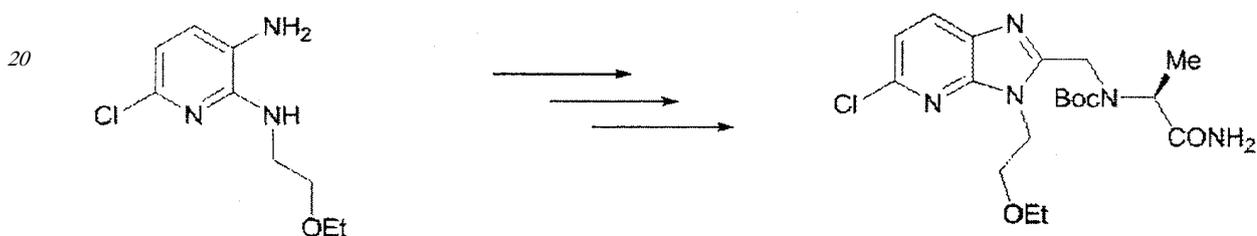
5	199		HCl	402.1867	403.2	6.1	условия 2 анализа MeCN-TFA
	200		CF ₃ CO ₂ H	402.1867	403.4	2.75	условия 1 анализа MeCN-TFA
10	201		HCl	420.1773	421.4	2.76	условия 1 анализа MeCN-TFA
15	202		HCl	420.1773	421.2	6.25	условия 2 анализа MeCN-TFA
20	203		HCl	410.2318	411.4	2.7	условия 1 анализа MeCN-TFA
25	204		CF ₃ CO ₂ H	450.1879	451.2	2.78	условия 1 анализа MeCN-TFA
30	205		CF ₃ CO ₂ H	434.193	435.4	2.79	условия 1 анализа MeCN-TFA
35	206		HCl	420.1773	421.2	2.71	условия 1 анализа MeCN-TFA
40	207		HCl	367.2008	368.6	5.99	условия 2 анализа MeCN-TFA
	208		HCl	391.2008	392.2	5.63	условия 2 анализа MeCN-TFA

45 Ссылочный пример 58:



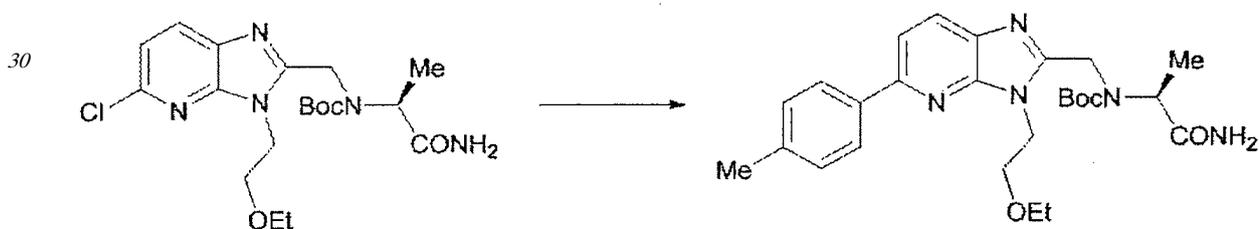
10 К раствору (25 мл) железа (3,7 г, 66 ммоль) и хлорида аммония (1,04 г, 19 ммоль) в смешанном растворителе (3:2:1) тетрагидрофуран-метанол-вода добавляли по каплям раствор (25 мл) соединения (1,7 г, 6,9 ммоль), полученного в Ссылочном примере 18, в смешанном растворителе (3:2:1) тетрагидрофуран-метанол-вода при 70°C. Через 1,5 часа смеси давали охладиться до комнатной температуры и реакцию смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали, добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, сушили и концентрировали с получением целевого продукта (1,32 г, 89%). Продукт использовали для следующей реакции без очистки.

15 Ссылочный пример 59:



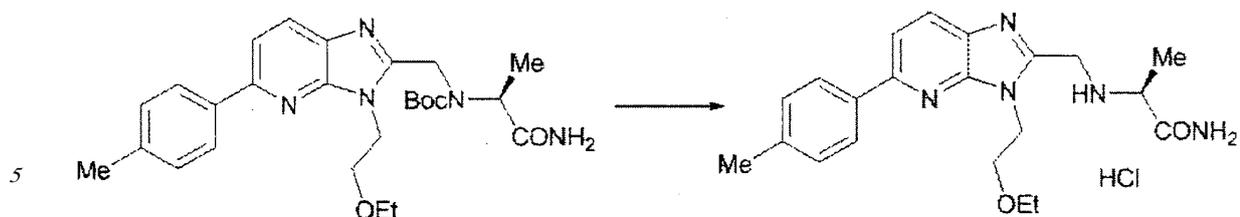
25 Целевой продукт получали таким же способом, как в Ссылочных примерах 4, 5, 55 и 56.

30 Ссылочный пример 60:



40 К раствору соединения (60 мг, 0,14 ммоль), полученного в Ссылочном примере 59, и 4-метилфенилбороновой кислоты (38 мг, 0,28 ммоль) в н-бутаноле (2 мл) добавляли фосфат калия (60 мг, 0,28 ммоль), ацетат палладия (3,2 мг, 0,014 ммоль) и S-phos (11,6 мг, 0,0038 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 14 часов в атмосфере аргона. После охлаждения реакцию смесь фильтровали через целит и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали, к смеси добавляли этилацетат и смесь промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (этилацетат:гексан=65:35) с получением целевого продукта (43 мг, 52%).

45 **Пример 209:** гидрохлорид N²-{[3-(2-этоксиэтил)-5-(4-метилфенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]метил}-L-аланинамида



К раствору соединения (34 мг), полученного в Ссылочном примере 60, в диоксане (1 мл) добавляли раствор 4 моль/л хлористоводородная кислота-диоксан (2 мл) при охлаждении льдом. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 10 часов. Реакционную смесь концентрировали и полученный порошок промывали диэтиловым эфиром с получением целевого продукта (28 мг, 95%).

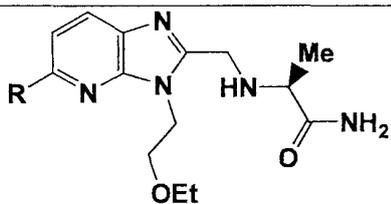
Примеры 210-226:

Соединения, представленные в Таблице 33, были получены в соответствии со способами, описанными в представленных выше Ссылочных примерах и Примерах, или аналогичными способами.

Соединения были идентифицированы в соответствии со LC/MS спектром и временем удерживания в условиях, аналогичных описанным выше.

Таблица 33-1

5



10

15

20

25

30

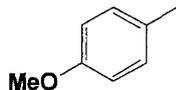
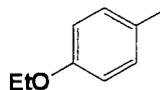
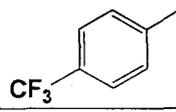
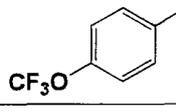
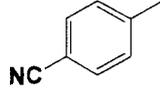
35

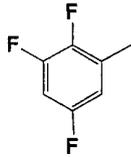
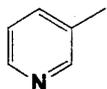
40

45

Пример	R	соль	молекулярная масса	m/e	время удерживания	условия анализа
209		HCl	381.2165	382.3	6.15	условия 2 анализа MeCN-TFA
210		HCl	367.2008	368.5	3.04	условия 1 анализа MeCN-NH ₄ OAc
211		HCl	395.2321	396.4	2.79	условия 1 анализа MeCN-TFA
212		HCl	409.2478	410.2	2.86	условия 1 анализа MeCN-TFA
213		HCl	385.1914	386.4	3.12	условия 1 анализа MeCN-NH ₄ OAc
214		HCl	385.1914	386.2	2.63	условия 1 анализа MeCN-TFA
215		HCl	385.1914	386.2	2.63	условия 1 анализа MeCN-TFA

Таблица 33-2

5	216		HCl	403.182	404.2	2.6	условия 1 анализа MeCN-TFA
10	217		HCl	403.182	404.4	2.71	условия 1 анализа MeCN-TFA
15	218		HCl	421.1726	422.2	2.71	условия 1 анализа MeCN-TFA
20	219		HCl	421.1726	422.1	6.25	условия 2 анализа MeCN-TFA
25	220		HCl	397.2114	398.2	2.67	условия 1 анализа MeCN-TFA
30	221		HCl	411.227	412.4	6.22	условия 2 анализа MeCN-TFA
35	222		HCl	435.1882	436.6	2.79	условия 1 анализа MeCN-TFA
40	223		HCl	451.1831	452.2	6.85	условия 2 анализа MeCN-TFA
45	224		HCl	392.1961	393.4	2.61	условия 1 анализа MeCN-TFA

225		HCl	421.1726	422	2.65	условия 1 анализа MeCN-TFA
226		HCl	368.1961	369.6	5.34	условия 2 анализа MeCN-TFA

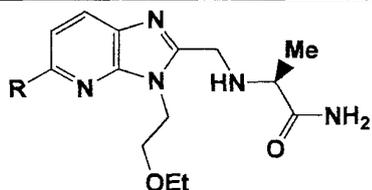
Пример 227-237:

Соединения Примеров 227-237, представленные в Таблице 34 и Таблице 35, были получены таким же способом, как в Ссылочных примерах 18-20 и Примере 79.

Соединения были идентифицированы в соответствии со LC/MS спектром и временем удерживания в условиях, аналогичных описанным выше.

Таблица 34

5



10

15

20

25

30

35

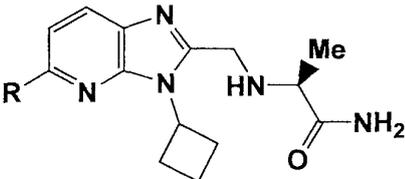
Пример	R	молекулярная масса	m/e	время удерживания	условия анализа
227		401.1863	402	2.64	условия 1 анализа MeCN-TFA
228		417.1568	418	2.72	условия 1 анализа MeCN-TFA
229		397.2114	398.2	2.67	условия 1 анализа MeCN-TFA
230		419.1769	420.2	2.68	условия 1 анализа MeCN-TFA
231		419.1769	420.2	2.67	условия 1 анализа MeCN-TFA
232		437.1675	438	2.68	условия 1 анализа MeCN-TFA

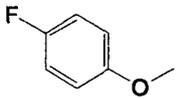
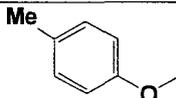
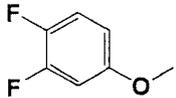
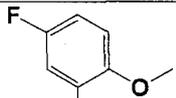
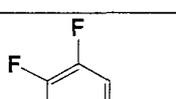
Таблица 35

40

45

5



Пример	R	молекулярная масса	m/e	время удерживания	условия анализа
233		383.1758	384.2	2.71	условия 1 анализа MeCN-TFA
234		379.2008	380.4	2.78	условия 1 анализа MeCN-TFA
235		401.1663	402.2	2.71	условия 1 анализа MeCN-TFA
236		401.1663	402.2	2.72	условия 1 анализа MeCN-TFA
237		419.1569	419.9	2.75	условия 1 анализа MeCN-TFA

10

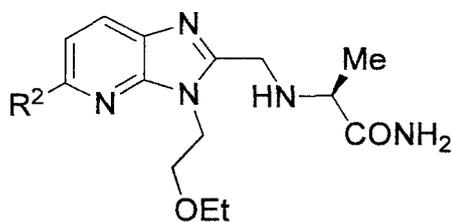
15

20

25

30 Соединения, представленные в Таблицах 36-38, можно получить в соответствии со способами, описанными в представленных выше Ссылочных примерах и Примерах, или аналогичными способами.

Таблица 36



45

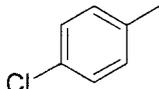
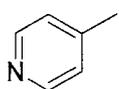
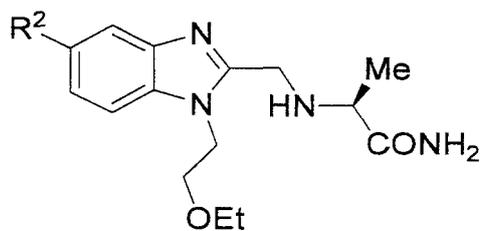
No.	R ²	No.	R ²	No.	R ²
1		2		3	

Таблица 37

5



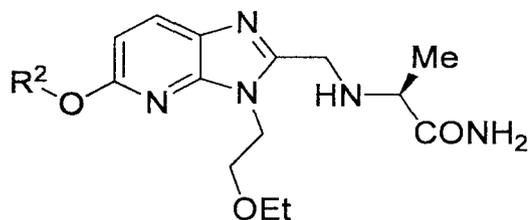
10

No.	R ²	No.	R ²	No.	R ²
4		5		6	

15

Таблица 38

20



25

No.	R ²	No.	R ²	No.	R ²
7		12		17	
8		13		18	
9		14		19	
10		15		20	
11		16		21	

45

Экспериментальный Пример 1
Эксперимент по ингибированию ТТХ резистентного Na канала на экспрессирующей человеческий SNS ген клетке

Экспрессирующую человеческий SNS ген клетку получали путем включения человеческого SNS гена в клетку яичника китайского хомячка (CHO-K1) и давали стабильно экспрессироваться. Поскольку CHO-K1 клетка изначально не содержит такой компонент, как ТТХ резистентный Na канал, компонентом ТТХ резистентного Na канала экспрессирующей человеческий SNS ген клетки является SNS и соединение по настоящему изобретению считается ингибитором SNS.

1) конструкция экспрессирующей человеческий SNS ген клетки и подтверждение экспрессии SNS функции

Полноразмерный человеческий ген α субъединицы SNS включали в экспрессирующую плазмиду (pcDNA3,1Zeo(+)), содержащую ген резистентности к Зеоцину, и полноразмерный ген легкой цепи Аннексина II вводили в экспрессирующую плазмиду (pcDNA3,1 (+)), содержащую ген резистентности к Неомицину. Эти два гена одновременно вводили в CHO-K1 клетку с использованием липофектамина 2000, культивировали в F-12 среде, содержащей Неомицин и Зеоцин, и выбирали клетку, резистентную к обоим лекарственным средствам, а именно клетку, содержащую оба гена. Штамм с резистентностью к двум лекарственным средствам подвергали ограничительному разведению два раза и клонировали включающую SNS ген клетку. Трансгенный SNS подтверждали при помощи RT-PCR, ТТХ резистентный компонент, реагирующий на стимуляцию Na канала, определяли с использованием чувствительного к мембранному потенциалу флуоресцентного индикатора и подтверждали функциональную экспрессию SNS.

2) фармакологический эффект на ТТХ резистентный Na канал экспрессирующей человеческий SNS ген клетки

С использованием экспрессирующей человеческий SNS клетки, полученной, как указано выше в 1, оценивали SNS-ингибирующее действие соединения по настоящему изобретению. Более конкретно, испытываемое соединение добавляли заранее к экспрессирующей человеческий SNS клетке, примерно через 30 минут добавляли вератридин (50 мкМ), стимулятор Na канала, в присутствии ТТХ (1 мкМ), мембранный потенциал повышали через ТТХ резистентный Na канал и оценивали супрессивное действие испытываемого соединения на повышение мембранного потенциала.

3) фармакологическая оценка

Степень ингибирования SNS испытываемым соединением определяли при помощи следующей расчетной формулы.

Степень ингибирования SNS (%) = $100 \times \frac{(\text{максимальное значение при стимуляции только вератридином без испытываемого соединения}) - (\text{максимальное значение при стимуляции вератридином с испытываемым соединением})}{(\text{максимальное значение при стимуляции только вератридином без испытываемого соединения}) - (\text{стандартное значение без стимуляции})}$

4) результаты испытаний

Соединения, полученные в примерах, оценивали на их действие по ингибированию (Степень ингибирования SNS) ТТХ резистентного Na канала в экспрессирующей человеческий SNS клетке. Как результат, было обнаружено, что соединение по настоящему изобретению демонстрирует ингибирующее SNS действие. Степень ингибирования SNS (%) при концентрации соединения 12,5 мкМ представлена в Таблицах 39-47.

Таблица 39

Соединение	Степень ингибирования SNS (%)	Соединение	Степень ингибирования SNS (%)
------------	-------------------------------	------------	-------------------------------

	Пример 1	45,8	Пример 16	96,2
	Пример 2	8,4	Пример 17	89,3
	Пример 3	12,9	Пример 18	14,2
	Пример 4	66,8	Пример 19	100
5	Пример 5	59,3	Пример 20	7,2
	Пример 6	77,8	Пример 21	100
	Пример 7	83,1	Пример 22	16,4
	Пример 8	90,4	Пример 23	0,8
	Пример 9	28,9	Пример 24	5,8
	Пример 10	16,3	Пример 25	0,0
10	Пример 11	63,0	Пример 26	26,6
	Пример 12	17,0	Пример 27	78,2
	Пример 13	29,8	Пример 28	27,4
	Пример 14	16,4	Пример 29	27,0
	Пример 15	95,7	Пример 30	31,5

15	Таблица 40			
	Соединение	Степень ингибирования SNS (%)	Соединение	Степень ингибирования SNS (%)
	Пример 31	92,1	Пример 46	95,5
	Пример 32	91,2	Пример 47	86,6
	Пример 33	32,9	Пример 48	96,7
	Пример 34	6,7	Пример 49	94,8
20	Пример 35	10,8	Пример 50	86,8
	Пример 36	0,4	Пример 51	90,5
	Пример 37	42,3	Пример 52	89,7
	Пример 38	48,8	Пример 53	94,0
	Пример 39	48,8	Пример 54	95,7
	Пример 40	95,8	Пример 55	89,4
25	Пример 41	99,7	Пример 56	82,2
	Пример 42	76,7	Пример 57	87,6
	Пример 43	61,0	Пример 58	71,2
	Пример 44	84,9	Пример 59	54,8
	Пример 45	40,6	Пример 60	75,7

30	Таблица 41			
	Соединение	Степень ингибирования SNS (%)	Соединение	Степень ингибирования SNS (%)
	Пример 61	26,1	Пример 76	18,8
	Пример 62	93,8	Пример 77	16,0
	Пример 63	9,2	Пример 78	22,2
	Пример 64	82,7	Пример 79	3,5
35	Пример 65	47,8	Пример 80	2,5
	Пример 66	16,8	Пример 81	69,1
	Пример 67	30,8	Пример 82	30,7
	Пример 68	16,0	Пример 83	0,0
	Пример 69	22,3	Пример 84	76,8
40	Пример 70	11,2	Пример 85	24,9
	Пример 71	73,7	Пример 86	8,3
	Пример 72	7,3	Пример 87	90,1
	Пример 73	8,0	Пример 88	83,5
	Пример 74	58,2	Пример 89	83,0
	Пример 75	0,0	Пример 90	96,1

45	Таблица 42			
	Соединение	Степень ингибирования SNS (%)	Соединение	Степень ингибирования SNS (%)
	Пример 91	76,4	Пример 100	72,1
	Пример 92	66,7	Пример 101	85,2

Пример 93	82,1	Пример 102	96,3
Пример 94	63,9	Пример 103	87,9
Пример 95	26,8	Пример 104	83,6
Пример 96	84,8	Пример 105	75,1
Пример 97	82,4	Пример 106	86,4
Пример 98	69,8	Пример 107	83,7
Пример 99	65,4	Пример 108	85,3

Таблица 43

Соединение	Степень ингибирования SNS (%)	Соединение	Степень ингибирования SNS (%)
Пример 109	89,3	Пример 124	87,8
Пример 110	9,8	Пример 125	95,9
Пример 111	88,4	Пример 126	56,9
Пример 112	0	Пример 127	93,9
Пример 113	64,7	Пример 128	85
Пример 114	6,5	Пример 129	90,3
Пример 115	3,5	Пример 130	42,1
Пример 116	33,2	Пример 131	55,9
Пример 117	78,8	Пример 132	86,4
Пример 118	64,5	Пример 133	91,7
Пример 119	87,2	Пример 134	95,7
Пример 120	92,4	Пример 135	57,8
Пример 121	94,3	Пример 136	28,7
Пример 122	100	Пример 137	90,7
Пример 123	96,8	Пример 138	93,1

Таблица 44

Соединение	Степень ингибирования SNS (%)	Соединение	Степень ингибирования SNS (%)
Пример 139	96	Пример 154	11,2
Пример 140	97,5	Пример 155	86,1
Пример 141	90,3	Пример 156	71,2
Пример 142	47,9	Пример 157	89,9
Пример 143	27,7	Пример 158	86,1
Пример 144	6,1	Пример 159	96,1
Пример 145	1,3	Пример 160	97
Пример 146	19,7	Пример 161	76,2
Пример 147	23,5	Пример 162	67,3
Пример 148	17	Пример 163	36,5
Пример 149	30,6	Пример 164	3,7
Пример 150	45,6	Пример 165	100
Пример 151	26,6	Пример 166	62,7
Пример 152	8,9	Пример 167	82,8
Пример 153	28,5	Пример 168	20,2

Таблица 45

Соединение	Степень ингибирования SNS (%)	Соединение	Степень ингибирования SNS (%)
Пример 169	68,1	Пример 184	87,9
Пример 170	14,2	Пример 185	64,6
Пример 171	38,3	Пример 186	55,6
Пример 172	50,9	Пример 187	53,3
Пример 173	27,1	Пример 188	87
Пример 174	33,4	Пример 189	97,7
Пример 175	5,9	Пример 190	34,3
Пример 176	68,8	Пример 191	23,3
Пример 177	22,5	Пример 192	11,9
Пример 178	16	Пример 193	22,3

Пример 179	67,4	Пример 194	19,7
Пример 180	4,5	Пример 195	20,1
Пример 181	0	Пример 196	23
Пример 182	0	Пример 197	9,3
Пример 183	72,3	Пример 198	10,2

5

Соединение	Степень ингибирования SNS (%)	Соединение	Степень ингибирования SNS (%)
Пример 199	14,7	Пример 214	0,2
Пример 200	22,4	Пример 215	12,4
Пример 201	11,1	Пример 216	0,7
Пример 202	26	Пример 217	3,2
Пример 203	18,4	Пример 218	12,5
Пример 204	0	Пример 219	9,7
Пример 205	24,2	Пример 220	12,2
Пример 206	14,5	Пример 221	22
Пример 207	7	Пример 222	10,1
Пример 208	0	Пример 223	0
Пример 209	6,5	Пример 224	0
Пример 210	2,1	Пример 225	25,1
Пример 211	9,5	Пример 226	14
Пример 212	20,6	Пример 227	20,4
Пример 213	8,1	Пример 228	31

10

15

20

Соединение	Степень ингибирования SNS (%)
Пример 229	10,1
Пример 230	33,2
Пример 231	17,9
Пример 232	16,1
Пример 233	49,9
Пример 234	94,3
Пример 235	100
Пример 236	71
Пример 237	100

25

30

Промышленная применимость

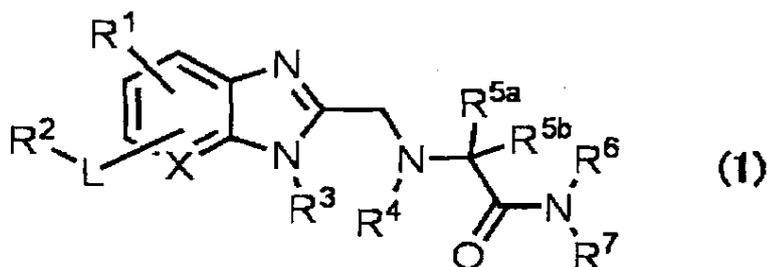
Новое бициклическое гетероциклическое соединение по настоящему изобретению можно использовать в качестве превосходного лекарственного средства для лечения или профилактики патологии, в которую вовлечен SNS, в частности заболеваний, таких как невропатическая боль, ноцицептивная боль, расстройство мочеиспускания, рассеянный склероз и подобные.

35

Формула изобретения

1. Соединение, представленное следующей формулой (1):

40



45

где

R^1 представляет собой

- (1) атом водорода,
- (2) атом галогена,
- (3) C_{1-6} алкильную группу или
- (4) C_{1-6} галогеналкильную группу

(где R^1 может присутствовать в качестве заместителя бензольного или пиридинового кольца в любом замещаемом положении на этом кольце);

L представляет собой

- (1) простую связь,
- (2) -O- или
- (3) $-CH_2O-$

(где L может присутствовать в качестве заместителя в положении 5 или 6 конденсированного цикла);

R^2 представляет собой

(1) C_{6-10} арильную группу (C_{6-10} арильная группа необязательно является конденсированной с C_{3-6} циклоалканом), необязательно замещенную заместителем(ями), выбранными из:

- (a) атома галогена,
- (b) C_{1-6} алкильной группы,
- (c) C_{1-6} галогеналкильной группы,
- (d) C_{1-6} алкоксигруппы,

(e) C_{1-6} галогеналкоксигруппы и

(f) цианогруппы, или

(2) 5-6-членную ароматическую гетероциклическую группу, содержащую атом азота или атом кислорода,

X представляет собой атом углерода или атом азота,

R^3 представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную заместителем(ями),

выбранными из

(a) C_{1-6} алкоксигруппы,

(b) 5-6-членной насыщенной алифатической гетероциклической группы, содержащей атом кислорода, и

(c) гидроксильную группу,

(2) C_{3-8} циклоалкильную группу или

(3) 5-6-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу, содержащую атом азота или атом кислорода, необязательно замещенную заместителем(ями), выбранными из

(a) C_{1-6} алкил-карбонильной группы,

(b) C_{1-6} алкокси-карбонильной группы,

(c) C_{1-6} алкилсульфонильной группы и

(d) карбамоильной группы, необязательно моно- или дизамещенной C_{1-6} алкильной группой (группами),

R^4 представляет собой

- (1) атом водорода или
 (2) C₁₋₆ алкильную группу,

R^{5a} и R^{5b}, каждый независимо, представляют собой

- (1) атом водорода или
 (2) C₁₋₆ алкильную группу, или

R⁴ и R^{5a} необязательно связаны с образованием, вместе с атомом азота, с которым связан R⁴, 5-6-членного насыщенного азотсодержащего алифатического гетероцикла (в этом случае R^{5b} представляет собой атом водорода), и

R⁶ и R⁷, каждый независимо, представляют собой

- (1) атом водорода или
 (2) C₁₋₆ алкильную группу, необязательно замещенную заместителем(ями),

выбранными из

- (а) гидроксильной группы,
 (b) C₁₋₆ алкоксигруппы и

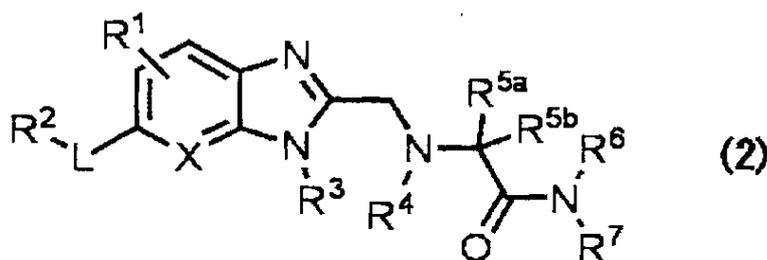
(с) 5-6-членной насыщенной алифатической гетероциклической группы, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из атома азота и атома кислорода, или

R⁶ и R⁷ необязательно связаны с образованием, вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5-6-членного насыщенного алифатического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из атома азота или атома кислорода, необязательно замещенного заместителем(ями), выбранными из

- (а) оксогруппы,
 (b) цианогруппы и
 (с) C₁₋₆ галогеналкильной группы;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, которое представлено следующей формулой (2):



где R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b}, R⁶, R⁷, L и X имеют значения, определенные в п.1, или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, где R² представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную заместителем(ями), выбранными из:

- (а) атома галогена,
 (b) C₁₋₆ алкильной группы,
 (с) C₁₋₆ галогеналкильной группы,
 (d) C₁₋₆ алкоксигруппы,
 (е) C₁₋₆ галогеналкоксигруппы и
 (f) цианогруппы,

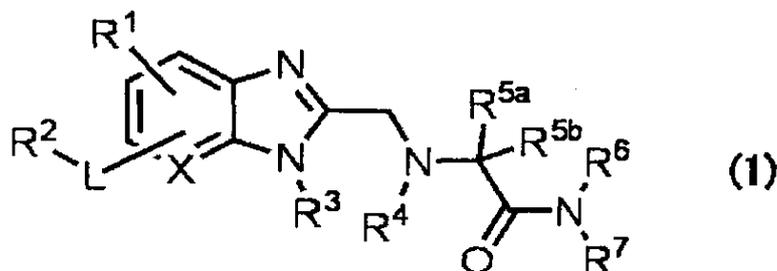
или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1, где X представляет собой атом углерода, или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой атом водорода или атом галогена, или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.1, где L представляет собой -O-, или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение, представленное следующей формулой (1):



где

R¹ представляет собой

(1) атом водорода или

(2) атом галогена

(где R¹ может присутствовать в качестве заместителя бензольного или пиридинового кольца в любом замещаемом положении на этом кольце);

L представляет собой

(1) простую связь или

(2) -O-

(где L может присутствовать в качестве заместителя в положении 5 или 6 конденсированного цикла);

R² представляет собой фенильную группу необязательно замещенную заместителем (ями), выбранными из

(a) атома галогена,

(b) C₁₋₆алкильной группы,

(c) C₁₋₆галогеналкильной группы,

(d) C₁₋₆алкоксигруппы

(e) C₁₋₆галогеналкоксигруппы и

(f) цианогруппы,

X представляет собой атом углерода,

R³ представляет собой

(1) C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную заместителем(ями), выбранными из

(a) C₁₋₆алкоксигруппы,

(b) 5-6-членной насыщенной алифатической гетероциклической группы, содержащей атом кислорода, и

(c) гидроксильной группы,

(2) C₃₋₈циклоалкильную группу или

(3) 5-6-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу,

содержащую атом азота или атом кислорода, необязательно замещенную заместителем (ями), выбранными из

- (a) C₁₋₆алкил-карбонильной группы,
 (b) C₁₋₆алкокси-карбонильной группы,
 (c) C₁₋₆алкилсульфонильной группы и
 (d) карбамоильной группы, необязательно моно- или дизамещенной C₁₋₆алкильной группой (группами),

R⁴ представляет собой

- (1) атом водорода или
 (2) C₁₋₆ алкильную группу,

R^{5a} и R^{5b}, каждый независимо, представляют собой

- (1) атом водорода или
 (2) C₁₋₆ алкильную группу, и

R⁶ и R⁷, каждый независимо, представляют собой

- (1) атом водорода или
 (2) C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную заместителем(ями),

выбранными из

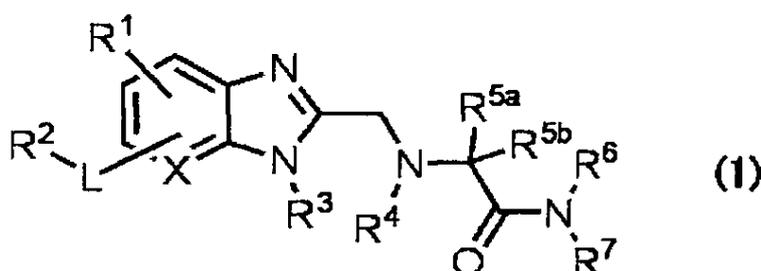
- (a) гидроксильной группы,
 (b) C₁₋₆алкоксигруппы и
 (c) 5-6-членной насыщенной алифатической гетероциклической группы, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из атома азота и атома кислорода, или

R⁶ и R⁷ необязательно связаны с образованием, вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5-6-членного насыщенного алифатического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из атома азота и атома кислорода, необязательно замещенного заместителем(ями), выбранными из

- (a) оксогруппы,
 (b) цианогруппы и
 (c) C₁₋₆галогеналкильной группы,

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение, представленное следующей формулой (1)



где

R¹ представляет собой

- (1) атом водорода,
 (2) атом галогена или
 (3) C₁₋₆алкильную группу

(где R¹ может присутствовать в качестве заместителя бензольного или пиридинового

кольца в любом замещаемом положении на этом кольце);

L представляет собой

(1) простую связь или

(2) -O-

5 (где L может присутствовать в качестве заместителя в положении 5 или 6 конденсированного цикла);

R^2 представляет собой C_{6-10} арильную группу (C_{6-10} арильная группа обязательно является конденсированной с C_{3-6} циклоалканом), обязательно замещенную

10 заместителем(ями), выбранными из

(a) атома галогена,

(b) C_{1-6} алкильной группы,

(c) C_{1-6} галогеналкильной группы,

(d) C_{1-6} алкоксигруппы,

15 (e) C_{1-6} галогеналкоксигруппы и

(f) цианогруппы,

X представляет собой атом углерода,

R^3 представляет собой

20 (1) C_{1-6} алкильную группу, обязательно замещенную заместителем(ями),
выбранными из

(a) C_{1-6} алкоксигруппы,

(b) 5-6-членной насыщенной алифатической гетероциклической группы, содержащей атом кислорода, и

25 (c) гидроксильной группы,

(2) C_{3-8} циклоалкильную группу или

(3) 5-6-членную насыщенную алифатическую гетероциклическую группу, содержащую атом азота или атом кислорода, обязательно замещенную заместителем

30 (ями), выбранными из

(a) C_{1-6} алкил-карбонильной группы,

(b) C_{1-6} алкокси-карбонильной группы,

(c) C_{1-6} алкилсульфонильной группы и

35 (d) карбамоильной группы, обязательно моно- или дизамещенной C_{1-6} алкильной группой (группами),

R^4 представляет собой

(1) атом водорода или

(2) C_{1-6} алкильную группу,

40 R^{5a} и R^{5b} , каждый независимо, представляют собой

(1) атом водорода или

(2) C_{1-6} алкильную группу, и

R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой

45 (1) атом водорода или

(2) C_{1-6} алкильную группу, обязательно замещенную заместителем(ями),

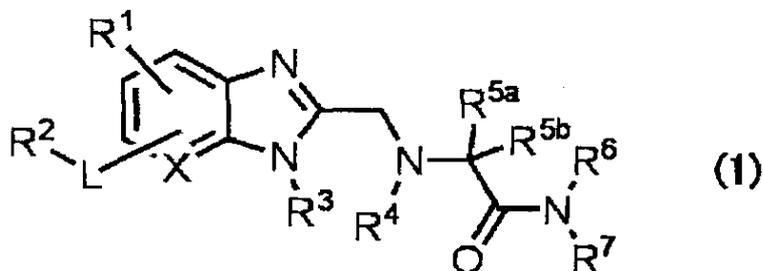
выбранными из

(a) гидроксильной группы,

(b) C₁₋₆алкоксигруппы и

(c) 5-6-членной насыщенной алифатической гетероциклической группы, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из атома азота и атома кислорода, или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение, представленное следующей формулой (1)



где

R¹ представляет собой

(1) атом водорода или

(2) атом галогена

(где R¹ может присутствовать в качестве заместителя бензольного или пиридинового кольца в любом замещаемом положении на этом кольце);

L представляет собой

(1) простую связь или

(2) -O-

(где L может присутствовать в качестве заместителя в положении 5 или 6 конденсированного цикла);

R² представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную заместителем(ями), выбранными из

(a) атома галогена,

(b) C₁₋₆алкильной группы,

(c) C₁₋₆галогеналкильной группы,

(d) C₁₋₆алкоксигруппы,

(e) C₁₋₆галогеналкоксигруппы и

(f) цианогруппы,

X представляет собой атом углерода,

R³ представляет собой

(1) C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную заместителем(ями),

выбранными из

(a) C₁₋₆алкоксигруппы,

(b) 5-6-членной насыщенной алифатической гетероциклической группы, содержащей атом кислорода, и

(c) гидроксильной группы, или

(2) C₃₋₈циклоалкильную группу,

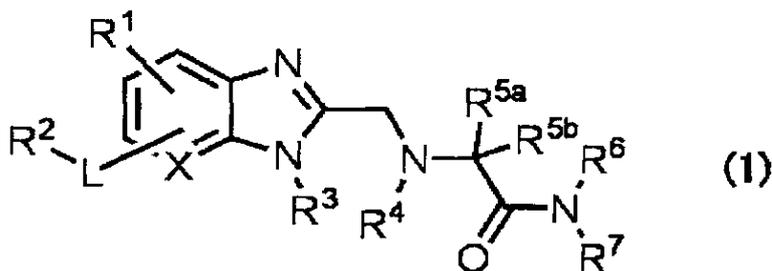
R⁴ представляет собой атом водорода или метильную группу,

R^{5a} и R^{5b}, каждый независимо, представляют собой атом водорода, метильную

группу, этильную группу или изопропильную группу, и

R^6 и R^7 представляет собой атом водорода,
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение, представленное следующей формулой (1)



где

15 R^1 представляет собой атом водорода,

L представляет собой -O-

(где L может присутствовать в качестве заместителя в положении 5 или 6
конденсированного цикла);

20 R^2 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную заместителем
(ями), выбранными из

(a) атома галогена,

(b) C_{1-6} алкильной группы,

(c) C_{1-6} галогеналкильной группы,

25 (d) C_{1-6} алкоксигруппы,

(e) C_{1-6} галогеналкоксигруппы и

(f) цианогруппы,

X представляет собой атом углерода,

30 R^3 представляет собой

(1) C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную заместителем(ями),

выбранными из

(a) C_{1-6} алкоксигруппы,

35 (b) 5-6-членной насыщенной алифатической гетероциклической группы, содержащей
атом кислорода, и

(c) гидроксильной группы, или

(2) C_{3-8} циклоалкильную группу,

R^4 представляет собой атом водорода или метильную группу, и

40 R^{5a} и R^{5b} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или метильную
группу, и

R^6 и R^7 представляет собой атом водорода,
или его фармацевтически приемлемая соль.

45 11. N^2 -{[1-(2-этоксиэтил)-6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}глицинамид,

N^2 -{[1-(2-этоксиэтил)-6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-2-
метилаланинамид,

N^2 -{[1-циклопропил-6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,

- N^2 -{[1-циклобутил-6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,
 N^2 -{[6-(4-хлорфенокси)-1-(2-этоксиэтил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,
 N^2 -{[6-(4-фторфенокси)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}
5 -L-аланинамид,
 N^2 -{[1-(2-этоксиэтил)-6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,
 N^2 -{[6-(4-фторфенокси)-1-(3-метоксипропил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-
аланинамид,
10 N^2 -{[6-(2-хлор-4-фторфенокси)-1-(2-этоксиэтил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-
аланинамид,
 N^2 -{[1-этил-6-(4-метилфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,
 N^2 -{[6-(2,4-дифторфенокси)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензимидазол-2-ил]
15 метил}-L-аланинамид,
 N^2 -{[1-(2-этоксиэтил)-5-фтор-6-(4-фторфенил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-
аланинамид,
 N^2 -{[1-этил-5-фтор-6-(4-фторфенил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид,
20 N^2 -{[1-(3-метоксипропил)-6-(4-метилфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-
аланинамид,
 N^2 -{[6-(4-метилфенокси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}
-L-аланинамид,
25 N^2 -{[5-хлор-1-(2-этоксиэтил)-6-(4-фторфенил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-
аланинамид или
 N^2 -{[5-хлор-6-(3,4-дифторфенил)-1-(2-этоксиэтил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-
аланинамид
или фармацевтически приемлемая соль такого соединения.
30 12. N^2 -{[1-(2-этоксиэтил)-6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-2-
метилаланинамид
или его фармацевтически приемлемая соль.
13. N^2 -{[6-(2-хлор-4-фторфенокси)-1-(2-этоксиэтил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-
L-аланинамид или его фармацевтически приемлемая соль.
35 14. N^2 -{[1-этил-6-(4-метилфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-аланинамид или
его фармацевтически приемлемая соль.
15. N^2 -{[1-(3-метоксипропил)-6-(4-метилфенокси)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}-L-
аланинамид или его фармацевтически приемлемая соль.
40 16. N^2 -{[6-(4-метилфенокси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]
метил}-L-аланинамид или его фармацевтически приемлемая соль.
17. Лекарственное средство, обладающее ингибирующими SNS свойствами, пригодное
для лечения или профилактики невропатической боли, ноцицептивной боли, расстройства
мочеиспускания или рассеянного склероза, которое включает соединение по любому
45 из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.
18. Ингибитор SNS, который представляет собой соединение по любому из пп.1-16
или его фармацевтически приемлемую соль.
19. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующими SNS свойствами,

включающая соединение по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

5

10

15

20

25

30

35

40

45