



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128161** (13) **C2**
(51) МПК (2024.01)

C07D 235/06 (2006.01)
C07D 235/10 (2006.01)
C07D 235/12 (2006.01)
C07D 235/16 (2006.01)
C07D 211/38 (2006.01)
C07C 317/22 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 29/00
A61P 35/00
A61P 37/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

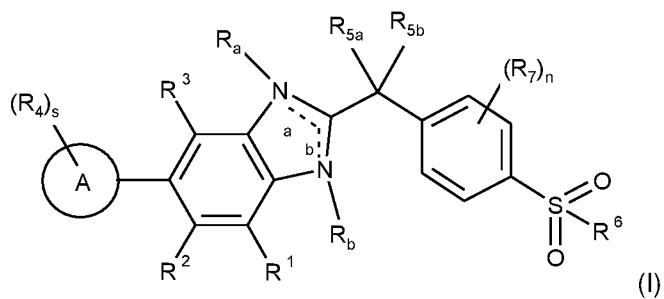
(21) Номер заявки: а 2020 07544	(72) Винахідник(и): Янь Іньфа (US), Жанг Міньшен (US), Ліу Донг (US), Жанг Феньци (US), Ліу Сусин (US), Жанг Румін (US), Хе Фенг (CN), Тао Вейкан (US)
(22) Дата подання заявки: 03.05.2019	(73) Володілець (володільці): ДЖЯНГСУ ХЕНГРУЙ МЕДІСІН КО., ЛТД., No. 7 Kunlunshan Road, Economic and Technological Development Zone, Lianyungang, Jiangsu 222047, China (CN), ШАНХАЙ ХЕНГРУЙ ФАРМАСЬЮТІКАЛ КО., ЛТД., No. 279 Wenjing Road, Minhang District, Shanghai 200245, China (CN)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 25.04.2024	(74) Представник: Пахаренко Олександр Володимирович, реєстр. №136
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/666,312	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2016/014918 A1, 28.01.2016 WO 2015/159233 A1, 22.10.2015 WO 2016/097394 A1, 23.06.2016 WO 2017/132432 A1, 03.08.2017 EP 2 578 573 A1, 10.04.2013
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 03.05.2018	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 06.01.2021, Бюл.№ 1	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 24.04.2024, Бюл.№ 17	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2019/030526, 03.05.2019	

(54) ПОХІДНІ БЕНЗІМІДАЗОЛУ ЯК МОДУЛЯТОРИ РЕТИНОЇД-СПОРІДНЕНОГО ОРФАННОГО РЕЦЕПТОРА ГАММА (ROR_γ) ТА ЇХ ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

UA 128161 C2

(57) Реферат:

Представлений винахід передбачає похідні бензімідазолу формули (I) як інгібіторів ретиноїд-спорідненого орфанного рецептору гамма (ROR γ), фармацевтичні композиції, що містять сполуки, способи їх отримання та застосування сполук як терапевтичних агентів для лікування ROR γ -опосередкованих захворювань або розладів.



Представлена заявка претендує на пріоритет відповідно до 35 U.S.C. § 119 (e) на підставі попередньої заявки на патент США № 62/666312, поданої 3 травня 2018 року розкриття якої є повністю включеним в представлений документ шляхом посилання.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

Винахід стосується модуляторів ретиноїд-спорідненого орфанного рецептору гамма (ROR γ) та їх застосування як терапевтичних агентів для лікування ROR γ -опосередкованих захворювань або станів, включаючи різні запалення та аутоімунні захворювання та рак.

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

Ядерні рецептори являють собою лігандорегульовані фактори транскрипції, які регулюють розвиток, імунітет та клітинний метаболізм, один з основних класів лікарських мішеней для лікування захворювань людини. Протеїн ретиноїд-спорідненого орфанного рецептору гамма (ROR γ) є членом підродино ядерних рецепторів NR1 та демонструє типову структуру домену ядерного рецептора, що складається з ДНК-зв'язуючого домену; ліганд-зв'язуючого домену; шарнірного домену та домену функції активації 2 (Benoit G, et al, Pharmacological Reviews, 58 (4):798–836, 2006; Zhang, Y., et al., Acta Pharmacologica Sinica, 36:71-87, 2015). ROR γ розпізнають та зв'язуються як мономери, на відміну від більшості інших ядерних рецепторів, які зв'язуються як димери. Він зв'язується зі специфічними послідовностями ДНК, які як правило складаються з ТААА/ТNTAGGTCA, так званими елементами відповіді ROR (RORE).

Існують дві ізоформи ROR γ , ROR γ 1 та ROR γ 2, які продукуються з одного й того ж гену RORC, ймовірно, шляхом відбору альтернативних промоторів (Villey I, et al, Eur. J. Immunol., 29(12):4072-80, 1999). ROR γ 2 (також відомий як ROR γ t) продукується з мРНК, яка є ідентичною ROR γ 1 за винятком заміни альтернативного екзону двома 5'-ти екзонами, що призводить до усиченої форми ROR γ 1. Дві ізоформи демонструють різні патерни тканиноспецифічної експресії. ROR γ t переважно експресується в тимусі та декількох різних типах клітин імунної системи, тоді як ROR γ 1 експресується в багатьох тканинах, тимусі, легенів, нирках, м'язах та печінці.

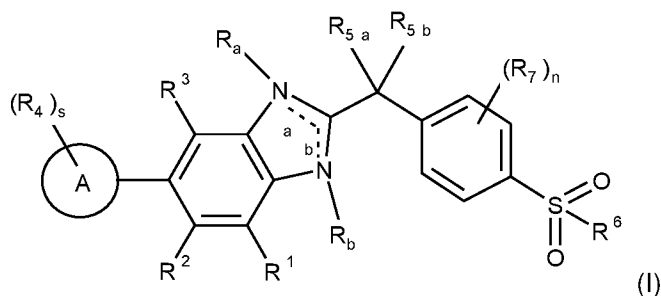
ROR γ t є головним регулятором розвитку Т-хелперних 17 клітин (клітини Th17) (Ruan, Q., et al., J. Exp. Med., 208(11):2321-2333, 2011; Ivanov, I. I. et al., Cell, 126:1121-1133, 2006). Клітини Th17 продукують численні цитокини, включаючи інтерлейкін-17 (IL-17), які, як відомо, підсилюють запальні процеси. Крім того, критична роль ROR γ t була продемонстрована в лімфоїдних клітинах, відмінних від Th17, що експресують протеїни Thy1, SCA-1 та IL-23R (Buonocore, S., et al., Nature, 464:1371-1375, 2010). ROR γ t відіграє важливу роль в розвитку вторинних лімфоїдних тканин, тімопоезі, розвитку лімфоцитів (Jetten, A. M., Nucl. Recep. Signal, 7:e300, DOI:10.1621/nrs.07003, 2009). ROR γ 1, очевидно, бере участь в регуляції циркадних ритмів (Guillaumond, F. et al, J. Biol. Rhythms, 20 (5):391–403, 2005; Akashi M and Takumi T., Nat. Struct. Mol. Biol., 12 (5):441–448, 2005).

ROR γ був визначений як ключовий медіатор в патогенезі декількох захворювань, таких як ревматоїдний артрит, псоріаз, розсіяний склероз, запальне захворювання кишківника, хвороба Крона, синдром Шегрена, астма тощо. (Louten et al, J. Allergy Clin. Immunol., 123: 1004-1011, (2009); Annuziato, F., et al, Nat. Rev. Rheumatol., 5(6): 325-331, 2009; Lizuka, M., et al., J. Immunol., 194:56-67, 2014). Деякі інші захворювання, такі як хронічна хвороба сухого ока, хвороба Кавасакі, лейшманіоз слизових оболонок та тиреоїдит Хашимото, які характеризуються підвищеними пропорціями Th17 та/або підвищеними рівнями відмінних цитокинів Th17, таких як IL-17, IL-22 та IL-23 (Chen, Y., et al., Mucosal. Immunol., 7(1):38-45, 2014; Jia, S., et al., Clin. Exp. Immunol., 162:131-137, 2010; Boaventura, V. S., et al, Eur. J. Immunol., 40: 2830-2836, 2010; Figueroa-Vega, N., et al, J. Clin. Endocrinol. Metab., 95: 953-62, 2010). У кожному з наведених вище прикладів інгібування може бути посилене одночасним пригніченням ROR α . Інгібітори ROR γ t на даний час розробляються для лікування аутоімунних захворювань, таких як псоріаз та ревматоїдний артрит. Дивіться Jun R. Huh та Dan R. Littman, Eur. J. Immunol., 42(9): 2232–2237 (2012), WO 2012/027965, WO 2013/029338, та US 2015/291607.

Представлений винахід описує ряд нових сполук, які проявляють сильне інгібування проти ROR γ , тому можуть забезпечити потенційний терапевтичний підхід до ROR γ -опосередкованих захворювань або станів.

СУТЬ ВІНАХОДУ

В одному аспекті, представлений винахід є спрямований на сполуку формули (I):



або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліки, в якій:

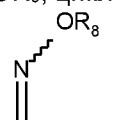
є вибраний з одинарного зв'язку та подвійного зв'язку, коли $\frac{a}{b}$ являє собою подвійний зв'язок, то $\frac{b}{a}$ являє собою одинарний зв'язок, R_a відсутній та R_b являє собою водень; коли $\frac{a}{b}$ являє собою подвійний зв'язок, то $\frac{b}{a}$ являє собою одинарний зв'язок, R_a являє собою водень, та R_b відсутній;

кільце A є вибраним з групи, що складається з циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

R_1 , R_2 та R_3 є однаковими або різними та кожен є незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

кожен R_4 є однаковим або різним та кожен є незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, галогеналкокси, ціано, аміно, гідрокси, гідроксиалкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, $-OR_8$, $-C(O)OR_8$, $-COR_9$, $-NR_{10}COR_9$, $-S(O)_2R_9$, $-NR_{10}S(O)_2R_9$, $-CONR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}R_{12}$ та $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$, де зазначений алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил кожен є необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

R_{5a} та R_{5b} є однаковими або різними та кожен є незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, алкілу, галогеналкілу, гідрокси, гідроксиалкілу, алкокси, ціано, аміно, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, $-OR_8$, $-NR_{10}COR_9$, $-NR_{10}COCH_2OR_8$, $-(CH_2)_x C(O)OR_8$, $-(CH_2)_x CONR_{11}R_{12}$ та $-(CH_2)_x NR_{11}R_{12}$, де зазначений алкіл, алкокси, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил кожен є необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, $-CONR_{11}R_{12}$, $-NR_{10}COR_9$, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

або R_{5a} та R_{5b} разом утворюють  ;

R_6 є вибраний з групи, що складається з алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу та $NR_{11}R_{12}$, де зазначений алкіл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил кожен є необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

кожен R_7 є однаковим або різним та кожен є незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, гідрокси, гідроксиалкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, $-OR_8$, $-C(O)OR_8$, $-COR_9$, $-NR_{10}COR_9$, $-S(O)_2R_9$, $-NR_{10}S(O)_2R_9$, $-CONR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}R_{12}$ та $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$, де зазначений алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил кожен є необов'язково заміщений однією або більше групою(ами), вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

R_8 є вибраний з групи, що складається з водню, алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу та

гетероциклілу, де зазначений алкіл, арил та гетероарил кожен, є необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену та алкокси;

5 R_9 є вибраний з групи, що складається з водню, алкілу, гідроксилу, алкокси, циклоалкілу, арилу та гетероарилу, де зазначений алкіл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил кожен є необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

R_{10} є вибраний з групи, що складається з водню, алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу та гетероциклілу;

10 R_{11} та R_{12} є однаковими або різними та кожен є вибраний з групи, що складається з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, $-\text{COR}_{13}$, арилу та гетероарила, де зазначений алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил кожен є необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

15 або R_{11} та R_{12} разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероцикліл, де гетероцикліл має один або більше гетероатомів вибраних з групи, що складається з O, N та S, та є необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з алкілу, галогеналкілу, галогену, аміно, нітро, ціано, гідрокси, алкокси, галогеналкокси, гідроксиалкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

20 R_{13} є вибраний з групи, що складається з водню, алкілу, гідроксилу, алкокси, циклоалкілу, арилу та гетероарилу, де зазначений алкіл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил кожен, є необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

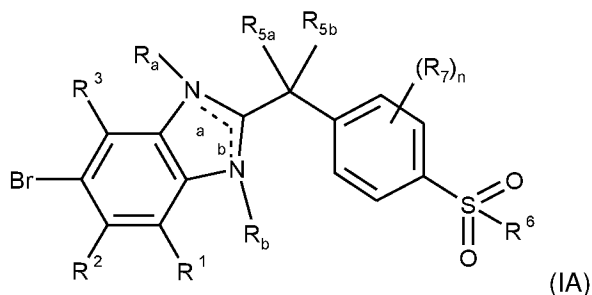
n являє собою 0, 1, 2, 3, або 4;

s являє собою 0, 1, 2, 3 або 4; та

x являє собою 0, 1, 2, 3 або 4.

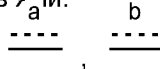
В іншому аспекті, представлений винахід є спрямований на сполуку формули (IA),

30



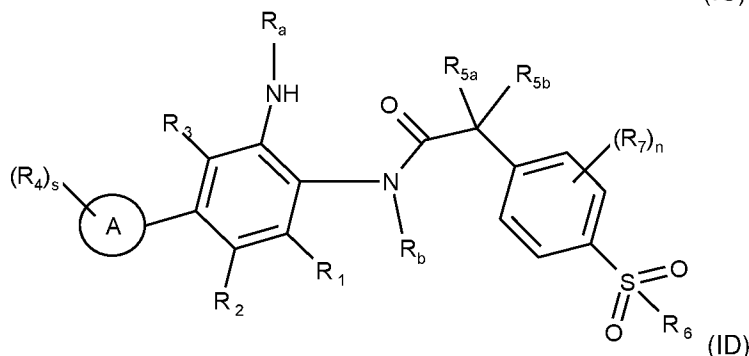
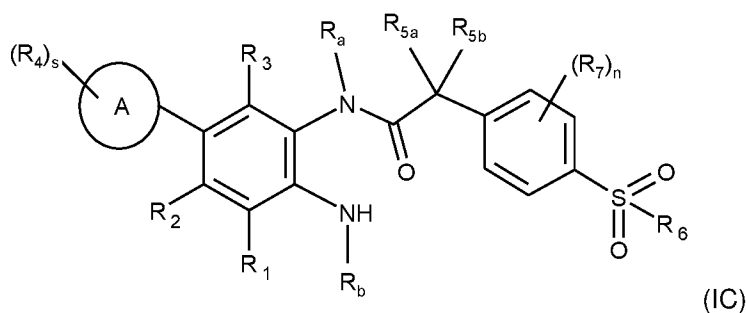
35 або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліки, яка є проміжною сполукою для синтезу сполуки формули (I),

в якій:



, R_a , R_b , $R_1 \sim R_3$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 та n є такими, як визначено у формулі (I).

40 В іншому аспекті, представлений винахід є спрямований на сполуку формули (IC) або формули (ID) як проміжну сполуку для синтезу сполук формули (I) або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміші, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліки,



в якій:

- 5 R_a та R_b являє собою водень;
 кільце A, $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n та s є такими, я визначено у формулі (I).

В іншому аспекті, представлений винахід є спрямований на різні способи отримання сполуки формули (I).

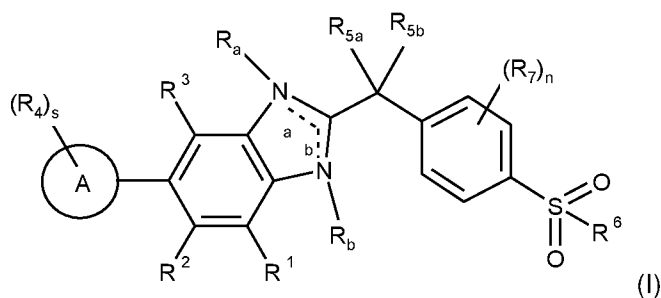
- 10 В іншому аспекті, представлений винахід є спрямований на фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (I), або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліки, та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів або ексцепієнтів.

- 15 В іншому аспекті, представлений винахід є спрямований на спосіб інгібування ретиноїд-спорідненого орфанного рецептора гамма (ROR_γ), лікування захворювання або розладу протеїн-опосередкованого ретиноїд-спорідненого орфанного рецептора гамма (ROR_γ) у суб'єкта із застосуванням терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), або її таутомеру, мезомеру, рацемату, енантіомеру, діастереомеру, або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або проліків.

- 20 Інші аспекти та переваги представленого винаходу будуть краще оцінені з урахуванням наступного детального опису та формули винаходу.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

В одному аспекті, представлений винахід є спрямований на сполуку формули (I):



- 25 або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, або проліки,

в якій:

 a
 b

 є вибраний з одинарного або подвійного зв'язку, коли -----
 a

 являє собою подвійний

- 30 зв'язок, то -----
 являє собою одинарний зв'язок, R_a відсутній та R_b являє собою водень; коли

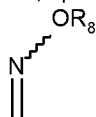
$\overset{b}{\text{---}}$ являє собою подвійний зв'язок, то $\overset{a}{\text{---}}$ являє собою одинарний зв'язок, R_a являє собою водень та R_b відсутній;

кільце A є вибране з групи, що складається з циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

5 R_1 , R_2 та R_3 є однаковими або різними та кожен незалежно є вибраний з групи, що складається з водню, галогену, алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

кожен R_4 є однаковим або різним та кожен незалежно є вибраний з групи, що складається з водню, галогену, алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, галогеналкокси, ціано, аміно, гідрокси, гідроксиалкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, $-\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{COR}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{COR}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ та $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, де зазначений алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил кожен є необов'язково заміщений однією або більше групами вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу арилу та гетероарилу;

10 R_{5a} та R_{5b} є однаковими або різними та кожен незалежно є вибраний з групи, що складається з водню, галогену, алкілу, галогеналкілу, гідрокси, гідроксиалкілу, алкокси, ціано, аміно, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, $-\text{OR}_8$, $-\text{NR}_{10}\text{COR}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{COCH}_2\text{OR}_8$, $-(\text{CH}_2)_x\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-(\text{CH}_2)_x\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$ та $-(\text{CH}_2)_x\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, де зазначений алкіл, алкокси, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил кожен є необов'язково заміщений однією або більше групами вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{10}\text{COR}_9$, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;



або R_{5a} та R_{5b} разом утворюють

25 R_6 є вибраний з групи, що складається з алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу та $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, де зазначений алкіл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил є необов'язково заміщений однією або більше групами вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

кожен R_7 є однаковим або різним та кожен незалежно є вибраний з групи, що складається з водню, галогену, алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, гідрокси, гідроксиалкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, $-\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{COR}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{COR}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ та $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, де зазначений алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил є необов'язково заміщений однією або більше групою(ами) вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

R_8 є вибраний з групи, що складається з водню, алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу та гетероциклілу, де зазначений алкіл, арил та гетероарил є необов'язково заміщений однією або більше групами вибраними з групи, що складається з галогену та алкокси;

40 R_9 є вибраний з групи, що складається з водню, алкілу, гідроксилу, алкокси, циклоалкілу, арилу та гетероарилу, де зазначений алкіл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил є необов'язково заміщений однією або більше групами вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

45 R_{10} є вибраний з групи, що складається з водню, алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу та гетероциклілу;

R_{11} та R_{12} є однаковими або різними та кожен незалежно є вибраний з групи, що складається з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, $-\text{COR}_{13}$, арилу та гетероарилу, де зазначений алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил є необов'язково заміщений однією або більше групами вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

або R_{11} та R_{12} разом з атомом азоту до якого вони є приєднаними утворюють гетероцикліл, де гетероцикліл має один або більше гетеротом вибраний з групи, що складається з O, N та S, та є необов'язково заміщений однією або більше групами вибраними з групи, що складається з алкілу, галогеналкілу, галогену, аміно, нітро, ціано, гідрокси, алкокси, галогеналкокси,

гідроксиалкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

R_{13} є вибраний з групи, що складається з водню, алкілу, гідроксил, алкокси, циклоалкілу, арилу та гетероарилу, де зазначений алкіл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил є

необов'язково заміщений однією або більше групами вибраними з групи, що складається з

галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу,

гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

n являє собою 0, 1, 2, 3, або 4;

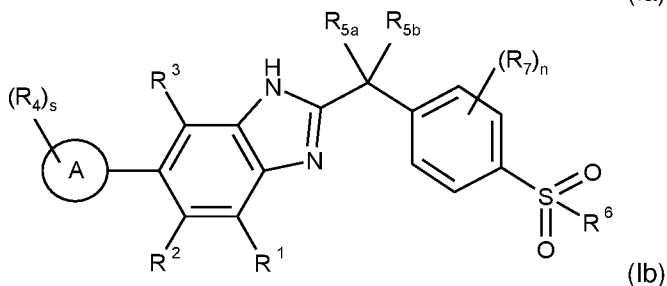
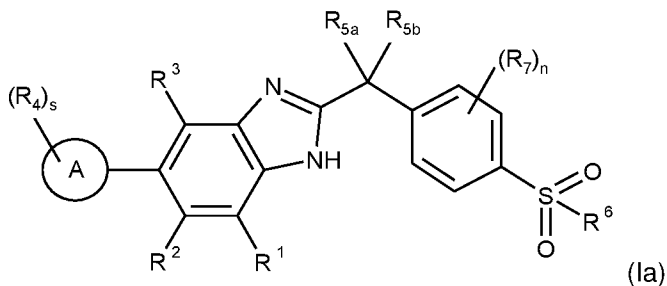
s являє собою 0, 1, 2, 3 або 4; та

x являє собою 0, 1, 2, 3 або 4.

В деяких варіантах здійснення представленого винаходу, сполука формули (I) або її

таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично

прийнятна сіль, сольват або проліки являє собою сполуку формули (Ia) або формули (Ib):

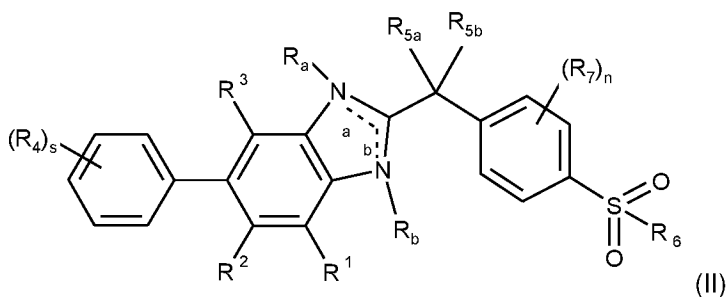


в якій:

$R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n та s є такими, як визначено у формулі (I).

В деяких варіантах здійснення представленого винаходу, сполука формули (I), або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або проліки, кільце A є вибраним з групи, що складається з фенілу, C_{3-6} циклоалкілу та 5- або 6-членного гетероарилу, переважно піперідинилу, фенілу, тієнілу, фурилу та піридинилу.

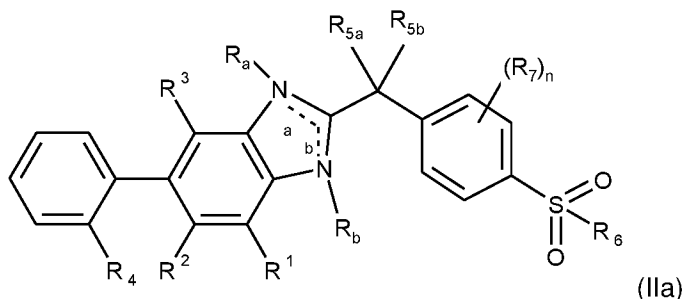
В деяких варіантах здійснення представленого винаходу, сполука формули (I), або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або проліки, являє собою сполуку формули (II):



в якій:

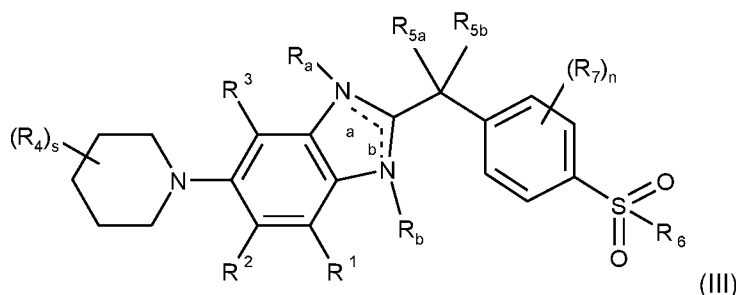
R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n та s є такими, як визначено у формулі (I).

В деяких варіантах здійснення представленого винаходу, сполука формули (I), або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або проліки, являє собою сполуку формули (IIa):



5 В якій:
 $\frac{\text{---}}{\text{a}}$, $\frac{\text{b}}{\text{---}}$ $R_a, R_b, R_1 \sim R_4, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_7$ та n є такими, як визначено у формулі (I).

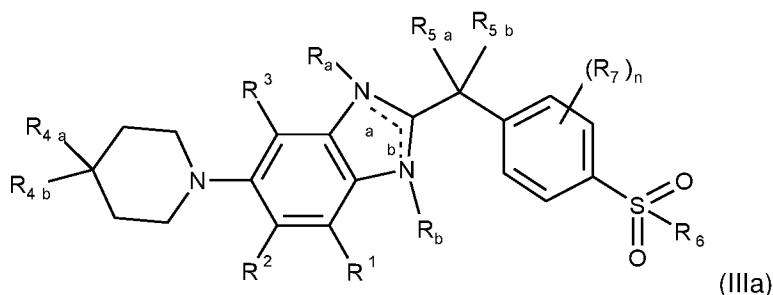
В деяких варіантах здійснення представленого винаходу, сполука формули (I), або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або проліки, являє собою сполуку формули (III):



10

В якій:
 $\frac{\text{---}}{\text{a}}$, $\frac{\text{b}}{\text{---}}$ $R_a, R_b, R_1 \sim R_4, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_7, n$ та s є такими, як визначено у формулі (I).

15 В деяких варіантах здійснення представленого винаходу, сполука формули (I), або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або проліки, являє собою сполуку формули (IIIa):



20

в якій:
 R_{4a} та R_{4b} є однаковими або різними та кожен незалежно є вибраний з групи, що складається з галогену, водню, алкілу та галогеналкілу;

$\frac{\text{---}}{\text{a}}$, $\frac{\text{---}}{\text{b}}$ $R_a, R_b, R_1 \sim R_3, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_7$ та n є такими, як визначено у формулі (I).

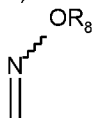
25 В деяких варіантах здійснення представленого винаходу, сполука формули (I), або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або проліки, кожен R_4 є однаковим або різним, та кожен є незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, алкілу, галогеналкілу, алкокси, галогеналкокси, ціано, аміно, $-OR_8$ та $-NR_{11}R_{12}$;

R_8, R_{11} та R_{12} є такими, як визначено у формулі (I).

30 В деяких варіантах здійснення представленого винаходу, сполука формули (I), або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично

прийнятна сіль, сольват або проліки, R_1 , R_2 , та R_3 є однаковими або різними, та кожен є незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену та алкілу.

- В деяких варіантах здійснення представленого винаходу, сполука формули (I), або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або проліки, R_{5a} та R_{5b} є однаковими або різними, та кожен є незалежно вибраний з групи, що складається з водню, гідрокси, гідроксиалкілу, $-OR_8$, $-NR_{10}COR_9$, $-NR_{10}COCH_2OR_8$, $-(CH_2)_x C(O)OR_8$, $-(CH_2)_x CONR_{11}R_{12}$ та $-(CH_2)_x NR_{11}R_{12}$;



або R_{5a} та R_{5b} разом утворюють

R_8 до R_{12} та x є такими, як визначено у формулі (I).

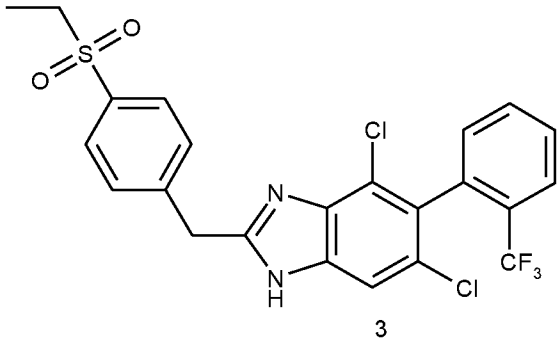
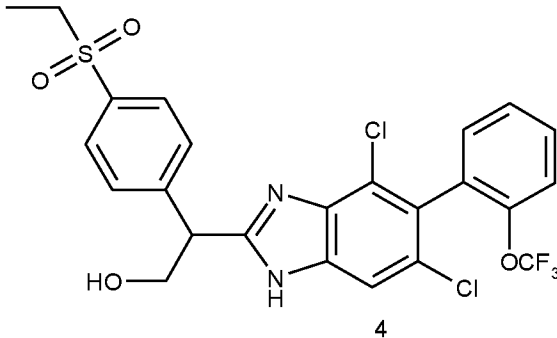
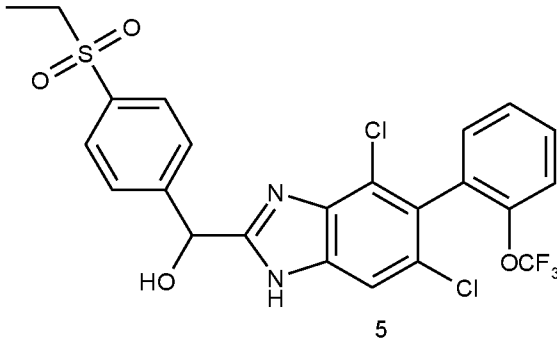
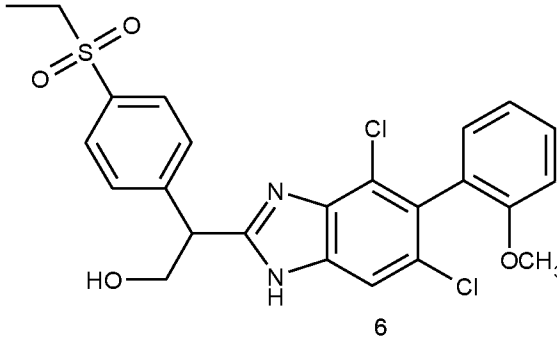
- В деяких варіантах здійснення представленого винаходу, сполука формули (I), або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або проліки, R_6 є вибраний з групи, що складається з алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу, гетероциклілу та $-NR_{11}R_{12}$, де зазначений алкіл є необов'язково заміщений однією або більше групами вибраними з групи, що складається з алкокси та циклоалкілу.

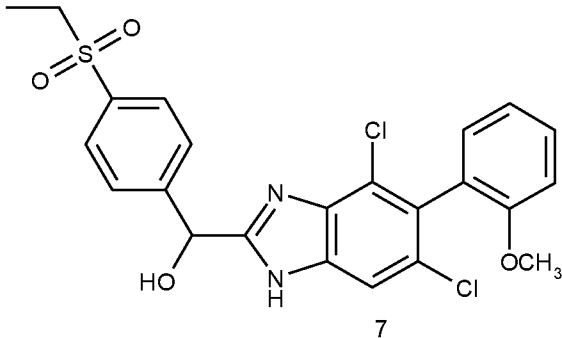
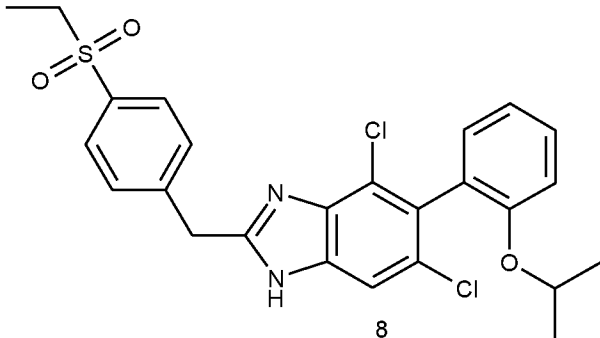
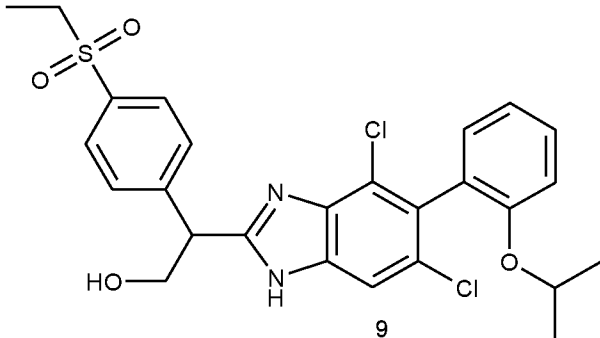
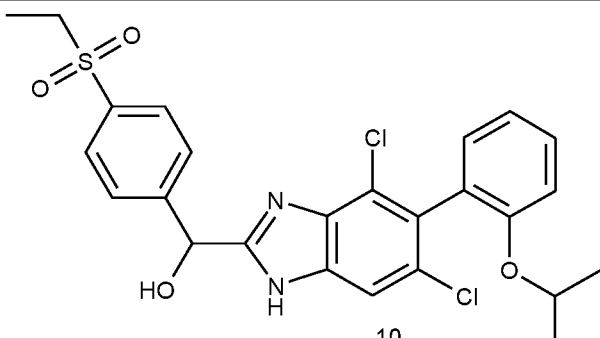
- В деяких варіантах здійснення представленого винаходу, сполука формули (I), або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або проліки, R_7 вибраний з групи, що складається з водню, галогену та алкілу.

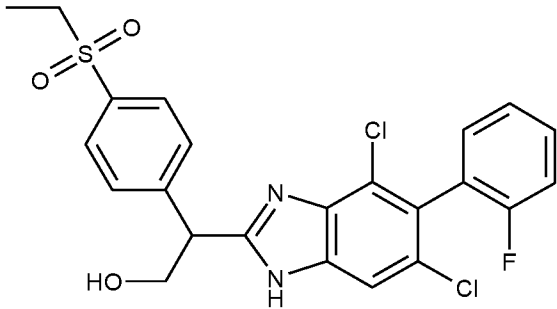
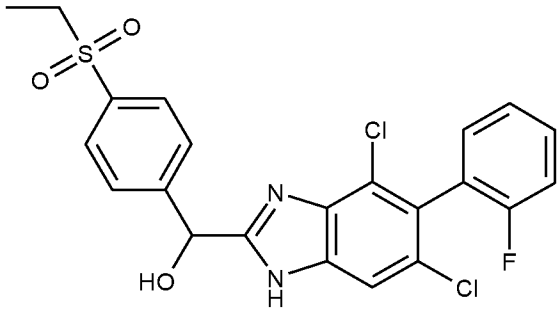
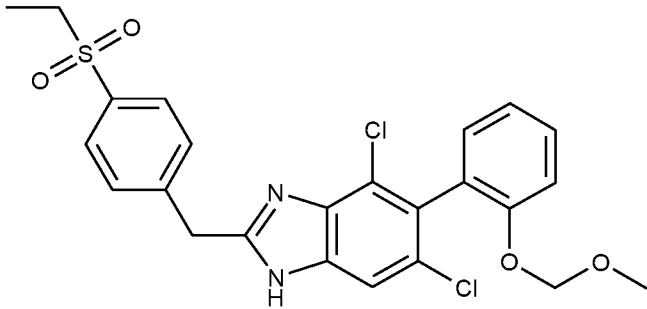
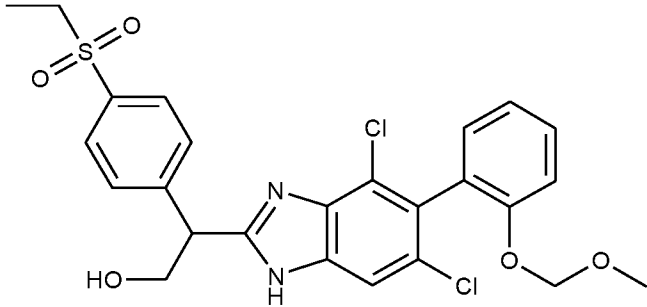
Типові сполуки за представленим винаходом включають, але не обмежуються ними,

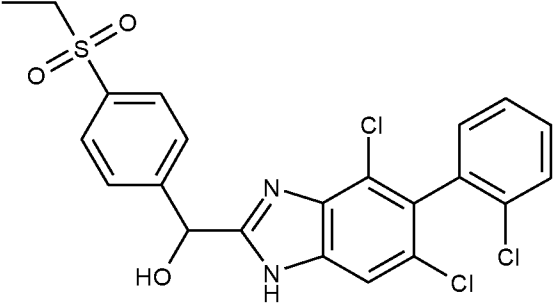
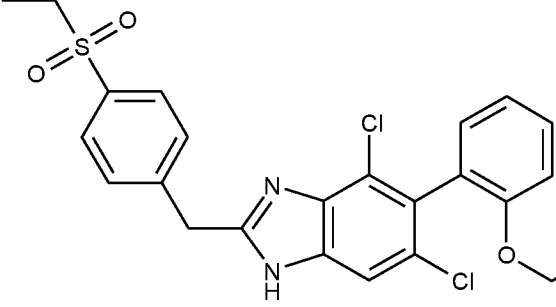
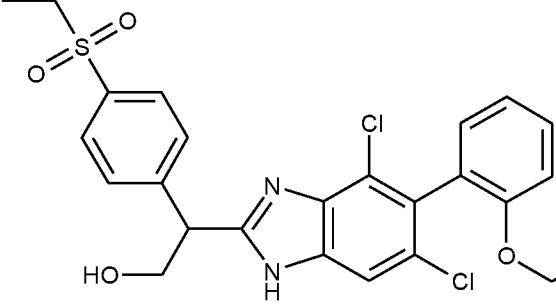
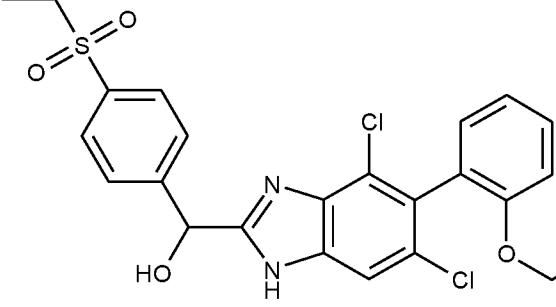
20

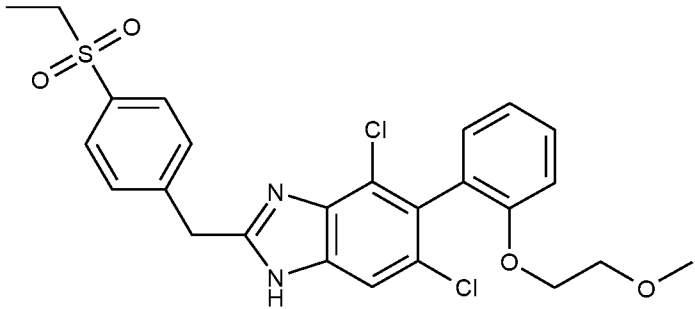
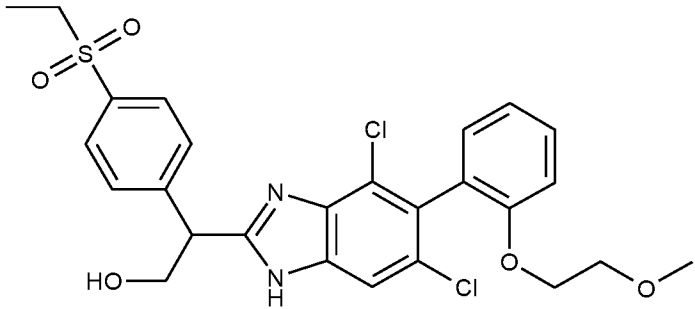
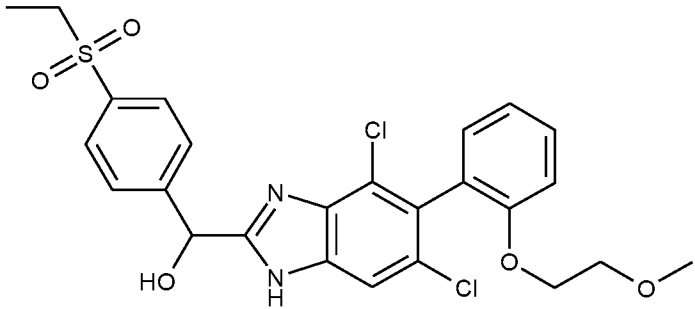
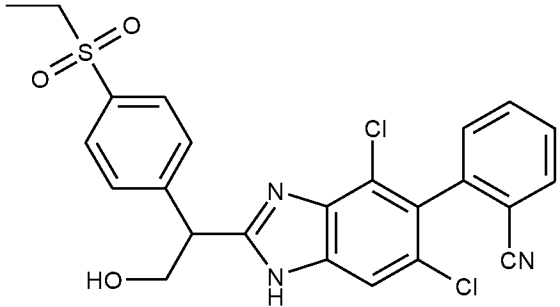
Приклад №	Назва сполуки
1	1 4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-5-феніл-1Н-бензо[d]імідазол
2	2 (4,6-дихлор-5-феніл-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метанол

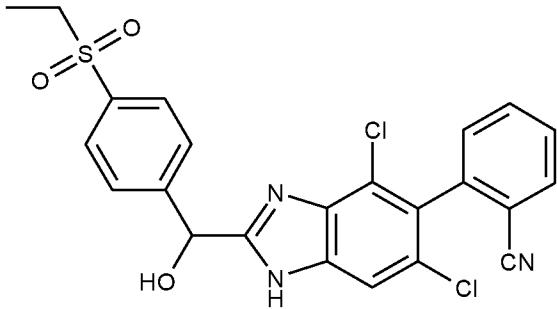
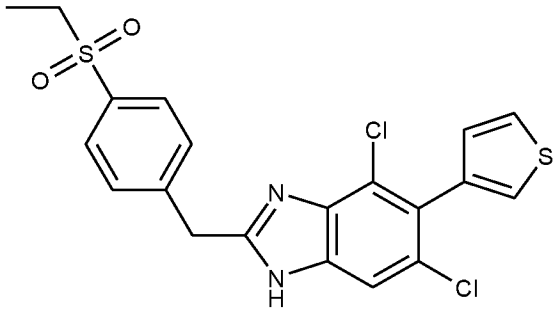
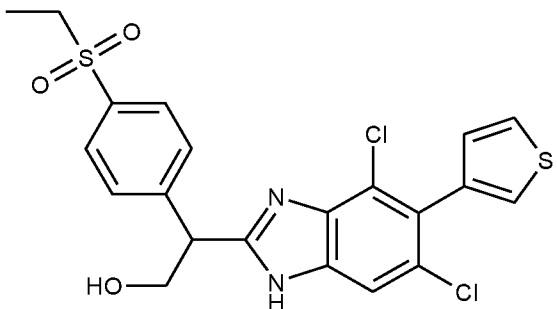
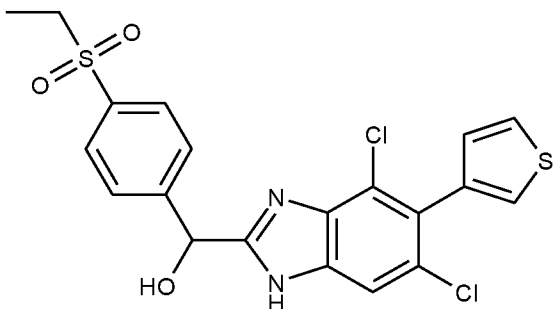
Приклад №	Назва сполуки
3	 3 4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметил)феніл)-1H-бензо[d]імідазол
4	 4 2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанол
5	 5 (4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метанол
6	 6 2-(4,6-дихлор-5-(2-метоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанол

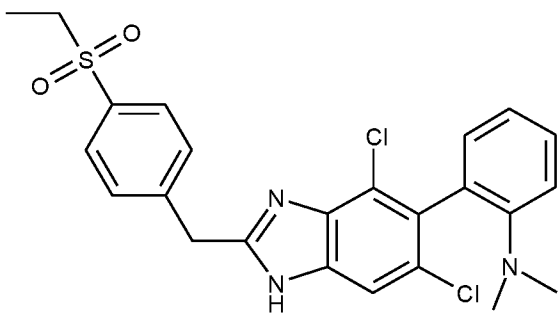
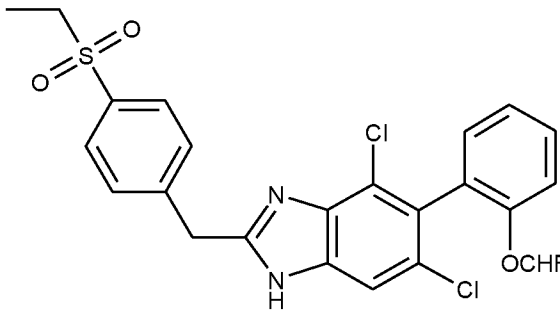
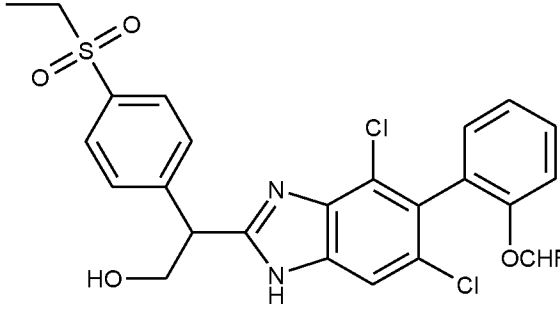
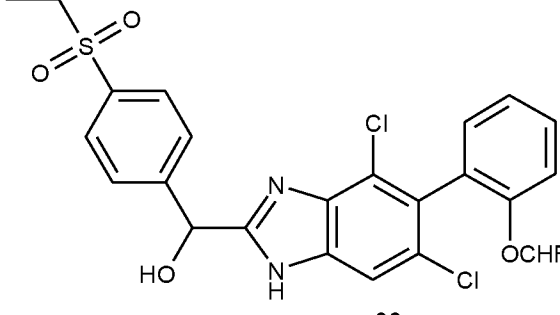
Приклад №	Назва сполуки
7	 7 (4,6-дихлор-5-(2-метоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метанол
8	 8 4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-5-(2-ізопропоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол
9	 9 2-(4,6-дихлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанол
10	 10 (4,6-дихлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метанол

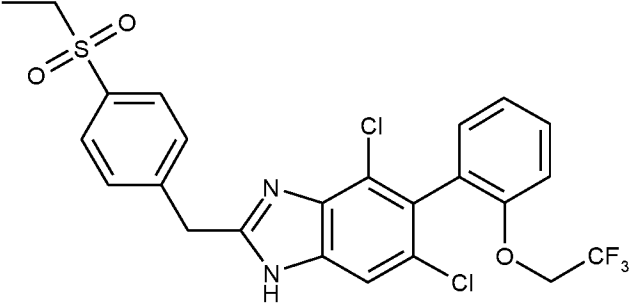
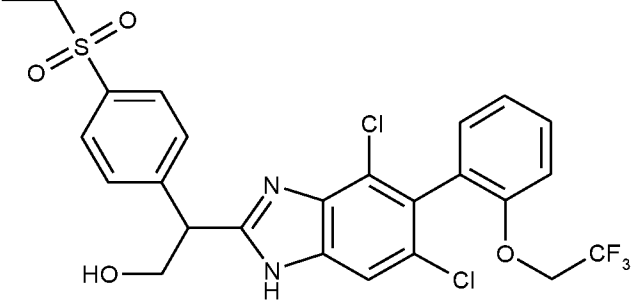
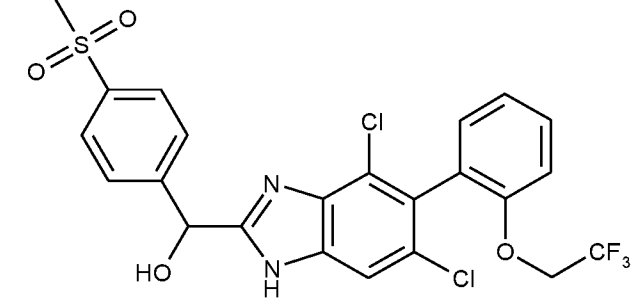
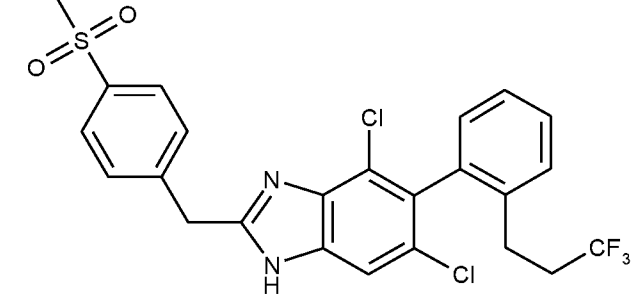
Приклад №	Назва сполуки
11	 11 2-(4,6-дихлор-5-(2-фторфеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанол
12	 12 (4,6-дихлор-5-(2-фторфеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метанол
13	 13 4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-5-(2-(метоксиметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол
14	 14 2-(4,6-дихлор-5-(2-метоксиметоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанол

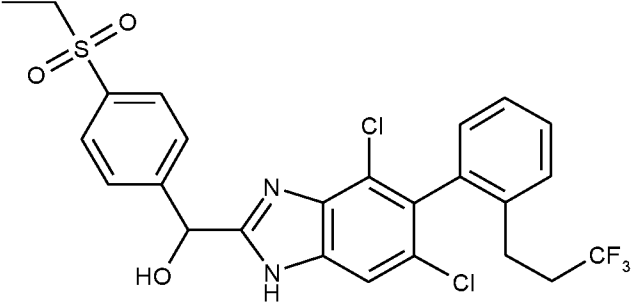
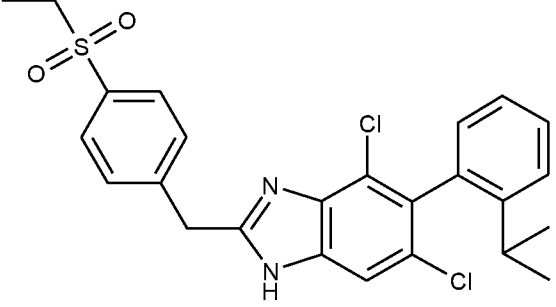
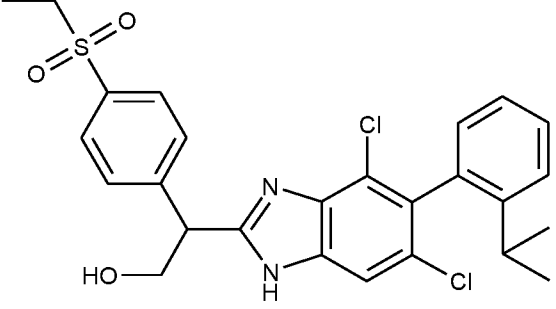
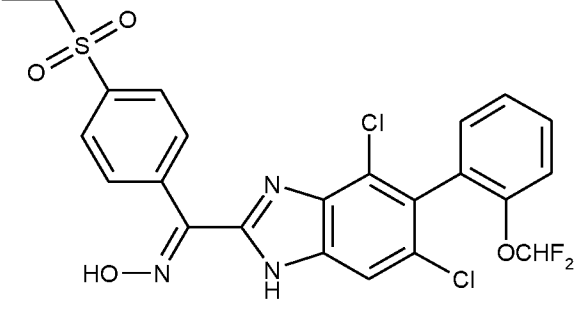
Приклад №	Назва сполуки
15	 15
	(4,6-дихлор-5-(2,5-дихлорфеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метанол
16	 16
	4,6-дихлор-5-(2-етоксифеніл)-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-1H-бензо[d]імідазол
17	 17
	2-(4,6-дихлор-5-(2-етоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанол
18	 18
	(4,6-дихлор-5-(2-етоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метанол

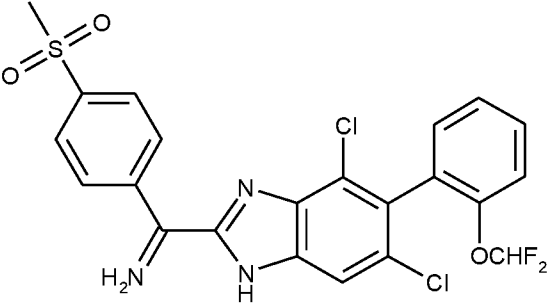
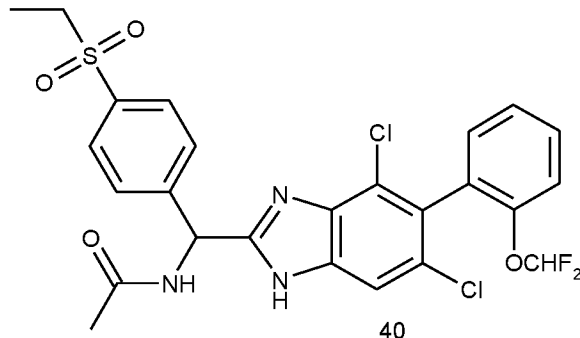
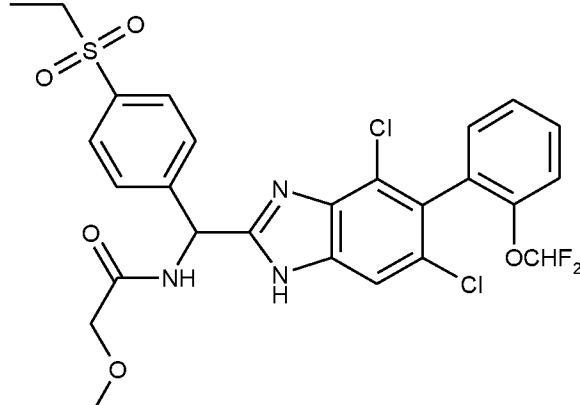
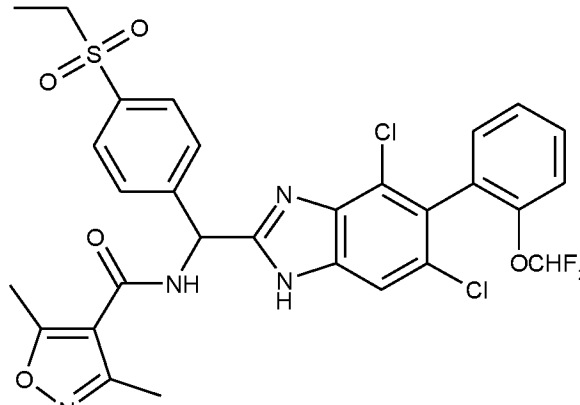
Приклад №	Назва сполуки
19	 19 4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-5-(2-(2-метоксиетокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол
20	 20 2-(4,6-дихлор-5-(2-(2-метоксиетокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанол
21	 21 (4,6-дихлор-5-(2-(2-метоксиетокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метанол
22	 22 2-(4,6-дихлор-2-(1-(4-(етилсульфоніл)феніл)-2-гідроксиетил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)бензонітрил

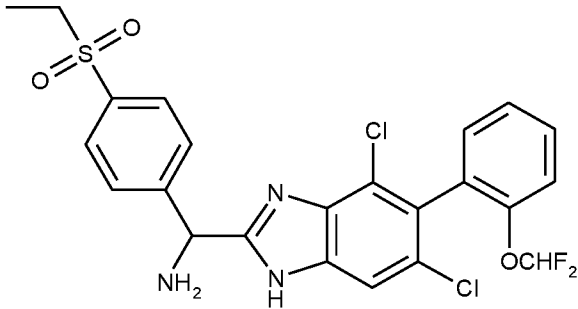
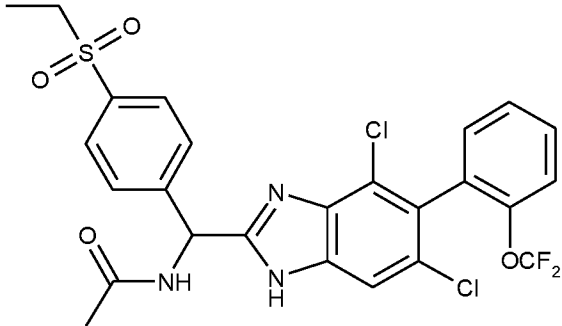
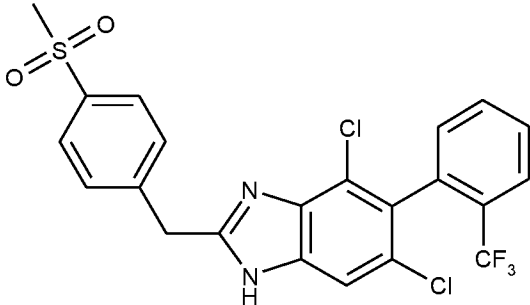
Приклад №	Назва сполуки
23	 23 2-(4,6-дихлор-2-((4-(етилсульфоніл)феніл)(гідрокси)метил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)бензонітрил
24	 24 4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-5-(тіофен-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол
25	 25 2-(4,6-дихлор-5-(тіофен-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанол
26	 26 (4,6-дихлор-5-(тіофен-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метанол

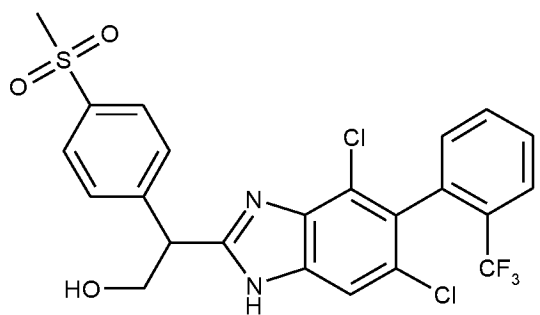
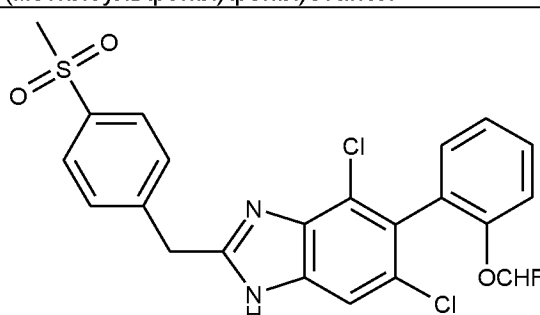
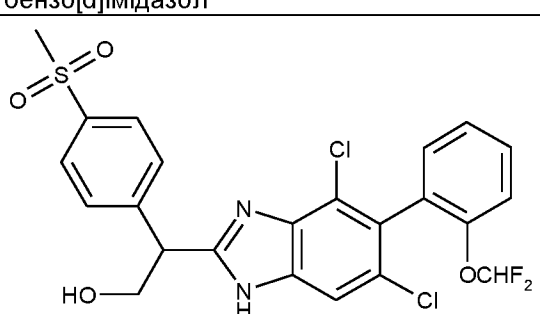
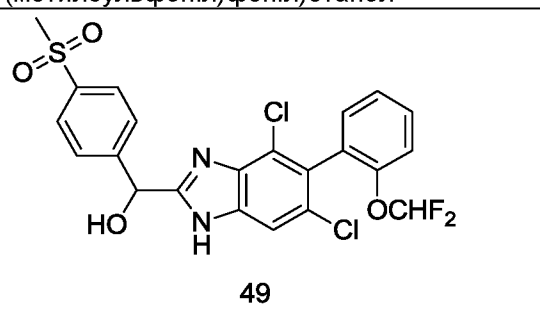
Приклад №	Назва сполуки
27	 27 2-(4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-N,N-диметиланілін
28	 28 4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-1H-бензо[d]імідазол
29	 29 2-(4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанол
30	 30 (4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метанол

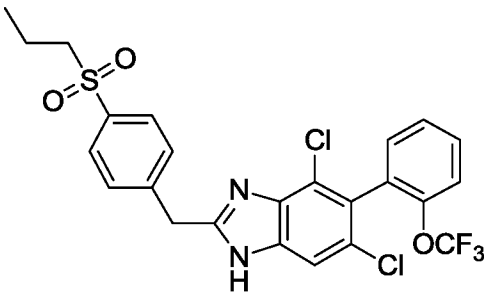
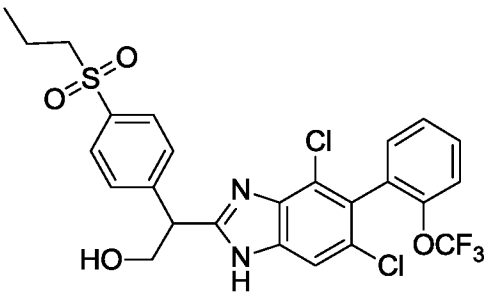
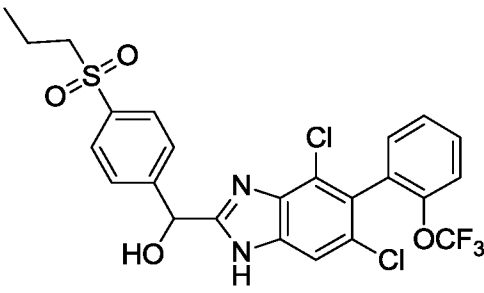
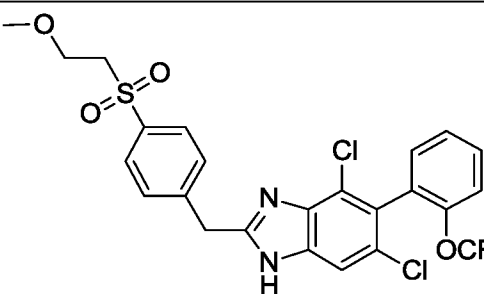
Приклад №	Назва сполуки
31	 31
	4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-5-(2-(2,2,2-трифторетокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол
32	 32
	2-(4,6-дихлор-5-(2-(2,2,2-трифторетокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанол
33	 33
	(4,6-дихлор-5-(2-(2,2,2-трифторетокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метанол
34	 34
	4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-5-(2-(3,3,3-трифторпропіл)феніл)-1H-бензо[d]імідазол

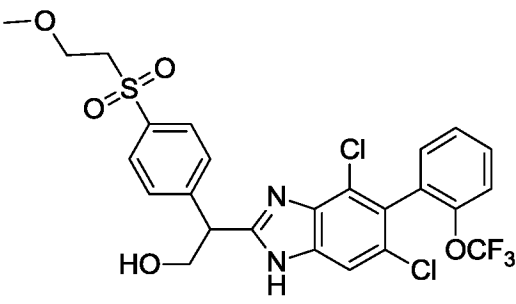
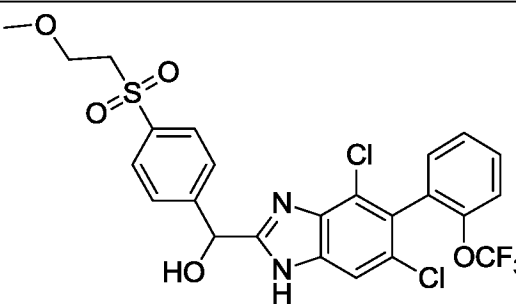
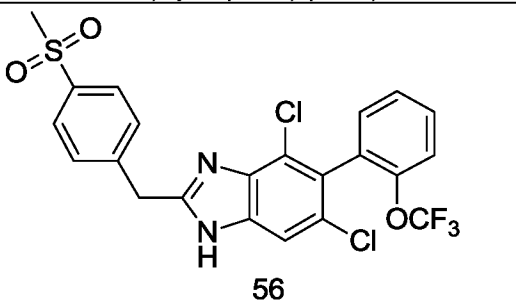
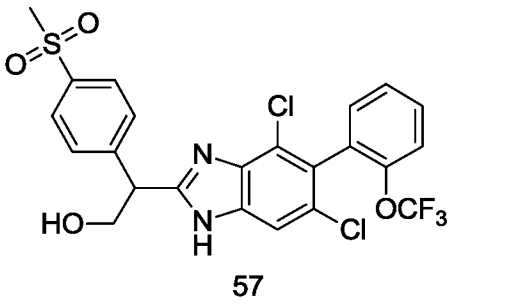
Приклад №	Назва сполуки
35	 35
	(4,6-дихлор-5-(2-(3,3,3-трифторпропіл)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-етилсульфоніл)феніл)метанол
36	 36
	4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-5-(2-ізопропілфеніл)-1Н-бензо[d]імідазол
37	 37
	2-(4,6-дихлор-5-(2-ізопропілфеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-етилсульфоніл)феніл)етанол
38	 38
	(E,Z)-(4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-етилсульфоніл)феніл)метаноноксим

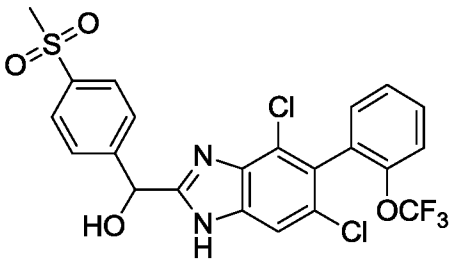
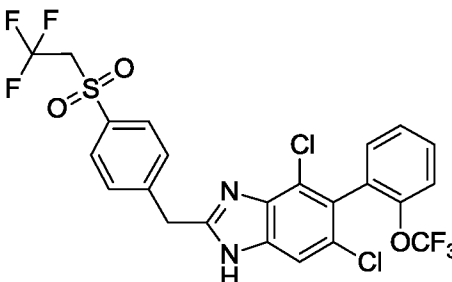
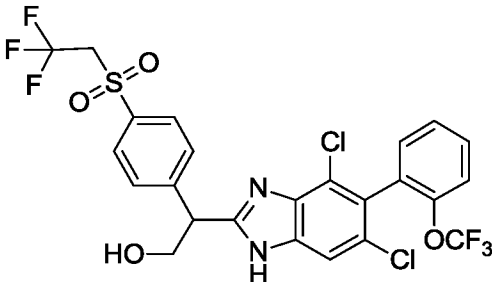
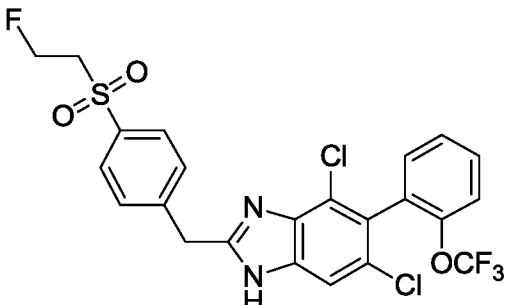
Приклад №	Назва сполуки
39	 39 (4,6-дихлор-5-(2-(диформетокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метанамін
40	 40 N-((4,6-дихлор-5-(2-(диформетокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метил)ацетамід
41	 41 N-((4,6-дихлор-5-(2-(диформетокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метил)-2-метоксіяцетамід
42	 42

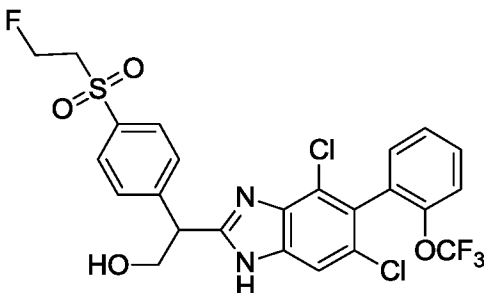
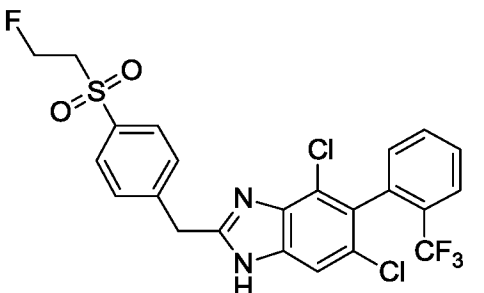
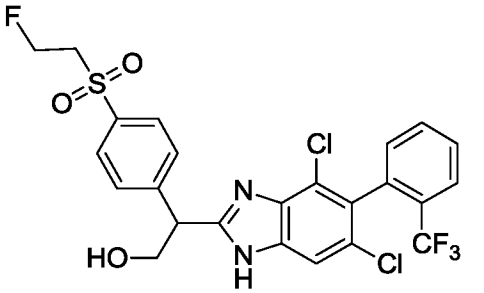
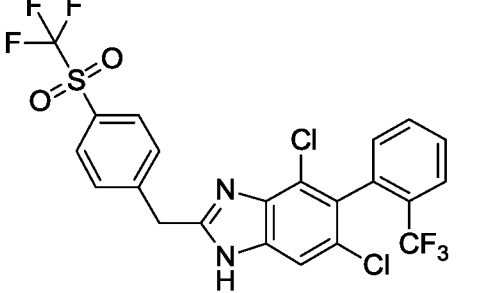
Приклад №	Назва сполуки
	N-((4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метил)-3,5-диметилізоксазол-4-карбоксамід
43	 43
	(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метанамін
44	 44
	N-((4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метил)ацетамід
45	 45
	4,6-дихлор-2-(4-(метилсульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметил)феніл)-1H-бензо[d]імідазол

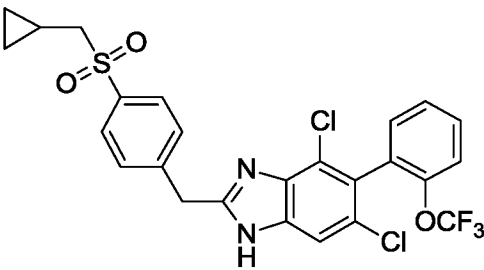
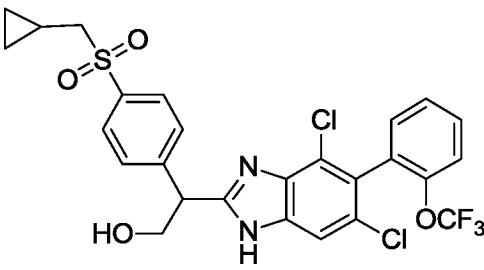
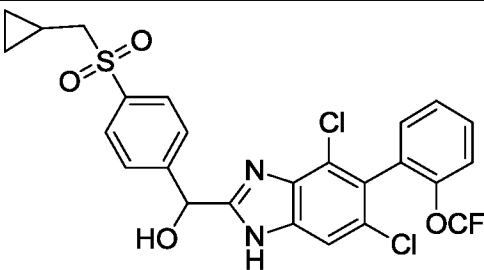
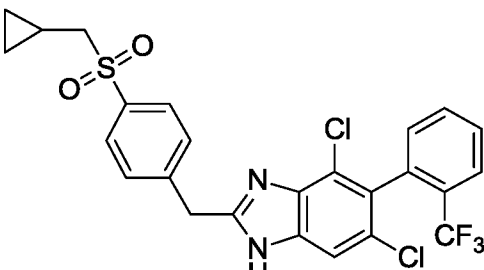
Приклад №	Назва сполуки
46	 46 2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметил)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(метилсульфоніл)феніл)етанол
47	 47 4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-2-(4-(метилсульфоніл)бензил)-1H-бензо[d]імідазол
48	 48 2-(4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(метилсульфоніл)феніл)етанол
49	 49 (4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(метилсульфоніл)феніл)метанол

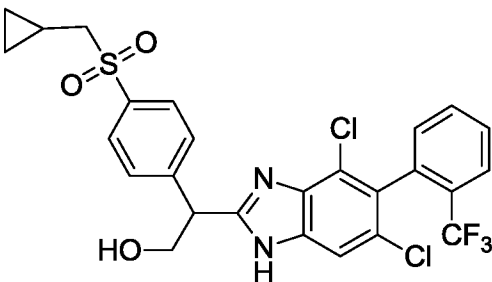
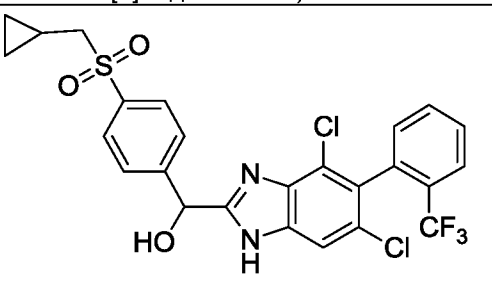
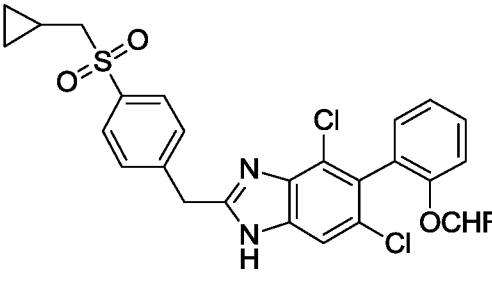
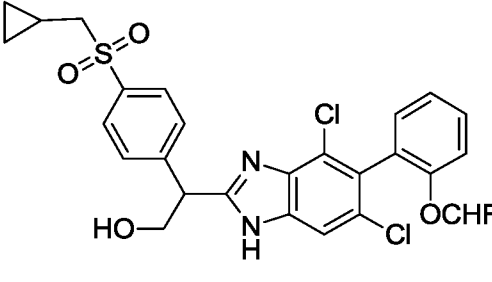
Приклад №	Назва сполуки
50	 50 4,6-дихлор-2-(4-(пропілсульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол
51	 51 2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(пропілсульфоніл)феніл)етанол
52	 52 (4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(пропілсульфоніл)феніл)метанол
53	 53 4,6-дихлор-2-(4-((2-метоксиетил)сульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол

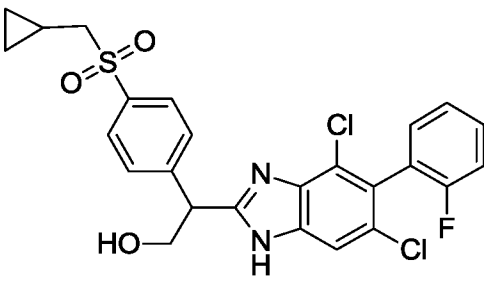
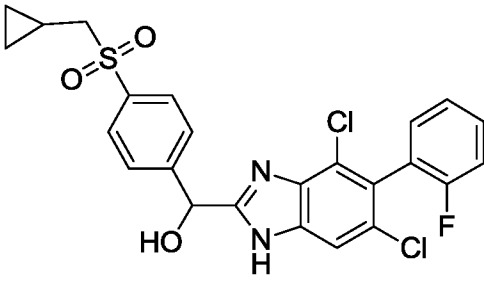
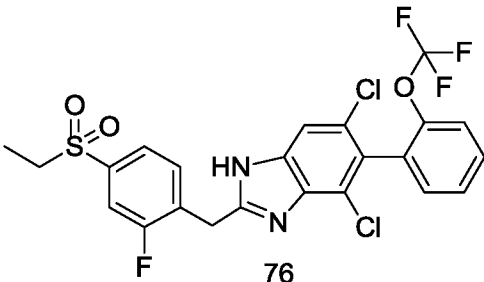
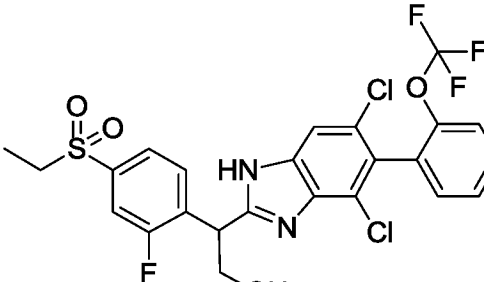
Приклад №	Назва сполуки
54	 54 2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-((2-метоксиетил)сульфоніл)феніл)етанол
55	 55 (4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-((2-метоксиетил)сульфоніл)феніл)метанол
56	 56 4,6-дихлор-2-(4-(метилсульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол
57	 57 2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(метилсульфоніл)феніл)етанол

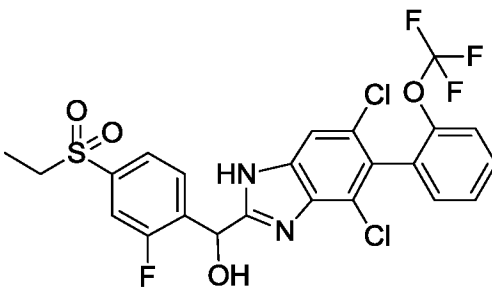
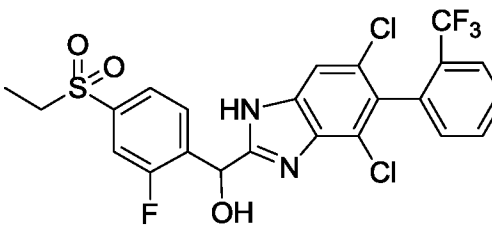
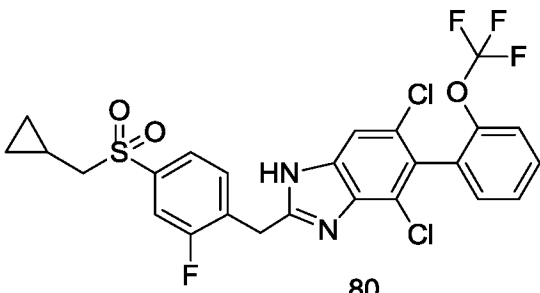
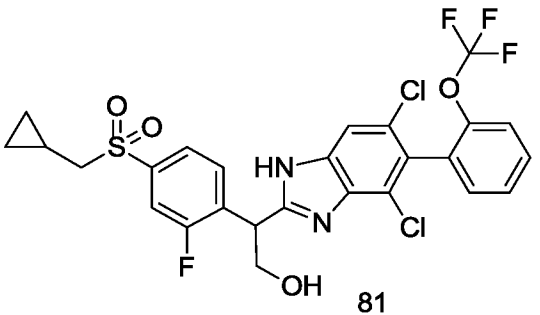
Приклад №	Назва сполуки
58	 58 (4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(метилсульфоніл)феніл)метанол
59	 59 4,6-дихлор-2-(4-((2,2,2-трифторетил)сульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол
60	 60 2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-((2,2,2-трифторетил)сульфоніл)феніл)етанол
61	 61 4,6-дихлор-2-(4-((2-фторетил)сульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол

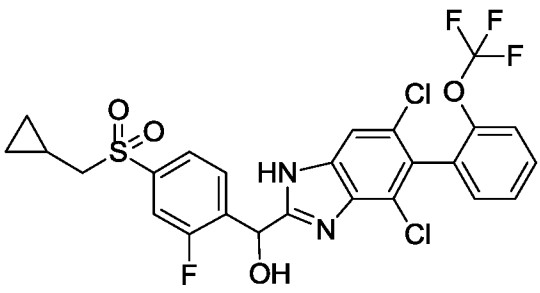
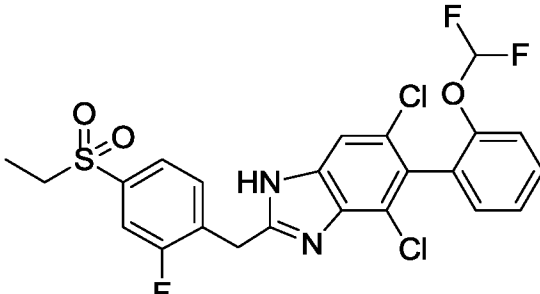
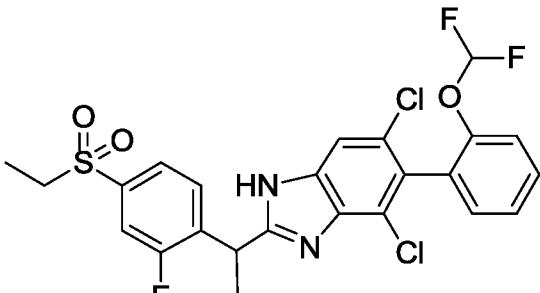
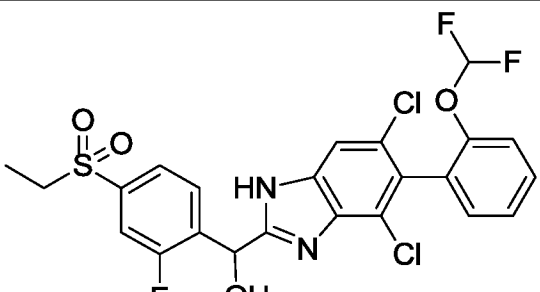
Приклад №	Назва сполуки
62	 62 2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-((2-фторетил)сульфоніл)феніл)етанол
63	 63 4,6-дихлор-2-(4-((2-фторетил)сульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметил)феніл)-1H-бензо[d]імідазол
64	 64 2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметил)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-((2-фторетил)сульфоніл)феніл)етанол
65	 65 4,6-дихлор-5-(2-(трифторметил)феніл)-2-(4-((трифторметил)сульфоніл)бензил)-1H-бензо[d]імідазол

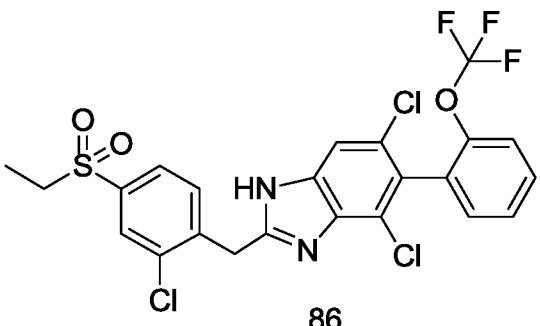
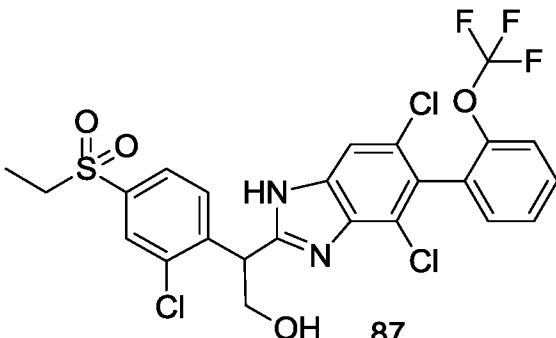
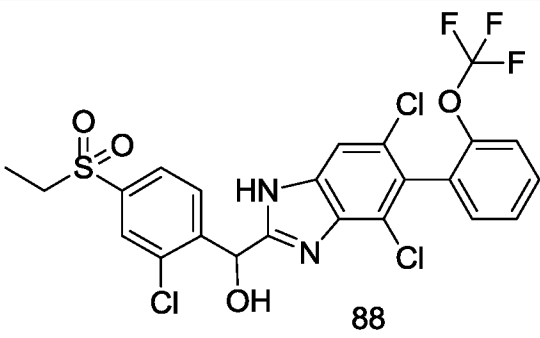
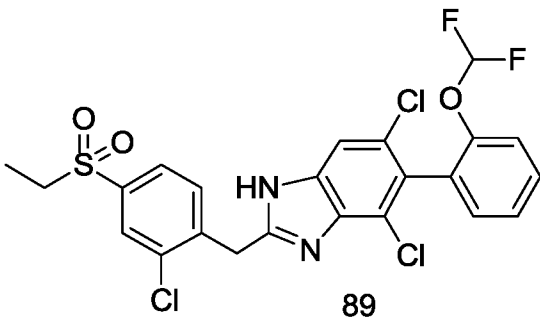
Приклад №	Назва сполуки
66	 66 4,6-дихлор-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол
67	 67 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етанол
68	 68 (4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метанол
69	 69 4,6-дихлор-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметил)феніл)-1H-бензо[d]імідазол

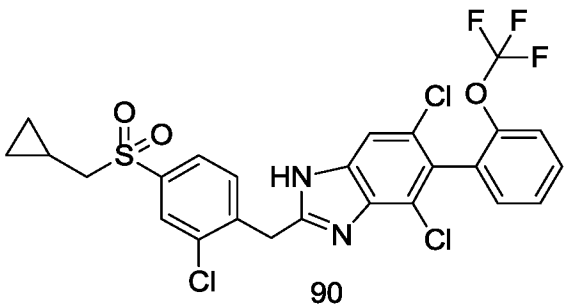
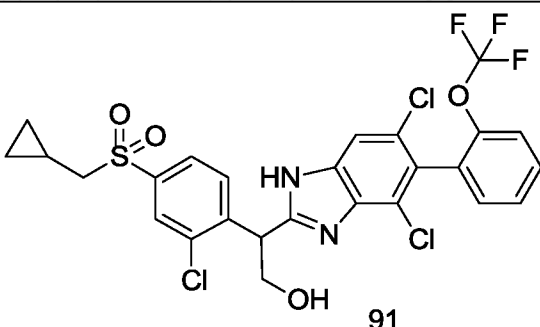
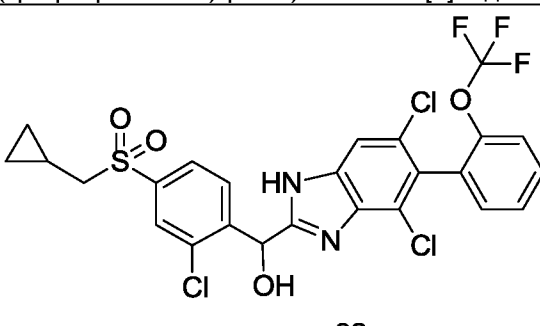
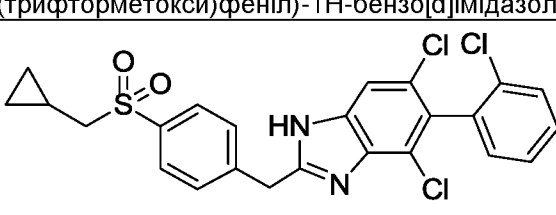
Приклад №	Назва сполуки
70	 70 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметил)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етанол
71	 71 (4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметил)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метанол
72	 72 4,6-дихлор-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)бензил)-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол
73	 73 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-2-(4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етанол

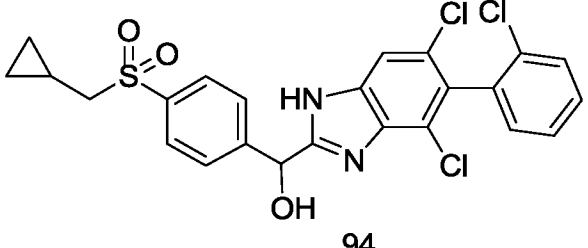
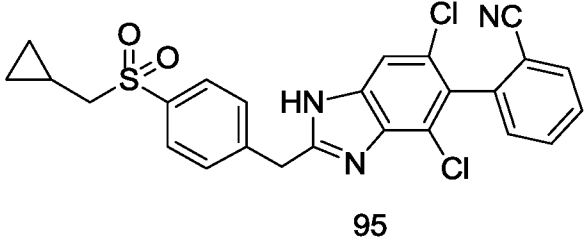
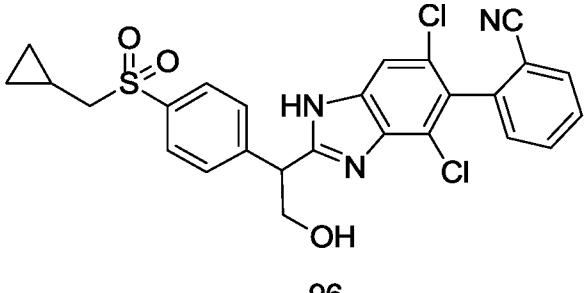
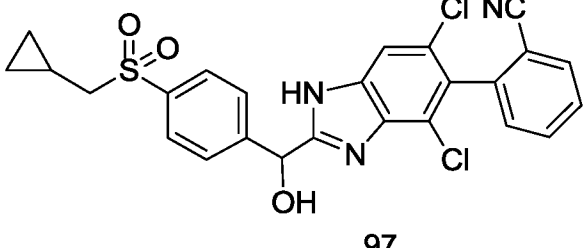
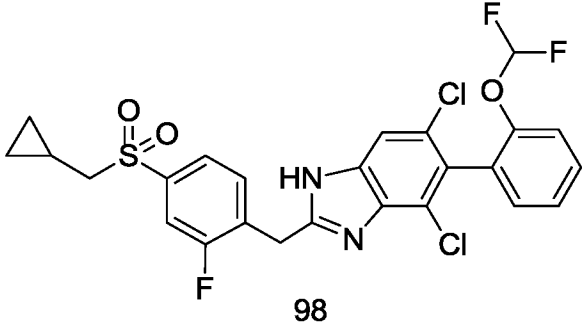
Приклад №	Назва сполуки
74	 74 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-2-(4,6-дихлор-5-(2-фторфеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)етанол
75	 75 (4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)(4,6-дихлор-5-(2-фторфеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)метанол
76	 76 4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)-2-фторбензил)-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол
77	 77 2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)-2-фторфеніл)етанол

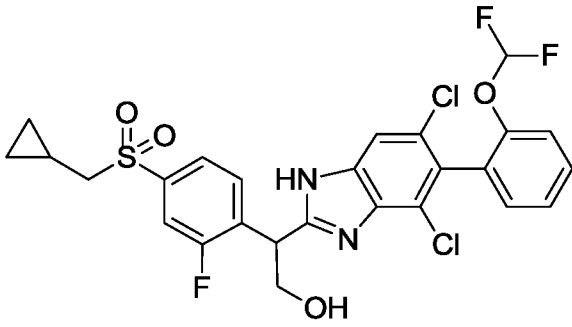
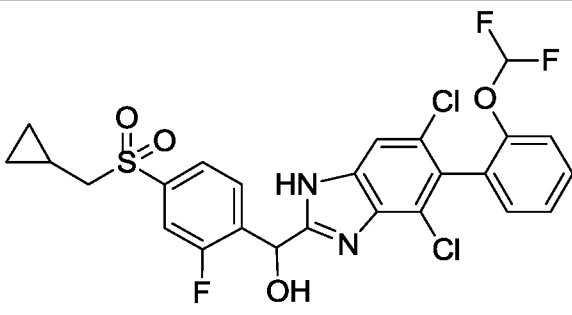
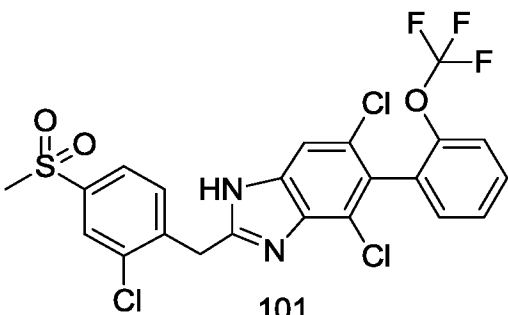
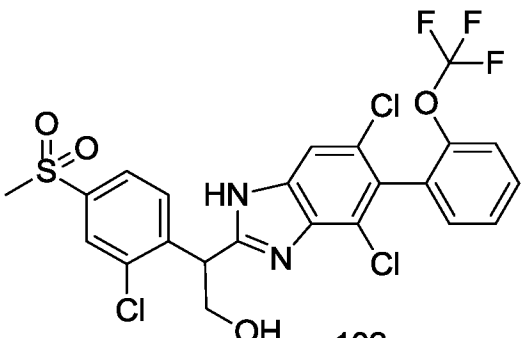
Приклад №	Назва сполуки
78	 78 (4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)-2-фторфеніл)метанол
79	 79 (4,6-дихлор-5-(2-(трифторметил)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)-2-фторфеніл)метанол
80	 80 4,6-дихлор-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)-2-фторбензил)-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол
81	 81 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)-2-фторфеніл)-2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)етанол

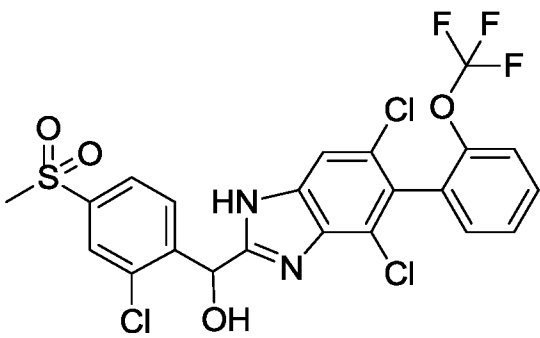
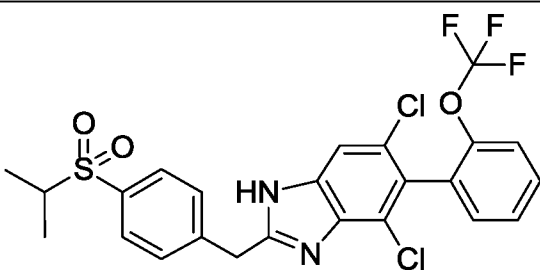
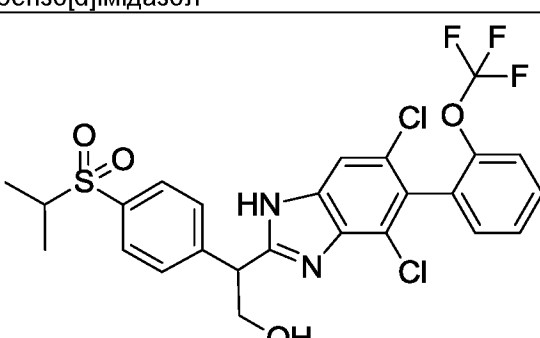
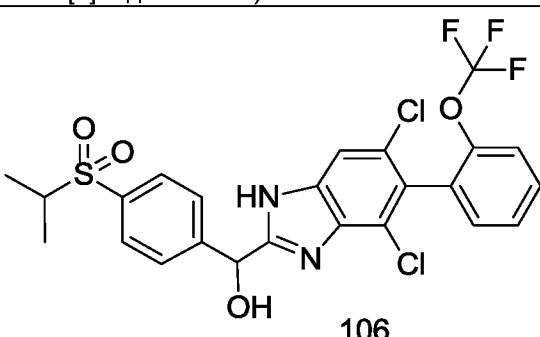
Приклад №	Назва сполуки
82	 82 (4-((циклопропілметил)сульфоніл)-2-фторфеніл)(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метанол
83	 83 4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-2-(4-(етилсульфоніл)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]імідазол
84	 84 2-(4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)-2-фторфеніл)етанол
85	 85 (4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)-2-фторфеніл)метанол

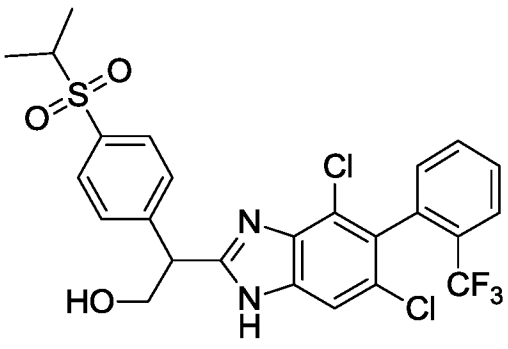
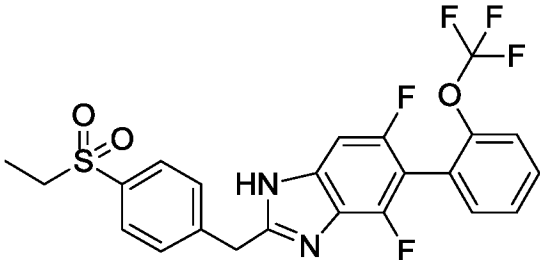
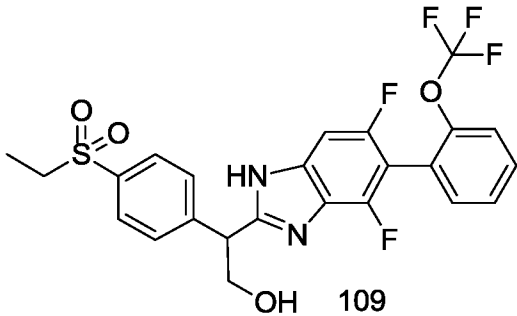
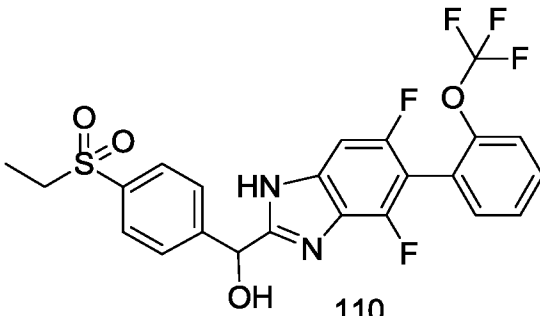
Приклад №	Назва сполуки
86	 86 4,6-дихлор-2-(2-хлор-4-(етилсульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол
87	 87 2-(2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл)-2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етанол
88	 88 (2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл)(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метанол
89	 89 4,6-дихлор-2-(2-хлор-4-(етилсульфоніл)бензил)-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол

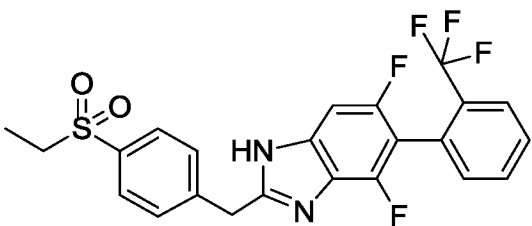
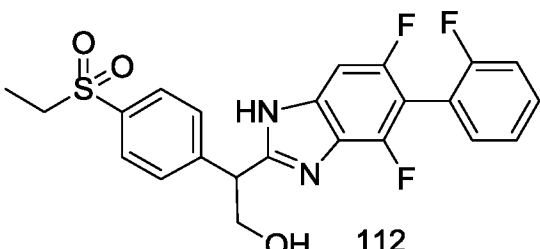
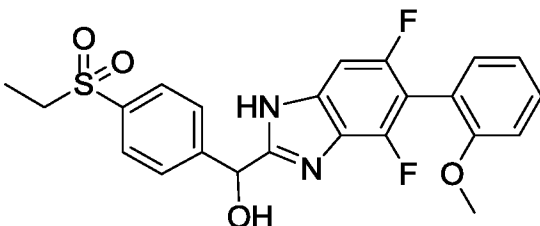
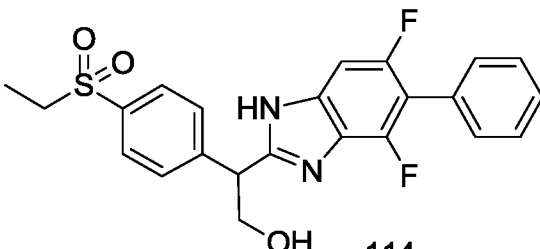
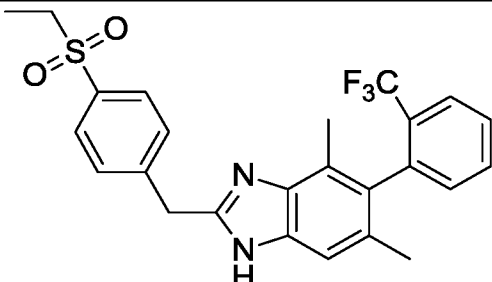
Приклад №	Назва сполуки
90	 90
	4,6-дихлор-2-(2-хлор-4-((циклопропілметил)сульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол
91	 91
	2-(2-хлор-4-((циклопропілметил)етилсульфоніл)феніл)-2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етанол
92	 92
	(2-хлор-4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метанол
93	 93
	4,6-дихлор-2-(2-хлор-4-((циклопропілметил)сульфоніл)бензил)-5-(2-хлорфеніл)-1H-бензо[d]імідазол

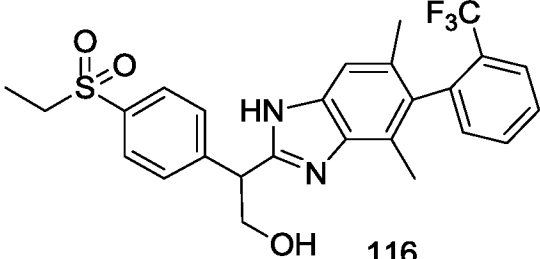
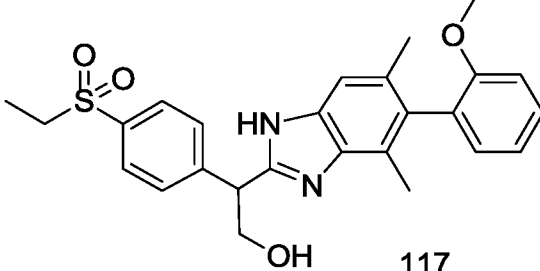
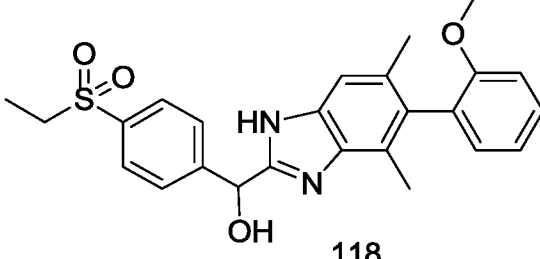
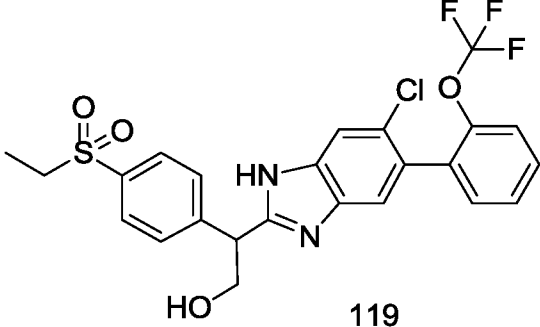
Приклад №	Назва сполуки
94	 94 (2-хлор-4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)(4,6-дихлор-5-(2-хлорфеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)метанол
95	 95 4,6-дихлор-2-(2-хлор-4-((циклопропілметил)сульфоніл)бензил)-5-(2-ціанофеніл)-1Н-бензо[d]імідазол
96	 96 2-(2-хлор-4-((циклопропілметил)етилсульфоніл)феніл)-2-(4,6-дихлор-5-(2-ціанофеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)етанол
97	 97 (4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)(4,6-дихлор-5-(2-ціанофеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)метанол
98	 98

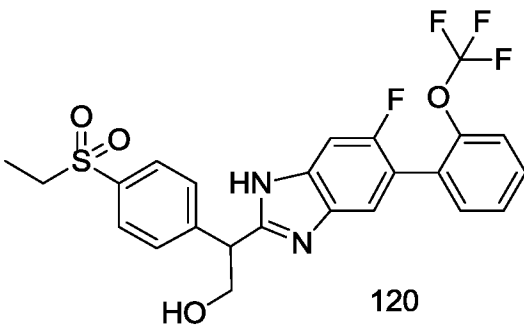
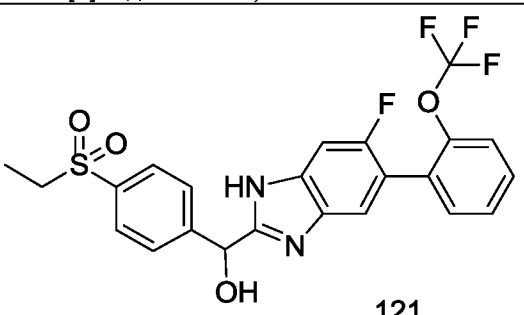
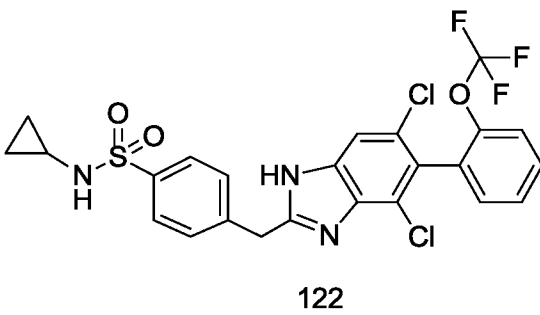
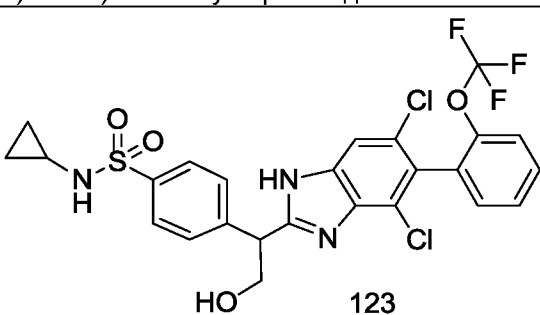
Приклад №	Назва сполуки
	4,6-дихлор-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)-2-фторбензил)-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол
99	 99
	2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)-2-фторфеніл)-2-(4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етанол
100	 100
	(4-((циклопропілметил)сульфоніл)-2-фторфеніл)(4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метанол
101	 101
	4,6-дихлор-2-(2-хлор-4-(метилсульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол
102	 102
	2-(2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл)-2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етанол

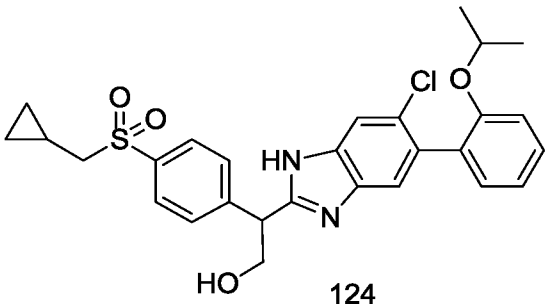
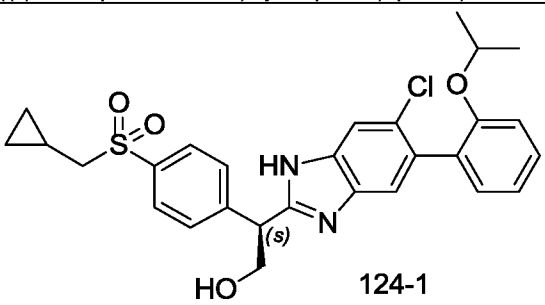
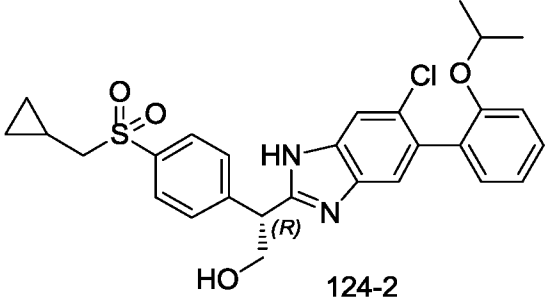
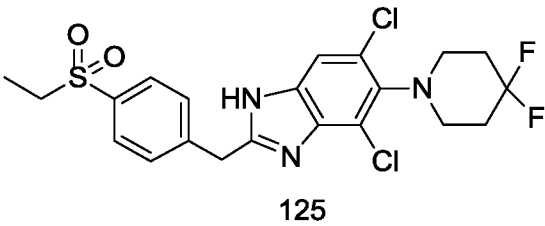
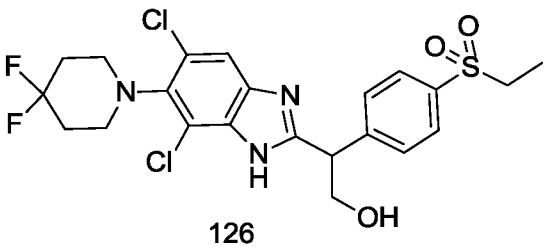
Приклад №	Назва сполуки
103	 103 (2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл)(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метанол
104	 104 4,6-дихлор-2-(4-((ізо-пропіл)сульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол
105	 105 2-(4-((ізо-пропіл)сульфоніл)феніл)-2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етанол
106	 106 (4-((ізо-пропіл)сульфоніл)феніл)(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метанол

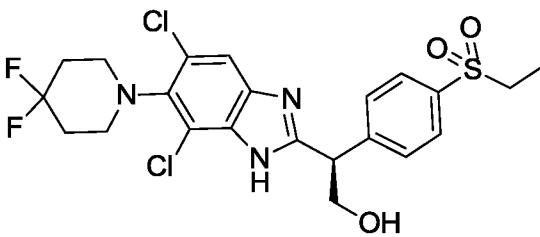
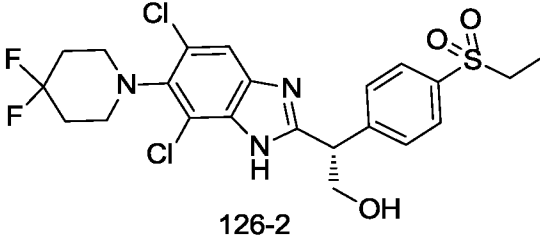
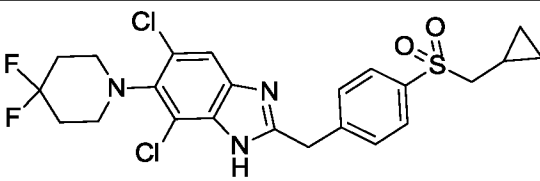
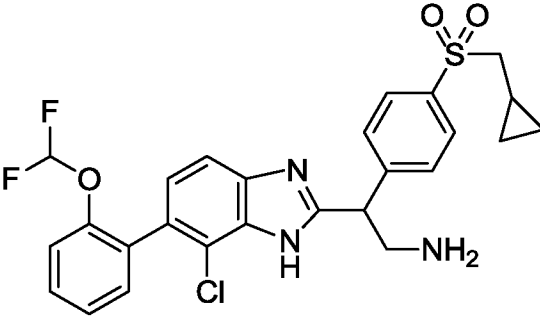
Приклад №	Назва сполуки
107	 107
	2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметил)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-((ізо-пропіл)сульфоніл)феніл)етанол
108	 108
	2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-4,6-дифтор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол
109	 109
	2-(4,6-дифтор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанол
110	 110
	(4,6-дифтор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метанол

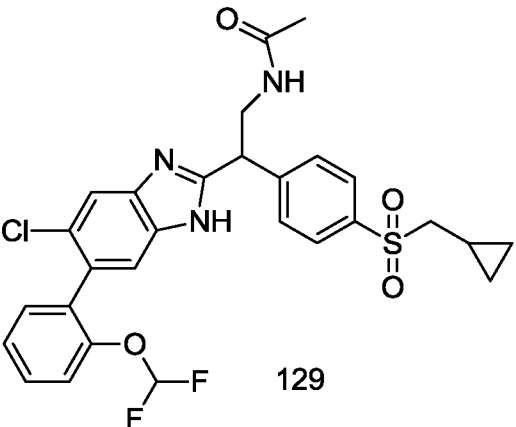
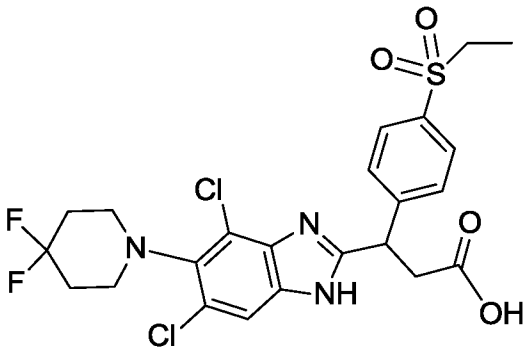
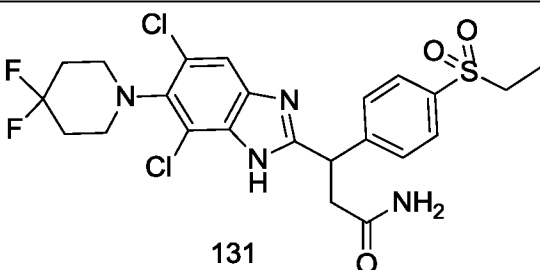
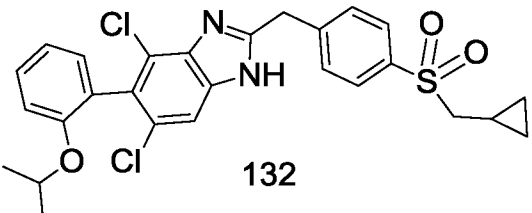
Приклад №	Назва сполуки
111	 111
	2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-4,6-дифтор-5-(2-(трифторметил)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол
112	 112
	2-(4,6-дифтор-5-(2-фторфеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанол
113	 113
	(4,6-дифтор-5-(2-метоксифеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метанол
114	 114
	2-(4,6-дифтор-5-феніл-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанол
115	 115
	2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-4,6-диметил-5-(2-(трифторметил)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол

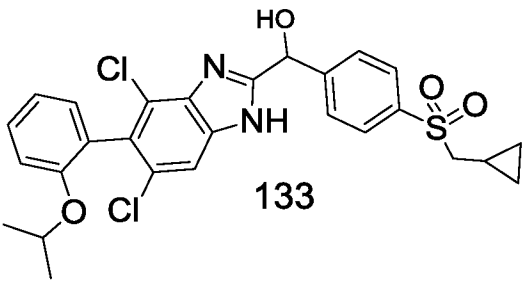
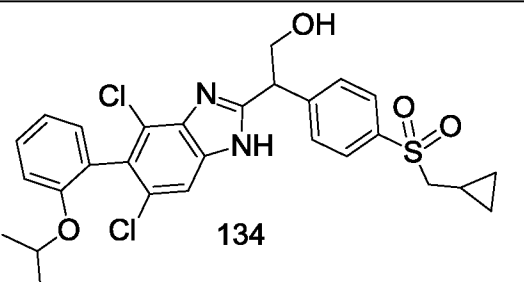
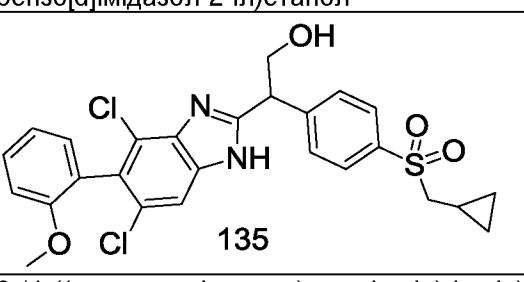
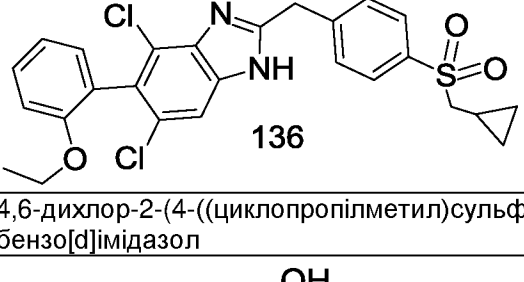
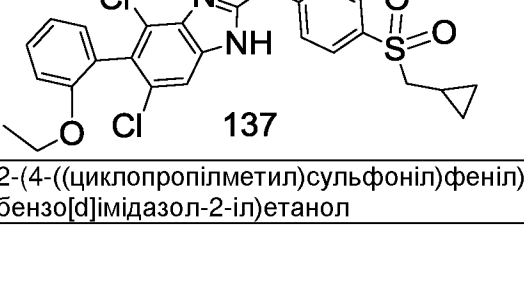
Приклад №	Назва сполуки
116	 116
	2-(4,6-диметил-5-(2-(трифторметил)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанол
117	 117
	2-(4-(етилсульфоніл)феніл)-2-(5-(2-метоксифеніл)-4,6-диметил-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етанол
118	 118
	(4-(етилсульфоніл)феніл)(5-(2-метоксифеніл)-4,6-диметил-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метанол
119	 119
	2-(6-хлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанол

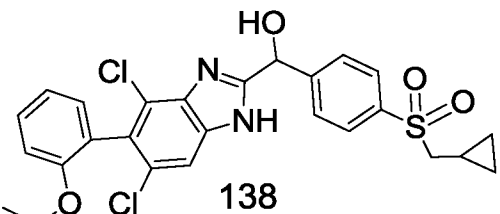
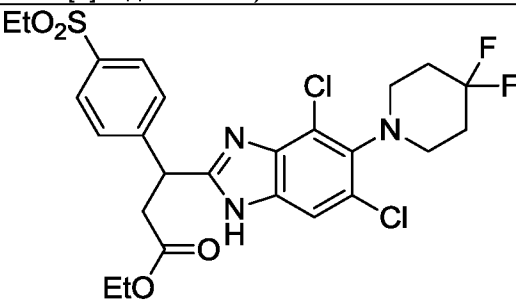
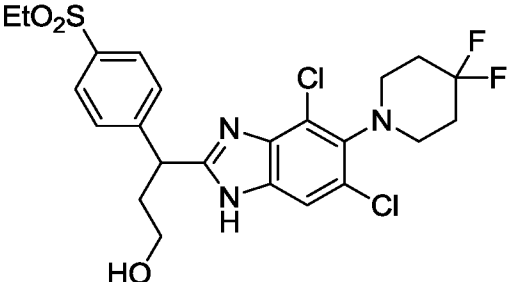
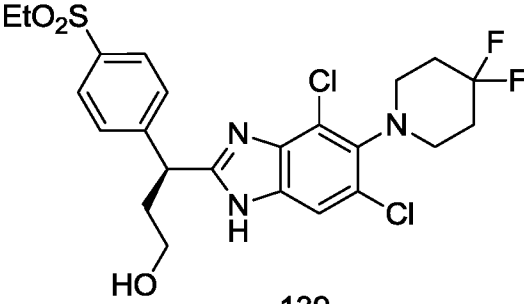
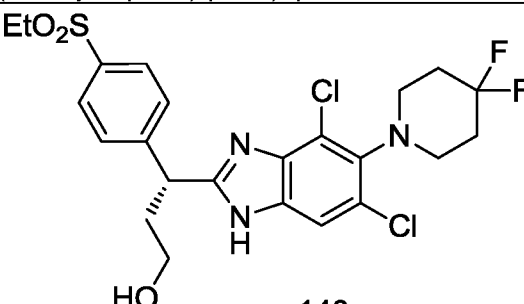
Приклад №	Назва сполуки
120	 120 2-(4-(етилсульфоніл)феніл)-2-(6-фтор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етанол
121	 121 (4-(етилсульфоніл)феніл)(6-фтор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метанол
122	 122 N-циклопропіл-4-((4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метил)бензолсульфонамід
123	 123 N-циклопропіл-4-(1-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-гідроксиетил)бензолсульфонамід

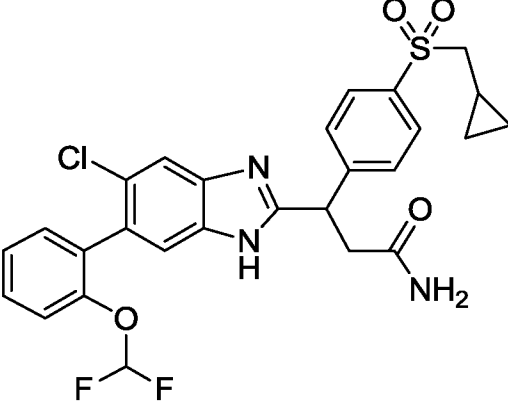
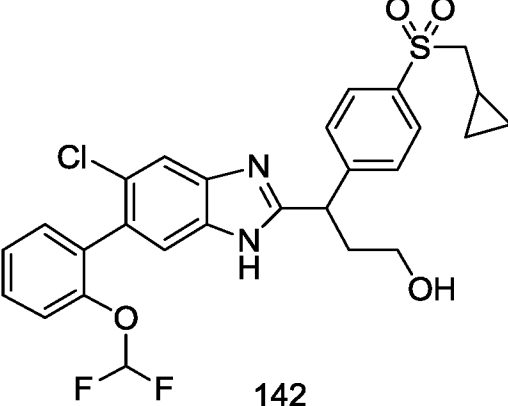
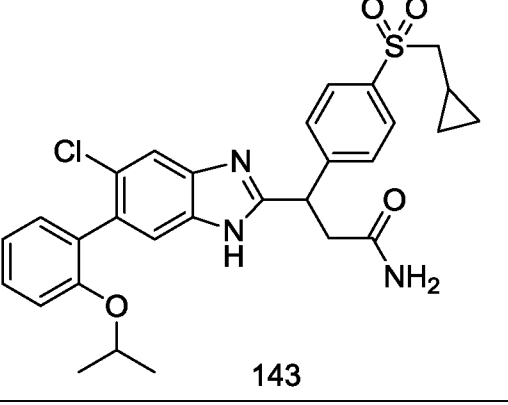
Приклад №	Назва сполуки
124	 124 2-(6-хлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)етанол
124-1	 124-1 (S)-2-(6-хлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)етанол
124-2	 124-2 (R)-2-(6-хлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)етанол
125	 125 4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-1Н-бензо[d]імідазол
126	 126 2-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанол

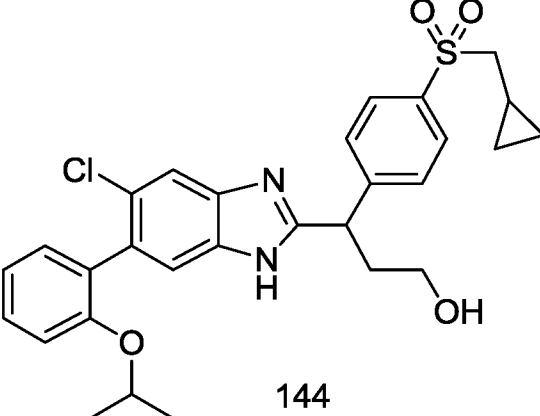
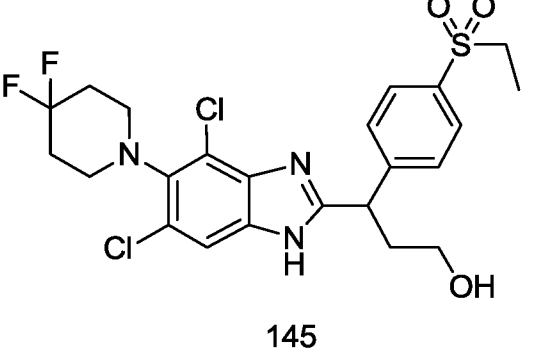
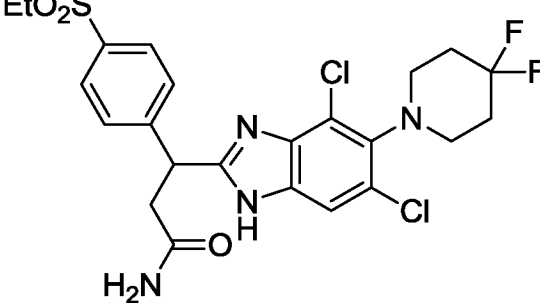
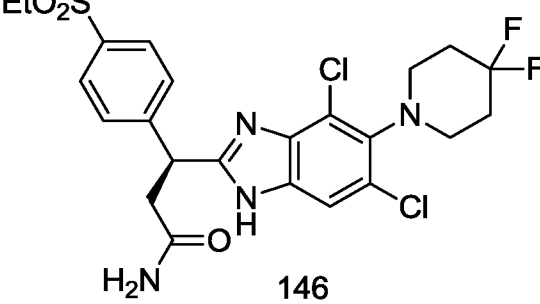
Приклад №	Назва сполуки
126-1	 126-1 (R)-2-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанол
126-2	 126-2 (S)-2-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанол
127	 127 5,7-дихлор-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)бензил)-6-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)-1Н-бензо[d]імідазол
128	 128 2-(7-хлор-6-(2-(дифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)етанамін

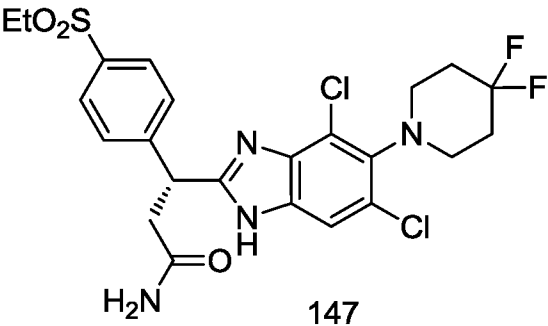
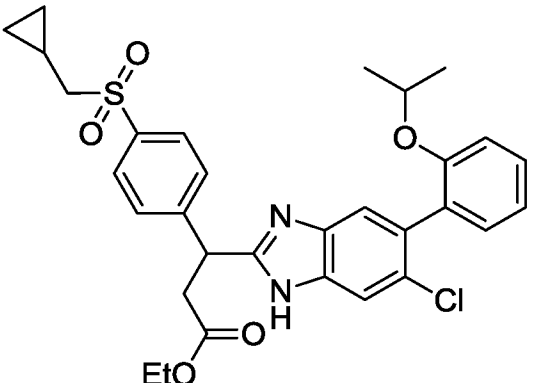
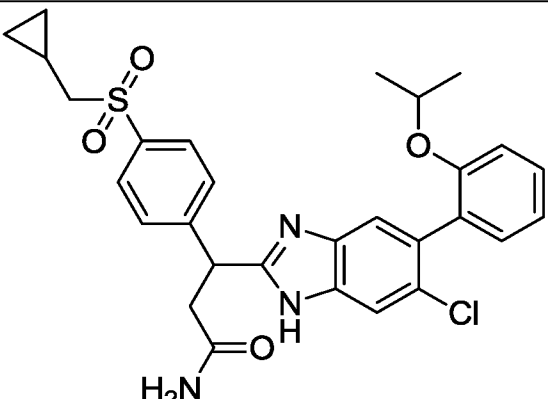
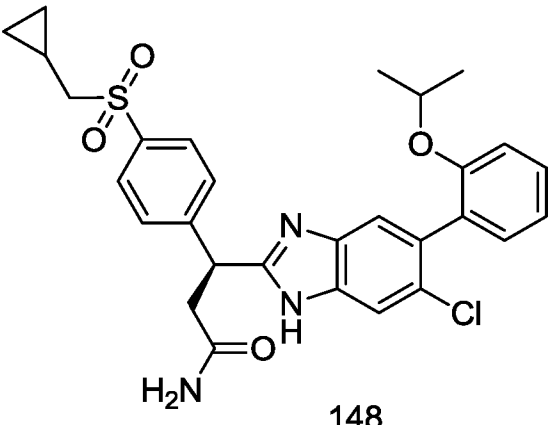
Приклад №	Назва сполуки
129	 129 N-(2-(7-хлор-6-(2-(дифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)етил)ацетамід
130	 130 3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл) пропанова кислота
131	 131 3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)пропанамід
132	 132 4,6-дихлор-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)бензил)-5-(2-ізопропоксифеніл)-1Н-бензо[d]імідазол

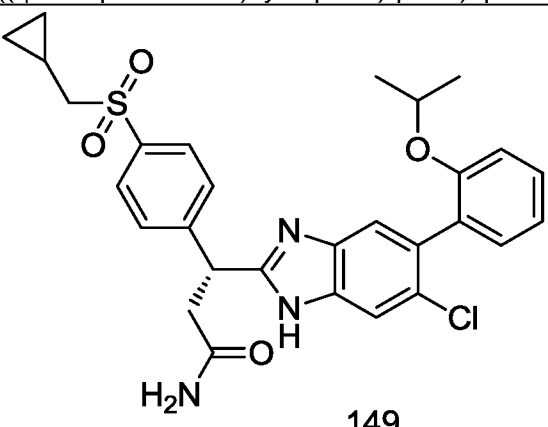
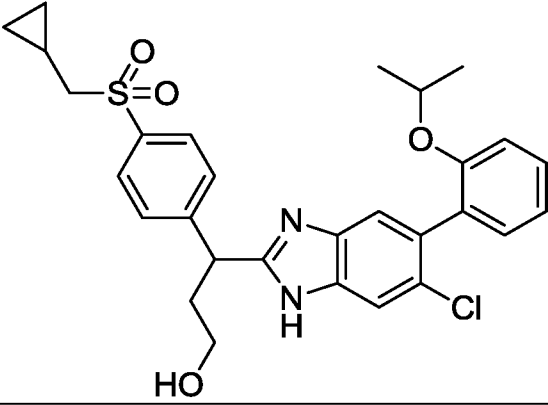
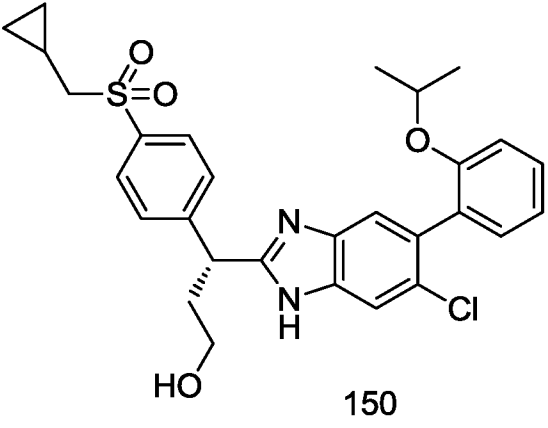
Приклад №	Назва сполуки
133	 133 (4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)(5,7-дихлор-6-(2-ізопропоксифеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)метанол
134	 134 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-2-(4,6-дихлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)етанол
135	 135 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-2-(4,6-дихлор-5-(2-метоксифеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)етанол
136	 136 4,6-дихлор-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)бензил)-5-(2-етоксифеніл)-1Н-бензо[d]імідазол
137	 137 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-2-(4,6-дихлор-5-(2-етоксифеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)етанол

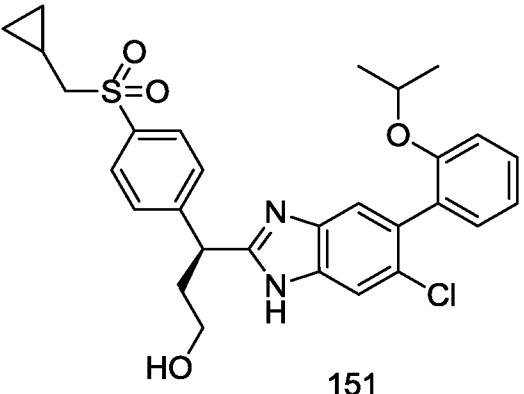
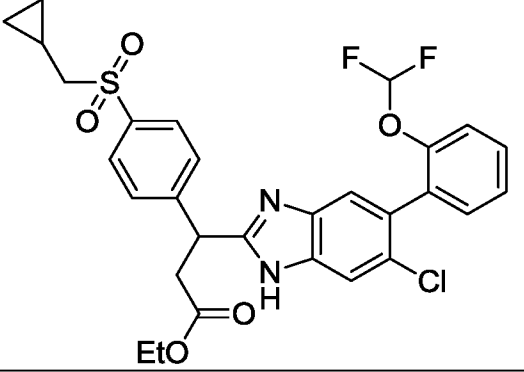
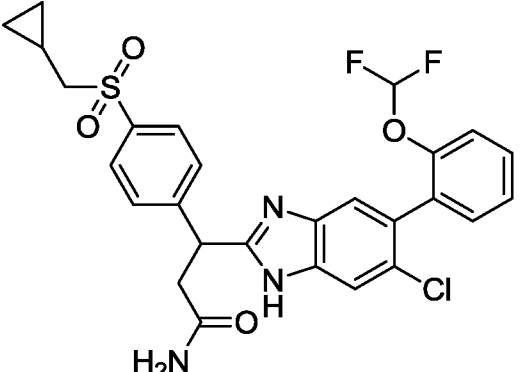
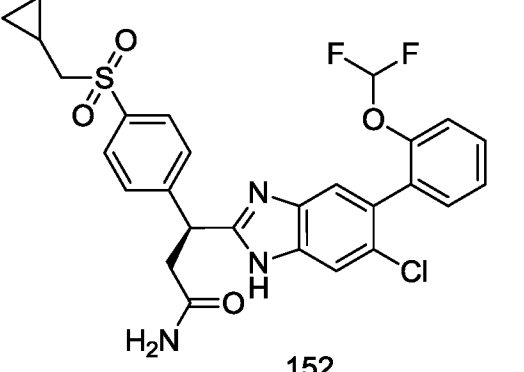
Приклад №	Назва сполуки
138	 138 (4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)(4,6-дихлор-5-(2-етоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метанол
	 етил 3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)пропаноат
	 3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)пропан-1-ол
139	 139 (S)-3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)пропан-1-ол
140	 140 (R)-3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)пропан-1-ол

Приклад №	Назва сполуки
141	 141
	3-(5-хлор-6-(2-(дифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропанамід
142	 142
	3-(5-хлор-6-(2-(дифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропан-1-ол
143	 143
	3-(5-хлор-6-(2-ізопропоксифеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропанамід

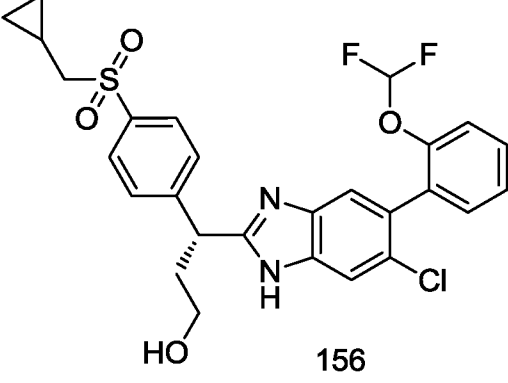
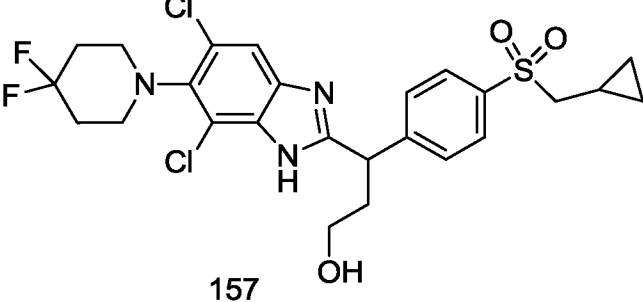
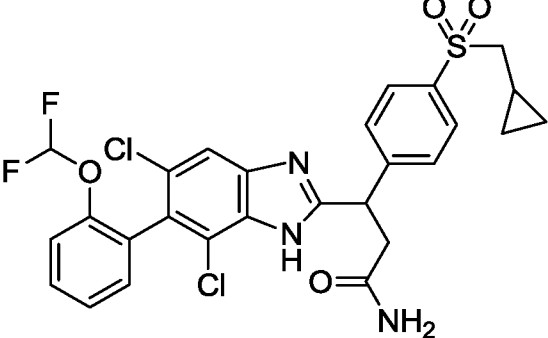
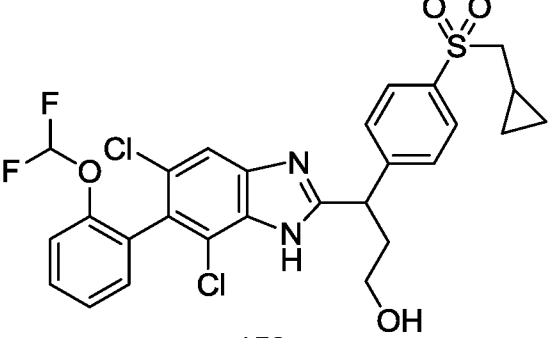
Приклад №	Назва сполуки
144	 144
	3-(5-хлор-6-(2-ізопропоксифеніл)-1Н-бензо[<i>d</i>]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропан-1-ол
145	 145
	3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)-1Н-бензо[<i>d</i>]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)пропан-1-ол
	 146
	3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)-1Н-бензо[<i>d</i>]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)пропанамід
146	 146
	(S)-3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)-1Н-бензо[<i>d</i>]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)пропанамід

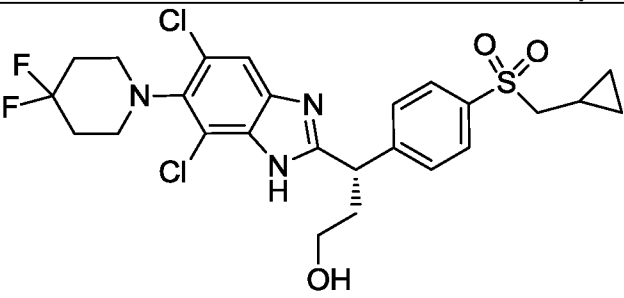
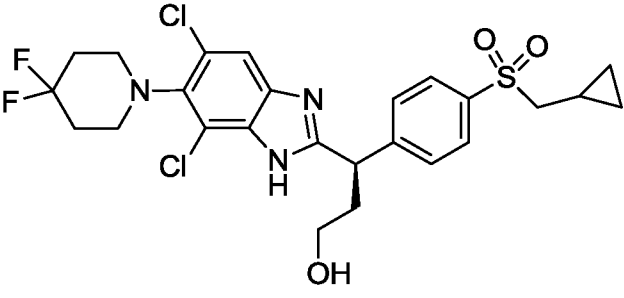
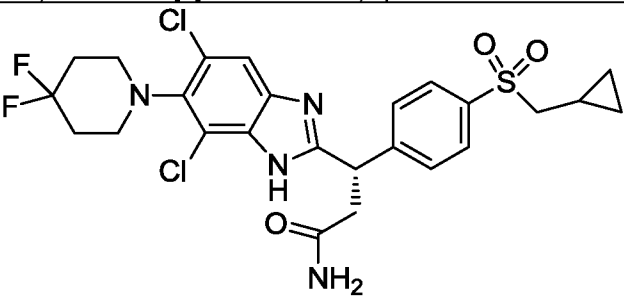
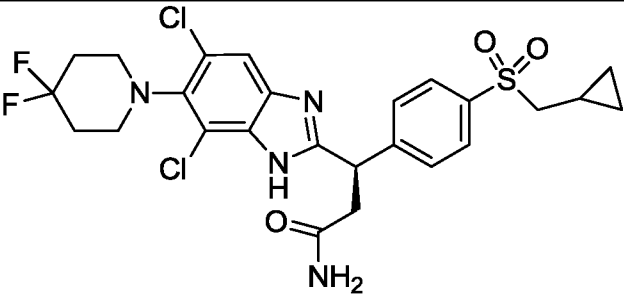
Приклад №	Назва сполуки
147	 147
	(R)-3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1Н-бензо[д]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)пропанамід
	
	етил 3-(6-хлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1Н-бензо[д]імідазол -2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропаноат
	
	3-(6-хлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1Н-бензо[д]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропанамід
148	 148

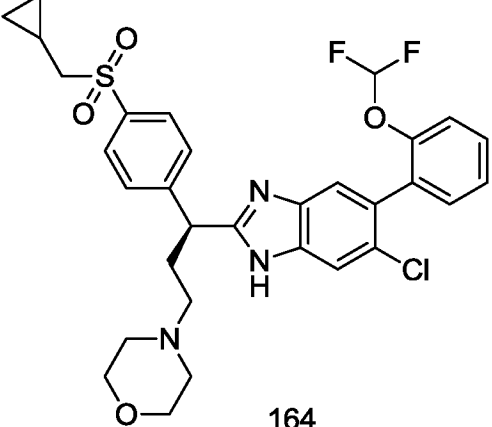
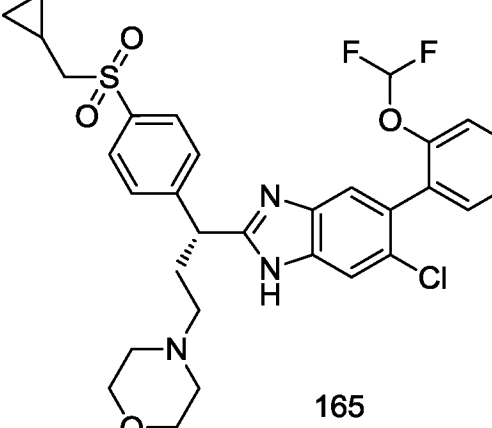
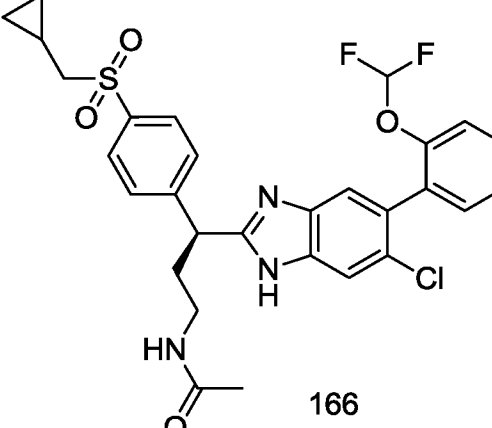
Приклад №	Назва сполуки
	(S)-3-(6-хлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропанамід
149	 149
	(R)-3-(6-хлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропанамід
	
	3-(6-хлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропан-1-ол
150	 150
	(R)-3-(6-хлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропан-1-ол

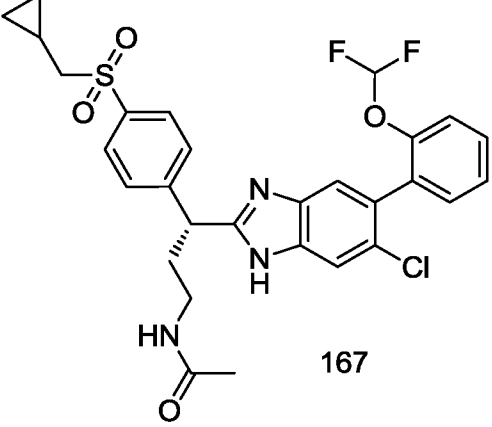
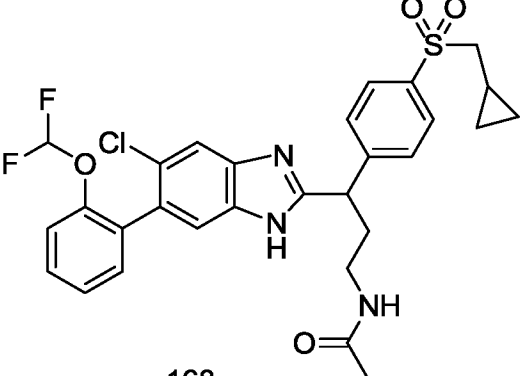
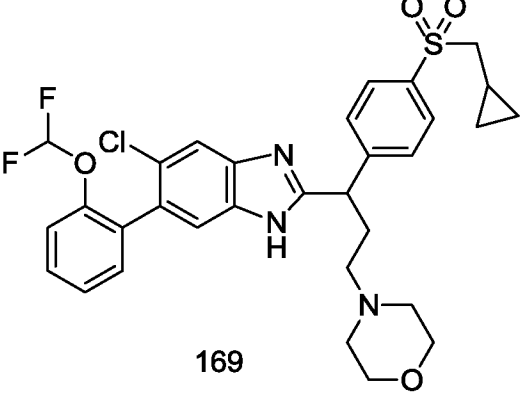
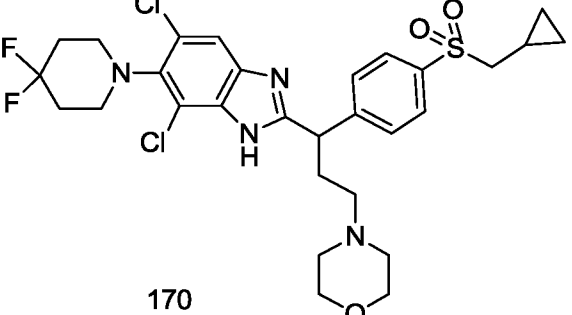
Приклад №	Назва сполуки
151	 151
	(S)-3-(6-хлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропан-1-ол
	 етил 3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропаноат
	 3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропанамід
152	 152

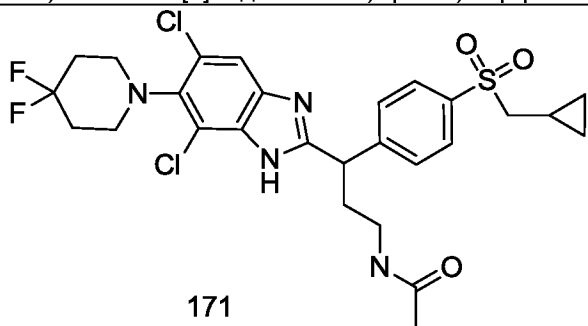
Приклад №	Назва сполуки
	(S)-3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропанамід
153	153
	(R)-3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропанамід
154	154
	3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)пропанамід
	3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропан-1-ол
155	155
	(S)-3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропан-1-ол

Приклад №	Назва сполуки
156	 156 (R)-3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропан-1-ол
157	 157 3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)пропан-1-ол
158	 158 3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-(5,7-дихлор-6-(2-(дифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)пропанамід
159	 159 3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-(5,7-дихлор-6-(2-(дифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)пропан-1-ол

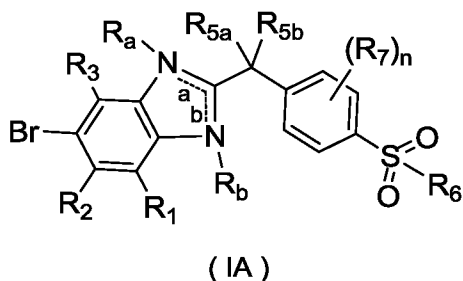
Приклад №	Назва сполуки
160	 160 (S)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)пропан-1-ол
161	 161 (R)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)пропан-1-ол
162	 162 (S)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)пропанамід
163	 163 (R)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)пропанамід

Приклад №	Назва сполуки
164	 164
	(S)-4-(3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропіл)морфолін
165	 165
	(R)-4-(3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропіл)морфолін
166	 166
	(S)-N-(3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропіл)ацетамід

Приклад №	Назва сполуки
167	 167 (R)-N-(3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропіл)ацетамід
168	 168 N-(3-(5-хлор-6-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропіл)ацетамід
169	 169 4-(3-(5-хлор-6-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропіл)морфолін
170	 170

Приклад №	Назва сполуки
	4-(3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)пропіл)морфолін
171	 171
	N-(3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)пропіл)ацетамід

В іншому аспекті, представлений винахід є спрямований на сполуку формули (IA),

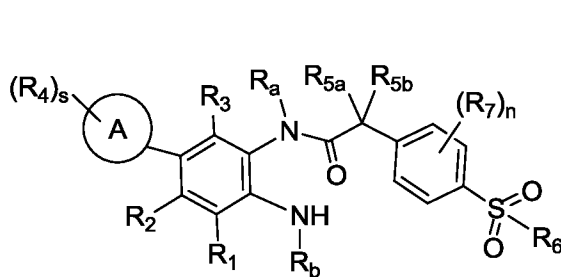


5

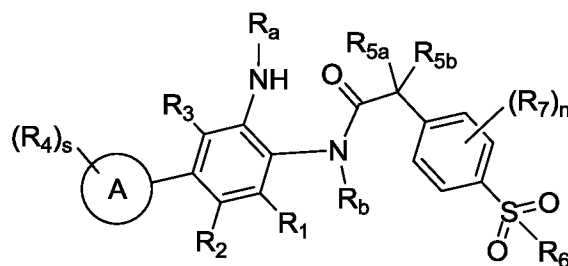
або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліки, яка є проміжною сполукою для синтезу сполуки формули (I),
в якій:

10 a, b, Ra, Rb, R1~R3, R5a, R5b, R6, R7 та n є таким, як визначено у формулі (I).

В іншому аспекті, представлений винахід є спрямований на сполуку формули (IC) або формули (ID), або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліки,



(IC)



(ID)

в якій:

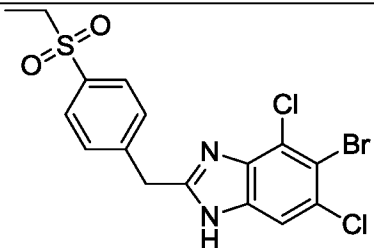
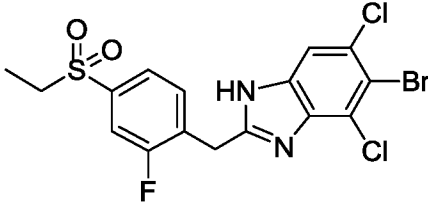
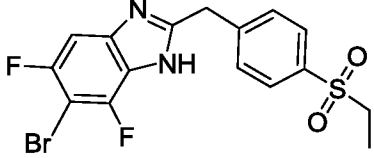
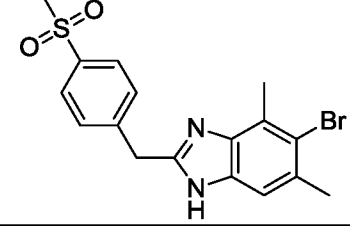
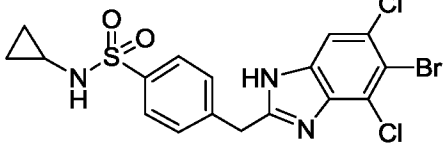
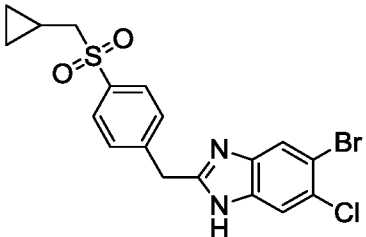
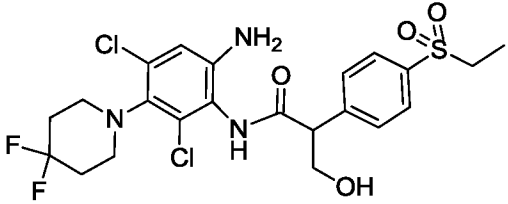
Ra та Rb являє собою водень;

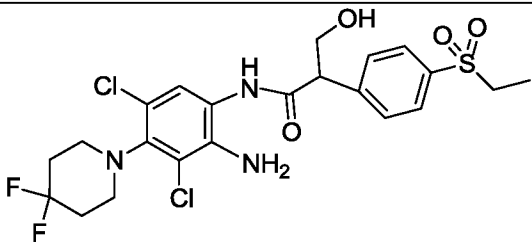
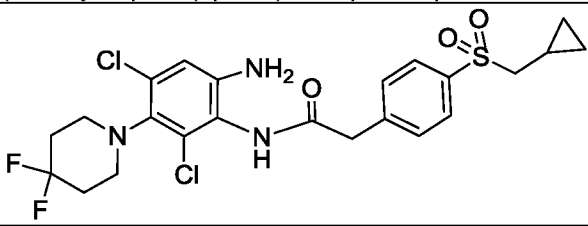
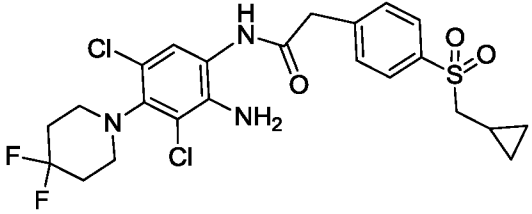
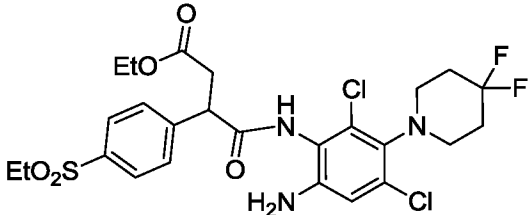
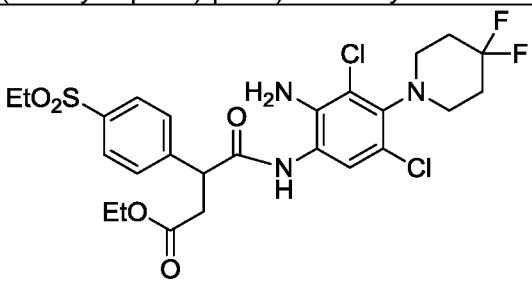
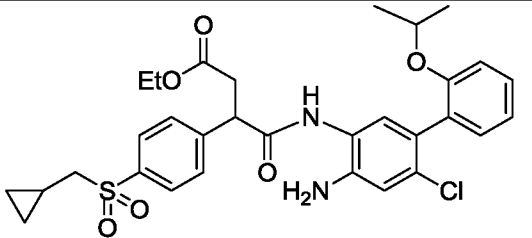
кільце A, R1~R4, R5a, R5b, R6, R7, n та s є таким, як визначено у формулі (I).

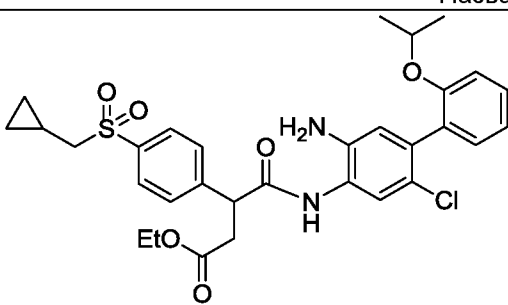
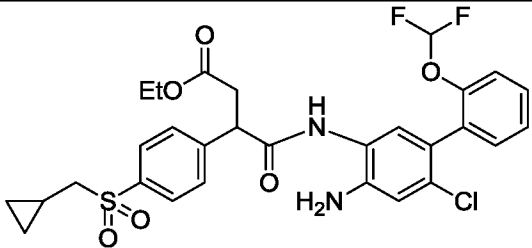
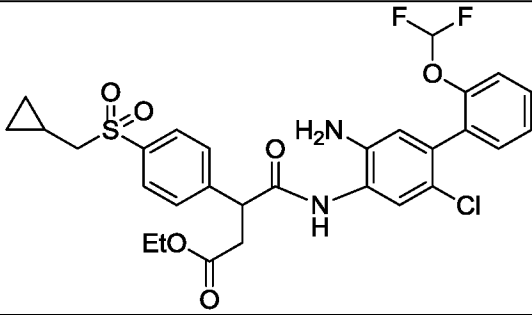
В деяких варіантах здійснення представленого винаходу, сполука формули (IC) або формули (ID), або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або проліки, кільце A є вибраним з групи, що складається з фенілу, C3-6 циклоалкілу та 5- або 6-членного гетероарилу, переважно піперидинілу, фенілу, тієнілу, фурилу та піридинілу.

Типові проміжні сполуки за представленим винаходом включають, але не обмежуються

ними, сполуки наведені в наступній таблиці.

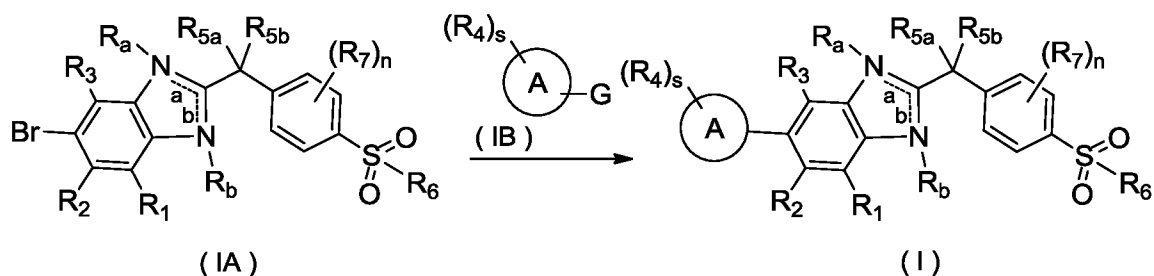
Приклад №	Назва сполуки
	5-бром-4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-1H-бензо[d]імідазол
	5-бром-4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]імідазол
	6-бром-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-5,7-дифтор-1H-бензо[d]імідазол
	5-бром-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-4,6-диметил-1H-бензо[d]імідазол
	4-((5-бром-4,6-дихлор-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метил)-N-циклопропілбензолсульфонамід
	5-бром-6-хлор-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)бензил)-1H-бензо[d]імідазол
	N-(6-аміно-2,4-дихлор-3-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)феніл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)-3-гідроксипропанамід

Приклад №	Назва сполуки
	N-(2-аміно-3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)феніл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)-3-гідроксипропанамід
	N-(6-аміно-2,4-дихлор-3-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)феніл)-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)ацетамід
	N-(2-аміно-3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)феніл)-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)ацетамід
	етил 4-((6-аміно-2,4-дихлор-3-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)феніл)аміно)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)-4-оксобутаноат
	етил 4-((2-аміно-3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)феніл)аміно)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)-4-оксобутаноат
	етил 4-((4-аміно-6-хлор-2'-ізопропокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)аміно)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-4-оксобутаноат

Приклад №	Назва сполуки
	етил 4-((5-аміно-2-хлор-2'-ізопропокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)аміно)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-4-оксобутаноат
	етил 4-((4-аміно-6-хлор-2'-(дифторметокси)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)аміно)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-4-оксобутаноат
	етил 4-((5-аміно-2-хлор-2'-(дифторметокси)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)аміно)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-4-оксобутаноат

В іншому аспекті, представлений винахід є спрямований на спосіб отримання сполуки формули (I), що включає стадію поєднання сполуки формули (IA) зі сполукою формули (IB) в лужних умовах в присутності каталізатора з утворенням сполуки формули (I):

5

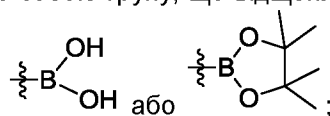


в якій:

G являє собою групу, що відщеплюється, переважно боронову кислоту або борат, та більш

10

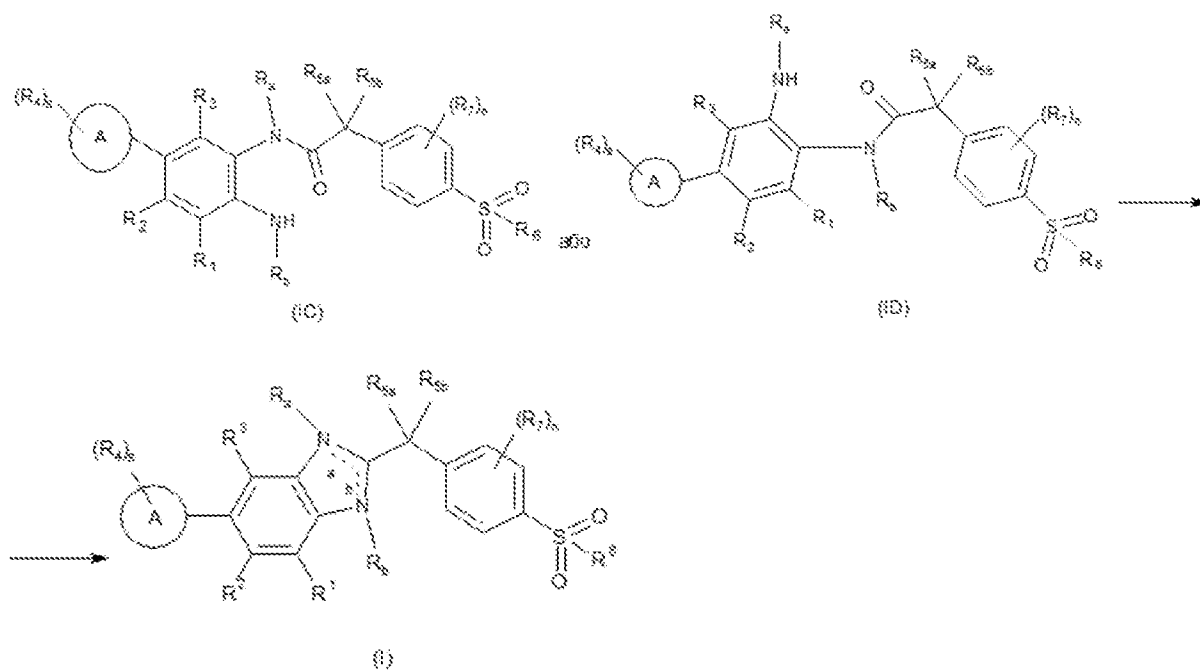
переважно



кільце A, a, b, R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n та s є такими, як визначено у формулі (I).

В іншому аспекті, представлений винахід є спрямований на спосіб отримання сполуки

формули (I), що включає стадію циклізації сполуки формули (IC) або формули (ID) з отриманням сполуки формули (I):



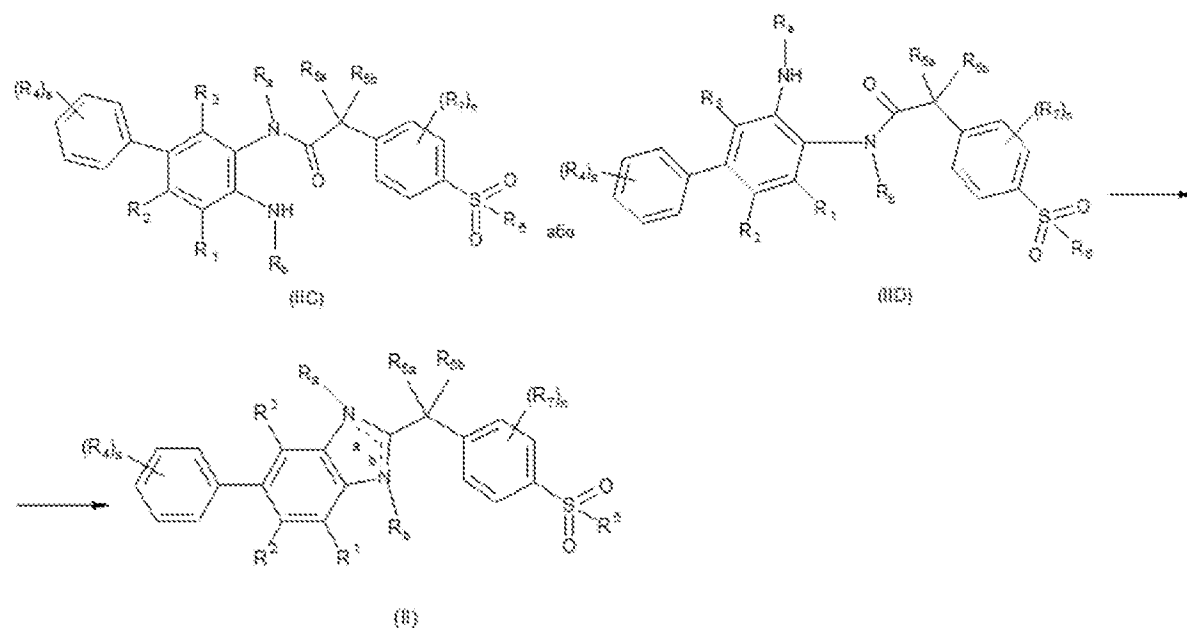
5

в якій:

кільце A, a, b, R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n та s є такими, як визначено у формулі (I).

10

В іншому аспекті, представлений винахід є спрямований на спосіб отримання сполуки формули (II), що включає стадію циклізації сполуки формули (IIC) або формули (IID) з отриманням сполуки формули (II):

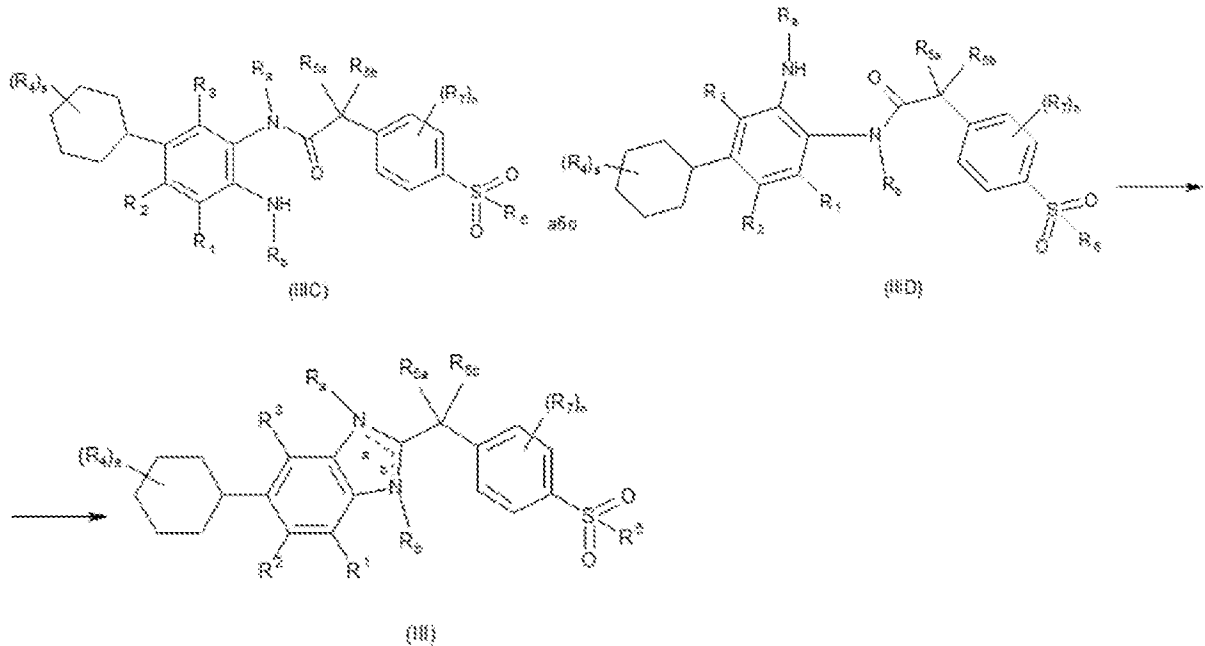


15

в якій:

a, b, R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n та s є такими, як визначено у формулі (II).

В іншому аспекті, представлений винахід є спрямований на спосіб отримання сполуки формули (III), що включає стадію циклізації сполуки формули (IIIc) або формули (IIId) шляхом піддавання внутрішньомолекулярній реакції з отриманням сполуки формули (III):



в якій:

a, b, R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n та s є такими, як визначено у формулі (III).

В іншому аспекті, представлений винахід є спрямований на фармацевтичну композицію, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I), її таутомеру, мезомеру, рацемату, енантіомеру, діастереомеру, або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі, сольову або проліків, та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів або ексцепієнтів.

В іншому аспекті, представлений винахід є спрямований на спосіб інгібування ретиноїд-спорідненого орфанного рецептора гамма (ROR_γ) у суб'єкта, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), або її таутомеру, мезомеру, рацемату, енантіомеру, діастереомеру, або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі, сольову або проліків.

В іншому аспекті, представлений винахід є спрямований на спосіб лікування захворювання або розладу протеїн-опосередкованого ретиноїд-спорідненого орфанного рецептора гамма (ROR_γ) у суб'єкта, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), або її таутомеру, мезомеру, рацемату, енантіомеру, діастереомеру, або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі, сольову або проліків.

В іншому аспекті, представлений винахід є спрямований на застосування сполуки формули (I), або її таутомеру, мезомеру, рацемату, енантіомеру, діастереомеру, або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі, сольову або проліків, в отриманні лікарського засобу для інгібування ROR_γ .

В іншому аспекті, представлений винахід є спрямований на застосування сполуки формули (I), або її таутомеру, мезомеру, рацемату, енантіомеру, діастереомеру, або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі, сольову або проліків, в отриманні лікарського засобу для лікування захворювання або розладу протеїн-опосередкованого ROR_γ .

В іншому аспекті, представлений винахід додатково стосується сполуки формули (I), або її таутомеру, мезомеру, рацемату, енантіомеру, діастереомеру, або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі, для застосування як лікарського засобу.

В іншому аспекті, представлений винахід додатково стосується сполуки формули (I), або її таутомеру, мезомеру, рацемату, енантіомеру, діастереомеру, або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі для застосування як інгібітору ROR_γ .

В іншому аспекті, представлений винахід додатково стосується сполуки формули (I), або її

таутомеру, мезомеру, рацемату, енантіомеру, діастереомеру, або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі для застосування як лікарського засобу для лікування захворювання або розладу протеїн-опосередкованого ROR γ .

Захворювання або розлади протеїн-опосередкованого ROR γ включають, але не обмежуються цим, запалення та аутоімунні захворювання і рак, де запалення та аутоімунні захворювання включають, але не обмежуються цим, артрит, ревматоїдний артрит, ювенільний ревматоїдний артрит, псоріаз, псоріатичний артрит, остеоартрит, регіонарні ентерити, виразкові коліти, анкілозуючі спондиліти, аутоімунний діабет, діабет I типу, аутоімунне захворювання очей, аутоімунне захворювання щитоподібної залози, аутоімунний поліендокринний синдром I типу, аутоімунний поліендокринний синдром II типу, розсіяний склероз, запальне захворювання кишечника, запальний синдром кишечника, ювенільний ідіопатичний артрит, Синдром Шегрена, хвороба Крона, астма, хвороба Кавасакі, тиреоїдит Хашимото, інфекційні захворювання, анкілозуючий спондиліт, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), хвороба легень, гломерулонефрит, міокардит, тиреоїдит, синдром сухого ока, Увеїт, хвороба Бехчета, астма, atopічний дерматит, контактний дерматит, відторгнення алотрансплантату, поліміозит, хвороба трансплантат проти господаря, акне, виразковий коліт, системний червоний вовчак, склеродермія, бронхіт, дерматоміозит та алергічний риніт; та де рак включає, але не обмежується цим, Неходжкінська лімфома, дифузна В-великоклітинна лімфома, фолікулярна лімфома, синовіальна саркома, рак грудей, рак шийки матки, рак товстої кишки, рак легень, рак шлунка, рак прямої кишки, рак підшлункової залози, рак мозку, рак шкіри, рак порожнини рота, рак передміхурової залози, рак кісток, рак нирок, рак яєчників, рак сечового міхура, рак печінки, пухлина фаллопієвої труби, пухлина яєчників, пухлина очеревини, меланома, солідна пухлина, гліома, Гліобластома нерву, гепатоцелюлярна карцинома, пухлина соскоподібного відростку нирки, пухлина голови та шиї, лейкемія, лімфома, міелома та недрібноклітинний рак легень.

ВИЗНАЧЕННЯ

Якщо не зазначено інше, терміни, що використовуються в представленому документі, мають наступні значення.

«Алкіл» стосується лінійної або розгалуженої насиченої аліфатичної вуглеводневої групи, що має від 1 до 20 атомів вуглецю, переважно C₁-C₁₂ алкіл, більш переважно C₁-C₆ алкіл, іноді більш переважно C₁-C₄ алкіл. Необмежуючі приклади включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, 1,1-диметилпропіл, 1,2-диметилпропіл, 2,2-диметилпропіл, 1-етилпропіл, 2-метилбутил, 3-метилбутил, н-гексил, 1-етил-2-метилпропіл, 1,1,2-триметилпропіл, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2-етилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил, н-гептил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилпентил, 2,4-диметилпентил, 2,2-диметилпентил, 3,3-диметилпентил, 2-етилпентил, 3-етилпентил, н-октил, 2,3-диметилгексил, 2,4-диметилгексил, 2,5-диметилгексил, 2,2-диметилгексил, 3,3-диметилгексил, 4,4-диметилгексил, 2-етилгексил, 3-етилгексил, 4-етилгексил, 2-метил-2-етилпентил, 2-метил-3-етилпентил, н-ноніл, 2-метил-2-етилгексил, 2-метил-3-етилгексил, 2,2-диетилпентил, н- децил, 3,3-диетилгексил, 2,2-диетилгексил, та їх розгалужені ізомери. Більш переважно, алкільна група, являє собою нижчий, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, та необмежуючі приклади включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, 1,1-диметилпропіл, 1,2-диметилпропіл, 2,2-диметилпропіл, 1-етилпропіл, 2-метилбутил, 3-метилбутил, н-гексил, 1-етил-2-метилпропіл, 1,1,2-триметилпропіл, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2-етилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил, тощо. Алкільна група може бути заміщеною або незаміщеною. При заміщенні заміщуюча група(групи) може бути заміщена в будь-якій доступній точці сполуки. Група(групи) замісника переважно являє собою одну або кілька груп, незалежно вибраних з групи, що складається з алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, алкілтію, алкіламіно, галогену, тіолу, гідрокси, нітро, ціано, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, циклоалкокси, гетероциклічного алкокси, циклоалкілтію, гетероциклілтію, оксо, карбоксилу, та складного ефіру карбонової кислоти.

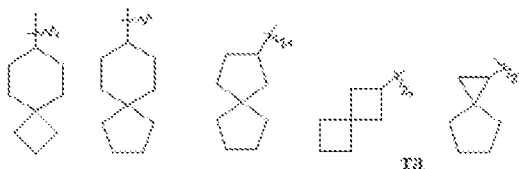
«Алкілен» стосується атому водню алкілу, який є додатково заміщений. Наприклад, метилен(-CH₂-), 1,2-етилен(-CH₂CH₂-), 1,3-пропілен(-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-бутилен(-CH₂CH₂CH₂CH₂-), тощо.

«Алкеніл» стосується алкілу, визначеному вище, який має щонайменше два атоми вуглецю, переважно від 2 до 10 атомів вуглецю, більш переважно від 2 до 6 атомів вуглецю, іноді більш переважно від 2 до 4 атомів вуглецю, та, щонайменше один вуглець-вуглець подвійний зв'язок, наприклад, етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-, 2- або 3-бутеніл тощо. Алкенілова група може бути заміщеною або незаміщеною. При заміщенні, заміщуюча група(групи) переважно являє

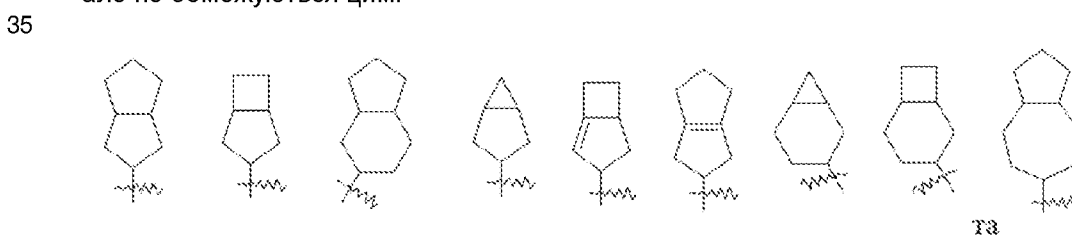
собою одну або більше груп незалежно вибраних з групи, що складається з алкілу, алкенілу, алкінілу, алкоксилу, алкілтію, алкіламіно, галогену, тіолу, гідроксилу, нітро, ціано, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, циклоалкоксилу, гетероциклічного алкоксилу, циклоалкілтію та гетероциклілітію.

5 «Циклоалкіл» стосується насиченої та/або частково ненасиченої моноциклічної або поліциклічної вуглеводневої групи, що має від 3 до 20 атомів вуглецю, переважно від 3 до 12 атомів вуглецю, більш переважно від 3 до 8 атомів вуглецю, та більш переважно від 3 до 6 атомів вуглецю. Необмежуючі приклади моноциклічного циклоалкілу включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогексادیєніл, циклогептил, циклогептатриєніл, циклооктил, тощо. Поліциклічний циклоалкіл включає циклоалкіл, що має спірокільце, конденсоване кільце та місточкове кільце.

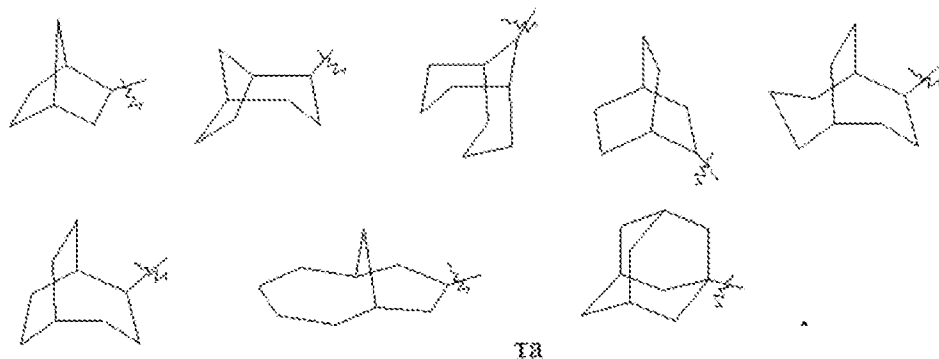
10 «Спіроциклоалкіл» стосується від 5- до 20-членної поліциклічної групи з кільцями з'єднаними через один спільний атом вуглецю (так званий спіроатом), де одне або більше кілець можуть містити один або більше подвійних зв'язків, але жодне з кілець не має повністю кон'югованої пі-електронної системи, переважно від 6- до 14-членний спіроциклоалкіл, та більш переважно від 7 до 10-членний спіроциклоалкіл. Відповідно до кількості спільних спіроатомів, спіроциклоалкіл може бути розділений на моноспіроциклоалкіл, діспіроциклоалкіл, або поліспіроциклоалкіл, та переважно на моноспіроциклоалкіл або діспіроциклоалкіл, більш переважно на 4-членний/4-членний, 4-членний/5-членний, 4-членний/6-членний, 5-членний/5-членний, або 5-членний/6-членний моноспіроциклоалкіл. Необмежуючі приклади спіроциклоалкілів включають, але не обмежуються цим:



25 «Конденсований циклоалкіл» стосується від 5- до 20-членної повновуглецевої поліциклічної групи, де кожне кільце в системі поділяє сусідню пару атомів вуглецю з іншим кільцем, де одне або більше кілець можуть містити один або більше подвійних зв'язків, але жодне з кілець не має повністю кон'югованої пі-електронної системи, переважно від 6- до 14-членного конденсованого циклоалкілу, більш переважно від 7- до 10-членного конденсованого циклоалкілу. Відповідно до кількості членів кільця, конденсований циклоалкіл може бути розділений на біциклічний, трициклічний, тетрациклічний або поліциклічний конденсований циклоалкіл, переважно на біциклічний, трициклічний, тетрациклічний конденсований циклоалкіл, та більш переважно на біциклічний або трициклічний. Необмежуючі приклади конденсованого циклоалкілу включають, але не обмежуються цим:



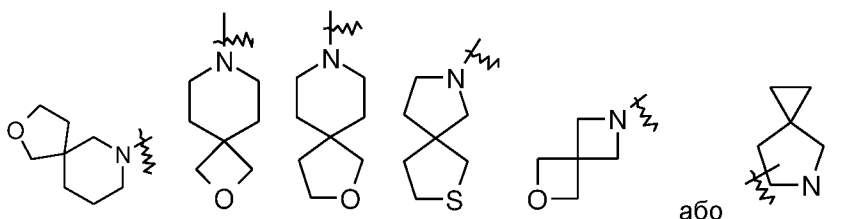
40 «Місточковий циклоалкіл» стосується від 5- до 20-членної повновуглецевої поліциклічної групи, в якій кожен два кільця в системі поділяють два незв'язаних атоми, де кільця можуть мати один або більше подвійних зв'язків, але жодне з кілець не має повністю кон'югованої пі-електронної системи, переважно від 6- до 14-членного місточкового циклоалкілу, та більш переважно від 7- до 10-членного місточкового циклоалкілу. Відповідно до кількості членів кільця, місточковий циклоалкіл може бути розділений на біциклічний, трициклічний, тетрациклічний або поліциклічний місточковий циклоалкіл, та переважно на біциклічний, трициклічний, тетрациклічний або місточковий циклоалкіл, та більш переважно на біциклічний або трициклічний місточковий циклоалкіл. Необмежуючі приклади місточкових циклоалкілів включають, але не обмежуються цим:



Зазначений циклоалкіл включає вищезазначений циклоалкіл конденсований з арилом, гетероарилом або гетероциклілом, де кільце зв'язане з первинною структурою являє собою циклоалкіл. Необмежуючі приклади включають інданіл, тетрагідронафтил, бензоциклопентил та тощо. Циклоалкіл може бути необов'язково заміщений або незаміщений. При заміщенні група(групи) замісника переважно являє собою одну або більше груп, незалежно вибраних з групи, що складається з алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, алкілтію, алкіламіно, галогену, тіолу, гідрокси, нітро, ціано, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, циклоалкокси, гетероциклічного алкокси, циклоалкілтію, гетероциклілтію, оксо, карбоксилу, складний ефір карбонової кислоти.

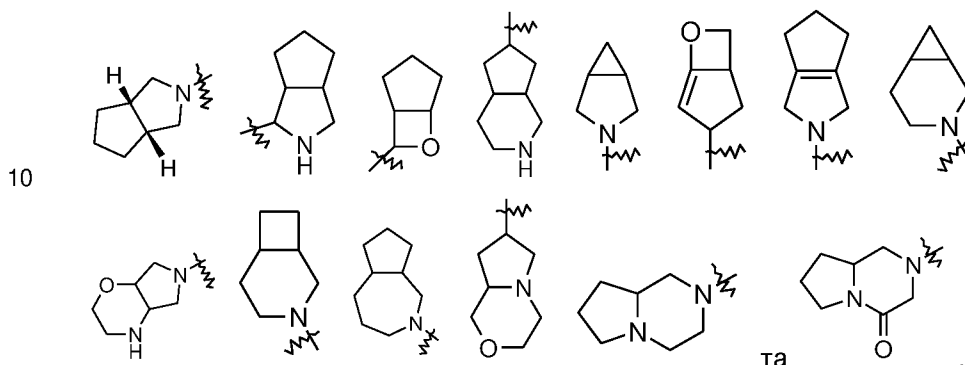
«Гетероцикліл» стосується від 3- до 20-членної насиченої та/або частково ненасиченої моноциклічної або поліциклічної вуглеводневої групи, що має один або більше гетероатомів вибраних з групи, що складається з N, O, та $S(O)_m$ (де m являє собою ціле число вибране від 0 до 2) як кільцеві атоми, але виключаючи -O-O-, -O-S- або -S-S- з кільця, та решта кільцевих атомів є атомами вуглецю. Переважно, гетероцикліл має від 3 до 12 атомів з від 1 до 4 гетероатомами, більш переважно від 3 до 6 атомами. Необмежуючі приклади моноциклічного гетероциклілу включають, але не обмежуються цим, піролідініл, імідазолідініл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, дігідроімідазоліл, дигідрофураніл, дигідропіразоліл, дигідропіроліділ, піперидил, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, гомопіперазиніл тощо. Поліциклічний гетероцикліл включає гетероцикліл, що має спірокільце, конденсоване кільце або містчочке кільце.

«Спірогетероцикліл» стосується від 5- до 20-членного поліциклічного гетероциклілу з кільцями з'єднаними через один спільний атом (так званий спіроатом), де зазначені кільця мають одне або більше гетероатомів вибраних з групи, що складається з N, O, та $S(O)_m$ (де m являє собою ціле число вибране від 0 до 2) як кільцеві атоми, та решта кільцевих атомів є атомами вуглецю, де один або більше атомів можуть містити один або більше подвійних зв'язків, але жодне з кілець не має повністю кон'югованої пі-електронної системи, переважно від 6- до 14-членний спірогетероцикліл, та більш переважно від 7 до 10-членний спірогетероцикліл. Відповідно до кількості спіроатомів, спірогетероцикліл може бути розділений на моноспірогетероцикліл, діспірогетероцикліл, або поліспірогетероцикліл, переважно моноспірогетероцикліл або діспірогетероцикліл, та більш переважно 4-членний/4-членний, 4-членний/5-членний, 4-членний/6-членний, 5-членний/5-членний, або 5-членний/6-членний моноспірогетероцикліл. Необмежуючі приклади спірогетероциклілів включає, але не обмежується цим:

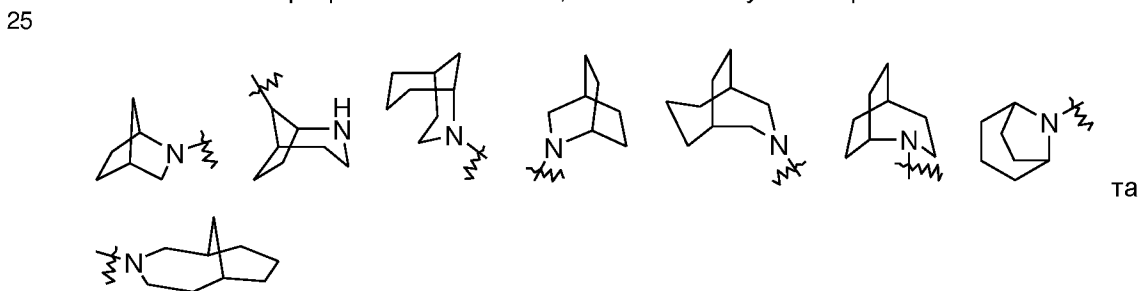


«Конденсований гетероцикліл» стосується від 5- до 20-членної поліциклічної групи, де кожне кільце в системі поділяє сусідню пару атомів з іншим кільцем, де одне або більше кілець можуть містити один або більше подвійних зв'язків, але жодне з кілець не має повністю кон'югованої пі-електронної системи, та де зазначені кільця мають один або більше гетероатомів вибраних з групи, що складається з N, O, та $S(O)_m$ (де m являє собою ціле число вибране від 0 до 2) як

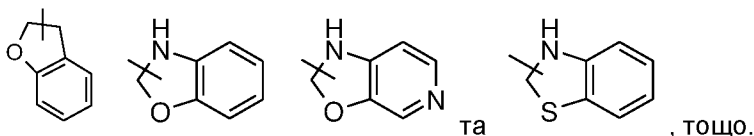
- 5 кільцеві атоми, та решта кільцевих атомів є атомами вуглецю; переважно від 6- до 14-членний конденсований гетероциклі, та більш переважно від 7- до 10-членний конденсований гетероциклі. Відповідно до кількості членів кільця, конденсований гетероциклі може бути розділений на біциклічний, трициклічний, тетрациклічний або поліциклічний конденсований гетероциклі, переважно біциклічний або трициклічний конденсований гетероциклі, та більш переважно 5-членний/5-членний, або 5-членний/6-членний біциклічний конденсований гетероциклі. Необмежуючі приклади конденсованого гетероциклілу включають, але не обмежуються цим:



- 15 «Місточковий гетероциклі» стосується від 5- до 14-членної поліциклічної гетероцикліної групи, в якій кожен два кільця в системі розділяють два незв'язані атоми, де кільця мають один або більше подвійних зв'язків, але жодне з кілець не має повністю кон'югатованої пі-електронної системи, та де зазначені кільця мають один або більше гетероатомів вибраних з групи, що складається з N, O, та S(O)_m (де m являє собою ціле число вибране від 0 до 2) як кільцеві атоми, та решта кільцевих атомів є атомами вуглецю; переважно від 6- до 14-членний місточковий гетероциклі, та більш переважно від 7- до 10-членний місточковий гетероциклі.
- 20 Відповідно до кількості членів кільця, місточковий гетероциклі може бути розділений на біциклічний, трициклічний, тетрациклічний або поліциклічний місточковий гетероциклі, та переважно біциклічний, трициклічний або тетрациклічний місточковий гетероциклі, та більш переважно біциклічний та трициклічний місточковий гетероциклі. Необмежуючі приклади місточкових гетероциклілів включають, але не обмежуються цим:



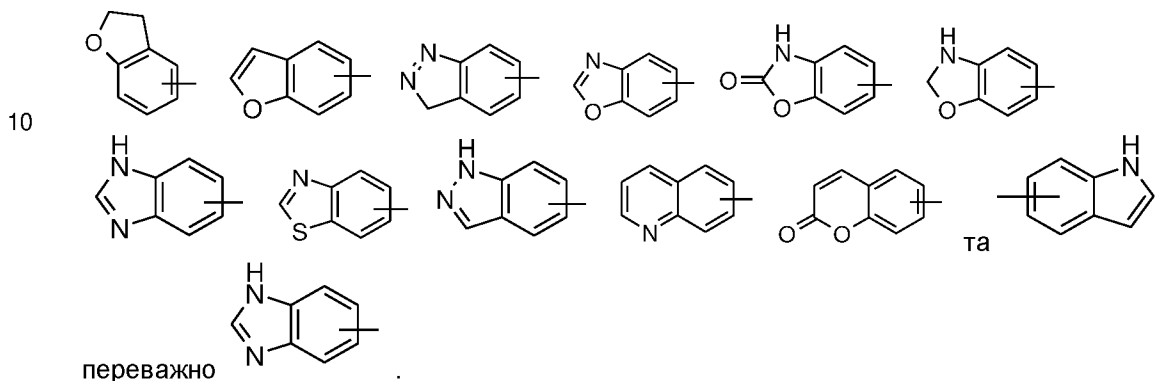
- 30 Зазначений гетероциклі включає вищезазначений гетероциклі конденсований з арилом, гетероарилом або циклоалкілом, де кільце зв'язане з первинною структурою являє собою гетероциклі. Необмежуючі приклади включають, але не обмежуються цим:



- 35 Гетероциклі може бути обов'язково заміщений або незаміщений. При заміщенні група(групи) замісника переважно являє собою одну або більше групи(), незалежно вибраних з групи, що складається з алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, алкілтію, алкіламіно, галогену, тіолу, гідрокси, нітро, ціано, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, циклоалкокси, гетероциклічного алкокси, циклоалкілтію, гетероциклілтію, оксо, карбоксилу, складний ефір

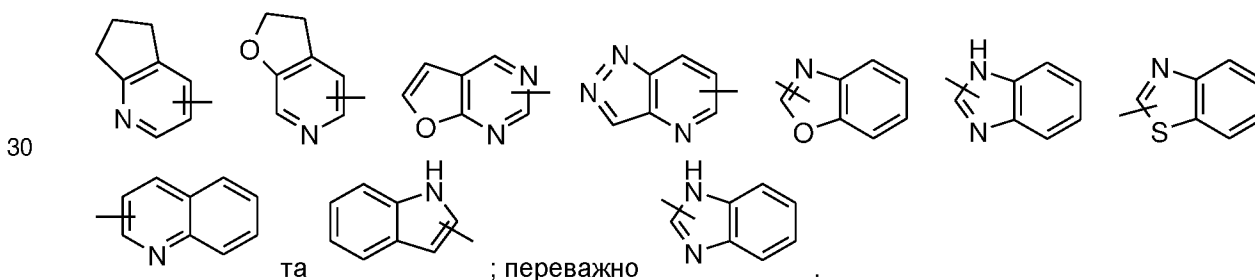
карбонової кислоти.

«Арил» стосується від 6- до 14-членного повновуглецевого моноциклічного кільця або поліциклічного конденсованого кільця (тобто, де кожне кільце в системі поділяє сусідню пару атомів вуглецю з іншим кільцем) групи, що має повністю кон'юговану пі-електронну систему; переважно від 6- до 10-членний арил, більш переважно феніл та нафтил, та більш переважно феніл. Арил включає вищезазначений арил конденсований з гетероарилом, гетероциклілом або циклоалкілом, де кільце зв'язане з первинною структурою являє собою арил. Необмежуючі приклади включають, але не обмежуються цим:



Арил може бути необов'язково заміщений або незаміщений. При заміщенні група(и) замісника переважно являє собою одну або більше груп, незалежно вибраних з групи, що складається з алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, алкілтію, алкіламіно, галогену, тіолу, гідрокси, нітро, ціано, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, циклоалкокси, гетероциклічного алкокси, циклоалкілтію, гетероциклітію, аміно, галогеналкілу, гідроксиалкілу, карбоксилу, та складного ефіру карбонової кислоти.

«Гетероарил» стосується від 5- до 14-членного арилу, що має від 1 до 4 гетероатомів вибраних з групи, що складається з O, S та N як кільцеві атоми, та решта кільцевих атомів являють собою атоми вуглецю; переважно від 5- до 10-членний гетероарил, більш переважно 5- або 6-членний гетероарил такий як імідазоліл, фурил, тієніл, піразоліл, оксазоліл, піроліл, тетразоліл, піридил, піримідиніл, тіадіазол, піразиніл тощо, переважно імідазоліл, піразоліл, піримідиніл або тіадіазол; більш переважно піразолі. Гетероарил включає вищезазначений гетероарил конденсований з арилом, гетероциклілом або циклоалкілом, де кільце зв'язане з первинною структурою являє собою гетероарил. Необмежуючі приклади включають, але не обмежуються цим:



Гетероарил може бути заміщений або незаміщений. При заміщенні група(и) замісника переважно являє собою одну або більше груп, незалежно вибраних з групи, що складається з алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, алкілтію, алкіламіно, галогену, тіолу, гідрокси, нітро, ціано, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, циклоалкокси, гетероциклічного алкокси, циклоалкілтію, гетероциклітію, карбоксилілу, та складного ефіру карбонової кислоти.

«Алкокси» стосується -O-(алкільної) або -O-(незаміщеної циклоалкільної) групи, де алкіл є таким, як визначено вище. Необмежуючі приклади включають, але не обмежуються цим, метокси, етокси, пропокси, бутокси, циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, тощо. Алкокси може бути необов'язково заміщений або незаміщений. При заміщенні, замісник переважно є являє собою один або більше груп незалежно вибраних з групи, що складається з алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, алкілтію, алкіламіно, галогену, тіолу, гідрокси, нітро, ціано, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, циклоалкокси,

гетероциклічного алкокси, циклоалкілтію, гетероциклітію, аміно, галогеналкілу, гідроксиалкілу, карбоксилу, та складного ефіру карбонової кислоти.

«Галогеналкіл» стосується алкілу заміщеного одним або більше галогеном, де алкіл є таким, як визначено вище.

5 «Галогеналкокси» стосується алкокси заміщеного одним або більше галогеном, де алкокси є таким, як визначено вище.

«Гідроксиалкіл» стосується алкілу заміщеного гідрокси, де алкіл є таким, як визначено вище.

«Гідрокси» стосується -ОН групи.

«Галоген» стосується фтору, хлору, бромю або йоду.

10 «Аміно» стосується -NH₂ групи.

«Ціано» стосується -CN групи.

«Нітро» стосується -NO₂ групи.

«Оксо» стосується =O.

«Карбоксил» стосується -C(O)OH групи.

15 «Складний ефір карбонової кислоти» стосується -C(O)O(алкільної) або -C(O)O(циклоалкільної) групи, де алкіл та циклоалкіл є такими, як визначено вище.

«Необов'язковий» або «необов'язково» означає, що випадок або умова описані в подальшому може бути, але не повинні бути, та такі описи включають ситуацію, в якій випадок або умова може або не може відбутися. Наприклад, «гетероциклічна група необов'язково заміщена алкілом» означає, що алкільна група може бути, але не обов'язково бути присутньою, та такі описи включають ситуацію коли гетероциклічна група заміщена алкілом та гетероциклічна група не заміщена алкілом.

20 «Заміщений» стосується одного або більше атомів водню в групі, переважно до 5, більш переважно від 1 до 3 атомів водню, незалежно заміщені відповідною кількістю замісників. Зрозуміло, що замісники присутні лише в їх можливому хімічному положенні. Фахівець у даній галузі техніки, не докладаючи надмірних зусиль, експериментально або теоретично може визначити, чи є можливим чи неможливим заміщення. Наприклад, у випадку коли аміно або гідрокси з вільним воднем є зв'язаними з атомами вуглецю, що мають ненасичені зв'язки (такі як олефінові), можуть бути нестабільними.

30 Для будь-яких замісників алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкілтію, алкіламіно, циклоалкіл, гетероцикліл, арил, гетероарил, циклоалкокси, гетероциклічний алкокси, циклоалкілтію, гетероциклітію, та складний ефір карбонової кислоти, згадані в заявці, будь-який алкіл переважно являє собою C₁-C₆ алкіл, іноді більш переважно являє собою C₁-C₄ алкіл; будь-який алкеніл переважно являє собою C₂-C₆ алкеніл, іноді більш переважно являє собою C₁-C₄ алкеніл; будь-який алкініл переважно являє собою C₂-C₆ алкініл, іноді більш переважно являє собою C₁-C₄ алкініл; будь-який циклоалкіл переважно являє собою C₃-C₆ циклоалкіл; будь-який гетероцикліл переважно являє собою від 5- до 10-членний, іноді більш переважно являє собою 5- або 6-членний гетероцикліл; будь-який арил переважно являє собою C₆-C₁₀ арил, більш переважно являє собою феніл; будь-який гетероарил являє собою від 5- до 10-членний, іноді більш переважно являє собою 5- або 6-членний, гетероарил; та будь-який складний ефір карбонової кислоти переважно являє собою складний C₁-C₄ алкіловий ефір, іноді більш переважно метиловий або етиловий складний ефір.

45 «Фармацевтична композиція» стосується суміші однієї або більше сполук відповідно до представленого винаходу або їх фізіологічно/фармацевтично прийнятних солей або проліків та інших хімічних компонентів, таких як фізіологічно/фармацевтично прийнятні носії та ексципієнти. Призначенням фармацевтичної композиції є полегшення введення сполуки в організм, що сприяє абсорбції активного інгредієнта і, таким чином, проявляє біологічну активність.

Сполуки за представленим винаходом можуть бути присутніми як фармацевтично прийнятні солі або сольвати. Фармацевтично прийнятні солі можуть бути будь-якою кислотно-адитивною сіллю, утвореною сполукою формули I та фармацевтично прийнятною кислотою, такою як фосфорна, сірчана, хлороводнева, бромистоводнева, лимонна, малеїнова, малінова, мигдальна, бурштинова, фумарова, оцтова, молочна, азотна, сульфорова, п-толуолсульфорова, метансульфорова кислота або тощо.

55 «Сольват» стосується фізичної асоціації сполуки за представленим винаходом з однією або декількома, переважно від однієї до трьох, молекулами розчинника, органічними або неорганічними. Зазначена фізична асоціація включає водневий зв'язок. У певних випадках сольват може бути виділений, наприклад, коли одна або кілька, переважно від однієї до трьох, молекул розчинника є включеними в кристалічну решітку кристалічної твердої речовини. Приклади сольватів включають, але не обмежуються ними, гідрати, етанолати, метанолати, та ізопропанолати. Способи сольватації є загальновідомими в даній галузі техніки.

«Терапевтично ефективна кількість» стосується загальної кількості кожного активного компоненту, яка є достатньою для демонстрації значущої переваги для пацієнта, наприклад, стійкого зниження вірусного навантаження. При застосуванні до окремого активного інгредієнту, що вводиться окремо, термін стосується лише цього інгредієнту. При застосуванні до комбінації

5

зазначений термін стосується комбінованих кількостей активних інгредієнтів, які призводять до терапевтичного ефекту, незалежно від того, вводяться вони в комбінації, послідовно або одночасно.

10

«Фармацевтично прийнятний» стосується тих сполук, матеріалів, композицій та/або лікарських форм, які, в рамках розумного медичного висновку, є прийнятними для застосування

в контакт з тканинами пацієнтів без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції або іншої проблеми або ускладнення пропорційно розумному співвідношенню користь/ризик та є ефективними для передбачуваного застосування.

«Пацієнт» або «суб'єкт» включає як людину, так і інших ссавців тварин, включаючи, але не обмежуючись цим, кішок, собак, корів, коней або тощо.

15

«Лікувати» або «лікування» стосується: (i) інгібування захворювання, розладу або стану, тобто зупинці його розвитку; та (ii) полегшення захворювання, розладу або стану, тобто до регресу захворювання, розладу, та/або стану. В деяких варіантах здійснення, представлений винахід також включає застосування сполуки відповідно до будь-якого варіанту здійснення, розкритого для запобігання виникненню захворювання, розладу або стану у пацієнта, який може бути схильний до захворювання, розладу та/або стану, але ще не був діагностований як такий, що має його;

20

Будь-які терміни в представлений заявці, якщо вони не визначені спеціально, матимуть звичайні значення, як їх розуміє фахівець в даній галузі. Всі посилання, цитовані в представленому документі, є повністю включеними як посилання.

25

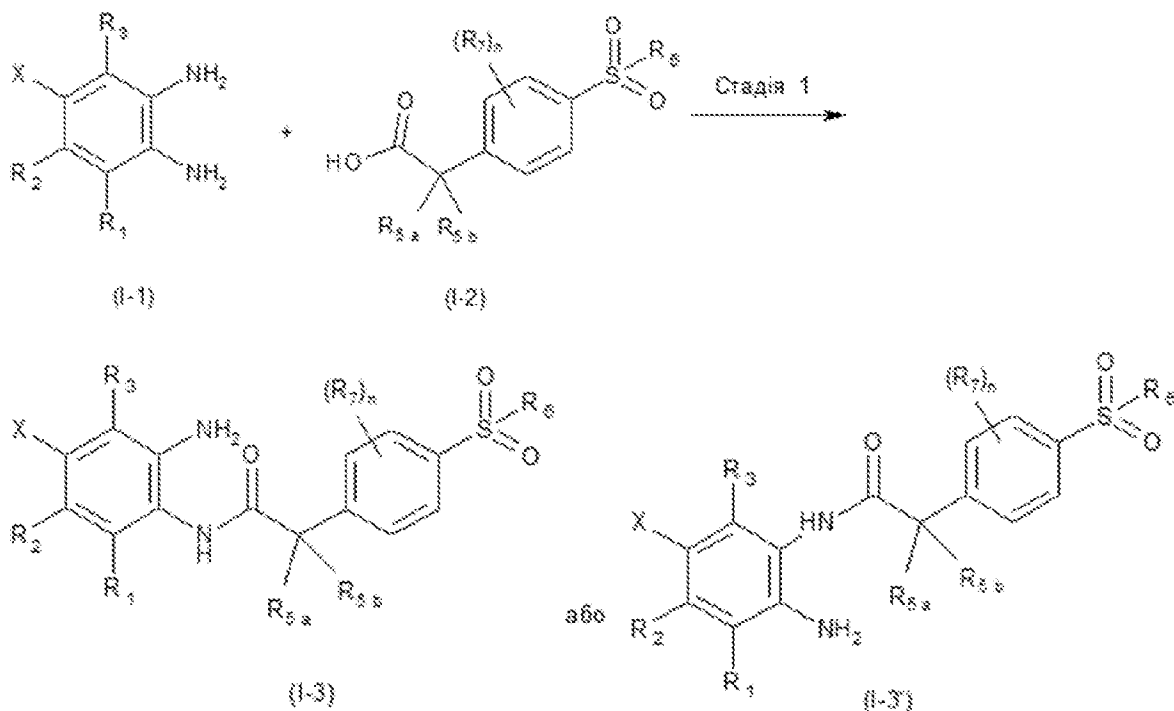
СПОСОБИ СИНТЕЗУ ЗА ПРЕДСТАВЛЕНИМ ВИНАХОДОМ

Для отримання об'єкту за представленим винаходом, представлений винахід застосовує наступні синтетичні технічні рішення:

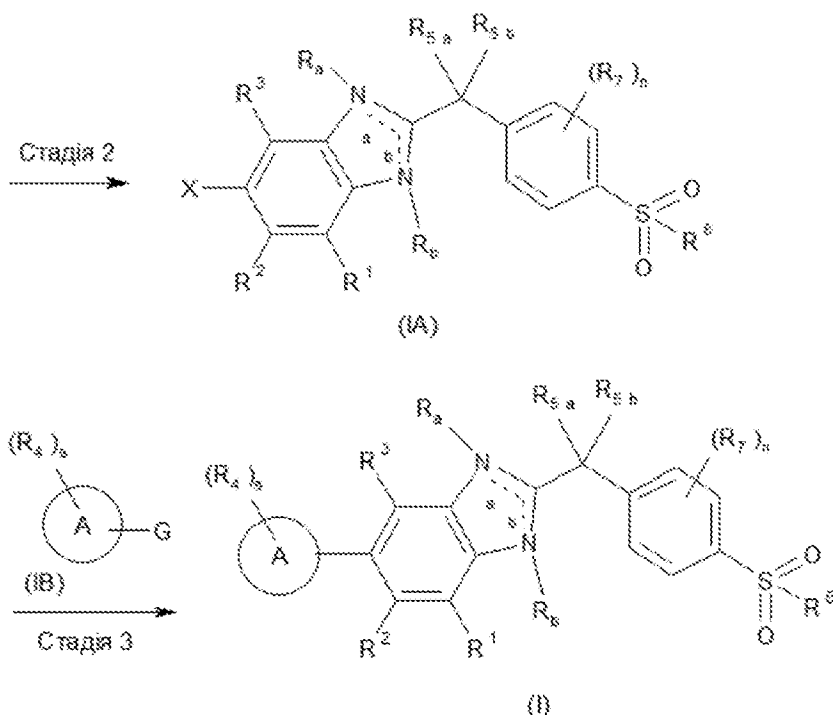
Спосіб отримання сполуки формули (I) за представленим винаходом або її таутомеру, мезомеру, рацемату, енантіомеру, діастереомеру або їх суміші, або їх фармацевтично прийнятної солі, що включає наступні стадії:

30

Схема 1



35



Стадія 1, сполука формули (I-1) є підданою реакції конденсації з формулою (I-2) в лужних умовах з отриманням сполуки формули (I-3) або формули (I-3');
 5

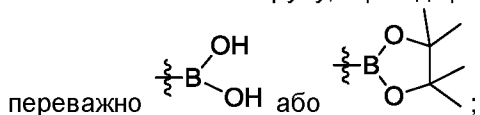
Стадія 2, сполука формули (I-3) або формули (I-3') є підданою внутрішньомолекулярній реакції в присутності кислоти з отриманням сполуки формули (IA);

Стадія 3, сполука формули (IA) є підданою реакції поєднання зі сполукою формули (IB) в лужних умовах в присутності каталізатора з отриманням сполуки формули (I);

де:

X являє собою галоген, переважно бром;

G являє собою групу, що відщеплюється, переважно боронову кислоту або борат; більш



кільце A, ---a--- , ---b--- , R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n та s є такими, як визначено у формулі (I).

Лужні реагенти включають органічну основу та неорганічну основу, де зазначена органічна основа включає, але не обмежується ними, триетиламін, N,N-дізопропілетіламін, н-бутиллітій, діізопропіламід літію, ацетат калію, трет-бутоксид натрію або трет-бутоксид калію, де зазначена неорганічна основа включає, але не обмежується цим, гідрід натрію, фосфат калію, карбонат натрію, карбонат калію або карбонат цезію.

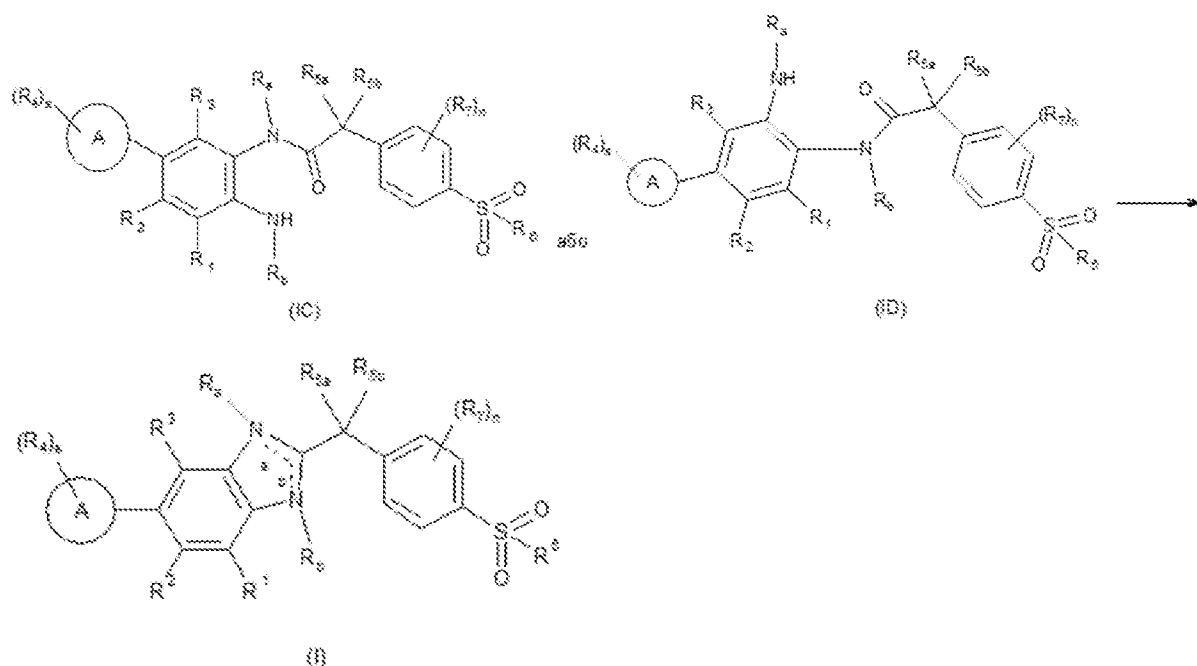
Каталізатори на основі фосфін-паладію включають, але не обмежується цим, 2-(дициклогексилфосфіно)-2,4,6-триізопропілбіфеніл, ($\pm$)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)

-1,1'-бінафтил, тріс(добензиліденацетон)діпаладій(0), діацетат паладія, [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпаладій, трифенілфосфін та тетракіс(трифенілфосфін)паладій.

Вищезазначені реакції переважно проводять у розчиннику. Розчинник, що застосовується включає, але не обмежується цим, оцтову кислоту, метанол, етанол, толуол, тетрагідрофуран, дихлорметан, петролейний ефір, етилацетат, н-гексан, диметилсульфоксид, 1,4-діоксан, воду, N,N-диметилформамід та їх суміші.

Спосіб отримання сполуки формули (I) за представленим винаходом або її таутомеру, мезомеру, рацемату, енантіомеру, діастереомеру або їх суміші, або їх фармацевтично прийнятної солі, що включає наступні стадії:

Схема 2



5

Сполука формули (IC) або формули (ID) є підданою внутрішньомолекулярній реакції у присутності кислоти отримуючи сполуку формули (I);
де:

кільце A, a, b, R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n та s є такими, як визначено у формулі (I).

10

Реагенти, що забезпечують кислі умови включають, але не обмежуються ними, оцтову кислоту, гідробромід піридину, трифтороцтову кислоту, мурашину кислоту, хлороводневу кислоту, сірчану кислоту та метансульфову кислоту, переважно гідробромід піридину або хлороводневу кислоту.

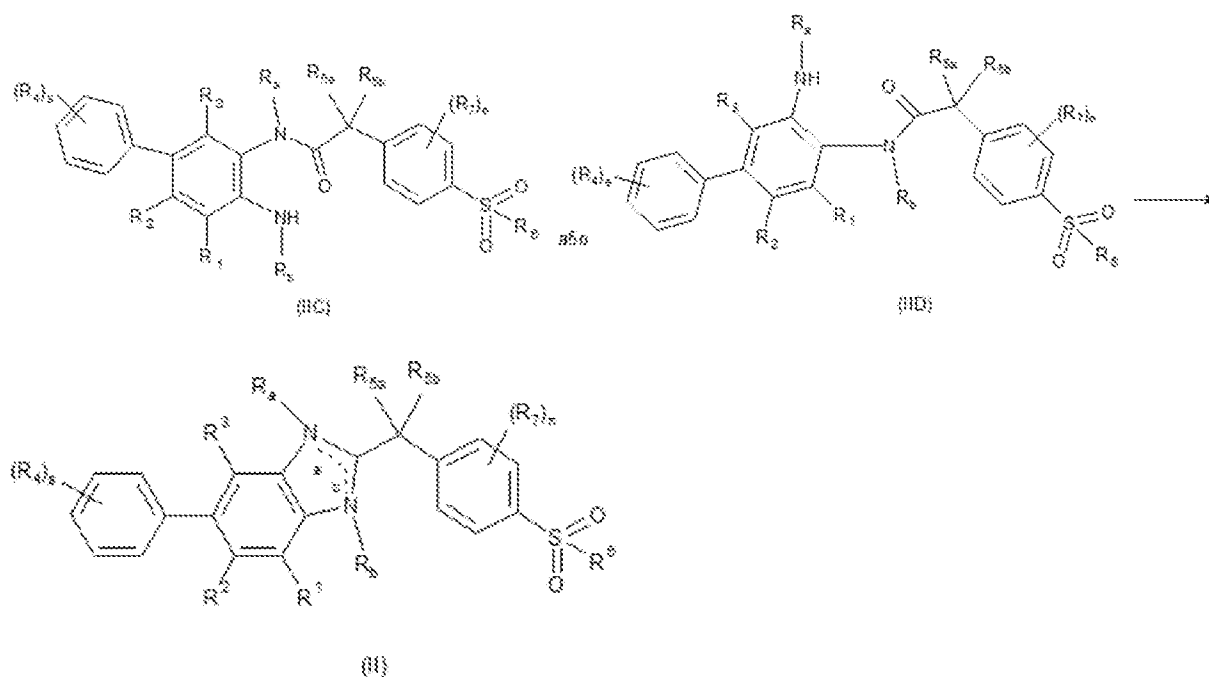
15

Вищезазначені реакції переважно проводять у розчиннику. Розчинник, що застосовується включає, але не обмежується цим, оцтову кислоту, метанол, етанол, толуол, тетрагідрофуран, дихлорметан, петролейний ефір, етилацетат, н-гексан, диметилсульфоксид, 1,4-діоксан, воду, N,N-диметилформамід та їх суміші.

20

Спосіб отримання сполуки формули (I) за представленим винаходом або її таутомеру, мезомеру, рацемату, енантіомеру, діастереомеру або їх суміші, або їх фармацевтично прийнятної солі, що включає наступні стадії:

Схема 3



5

Сполука формули (IIC) або формули (IID) є підданою внутрішньомолекулярній реакції у присутності кислоти отримуючи сполуку формули (II);
 де:

---a--- , ---b--- , R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n та s є такими, як визначено у формулі (II).

10

Реагенти, що забезпечують кислі умови включають, але не обмежуються ними, оцтову кислоту, гідробромід піридину, трифтороцтову кислоту, мурашину кислоту, хлороводневу кислоту, сірчану кислоту та метансульфонову кислоту, переважно гідробромід піридину або хлороводневу кислоту.

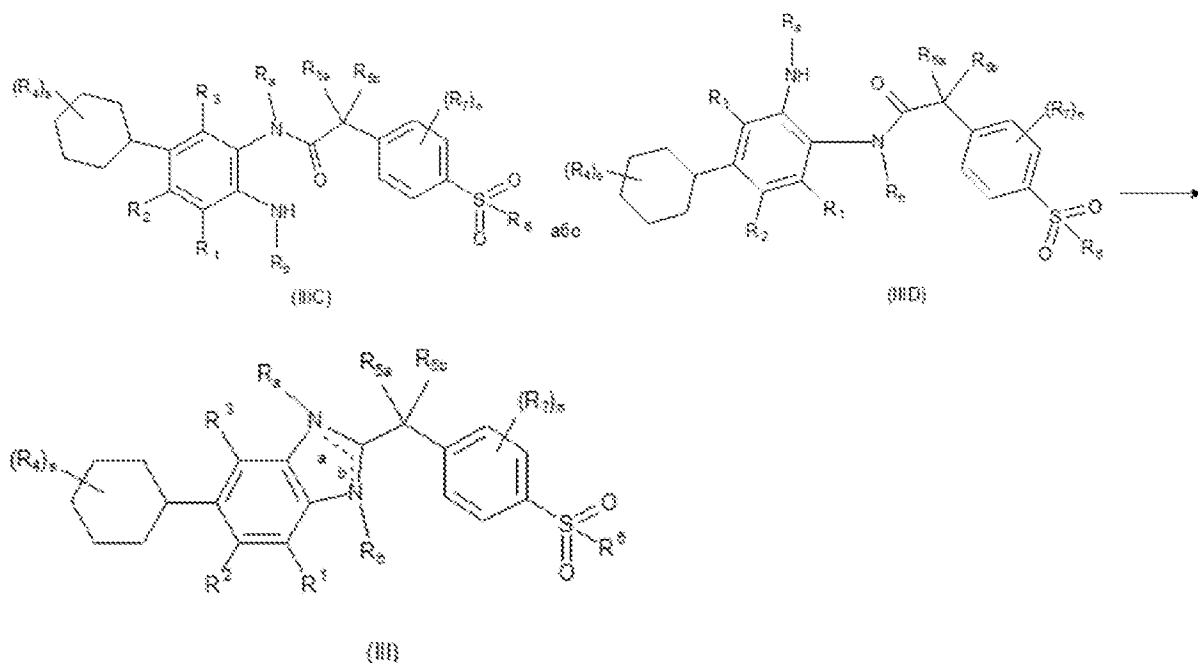
15

Вищезазначені реакції переважно проводять у розчиннику. Розчинник, що застосовується включає, але не обмежується цим, оцтову кислоту, метанол, етанол, толуол, тетрагідрофуран, дихлорметан, петролейний ефір, етилацетат, н-гексан, диметилсульфоксид, 1,4-діоксан, воду, N,N-диметилформамід та їх суміші.

20

Спосіб отримання сполуки формули (II) за представленим винаходом або її таутомеру, мезомеру, рацемату, енантіомеру, діастереомеру або їх суміші, або їх фармацевтично прийнятної солі, що включає наступні стадії:

Схема 3



5

Сполука формули (IIC) або формули (IID) є підданою внутрішньомолекулярній реакції у присутності кислоти отримуючи сполуку формули (II);

де:

a, b, R_a , R_b , $R_1 \sim R_4$, R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , n та s є такими, як визначено у формулі (II).

10

Реагенти, що забезпечують кислі умови включають, але не обмежуються ними, оцтову кислоту, гідробромід піридину, трифтороцтову кислоту, мурашину кислоту, хлороводневу кислоту, сірчану кислоту та метансульфову кислоту, переважно гідробромід піридину або хлороводневу кислоту.

15

Вищезазначені реакції переважно проводять у розчиннику. Розчинник, що застосовується включає, але не обмежується цим, оцтову кислоту, метанол, етанол, толуол, тетрагідрофуран, дихлорметан, петролейний ефір, етилацетат, н-гексан, диметилсульфоксид, 1,4-діоксан, воду, N,N-диметилформамід та їх суміші.

Далі представлений винахід буде описаний за допомогою наступних прикладів, але зазначені приклади не слід розглядати як такі, що обмежують обсяг винаходу.

20

(1) ПРИКЛАДИ

Структури сполук були ідентифіковані за допомогою ядерного магнітного резонансу (ЯМР) та/або мас-спектрометрії (МС). ЯМР визначали за допомогою Bruker AVANCE-400 або AVANCE III 500. Розчинниками є дейтерований диметилсульфоксид (DMSO- d_6), дейтерований хлорформ (CDCl₃) та дейтерований метанол (CD₃OD) з тетраметилсіланом (TMS) як внутрішній стандарт.

25

Хімічні ЯМР зсуви (δ) є наведеними у 10⁻⁶ (м.ч). Високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) визначалася на рідинному хроматографічному спектрометрі високого тиску Agilent 1200DAD (хроматографічна колонка Sunfire C18 150 × 4,6 мм) та на рідинному хроматографічному спектрометрі Waters 2695-2996 (хроматографічна колонка Gemini C18 150 × 4,6 мм).

30

Хіральну високоєфективну рідинну хроматографію (ВЕРХ) визначали на LC-10A vp (Shimadzu) або SFC-аналітичний (Berger Instruments Inc.).

МС визначали за допомогою рідинної хроматографії-мас-спектрометра SHIMADZU (ESI) (виробник: Shimadzu, тип: LC-20AD, LCMC-2020).

35

Відомі вихідні матеріали, за представленим винаходом, були отримані за стандартними способами синтезу в даній галузі техніки, або придбані у Aldrich Chemical Company, Fisher Scientific або Combi-Blocks тощо.

Якщо не зазначено інше, реакції були проведеними в атмосфері азоту або в атмосфері аргону.

Термін «атмосфера азоту» або «атмосфера аргону» означають, що реакційна колба була

оснащена 1-літровим балоном з азотом або аргоном.

Термін «атмосфера водню» означає, що реакційна колба була оснащена 1-літровим балоном з воднем.

Якщо не зазначено інше, температура реакції в реакціях стосується кімнатної температури, та діапазон температури був від 20 °C до 30 °C.

Процес реакції контролювали за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ), та система проявляючих розчинників включає: А: дихлорметан та метанол, В: гексан та етилацетат. Співвідношення об'ємів розчинника регулювали відповідно до полярності сполук. Система елювання для очищення сполук за допомогою колонкової хроматографії, тонкошарової хроматографії та приладу для швидкого приготування CombiFlash flash включає: А: дихлорметан та метанол, В: гексан та етилацетат. Співвідношення об'єму розчинника регулювали відповідно до полярності сполук, та іноді додавали невелику кількість основного реагенту, такого як аміак, або кислотного реагенту, такого як оцтова кислота.

Кінцеві сполуки очищували за допомогою препаративної HPLC Shimadzu (LC-20AD, SPD20A) (колонка Phenomenex Gemini-NX 5uM C18 21,2 × 100 мм) з системою елювання: С: 0,075 % TFA у воді та 0,075 % TFA у MeOH або D: 0,075 % TFA у воді та 0,075 % TFA у CH₃CN.

Використовуються наступні скорочення:

TEA являє собою триетиламін,

DIPEA являє собою N,N-діізопропілетиламін,

EDCI являє собою N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіїмід гідроклорид,

HOBT являє собою 1-гідроксибензотріазолгідрат,

DCM являє собою дихлорметан,

HBTU являє собою O-(Бензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат,

ДМФ являє собою N,N-диметилформамід,

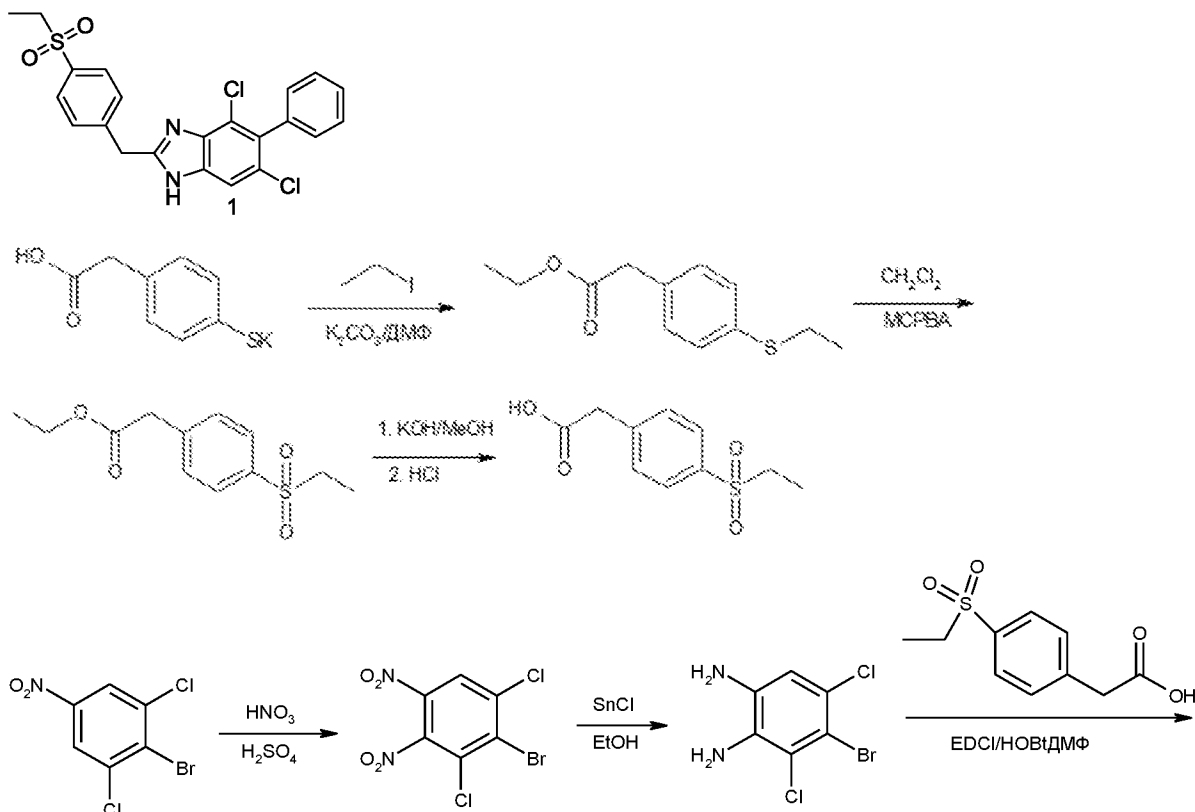
ЯМР являє собою протонний ядерний магнітний резонанс, та

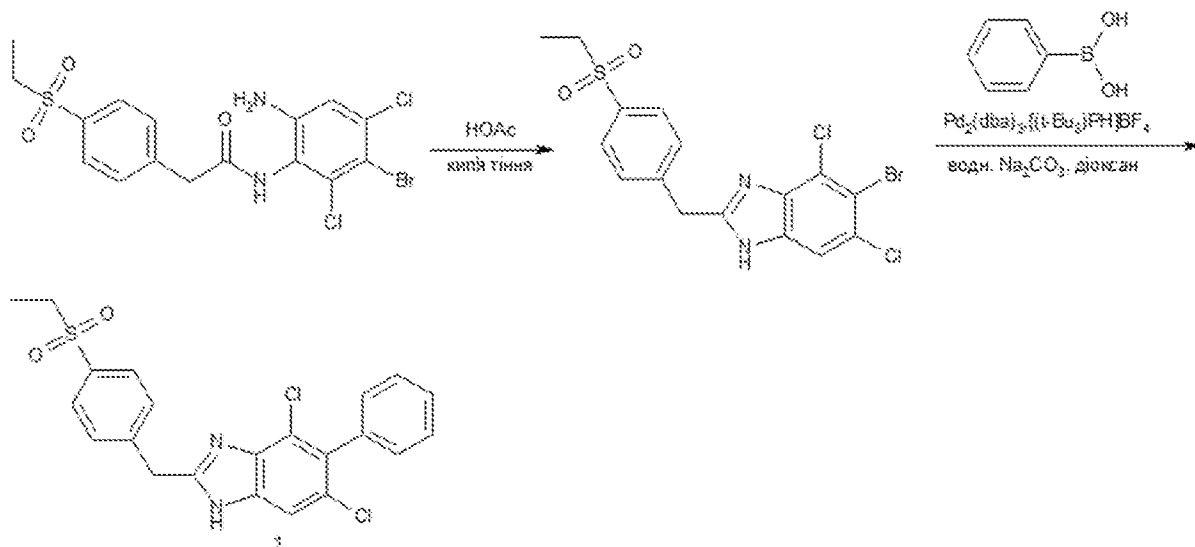
МС являє собою мас-спектрокопію, де (+) стосується позитивного режиму, який, як правило, дає поглинання M + 1 (або M + H), де M = молекулярна маса.

Преп ВЕРХ являє собою препаративну вискоєфективну рідинну хроматографію.

Приклад 1

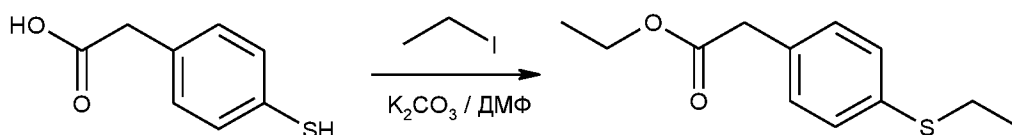
Отримання 4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-5-феніл-1H-бензо[d]імідазолу





Стадія 1. Отримання етил 2-(4-(етилтіо)феніл)ацетату

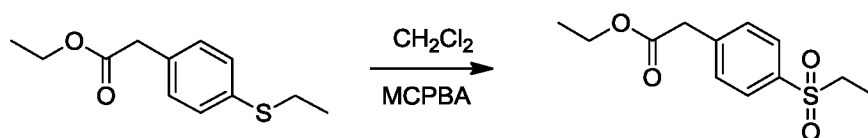
5



До розчину 2-(4-меркаптофеніл) оцтової кислоти (3,4 г, 0,02 моль) в N,N-диметилформаміді (ДМФ) (20 мл) додавали K_2CO_3 (11 г, 0,04 моль) та йодетан (6,4 г, 0,06 моль). Реакційну суміш перемішували при КТ. Через 2,5 години вихідний матеріал був повністю витрачений. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом (30 мл) та водою (30 мл). Органічну фазу промивали водою (30 мл) та сольовим розчином (20 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з отриманням бажаного продукту етил[4-(етилтіо)феніл]ацетат (3,6 г, 80 %) у вигляді блідо жовтої твердої речовини, МС (+) ES: 225 (M + H)⁺.

15

Стадія 2. Отримання етил 2-(4-(етилсульфоніл)феніл)ацетату

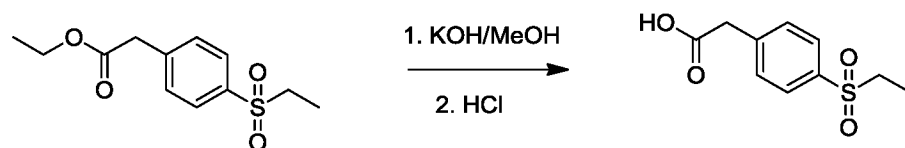


До круглодонної колби об'ємом 250 мл додавали етил 2-(4-(етилтіо)феніл)ацетат (5,5 г, 0,0245 моль) та дихлорметан (82,5 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С. До тієї ж колби додавали м-хлорпербензойну кислоту (12,6 г, 0,073 моль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Отриману суспензію фільтрували через подушку з циліту. Фільтрат промивали водою. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, потім соляним розчином та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випарювали при зниженому тиску, для отримання неочищеного продукту. Неочищений продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з гексаном/етилацетатом з отриманням названої сполуки у вигляді олії, яка затвердіває при стоянні (4,7 г, 75 %), МС (+) ES: 257 (M+H)⁺.

25

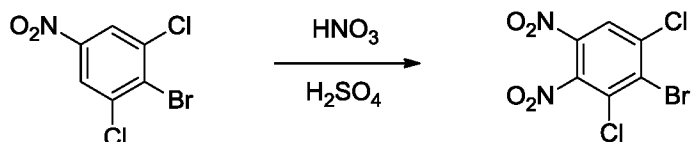
Стадія 3. Отримання 2-(4-(етилсульфоніл)феніл)оцтової кислоти

30



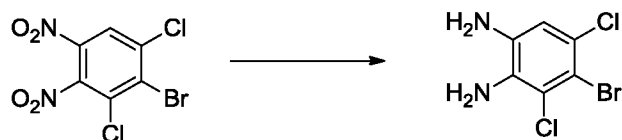
До 50 мл круглодонної колби додавали етил 2-(4-(етилсульфоніл)феніл)ацетат (2,56 г, 0,01 моль) та етанол (18 мл). До тієї ж колби додавали розчин гідроксиду натрію у воді (1,42 г, 0,0355 моль у 18 мл води). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Леткі компоненти випаровували при зниженому тиску. Залишок підкислювали 1N HCl до pH 5,0 та екстрагували етилацетатом (15 мл X3). Органічний шар відокремлювали та об'єднували, промивали соляним розчином та сушили над сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку у вигляді безбарвної олії, яка затвердіває при (2,0 г, 85 %), МС (+) ES: 229 (M+H)⁺.

Стадія 4. Отримання 2-бром-1,3-дихлор-4,5-динітробензолу



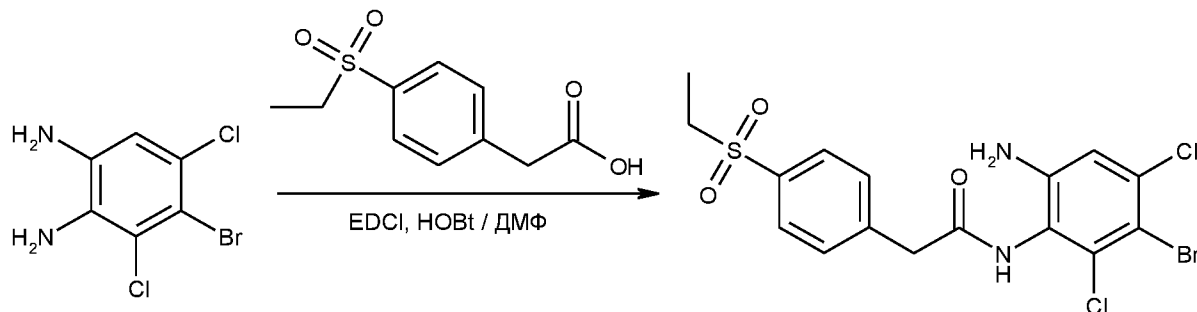
2-бром-1,3-дихлор-5-нітробензол (2,7 г, 0,01 моль) обережно додавали до заздалегідь підготовленого розчину димлячої азотної кислоти (10 мл) та концентрованої сірчаної кислоти (10 мл) при перемішуванні. Після додавання, суміш нагрівали до 50 °C на водяній бані протягом двох годин до завершення реакції (монітор LCMC). Потім суміш охолоджували та виливали на лід. Жовтий осад збирали фільтруванням, ретельно промивали водою та сушили з отриманням продукту у вигляді жовтої твердої речовини (3 г, 95 %), МС (+) ES: 314 (M+H)⁺.

Стадія 5. Отримання 4-бром-3,5-дихлорбензол-1,2-діаміну



До суміші, що перемішується AcOH (50 мл) та EtOH (100 мл) суспендували 2-бром-1,3-дихлор-4,5-динітробензол (3,1 г, 0,01 моль) та порошок заліза (4,4 г, 0,08 моль). Реакційну суміш повільно нагрівали до слабого кипіння зі зворотним холодильником та залишали перемішуватися протягом 1 години. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали диетиловий ефір (50 мл) та воду (50 мл). Розчин обережно нейтралізували додаванням твердого карбонату натрію. Органічну фазу відокремлювали, та водну фазу екстрагували етилацетатом (20 мл). Органічні фази об'єднували та промивали насиченим NaHCO₃ (2 × 30 мл), H₂O (2 × 30 мл) та соляним розчином (1 × 30 мл), потім сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували насухо при вакуумі з отриманням названої сполуки у вигляді брудно-білої твердої речовини (2,0 г, 78 %), МС (+) ES: 255 (M+H)⁺.

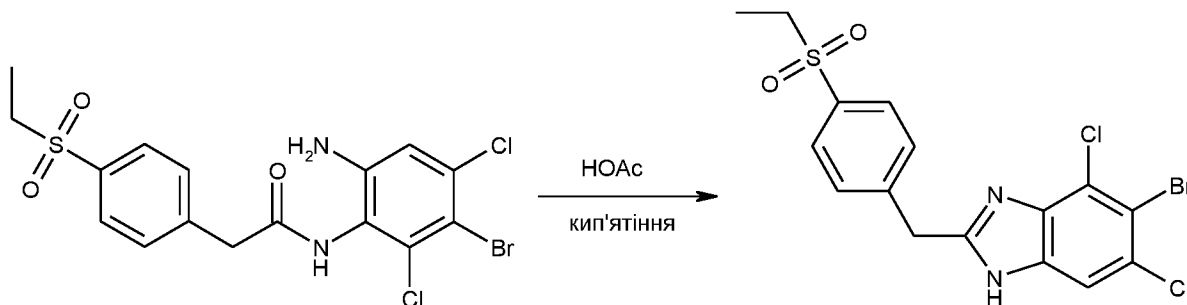
Стадія 6. Отримання N-(6-аміно-3-бром-2,4-дихлорфеніл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)ацетаміду



1-Етил-(3-(3-диметиламіно)пропіл)карбодіімід гідрохлорид (2,0 г, 0,01 моль) та бензотріазол-1-ол (1,35 г, 0,01 моль) додавали до охолодженого розчину (крижана баня) 4-бром-3,5-дихлорбензол-1,2-діаміну (2,55 г, 0,01 моль) та 2-(4-(етилсульфоніл)феніл)оцтової кислоти (стадія 3, 2,28 г, 0,01 моль) в ДМФ (10 мл), порційно, протягом 30 хв. Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 60 хв. та давали нагрітися до кімнатної температури, перемішували протягом ночі. Суміш розподіляли між водою (50 мл) та етил ацетатом (50 мл).

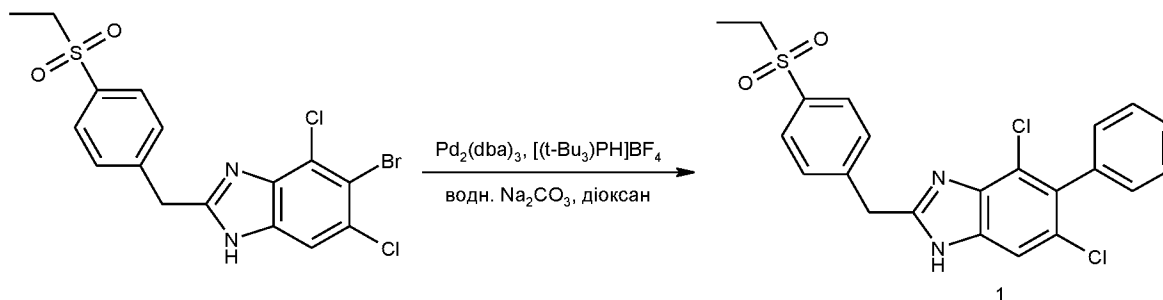
Органічну фазу відокремлювали та сушили над MgSO_4 , фільтрували. Розчинник випаровували при зниженому тиску з одержанням брудно-білої твердої речовини, яку очищували за допомогою флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом з отриманням продукту у вигляді брудно-білої твердої речовини (3,5 г, 75 %), МС (+) ES: 466 (M+H)⁺.

5 Стадія 7. Отримання 5-бром-4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-1H-бензо[d]імідазолу



10 N-(6-аміно-3-бром-2,4-дихлорфеніл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)ацетамід (стадія 6) (3,5 г, 0,0075 моль) змішували з оцтовою кислотою (25 мл), та суміш нагрівали до 100 °С протягом 4 год., охолоджували. Розчинник випарювали при зниженому тиску, та залишок розчиняли у дихлорметані та промивали насиченим бікарбонатом натрію, сушили над MgSO_4 . Зазначений продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом з отриманням продукту у вигляді білої твердої речовини (2,7 г, 80 %), МС (+) ES: 448 (M+H)⁺.

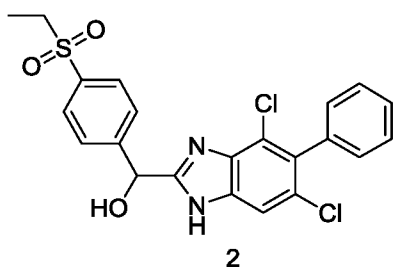
15 Стадія 8. Отримання 4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-5-феніл-1H-бензо[d]імідазолу



20 Суміш 5-бром-4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-1H-бензо[d]імідазолу (стадія 7) (448 мг, 1 ммоль), фенілборонової кислоти (363 мг, 3 ммоль), тріс-(дібензиліденацетон)дипаладію (0) (60 мг), три(трет-бутил) фосфон тетрафторборонату (60 мг) та карбонат натрію (розчин 2M) в 1,4-діоксані (3 мл) дегазували, герметично закривали та нагрівали до 100 °С при мікрохвильовому опроміненні протягом 1 год. Леткі розчинники видаляли при зниженому тиску. Залишок безпосередньо завантажували в твердий картридж ISCO та продували гексаном/етилацетатом з отриманням 320 мг білого твердого продукту (72 % вихід), МС (+) ES: 445 (M+H)⁺.

Приклад 2

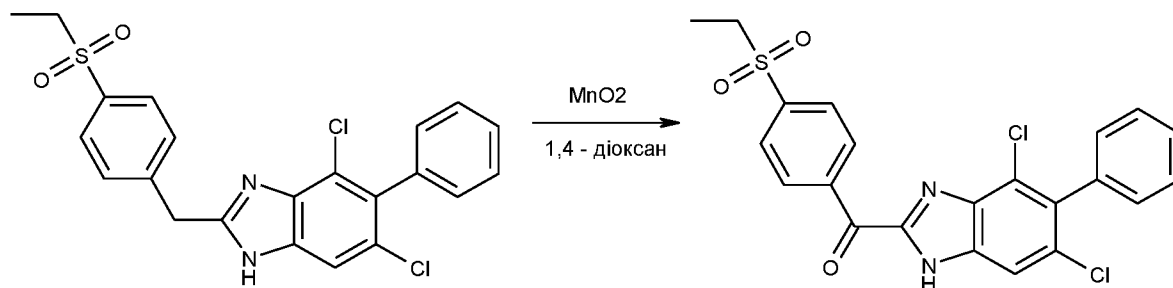
Отримання (4,6-дихлор-5-феніл-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метанолу



30

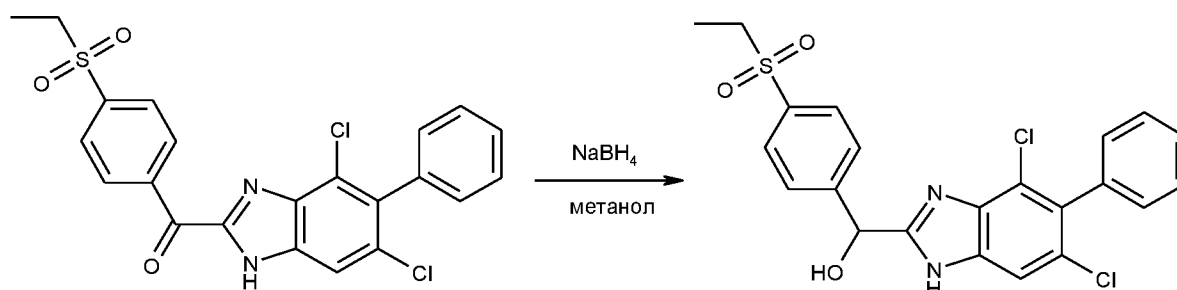
Стадія 1. Отримання (етилсульфоніл)феніл)метанолу

(4,6-дихлор-5-феніл-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-



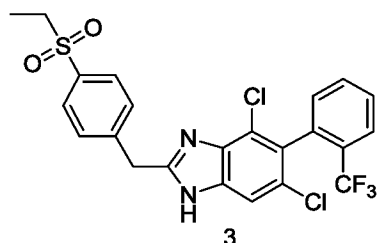
4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-5-феніл-1H-бензо[d]імідазол (приклад 1) (4,5 мг, 0,01 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (0,5 мл), MnO_2 (5 мг, 0,058 ммоль) додавали при кімнатній температурі. Суміш перемішували та нагрівали до 60 °C протягом 60 хв. до завершення (монітор LCMS). Після охолодження тверду речовину відфільтровували та продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом з отриманням білої твердої речовини. (4 мг. 87 %), МС (+) ES: 459 (M+H)⁺.

Стадія 2. Отримання (4,6-дихлор-5-феніл-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метанолу



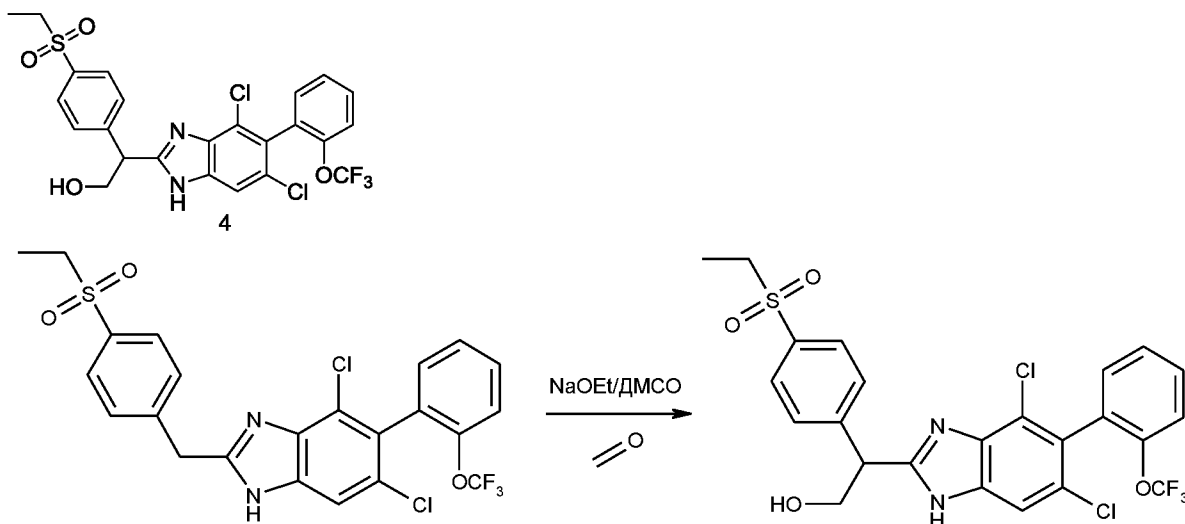
(4,6-дихлор-5-феніл-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метанон (приклад 3, стадія 1) (4 мг, 0,0087 ммоль) розчиняли у метанолі (0,5 мл), додавали боргідрид натрію (1,6 мг, 0,044 ммоль) та суміш перемішували протягом 30 хв. до завершення. Продукт очищували за допомогою преп. HPLC з системою елювання C, отримуючи білу тверду речовину (3,3 мг, 82 %), МС (+) ES: 461 (M+H)⁺.

Приклад 3
Отримання 4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметил)феніл)-1H-бензо[d]імідазолу



Відповідно до шляху синтезування прикладу 1, вихідний матеріал, фенілборонову кислоту на стадії 8, замінювали 2-трифторметилфенілбороновою кислотою, відповідно, названу сполуку отримували у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 513 (M+H)⁺.

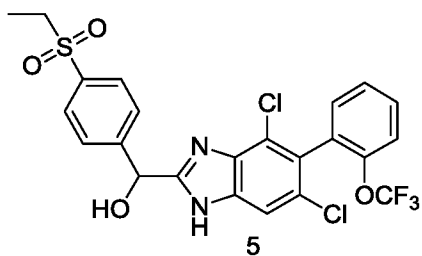
Приклад 4
Отримання 2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанолу



4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол (5,3 мг, 0,01 ммоль) розчиняли у 0,1 мл безводного ДМСО, параформіальдегід (0,6 мг, 0,02 ммоль) додавали при перемішуванні з подальшим додаванням порошкового етилат натрію (1,2 мг, 0,02 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 60 хв. Суміш обробляли невеликою кількістю розведеної НСІ та очищували безпосередньо за допомогою преп.НPLC з системою елювання С з отриманням продукту у вигляді білої твердої речовини (3,8 мг, 70 % вихід), МС (+) ES: 559 (M+H)⁺.

Приклад 5

Отримання (4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-(4-(етилсульфоніл)феніл)метанолу

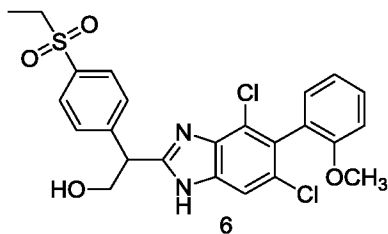


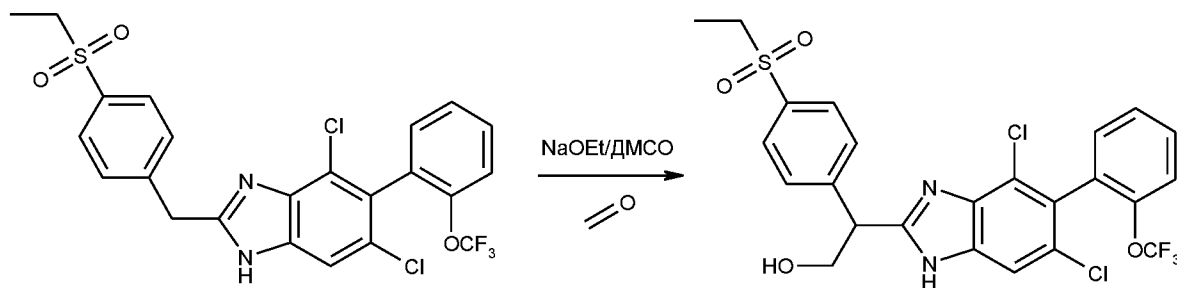
15

Зазначений продукт, по суті, був отриманий за тим самим способом, що і в прикладі 2, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 545 (M+H)⁺.

Приклад 6

Отримання 2-(4,6-дихлор-5-(2-метоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанолу

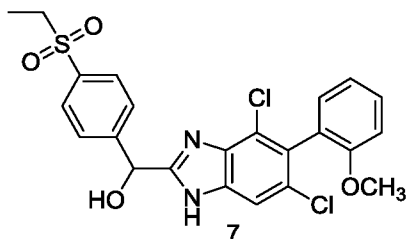




Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 4, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 505 (M+H)⁺.

Приклад 7

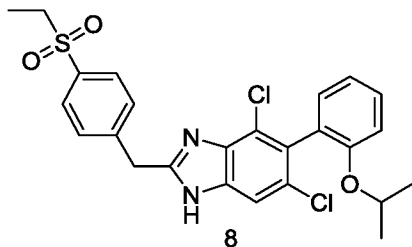
Отримання (4,6-дихлор-5-(2-метоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метанолу



Зазначений продукт, по суті, був отриманий за тим самим способом, що і в прикладі 2, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 491 (M+H)⁺.

Приклад 8

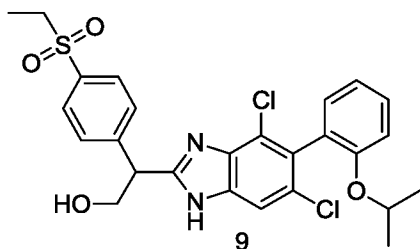
Отримання 4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-5-(2-ізопропоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазолу



Зазначена сполука, по суті, була отримана з використанням того ж об'єму, що і в прикладі 1, за винятком використання 2-ізопропілоксифенілборонової кислоти замість фенілборонової кислоти на стадії 8, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 503 (M+H)⁺.

Приклад 9

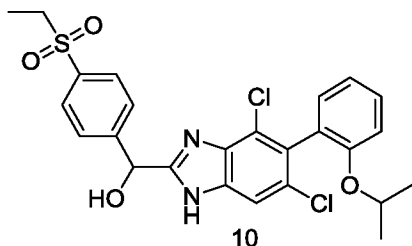
Отримання 2-(4,6-дихлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанолу



Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 4, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 533 (M+H)⁺.

Приклад 10
Отримання
(етилсульфоніл)феніл)метанолу

(4,6-дихлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-

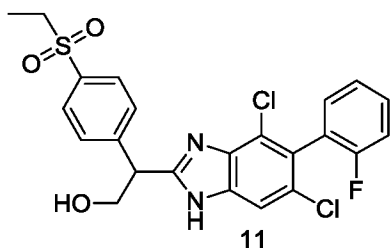


5

Зазначений продукт, по суті, був отриманий за тим самим способом, що і в прикладі 2, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС(+) ES: 519 (M+H)⁺.

Приклад 11
Отримання
(етилсульфоніл)феніл)етанолу

2-(4,6-дихлор-5-(2-фторфеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-

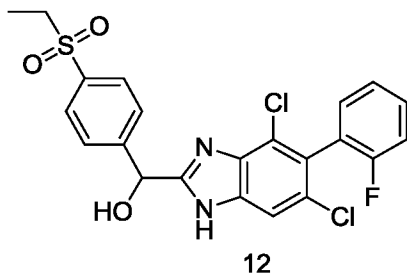


15

Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 4, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 493 (M+H)⁺.

Приклад 12
Отримання
(етилсульфоніл)феніл)метанолу

(4,6-дихлор-5-(2-фторфеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-

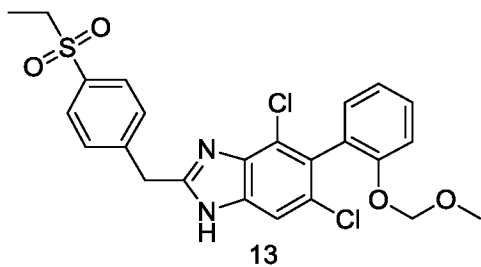


20

Зазначений продукт, по суті, був отриманий за тим самим способом, що і в прикладі 2, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 479 (M+H)⁺.

Приклад 13
Отримання
бензо[d]імідазолу

4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-5-(2-(метоксиметокси)феніл)-1H-



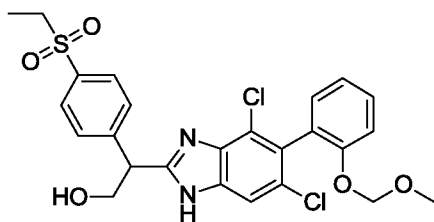
30

Зазначена сполука, по суті, була отримана з використанням того ж об'єму, що і в прикладі 1,

за винятком використання 2-метоксиметоксифенілборонової кислоти замість фенілборонової кислоти на стадії 8, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 505 (M+H)⁺.

Приклад 14

Отримання 2-(4,6-дихлор-5-(2-метоксиметоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанолу

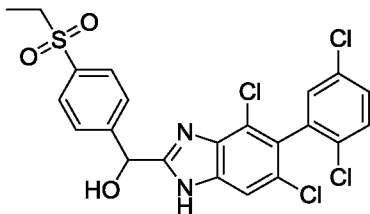


14

Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 4, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 535 (M+H)⁺.

Приклад 15

Отримання (4,6-дихлор-5-(2,5-дихлорфеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метанолу

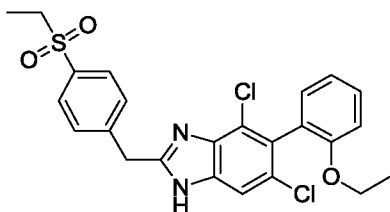


15

Зазначений продукт, по суті, був отриманий за тим самим способом, що і в прикладі 2, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 534(M+H)⁺.

Приклад 16

Отримання 4,6-дихлор-5-(2-етоксифеніл)-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-1H-бензо[d]імідазолу

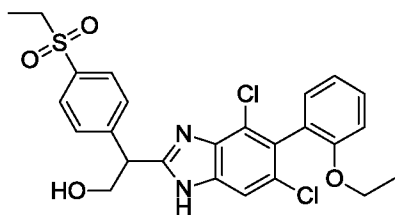


16

Зазначена сполука, по суті, була отримана з використанням того ж об'єму, що і в прикладі 1, за винятком використання 2-етоксифенілборонової кислоти замість фенілборонової кислоти на стадії 8, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 489 (M+H)⁺.

Приклад 17

Отримання 2-(4,6-дихлор-5-(2-етоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанолу

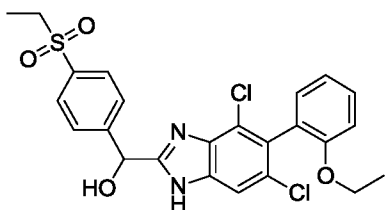


17

Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 4, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 519 (M+H)⁺.

5 Приклад 18

Отримання (4,6-дихлор-5-(2-етоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-етилсульфоніл)феніл)метанолу



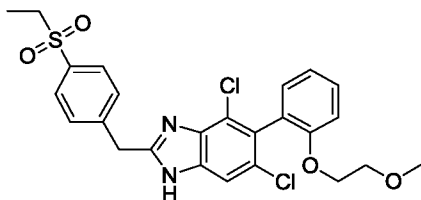
18

10

Зазначений продукт, по суті, був отриманий за тим самим способом, що і в прикладі 2, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 505 (M+H)⁺.

Приклад 19

15 Отримання 4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-5-(2-(2-метоксиетокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазолу

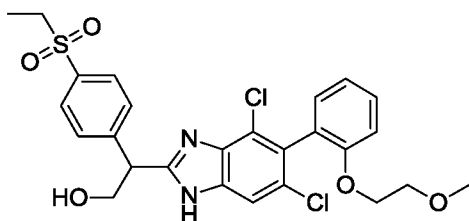


19

20 Зазначена сполука, по суті, була отримана з використанням того ж об'єму, що і в прикладі 1, за винятком використання (2-(2-метоксиетокси)феніл)боронової кислоти замість фенілборонової кислоти на стадії 8, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 519 (M+H)⁺.

Приклад 20

25 Отримання 2-(4,6-дихлор-5-(2-(2-метоксиетокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанолу

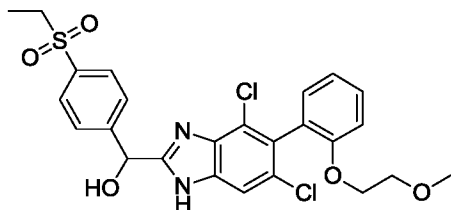


20

Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 4, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 549 (M+H)⁺.

Приклад 21

- 5 Отримання (4,6-дихлор-5-(2-(2-метоксиетокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метанолу

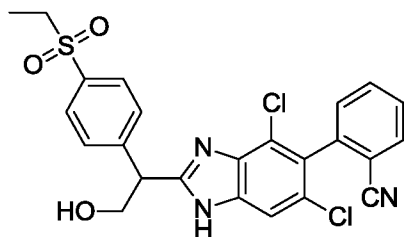


21

- 10 Зазначений продукт, по суті, був отриманий за тим самим способом, що і в прикладі 2, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 535 (M+H)⁺.

Приклад 22

- 15 Отримання 2-(4,6-дихлор-2-(1-(4-(етилсульфоніл)феніл)-2-гідроксиетил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)бензонітрилу

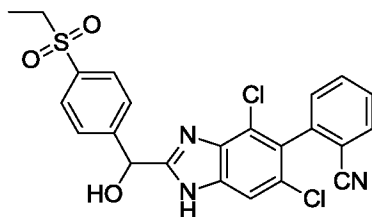


22

Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 4, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 500 (M+H)⁺.

20 Приклад 23

- Отримання 2-(4,6-дихлор-2-((4-(етилсульфоніл)феніл)(гідрокси)метил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)бензонітрилу



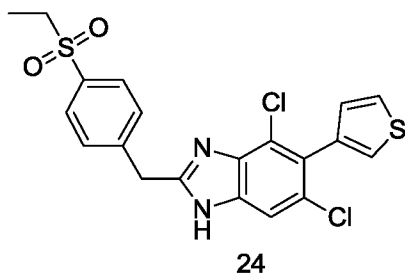
23

25

Зазначений продукт, по суті, був отриманий за тим самим способом, що і в прикладі 2, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 486 (M+H)⁺.

Приклад 24

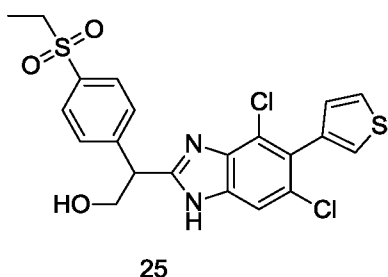
- 30 Отримання 4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-5-(тіофен-3-іл)-1H-бензо[d]імідазолу



Зазначена сполука, по суті, була отримана з використанням того ж об'єму, що і в прикладі 1, за винятком використання 3-тіофеніл боронової кислоти замість фенілборонової кислоти на стадії 8, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 451 (M+H)⁺.

Приклад 25

Отримання 2-(4,6-дихлор-5-(тіофен-3-іл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанолу

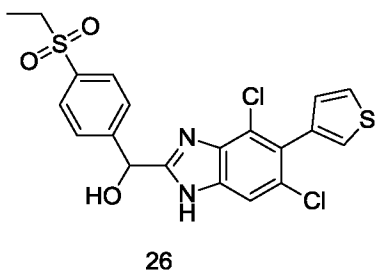


10

Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 4, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 481 (M+H)⁺.

Приклад 26

Отримання (4,6-дихлор-5-(тіофен-3-іл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-(4-(етилсульфоніл)феніл)метанолу

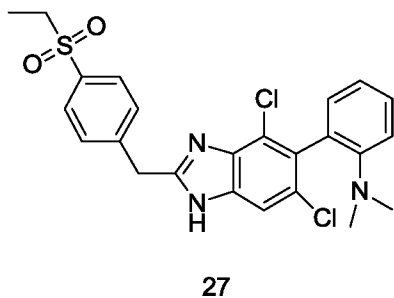


Зазначений продукт, по суті, був отриманий за тим самим способом, що і в прикладі 2, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 467 (M+H)⁺.

Приклад 27

Отримання 2-(4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-1Н-бензо[d]імідазол-5-іл)-N,N-диметиланіліну

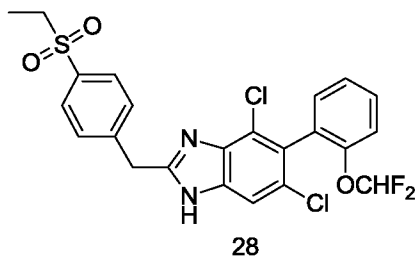
25



Зазначена сполука, по суті, була отримана з використанням того ж об'єму, що і в прикладі 1, за винятком використання (2-(диметиламіно)феніл)боронової кислоти замість фенілборонової кислоти на стадії 8, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 488 (M+H)⁺.

Приклад 28

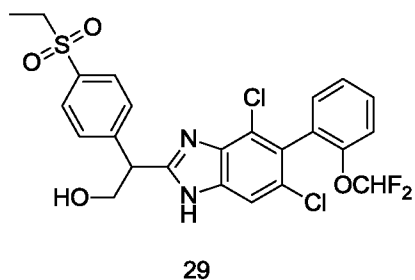
- 5 Отримання 4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-1H-бензо[d]імідазолу



- 10 Зазначена сполука, по суті, була отримана з використанням того ж об'єму, що і в прикладі 1, за винятком використання складного пінаколового ефіру 2-дифторметоксифеніл боронової кислоти замість фенілборонової кислоти на стадії 8, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 511 (M+H)⁺.

Приклад 29

- 15 Отримання 2-(4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанолу

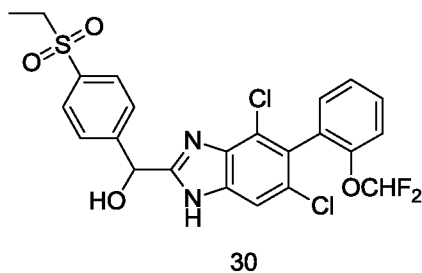


- 20 Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 4, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС(+) ES: 541 (M+H)⁺.

Приклад 30

- Отримання 4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл(4-(етилсульфоніл)феніл)метанолу

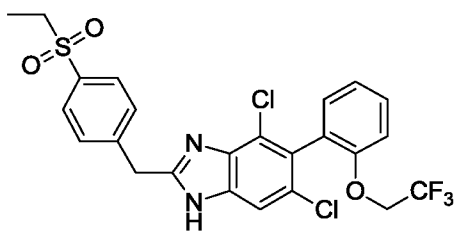
25



Зазначений продукт, по суті, був отриманий за тим самим способом, що і в прикладі 2, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 527 (M+H)⁺.

30 Приклад 31

Отримання 4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-5-(2-(2,2,2-трифторетокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазолу

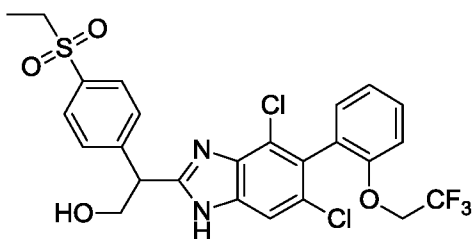


31

Зазначена сполука, по суті, була отримана з використанням того ж об'єму, що і в прикладі 1, за винятком використання 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-(2,2,2-трифторетокси)феніл)-1,3,2-діоксборолану замість фенілборонової кислоти на стадії 8, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 543 (M+H)⁺.

Приклад 32

Отримання 2-(4,6-дихлор-5-(2-(2,2,2-трифторетокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанолу

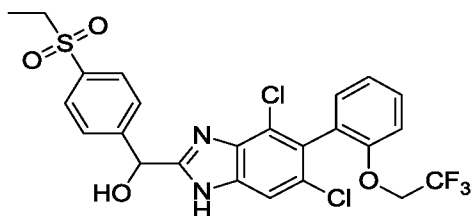


32

Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 4, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 573 (M+H)⁺.

Приклад 33

Отримання (4,6-дихлор-5-(2-(2,2,2-трифторетокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метанолу

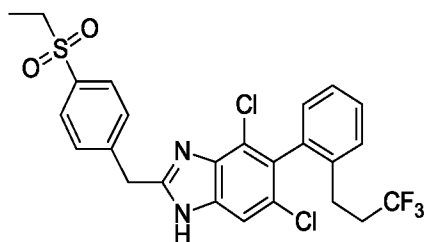


33

Зазначений продукт, по суті, був отриманий за тим самим способом, що і в прикладі 2, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 559 (M+H)⁺.

Приклад 34

Отримання 4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-5-(2-(3,3,3-трифторпропіл)феніл)-1H-бензо[d]імідазолу

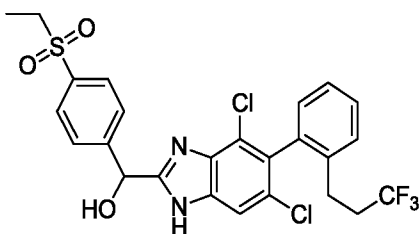


34

Зазначена сполука, по суті, була отримана з використанням того ж об'єму, що і в прикладі 1, за винятком використання 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-(3,3,3-трифторпропіл)феніл)-1,3,2-діоксборолану замість фенілборонової кислоти на стадії 8, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 541 (M+H)⁺

Приклад 35

Отримання (4,6-дихлор-5-(2-(3,3,3-трифторпропіл)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метанолу

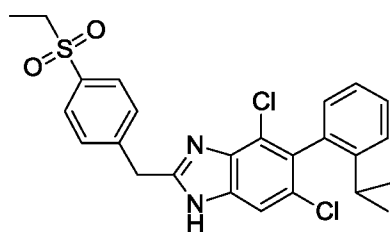


35

Зазначений продукт, по суті, був отриманий за тим самим способом, що і в прикладі 2, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 557 (M+H)⁺.

Приклад 36

Отримання 4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-5-(2-ізопропілфеніл)-1H-бензо[d]імідазолу

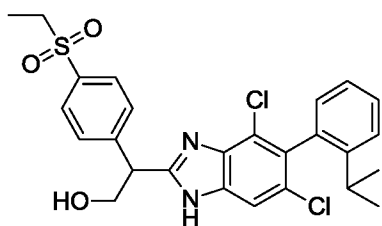


36

Зазначена сполука, по суті, була отримана з використанням того ж об'єму, що і в прикладі 1, за винятком використання 2-ізопропілфенілборонової кислоти замість фенілборонової кислоти на стадії 8, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 487 (M+H)⁺.

Приклад 37

Отримання 2-(4,6-дихлор-5-(2-ізопропілфеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанолу

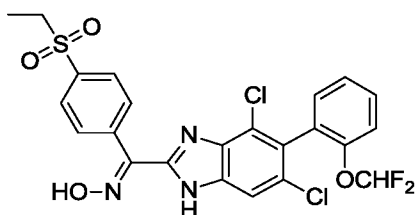


37

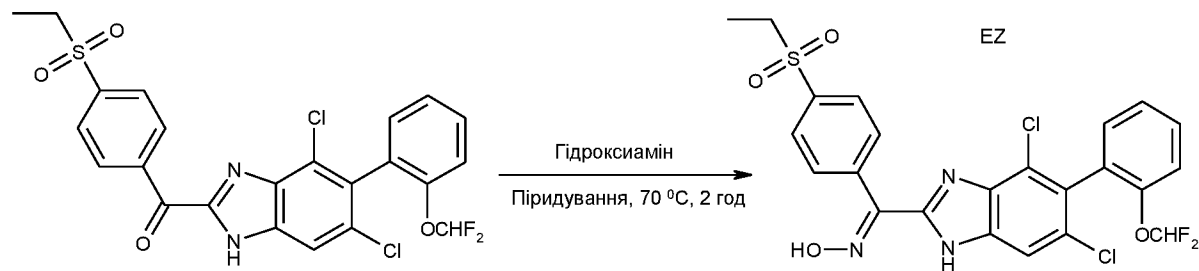
Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 4, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 517 (M+H)⁺.

5 Приклад 38

Отримання (E, Z)-(4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метаноніксу



38



10

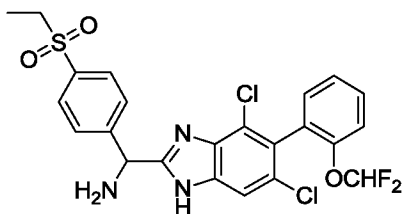
Суміш (4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл) (4- (етилсульфоніл) феніл) метанону (52 мг, 0,1 ммоль) та гідрохлориду гідроксиламіну (14 мг, 0,2 ммоль) в безводному піридині (1 мл) нагрівали до 70 °С протягом 2 год. Після охолодження, розчинник випаровували насухо при зниженому тиску. Продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини (42 мг, 78 %), МС (+) ES: 540 (M+H)⁺.

15

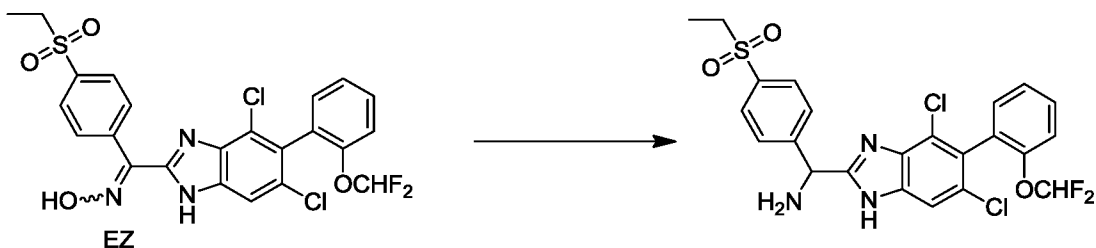
Приклад 39

Отримання (4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метанаміну

20



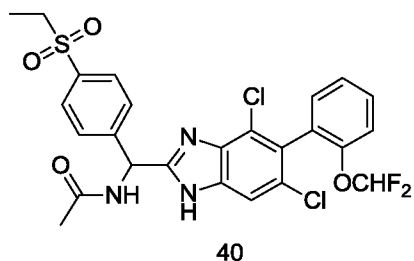
39



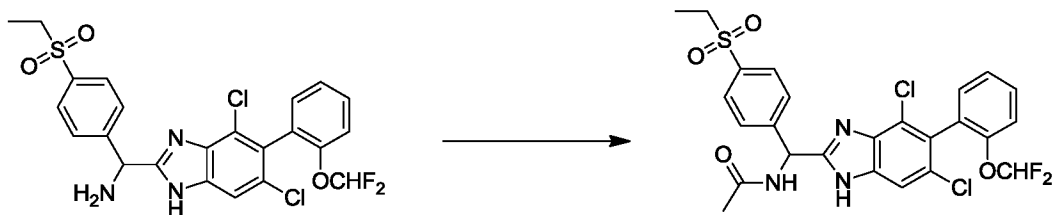
Суміш (E,Z)-(4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d] імідазол-2-іл) (4-(етилсульфоніл)феніл) метаноноксиму (42 мг, 0,078 ммоль) розчиняли у безводному ТГФ (2 мл). До зазначеного розчину додавали 1М розчин борану в ТГФ (4 мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Леткі розчинники випаровували при зниженому тиску та залишок очищували безпосередньо за допомогою Преп. HPLC з системою елювання C отримуючи білу тверду речовину (18 мг, 45 %), МС (+) ES: 526 (M+H)⁺.

Приклад 40

Отримання N-((4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метил)ацетаміду



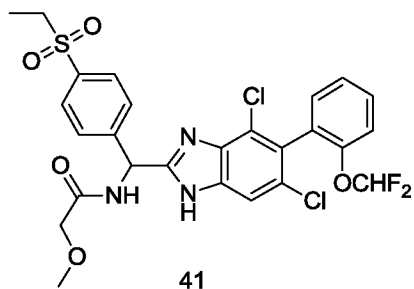
40



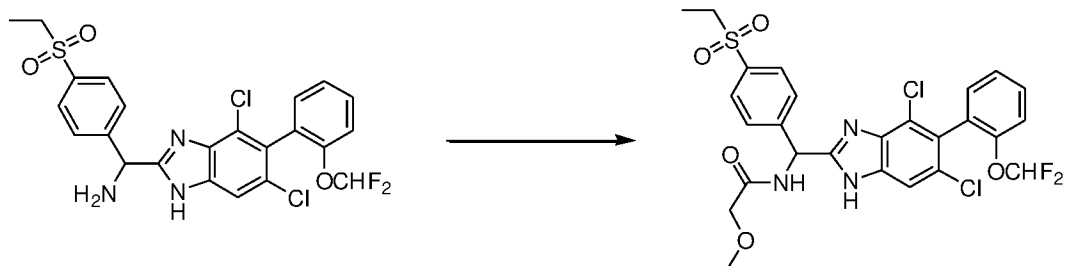
Розчин ацетилхлориду (в DCM) (1 екв.) додавали до охолодженого розчину (крижана баня) (4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл) метанаміну (приклад 39) (4 мг, 0,0076 ммоль) та триетиламіну (1 екв.) в дихлорметані (0,5 мл). Суміш перемішували протягом 30 хв. перед випаровуванням дихлорметану. Залишок відокремлювали безпосередньо за допомогою Преп HPLC з системою елювання C, отримуючи білу тверду речовину (2,6 мг, 42 %), МС (+) ES: 568 (M+H)⁺.

Приклад 41

Отримання N-((4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метил)-2-метоксіяцетаміду



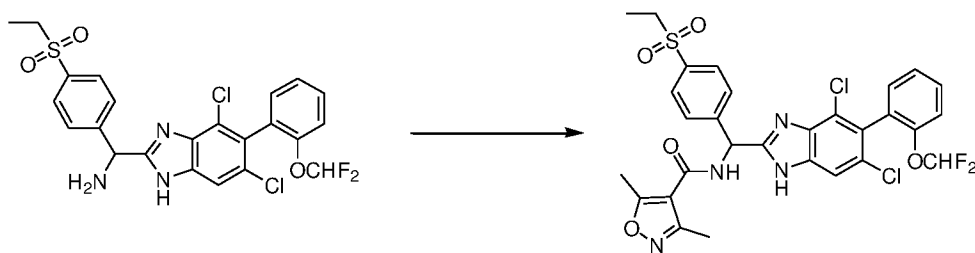
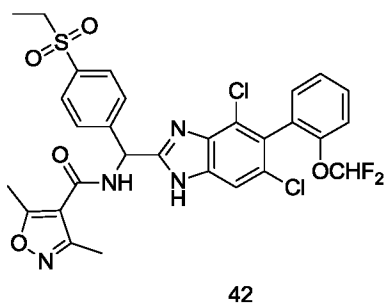
41



Спосіб аналогічний до прикладу 40, був застосований для отримання продукту у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 598 (M+H)⁺.

5 Приклад 42

Отримання N-((4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метил)-3,5-диметилізоксазол-4-карбоксаміду

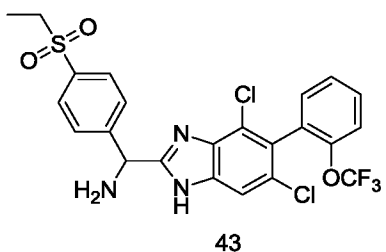


10

Спосіб аналогічний до прикладу 40, був застосований для отримання продукту у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 649 (M+H)⁺.

Приклад 43

15 Отримання (4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метанаміну

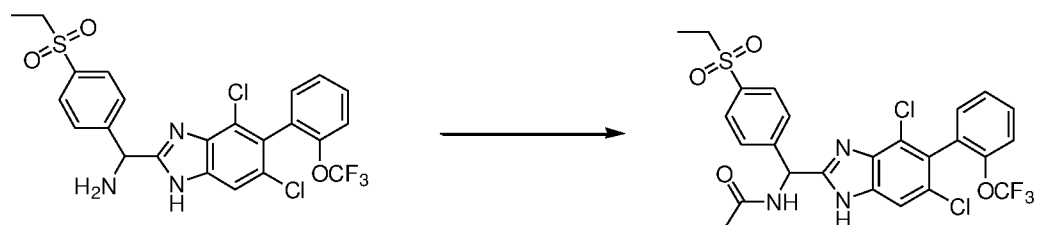
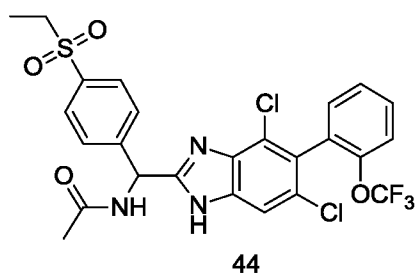


20 Спосіб аналогічний до прикладу 39, був застосований для отримання продукту у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 544 (M+H)⁺.

Приклад 44

Отримання N-((4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метил)ацетаміду

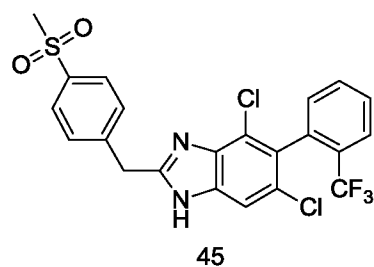
25



Спосіб аналогічний до прикладу 40, був застосований для отримання продукту у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 586 (M+H)⁺.

Приклад 45

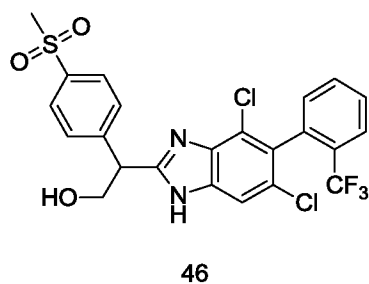
Отримання 4,6-дихлор-2-(4-(метилсульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметил)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол у



Зазначена сполука, по суті, була отримана з використанням того ж об'єму, що і в прикладі 1, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 499 (M+H)⁺.

Приклад 46

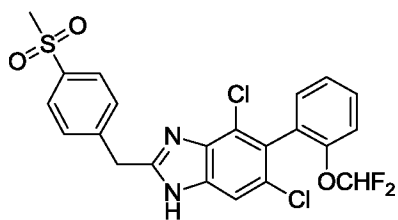
Отримання 2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметил)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(метилсульфоніл)феніл)етанолу



Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 4, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 529 (M+H)⁺.

Приклад 47

Отримання 4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-2-(4-(метилсульфоніл)бензил)-1Н-бензо[d]імідазолу

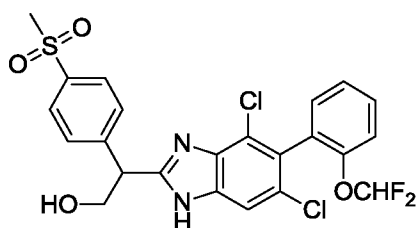


47

Зазначена сполука, по суті, була отримана з використанням того ж об'єму, що і в прикладі 28, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 497 (M+H)⁺.

5 Приклад 48

Отримання 2-(4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(метилсульфоніл)феніл)етанолу



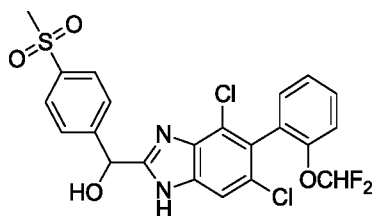
48

10

Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 29, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 527 (M+H)⁺.

Приклад 49

15 Отримання (4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(метилсульфоніл)феніл)метанолу

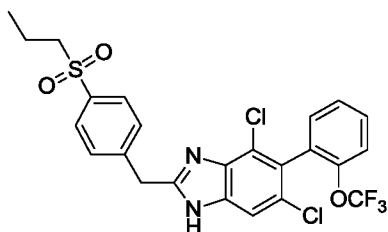


49

20 Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 30, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 513 (M+H)⁺.

Приклад 50

Отримання 4,6-дихлор-2-(4-(пропілсульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазолу



50

25

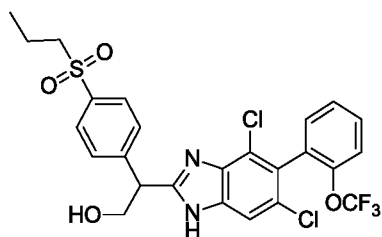
Зазначена сполука, по суті, була отримана з використанням того ж об'єму, що і в прикладі 1,

отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 543 (M+H)⁺.

Приклад 51

Отримання 2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(пропілсульфоніл)феніл)етанолу

5



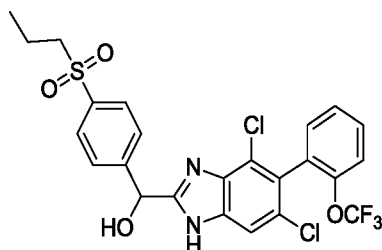
51

Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 6, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 573 (M+H)⁺.

10

Приклад 52

Отримання (4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-(4-(пропілсульфоніл)феніл)метанолу



52

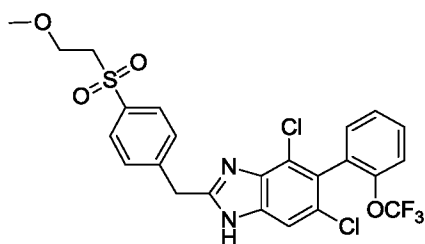
15

Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 7, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 559 (M+H)⁺.

Приклад 53

Отримання 4,6-дихлор-2-(4-((2-метоксиетил)сульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазолу

20



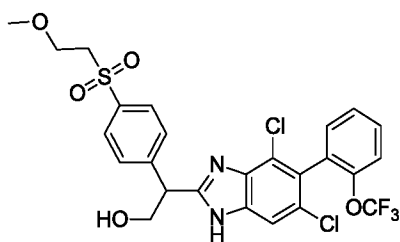
53

Зазначена сполука, по суті, була отримана з використанням того ж об'єму, що і в прикладі 1, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 559 (M+H)⁺.

25

Приклад 54

Отримання 2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-((2-метоксиетил)сульфоніл)феніл)етанолу

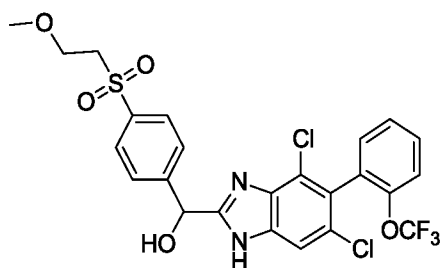


54

Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 6, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 589 (M+H)⁺.

5 Приклад 55

Отримання (4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-((2-метоксиетил)сульфоніл)феніл)метанолу



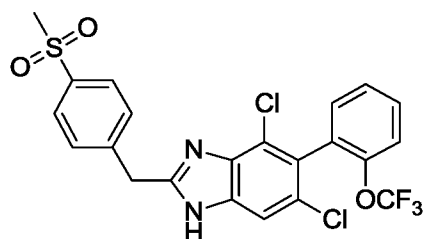
55

10

Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 7, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 575 (M+H)⁺.

Приклад 56

15 Отримання 4,6-дихлор-2-(4-(метилсульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазолу



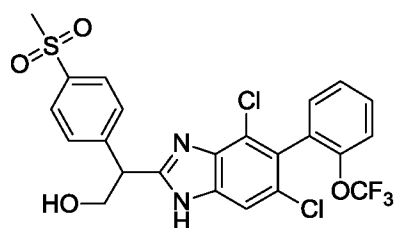
56

20

Зазначена сполука, по суті, була отримана з використанням того ж об'єму, що і в прикладі 1, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 515 (M+H)⁺.

Приклад 57

Отримання 2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(метилсульфоніл)феніл)етанолу



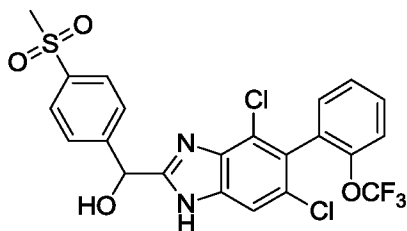
57

25

Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 6, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 545 (M+H)⁺.

Приклад 58

Отримання (4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(метилсульфоніл)феніл)метанола

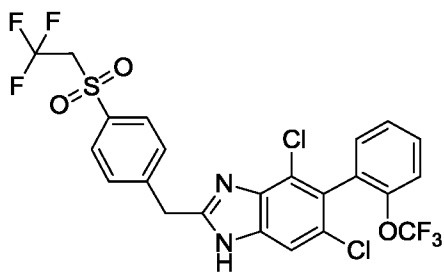


58

Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 7, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 531 (M+H)⁺.

Приклад 59

Отримання 4,6-дихлор-2-(4-((2,2,2-трифторетил)сульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазолу

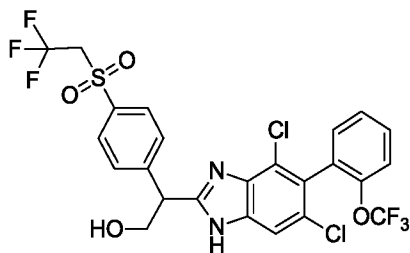


59

Зазначена сполука, по суті, була отримана з використанням того ж об'єму, що і в прикладі 1, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 583 (M+H)⁺.

Приклад 60

Отримання 2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-((2,2,2-трифторетил)сульфоніл)феніл)етанола

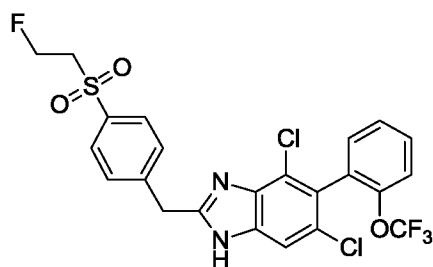


60

Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 6, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 613 (M+H)⁺.

Приклад 61

Отримання 4,6-дихлор-2-(4-((2-фторетил)сульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазолу

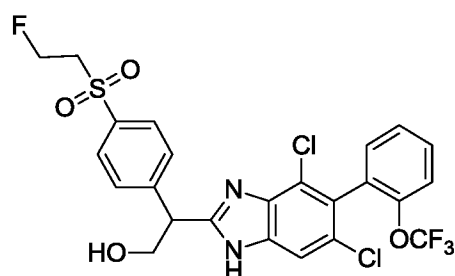


61

Зазначена сполука, по суті, була отримана з використанням того ж об'єму, що і в прикладі 1, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 547 (M+H)⁺.

5 Приклад 62

Отримання 2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-((2-фторетил)сульфоніл)феніл)етанолу



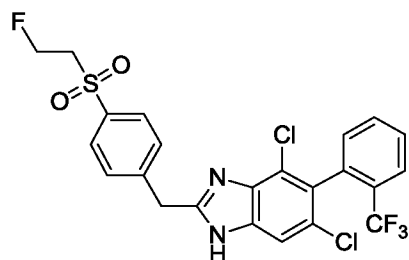
62

10

Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 4, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 577 (M+H)⁺.

Приклад 63

15 Отримання 4,6-дихлор-2-(4-((2-фторетил)сульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметил)феніл)-1H-бензо[d]імідазолу

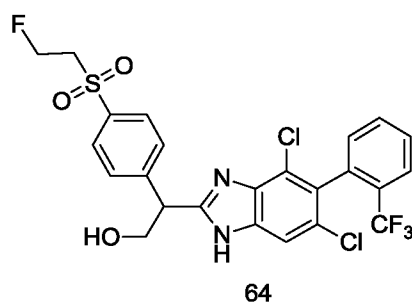


63

20 Зазначена сполука, по суті, була отримана з використанням того ж об'єму, що і в прикладі 1, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 531 (M+H)⁺.

Приклад 64

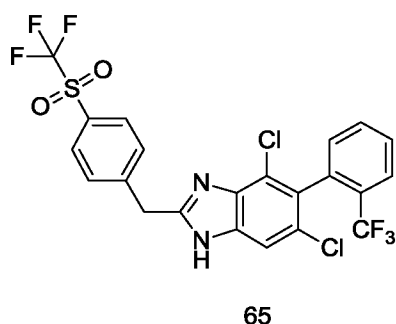
Отримання 2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметил)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-((2-фторетил)сульфоніл)феніл)етанолу



Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 4, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 561 (M+H)⁺.

5 Приклад 65

Отримання 4,6-дихлор-5-(2-(трифторметил)феніл)-2-(4-((трифторметил)сульфоніл)бензил)-1H-бензо[d]імідазолу

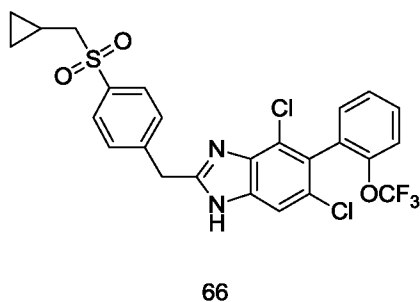


10

Зазначена сполука, по суті, була отримана з використанням того ж об'єму, що і в прикладі 1, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 553 (M+H)⁺.

Приклад 66

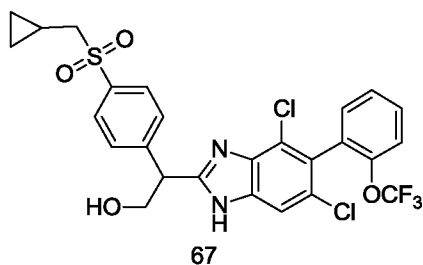
15 Отримання 4,6-дихлор-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазолу



20 Зазначена сполука, по суті, була отримана з використанням того ж об'єму, що і в прикладі 1, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 555 (M+H)⁺.

Приклад 67

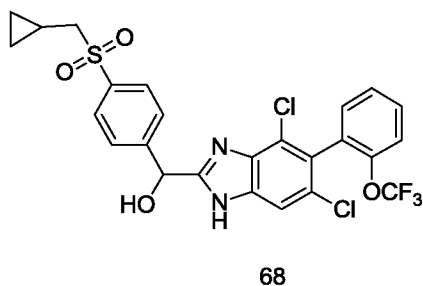
Отримання 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етанолу



Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 4, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 585 (M+H)⁺.

5 Приклад 68

Отримання (4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)метанолу

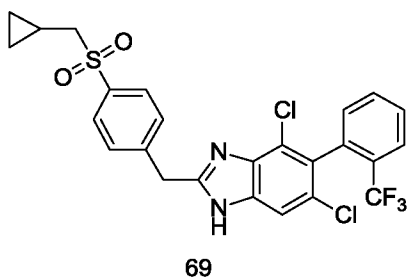


10

Зазначений продукт, по суті, був отриманий за тим самим способом, що і в прикладі 2, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 571 (M+H)⁺.

Приклад 69

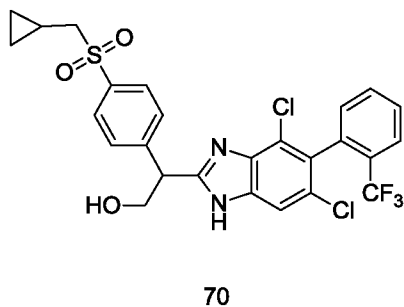
15 Отримання 4,6-дихлор-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметил)феніл)-1Н-бензо[d]імідазолу



20 Зазначена сполука, по суті, була отримана з використанням того ж об'єму, що і в прикладі 1, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 539 (M+H)⁺.

Приклад 70

Отримання 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметил)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)етанолу

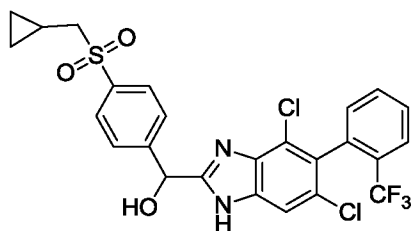


25

Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 4, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 569 (M+H)⁺.

Приклад 71

Отримання 4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметил)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метанолю

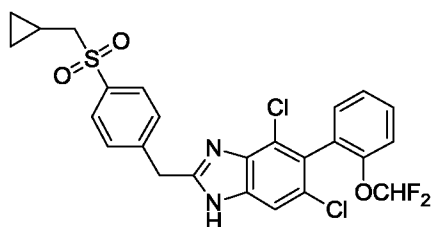


71

Зазначений продукт, по суті, був отриманий за тим самим способом, що і в прикладі 2, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 555 (M+H)⁺.

Приклад 72

Отримання 4,6-дихлор-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)бензил)-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазолу

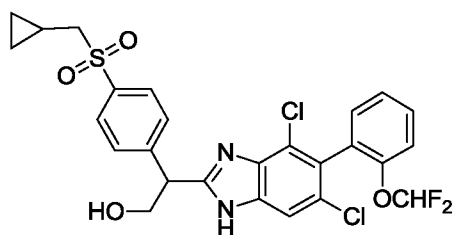


72

Зазначена сполука, по суті, була отримана з використанням того ж об'єму, що і в прикладі 1, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 537 (M+H)⁺.

Приклад 73

Отримання 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-2-(4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етанолю

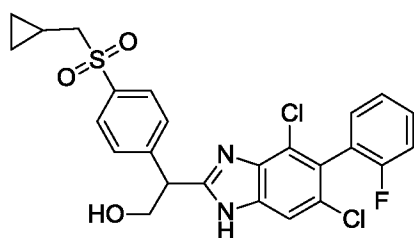


73

Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 4, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 567 (M+H)⁺.

Приклад 74

Отримання 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-2-(4,6-дихлор-5-(2-фторфеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етанолю

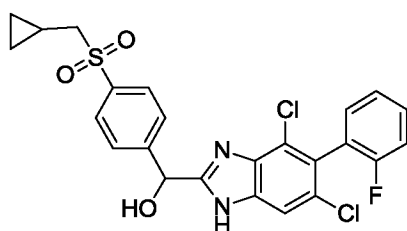


74

Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 4, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 519 (M+H)⁺.

5 Приклад 75

Отримання (4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)(4,6-дихлор-5-(2-фторфеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метанолу



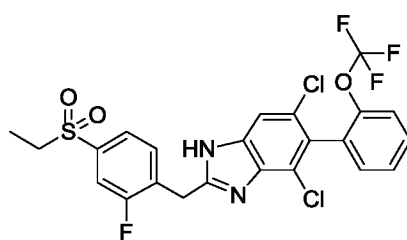
75

10

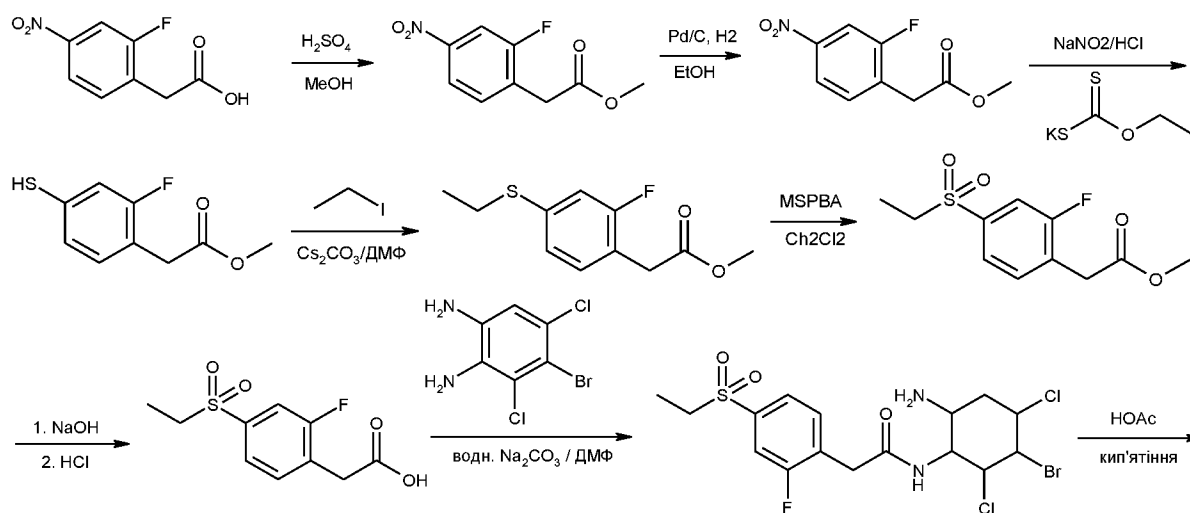
Зазначений продукт, по суті, був отриманий за тим самим способом, що і в прикладі 2, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 505 (M+H)⁺.

Приклад 76

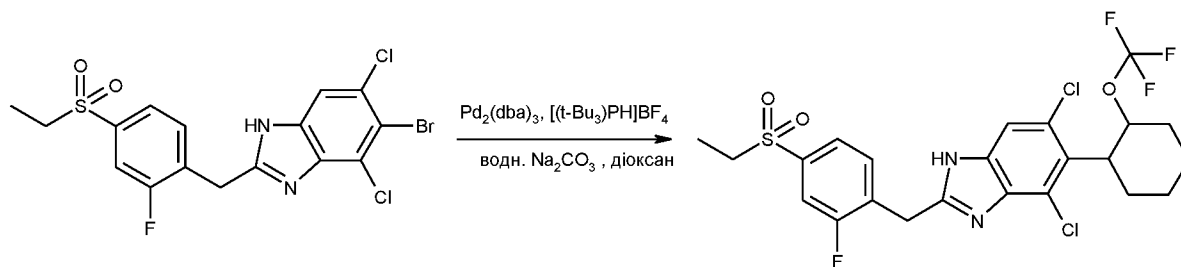
15 Отримання 4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)-2-фторбензил)-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазолу



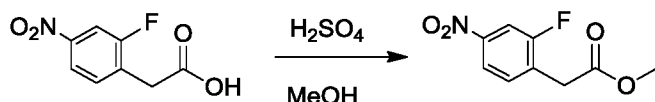
76



20



Стадія 1. Отримання метил 2-(2-фтор-4-нітрофеніл)ацетату



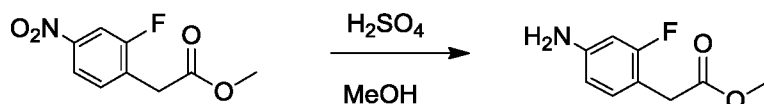
5

До 2-(2-фтор-4-нітрофеніл)оцтової кислоти (4,0 г, 0,02 моль) в метанолі (20 мл) додавали концентровану сірчану кислоту (1 мл). Розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження суміш концентрували до невеликої кількості та розподіляли між ефіром (30 мл) та водою. Ефірну фазу відокремлювали та промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (30 мл). Потім органічну фазу знову відокремлювали та промивали водою, сушили над MgSO_4 . Тверду речовину відфільтровували та випарювали розчинник, отримуючи продукт, досить чистий для наступної стадії (3,8 г, 88 %), МС (+) ЕС: 214 (M+H)⁺.

10

Стадія 2. Отримання метил 2-(4-аміно-2-фторфеніл)ацетату

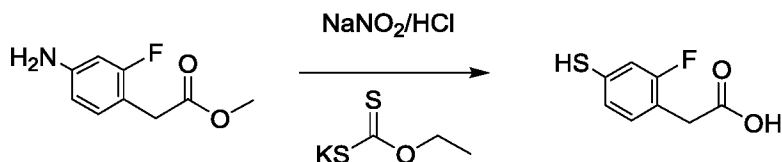
15



До круглодонної 50 мл колби додавали метил 2-(2-фтор-4-нітрофеніл) ацетат (3,8 г, 0,018 моль) та етилацетат (30 мл). До тієї ж колби додавали 10 % паладій на активованому вугіллі (0,5 г). Реакційну суміш перемішували в атмосфері газоподібного водню (з використанням міхура) протягом 5 год. Реакційну суміш фільтрували через шар цілиту. Фільтрат упарювали при зниженому тиску отримуючи названу сполуку (2,8 г, 86 %), МС (+) ЕС: 184 (M+H)⁺.

20

Стадія 3. Отримання 2-(2-фтор-4-меркаптофеніл) оцтової кислоти



25

Розчин нітриту натрію (1,06 г, 0,015 моль) в 16 мл води додавали по краплях при 0 °С до суспензії метил 2-(4-аміно-2-фторфеніл)ацетату, що перемішується (2,8 г, 0,015 моль) у 50 мл води та 3,8 мл концентрованої хлороводневої кислоти. Після завершення додавання, реакційну суміш перемішували при тій самій температурі ще 60 хвилин. Потім зазначений холодний розчин солі діазонію по краплях додавали до суміші О-етил карбондітіоату калію (2,8 г) при кімнатній температурі, 50 мл води та 16 мл 2 М розчину карбонату натрію та нагрівали до 45 °С до припинення виділення газу. Суміш охолоджували до кімнатної температури і рН доводили до 1 за допомогою концентрованої хлороводневої кислоти. Змашений олією складний ефір ксантогенату екстрагували ефіром. Розчинник випарювали, одержуючи темно-червону рідину метилового складного ефіру 2-(4-(етоксикарбонотіол) тлію)-2-фторфеніл) оцтової кислоти (3,5 г), МС (+) ЕС: 288 (M+H)⁺.

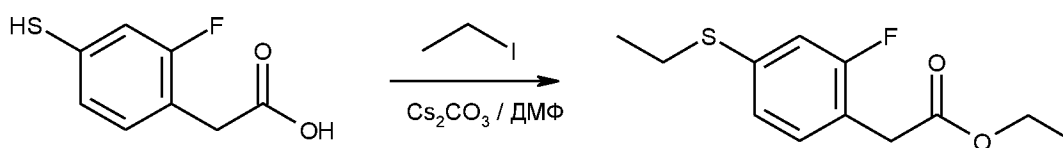
30

35

Вищезазначений олійний продукт розчиняли в етанолі (10 мл), додавали розчин КОН (1,8 г) у воді (10 мл) та суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш концентрували до невеликої кількості та підкислювали концентрованою HCl . Продукт екстрагували етилом ацетатом (10 мл x 3). Об'єднану органічну фазу сушили над MgSO_4 , тверду речовину відфільтровували. Розчинник випаровували отримуючи неочищений продукт (2,5 г, 89 %), МС (+) ЕС: 187 (M+H)⁺.

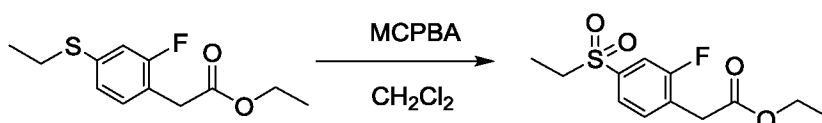
40

Стадія 4. Отримання етил 2-(4-(етилтіо)-2-фторфеніл)ацетату



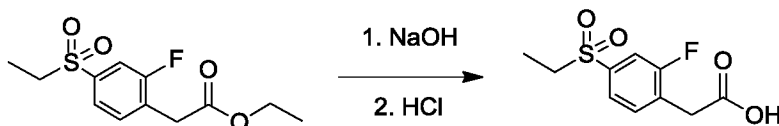
- 5 2-(2-фтор-4-меркаптофеніл)оцтову кислоту (2,5 г, 0,013 моль) розчиняли у ДМФА (25 мл) з подальшим додаванням карбонату цезію (13,0 г, 0,039 моль). Суміш перемішували протягом 10 хв., потім додавали йодетан (6 г, 0,039 моль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом (20 мл) та водою (30 мл). Органічну фазу розділяли та сушили над MgSO_4 . Тверду речовину відфільтровували та розчинник випаровували досуха. Зазначений продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом, отримуючи олію (2,8 г, 86 %), МС (+) ES: 243 (M+H)⁺.

Стадія 5. Отримання етил 2-(4-(етилсульфоніл)-2-фторфеніл)ацетату



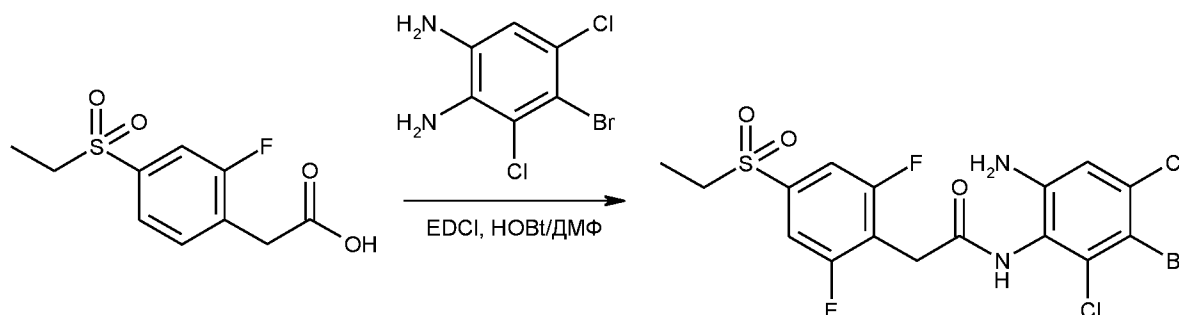
- 15 Етил 2-(4-етилтіо)-2-фторфеніл) ацетат (2,8 г, 0,012 моль) розчиняли у DCM (50 мл). Розчин охолоджували до 0 °C на крижаній бані. MCPBA (6,0 г) додавали порціями. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, та потім фільтрували для видалення твердої речовини. Фільтрат промивали нас. розчином карбонату натрію (30 мл × 2), водою (30 мл), соляним розчином (30 мл), сушили над сульфатом магнію та концентрували. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії з гексаном/етилацетатом, отримуючи цільову сполуку етил 2-(4-(етилсульфоніл)-2-фторфеніл) ацетат (2,0 г, 64 %), МС (+) ES: 275 (M+H)⁺.

Стадія 6. Отримання 2-(4-(етилсульфоніл)-2-фторфеніл)оцтової кислоти



- 25 До розчину етил 2-(4-(етилсульфоніл)-2-фторфеніл)ацетату (2,0 г, 7,3 ммоль) в етанолі (30 мл) додавали розчин NaOH (1,0 г) у воді (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Етанол видаляли при зниженому тиску та додавали 20 мл води. Водну фазу підкислювали 6 М HCl до pH = 1, та потім екстрагували етилацетатом (50 мл × 3). Об'єднані органічні фази промивали соляним розчином (50 мл), сушили над сульфатом магнію, та концентрували отримуючи олію, яка затвердіває при стоянні (1,6 г, 90 %), МС (+) ES: 247 (M+H)⁺.

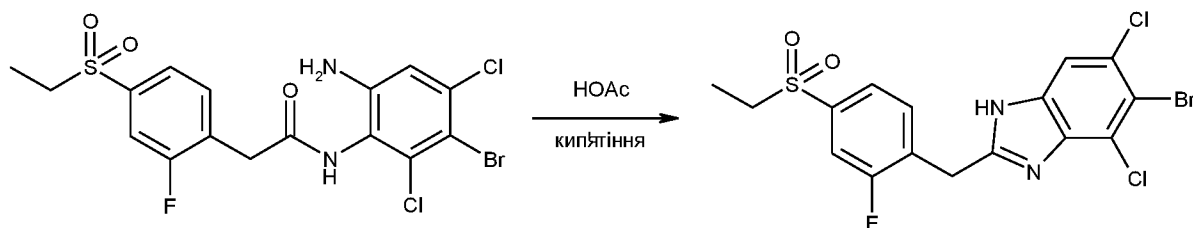
Стадія 7. Отримання N-(6-аміно-3-бром-2,4-дихлорфеніл)-2-(4-(етилсульфоніл)-2-фторфеніл)ацетаміду



- 40 1-Етил-(3-(3-диметиламіно)пропіл)-карбодііміду гідрохлорид (1,0 г, 5 ммоль) та

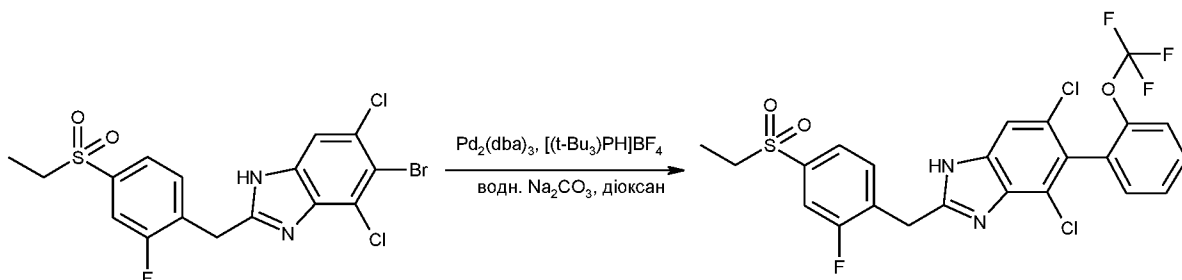
бензотріазол-1-ол (0,7 г, 5 ммоль) додавали до охолодженого розчину (крижана баня) 4-бром-3,5-дихлорбензол-1,2-діаміну (1,28 г, 5 ммоль) та 2-(4-(етилсульфоніл)-2-фторфеніл)оцтової кислоти (приклад 93, стадія 6, 1,23 г, 5 ммоль) в ДМФ (10 мл) порціями. Після завершення додавання суміш перемішували протягом 60 хв. та давали нагрітисся до кімнатної температури, перемішували протягом ночі. Суміш розподіляли між водою (50 мл) та етилацетатом (50 мл). Органічну фазу розділяли та сушили над MgSO_4 , фільтрували. Розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи брудно-білу тверду речовину, яку очищували за допомогою флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом отримуючи продукту у вигляді твердої речовини (1,7 г, 70 %), МС (+) ES: 484 (M+H)⁺.

Стадія 8. Отримання 5-бром-4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]імідазолу



N-(6-аміно-3-бром-2,4-дихлорфеніл)-2-(4-(етилсульфоніл)-2-фторфеніл)ацетамід (стадія 7) (1,7 г, 3,5 ммоль) змішували з оцтовою кислотою (10 мл) та суміш нагрівали до 100°C протягом 4 годин, охолоджували. Розчинник випаровували при зниженому тиску, та залишок розчиняли в дихлорметані та промивали насиченим бікарбонатом натрію, сушили над MgSO_4 . Зазначений продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини (1,2 г, 73 %), МС (+) ES: 466 (M+H)⁺.

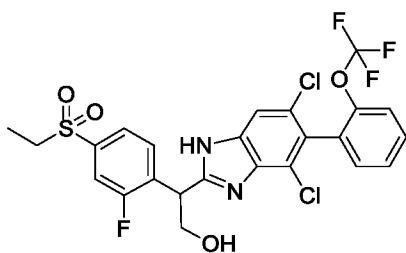
Стадія 9. Отримання 4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)-2-фторбензил)-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазолу



Суміш 5-бром-4,6-дихлор-2-(4-(етилсульфоніл)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]імідазолу (стадія 8) (47 мг, 0,1 ммоль), 2-трифторметоксифенілборонової кислоти (62 мг, 0,3 ммоль), тріс-(дібензиліденацетон)діпаладію (0) (6 мг), три(трет-бутил)фосфонію тетрафторборонату (6 мг) та карбоната натрію (2М розчин) в 1,4-діоксані (0,6 мл), дегазували та нагрівали до 100 °C при мікрохвильовому опроміненні протягом 1 год. Леткі розчинники видаляли при зниженому тиску. Залишок завантажували безпосередньо у твердий картридж ISCO та продували гексаном/етил ацетатом отримуючи білий твердий продукт (38 мг, 70 % вихід), МС (+) ES: 547 (M+H)⁺.

Приклад 77

Отримання 2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)-2-фторфеніл)етанолу

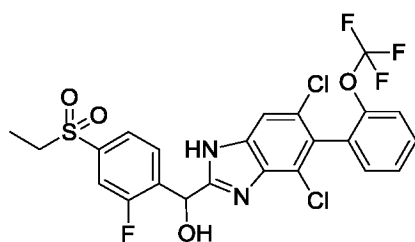


77

Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 4, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 577 (M+H)⁺.

5 Приклад 78

Отримання (4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)-2-фторфеніл)метанолу



78

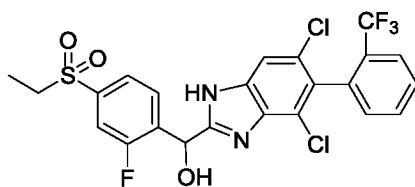
10

Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 2, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 563 (M+H)⁺.

Приклад 79

Отримання (4,6-дихлор-5-(2-(трифторметил)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)-2-фторфеніл)метанолу

15



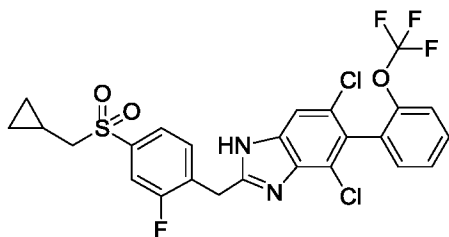
79

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 78, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 547 (M+H)⁺.

20

Приклад 80

Отримання 4,6-дихлор-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)-2-фторбензил)-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазолу



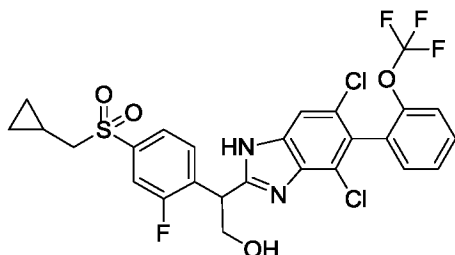
80

25

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 76, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 573 (M+H)⁺.

Приклад 81

Отримання 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)-2-фторфеніл)-2-(4,6-дихлор-5-(2-
5 (трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етанолу

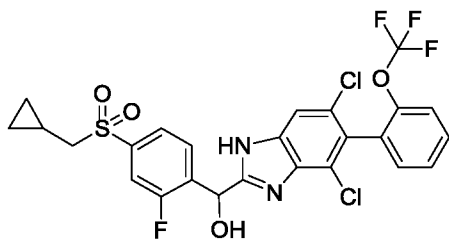


81

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 77, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 603 (M+H)⁺.

Приклад 82

Отримання (4-((циклопропілметил)сульфоніл)-2-фторфеніл)(4,6-дихлор-5-(2-
15 (трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метанолу

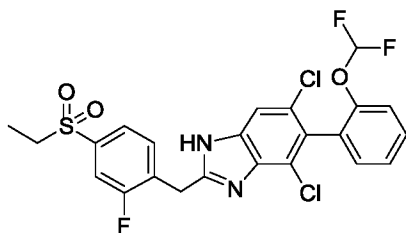


82

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 78, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 589 (M+H)⁺.

Приклад 83

Отримання 4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-2-(4-(етилсульфоніл)-2-фторбензил)-1H-
20 бензо[d]імідазолу

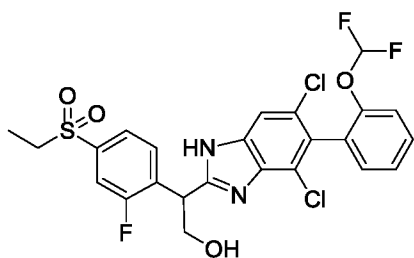


83

Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 76, з використанням 2-дифторфенілборонової кислоти замість 2-трифторметоксифенілборонової кислоти на стадії 9 отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 529 (M+H)⁺.

Приклад 84

Отримання 2-(4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-
30 (етилсульфоніл)-2-фторфеніл)етанолу

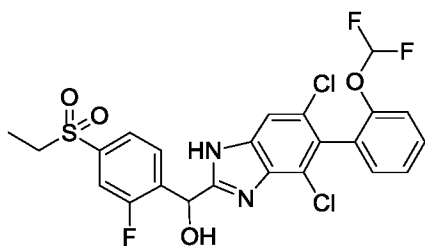


84

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 77, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 559 (M+H)⁺.

5 Приклад 85

Отримання (4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)-2-фторфеніл)метанолу



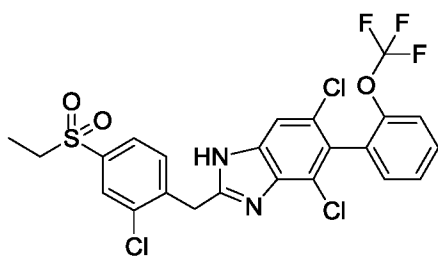
85

10

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 78, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 545 (M+H)⁺.

Приклад 86

15 Отримання 4,6-дихлор-2-(2-хлор-4-(етилсульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазолу

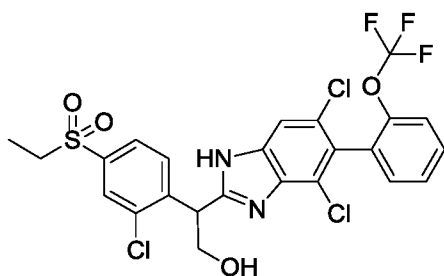


86

20 Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 76, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 563 (M+H)⁺.

Приклад 87

Отримання 2-(2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл)-2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)етанолу

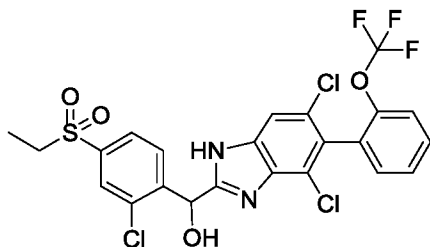


87

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 77, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 593 (M+H)⁺.

5 Приклад 88

Отримання (2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл)(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метанолу



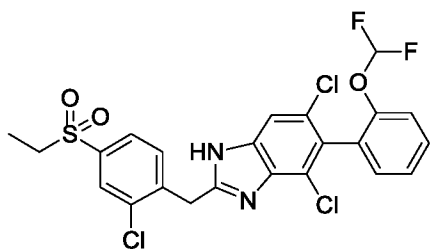
88

10

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 78, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 579 (M+H)⁺.

Приклад 89

15 Отримання 4,6-дихлор-2-(2-хлор-4-(етилсульфоніл)бензил)-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазолу

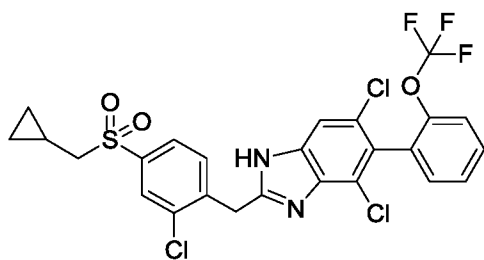


89

20 Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 76, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 545 (M+H)⁺.

Приклад 90

Отримання 4,6-дихлор-2-(2-хлор-4-((циклопропілметил)сульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазолу

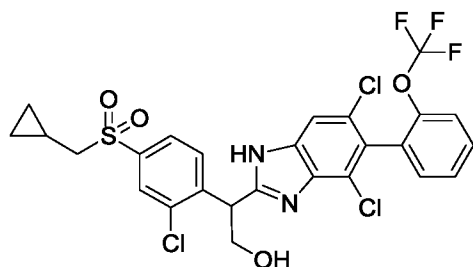


90

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 76, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 589 (M+H)⁺.

5 Приклад 91

Отримання 2-(2-хлор-4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етанолу



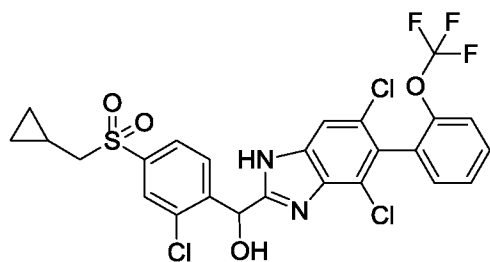
91

10

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 77, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 619 (M+H)⁺.

Приклад 92

15 Отримання (2-хлор-4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метанолу

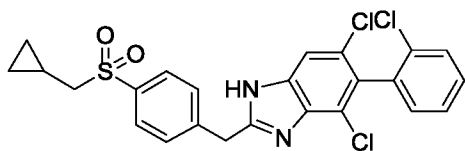


92

20 Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 78, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 605 (M+H)⁺.

Приклад 93

Отримання 4,6-дихлор-5-(2-хлорфеніл)-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)бензил)-1H-бензо[d]імідазолу

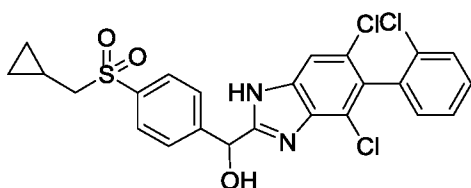


93

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 76, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 505 (M+H)⁺.

Приклад 94

Отримання 2-((4,6-дихлор-2-((4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)(2-хлорфеніл)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)метанолу

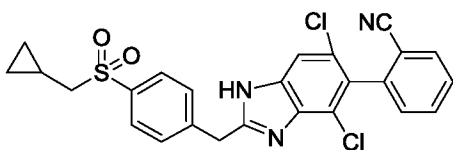


94

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 78, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 521 (M+H)⁺.

Приклад 95

Отримання 2-(4,6-дихлор-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)бензонітрилу

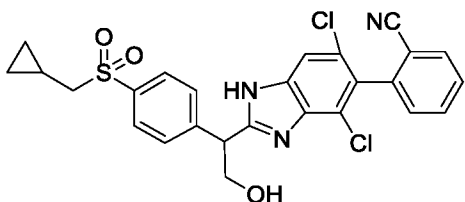


95

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 76, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 496 (M+H)⁺.

Приклад 96

Отримання 2-(4,6-дихлор-2-(1-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-2-гідроксиетил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)бензонітрилу

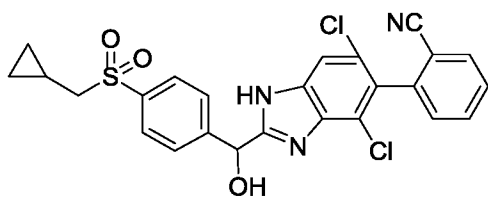


96

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 77, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 526 (M+H)⁺.

Приклад 97

Отримання 2-(4,6-дихлор-2-((4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)(гідрокси)метил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)бензонітрилу

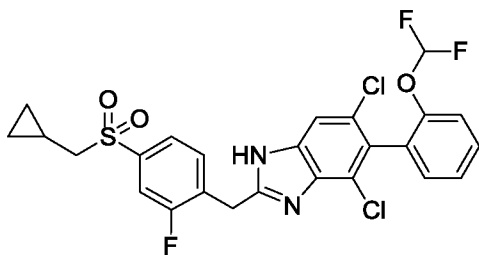


97

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 78, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 512 (M+N)⁺.

5 Приклад 98

Отримання 4,6-дихлор-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)-2-фторбензил)-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазолу



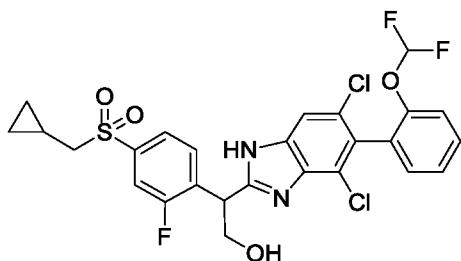
98

10

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 76, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 555 (M+N)⁺.

Приклад 99

15 Отримання 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)-2-фторфеніл)-2-(4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етанолу

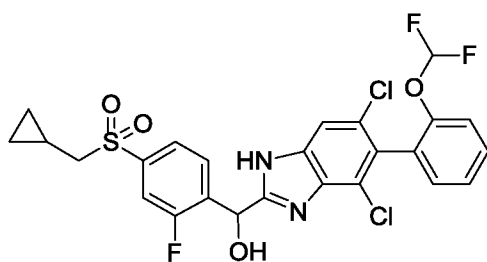


99

20 Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 77, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 585 (M+N)⁺.

Приклад 100

Отримання (4-((циклопропілметил)сульфоніл)-2-фторфеніл)(4,6-дихлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метанолу

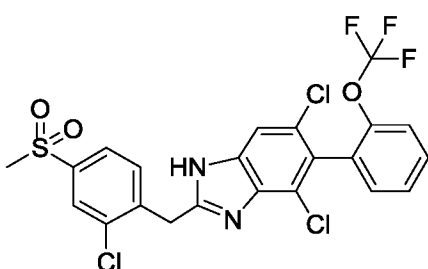


100

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 78, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 571 (M+H)⁺.

5 Приклад 101

Отримання 4,6-дихлор-2-(2-хлор-4-(метилсульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазолу



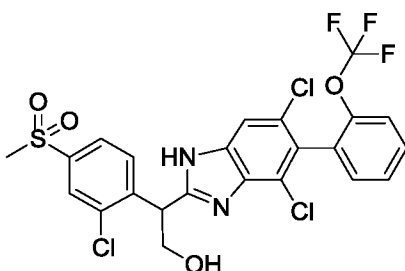
101

10

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 76, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 549 (M+H)⁺.

Приклад 102

15 Отримання 2-(2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл)-2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етанолу

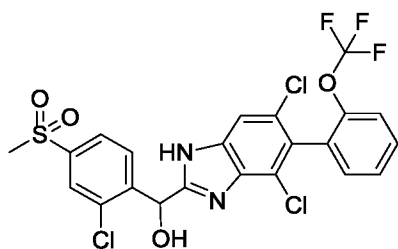


102

20 Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 77, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 579 (M+H)⁺.

Приклад 103

Отримання (2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл)(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метанолу

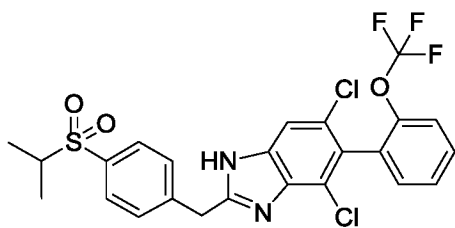


103

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 78, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 565 (M+H)⁺.

5 Приклад 104

Отримання 4,6-дихлор-2-(4-((ізопропілсульфоніл)бензил)-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазолу



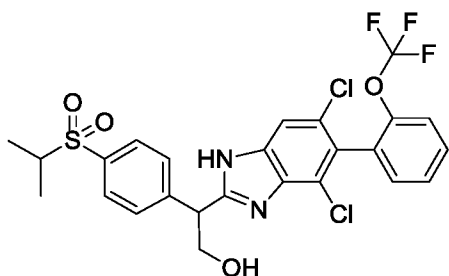
104

10

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 76, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 543 (M+H)⁺.

Приклад 105

15 Отримання 2-(4-((ізо-пропіл)сульфоніл)феніл)-2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)етанолу

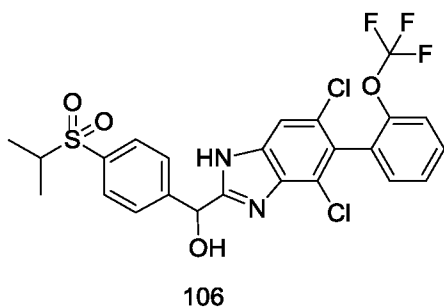


105

20 Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 77, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 573 (M+H)⁺.

Приклад 106

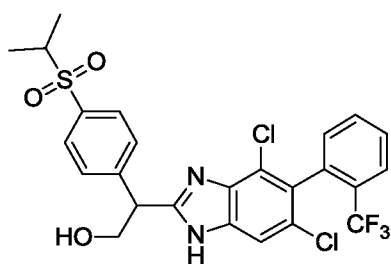
Отримання (4-((ізо-пропіл)сульфоніл)феніл)(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)метанолу



Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 78, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 559 (M+H)⁺.

5 Приклад 107

Отримання 2-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметил)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-((ізопропілсульфоніл)феніл)етанолу

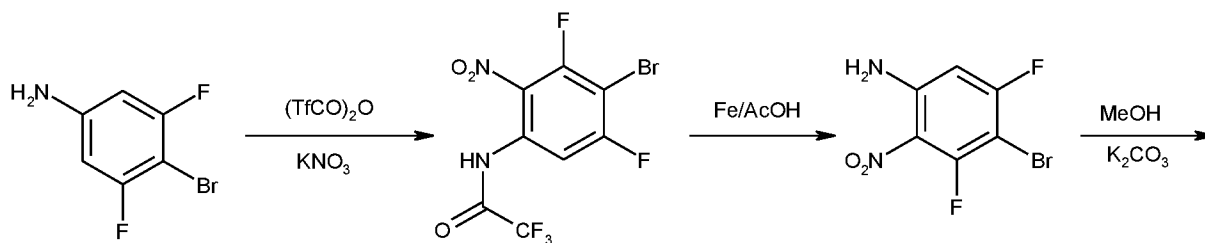
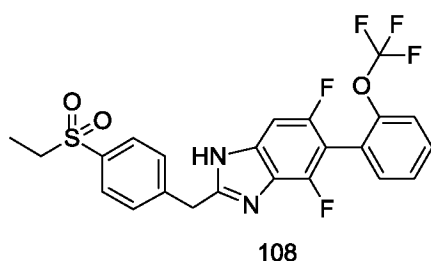


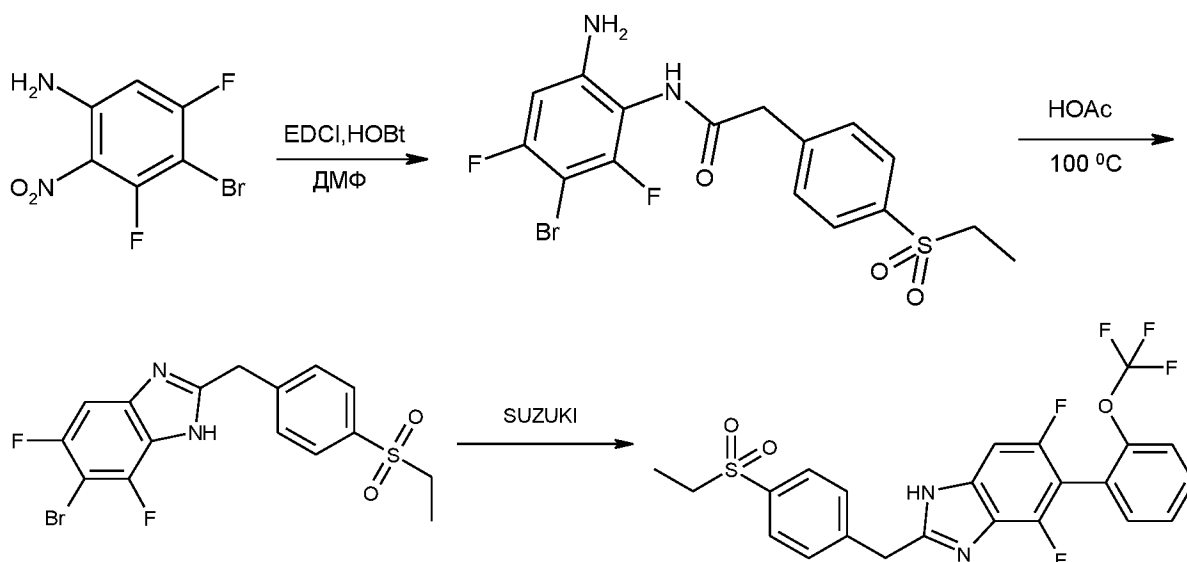
10

Зазначена сполука, по суті, була отримана за тим самим способом, що і в прикладі 4, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 557 (M+H)⁺.

Приклад 108

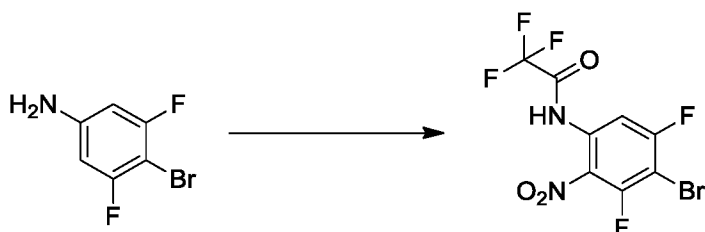
15 Отримання 2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-4,6-дифтор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазолу





Стадія 1. Отримання N-(4-бром-3,5-дифтор-2-нітрофеніл)-2,2,2-трифторацетаміду

5

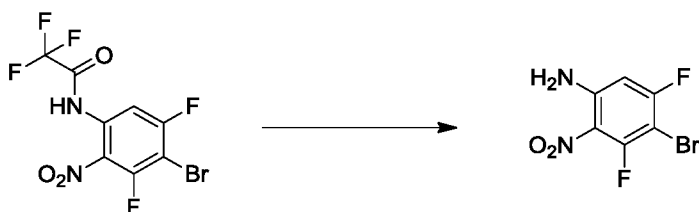


10

KNO_3 додавали в охолоджений (крижано-водяний) розчин 4-бром-3,5-дифтораніліну (2 г, 0,01 моль) в ангідриді трифтороцтової кислоти (10 мл) однією порцією. Потім реакційній суміші давали можливість нагрітися до кімнатної температури при перемішуванні протягом ночі. Розчинник випаровували досуха та залишок обробляли етилацетатом, промивали нас. розчином бікарбонату натрію, водою, сушили над MgSO_4 . Тверду речовину відфільтровували та розчинник випаровували. Продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом отримуючи брудно-білу тверду речовину (1,8 г, 51 %), МС (+) ES: 349 (M+H)⁺.

15

Стадія 2. Отримання 4-бром-3,5-дифтор-2-нітроаніліну



20

Суміш K_2CO_3 (0,95 г, 6,9 ммоль) та N-(4-бром-3,5-дифтор-2-нітрофеніл)-2,2,2-трифторацетаміду (2 г, 5,7 ммоль) в метанолі (20 мл) нагрівали до 50°C протягом 3 год. Після охолодження додавали воду (50 мл) та осад збирали шляхом фільтрування, ретельно промивали водою та сушили в вакуумі, отримуючи продукт у вигляді брудно-білої твердої речовини (1,4 г, 98 %), яку безпосередньо використовували для наступної стадії без очищення, МС (+) ES: 253 (M+H)⁺.

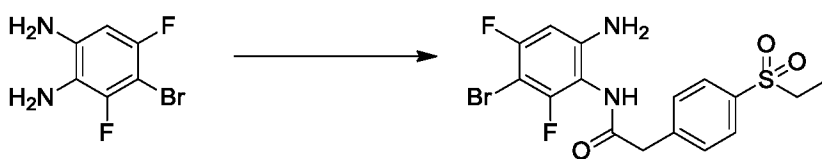
25

Стадія 3. Отримання 4-бром-3,5-дифторбензол-1,2-діаміну



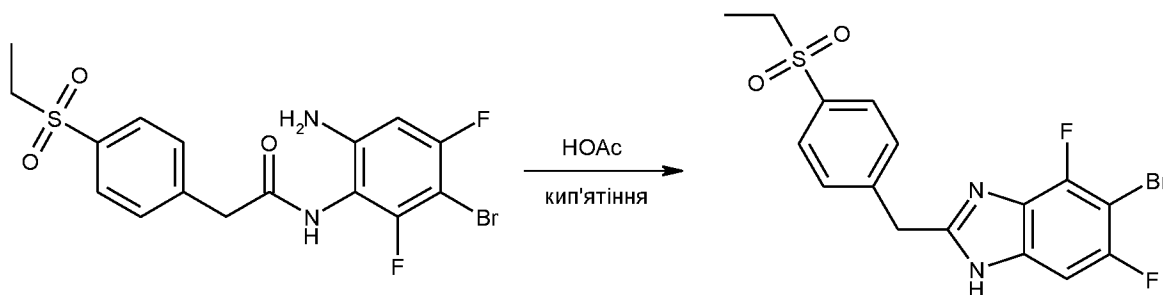
До перемішуваної суміші, АсОН (50 мл) та ЕтОН (100 мл) суспендували 4-бром-3,5-дифтор-2-нітроанілін (2,5 г, 0,01 моль) та порошок заліза (4,4 г, 0,08 моль). Реакційну суміш повільно нагрівали зі зворотним холодильником та залишали перемішуватися протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім додавали діетиловий ефір (50 мл) та воду (50 мл). Розчин обережно нейтралізували шляхом додавання карбонату натрію. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим NaHCO_3 (2 × 30 мл), H_2O (2 × 30 мл) та сольовим розчином (1 × 30 мл), потім сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували насухо у вакуумі отримуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,6 г, 71 %), МС (+) ES: 223 (M+H)⁺.

Стадія 4. Отримання N-(6-аміно-3-бром-2,4-дифторфеніл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)ацетаміду



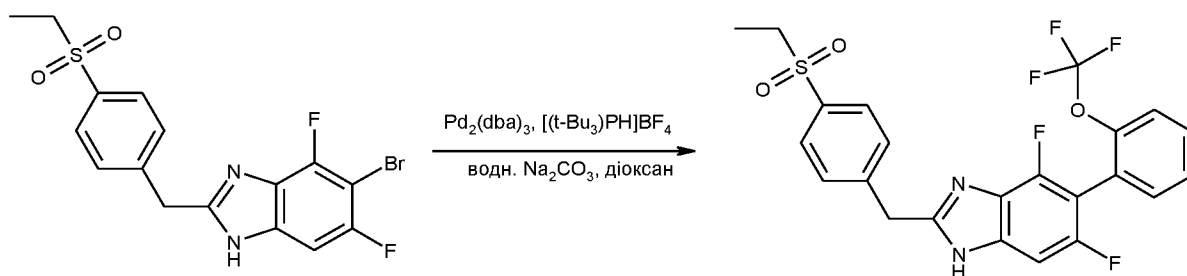
1-етил-(3-(3-диметиламіно)пропіл)карбодііміду гідрохлорид (2,0 г, 0,01 моль) та бензотріазол-1-ол (1,35 г, 0,01 моль) додавали до охолодженого розчину (крижана баня) 4-бром-3,5-дифторбензол-1,2-діаміну (2,2 г, 0,01 моль) та 2-(4-(етилсульфоніл)феніл)оцтової кислоти (приклад 1, стадія 3, 2,28 г, 0,01 моль) в ДМФ (10 мл) порціями, протягом 30 хв. Після завершення додавання суміш перемішували протягом 60 хв. при 0 ~ 5 °С, та потім давали нагрітися до кімнатної температури при перемішуванні протягом ночі. Суміш розподіляли між водою (50 мл) та етилацетатом (50 мл). Органічну фазу розділяли та сушили над MgSO_4 , фільтрували. Розчинник випаровували при зниженому тиску, до утворення брудно-біла тверда речовина, яку очищували за допомогою флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом отримуючи продукт у вигляді твердої речовини (3,5 г, 80 %), МС (+) ES: 433 (M+H)⁺.

Стадія 5. Отримання 5-бром-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-4,6-дифтор-1Н-бензо[d]імідазолу



N-(6-аміно-3-бром-2,4-дифторфеніл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)ацетамід (стадія 4) (3,5 г, 0,0075 моль) змішували з оцтовою кислотою (25 мл), та суміш нагрівали до 100°C протягом 4 годин, охолоджували. Розчинник випаровували при зниженому тиску, та залишок розчиняли в дихлорметані, промивали насиченим бікарбонатом натрію, сушили над MgSO_4 . Зазначений продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини (2,8 г, 85 %), МС (+) ES: 415 (M+H)⁺.

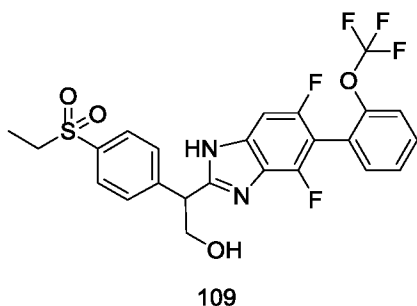
Стадія 6. Отримання 2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-4,6-дифтор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазолу



Суміш 5-бром-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-4,6-дифтор-1Н-бензо[d]імідазолу (42 мг, 0,1 ммоль), 2-трифторметоксифенілборонової кислоти (62 мг, 0,003 моль) трис-(дібензиліденацетон)діпаладію (0) (6 мг), три(трет-бутил)фосфонію тетрафторборонату (6 мг) та карбонату натрію (2М розчин, 0,2 мл) в 1,4-діоксані (0,5 мл), дегазували, герметично закривали та нагрівали до 100 °С при мікрохвильовому опроміненні протягом 1 год. Леткі розчинники видаляли при зниженому тиску. Залишок безпосередньо завантажували до флеш-твердого-картриджу та піддавали флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом отримуючи білий твердий продукт (34 мг, 68 % вихід), МС (+) ES: 497 (M+H)⁺.

Приклад 109

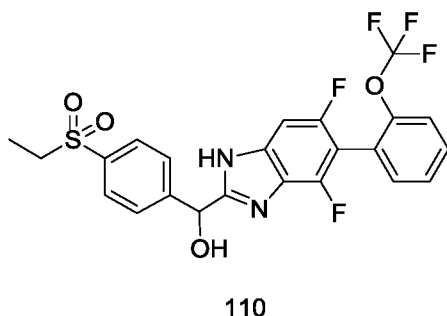
Отримання 2-(4,6-дифтор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанолу



Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 77, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 527 (M+H)⁺.

Приклад 110

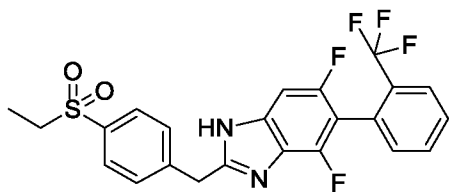
Отримання (4,6-дифтор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-(4-(етилсульфоніл)феніл)метанолу



Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 78, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 513 (M+H)⁺.

Приклад 111

Отримання 2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-4,6-дифтор-5-(2-(трифторметил)феніл)-1Н-бензо[d]імідазолу

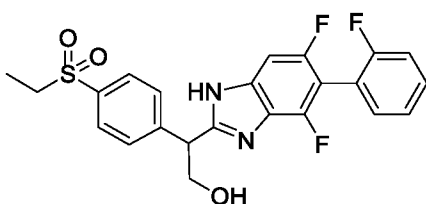


111

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 91, за винятком використання 2-трифторметилфенілборонової кислоти замість 2-трифторметоксифенілборонової кислоти на стадії 6, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 481 (M+H)⁺.

Приклад 112

Отримання 2-(4,6-дифтор-5-(2-фторфеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанолу

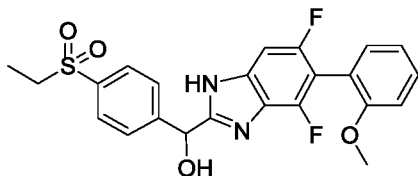


112

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 92, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 461 (M+H)⁺.

Приклад 113

Отримання 2-(4,6-дифтор-5-(2-метоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)(4-(етилсульфоніл)феніл)метанолу

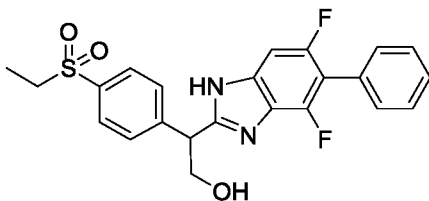


113

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 93, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 459 (M+H)⁺.

Приклад 114

Отримання 2-(4,6-дифтор-5-феніл-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанолу



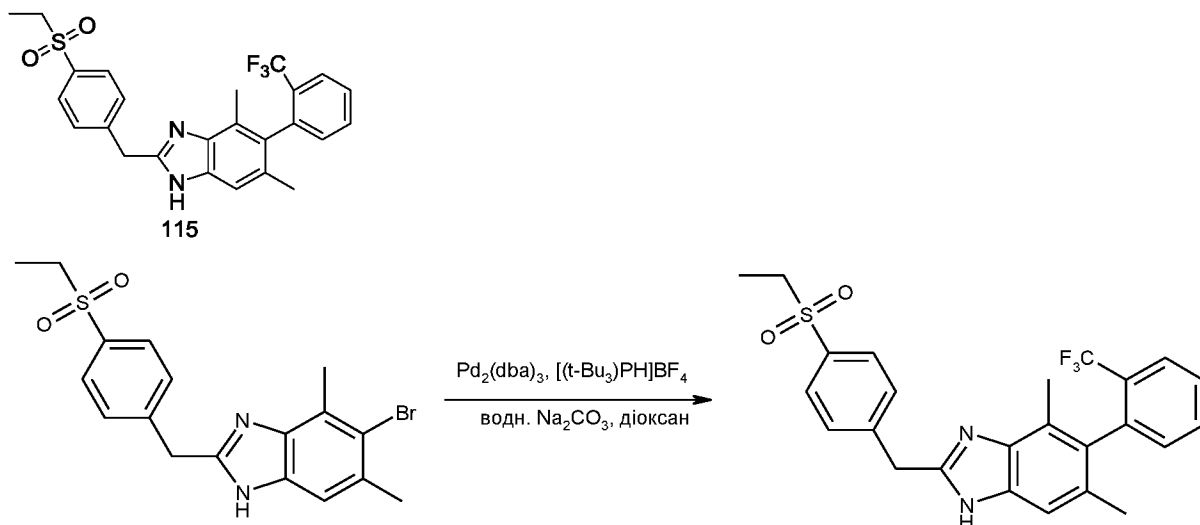
114

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 92, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 443 (M+H)⁺.

Приклад 115
Отримання
бензо[d]імідазолу

2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-4,6-диметил-5-(2-(трифторметил)феніл)-1H-

5



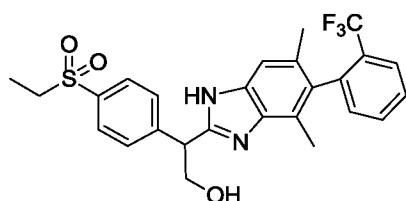
10

Зазначена сполука, була отримана за тим самим способом, який описаний в прикладі 108, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 473 (M+H)⁺.

Приклад 116

Отримання 2-(4,6-диметил-5-(2-(трифторметил)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанолу

15



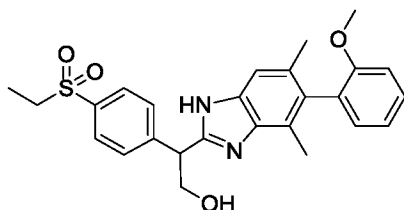
116

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 77, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 503 (M+H)⁺.

Приклад 117

20

Отримання 2-(4-(етилсульфоніл)феніл)-2-(5-(2-метоксифеніл)-4,6-диметил-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етанолу



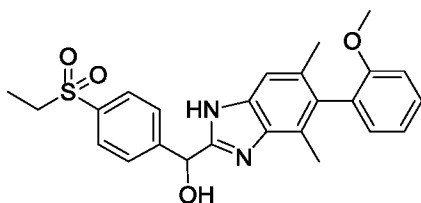
117

25

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 77, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 465 (M+H)⁺.

Приклад 118

Отримання (4-(етилсульфоніл)феніл)(5-(2-метоксифеніл)-4,6-диметил-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метанолу

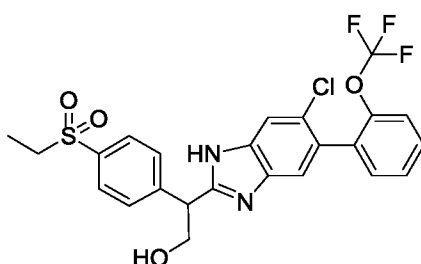


118

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 78, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 451 (M+H)⁺.

Приклад 119

Отримання 2-(6-хлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанолу

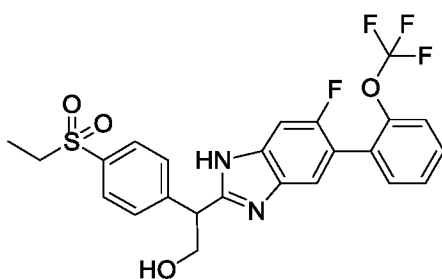


119

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 4, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 525 (M+H)⁺.

Приклад 120

Отримання 2-(4-(етилсульфоніл)феніл)-2-(6-фтор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етанолу

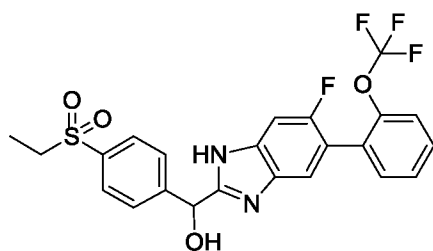


120

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 4, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 509 (M+H)⁺.

Приклад 121

Отримання (4-(етилсульфоніл)феніл)(6-фтор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метанолу

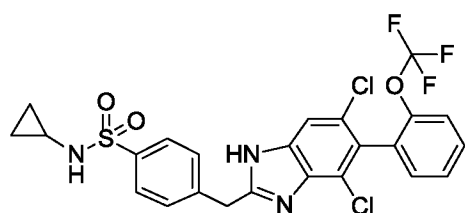


121

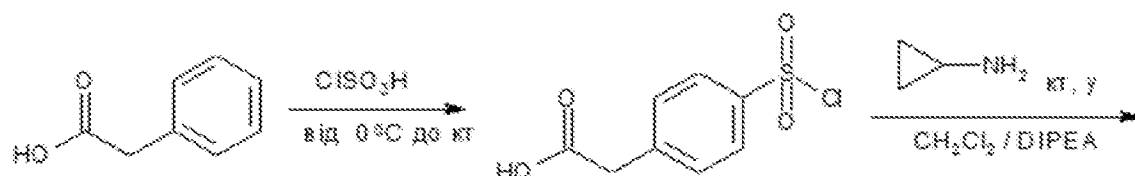
Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 2, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 495 (M+H)⁺.

5 Приклад 122

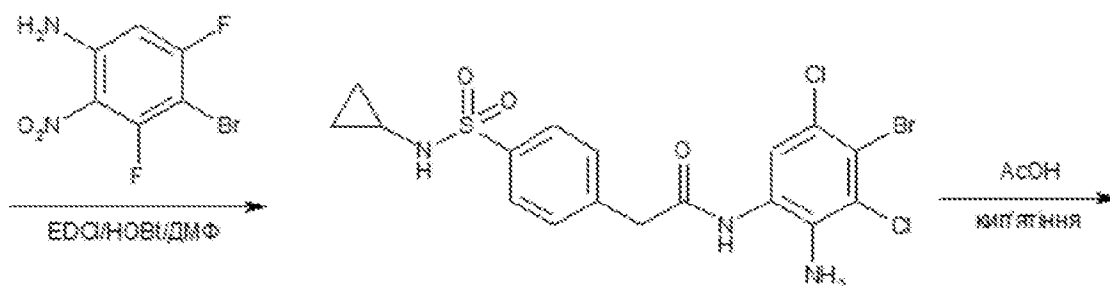
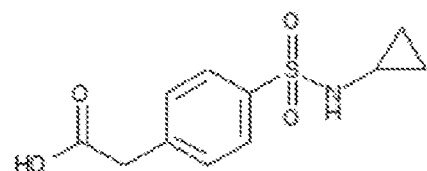
Отримання N-циклопропіл-4-((4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метил)бензолсульфонамід

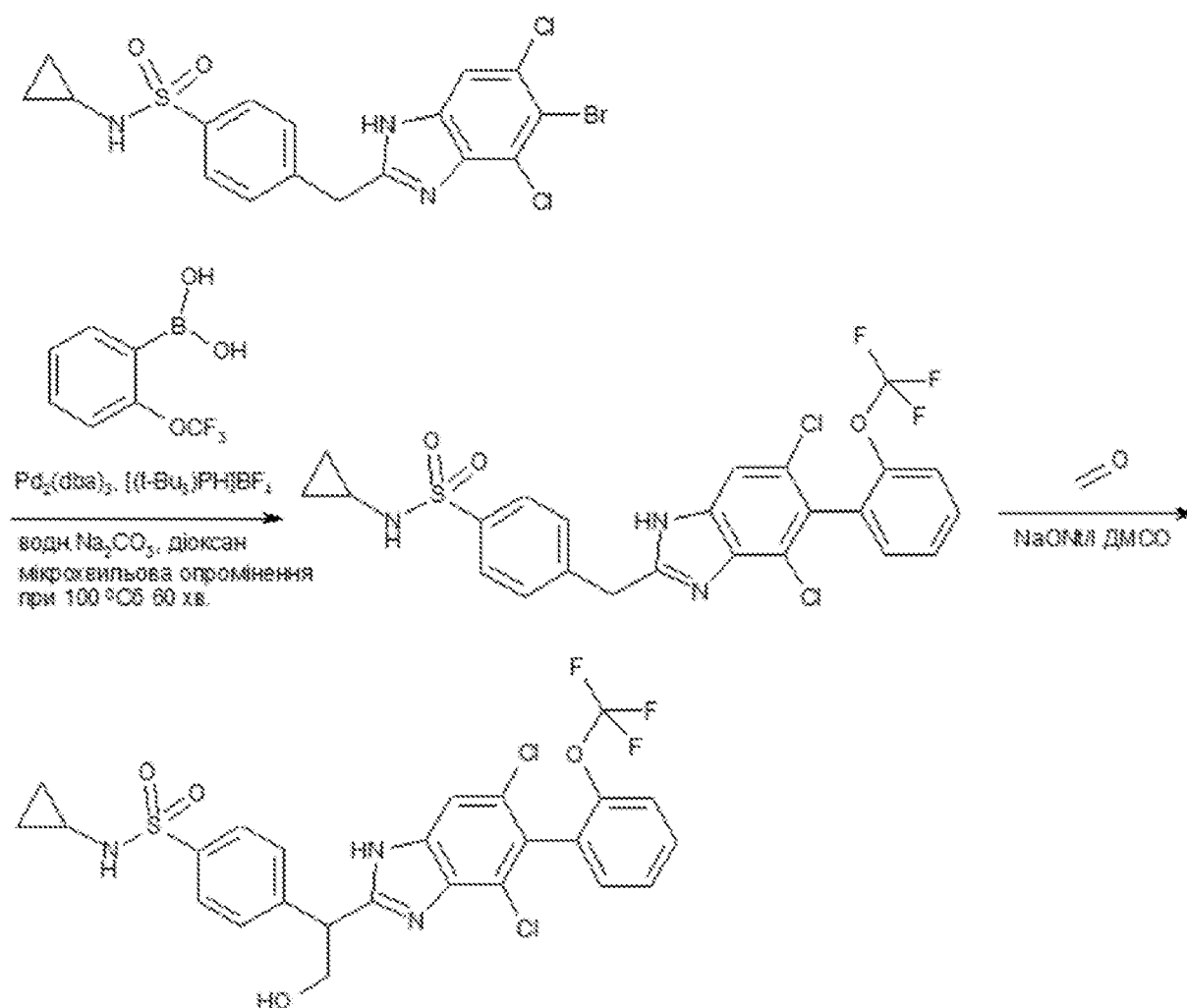


122

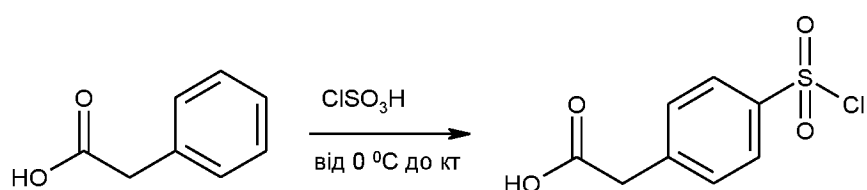


10



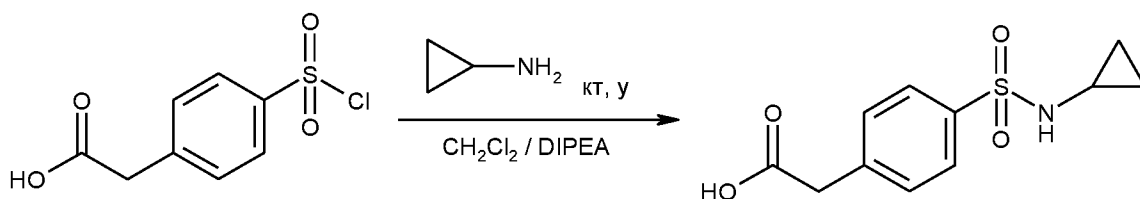


5 Стадія 1. Отримання 2-(4-(хлорсульфоніл)феніл)оцтової кислоти



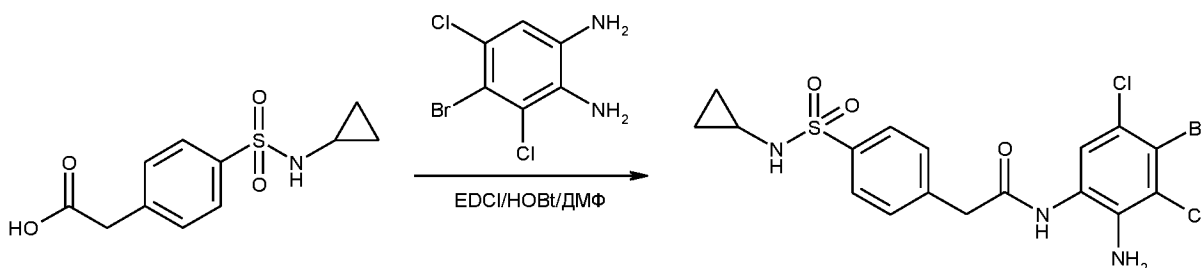
До хлорсульфонової кислоти (35 мл) по краплях додавали 2-фенілоцтову кислоту (5 г, 36,724 ммоль) при 0 °C, та реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години, та потім при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції реакційну суміш повільно охолоджували до 0 °C та обережно виливали на лід. Отриману тверду речовину екстрагували етилацетатом (3x10 мл) та сушили над MgSO_4 . Тверду речовину відфільтровували та розчинник випаровували при зниженому тиску, до утворення брудно-білої твердої речовини, отримуючи цільову сполуку (6,8 г, 78 %), МС (+) ЕС: 235 (M+H)⁺.

Стадія 2. Отримання 2-(4-(N-циклопропілсульфамойл)феніл)оцтової кислоти



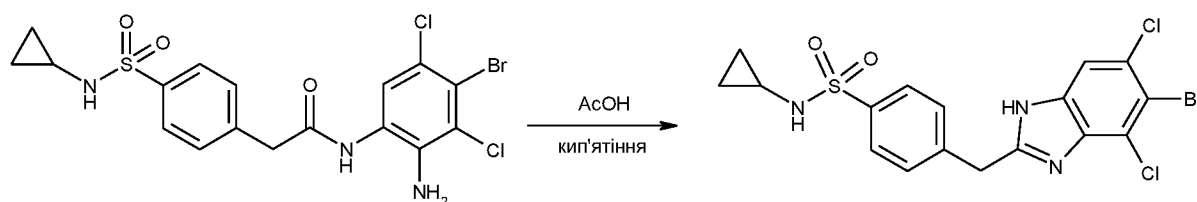
До перемішаного розчину 2-(4-(хлорсульфоніл)феніл)оцтової кислоти (234 мг, 1,0 ммоль) та i-Pr₂NEt (0,52 мл, 2,86 ммоль) у CH₂Cl₂ (10 мл) додавали циклопропіламін (0,076 мл, 1,1 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, розбавляли EtOAc (80 мл), промивали 5-відсотковим водним HCl (2 × 10 мл) та сольовим розчином (10 мл), та сушили над Mg₂SO₄. Після видалення розчинника продукт залишався у вигляді смолистої твердої речовини (180 мг, 70 %). МС (+) ES: 256 (M+H)⁺.

Стадія 3. Отримання N-(2-аміно-4-бром-3,5-дихлорфеніл)-2-(4-(N-циклопропілсульфамойл)феніл)ацетаміду



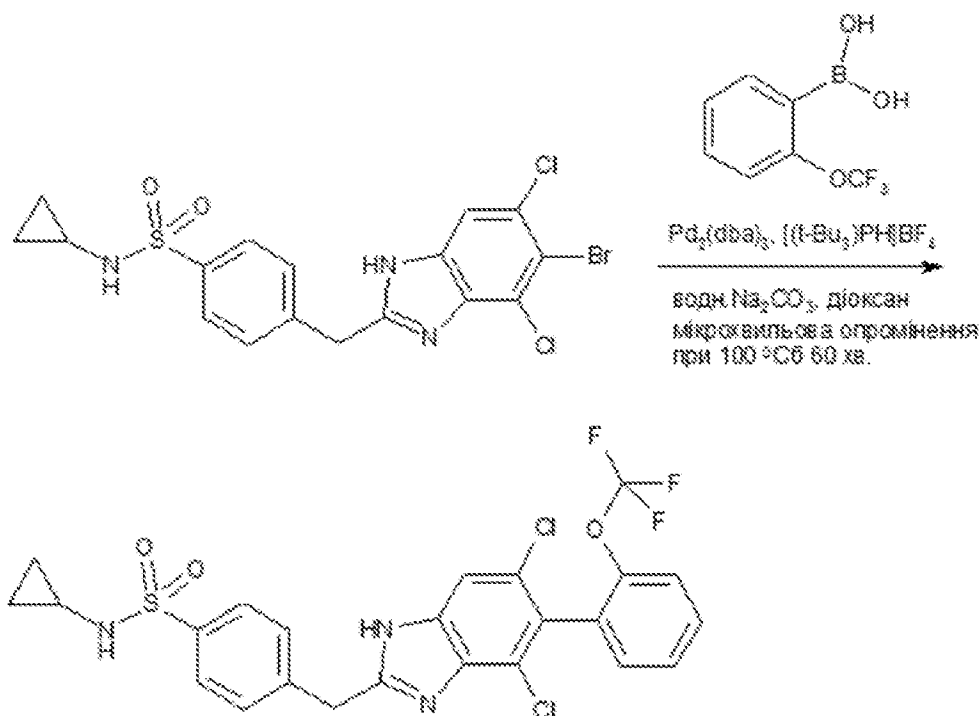
До 2-(4-(N-циклопропілсульфамойл)феніл)оцтової кислоти (255 мг, 1 ммоль) в ДМФ додавали 4-бром-3,5-дихлорбензол-1,2-діамін (255 мг, 1 ммоль), HOBT (135 мг, 1 ммоль), триетиламін (202 мг, 2 ммоль) з наступним додаванням EDCI (191 мг, 1 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв., давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Реакційний розчин розподіляли між етилацетатом (15 мл) та водою (15 мл). Органічну фазу розділяли та сушили над MgSO₄. Розчинник випаровували до утворення рудувато-коричневої твердої речовини, яку безпосередньо використовували для наступної стадії без очищення (490 мг, 99 % вихід), МС (+) ES: 492 (M+H)⁺.

Стадія 4. Отримання 4-((5-бром-4,6-дихлор-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метил)-N-етилбензолсульфонаміду



N-(2-аміно-4-бром-3,5-дихлорфеніл)-2-(4-(N-циклопропілсульфамойл)феніл)ацетамід (490 мг, 1 ммоль) в оцтовій кислоті (5 мл) нагрівали до 80 °С протягом 3 год. Після охолодження розчинник випаровували насухо та розчиняли в етилацетаті (910 мл), промивали насиченим розчином бікарбонату натрію та сольовим розчином, сушили над MgSO₄. Випаровування етилацетату давало тверду речовину, яку очищують флеш-хроматографією з розчинником гексаном/етилацетатом (містить 10 % MeOH), отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини 288 мг (вихід 60 %), МС (+) ES: 474 (M+H)⁺.

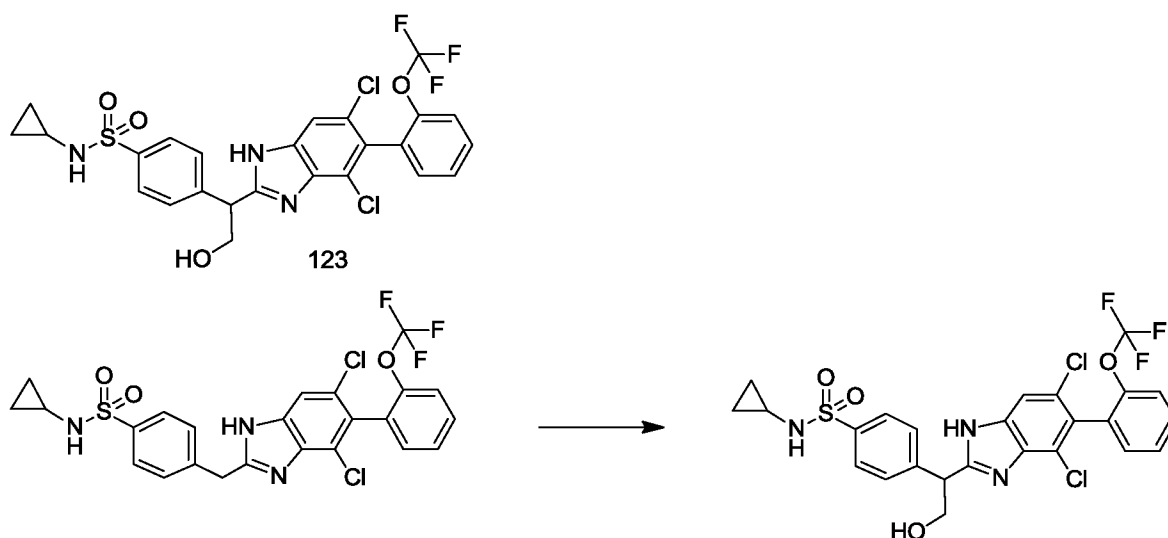
Стадія 5. Отримання N-циклопропіл-4-((4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метил)бензолсульфонаміду (приклад 164)



- 5 Суміш 4-((5-бром-4,6-дихлор-1H-бензо[d]імідазол-2-іл) метил) -N-циклопропілбензолсульфінамід (стадія 4) (238 мг, 0,5 ммоль), 2-трифторметоксифенілборонової кислоти (308 мг, 1,5 ммоль), трис-(дібензиліденацетон)діпаладію (0) (24 мг), три(трет-бутил)фосфонію тетрафторборонату (24 мг) та карбонат натрію (1 мл, 2М розчин) в 1, 4 діоксан (2,5 мл) дегазували, герметично закривали та нагрівали до 100 °C при мікрохвильовому опроміненні протягом 1 год. Леткі розчинники
- 10 видаляли при зниженому тиску. Залишок завантажували безпосередньо у твердий картридж ISCO та продували гексаном/етилацетатом отримуючи 83 мг білого твердого продукту (30 % вихід), MS (+) ES: 556 (M+H)⁺.

Приклад 123

- 15 Отримання N-циклопропіл-4-(1-(4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-гідроксиетил)бензолсульфонамід

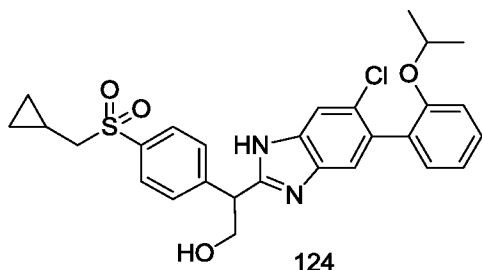


- 20 До N-циклопропіл-4-((4,6-дихлор-5-(2-(трифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метил) бензолсульфонамід (5,7 мг, 0,01 ммоль) в ДМСО (0,05 мл) додавали параформальдегід (0,6 мг, 0,02 ммоль) з наступним додаванням етоксиду натрію (1,3 мг, 0,002

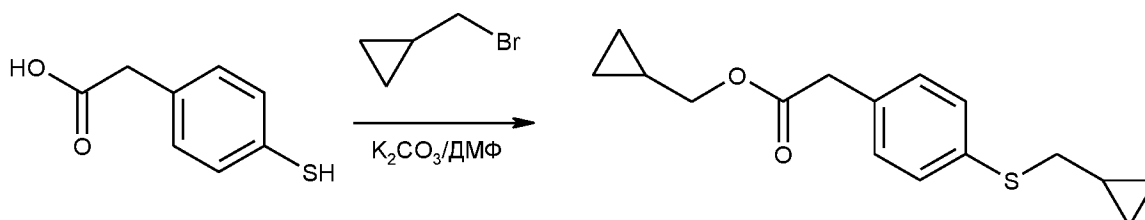
ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 60 хв. та безпосередньо за допомогою Преп. ВЕРХ з системою елювання С, отримуючи 3,8 мг продукту у вигляді білої твердої речовини (66 % вихід), МС (+) ES: 586 (M+H)⁺.

Приклад 124

- 5 Отримання 2-(6-хлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)етанолу

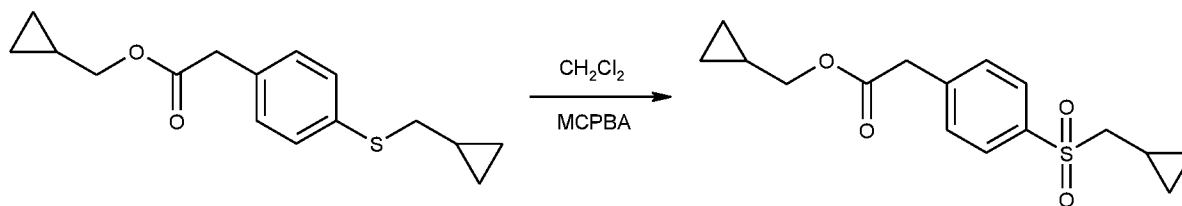


- 10 Стадія 1. Отримання циклопропілметил 2-(4-((циклопропілметил)тіо)феніл)ацетату



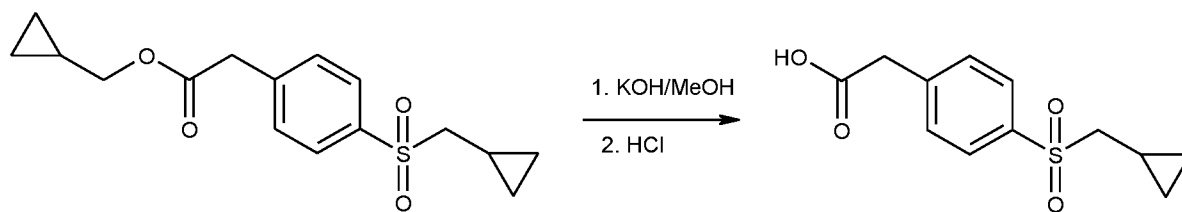
- 15 До розчину (4-меркаптофеніл)оцтової кислоти (3,4 г, 0,02 моль) в N,N-диметилформаміді (ДМФ) (20 мл) додавали K₂CO₃ (11 г, 0,08 моль) та (бромметил)циклопропан (8,1 г, 0,06 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 2,5 години вихідний матеріал був повністю витрачений. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом (30 мл) та водою (30 мл). Органічну фазу промивали водою (30 мл) та соляним розчином (20 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували, отримуючи бажаний продукт. %), МС (+) ES: 277 (M+H)⁺.

20 Стадія 2. Отримання циклопропілметил 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)ацетату

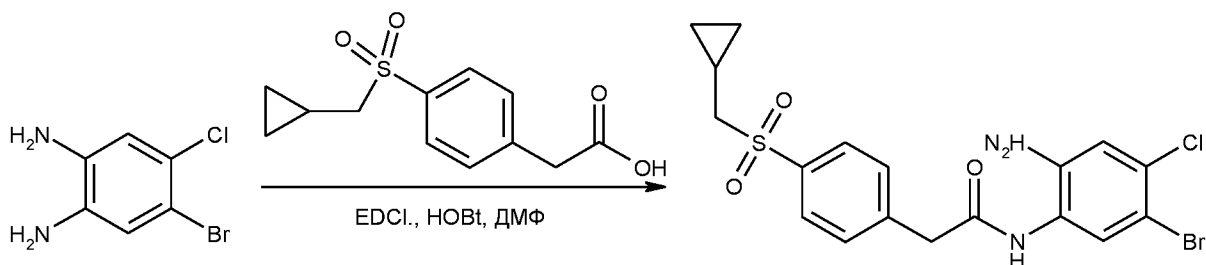


- 25 До круглодонної 250 мл колби додавали циклопропілметил-2-(4-((циклопропілметил)тіо)феніл) ацетат (6,76 г, 0,0245 моль) та дихлорметан (82,5 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С. До тієї ж колби додавали м-хлорпербензову кислоту (12,6 г, 0,073 моль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год.
- 30 Отриману суспензію фільтрували через подушку з циліту. Фільтрат промивали водою. Органічний шар розділяли, тричі промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, потім соляним розчином та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи неочищений продукт. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом отримуючи названу
- 35 сполуку у вигляді олії, МС (+) ES: 309 (M+H)⁺.

Стадія 3. Отримання 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)оцтової кислоти



До кругло донної 50 мл колби додавали циклопропілметил-2-(4-
 5 ((циклопропілметил)сульфоніл) феніл)ацетат (3,08 г, 0,01 моль) та етанол (18 мл). До тієї ж колби додавали розчин гідроксиду натрію у воді (1,42 г, 0,0355 моль в 18 мл води). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Леткі компоненти випаровували при зниженому тиску. Залишок підкислювали 1N HCl до pH 5,0 та екстрагували етилацетатом (15 мл × 3). Органічний шар розділяли та об'єднували, промивали соляним розчином та сушили над сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску отримуючи названу
 10 сполуку у вигляді безбарвної олії, яка затвердівала при стоянні (85 %). МС (+) ES: 255 (M+H)⁺.
 Стадія 4. Отримання N-(2-аміно-5-бром-4-хлорфеніл)-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)ацетаміду

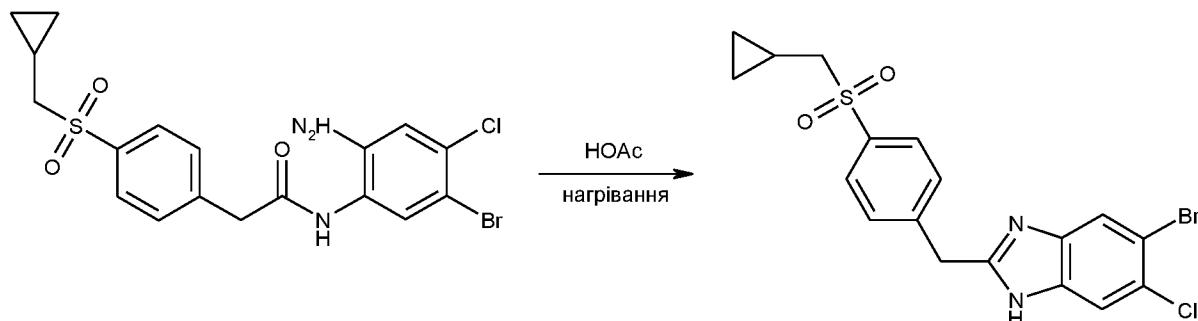


15

1-етил (3-(3-диметиламіно)пропіл)карбодіїмід гідрохлорид (2,0 г, 0,01 моль) та
 гідроксибензотріазол-1-ол (1,35 г, 0,01 моль) додавали до охолодженого розчину (крижана
 баня) 4-бром-5-хлорбензол-1,2-діаміну (2,21 г, 0,01 моль) та 2-(4-
 20 ((циклопропілметил)сульфоніл)феніл) оцтової кислоти (стадія 3, 2, 54 г, 0,01 моль) в ДМФ (10 мл), порціями більше 30 хв. Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 60 хв. та давали нагрітися до кімнатної температури, перемішували протягом ночі. Суміш розподіляли між водою (50 мл) та етилацетатом (50 мл). Органічну фазу розділяли та сушили над MgSO₄, фільтрували. Розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи брудно-білу тверду речовину, яку очищували за допомогою флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом, отримуючи продукт у вигляді брудно-білої твердої речовини (75 %), МС (+) ES: 457 (M+H)⁺.

25

Стадія 5. Отримання 5-бром-6-хлор-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)бензил)-1H-бензо[d]імідазолу

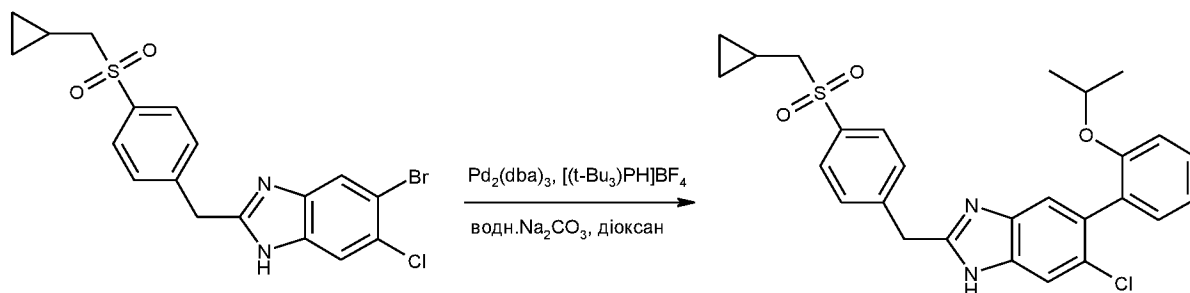


30

N-(2-аміно-5-бром-4-хлорфеніл)-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)ацетамід (стадія
 4) (3,42 г, 7,5 ммоль) змішували з оцтовою кислотою (25 мл), та суміш нагрівали до 80°C
 35 протягом 4 годин, охолоджували. Розчинник випаровували при зниженому тиску та залишок розчиняли у EtOAc та промивали насиченим бікарбонатом натрію, сушили над MgSO₄.

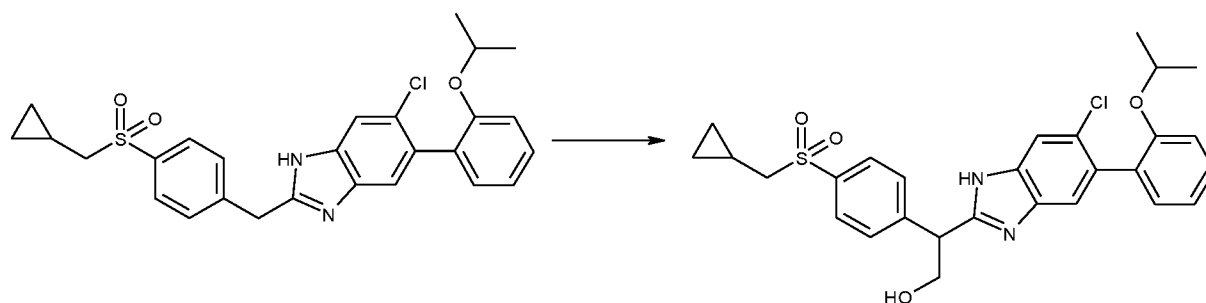
Зазначений продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини 2,6 г (80 %), МС (+) ES: 439 (M+H)⁺.

Стадія 6. Отримання 6-хлор-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)бензил)-5-(2-ізопропоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазолу



Суміш 5-бром-6-хлор-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)бензил)-1H-бензо[d]імідазолу (стадія 5) (439 мг, 1 ммоль), (2-ізопропоксифеніл)боронової кислоти (495 мг, 3 ммоль), тріс-(дібензиліденацетон)діпаладію (0) (60 мг), три(трет-бутил)фосфонію тетрафторборонату (60 мг) та карбонат натрію (2 мл, 2М розчин) в 1,4-діоксані (8 мл) дегазували, герметично закривали та нагрівали до 100 °С при мікрохвильовому опроміненні протягом 60 хв. Леткі розчинники видаляли при зниженому тиску. Залишок безпосередньо поміщали в DCM та завантажували в твердий картридж ISCO, та продували гексаном/етилацетатом отримуючи 355 мг білого твердого продукту (72 % вихід), МС (+) ES: 495 (M+H)⁺.

Стадія 7. Отримання 2-(6-хлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)етанолу

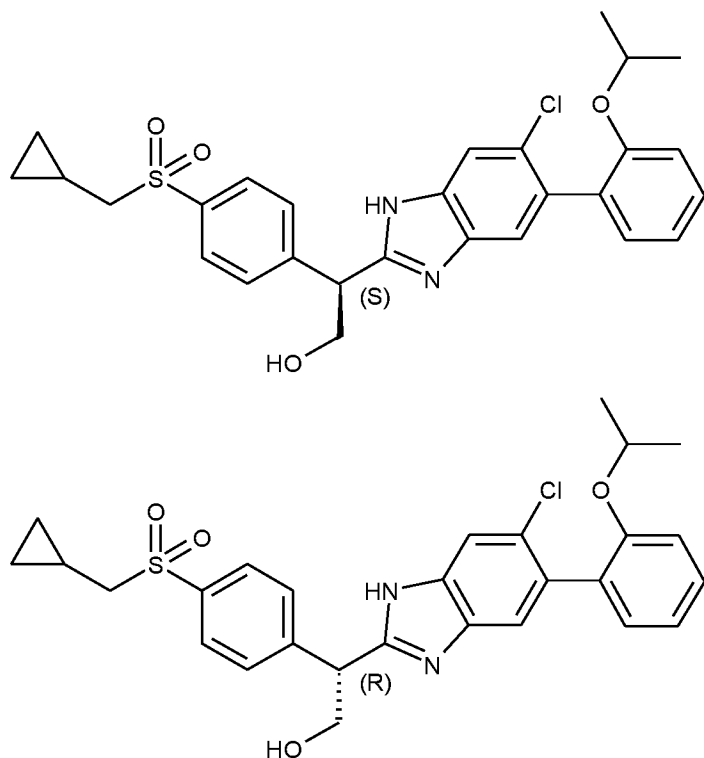


6-хлор-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)бензил)-5-(2-ізопропоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол (49,5 мг, 0,1 ммоль) розчиняли в 1 мл безводного ДМСО, параформіальдегід (6 мг, 0,2 ммоль) додавали при перемішуванні з подальшим додаванням порошку етилат натрію (12 мг, 0,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 60 хв. (Перевірте LCMS на завершення). Потім суміш обробляли EtOAc (10 мл) та промивали нас. розчином NH₄Cl, та потім водою. Органічну фазу сушили MgSO₄. Продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії з гексаном/EtOAc (10 % 2N NH₃ у MeOH), отримуючи 37 мг білої твердої речовини (70 % вихід приклад 124). МС (+) ES: 525 (M+H)⁺.

Приклади 124-1 та 124-2

Отримання (S)-2-(6-хлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)етанолу (приклад 124-1) та

(R)-2-(6-хлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)етанолу (приклад 124-2)



Приклад 124 розділяли хірально (умови розділення: Dasail 20*200 мм, 5 мкм; рухома фаза: 5 етанол/гексан = 1:4 (об./об.); швидкість потоку: 30 мл/хв.). Відповідні фракції збирали та концентрували при зниженому тиску отримуючи названі сполуки (400 мг, 400 мг).

Сполука з однією конфігурацією (коротший час утримування)

МС (+) ES: 525 (M+H)⁺

Хіральний аналіз ВЕРХ: час утримування 6,296 хвилин, хіральна чистота: 100 % 10 (хроматографічна колонка: OZ Phenomenex Lux Cellulose-2 150*4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза: етанол/гексан = 3:2 (об./об.);

¹H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆): 12,53 (с, 1H), 7,87 (д, 8,0 Гц, 2 H), 7,71 (с, 0,6 H) (за рахунок таутомеризації бензімідазолу), 7,67 (д, 12,0 Гц, 2 H), 7,57 (с, 0,4 H), 7,43 (с, 0,48 H), 7,34(т, 8,0 Гц, 1 H), 7,31 (с, 0,44 H), 7,16-7,11 (м, 1 H), 7,08 (д, 8,0 Гц, 1 H), 6,98 (т, 8,0 Гц, 1 H), 5,16 (т, 4,0 Гц, 1 H), 4,59-4,43 (м, 2 H), 4,29-4,15 (м, 1 H), 4,06-3,95 (м, 1 H), 3,23 (д, 8,0 Гц, 2H), 1,12 (д, 4,0 Гц, 6 H), 0,89-0,75 (м, 1 H), 0,49-0,39 (м, 2 H), 0,18-0,09 (м, 2 H).

Сполука з однією конфігурацією (довший час утримування)

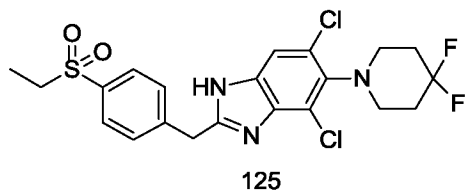
МС (+) ES: 525 (M+H)⁺

Хіральний аналіз ВЕРХ: час утримування 11,837 хвилин, хіральна чистота: 98,875 % 20 (хроматографічна колонка: OZ Phenomenex Lux Cellulose-2 150*4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза: етанол/гексан = 3:2 (об./об.);

¹H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆): 12,53 (с, 1H), 7,87 (д, 8,0 Гц, 2 H), 7,71 (с, 0,6 H) (за рахунок таутомеризації бензімідазолу), 7,67 (д, 12,0 Гц, 2 H), 7,57 (с, 0,4 H), 7,43 (с, 0,48 H), 7,34(т, 8,0 Гц, 1 H), 7,31 (с, 0,44 H), 7,16-7,11 (м, 1 H), 7,08 (д, 8,0 Гц, 1 H), 6,98 (т, 8,0 Гц, 1 H), 5,16 (т, 4,0 Гц, 1 H), 4,59-4,43 (м, 2 H), 4,29-4,15 (м, 1 H), 4,06-3,95 (м, 1 H), 3,23 (д, 8,0 Гц, 2H), 1,12 (д, 4,0 Гц, 6 H), 0,89-0,75 (м, 1 H), 0,49-0,39 (м, 2 H), 0,18-0,09 (м, 2 H).

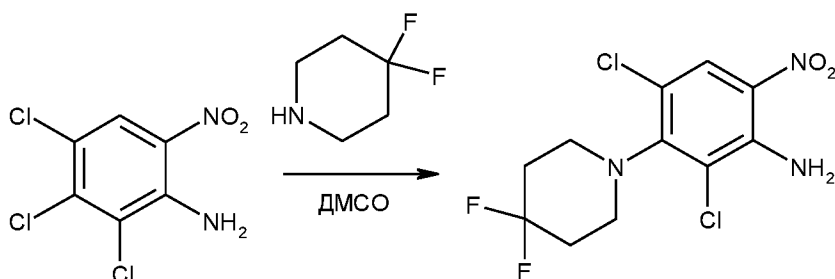
Приклад 125

Отримання 4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-1H-бензо[d]імідазолу



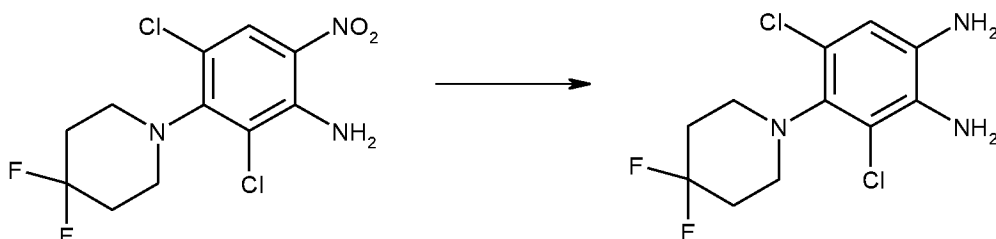
125

Стадія1. Отримання 2,4-дихлор-3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-6-нітроаніліну



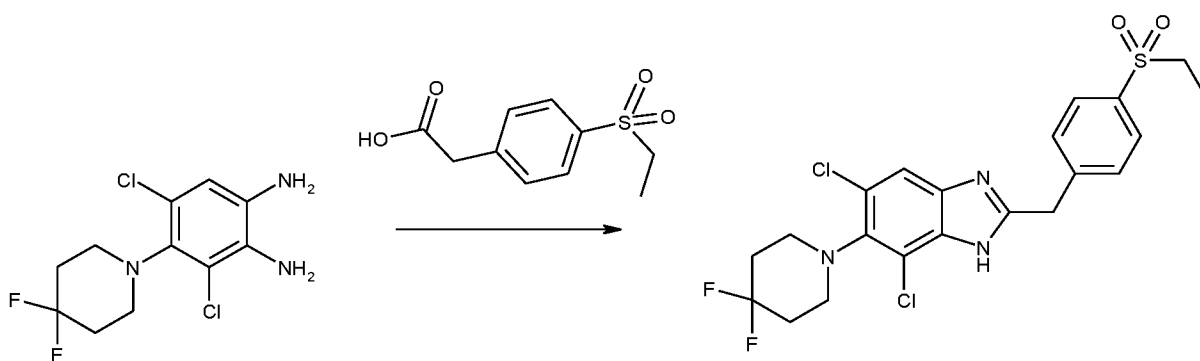
- 5 Суміш 2,3,4-трихлор-6-нітроаніліну (241 мг, 1 ммоль), 4,4-дифторпіперидину (190 мг, 1,2 ммоль) та DIEA (390 мг, 3 ммоль) у 8 мл ДМСО нагрівали у герметично закритій посудині до 108 °С протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш розподіляли між водою (30 мл) та етилацетатом (10 мл). Органічну фазу розділяли та сушили над MgSO₄. Тверду речовину відфільтровували, розчинник випаровували, залишок відразу ж промивали
- 10 гексаном/етилацетатом отримуючи 280 мг жовтої твердої речовини (вихід 85 %), МС (+) ES: 326 (M+H)⁺.

Стадія2. Отримання 3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл) бензол-1,2-діаміну



- 15 Суміш 2,4-дихлор-3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-6-нітроаніліну (200 мг, 0,68 ммоль) та Pd/C (20 мг) в 15 мл метанолу гідрували в балоні з азотом протягом 2 год. Каталізатор відфільтровували та розчинник випаровували, залишаючи жовтувато-коричневий залишок, який відразу ж промивали гексаном/етилацетатом, отримуючи 120 мг олійного продукту (вихід 66 %),
- 20 (МС (+) ES: 296 (M+H)⁺.

Стадія 3. Отримання 4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-1H-бензо[d]імідазолу



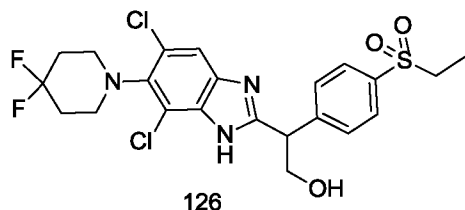
- 25 1-етил-(3-(3-диметиламіно)пропіл)карбодііміду гідрохлорид (20 мг, 0,1 ммоль) та гідроксибензотріазол-1-ол (13,5 мг, 0,1 ммоль) додавали до охолодженого розчину (крижана баня) 3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)бензол-1,2-діаміну (29,6 мг, 0,1 ммоль) та 2-(4-(етилсульфоніл)феніл) оцтової кислоти (22,8 мг, 0,01 ммоль) в ДМФА (1 мл). Після завершення додавання суміш перемішували та залишали нагріватися до кімнатної температури, перемішуючи протягом ночі. Суміш розподіляли між водою (50 мл) та етилацетатом (50 мл). Органічну фазу розділяли та сушили над MgSO₄, фільтрували. Розчинник випаровували при
- 30 зниженому тиску, залишаючи брудно-білу тверду речовину, яку змішували з оцтовою кислотою

(1 мл). Суміш нагрівали до 80 °С протягом 2 годин, охолоджували. Розчинник випаровували при зниженому тиску та залишок розчиняли у EtOAc та промивали насиченим бікарбонатом натрію, сушили над MgSO₄. Зазначений продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом отримуючи 26 мг продукту у вигляді білої твердої речовини (60 %), MS (+) ES: 488 (M+H)⁺.

5

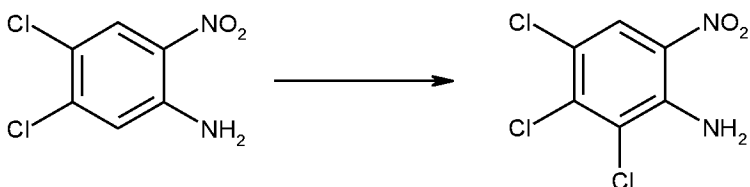
Приклад 126

Отримання 2-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанолу



10

Стадія 1. Отримання 2,3,4-трихлор-6-нітробензоламіну

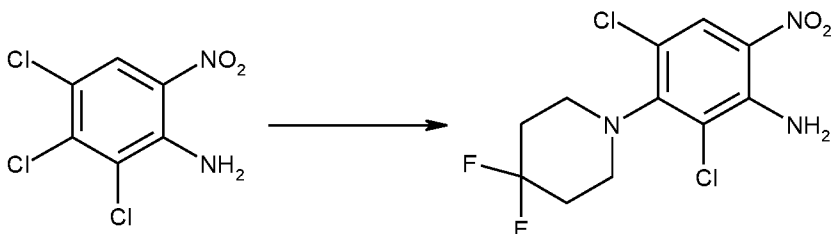


15

Суспензію 4,5-дихлор-2-нітробензоламіну (30 г, 145 ммоль) та N-хлорсукциніміду (24,2 г, 181,2 ммоль) у 250 мл ДМФ перемішували при 100 °С протягом 2 годин. Його охолоджували до кімнатної температури та виливали у крижану воду (1 мл). Осад, що утворився збирали шляхом фільтрування. Його розчиняли в дихлорметані та промивали водою. Органічний шар концентрували отримуючи 2,3,4-трихлор-6-нітробензоламін (34,2 г, вихід 97,5 %) у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини.

20

Стадія 2. Отримання 2,4-дихлор-3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-6-нітробензоламіну

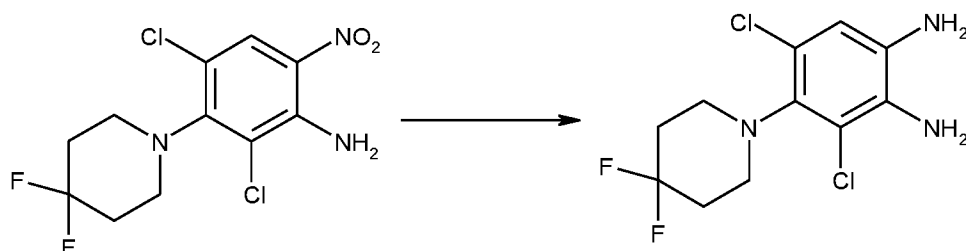


25

Розчин 2,3,4-трихлор-6-нітробензоламіну (5 г, 20,7 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (11,8 мл, 62,1 ммоль) та 4,4-дифторпіперидину (3,8 г, 31,06 ммоль) в 20 мл ДМФ перемішували при 105 °С протягом вихідних. Реакційний розчин абсорбували на 20 г силікагелю, завантажували в колонку з силікагелем та елюювали 30 % етилацетату в гексані, отримуючи 2,4-дихлор-3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-6-нітробензоламін (4,72 г, вихід 70,0 %) у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини MS (+) ES: :326(M+H)⁺.

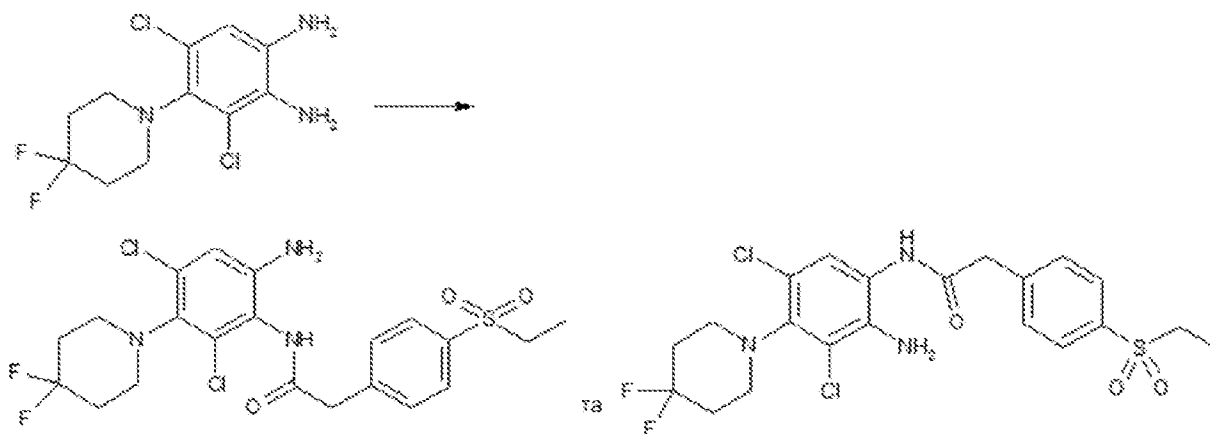
30

Стадія 3. Отримання 3,5-Дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)бензол-1,2-діаміну



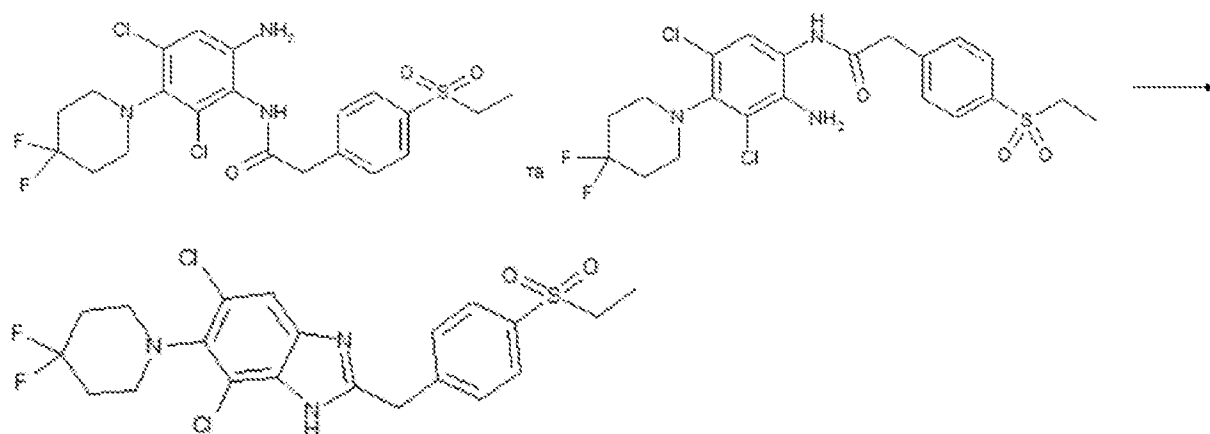
До розчину 2,4-дихлор-3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-6-нітробензоламіну (3,5 г, 10,8 ммоль) в 30 мл ТГФ був доданий цинковий порошок (7 г) та концентрована хлористоводнева кислота (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Вона була відфільтрованою. Фільтрат концентрували та очищували на колонці з силікагелем, елюючи етилацетатом, отримуючи 3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)бензол-1,2-діаміну (1,85 г, 57,8 % вихід) у вигляді білої твердої речовини МС (+) ES: 296 (M+H)⁺.

Стадія 4. Отримання N-(6-аміно-2,4-дихлор-3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)феніл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)ацетаміду та N-(2-аміно-3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)феніл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)ацетаміду



До розчину 3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)бензол-1,2-діаміну (350 мг, 1,18 ммоль) та 2-(4-(етилсульфоніл)феніл)оцтової кислоти (225 мг, 0,99 ммоль) в дихлорметані (10 мл) додавали EDCI (285 мг, 1,49 ммоль) та HBTU (565 мг, 1,49 ммоль). Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Зазначений розчин абсорбували на 5 г силікагелю та завантажували в колонку з силікагелем. Колонку елювали 45 % етилацетату у гексані, отримуючи суміш N-(2-аміно-3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)феніл)-2-(4-(етилсульфоніл) феніл)ацетаміду та N-(6-аміно-2,4-дихлор-3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)феніл)-2-(4-(етилсульфоніл) феніл)ацетаміду (410 мг, вихід 81,8 %) у вигляді білої твердої речовини МС (+) ES: 506 (M+H)⁺.

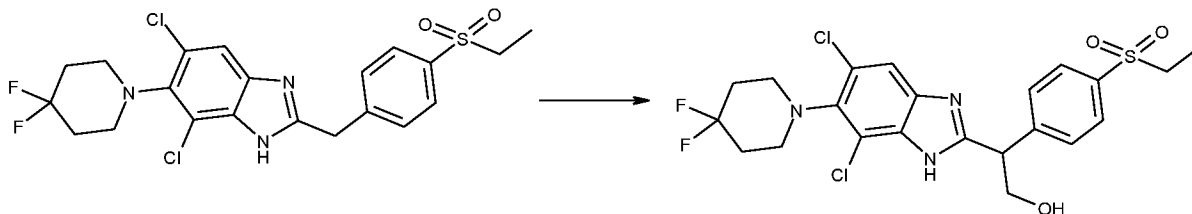
Стадія 5. Отримання 2-(4-(Етилсульфоніл)бензил)-4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1Н-бензо[d]імідазолу



Суміш N-(2-аміно-3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)феніл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)ацетаміду та N-(6-аміно-2,4-дихлор-3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)феніл)-2-(4-(етилсульфоніл) феніл)ацетаміду (410 мг), отриманий на попередній стадії, обробляли 15 мл крижаної оцтової кислоти при 80 °С протягом 2 годин. Зазначену суміш концентрували та очищували на колонці з силікагелем, елюючи 60 % етилацетату у гексані, отримуючи 2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1Н-бензо[d]імідазолу (375 мг, вихід 94,8 %) у вигляді білої

твердої речовини МС (+) ES: 488(M+H)⁺.

Стадія 6. Отримання 2-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанолу



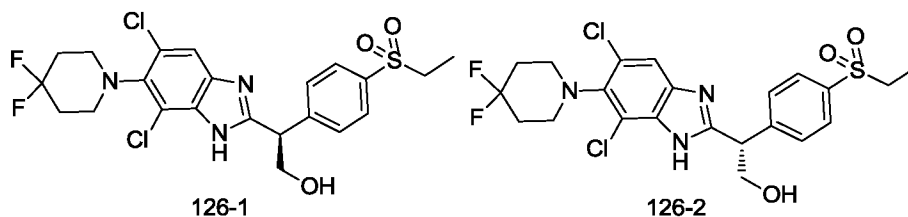
5

До розчину 2-(4-(етилсульфоніл)бензил)-4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1Н-бензо[d]імідазолу (20 мг, 0,04 ммоль) та параформальдегіду (6,3 мг, 0,21 ммоль) в 3 мл ДМСО, додавали етоксид натрію (8,2 мг, 0,12 ммоль). Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім, його безпосередньо завантажували у колонку з оберненою фазою з системою елювання D та очищували отримуючи 2-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанолу (9 мг, вихід 42,5 %) у вигляді білої твердої речовини; МС (+) ES: 518 (M+H)⁺.

Приклади 126-1 та 126-2

Отримання (R)-2-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанолу (Приклад 126-1) та

(S)-2-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)етанолу (Приклад 126-2)



Приклад 126 розділяли хіралью (умови розділення: целюлоза-1 20*250 мм, 5 мкм; рухома фаза: етанол/гексан = 1:4 (об./об.); швидкість потоку: 20 мл/хв). Відповідні фракції збирали та концентрували при зниженому тиску з одержанням названих сполук (420 мг, 410 мг).

Сполука з однією конфігурацією (коротший час утримування)

МС (+) ES: 518 (M+H)⁺;

Хіральний аналіз ВЕРХ: час утримування 7,275 хвилин, хіральна чистота: 100 % (хроматографічна колонка: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза: етанол/гексан = 15:85 (об./об.);

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 7,90 (д, 8,0 Гц, 2 Н), 7,67(д, 8,0 Гц, 2 Н), 7,62 (с, 0,5 Н), 7,49 (с, 0,5 Н), 4,59 (т, 8,0 Гц, 1 Н), 4,38 (дд, 8,0, 11,0 Гц, 1 Н), 4,27-4,11 (м, 1 Н), 3,44-3,28 (м, 4 Н), 3,20 (кв, 8,0 Гц, 2 Н), 2,24-2,01 (м, 4Н), 1,21 (т, 8,0 Гц, 3 Н).

Сполука з однією конфігурацією (довший час утримування)

МС (+) ES: 518 (M+H)⁺;

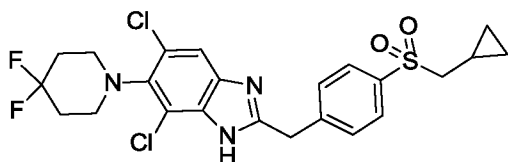
Хіральний аналіз ВЕРХ: час утримування 9,290 хвилин, хіральна чистота: 100 % (хроматографічна колонка: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза: етанол/гексан = 15:85 (об./об.);

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 7,90 (д, 8,0 Гц, 2 Н), 7,67(д, 8,0 Гц, 2 Н), 7,62 (с, 0,5 Н), 7,49 (с, 0,5 Н), 4,59 (т, 8,0 Гц, 1 Н), 4,38 (дд, 8,0, 11,0 Гц, 1 Н), 4,27-4,11 (м, 1 Н), 3,44-3,28 (м, 4 Н), 3,20 (кв, 8,0 Гц, 2 Н), 2,24-2,01(м, 4Н), 1,21 (т, 8,0 Гц, 3 Н).

Приклад 127

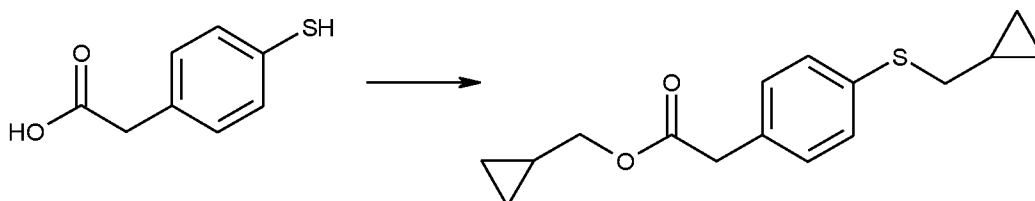
Отримання 5,7-дихлор-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)бензил)-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1Н-бензо[d]імідазолу

45



127

Стадія 1: Отримання циклопропілметил 2-(4-(циклопропілметилтіо) феніл)ацетату



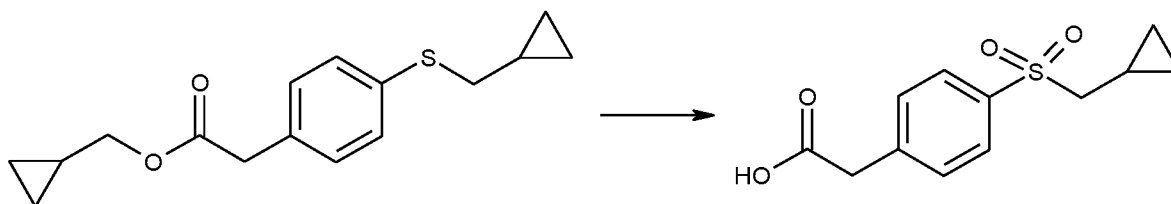
5

До розчину 2-(4-меркаптофеніл)оцтової кислоти (5 г, 29,7 ммоль) в ДМФ (50 мл) додавали карбонат цезію (29,3 г, 89,1 ммоль) та циклопропілметилброміду (10 г, 74,21 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Зазначену суміш розподіляли між водою та етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищували на колонці з силікагелем, елюючи 25 % етилацетатом у гексані, отримуючи циклопропілметил 2-(4-(циклопропілметилтіо)феніл)ацетат (7,7 г, 93 г. вихід 7 %) у вигляді безбарвної олії, МС (+) ES: 277 (M+H)⁺.

10

Стадія 2: Отримання циклопропілметил 2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)ацетату

15

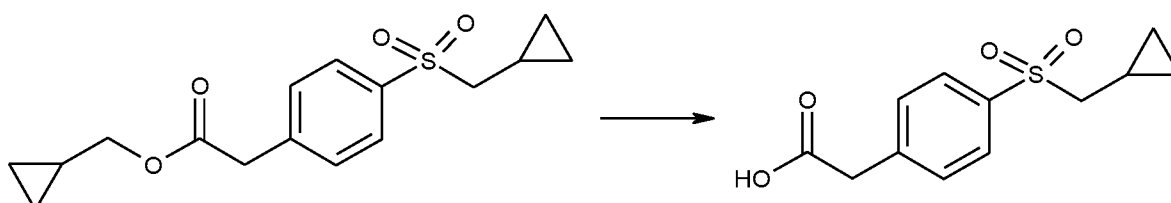


До розчину циклопропілметил-2-(4-(циклопропілметилтіо)феніл)ацетату (4,07 г, 14,7 ммоль) в дихлорметані (20 мл) при кімнатній температурі додавали МСРВА (7,61 г, 44,3 ммоль). Після додавання реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 14 годин. Зазначену суміш розподіляли між дихлорметаном та насиченим тiosульфатом натрію. Органічний шар промивали 2N водним розчином гідроксиду натрію та соляним розчином. Його концентрували та очищували на колонці з силікагелем, елюючи 60 % етилацетату у гексані, отримуючи циклопропілметил 2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)ацетат (4,23 г, вихід 93,0 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (+) ES: 309(M+H)⁺.

20

25

Стадія 3: Отримання 2-(4-(циклопропілметил)сульфоніл)феніл)оцтової кислоти



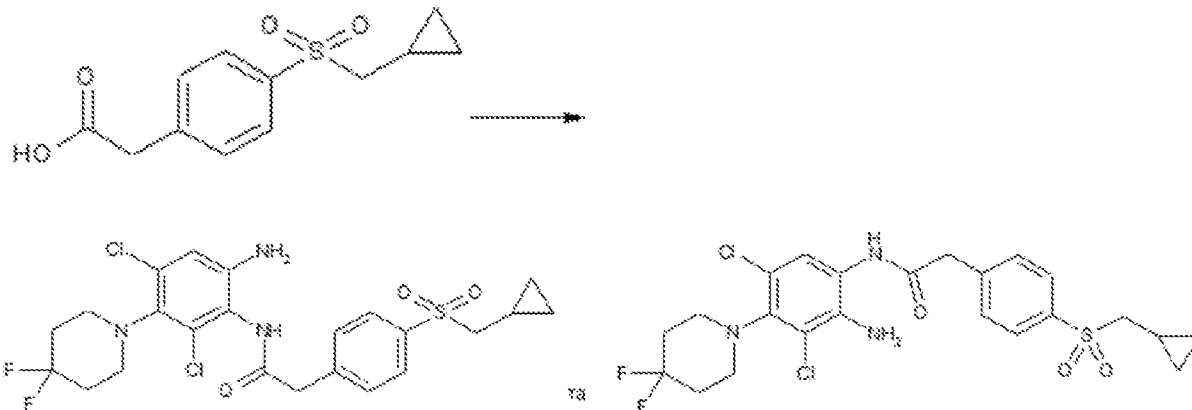
30

До розчину циклопропілметил 2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)ацетату (2,50 г, 8,1 ммоль) в діоксані (10 мл) додавали номогідрат гідроксиду літію (4,1 г, 40,6 ммоль) та воду (10 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Зазначену суміш підкислювали хлористоводневою кислотою до pH 5 та концентрували насухо. Зібрану тверду речовину розчиняли у 15 % метанолі у дихлорметані та фільтрували через шар

35

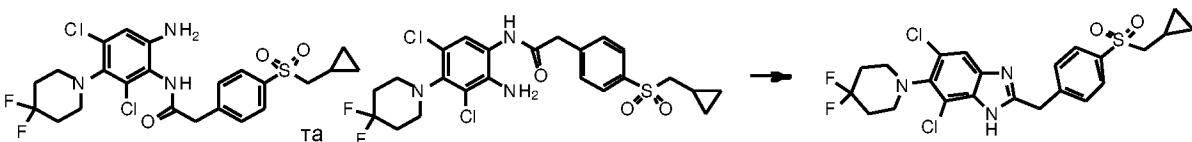
силікагелю, елюючи 15 % метанолом у дихлорметані, та концентрували отримуючи 2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)оцтової кислоти (2,1 г, 97 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. МС (+) ES: 255 (M+H)⁺.

Стадія 4: Отримання N-(6-аміно-2,4-дихлор-3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)феніл)-2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)ацетаміду та N-(2-аміно-3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)феніл)-2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)ацетаміду



До розчину 3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)бензол-1,2-діаміну (175 мг, 0,193 ммоль) та 2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)оцтової кислоти (181 мг, 0,711 ммоль) в дихлорметані (5 мл), додавали EDCI (171 мг, 0,89 ммоль) та HBTU (334 мг, 0,89 ммоль). Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Зазначений розчин абсорбували на 5 г силікагелю та завантажували у колонку з силікагелем. Колонку елювали 45 % етилацетату у гексані, отримуючи суміш N-(2-аміно-3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)феніл)-2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)ацетамід та N-(6-аміно-2,4-дихлор-3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)феніл)-2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)ацетамід (230 мг, вихід 73,2 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (+) ES: 532 (M+H)⁺.

Стадія 5: Отримання 2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)бензил)-4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазолу

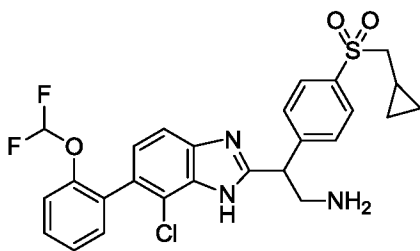


Суміш N-(2-аміно-3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)феніл)-2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)ацетаміду та N-(6-аміно-2,4-дихлор-3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)феніл)-2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)ацетаміду (230 мг), отриманий на попередній стадії, обробляли 15 мл крижаної оцтової кислоти при 80 °C протягом 2 годин. Зазначену суміш концентрували та очищували на колонці з оберненою фазою, елюючи 60 % ацетонітрилом у воді, отримуючи 2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)бензил)-4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол (375 мг, вихід 94,8 %) у вигляді блідої твердої речовини; МС (+) ES: 514 (M+H)⁺;

¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): 7,85 (д, 5,00 Гц, 2 H), 7,66 (с, 0,5 H), 7,50 (д, 5,00 Гц, 2 H), 7,30 (с, 0,5 H), 4,45 (м, 2 H), 3,30 (м, 4 H), 3,00 (м, 2 H), 2,12 (м, 5 H), 0,51 (м, 2 H), 0,35 (м, 2 H).

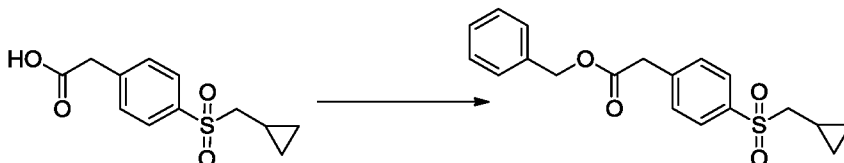
Приклад 128

Отримання 2-(7-хлор-6-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)етанаміну



128

Стадія 1. Отримання бензил 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)ацетату



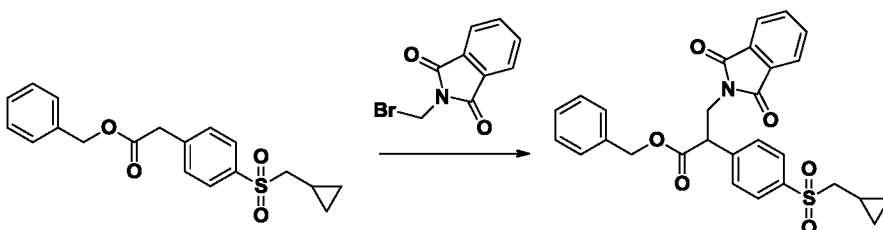
5

До суспендованого розчину CH_2Cl_2 (10 мл) 2-бром-1-метилпіридин йодиді (2,16 г, 7,2 ммоль) додавали суміш бензильового спирту (648 мг, 6,0 ммоль), 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)ацетову кислоту (1,5 г, 6,0 ммоль) та три-н-бутиламін (2,66 г, 14,4 ммоль) у CH_2Cl_2 (8 мл), та отриману суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Після випаровування розчинника залишок розділяли за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, та бензильовий продукт виділяли у вигляді 1,8 г білої твердої речовини (вихід 90 %). МС (+) ES: 344 (M+H)⁺.

10

Стадія 2. Отримання бензил 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)пропаноату

15



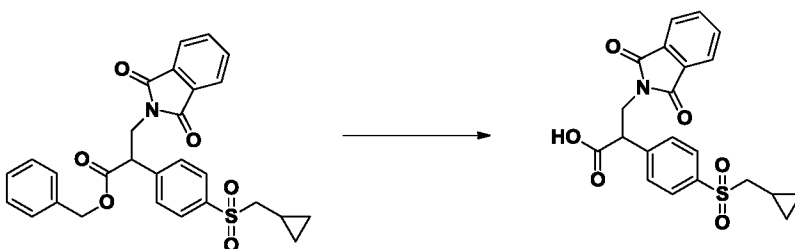
Розчин н-бутиллітію в ТГФ (1,8 мл, 2,5 М, 4,5 ммоль) по краплях додавали до охолодженої суміші HMDS (608 мг, 4,56 ммоль) в ТГФ (20 мл) протягом 20 хвилин при перемішуванні. Суміш перемішували протягом 30 хв., після чого через шприць по краплях протягом 10 хв. додавали бензил-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)ацетат (1,3 г, 3,8 ммоль) в ТГФ (5 мл). Перемішують ще 30 хв. при -78°C з подальшим додаванням 2-(бромметил)ізоіндолін-1,3-діону (912 мг, 3,8 ммоль) в ТГФ (5 мл), який додавали через шприць протягом 10 хв. Суміш перемішували при -78°C та дозволяли досягти кімнатної температури протягом ночі. Суміш обережно обробляли метанолом та розчинники випаровували. Продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії отримуючи продукт у вигляді 1,4 г білої твердої речовини (вихід 74 %). МС (+) ES: 504 (M+H)⁺.

20

25

Стадія 3. Отримання 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)пропанової кислоти

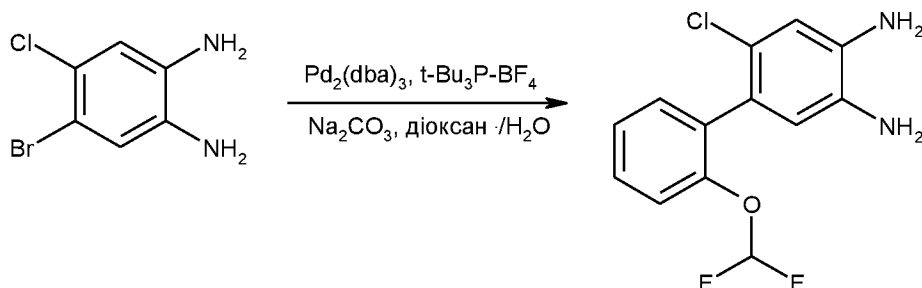
30



Бензил-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)пропаноат на стадії 2 (1,4 г, 2,8 ммоль) розчиняли у етилацетаті (20 мл) та додавали $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (140 мг) та суміш гідрували за допомогою балону з воднем протягом 8 год. Каталізатор відфільтровували та розчинник випаровували, отримуючи 900 мг білого твердого продукту (вихід 78 %). МС (+) ES: 414 (M+H)⁺.

5

Стадія 4. Отримання 6-хлор-2'-(дифторметокси)-[1,1'-біфеніл]-3,4-діаміну



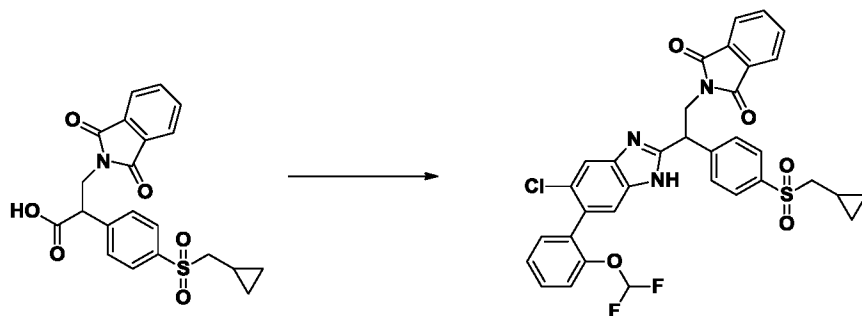
10

Суміш 4-бром-5-хлорбензол-1,2-діаміну (1,5 г, 6,78 ммоль), 2-(2-(дифторметокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (2,2 г, 8,15 ммоль), тріс-(дібензиліденацетон)діпаладію (0) (620 мг), три(трет-бутил)фосфонію тетрафторборонату (393 мг) та карбонат натрію (1,7 г, 13,7 ммоль) в 1,4-діоксані (50 мл) та воді (10 мл) дегазували, нагрівали до 90 °C протягом 3 год. Леткі розчинники видаляли при зниженому тиску. Залишок безпосередньо завантажували в

15

твердий картридж ISCO та промивали гексаном/етилацетатом, отримуючи 1,0 г продукту (вихід 51,9 %), МС (+) ES: 285 (M+H)⁺.

Стадія 5. Отримання 2-(2-(5-хлор-6-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)етил)ізоіндолін-1,3-діону



20

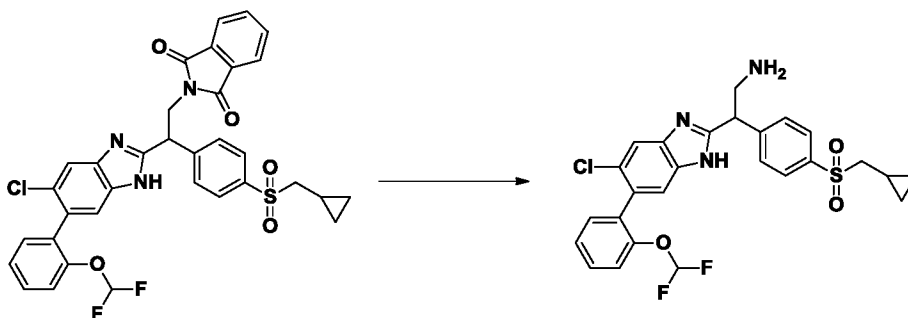
До суміші 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)пропанової кислоти (стадія 3, 400 мг, 0,97 ммоль) та 6-хлор-2'-(дифторметокси)-[1,1'-біфеніл]-3,4-діаміну (стадія 4; 275 мг, 0,98 ммоль) в ДМФ (8 мл) додавали N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіїміді гідрохлорид (224 мг, 1,2 ммоль) та 1-гідроксибензотріазол (162 мг, 1,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, розподіляли між етилацетатом (10 мл) та водою (15 мл). Органічну фазу розділяли та сушили над MgSO_4 . Після фільтрування та випаровування розчинника залишок обробляли оцтовою кислотою (5 мл) та нагрівали до 80 °C протягом двох годин. Суміш охолоджували та оцтову кислоту випаровували насуху, розчиняли у етилацетаті (10 мл), промивали насиченим бікарбонатом натрію та соляним розчином. Органічну фазу розділяли та сушили над MgSO_4 . Продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії отримуючи 454 мг білої твердої речовини (вихід 70 %). МС (+) ES: 662 (M+H)⁺.

25

30

35

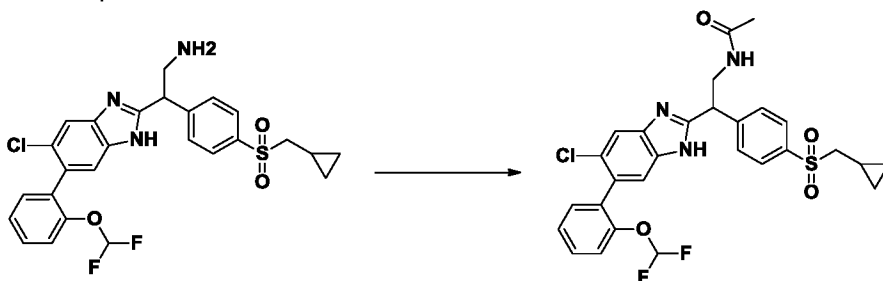
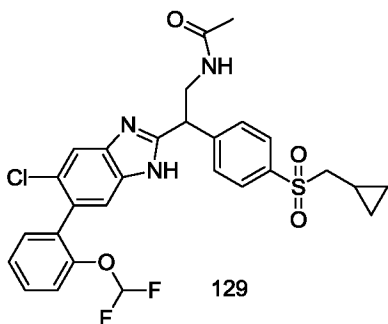
Стадія 6. Отримання 2-(5-хлор-6-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)етанаміну



2-(2-(5-хлор-6-(2-(дифторметоксі)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)етил)ізоіндолін-1,3-діон (стадія 4, 454 мг, 0,68 ммоль) розчиняли в етанолі (5 мл). Додавали гідразингідрат (0,1 мл) та суміш перемішували протягом ночі. Твердий осад відфільтровували, та леткі розчинники випаровували досуха. Продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії отримуючи 280 мг продукту у вигляді білої твердої речовини (вихід 76 %). МС (+) ES: 532 (M+H)⁺.

Приклад 129

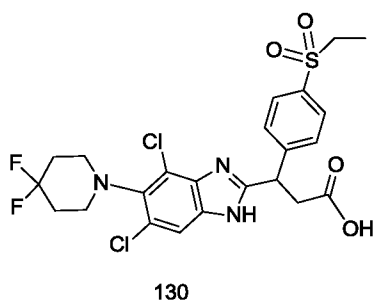
Отримання N-(2-(5-хлор-6-(2-(дифторметоксі)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)етил)ацетаміду



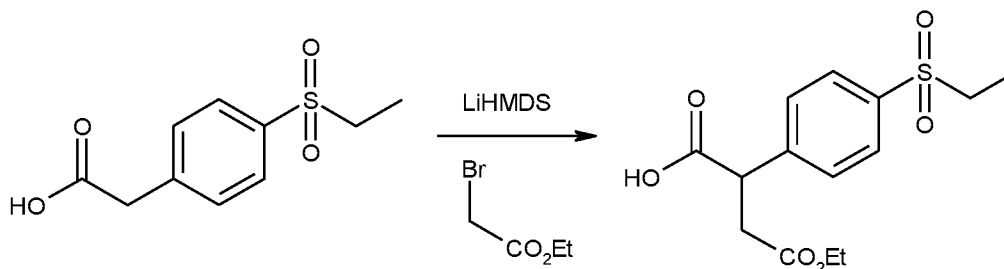
До розчину 2-(5-хлор-6-(2-(дифторметоксі)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)етанаміну (приклад 128) (5,3 мг, 0,01 ммоль) та триетиламіну (3 мг, 0,03 ммоль) в DCM (0,4 мл) додавали оцтовий ангідрид (1,2 мг, 0,012 ммоль). Суміш перемішували протягом 4 год. Розчинник випаровували при зниженому тиску та продукт очищували за допомогою Преп. ВЕРХ, отримуючи 3,5 мг продукту у вигляді білої твердої речовини (вихід 66 %). МС (+) ES: 574 (M+H)⁺.

Приклад 130

Отримання 3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)пропанової кислоти

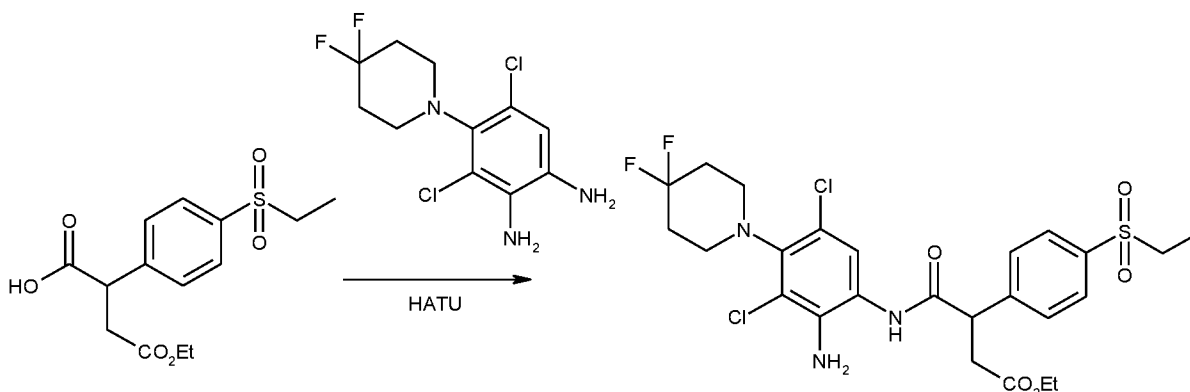


Стадія 1: Отримання 4-етокси-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)-4-оксобутанової кислоти



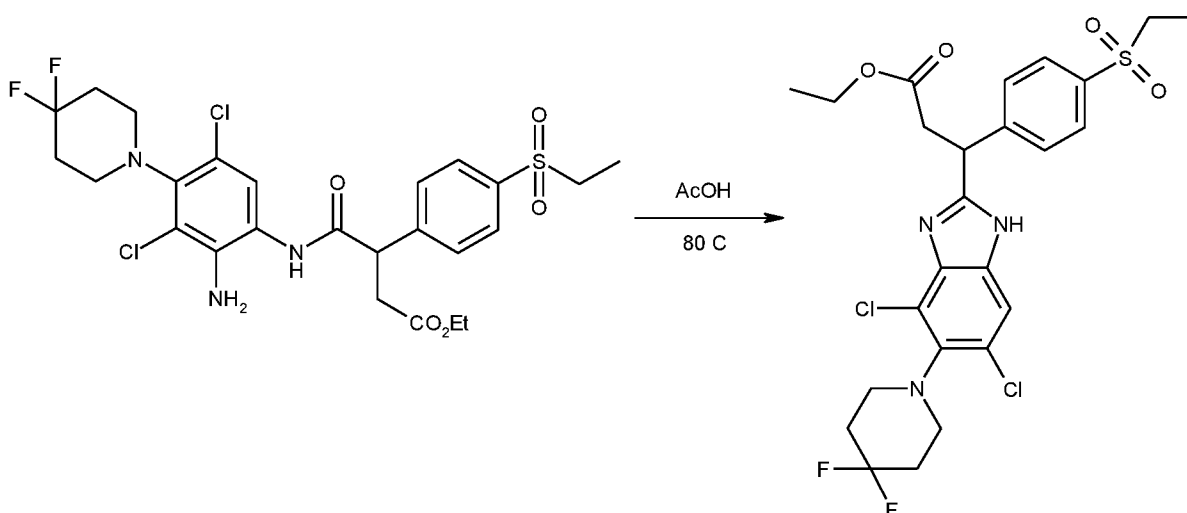
До 2-(4-(етилсульфоніл)феніл)оцтової кислоти (250 мг, 1,1 ммоль) в ТГФ (8 мл) при -78°C додавали LiHMDS (1M в ТГФ, 2,31 мл). Через 50 хв. додавали етиловий 2-бromoацетат (147 мкл, 1,32 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 3,5 год., додавали 0,1N розчин HCl для регулювання pH приблизно до 4. Екстрагували EtOAc три рази, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували. Залишок очищували колонкою з силікагелем з системою елювання А, отримуючи 29 мг жовтої олії. МС (ESI): 315 (M+H)⁺.

Стадія 2: Отримання етил 4-((2-аміно-3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)феніл)аміно)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)-4-оксобутаноату



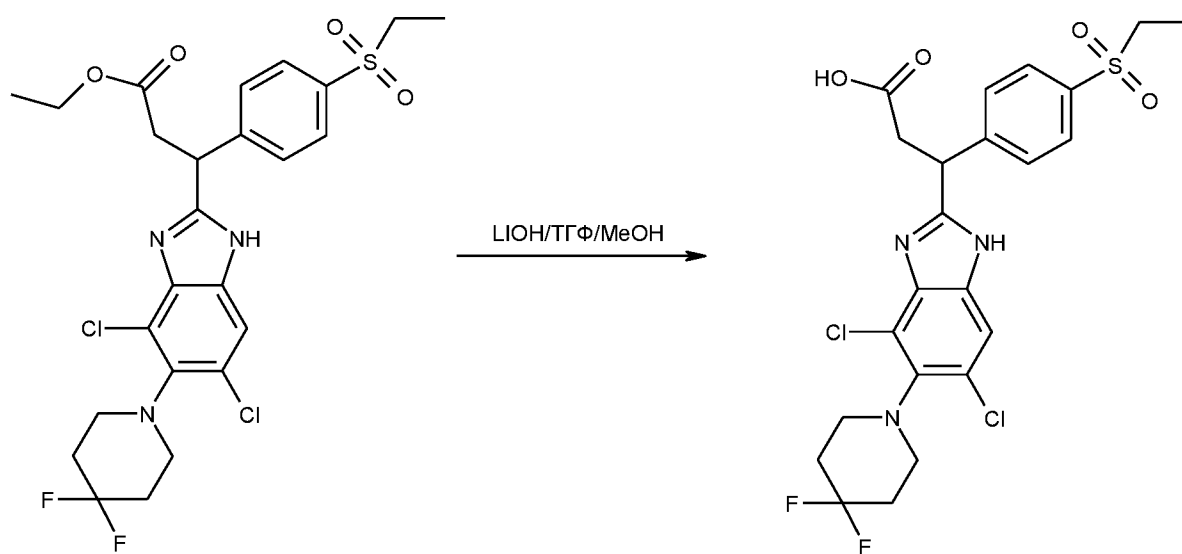
До розчину 4-етокси-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)-4-оксобутанової кислоти (27 мг) в DCM (1 мл) 3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)бензол-1,2-діаміну (65 мг), додавали HATU (150 мг), DIEA (0,1 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Додавали розчин насиченого NaHCO_3 , тричі екстрагували EtOAc, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували. Залишок очищували на колонці з силікагелем з системою елювання А отримуючи 40 мг названої сполуки. МС (ESI): 593 (M+H)⁺.

Стадія 3: Отримання етил 3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)пропаноату



Етил 4-((2-аміно-3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)феніл)аміно)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл) -4-оксобутаноат (39 мг) в AcOH (2 мл) нагрівали до 80 °С протягом 3 год. Суміш очищували за допомогою колонки з силікагелем з системою елювання C отримуючи названу сполуку (18 мг). МС (ESI): 574 (M+H)⁺.

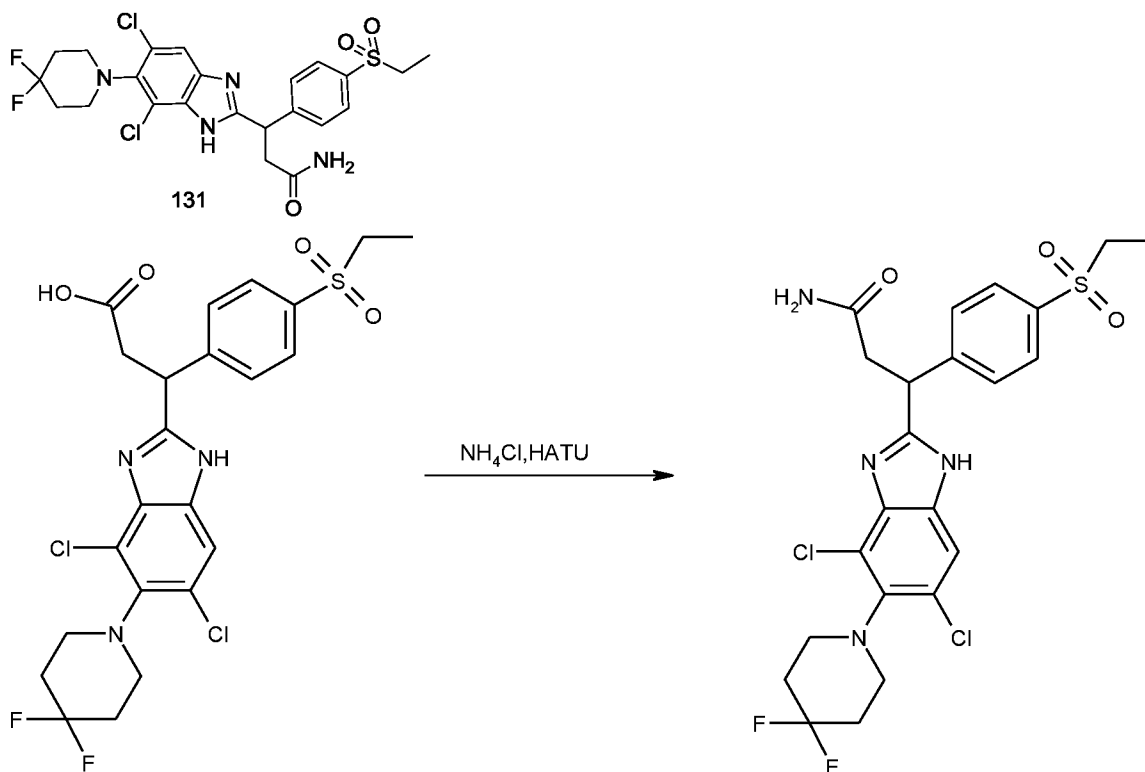
Стадія 4: Отримання 3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)пропанової кислоти



Етил 3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл) феніл)пропаноат (18 мг) в ТГФ (1,5 мл)/MeOH (0,5 мл) обробляли LiOH (1M, 0,2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. до тих пір, поки не виявлявся етил 3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)пропаноат, залишений РХМС. Додавали 1M HCl для доведення рН до <5. Розчинник випаровували при зниженому тиску та продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система елювання: 0,075 % TFA у воді та 0,075 % TFA у MeOH) отримуючи названі сполуки у вигляді білої твердої речовини (11 мг). МС (ESI): m/z = 546 (M+H)⁺.

Приклад 131

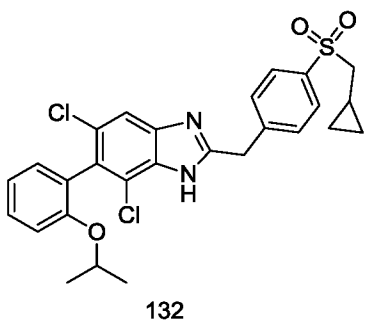
Отримання 3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)пропанаміду



До розчину Прикладу 172 (9 мг) у ДМФ (1 мл) додавали NH_4Cl (30 мг), HATU (17 мг), DIEA (60 мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 год. Тверду речовину відфільтровували. Фільтрат очищували за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (система елювання: 0,075 % TFA у воді та 0,075 % TFA у MeOH) отримуючі названі сполуки у вигляді білої твердої речовини (3 мг). ІМС (ESI): $m/z = 545 \text{ (M+H)}^+$.

Приклад 132

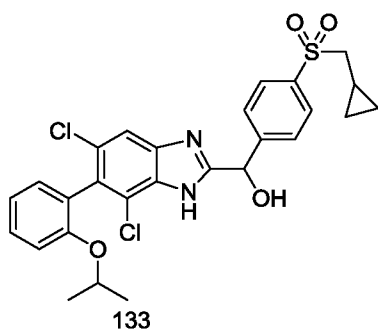
Отримання 5,7-дихлор-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)бензил)-6-(2-ізопропоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазолу



Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 124, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 529 (M+H)⁺.

Приклад 133

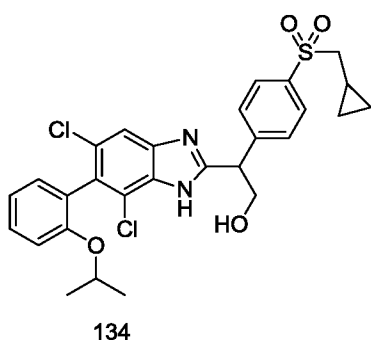
Отримання (4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)(5,7-дихлор-6-(2-ізопропоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метанолу



Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладах 2 та 124, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 545 (M+H)⁺.

5 Приклад 134

Отримання 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-2-(5,7-дихлор-6-(2-ізопропoxіфеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етанолу

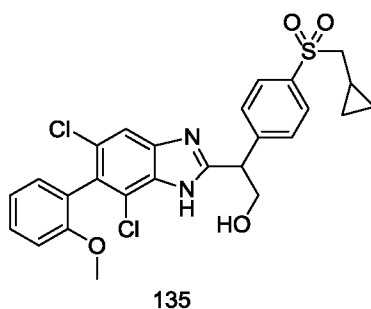


10

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 124, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 559 (M+H)⁺.

Приклад 135

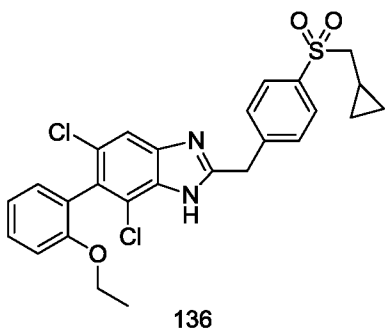
15 Отримання 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-2-(5,7-дихлор-6-(2-метоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етанолу



20 Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 124, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 531 (M+H)⁺.

Приклад 136

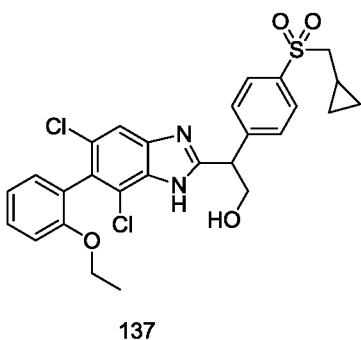
Отримання 5,7-дихлор-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)бензил)-6-(2-етоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазолу



Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 124, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 515 (M+H)⁺.

5 Приклад 137

Отримання 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-2-(5,7-дихлор-6-(2-етоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етанолу

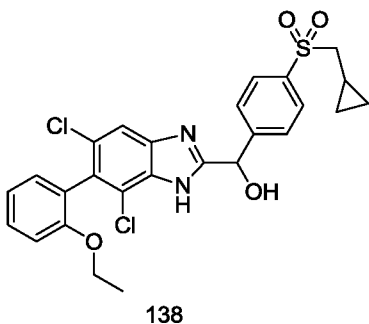


10

Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладі 124, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 545 (M+H)⁺.

Приклад 138

15 Отримання (4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)(5,7-дихлор-6-(2-етоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)метанолу

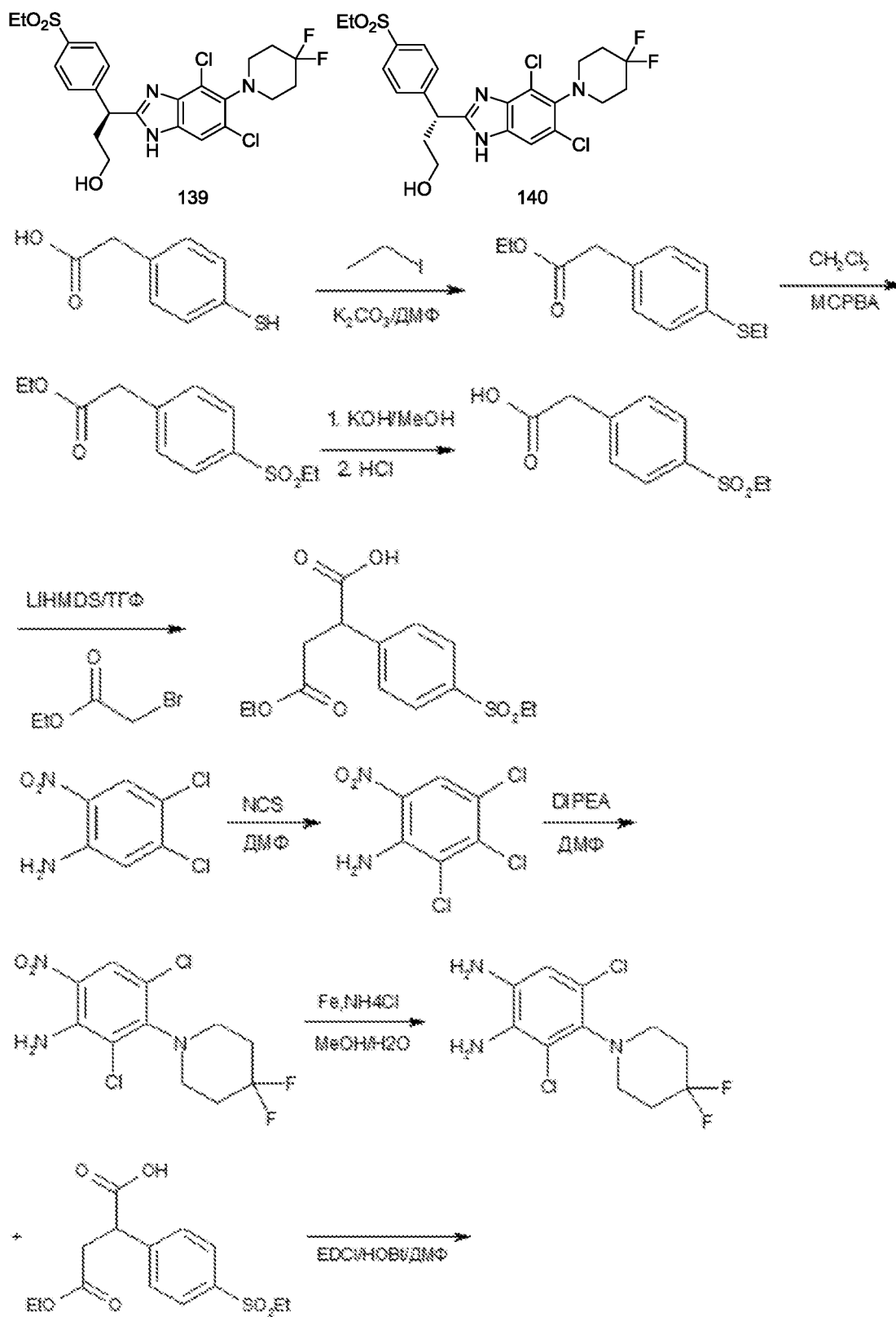


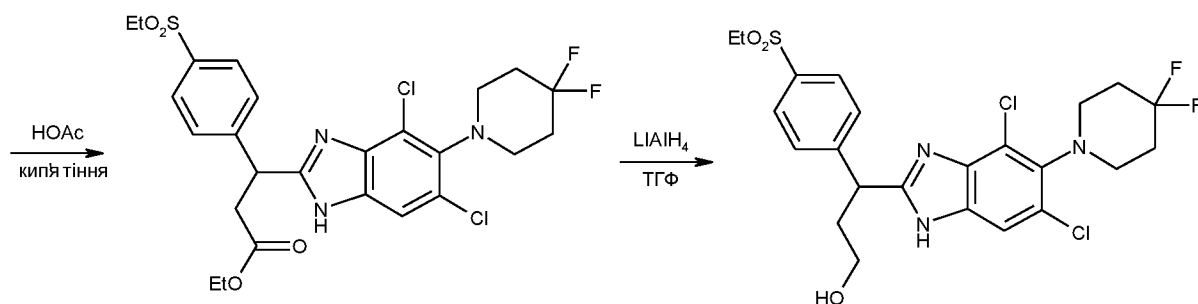
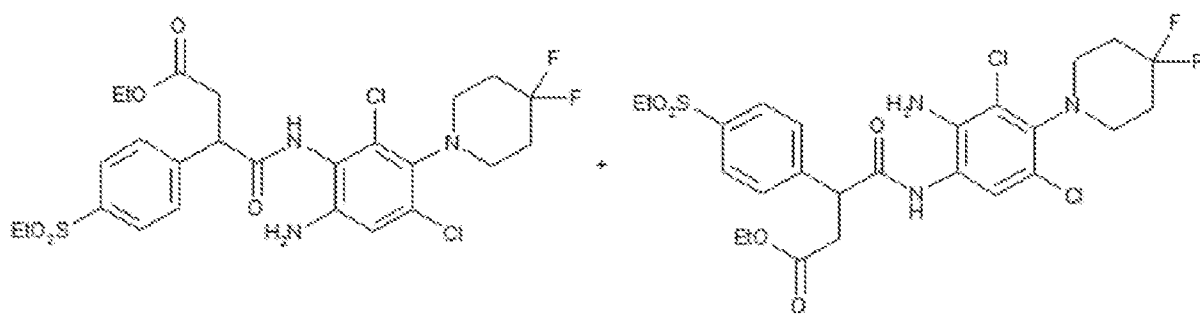
20 Зазначена сполука, по суті, була отримана за аналогічним способом, що і в прикладах 2 та 124, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини, МС (+) ES: 531 (M+H)⁺.

Приклади 139 та 140

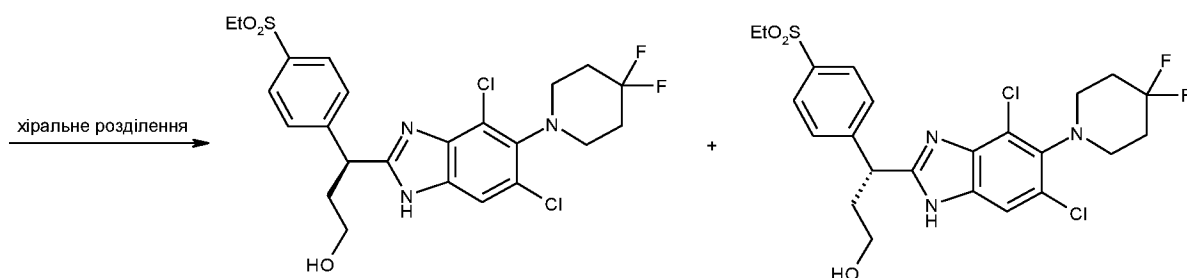
Отримання (S)-3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)пропан-1-олу та (R)-3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)пропан-1-олу

25



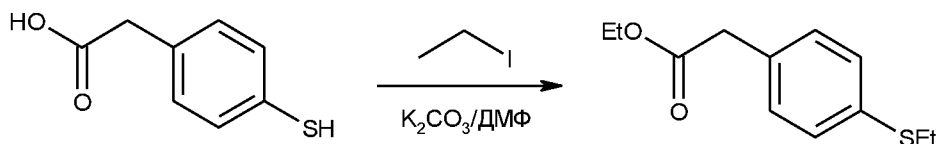


5



Стадія 1, Отримання етил 2-(4-(етилтіо)феніл)ацетату

10

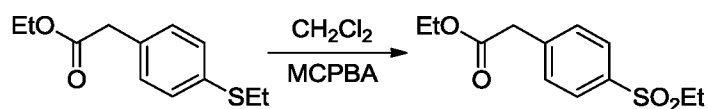


15

До розчину (4-меркаптофеніл)оцтової кислоти (5,0 г, 29,7 ммоль) в N,N-диметилформаміді (ДМФ) (100 мл) додавали K_2CO_3 (16,4 г, 118,8 ммоль) йодетан (9,7 г, 62,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ. Через 12 годин вихідний матеріал був повністю витрачений. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом (100 мл) та водою (50 мл). Органічну фазу промивали водою (30 мл) та соляним розчином (20 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували отримуючи бажаний продукт етил 2-(4-(етилтіо)феніл)ацетат (6,0 г, 90 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини, МС (+) ES: 225(M+H)⁺.

20

Стадія 2. Отримання етил 2-(4-(етилсульфоніл)феніл)ацетату

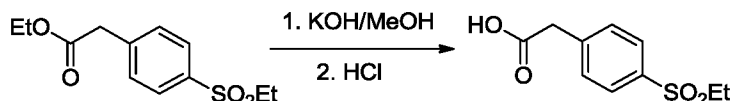


25

До круглодонної 250 мл колби додавали етил 2-(4-(етилтіо)феніл)ацетат (6,0 г, 26,7 ммоль) та дихлорметан (300 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С. До тієї ж колби додавали м-хлорпербензойну кислоту (13,8 г, 80,0 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Отриману суспензію фільтрували через подушку з

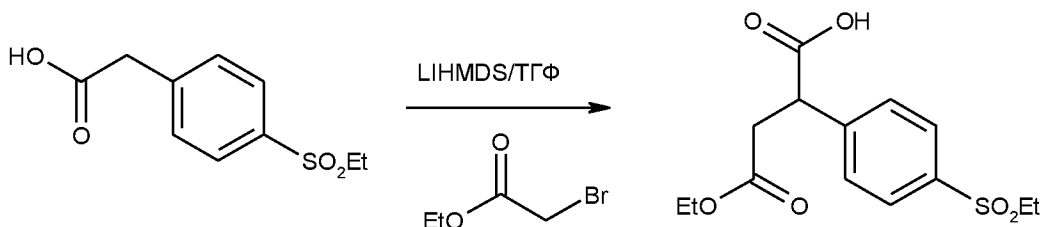
цілиту. Фільтрат промивали водою. Органічний шар розділяли, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, потім соляним розчином та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи неочищений продукт. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом отримуючи названу сполуку у вигляді олії, яка затвердіває при стоянні (6,0 г, 87,5 %), МС (+) ES: 257 (M+H) ⁺.

Стадія 3. Отримання 2-(4-(етилсульфоніл)феніл)оцтової кислоти



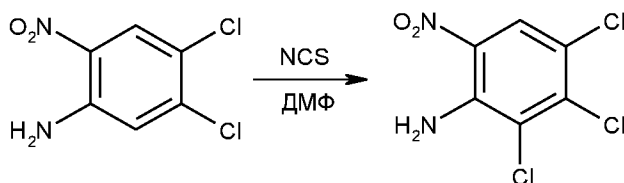
До круглодонної 250 мл колби додавали етил 2-(4-(етилсульфоніл)феніл)ацетат (6,8 г, 26,5 ммоль) та метанол (80 мл). До тієї ж колби додавали розчин гідроксиду натрію у воді (2,1 г, 52,5 ммоль в 20 мл води). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 12 год. Леткі речовини випаровували при зниженому тиску. Залишок підкислювали 1N HCl до pH 5,0 та екстрагували етилацетатом (50 мл × 3). Органічний шар розділяли та об'єднували, промивали соляним розчином та сушили над сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску отримуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини (3,3 г, 54,5 %), МС (+) ES: 229 (M+H) ⁺.

Стадія 4. Отримання 4-етокси-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)-4- оксобутанової кислоти



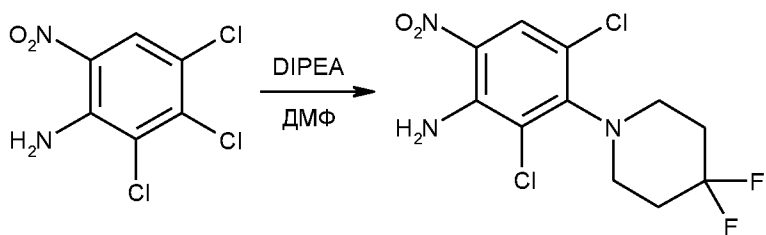
До 2-(4-(етилсульфоніл)феніл)оцтової кислоти (1,0 г, 4,4 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78 °С додавали LiHMDS (1M в ТГФ, 9,0 мл). Через 15 хв. додавали етил-2-бромацетат (1,1 г, 6,58 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 3,5 год., додавали 0,1N розчин HCl, для доведення pH приблизно до 4. Тричі екстрагували EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували. Залишок очищували на колонці з силікагелем з системою елювання А, отримуючи 0,45 г жовтої олії. МС (ESI): 315 (M+H) ⁺.

Стадія5. Отримання 2,3,4-трихлор-6-нітробензоламіну



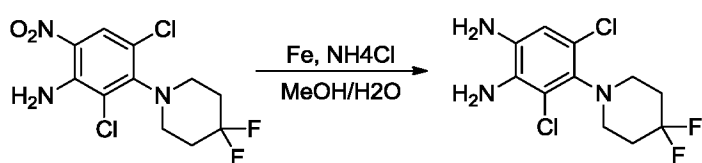
Суспензію 4,5-дихлор-2-нітробензоламіну (10 г, 48,3 ммоль) та N-хлорсукциніміду (7,7 г, 57,6 ммоль) в 100 мл ДМФ перемішували при 100 °С протягом 2 годин. Зазначену суспензію охолоджували до кімнатної температури та виливали у крижану воду (500 мл). Утворений осад збирали шляхом фільтрування. Даний осад розчиняли у дихлорметані та промивали водою. Органічний шар концентрували отримуючи 2,3,4-трихлор-6-нітробензоламін (11,0 г, вихід 94,3 %) у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини.

Стадія 6. Отримання 2,4-Дихлор-3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-6-нітробензоламіну



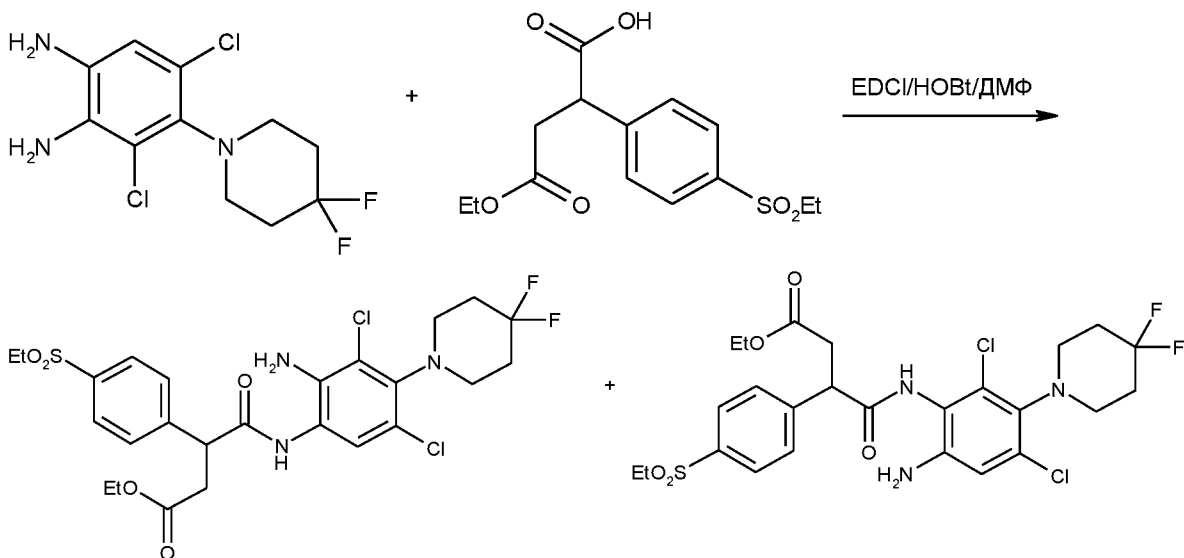
Розчин 2,3,4-трихлор-6-нітробензоламіну (5 г, 20,7 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (8,0 г, 61,9 ммоль) та 4,4-дифторпіперідину (10,0 г, 157,6 ммоль) в 50 мл ДМФ перемішували при 105 °С протягом 2 днів. Реакційний розчин абсорбували на 40 г силікагелю, завантажували у колонку з силікагелем та елюювали 30 % етилацетату в гексані, отримуючи 2,4-дихлор-3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-6-нітробензоламін (2,0 г, вихід 29,6 %) у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини. МС (ESI): 326 (M+H)⁺.

Стадія 7. Отримання 3,5-Дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)бензол-1,2-діаміну



До розчину 2,4-дихлор-3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-6-нітробензоламіну (2,0 г, 6,1 ммоль) в 120 мл метанолу та 30 мл води додавали порошок Fe (1, 0 г 18,0 ммоль) та NH₄Cl (1,0 г 18,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом ночі. Відфільтровували. Фільтрат концентрували та очищували на колонці з силікагелем, елюючи етилацетатом, отримуючи 3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)бензол-1,2-діамін (0,6 г, Вихід 33,0 %) у вигляді білої твердої речовини (РХМС (M + 1): 296).

Стадія 8. Отримання етил 4-((2-аміно-3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)феніл)аміно)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)-4-оксобутаноату та етил 4-((6-аміно-2,4-дихлор-3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)феніл)аміно)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)-4-оксобутаноату

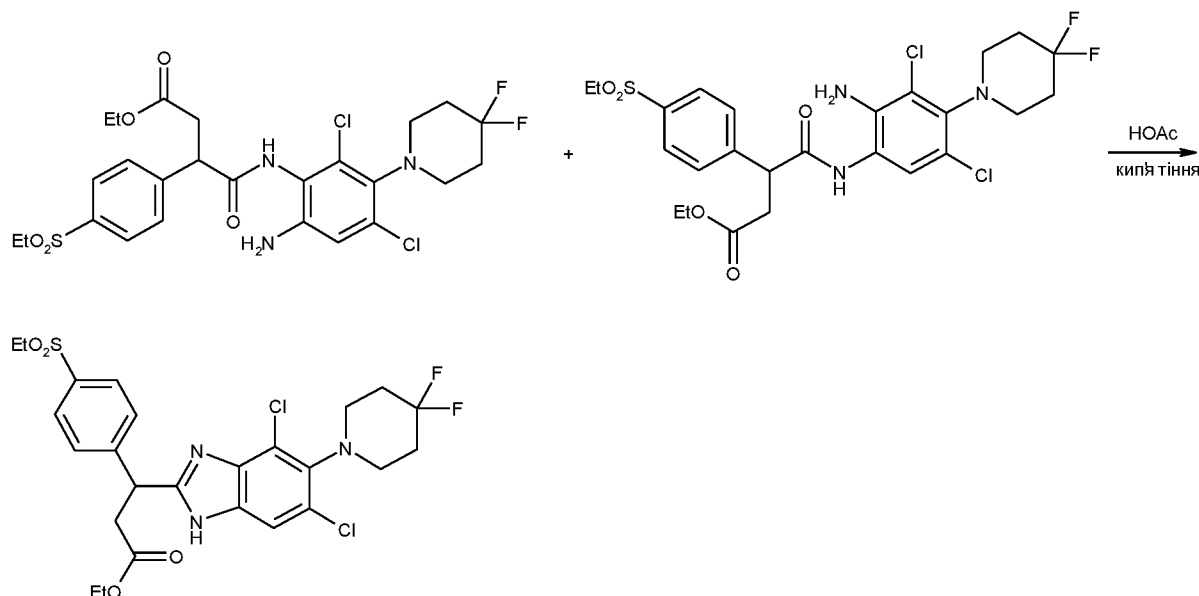


До розчину 3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)бензол-1,2-діаміну (450 мг, 1,43 ммоль) та 4-етокси-2-(4-(етилсульфоніл)феніл)-4-оксобутанової кислоти (424 мг, 1,43 ммоль) в ДМФ (10 мл) додавали EDCI (410 мг, 2,15 ммоль), HOBt (327 мг, 2,15 ммоль) та DIPEA (554 мг, 30 ммоль). Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Зазначений розчин абсорбували на 5 г силікагелю та завантажували в колонку з силікагелем. Колонку елюювали 45 % етилацетату в гексані, отримуючи суміш етил 4-((2-аміно-3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл) феніл)аміно)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)-4-оксобутаноат та етил-4-((6-аміно-2,4-дихлор-3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)феніл)аміно)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)-4-

оксобутаноат (385 мг, вихід 45,4 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI): $m/z = 592$ ($M+H$)⁺.

Стадія 9. Отримання етил 3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)пропаноату

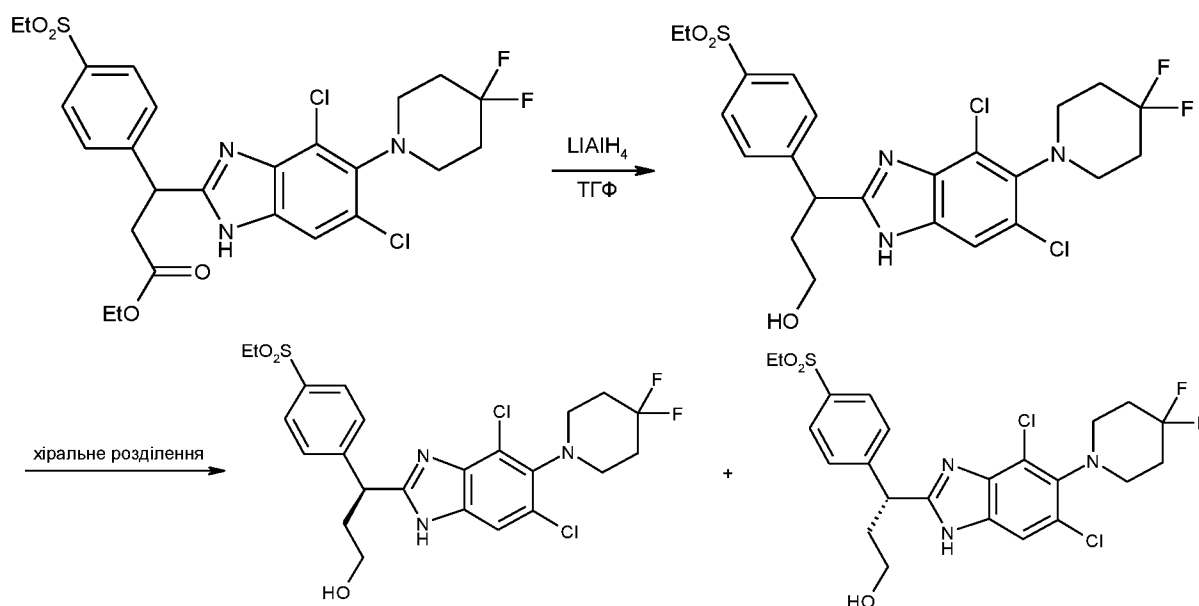
5



Суміш етил 4-((6-аміно-2,4-дихлор-3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)феніл)аміно)-3-(4-(етилсульфоніл) феніл)-4-оксобутаноат андетілу 4-((2-аміно-3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)феніл)аміно)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)-4-оксобутаноату (385 мг), отриману на попередній стадії, обробляли 15 мл крижаної оцтової кислоти при 80 °С протягом 2 годин. Зазначену суміш концентрували та очищували на колонці з силікагелем, елюючи 60 % етилацетату в гексані, отримуючи етил-3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл) пропаноат (230 мг, вихід 61,6 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI): 574 ($M+H$)⁺.

Стадія 10. Отримання (S)-3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)пропан-1-олу та (R)-3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл) пропан-1-олу

20



До розчину етил 3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)пропаноату (300 мг, 0,52 ммоль) в ТГФ (20 мл) додавали LiAlH_4 (20 мг, 0,52 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 1 год., додавали 5,0 мл води, суміш фільтрували. Фільтрат концентрували, неочищений продукт очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом отримуючи 3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл) пропан-1-ол (200 мг).

Його хірально розділяли (умови розділення: CHIRALCEL OZ-H (OZH00CD-VC005), внутрішній діаметр 0,46 см × 15 см L; рухома фаза: гексан/EtOH/DEA = 70/30/0,1 (об./об./об.); швидкість потоку: 1,0 мл/хв). Відповідні фракції збирали та концентрували при зниженому тиску отримуючи названі сполуки (85 мг, 89 мг).

Сполука з однією конфігурацією (коротший час утримування)

МС (+) ES: 532 (M+H)⁺;

Хіральний аналіз ВЕРХ: час утримування 7,640 хвилин, хіральна чистота: 100 % (хроматографічна колонка: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза: етанол/гексан = 15:85 (об./об.);

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃Cl): 7,90 (д, 8,0 Гц, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,68 (д, 8,0 Гц, 2H), 4,68 (т, 8,0 Гц, 1H), 3,76 (т, 8,0 Гц, 2H), 3,71 (м, 4H), 3,14-3,12 (м, 2H), 2,65-2,60 (м, 1H), 2,38-2,35 (м, 1H), 2,10-2,10 (м, 4H), 1,23-1,19 (т, 8,0 Гц, 3 H).

Сполука з однією конфігурацією (довший час утримування)

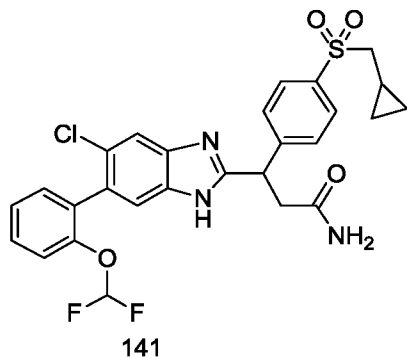
МС (+) ES: 532 (M+H)⁺.

Хіральний аналіз ВЕРХ: час утримування 9,398 хвилин, хіральна чистота: 100 % (хроматографічна колонка: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза: етанол/гексан = 15:85 (об./об.);

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 7,90 (д, 8,0 Гц, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,68 (д, 8,0 Гц, 2H), 4,68 (т, 8,0 Гц, 1H), 3,76 (т, 8,0 Гц, 2H), 3,71 (м, 4H), 3,14-3,12 (м, 2H), 2,65-2,60 (м, 1H), 2,38-2,35 (м, 1H), 2,10-2,10 (м, 4H), 1,23-1,19 (т, 8,0 Гц, 3 H).

Приклад 141

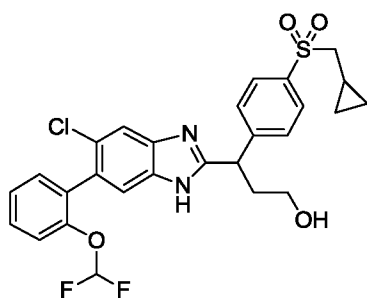
Отримання 3-(5-хлор-6-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропанаміду



Зазначена сполука, була отримана за тим самим способом, що і рацемічна суміш у прикладах 152 та 153. МС (+) ES: 560 (M+H)⁺.

Приклад 142

Отримання 3-(5-хлор-6-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропан-1-олу

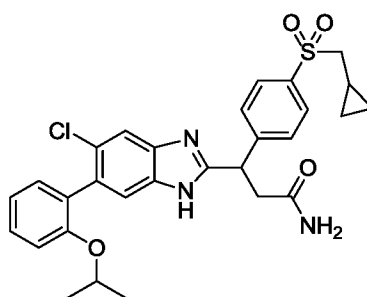


142

Зазначена сполука, була отримана за тим самим способом, що і рацемічна суміш у прикладах 155 та 156. МС (+) ES: 547 (M+H)⁺.

5 Приклад 143

Отримання 3-(5-хлор-6-(2-ізопропоксифеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропанамід



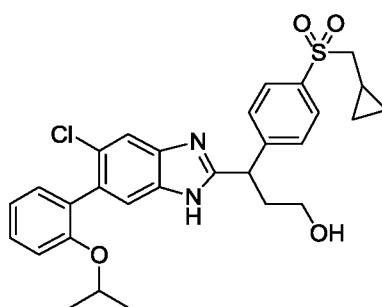
143

10

Зазначена сполука, була отримана за тим самим способом, що і рацемічна суміш у прикладах 148 та 149. МС (+) ES: 552 (M+H)⁺.

Приклад 144

15 Отримання 3-(5-хлор-6-(2-ізопропоксифеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропан-1-олу

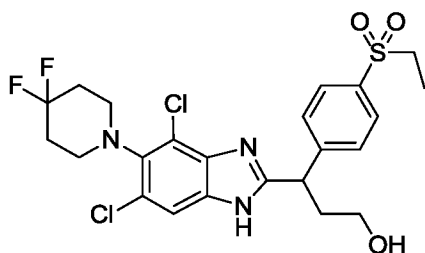


144

20 Зазначена сполука, була отримана за тим самим способом, що і рацемічна суміш у прикладах 150 та 151. МС (+) ES: 539 (M+H)⁺.

Приклад 145

Отримання 3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)пропан-1-олу

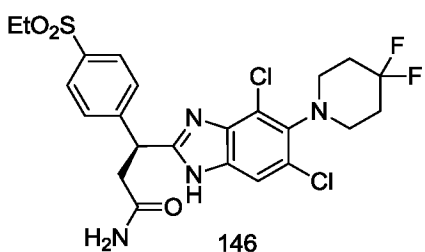


145

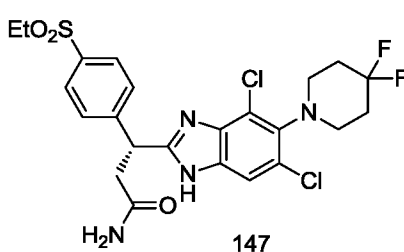
Зазначена сполука, була отримана за тим самим способом, що і рацемічна суміш у прикладах 139 та 140. МС (+) ES: 532 (M+H)⁺.

5 Приклади 146 та 147

Отримання (S)-3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)пропанаміду та (R)-3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)пропанаміду

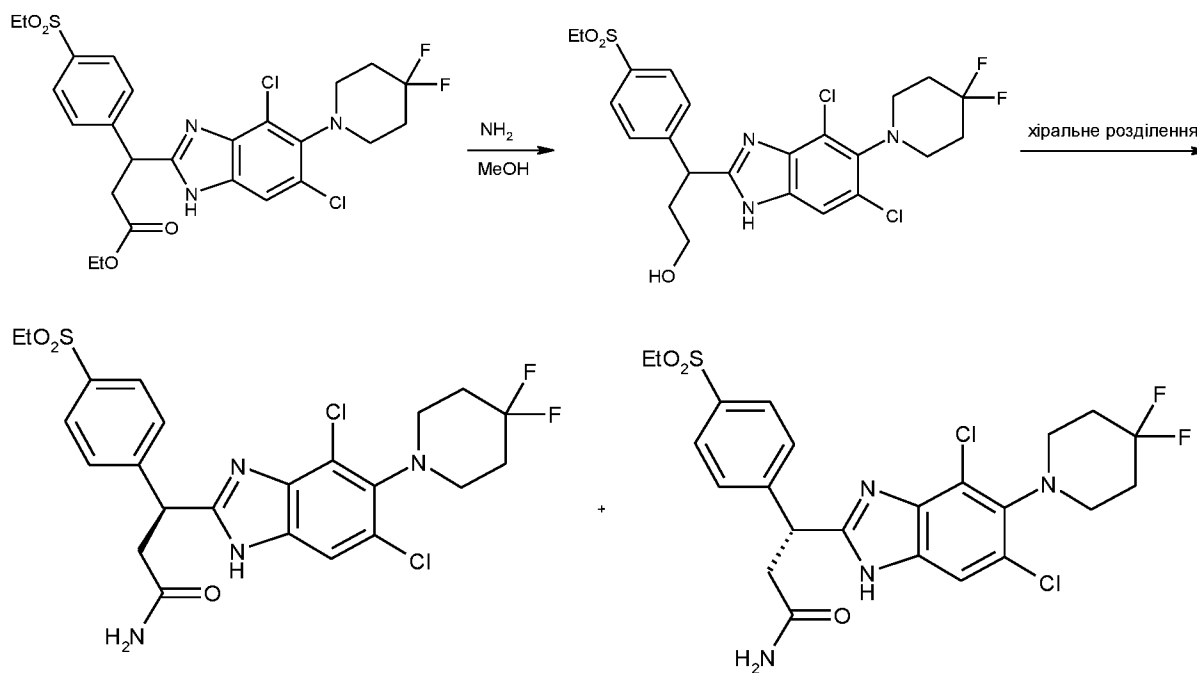


146



147

10



15

До розчину етил 3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл)феніл)пропаноату (310 мг, 0,54 ммоль) в метанолі (20 мл) додавали NH₃ (7,7 мл, 7N в метанолі, 53,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 12 год., суміш концентрували, неочищений продукт очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом отримуючи 3-(4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d] імідазол-2-іл)-3-(4-(етилсульфоніл) феніл) пропанамід (300 мг).

20

Його хірально розділяли (умови розділення: CHIRALCEL OZ-H (OZH00CD-VC005), внутрішній діаметр 0,46 см × 15 см L; рухома фаза: 100 % метанол; швидкість потоку: 1,0 мл/хв.). Відповідні фракції збирали та концентрували при зниженому тиску отримуючи названі сполуки (140 мг, 135 мг).

25

Сполука з однією конфігурацією (коротший час утримування)

МС (+) ES: 545 (M+H)⁺;

Хіральний аналіз ВЕРХ: час утримування 9,537 хвилин, хіральна чистота: 100 %
(хроматографічна колонка: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза:
етанол/гексан = 15:85 (об./об.);

¹H ЯМР (400 мГц, CD₃OD): 7,84 (д, 8,0 Гц, 2H), 7,63 (д, 8,0 Гц, 2H), 7,57 (с, 1H), 6,44 (с, 1H),
5,71 (с, 1H), 5,14 (т, 8,0 Гц, 1H), 3,74-3,68 (дд, 8,0 Гц, 1H), 3,2-3,22 (м, 4H), 3,15-3,09 (кв, 2H), 3,09-
3,03 (дд, 8,0 Гц, 1H), 2,18-2,10 (м, 4H), 1,31-1,27 (т, 8,0 Гц, 3 H),

Сполука з однією конфігурацією (довший час утримування)

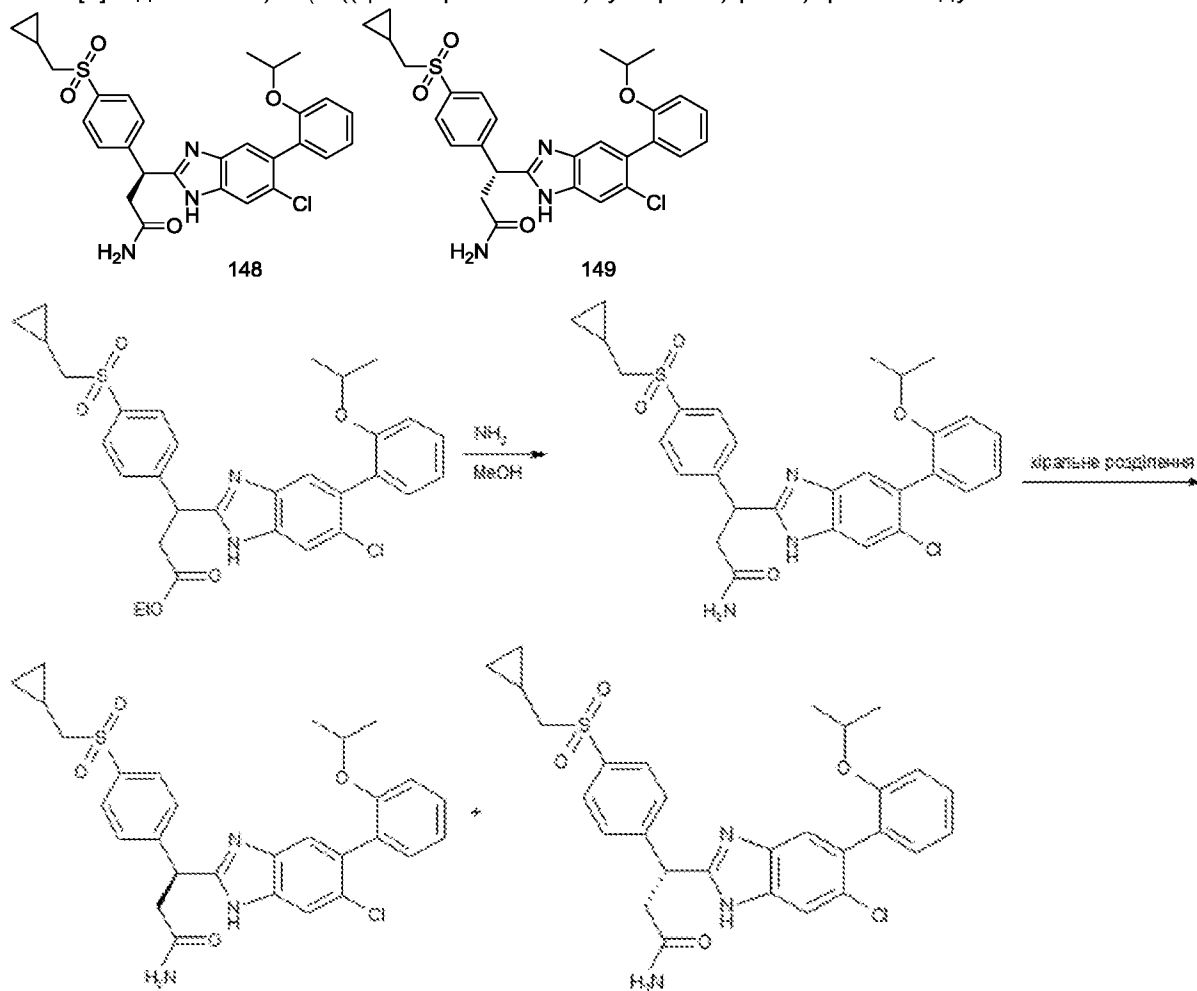
МС (+) ES: 545 (M+H)⁺;

Хіральний аналіз ВЕРХ: час утримування 11,851 хвилин, хіральна чистота: 100 %
(хроматографічна колонка: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза:
етанол/гексан = 15:85 (об./об.);

¹H ЯМР (400 мГц, CD₃OD): 7,84 (д, 8,0 Гц, 2H), 7,63 (д, 8,0 Гц, 2H), 7,57 (с, 1H), 6,44 (с, 1H),
5,71 (с, 1H), 5,14 (т, 8,0 Гц, 1H), 3,74-3,68 (дд, 8,0 Гц, 1H), 3,2-3,22 (м, 4H), 3,15-3,09 (кв, 2H),
3,09-3,03 (дд, 8,0 Гц, 1H), 2,18-2,10 (м, 4H), 1,31-1,27 (т, 8,0 Гц, 3 H),

Приклади 148 та 149

Отримання (S)-3-(6-хлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-
((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропанаміду та (R)-3-(6-хлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1H-
бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропанаміду



До розчину етил 3-(6-хлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-
((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропаноат (340 мг 0, 59 ммоль) в метанолі (5 мл)
додавали NH₃ (4,1 мл, 7 N в метанолі, 29,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C
протягом 12 год. суміш концентрували, неочищений продукт очищували за допомогою
колонкової флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом отримуючи названу сполуку (220 мг).

Його розділяли хірально (умови розділення: CHIRALCEL OZ-H (OZH00CD-VC005),
внутрішній діаметр 0,46 см × 15 см L; рухома фаза: 100 % метанол; швидкість потоку: 1,0

мл/хв.).

Відповідні фракції збирали і концентрували при зниженому тиску отримуючи 3-(6-хлор-5-(2-ізопропоксибеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропанамід (97 мг, 87 мг).

5 Сполука з однією конфігурацією (коротший час утримування)

МС (+) ES: 552 (M+H)⁺

Хіральний аналіз ВЕРХ: час утримування 5,617 хвилин, хіральна чистота: 100 % (хроматографічна колонка: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза: етанол/гексан = 70:30 (об./об.);

10 ¹H ЯМР (400 мГц, CD₃OD): 7,92 (д, 8,0Гц, 2 H), 7,65 (д, 8,0 Гц, 2 H), 7,51-7,49 (с, 1H), 7,35-7,31 (т, 8,0Гц, 1H), 7,28(с, 1H), 7,16-7,14 (д, 8,0Гц, 1H), 7,05-7,03 (д, 8,0Гц, 1H), 7,00-6,96 (д, 8,0Гц, 1H), 4,95-4,91 (т, 8,0Гц, 1H), 4,51-4,46 (м, 1H), 3,39-3,34 (дд, 8,0Гц, 1H), 3,13-3,11(д, 8,0Гц, 2H), 3,12-3,06 (дд, 8,0Гц, 1H), 1,16-1,15(д, 4,0Гц, 6H), 0,93-0,91(м, 1H), 0,51-0,49(д, 8,0Гц, 2H), 0,13-0,11 (д, 8,0Гц, 2H),

15 Сполука з однією конфігурацією (довший час утримування)

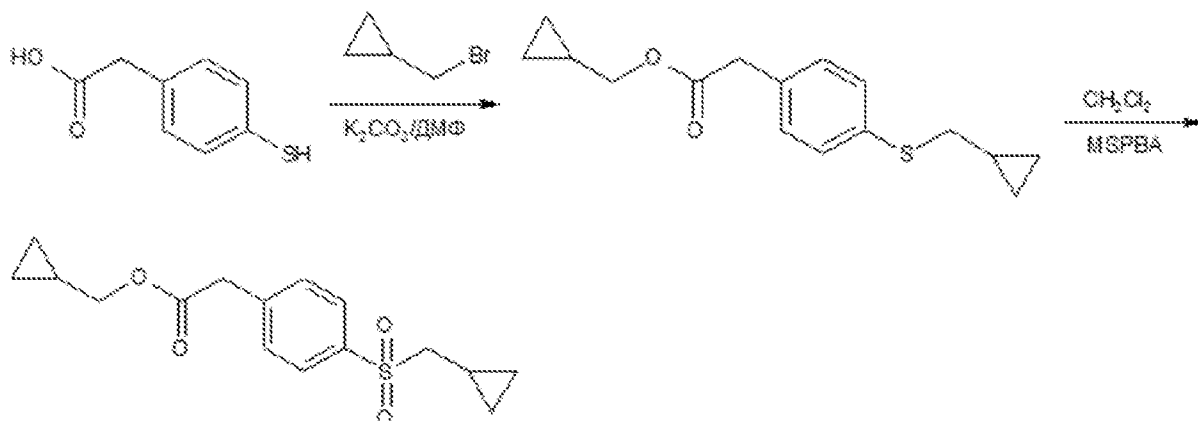
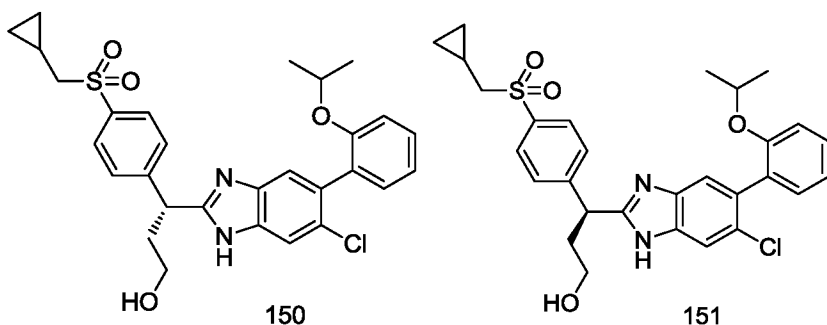
МС (+) ES: 552 (M+H)⁺

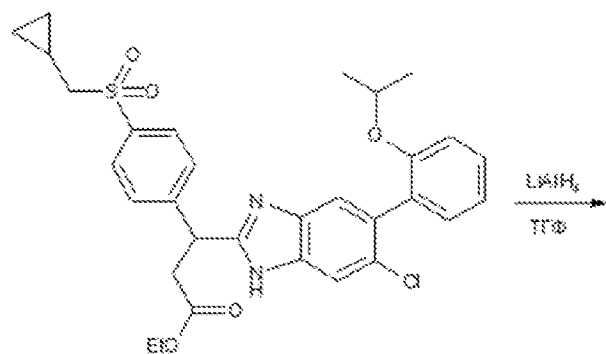
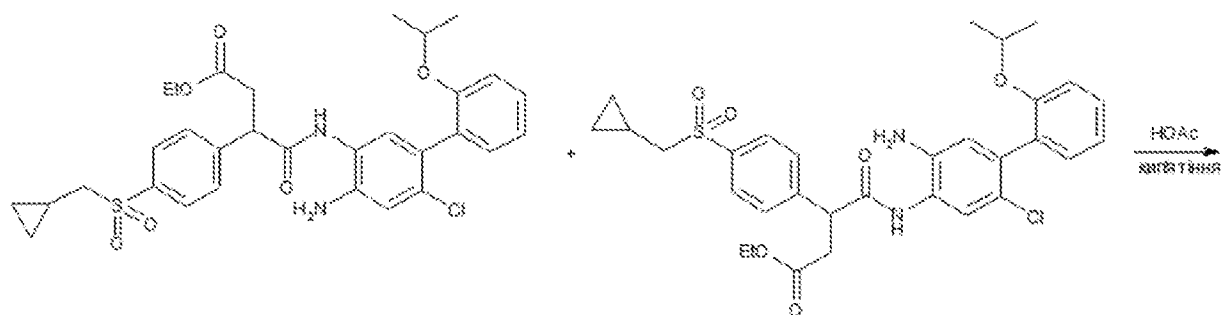
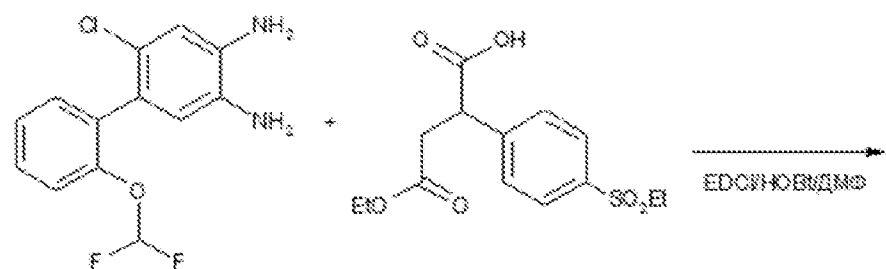
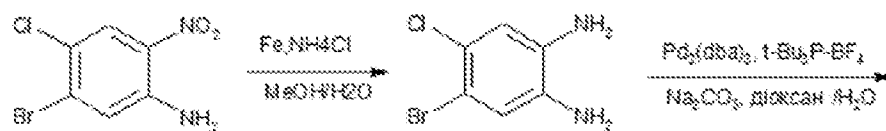
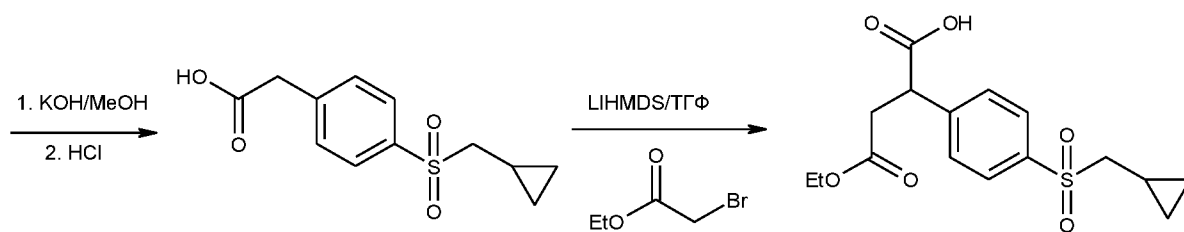
Хіральний аналіз ВЕРХ: час утримування 15,283 хвилини, хіральна чистота: 100 % (хроматографічна колонка: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза: етанол/гексан = 70:30 (об./об.);

20 ¹H ЯМР (400 мГц, CD₃OD): 7,92 (д, 8,0Гц, 2 H), 7,65 (д, 8,0 Гц, 2 H), 7,51-7,49 (с, 1H), 7,35-7,31 (т, 8,0Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,16-7,14 (д, 8,0Гц, 1H), 7,05-7,03 (д, 8,0Гц, 1H), 7,00-6,96 (д, 8,0Гц, 1H), 4,95-4,91 (т, 8,0Гц, 1H), 4,51-4,46 (м, 1H), 3,39-3,34 (дд, 8,0Гц, 1H), 3,13-3,11(д, 8,0Гц, 2H), 3,12-3,06 (дд, 8,0Гц, 1H), 1,16-1,15(д, 4,0Гц, 6H), 0,93-0,91(м, 1H), 0,51-0,49(д, 8,0Гц, 2H), 0,13-0,11 (д, 8,0Гц, 2H).

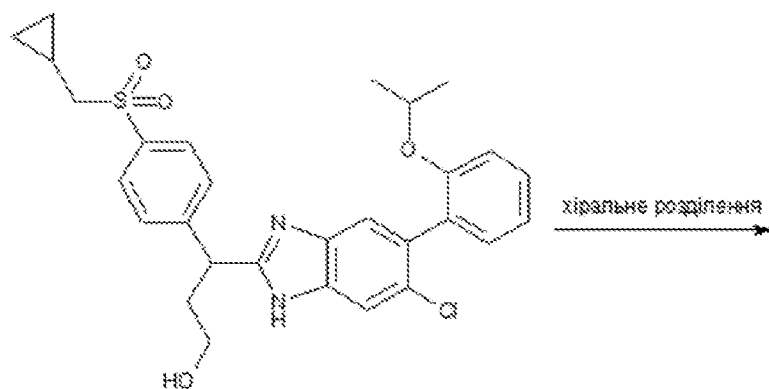
25 Приклади 150 та 151

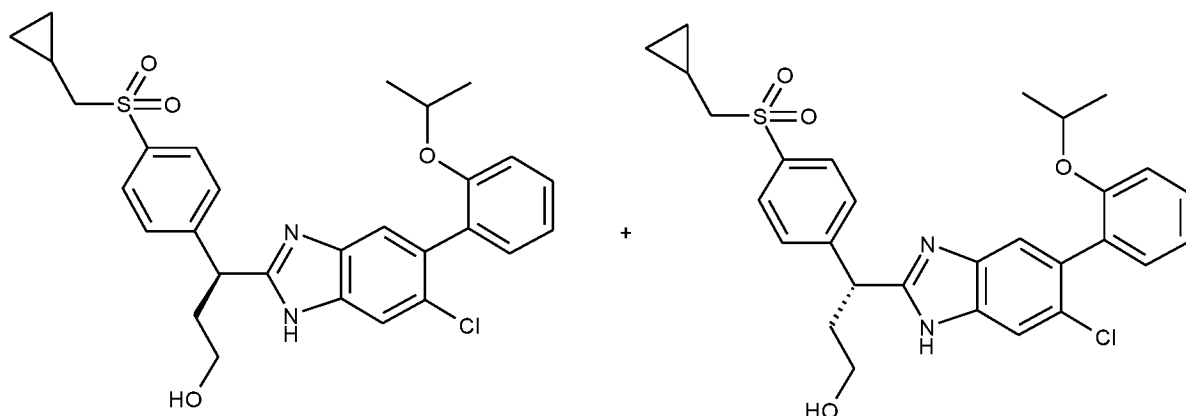
Отримання (R)-3-(6-хлор-5-(2-ізопропоксибеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропан-1-олу та (S)-3-(6-хлор-5-(2-ізопропоксибеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропан-1-олу





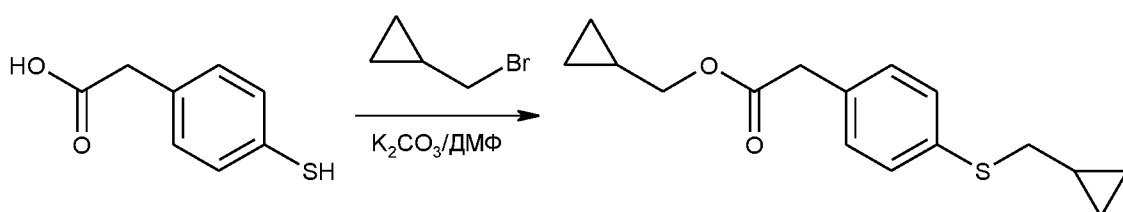
5





Стадія 1: Отримання циклопропілметил 2-(4-(циклопропілметилтіо)феніл)ацетату

5

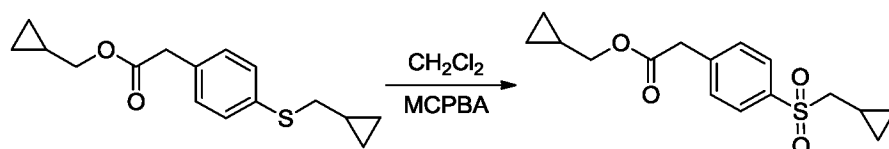


До розчину 2-(4-меркаптофеніл)оцтової кислоти (10 г, 59,4 ммоль) в ДМФ (100 мл) додавали карбонат калію (25,0 г, 181,2 ммоль) та циклопропілметилбромід (20 г, 148,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом ночі. Зазначений розчин розподіляли між водою та етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, концентрували та очищували на колонці з силікагелем, елюючи 25 % етилацетату в гексані, отримуючи циклопропілметил 2-(4-(циклопропілметилтіо)феніл) ацетат (15,0 г, вихід 91,3 %) у вигляді безбарвної олії.

10

Стадія 2: Отримання циклопропілметил 2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)ацетату

15

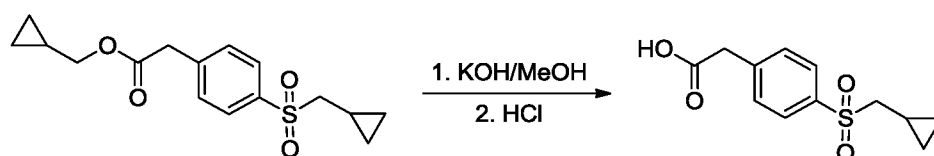


До розчину циклопропілметил-2-(4-(циклопропілметилтіо)феніл)ацетату (15,0 г, 54,3 ммоль) в дихлорметані (200 мл) додавали MCPBA (23,4 г, 135,6 ммоль) при 0 °С. Після додавання реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 14 годин. Він був розподілений між дихлорметаном та насиченим тиосульфатом натрію. Органічний шар промивали 2N водним розчином гідроксиду натрію та соляним розчином. Розчин концентрували та очищували на колонці з силікагелем, елюючи 60 % етилацетату в гексані, отримуючи циклопропілметил 2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)ацетат (12 г, вихід 71,6 %) у вигляді білої твердої речовини.

20

25

Стадія 3: Отримання 2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)оцтової кислоти

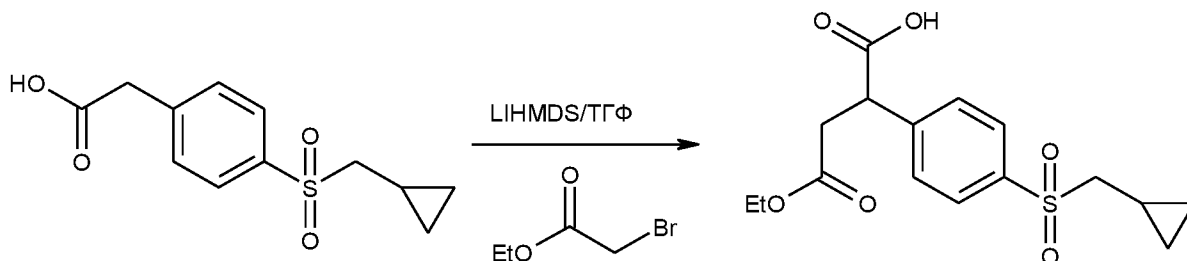


30

до круглодонної 250 мл колби додавали циклопропілметил 2-(4-(циклопропілметилсульфоніл) феніл)ацетат (15,0 г, 48,6 ммоль) та метанол (100 мл), додавали розчин гідроксиду натрію у воді (3,8 г, 95,0 ммоль в 100 мл води). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 12 год. Леткі речовини випаровували при зниженому тиску.

Залишок підкислювали 1N HCl до pH 3,0 та екстрагували етилацетатом (100 мл × 3). Органічний шар розділяли та об'єднували, промивали соляним розчином та сушили над сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску отримуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини (9,0 г, 72,7 %). МС (+) ES: 255 (M+H)⁺.

5 Стадія 4. Отримання 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-4-етокси-4-оксобутанової кислоти

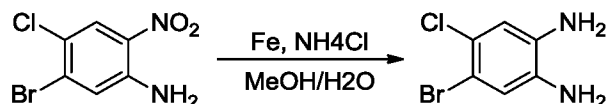


10

До 2-(4-(циклопентилметил)суфоніл)феніл)оцтової кислоти (1,0 г, 3,9 ммоль) в ТГФ (30 мл) при -78 °С додавали LiHMDS (1M в ТГФ, 8,4 мл). Через 15 хвилин додавали етил-2-бромацетат (1,0 г, 5,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 1,0 год., потім додавали 0,1N розчину HCl, для доведення pH до 3 ~ 4. Тричі екстрагували EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували. Залишок очищували на колонці з силікагелем з системою елюювання А, отримуючи 0,8 г жовтої олії. МС (ESI): 341 (M+H)⁺.

15

Стадія 5. Отримання 4-бром-5-хлорбензол-1,2-діаміну

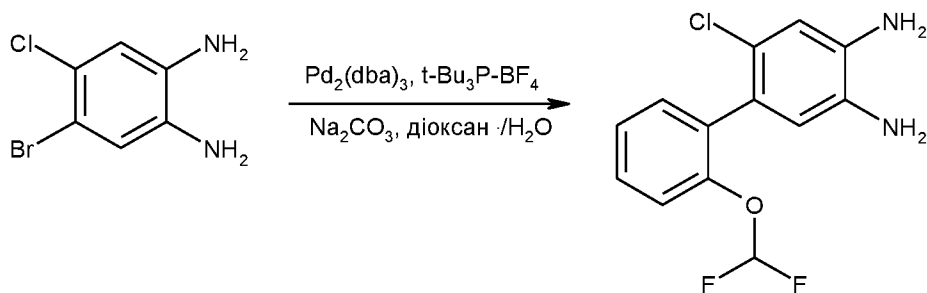


20

До розчину 5-бром-4-хлор-2-нітроаніліну (9,0 г, 35,8 ммоль) в 250 мл метанолу та 60 мл води додавали порошок Fe (6,0 г, 107,4 ммоль) та NH₄Cl (5,7 г, 106,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом ночі. Фільтрували. Фільтрат концентрували та очищували на колонці з силікагелем, елюючи етилацетатом, отримуючи 4-бром-5-хлорбензол-1,2-діамін (6,0 г, вихід 75,7 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

25

Стадія 6. Отримання 6-хлор-2'-ізопропокси-[1,1'-біфеніл]-3,4-діаміну



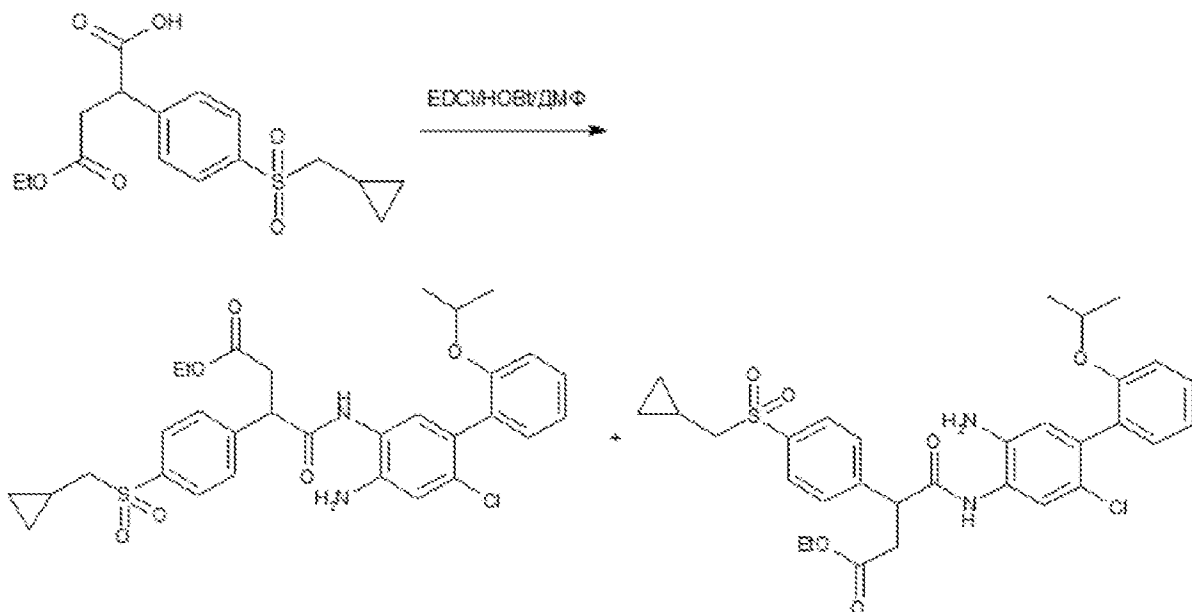
30

Суміш 4-бром-5-хлорбензол-1,2-діаміну (1,1 г, 5,0 ммоль), (2-ізопропоксифеніл) боронової кислоти (1,1 г, 6,1 ммоль), тріс-(добензиліденацетон)дипаладію (0) (454 мг), три(трет-бутил)фосфонію тетрафторборонату (288 мг) та карбонат натрію (1,8 г 14,5 ммоль) в 1,4-діоксані (100 мл) та воді (10 мл) дегазували, нагрівали до 90 °С протягом 3 год. Леткі розчинники видаляли при зниженому тиску. Залишок безпосередньо завантажували у твердий картридж ISCO та продували сумішшю гексан/етилацетат, отримуючи 1,1 г білого твердого продукту (вихід 80 %), МС (+) ES: 277 (M+H)⁺.

35

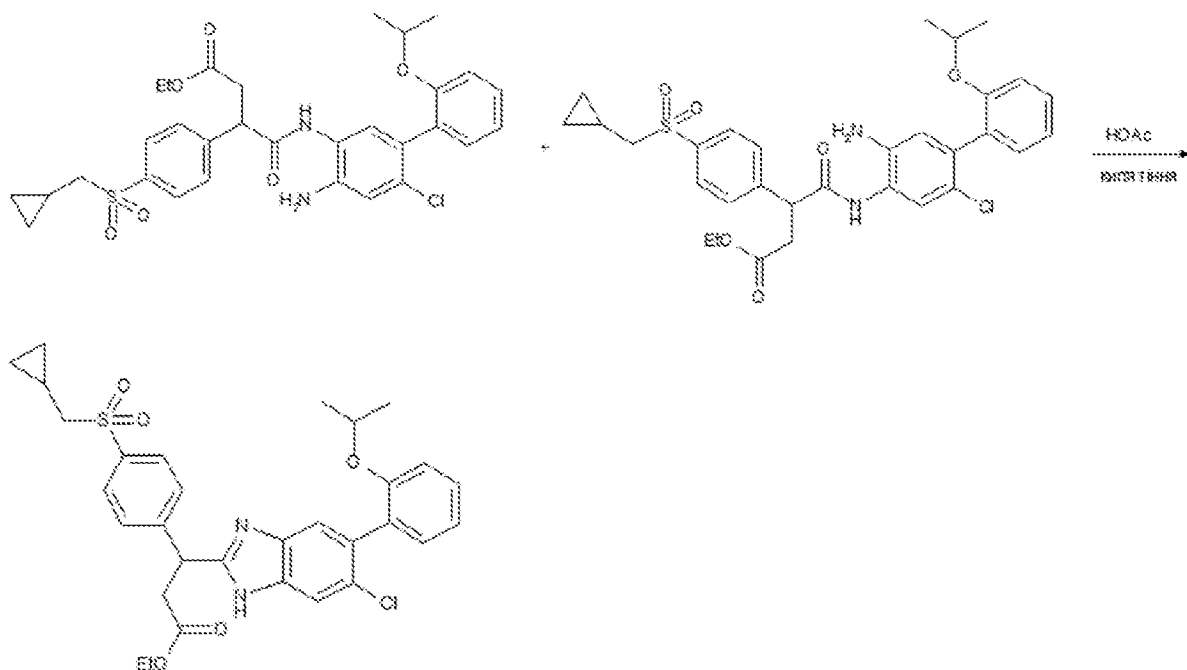
Стадія 7 Отримання етил 4-((4-аміно-6-хлор-2'-ізопропокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)аміно)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-4-оксобутаноату та етил 4-((5-аміно-2-хлор-2'-ізопропокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)аміно)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-4-оксобутаноату

40



До розчину 6-хлор-2'-ізопропокси-[1,1'-біфеніл]-3,4-діаміну (600 мг, 1,76 ммоль) та 2-(4-
 5 ((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-4-етоксі-4-оксобутанової кислоти (585 мг, 2,11 ммоль) в
 ДМФ (5 мл) додавали EDCI (674 мг, 3,53 ммоль), НОВТ (537 мг, 3,53 ммоль) та DIPEA (455 мг ±
 3,53 ммоль). Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин.
 Розчин абсорбували на 5 г силікагелю та завантажували у колонку з силікагелем. Колонку
 10 елюювали 45 % етилацетату в гексані, отримуючи суміш етил 4-((4-аміно-6-хлор-2'-ізопропокси-
 [1,1'-біфеніл]-3-іл)аміно)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-4-оксобутаноат та етил 4-
 ((5-аміно-2-хлор-2'-ізопропокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)аміно)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)
 феніл)-4-оксобутаноат (750 мг, вихід 71 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI): 599
 (M+H)⁺.

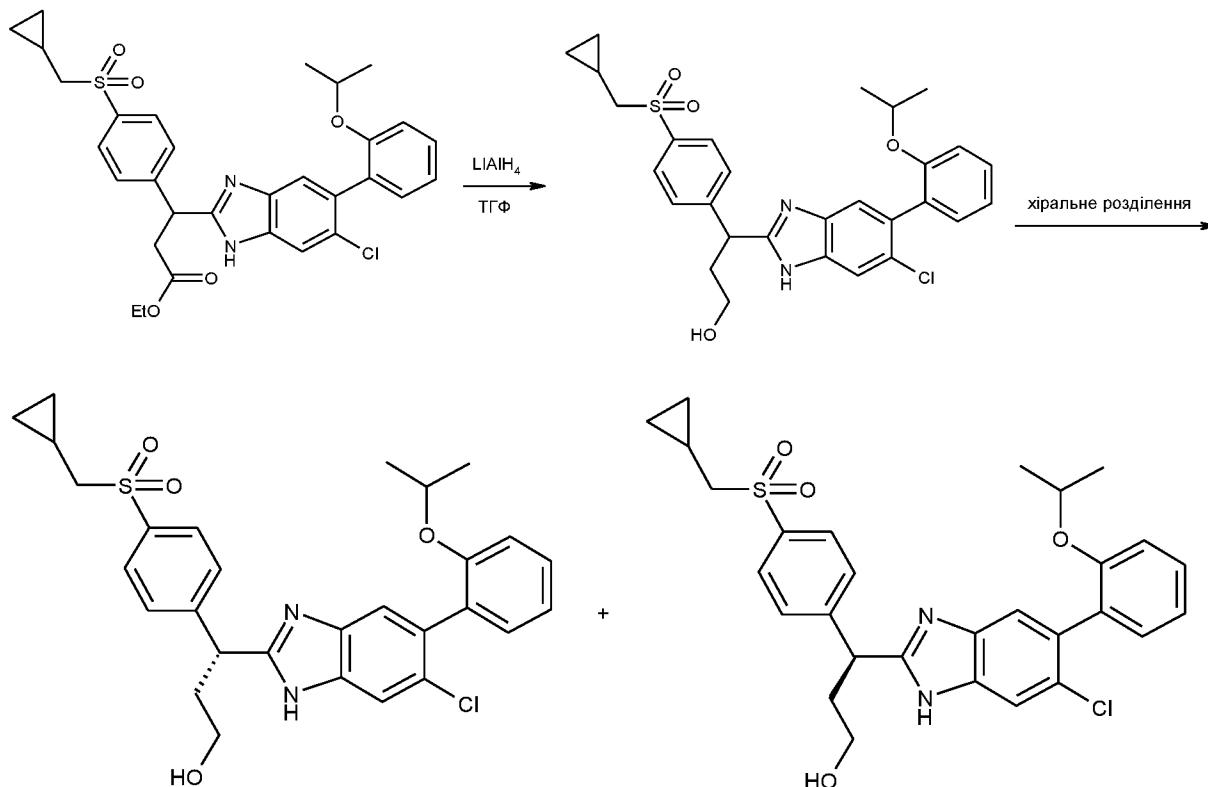
15 Стадія 8. Отримання етил 3-(6-хлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-
 ((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропаноату



20 Суміш етил 4-((4-аміно-6-хлор-2'-ізопропокси-[1,1'-біфеніл]-3-іл)аміно)-3-(4-
 ((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-4-оксобутаноату та етил 4-((5-аміно-2-хлор-2'-

ізопропокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл) аміно-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-4-оксобутаноату (800 мг) обробляли 15 мл крижаної оцтової кислоти при 80°C протягом 2 годин. Суміш концентрували та очищували на колонці з силікагелем, елюючи 60 % етилацетату в гексані, отримуючи етил 3-(6-хлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропаноат (700 мг, вихід 90 %) у вигляді блідої твердої речовини. МС (ESI): 581(M+H)⁺.

Стадія 9. Отримання (R)-3-(6-хлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропан-1-олу та (S)-3-(6-хлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропан-1-олу



До розчину етил 3-(6-хлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропаноату (440 мг 0, 76 ммоль) в ТГФ (20 мл) додавали LiAlH₄ (29 мг, 0,76 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., додавали 5,0 мл води, суміш фільтрували. Фільтрат концентрували, неочищений продукт очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом отримуючи 3-(6-хлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропан-1-ол (400 мг).

Його розділяли хірально (умови розділення: CHIRALCEL OZ-H (OZH00CD-VC005), внутрішній діаметр 0,46 см × 15 см L; рухома фаза: етанол/гексан = 6:4 (об./об.); швидкість потоку: 1,0 мл/хв.). Відповідні фракції збирали та концентрували при зниженому тиску отримуючи названі сполуки (183 мг, 165 мг).

Сполука з однією конфігурацією (коротший час утримування)

МС (+) ES: 539 (M+H)⁺;

Хіральний аналіз ВЕРХ: час утримування 6,938 хвилин, хіральна чистота: 100 % (хроматографічна колонка: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза: етанол/гексан = 40:60 (об./об.);

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 7,90 (д, 8,0Гц, 2 Н), 7,67 (д, 8,0 Гц, 2 Н), 7,62 (с, 0,5 Н), 7,49 (с, 0,5 Н), 4,59 (т, 8,0Гц, 1 Н), 4,38 (дд, 8,0, 11,0 Гц, 1 Н), 4,27-4,11 (м, 1 Н), 3,44-3,28 (м, 4 Н), 3,20 (кв, 8,0Гц, 2 Н), 2,24-2,01 (м, 4Н), 1,21 (т, 8,0Гц, 3 Н).

Сполука з однією конфігурацією (довший час утримування)

МС (+) ES: 539 (M+H)⁺;

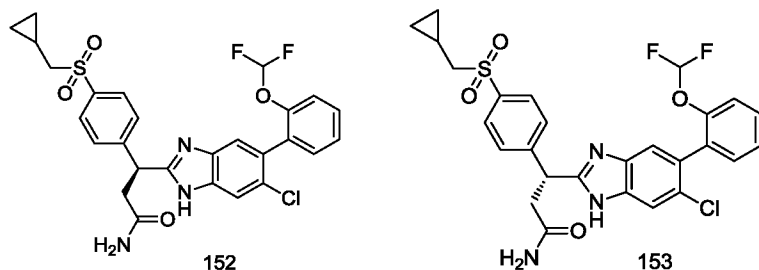
Хіральний аналіз ВЕРХ: час утримування 11,098 хвилин, хіральна чистота: 100 % (хроматографічна колонка: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза:

етанол/гексан = 40:60 (об./об.);

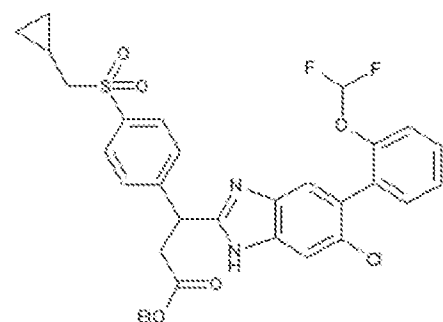
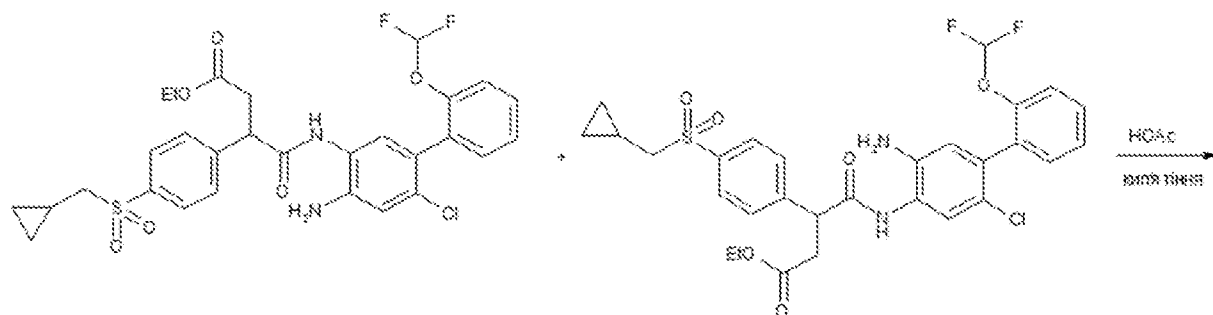
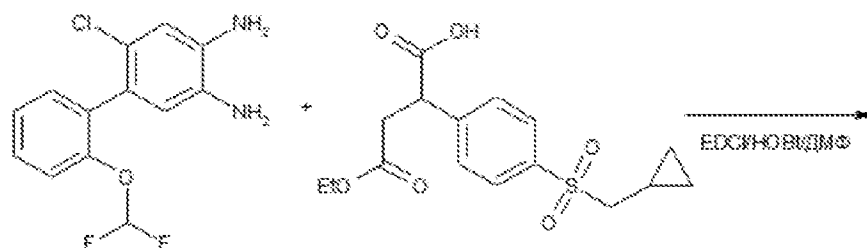
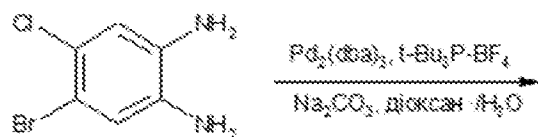
¹H ЯМР (400 мГц, CD₃OD): 7,90 (д, 8,0Гц, 2 H), 7,67 (д, 8,0 Гц, 2 H), 7,62 (с, 0,5 H), 7,49 (с, 0,5 H), 4,59 (т, 8,0Гц, 1 H), 4,38 (дд, 8,0, 11,0 Гц, 1 H), 4,27-4,11 (м, 1 H), 3,44-3,28 (м, 4 H), 3,20 (кв, 8,0 Гц, 2 H), 2,24-2,01 (м, 4H), 1,21 (т, 8,0Гц, 3 H).

5 Приклади 152 та 153

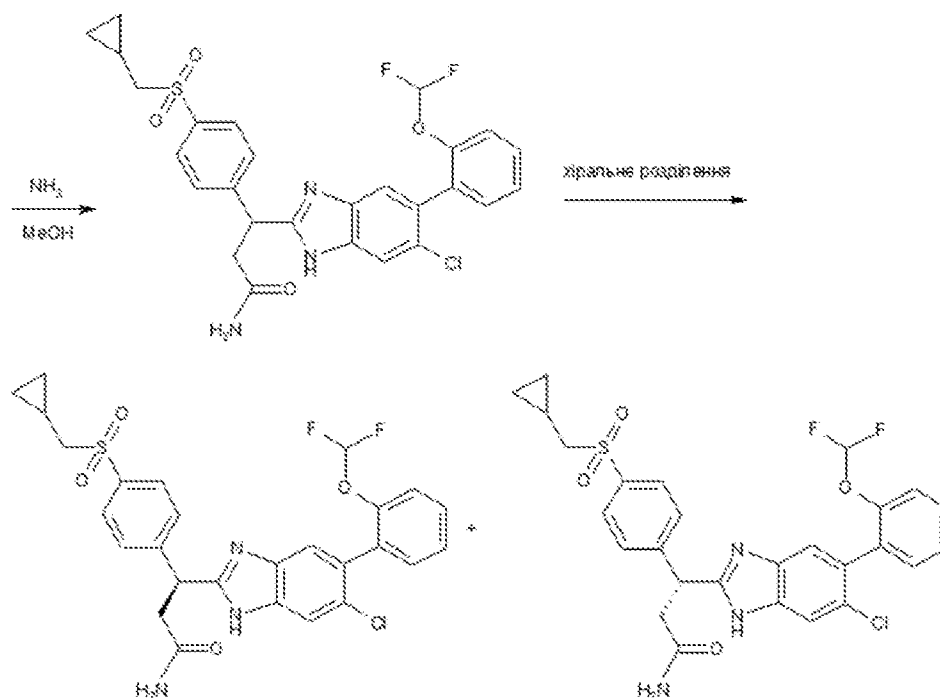
Отримання (S)-3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропанаміду та (R)-3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропанаміду



10

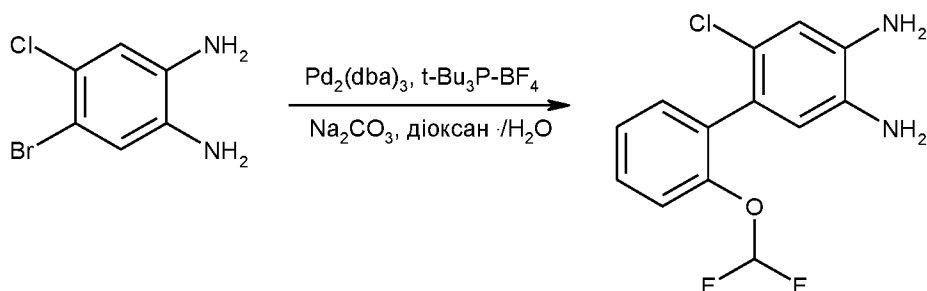


15



Стадія 1. Отримання 6-хлор-2'-(дифторметокси)-[1,1'-біфеніл]-3,4-діаміну

5



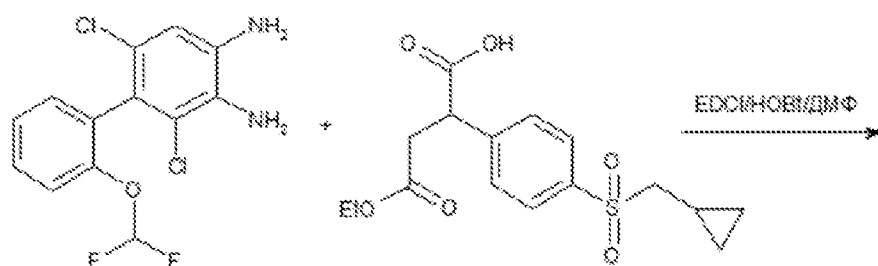
Суміш 4-бром-5-хлорбензол-1,2-діаміну (1,5 г, 6,78 ммоль), 2-(2-(дифторметокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (2,2 г, 8,15 ммоль), тріс-(дібензиліденацетон)дипаладію (0) (620 мг), три(трет-бутил)фосфонію тетрафторборонат (393 мг) та карбонат натрію (1,7 г, 13,7 ммоль) в 1,4-діоксані (50 мл) та воді (10 мл) дегазували, нагрівали до 90 °С протягом 3 год. Леткі розчинники видаляли при зниженому тиску. Залишок безпосередньо завантажували у твердий картридж ISCO і продували сумішшю гексан/етилацетат, отримуючи 1,0 г білого твердого продукту (вихід 51,9 %), МС (+) ЕС: 285 (М+Н)⁺.

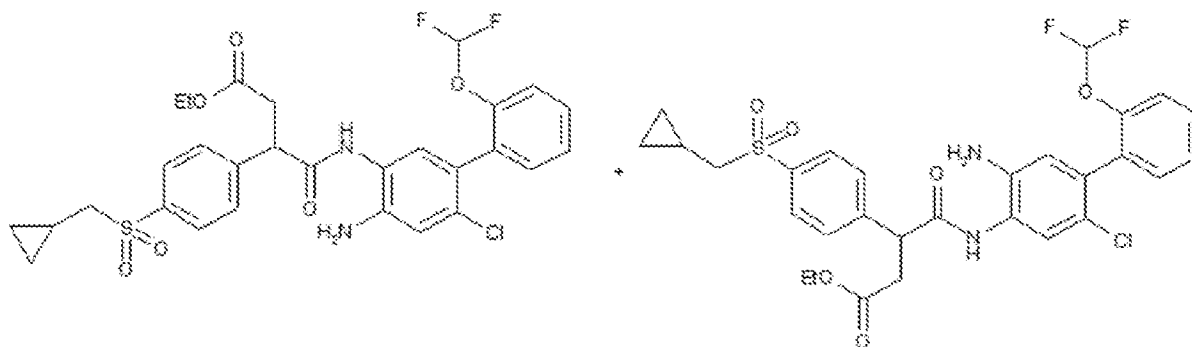
10

15

Стадія 2. Отримання етил 4-((4-аміно-6-хлор-2'-(дифторметокси)-[1,1'-біфеніл]-3-фл)аміно)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-4-оксобутаноату та етил 4-((5-аміно-2-хлор-2'-(дифторметокси)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)аміно)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-4-оксобутаноату

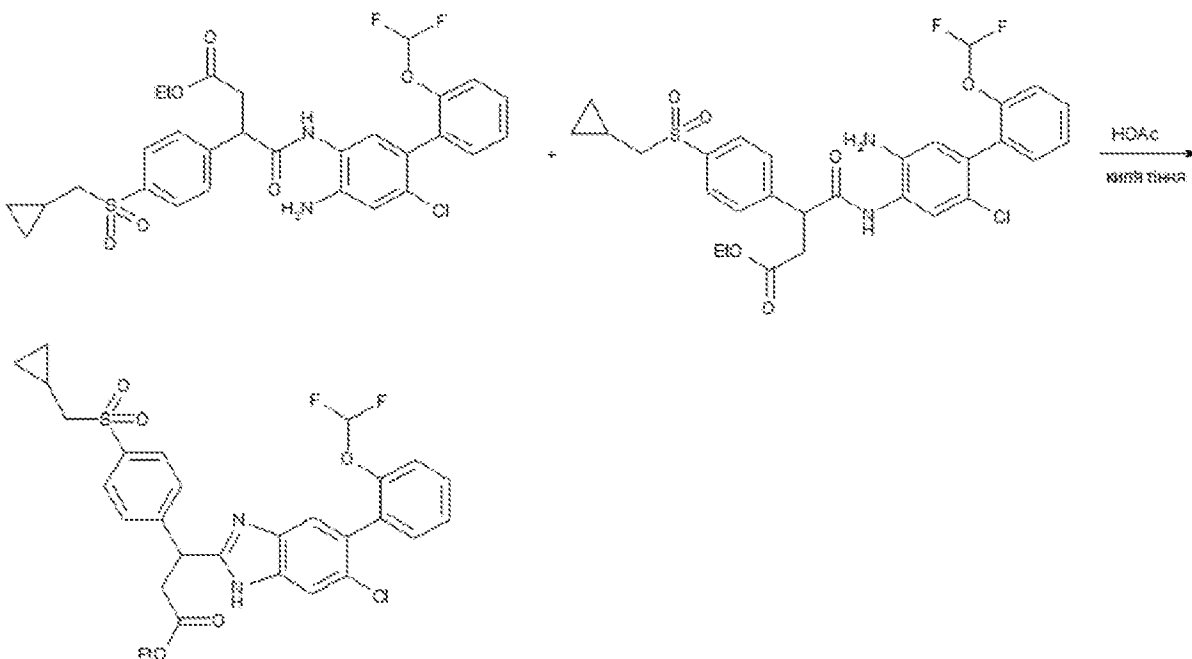
20





До розчину 6-хлор-2'-(дифторметокси)-[1,1'-біфеніл]-3,4-діаміну (543 мг, 1,9 ммоль) та 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-4-етокси-4-оксобутанової кислоти (500 мг, 1,47 ммоль) в ДМФ (5 мл) додавали EDCI (560 мг, 2,93 ммоль), НОВТ (447 мг, 2,93 ммоль) та DIPEA (380 мг, 2,94 ммоль). Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчин абсорбували на 5 г силікагелю та завантажували в колонку з силікагелем. Колонку елюювали 45 % етилацетату в гексані, отримуючи суміш етил 4-((4-аміно-6-хлор-2'-(дифторметокси)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)аміно)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-4-оксобутаноат та етил 4-((5-аміно-2-хлор-2'-(дифторметокси)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)аміно)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-4-оксобутаноат (600 мг, вихід 62,3 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (ESI): 607 (M+H)⁺.

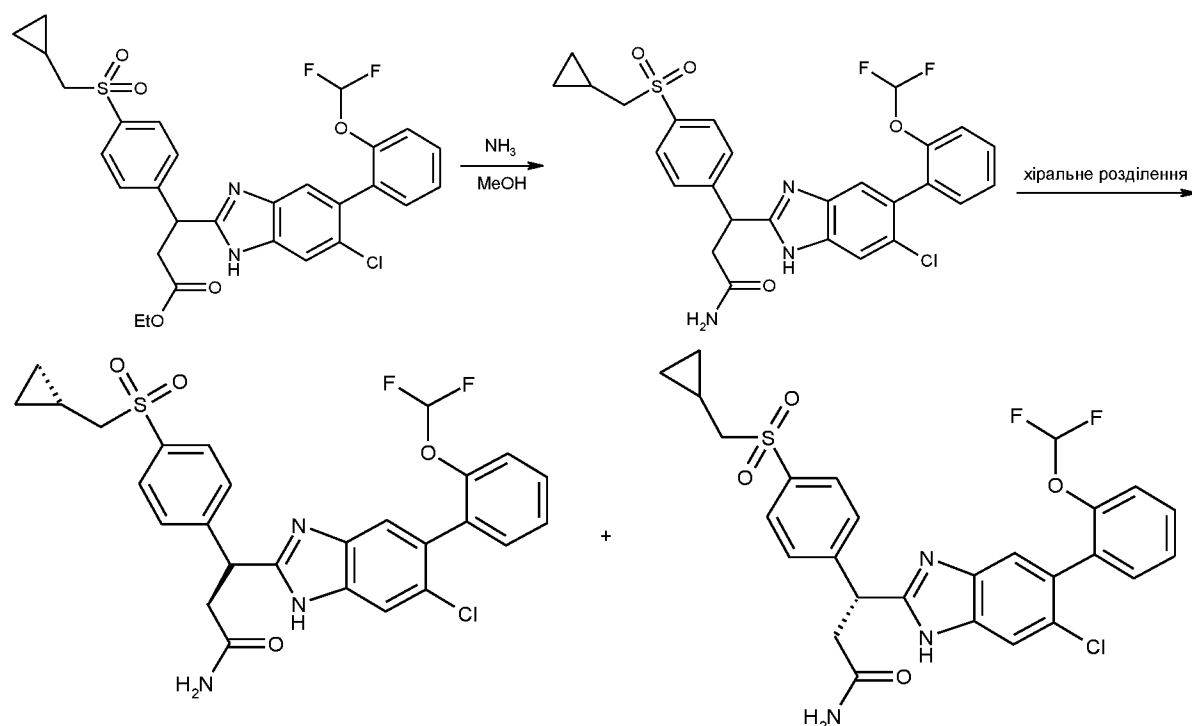
Стадія 3. Отримання етил 3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропаноату



Суміш етил 4-((4-аміно-6-хлор-2'-(дифторметокси)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)аміно)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-4-оксобутаноату та етил 4-((5-аміно-2-хлор-2'-(дифторметокси)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)аміно)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-4-оксобутаноат (800 мг) обробляли 15 мл крижаної оцтової кислоти при 80 °С протягом 2 годин. Суміш концентрували та очищували на колонці з силікагелем, елюючи 60 % етилацетату в гексані, отримуючи етил-3-(6-хлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропаноат (600 мг, вихід 77,3 %) у вигляді блідої твердої речовини. МС (ESI): 589(M+H)⁺.

Стадія 4. Отримання етил (S)-3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропанаміду та (R)-3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-

((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропанаміду



5

До розчину етил 3-(6-хлор-5-(2-(дифторметоксі)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропаноату (400 мг, 0,68 ммоль) в метанолі (5 мл) додавали NH₃ (4,8 мл, 7N в метанолі, 33,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 12 год., суміш концентрували, неочищений продукт очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом отримуючи 3-(6-хлор-5-(2-(дифторметоксі)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропанамід (177 мг).

10

Суміш хірально розділяли (умови розділення: CHIRALCEL OZ-H (OZH00CD-VC005), внутрішній діаметр 0,46 см × 15 см L; рухома фаза: 100 % метанол; швидкість потоку: 1,0 мл/хв.). Відповідні фракції збирали та концентрували при зниженому тиску отримуючи названі сполуки (67 мг, 60 мг).

15

Сполука з однією конфігурацією (коротший час утримування)

МС (+) ES: 560 (M+H)⁺.

Хіральний аналіз ВЕРХ: час утримування 3,919 хвилин, хіральна чистота: 100 % (хроматографічна колонка: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза: етанол/гексан = 80:20 (об./об.);

20

¹H ЯМР (400 мГц, CD₃OD): 7,92 (д, 8,0Гц, 2 H), 7,51-7,49 (с, 1H), 7,65 (д, 8,0 Гц, 2 H), 7,56-7,54 (м, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 7,33-7,32 (м, 2H), 7,28-7,26 (д, 8,0Гц, 1H), 6,86 (д, 8,0Гц, 1H), 4,96-4,92 (т, 8,0Гц, 1H), 3,41-3,35 (дд, 8,0Гц, 1H), 3,13-3,11 (д, 8,0Гц, 2H), 3,12-3,06 (дд, 8,0Гц, 1H), 0,93-0,91 (м, 1H), 0,52-0,50 (д, 8,0Гц, 2H), 0,13-0,11 (д, 8,0Гц, 2H).

25

Сполука з однією конфігурацією (довший час утримування)

МС (+) ES: 560 (M+H)⁺;

Хіральний аналіз ВЕРХ: час утримування 8,942 хвилин, хіральна чистота: 100 % (хроматографічна колонка: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза: етанол/гексан = 80:20 (об./об.);

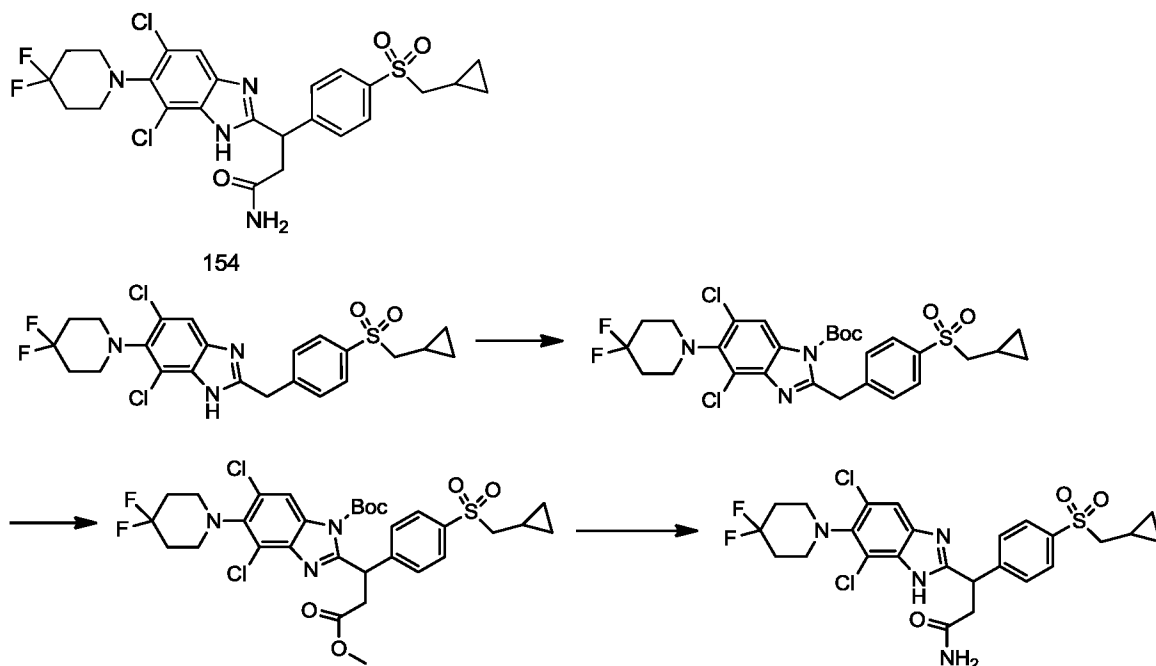
30

¹H ЯМР (400 мГц, CD₃OD): 7,92 (д, 8,0Гц, 2 H), 7,51-7,49 (с, 1H), 7,65 (д, 8,0 Гц, 2 H), 7,56-7,54 (м, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 7,33-7,32 (м, 2H), 7,28-7,26 (д, 8,0Гц, 1H), 6,86 (д, 8,0Гц, 1H), 4,96-4,92 (т, 8,0Гц, 1H), 3,41-3,35 (дд, 8,0Гц, 1H), 3,13-3,11 (д, 8,0Гц, 2H), 3,12-3,06 (дд, 8,0Гц, 1H), 0,93-0,91 (м, 1H), 0,52-0,50 (д, 8,0Гц, 2H), 0,13-0,11 (д, 8,0Гц, 2H).

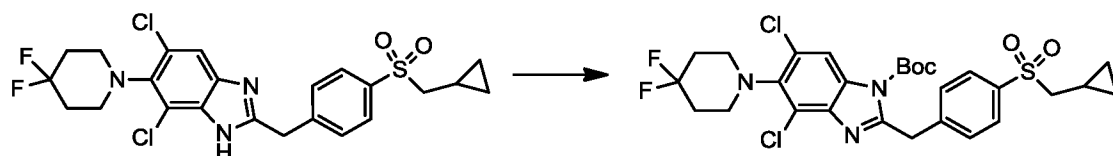
35

Приклад 154

Отримання 3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)пропанаміду

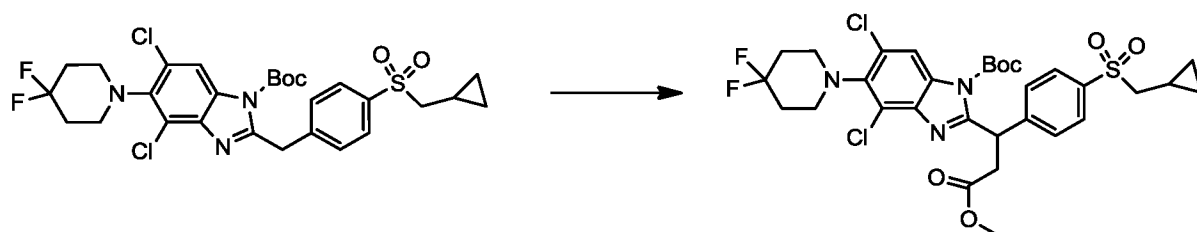


Стадія 1. Отримання трет-бутил 4,6-дихлор-2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)бензил)-5-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-1-карбоксилату



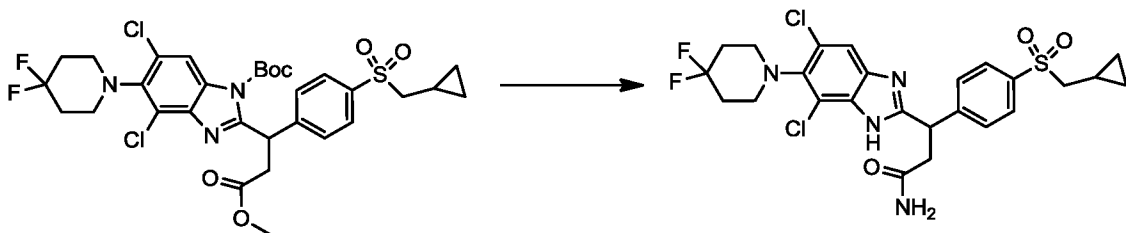
До розчину 2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)бензил)-5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазолу (3,35 г, 6,51 ммоль) в DCM (25 мл) додавали Boc-ангідрид (1,25 г, 9,77 ммоль), DIEA (1,7 мл, 9,77 ммоль) та каталітичну кількість DMAP при температурі навколишнього середовища. Після додавання реакційний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Концентрували. Залишок очищували на колонці з силікагелем, елюючи 25 % EtOAc в DCM, отримуючи суміш двох ізомерів продукту у вигляді білої твердої речовини (10,7 г, вихід 90 %). МС (+) ES: 614 (M+H)⁺.

Стадія 2. Отримання трет-бутил 4,6-дихлор-2-(1-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-метокси-3-оксoproпіл)-5-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-1-карбоксилату



До розчину трет-бутил 2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)бензил)-4,6-дихлор-5-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-1-карбоксилату (465 мг, 0,76 ммоль) в сухому ТГФ (10 мл) додавали розчин гексаметилдисиліламіду літію (1M, 1 мл, 1 ммоль) при -78 °C. Після перемішування при -78 °C протягом 30 хвилин, додавали метилброметилацетат (233 мг, 1,52 ммоль), та реакційний розчин повільно нагрівали до температури навколишнього середовища та перемішували протягом ночі. Розчин обробляли EtOAc та водою. Органічний шар концентрували та очищували на колонці з силікагелем, елюючи 25 % EtOAc в DCM, отримуючи бажаний продукт у вигляді білої твердої речовини (511 мг, вихід 98 %). МС (+) ES: 686 (M+H)⁺.

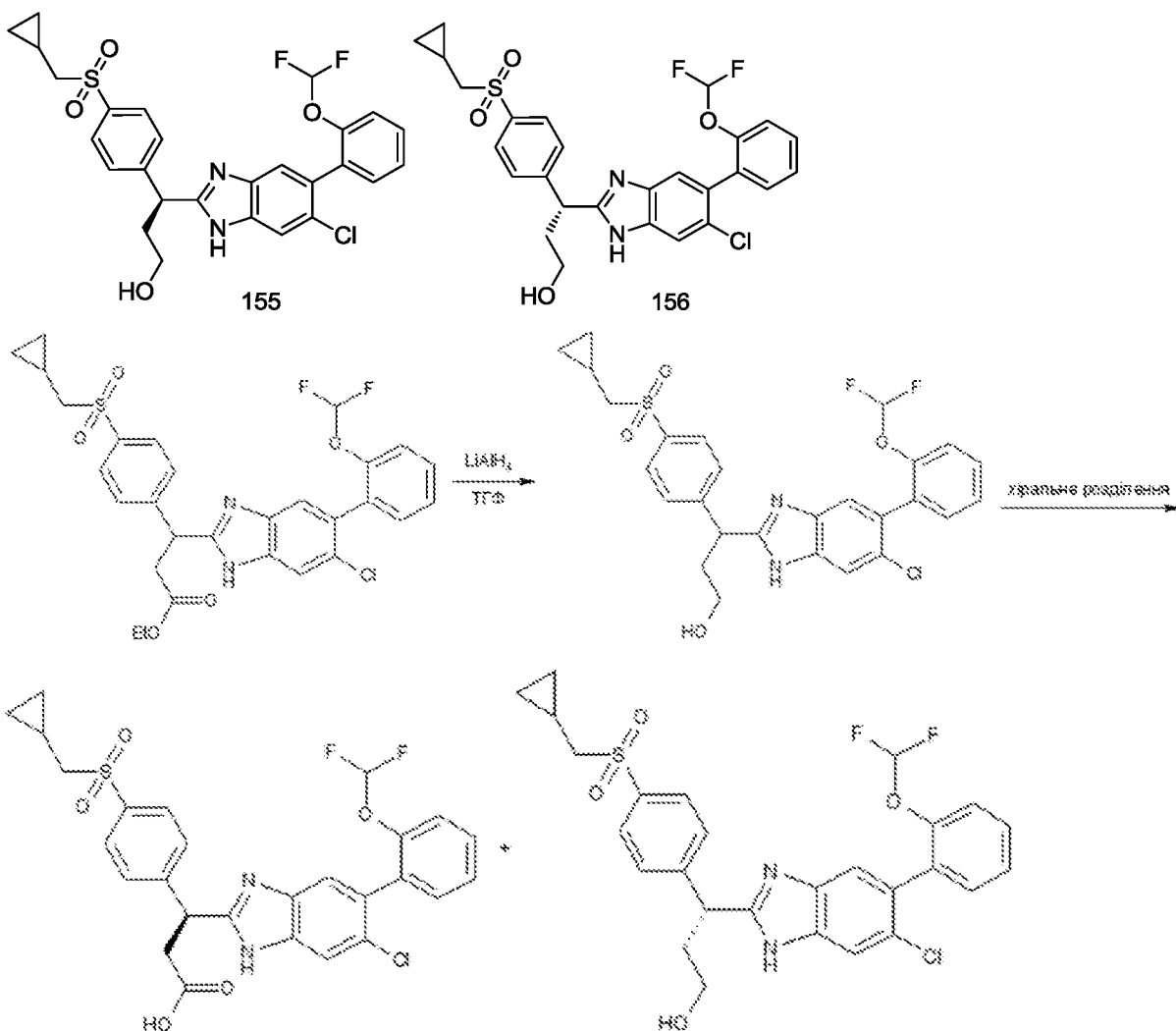
Стадія 3. Отримання 3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперідин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)пропанаміду



Розчин трет-бутил-4,6-дихлор-2-(1-(4-(циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-метокси-3-оксoproпіл)-5-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-1-карбоксилату (1 г, 1,45 ммоль) в 20 мл метанолу (що містить близько 7 N аміаку) в герметичній реакційній колбі перемішували при 80 °C протягом 10 годин. Розчин концентрували та очищували на колонці з силікагелем, елюючи EtOAc, отримуючи бажаний продукт у вигляді білої твердої речовини (0,65 г, вихід 78 %). МС (+) ES: 571 (M+H)⁺.

Приклади 155 та 156

Отримання (S)-3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропан-1-олу та (R)-3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропан-1-олу



До розчину етил 3-(6-хлор-5-(2-ізопропоксифеніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропаноату (550 мг, 0,93 ммоль) в ТГФ (15 мл) додавали LiAlH₄ (35 мг, 0,93 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі

протягом 1 год., додавали 5,0 мл води, суміш фільтрували. Фільтрат концентрували, неочищений продукт очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом отримуючи 3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропан-1-ол (250 мг).

5 Розчин хірально розділяли (умови розділення: CHIRALCEL OZ-H (OZH00CD-VC005), внутрішній діаметр 0,46 см × 15 см L; рухома фаза: 100 % гексан/етанол = 80/20 (об./об.); швидкість потоку: 1,0 мл/хв.). Відповідні фракції збирали та концентрували при зниженому тиску отримуючи названі сполуки (110 мг, 100 мг).

Сполука з однією конфігурацією (коротший час утримування)

10 МС (+) ES: 547 (M+H)⁺;

Хіральний аналіз ВЕРХ: час утримування 6,374 хвилин, хіральна чистота: 100 % (хроматографічна колонка: CHIRALPAK IG 150*4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза: етанол/гексан = 20:80 (об./об.);

15 ¹H ЯМР (400 мГц, CD₃OD): 7,94-7,92 (д, 8,0Гц, 2 H), 7,67-7,65 (д, 8,0 Гц, 2 H), 7,48-7,44 (м, 2H), 7,32-7,31 (м, 2H), 7,27-7,25 (м, 2H), 6,84-6,47 (т, 1H), 4,71-4,67 (т, 8,0Гц, 1H), 3,64-3,53 (м, 1H), 3,13-3,12 (д, 4,0Гц, 2H), 2,68-2,57 (м, 1H), 2,40-2,31 (м, 1H), 1,32-1,30 (м, 2H), 0,99-0,89 (м, 1H), 0,53-0,48 (кв, 2H), 0,14-0,10 (кв, 2H).

Сполука з однією конфігурацією (довший час утримування)

20 МС (+) ES: 547 (M+H)⁺;

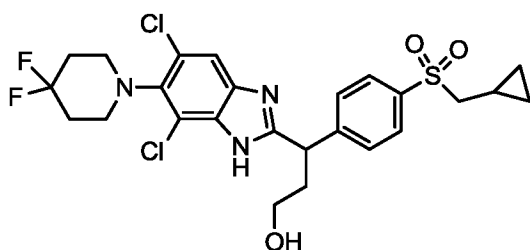
Хіральний аналіз ВЕРХ: час утримування 7,719 хвилин, хіральна чистота: 100 % (хроматографічна колонка: CHIRALPAK IG 150*4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза: етанол/гексан = 20:80 (об./об.);

25 ¹H ЯМР (400 мГц, CD₃OD): 7,94-7,92 (д, 8,0Гц, 2 H), 7,67-7,65 (д, 8,0 Гц, 2 H), 7,48-7,44 (м, 1H), 7,32-7,31 (м, 2H), 7,27-7,25 (м, 2H), 6,84-6,47 (т, 1H), 4,71-4,67 (т, 8,0Гц, 1H), 3,64-3,53 (м, 1H), 3,13-3,12 (д, 4,0Гц, 2H), 2,68-2,57 (м, 1H), 2,40-2,31 (м, 1H), 1,32-1,30 (м, 2H), 0,99-0,89 (м, 1H), 0,53-0,48 (кв, 2H), 0,14-0,10 (кв, 2H).

Приклад 157

Отримання 3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)пропан-1-олу

30



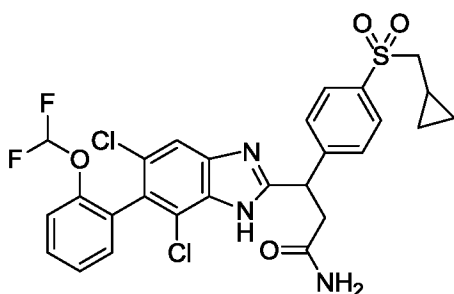
157

Зазначена сполука була отримана за аналогічним способом, що і в прикладах 139, 140 (рацемічна суміш), отримуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (+) ES: 558 (M+H)⁺.

35

Приклад 158

Отримання 3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-(5,7-дихлор-6-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)пропанаміду



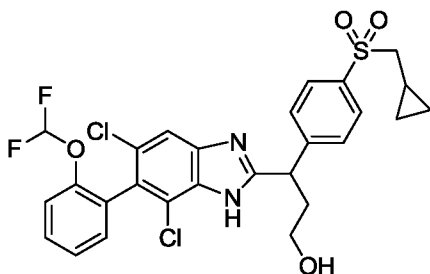
158

40

Зазначена сполука була отримана за аналогічним способом, що і в прикладах 148, 149 (рацемічна суміш), отримуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (+) ES: 594 (M+H)⁺.

5 Приклад 159

Отримання 3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-(5,7-дихлор-6-(2-дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)пропан-1-олу



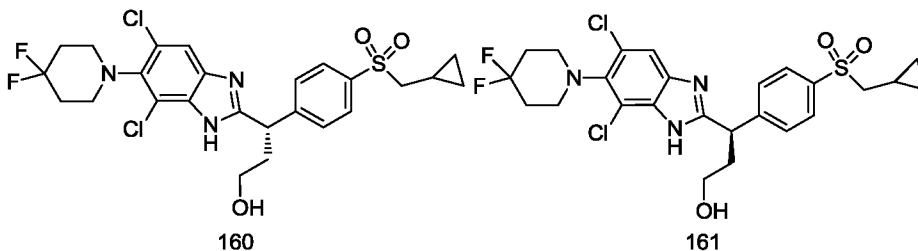
159

10

Зазначена сполука була отримана за аналогічним способом, що і в прикладах 150, 151 (рацемічна суміш), отримуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (+) ES: 581 (M+H)⁺.

Приклади 160 та 161

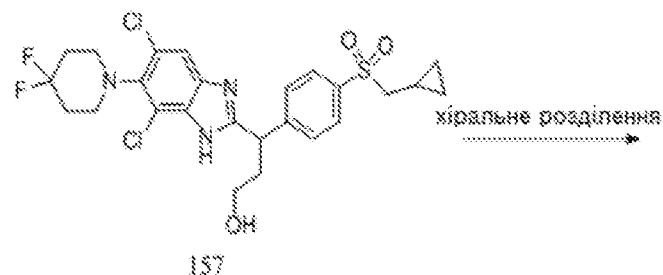
15 Отримання (S)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)пропан-1-олу та (R)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)пропан-1-олу



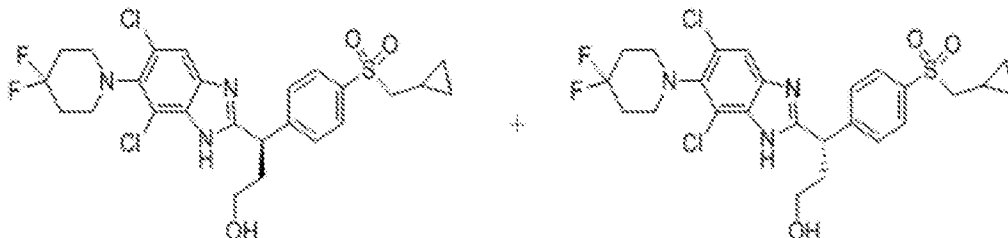
160

161

20



157



25

Зазначені дві сполуки були отримані з прикладу 157 шляхом хірального розділення (умови розділення: CHIRALCEL OZ-H (OZH00CD-VC005), внутрішній діаметр 0,46 см × 15 см L; рухома фаза: 100 % гексан/етанол = 70/30 (об./об.); швидкість потоку: 1,0 мл/хв.). Відповідні фракції збирали та концентрували при зниженому тиску отримуюч названі сполуки (350 мг, 350 мг).

Сполука з однією конфігурацією (коротший час утримування)

МС m/z (ESI): 557,9 [M+1];

Хіральний аналіз ВЕРХ: час утримування 7,378 хвилин, хіральна чистота: 100 %
(хроматографічна колонка: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза:
етанол/гексан = 15:85 (об./об.);

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 7,91 (д, 2H), 7,66 (д, 2H), 7,44-7,40 (м, 1H), 4,68-4,66 (м, 1H), 3,55-3,53 (м, 2H), 3,13-3,11 (м, 2H), 2,68-2,57 (м, 2H), 2,40-2,31 (м, 2H), 2,11-2,14 (м, 4H), 1,32-1,30 (м, 1H), 0,91-0,89 (м, 2H), 0,50 (кв, 2H), 0,12 (кв, 2H).

Сполука з однією конфігурацією (довший час утримування)

МС m/z (ESI): 557,9 [M+1];

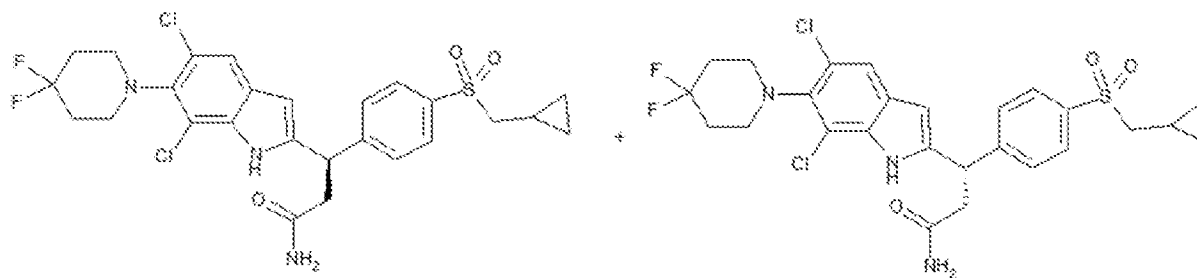
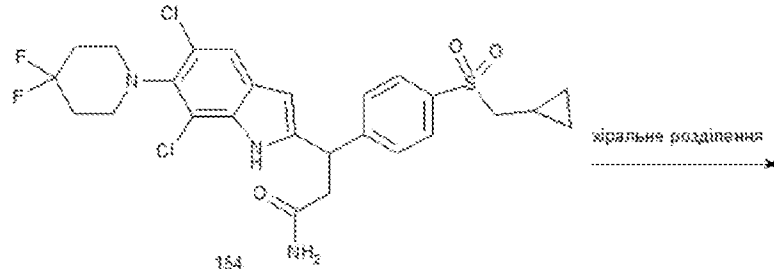
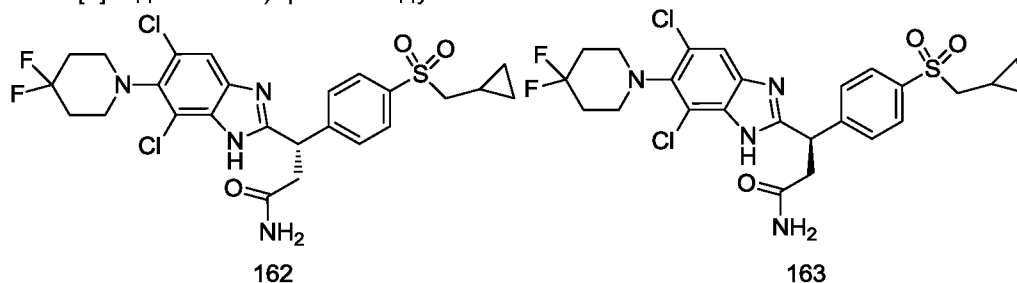
Хіральний ВЕРХ-аналіз: час утримування 8,738 хвилин, хіральна чистота: 100 %
(хроматографічна колонка: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза:
етанол/гексан = 15:85 (об./об.);

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 7,91 (д, 2H), 7,66 (д, 2H), 7,44-7,40 (м, 1H), 4,68-4,66 (м, 1H), 3,55-3,53 (м, 2H), 3,13-3,11 (м, 2H), 2,68-2,57 (м, 2H), 2,40-2,31 (м, 2H), 2,11-2,14 (м, 4H), 1,32-1,30 (м, 1H), 0,91-0,89 (м, 2H), 0,50 (кв, 2H), 0,12 (кв, 2H),

Приклади 162 та 163

Отримання (S)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)пропанаміду та (R)-3-(4-

((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)пропанаміду



Зазначені дві сполуки були отримані з прикладу 154 шляхом хірального розділення (умови розділення: CHIRALCEL OZ-H (OZH00CD-VC005), внутрішній діаметр 0,46 см × 15 см L; рухома фаза: 100 % гексан/етанол = 45/55 (об./об.); швидкість потоку: 1,0 мл/хв.). Відповідні фракції збирали та концентрували при зниженому тиску отримуючи названі сполуки (250 мг, 250 мг).

Сполука з однією конфігурацією (коротший час утримування)

МС m/z (ESI): 571,0 [M+1];

Хіральний аналіз ВЕРХ: час утримування 8,193 хвилин, хіральна чистота: 100 %
(хроматографічна колонка: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза:
етанол/гексан = 15:85 (об./об.);

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 7,90 (д, 2H), 7,65-7,63 (м, 3H), 4,94-4,92 (м, 1H), 3,13-3,03 (м, 3H),

2,68-2,57 (м, 1H), 2,40-2,31 (м, 2H), 2,11-2,14(м, 4H), 1,38-1,30 (м, 1H), 0,94-0,91 (м, 2H), 0,50 (кв, 2H), 0,11 (кв, 2H).

Сполука з однією конфігурацією (довший час утримування)

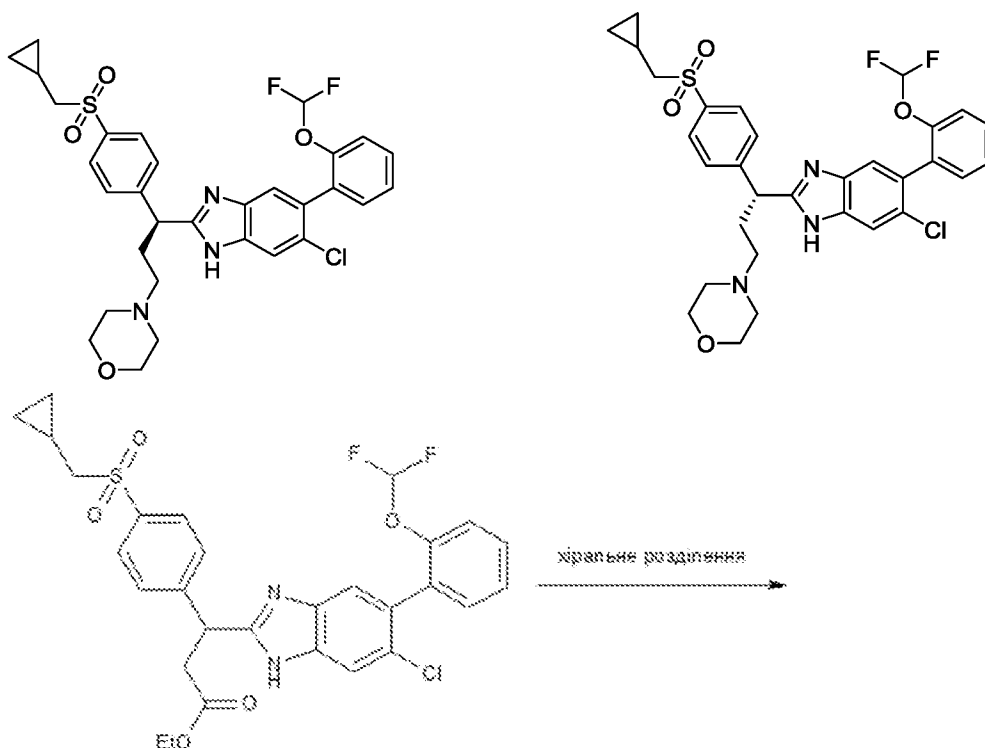
МС m/z (ESI): 571,0 [M+1];

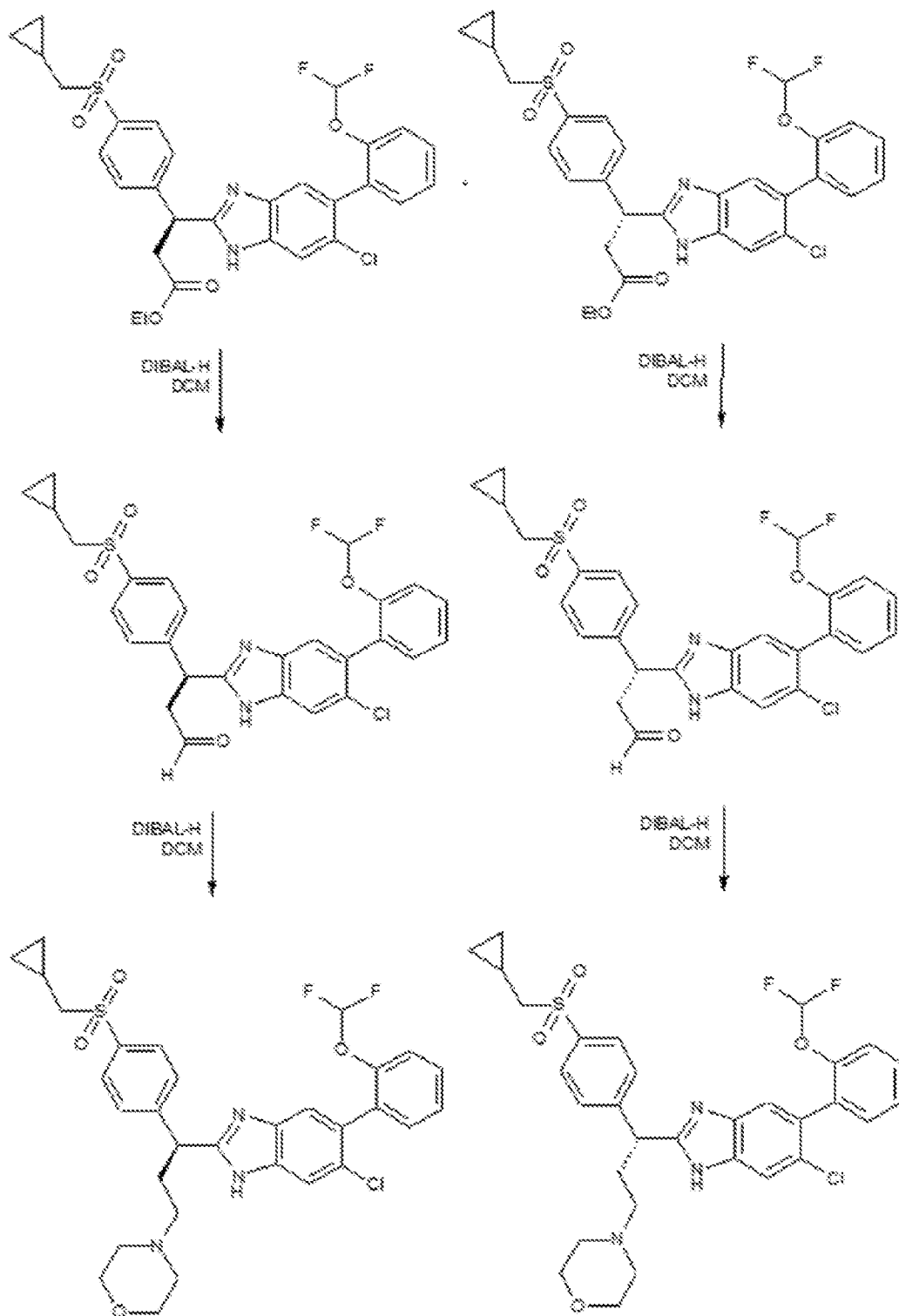
5 Хіральний ВЕРХ-аналіз: час утримування 10,536 хвилин, хіральна чистота: 100 %
(хроматографічна колонка: OD Phenomenex Lux Cellulose-1 150*4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза: етанол/гексан = 15:85 (об./об.);

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 7,90 (д, 2H), 7,65-7,63 (м, 3H), 4,94-4,92 (м, 1H), 3,13-3,03 (м, 3H),
10 2,68-2,57 (м, 1H), 2,40-2,31 (м, 2H), 2,11-2,14(м, 4H), 1,38-1,30 (м, 1H), 0,94-0,91 (м, 2H), 0,50 (кв, 2H), 0,11 (кв, 2H),

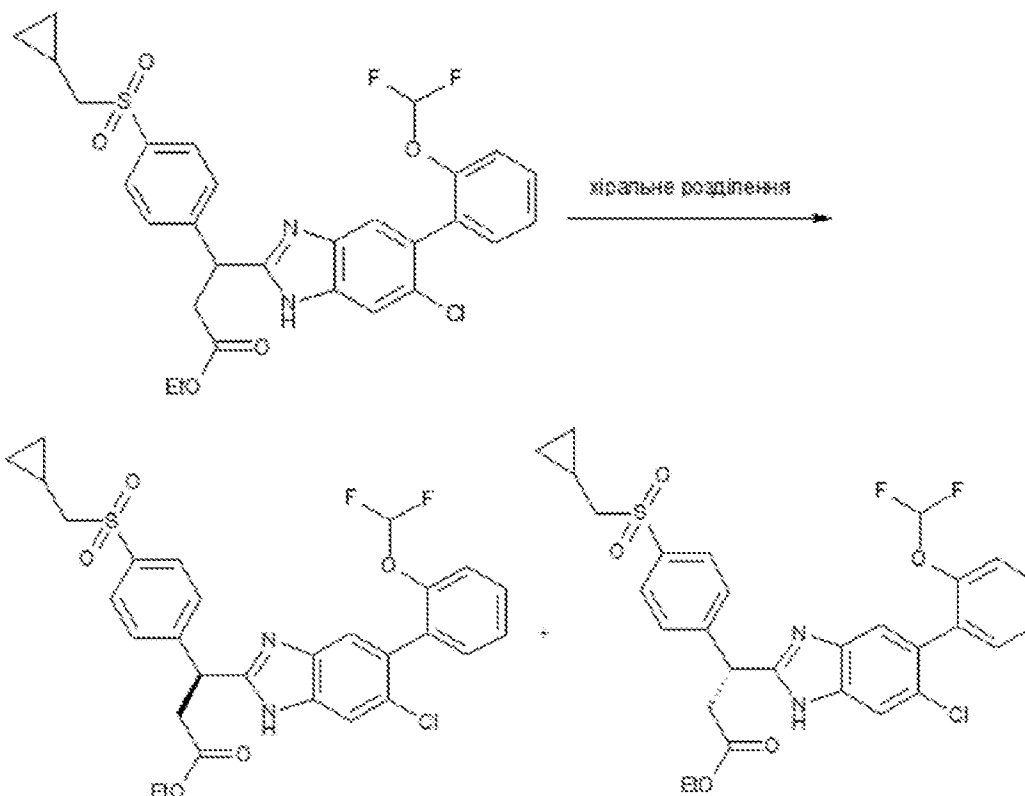
Приклади 164 та 165

Отримання (S)-4-(3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-
(циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропіл)морфоліну та (R)-4-(3-(6-хлор-5-(2-
15 (дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-
(циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропіл)морфоліно





Стадія 1. Отримання етил (R або S)-3-(6-хлор-5-(2-(диформетокси)феніл)-1H-
 5 бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропаноату



Зазначені дві сполуки були отримані шляхом хорального розділення (умови розділення: CHIRALPAK IB-N (IBN5CD-VD005), внутрішній діаметр 0,46 см × 15 см L; рухома фаза: 100 % гексан/етанол = 80/20 (об./об.); швидкість потоку: 1,0 мл/хв.). Відповідні фракції збирали та концентрували при зниженому тиску отримуючи названі сполуки (690 мг, 490 мг).

Сполука Int-164A з однією конфігурацією (коротший час утримування)

МС m/z (ESI): 589,1 [M+1];

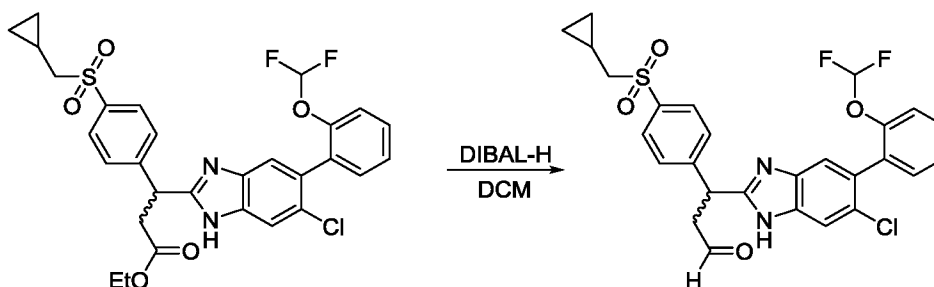
Хіральний аналіз ВЕРХ: час утримування 11,508 хвилин, хіральна чистота: 100 % (хроматографічна колонка: CHIRALPAK IG150 * 4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза: етанол/гексан = 20:80 (об./об.);

Сполука Int-164B з однією конфігурацією (довший час утримування)

МС m/z (ESI): 589,1 [M+1];

Хіральний аналіз ВЕРХ: час утримування 17,164 хвилини, хіральна чистота: 100 % (хроматографічна колонка: CHIRALPAK IG150*4,6 мм, 5 мкм; рухома фаза: етанол/гексан = 20:80 (об./об.).

Стадія 2(1). Отримання (R або S)-3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропаналью



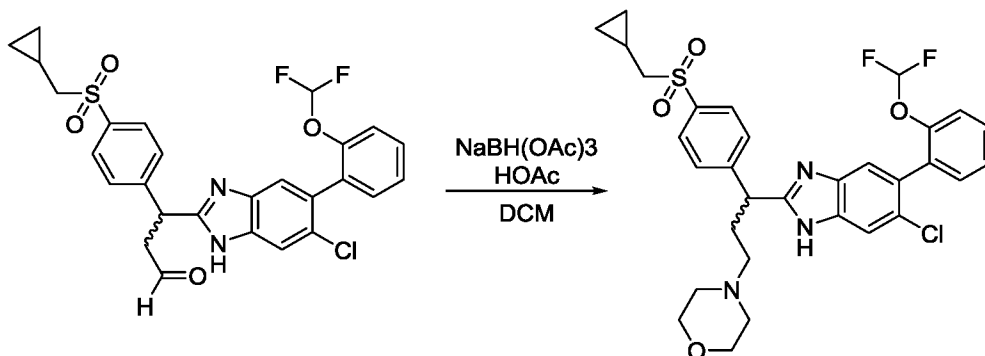
Етил (R або S)-3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропаноат (більш короткий час утримування) (стадія 1) (45 мг, 0,076 ммоль) розчиняли в DCM (3,0 мл), додавали діізобутилалюмінію гідрид (0,16 мл, 0,16 ммоль) та суміш перемішували протягом 30 хв. до завершення. Продукт очищували за допомогою флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом отримуючи білу тверду речовину (22

мг, 52 %),

МС m/z (ESI): 543,0 [M-1].

Стадія 3(1). Отримання (R або S)-4-(3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропіл)морфоліну

5



(R або S)-3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропаналь (стадія 2 (1)) (22 мг, 0,04 ммоль) та морфолін (17 мг, 0,20 ммоль) розчиняли у DCM (5,0 мл), додавали оцтову кислоту (14 мг, 0,24 ммоль) та суміш перемішували протягом 0,5 год. NaBH(OAc)₃ (25 мг, 0,12 ммоль) додавали при кімнатній температурі. Перемішували протягом 60 хв. до завершення (монітор РХ-МС). Суміш обробляли невеликою кількістю розведеної HCl та безпосередньо очищували за допомогою флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом отримуючи білу тверду речовину (7,3 мг, 29 %),

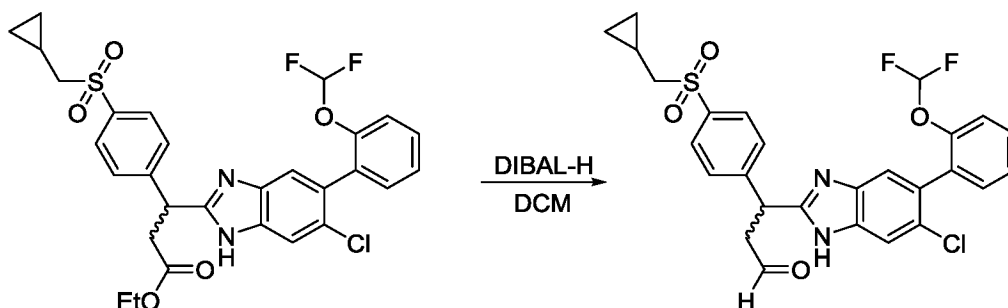
15

МС m/z (ESI): 616,0 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,99 (д, 2 H), 7,72 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,46-7,44 (м, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,36-7,33 (м, 2H), 7,31-7,27 (м, 1H), 6,42 (д, 1H), 4,69 (т, 1H), 3,85-3,83 (м, 4H), 3,03-3,01 (м, 2H), 2,60-2,58 (м, 4H), 2,50-2,45(м, 4H), 2,39-2,35 (м, 1H), 1,03-0,98 (м, 1H), 0,60 (д, 2H), 0,19 (д, 2H).

20

Стадія 2(2). Отримання (R або S)-3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропанолу



25

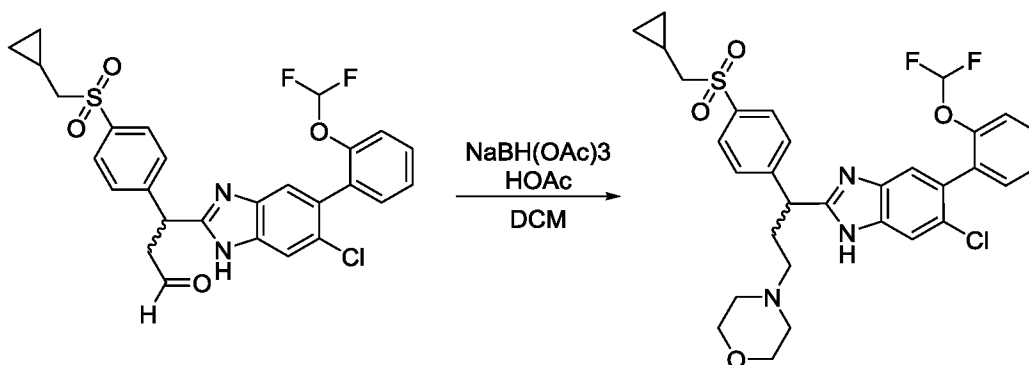
Етил (R або S)-3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропаноат (більш тривалий час утримування) (приклад 164 стадія 1) (100 мг, 0,17 ммоль) розчиняли в DCM (10,0 мл), додавали діізобутилалюмінійгідрид (1,0 мл, 0,1 ммоль) та суміш перемішували протягом 30 хв. до завершення. Суміш обробляли невеликою кількістю розведеної HCl та безпосередньо очищували за допомогою флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом отримуючи білу тверду речовину (50 мг, 54 %).

30

МС m/z (ESI): 543,0 [M-1].

Стадія 3(2). Отримання (R або S)-4-(3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропіл)морфоліну

35



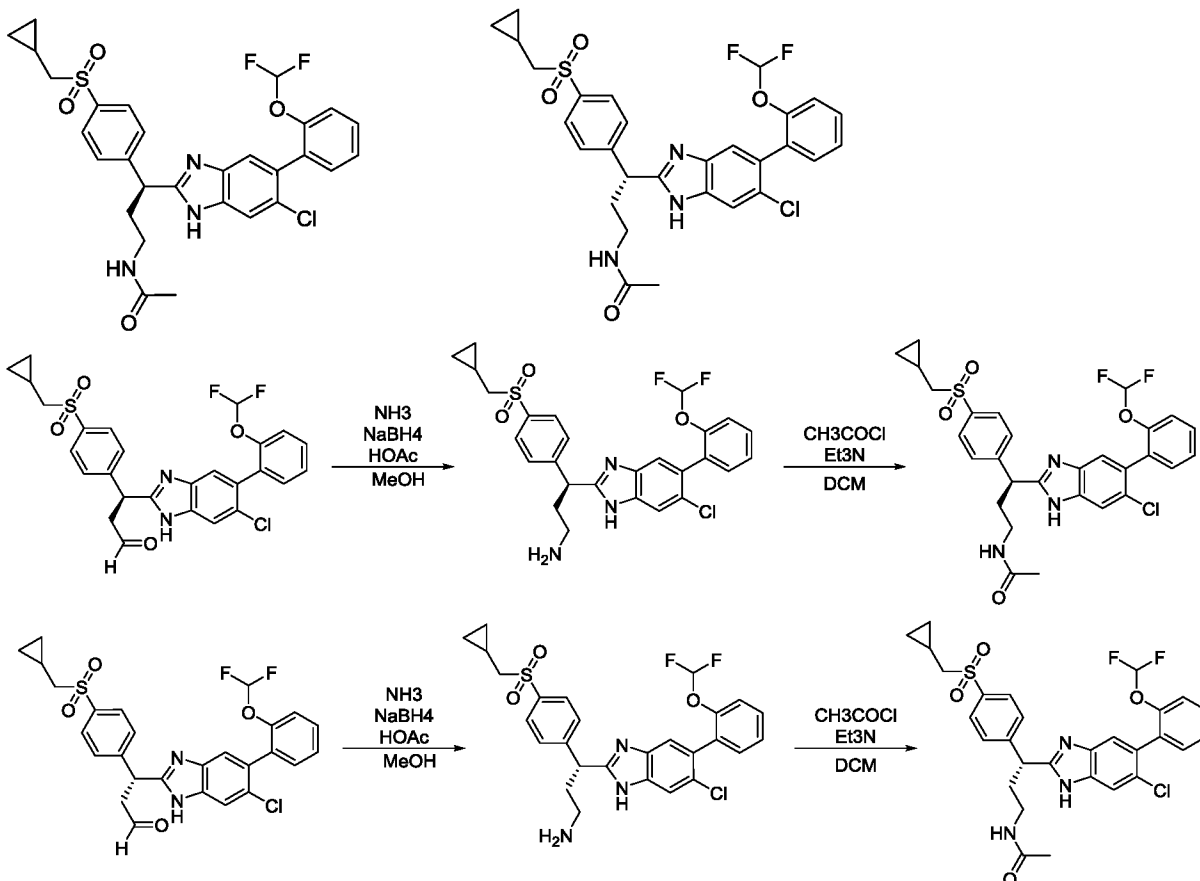
(R або S)-3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-
 ((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропаналь (стадія 2 (2)) (30 мг, 0,06 ммоль) та морфолін
 (48 мг, 0,55 ммоль) розчиняли у DCM (10,0 мл), додавали оцтову кислоту (33 мг, 0,55 ммоль) та
 суміш перемішували протягом 0,5 год. NaBH(OAc)₃ (70 мг, 0,33 ммоль) додавали при кімнатній
 температурі. Перемішували протягом 60 хв. до завершення (монітор РХ-МС). Суміш обробляли
 невеликою кількістю розведеної НСІ та безпосередньо очищували за допомогою флеш-
 хроматографії з гексаном/етилацетатом отримуючи білу тверду речовину (13,7 мг, 40 %).

МС m/z (ESI): 616,0 [M+1].

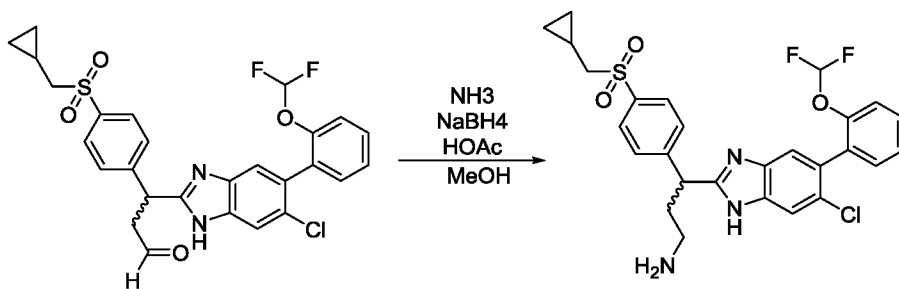
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,89 (д, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,46-7,44 (м, 1H), 7,43 (д, 2H),
 7,36-7,33 (м, 2H), 7,31-7,27 (м, 1H), 6,42 (д, 1H), 4,69 (т, 1H), 3,85-3,83 (м, 4H), 3,03-3,01 (м,
 2H), 2,60-2,58 (м, 4H), 2,50-2,45 (м, 4H), 2,39-2,35 (м, 1H), 1,03-0,98 (м, 1H), 0,60 (д, 2H), 0,19 (д,
 2H).

Приклад 166, 167

Отримання (S)-N-(3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-
 ((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропіл)ацетаміду та (R)-N-(3-(6-хлор-5-(2-
 (дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-
 ((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропіл)ацетаміду



Стадія 1(1) Отримання (R або S)-3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропан-1-аміну



5

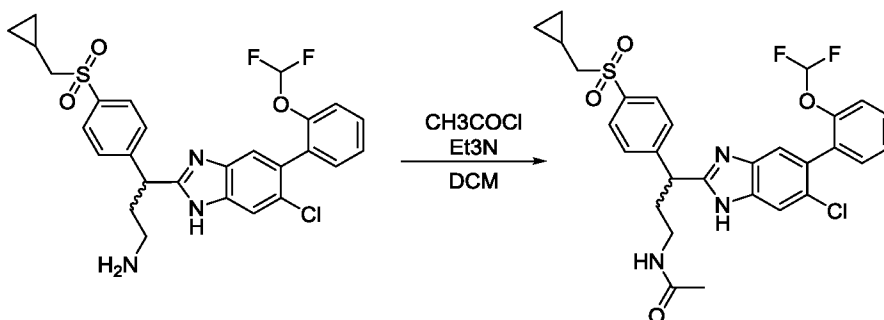
(R або S)-3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропаналь (приклад 164,165, стадія 2 (1)) (45 мг, 0,08 ммоль) розчиняли в MeOH (3,0 мл), оцтової кислоти (50 мг, 0,83 ммоль) та додавали 7N NH3 в MeOH (1,2 мл, 8,4 ммоль), та суміш перемішували протягом 0,5 год. додавали NaBH₄ (31 мг, 0,84 ммоль) при кімнатній температурі. Перемішували протягом 60 хв. до завершення (монітор РХ-МС). Суміш обробляли невеликою кількістю розведеної HCl та безпосередньо очищували за допомогою флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом отримуючи білу тверду речовину (45 мг, 99 %).

10

MC m/z (ESI): 546,1 [M+1].

15

Стадія 2(1). Отримання (R або S)-N-(3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропіл)ацетаміду



20

(R або S)-3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропан-1-амін (45 мг, 0,083 ммоль) розчиняли в DCM (2,0 мл), додавали ацетилхлорид (8,0 мг, 0,1 ммоль) з подальшим додаванням Et₃N (9,0 мг, 0,1 ммоль) та суміш перемішували протягом 0,5 год. Суміш обробляли невеликою кількістю розведеної HCl та безпосередньо очищували за допомогою преп. HPLC з системою елювання C отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини (10,7 мг, 22 %).

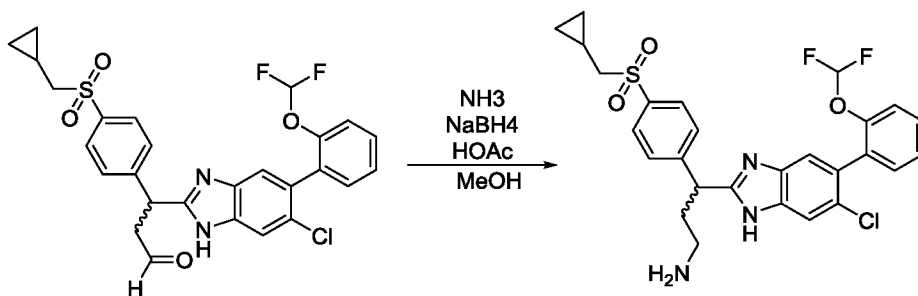
25

MC m/z (ESI): 587,9 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 7,93 (д, 2H), 7,74-7,72 (м, 1H), 7,67-7,65 (м, 2H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 7,32(д, 2H), 7,28-7,26 (м, 1H), 6,66 (д, 1H), 4,61 (с, 1H), 4,51-4,47 (м, 1H), 3,25-3,33 (м, 2H), 3,13 (д, 2H), 2,67-2,58 (м, 2H), 2,41-2,31 (м, 2H), 0,97-0,91 (м, 1H), 0,50 (кв, 2H), 0,11 (кв, 2H).

30

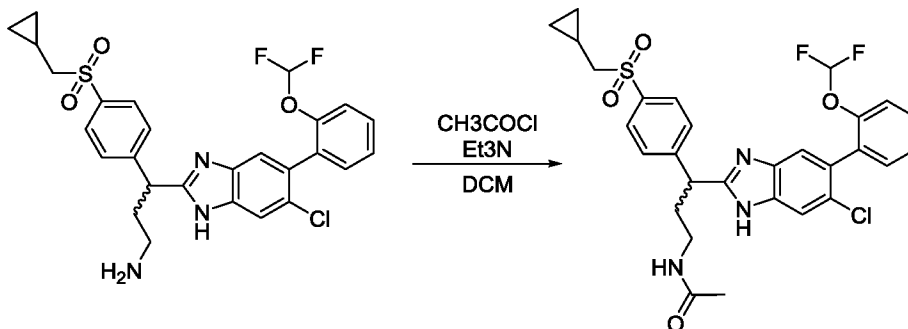
Стадія 1(2). Отримання (R або S)-3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропан-1-аміну



(R або S)-3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропаналь (приклад 164,165, стадія 2 (2)) (50 мг, 0,09 ммоль) розчиняли в MeOH (5,0 мл), оцтовій кислоті (55 мг, 0,92 ммоль) та додавали 7N NH₃ в MeOH (1,3 мл, 9,2 ммоль), та суміш перемішували протягом 0,5 год., додавали NaBH₄ (21 мг, 0,55 ммоль) при кімнатній температурі. Перемішували протягом 60 хв. до завершення (монітор РХ-МС). Суміш обробляли невеликою кількістю розведеної HCl та безпосередньо очищували за допомогою флеш-хроматографії з гексаном/етилацетатом отримуючи білу тверду речовину (45 мг, 90 %).

МС m/z (ESI): 546,1 [M+1].

Стадія 2(2). Отримання (R або S)-N-(3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропіл)ацетаміду



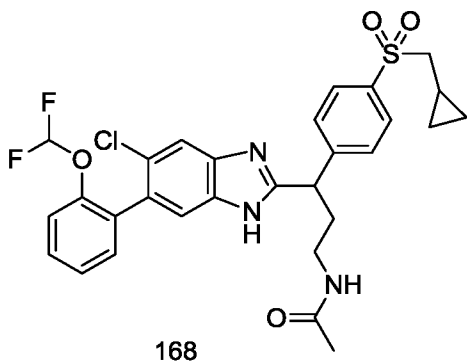
(R або S)-3-(6-хлор-5-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропан-1-амін (40 мг, 0,073 ммоль) розчиняли в DCM (5,0 мл), додавали ацетилхлорид (7,0 мг, 0,09 ммоль) з подальшим додаванням Et₃N (15 мг, 0,15 ммоль) та суміш перемішували протягом 0,5 год. Суміш обробляли невеликою кількістю розведеної HCl та безпосередньо очищували за допомогою преп. HPLC з системою елювання С отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини (20 мг, 46 %).

МС m/z (ESI): 587,9 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 7,93(д, 2H), 7,74-7,72 (м, 1H), 7,67-7,65 (м, 2H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 7,31 (д, 2H), 7,28-7,26 (м, 1H), 6,66 (д, 1H), 4,61 (с, 1H), 4,51-4,47 (м, 1H), 3,25-3,33 (м, 2H), 3,13 (д, 2H), 2,67-2,58 (м, 2H), 2,41-2,31 (м, 2H), 0,97-0,91 (м, 1H), 0,50 (кв, 2H), 0,11 (кв, 2H).

Приклад 168

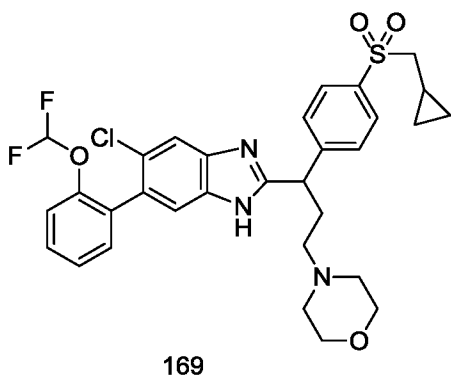
Отримання N-(3-(5-хлор-6-(2-(дифторметокси)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропіл)ацетаміду



Зазначена сполука може бути отриманою за аналогічним способом, що і в прикладах 166, 167, з відповідного рацемічного вихідного матеріалу.

Приклад 169

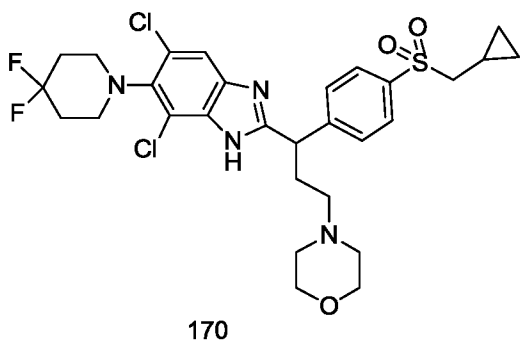
Отримання 4-(3-(5-хлор-6-(2-(дифторметокси)феніл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)пропіл)морфоліну



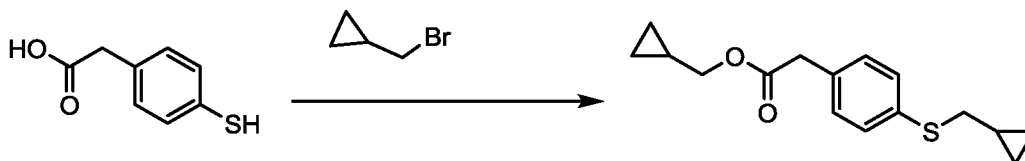
Зазначена сполука може бути отриманою за аналогічним способом, що і в прикладах 164, 165, з відповідного рацемічного вихідного матеріалу.

Приклад 170

Отримання 4-(3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)пропіл)морфоліну



Стадія 1. Отримання циклопропілметил 2-(4-((циклопропілметил)тіо)феніл)ацетату



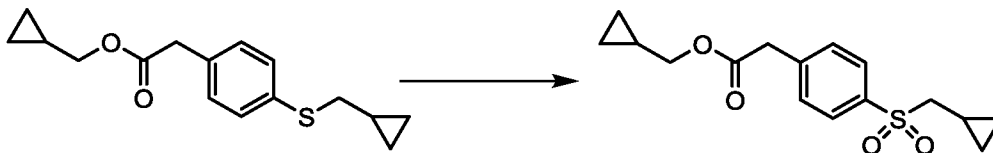
До розчину 2-(4-меркаптофеніл)оцтової кислоти (20 г, 118,9 ммоль) в ДМФ (200 мл) додавали (бромметил)циклопропан (40,1 г, 297,2 ммоль) та карбонат цезію (117 г, 356,7 ммоль).

Після додавання, реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 14 годин. Реакційну суміш концентрували, для видалення приблизно половини розчинника. Потім розчин обробляли EtOAc та водою. Органічний шар концентрували та очищували на колонці з силікагелем, елюючи 25 % EtOAc в гексані, отримуючи

5

циклопропілметил 2-(4-(циклопропілметилтіо)феніл)ацетат (26,5 г, вихід 81 %) у вигляді безбарвної олії.

Стадія 2. Отримання циклопропілметил 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)ацетату



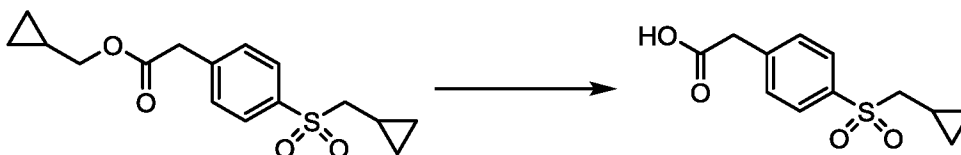
10

До розчину циклопропілметил 2-(4-(циклопропілметилтіо)феніл)ацетату (31 г, 112,3 ммоль) в дихлорметані (200 мл) додавали мета-хлорпербензойну кислоту (58 г, 337 ммоль). Після додавання, реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 10 годин. розчин розподіляли між DCM (1 л) та насиченим водним $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1 л). Органічний шар промивали 2 N гідроксидом натрію (200 мл) та сольовим розчином. Розчин концентрували та очищували на колонці з силікагелем, елюючи 60 % EtOAc в гексані, отримуючи циклопропілметил 2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)ацетат (33,5 г, вихід 96,7 %) у вигляді білої твердої речовини.

15

Стадія 3. Отримання 2-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)оцтової кислоти

20

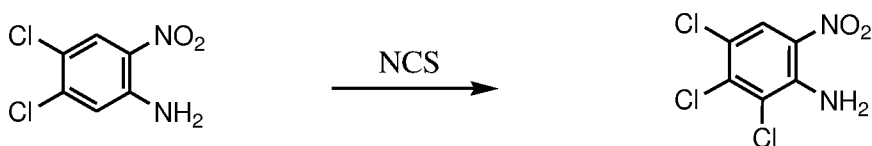


Суміш циклопропілметил 2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)ацетату (32,6 г 105,7 ммоль) та моногідрату гідроксиду літію (17,8 г, 423 ммоль) в 1,4-діоксані (200 мл) та воді (60 мл) перемішували при температурі навколишнього середовища 10 годин. Суміш підкислювали концентрованою хлористоводневою кислотою до pH 5 та екстрагували EtOAc (3 x 300 мл). Об'єднані органічні шари концентрували отримуючи бажаний продукт, 2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)оцтову кислоту (26,3 г, вихід 98 %) у вигляді білої твердої речовини.

25

Стадія 4. Отримання 2,3,4-трихлор-6-нітроаніліну

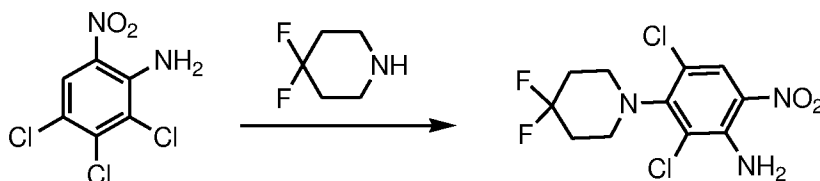
30



Суспензію 4,5-дихлор-2-нітробензоламіну (30 г, 145 ммоль) та NCS (24,2 г, 181,2 ммоль) в ДМФ (250 мл) нагрівали до 100 °C протягом 2 годин. Суспензію виливали в крижану воду. Яскраво-жовтий осад 2,3,4-трихлор-6-нітробензоламін, збирали шляхом фільтрації та сушили у високому вакуумі протягом ночі. (34,2 г, вихід 98 %).

35

Стадія 5. Отримання 2,4-дихлор-3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-6-нітроаніліну

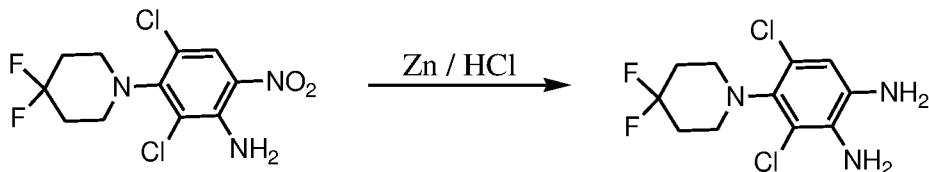


40

До розчину 2,3,4-трихлор-6-нітробензоламіну (5 г, 20,7 ммоль) в 30 мл ДМФ додавали 4,4-дифторпіперидин (3,8 г, 31,06 ммоль) та DIEA (11,8 мл, 62,1 ммоль). Реакційну суміш

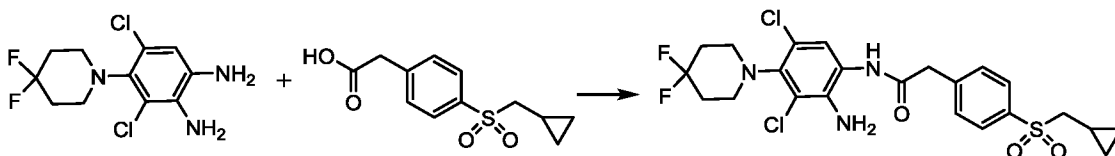
перемішували при 105 °С протягом 2 днів. ТШХ показала в основному продукт. Велика частина ДМФ була видалена під вакуумом. Потім його абсорбували на силікагелі та очищували на колонці з силікагелем, елюючи 30 % EtOAc в гексані, отримуючи бажаний продукт, 2,4-дихлор-3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-6-нітробензоламін у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини (4,72 г, вихід 70 %).

Стадія 6. Отримання 3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)бензол-1,2-діаміну



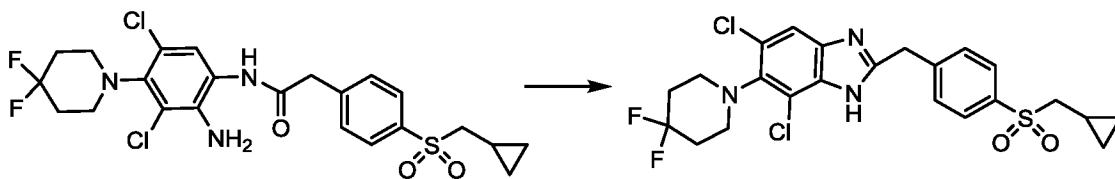
До суспензії 2,4-дихлор-3-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-6-нітробензоламіну (3,5 г, 10,8 ммоль) в ТГФ (30 мл) додавали порошок цинку (7 г, 108 ммоль) та концентрованої HCl (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Розчин фільтрували, та фільтрат концентрували та очищували на колонці з силікагелем, елюючи прямим EtOAc, отримуючи 3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)бензол-1,2-діамін у вигляді блідої твердої речовини (1,83 г, вихід 57 %).

Стадія 7. Отримання N-(2-аміно-3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)феніл)-2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)ацетаміду



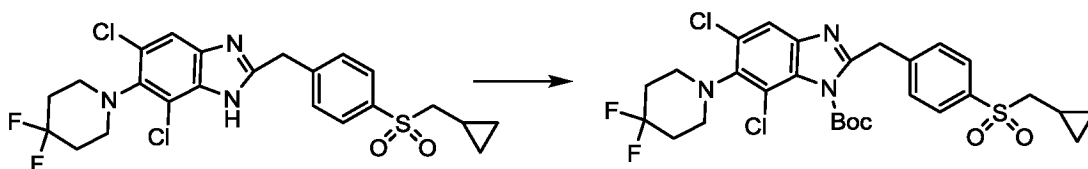
До розчину 2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)оцтової кислоти (1,71 г, 6,71 ммоль) в дихлорметані (20 мл) додавали EDC (1,61 г, 8,40 ммоль), HBTU (3,15 г, 8,40 ммоль), потім 3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)бензол-1,2-діамін (1,65 г, 5,59 ммоль). Після додавання реакційний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин. розчин абсорбували на силікагелі та елюювали 50 % етилацетату в гексані отримуючи N-(2-аміно-3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)феніл)-2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)ацетамід (2,9 г, вихід 97 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Стадія 8. Отримання 5,7-дихлор-2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)бензил)-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазолу



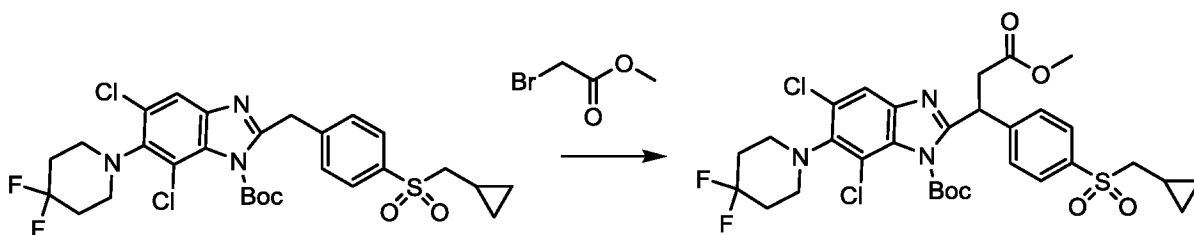
N-(2-аміно-3,5-дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)феніл)-2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)ацетамід (2,9 г, 5,45 ммоль) обробляли оцтовою кислотою (20 мл) при 80 °С протягом 2 годин. Кислоту видаляли у високому вакуумі. Залишок нейтралізували NaHCO₃ та абсорбували на силікагелі. Він був очищений 40 % етилацетату в дихлорметані як елюент отримуючи 2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)бензил)-5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол (2,3 г, вихід 82 %) у вигляді яскраво-білої твердої речовини.

Стадія 9. Отримання трет-бутил 5,7-дихлор-2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)бензил)-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-1-карбоксилату



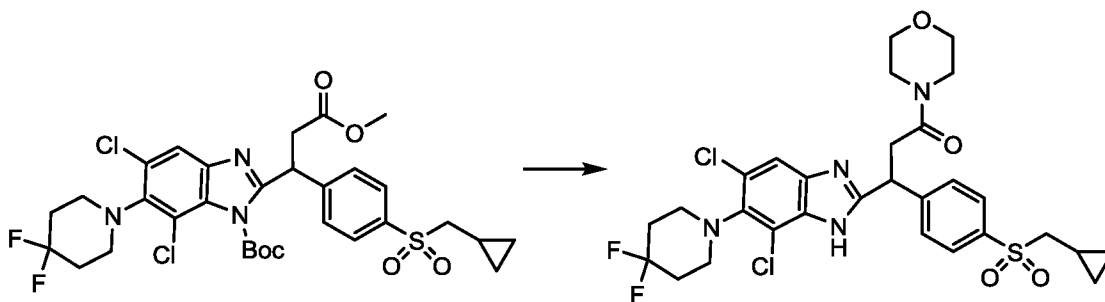
До розчину 2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)бензил)-5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазолу (3,35 г, 6,51 ммоль) в дихлорметані (50 мл) додавали ди-трет-бутилдікарбонат (1,25 г, 9,77 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (1,7 мл, 9,77 ммоль) та каталітичну кількість DMAP. Після додавання реакційний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 6 годин. Розчин концентрували та очищували на колонці з силікагелем, елюючи 50 % етилацетату в дихлорметані, отримуючи трет-бутил 2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)бензил)-5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-1-карбоксилат (3,62 г, вихід 90 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 10. Отримання трет-бутил 5,7-дихлор-2-(1-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)-3-метокси-3-оксопропіл)-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-1-карбоксилату



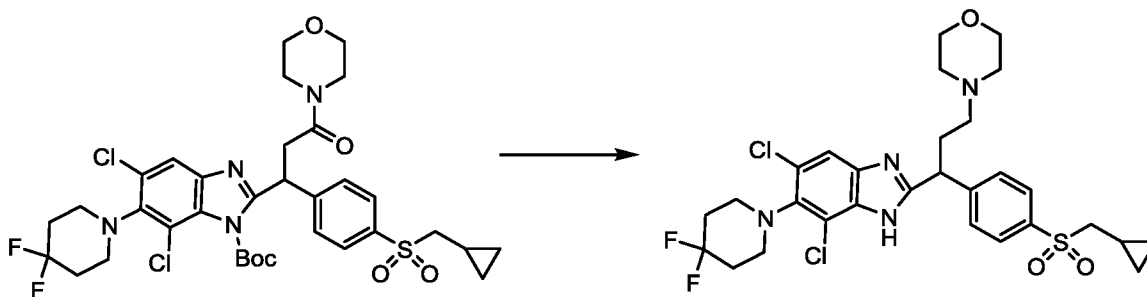
До розчину трет-бутил-2-(4-(циклопропілметилсульфоніл)бензил)-5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-1-карбоксилату (8,2 г, 13,35 ммоль) в ТГФ (150 мл) додавали біс(триметилсиліл)амід літію (1 М в ТГФ, 17,4 мл) при -78 °С. Після перемішування при -78 °С протягом півгодини додавали метил 2-бромацетат (4,1 г, 26,70 ммоль), та реакційну суміш повільно нагрівали до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 12 годин. Розчин обробляли етилацетатом та водою. Органічний шар концентрували та очищували на колонці з силікагелем, елюючи 40 % етилацетату в дихлорметані, отримуючи трет-бутил-5,7-дихлор-2-(1-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)-3-метокси-3-оксопропіл)-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-1-карбоксилат (6,3 г, вихід 68,7 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 11. Отримання 3-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)-3-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-1-морфолінопропан-1-ону



До розчину трет-бутил-5,7-дихлор-2-(1-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)-3-метокси-3-оксопропіл)-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-1-карбоксилату (350 мг, 0,51 ммоль) в метанолі (3 мл) додавали морфолін (1 мл). Реакційний розчин перемішували при 100 °С протягом 14 годин. Розчин абсорбували на силікагелі та елюювали 60 % етилацетату, отримуючи 3-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)-3-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-1-морфолінопропан-1-он (310 мг, вихід 94 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

Стадія 12. Отримання 4-(3-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)-3-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)пропіл)морфоліну



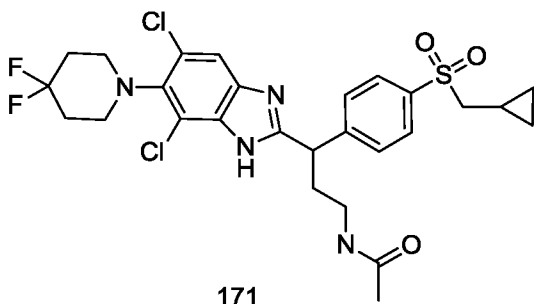
До розчину 3-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)-3-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-1-морфолінопропан-1-он (305 г, 0,48 ммоль) в сухому ТГФ (10 мл) було додано ЛАН (1 М в ТГФ, 10 мл) при 0 °С. Після додавання реакційний розчин перемішували при 0 °С протягом 14 годин. Розчин очищували на колонці з оберненою фазою, отримуючи 5,7-дихлор-2-(1-(4-(циклопропілметилсульфоніл)феніл)-3-морфолінпропіл)-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол (100 мг, вихід 33 %) у вигляді білої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 627 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 7,92 (д, 10 Гц, 2 H), 7,69 (д, 10 Гц, 2 H), 7,55 (с, 1 H), 3,67 (м, 6 H), 3,58 (м, 1 H), 3,13 (м, 2 H), 2,62 (м, 1 H), 2,48-2,41 (м, 4 H), 2,38-2,31 (м, 2 H), 2,13 (м, 4 H), 1,61 (м, 1 H), 1,32 (м, 2 H), 0,95-0,91 (м, 2 H), 0,50 (м, 2 H), 0,11 (м, 2 H),

Приклад 171

Отримання N-(3-(4-((циклопропілметил)сульфоніл)феніл)-3-(5,7-дихлор-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)пропіл)ацетаміду



171

Зазначена сполука може бути отриманою за способом, аналогічним прикладу 170.

БІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ

Далі представлений винахід буде описаний з посиланням на наступні приклади досліджень, але дані приклади не слід розглядати як такі, що обмежують обсяг винаходу.

Приклад дослідження 1. Аналіз коактиватора ретіноїд-спорідненого орфанного рецептора гамма (RORγ) LanthaScreen TR-FRET

Матеріали та реактиви

1. RORγ LBD-GST tagged (Cat No. RORC-114H, Creative Biomart)
2. Флуоресцеїн-D22 коактиватор пептиду (Cat No. PV4386, Invitrogen)
3. LanthaScreen™ Tb проти-GST антитіло (Cat No. PV3550, Invitrogen)
4. TR-FRET буфер кореляції D (Cat No. PV4420, Invitrogen)
5. DTT (Cat No. P2325, Fisher)
6. 384-лунковий аналітичний планшет (Cat No. 6008280, Perkin Elmer)
7. Tecan Infinite M1000 зчитувач планшетів (Tecan)

Експериментальна процедура

Підготуйте повний буфер D корегулятора TR-FRET, додавши 1 М DTT до буферу DTTT TR-FRET корегулятора до кінцевої концентрації 5 мМ DTT. Розведіть сполуку в повному буфері D корегулятора TR-FRET. Найвища доза становить 3 мкМ, 7-разове розведення для загальних 7 доз. Додайте 10 мкл у кожну лунку планшету з 384 лунками. Для негативного та позитивного контролів додайте 10 мкл повного буфера D корегулятора TR-FRET.

Підготуйте RORγ LBD з використанням повного буфера D корегулятора TR-FRET. Кінцева концентрація RORγ LBD становить 25 нг/реакцію. Додайте 5 мкл RORγ LBD в усі лунки 384-лункового аналітичного планшету, крім негативних лунок, в які додано 5 мкл повного буфера D корегулятора TR-FRET.

Приготуйте розчин, що містить 0,6 мкМ флуоресцеїну-D22 та 8 нМ Tb проти-GST антитіла, використовуючи повний буфер D корегулятора TR-FRET. Додайте 5 мкл в усі лунки 384-лункового аналітичного планшета.

На короткий час обережно перемішували 384-лунковий планшет на шейкері для планшетів та інкубували при кімнатній температурі в захищеному від світла місці протягом 1 години. Планшет може бути з герметичною кришкою для мінімізації випаровування.

Дані з планшета зчитувати при довжинах хвиль 520 нм та 495 нм на Tecan Infinite M1000. Значення IC₅₀ розраховували з використанням GraphPad Prism шляхом побудови логарифма концентрації сполук в залежності від відсотка інгібування. Значення IC₅₀ для прикладів сполук показані в таблиці I.

Приклад дослідження 2. Аналіз продукування IL-17 із використанням PBMC людини

Матеріали та реактиви

1. Клітини PBMC людини (Cat No.70025,1, Zenbio)

2. Лімфоцитарне середовище (Cat No. LYMPH-1, Zenbio)

3. TexMACS (Cat No. 130-097-196, Miltenyi)

4. Цитостим-людина (Cat No. 1130-092-173, Miltenyi)

5. ELISA на IL-17 людини (Cat No. D1700, R&D system)

6. Tecan Infinite M1000 зчитувач планшетів (Tecan)

Експериментальна процедура для аналізу продукування IL-17

Кріоконсервовані мононуклеарні клітини периферійної крові людини (PBMC) швидко розморожували в нагрітому середовищі для лімфоцитів та центрифугували суспензію клітин при 1000 об./хв. протягом 10 хвилин. Супернатант видаляли та осад клітин обережно ресуспендували в середовищі TexMACS.

Клітини PBMC людини в середовищі TexMACS висівали по 1 × 10⁵ на кожну лунку, повторювали три рази. Тестовані сполуки в різних концентраціях або контрольний носій (<0,5 % ДМСО) додавали в культуру клітин. Клітини стимулювали цитостимом (10 мкл/мл) протягом 3 днів в зволоженому інкубаторі з 5 % CO₂ при 37 °C.

Після інкубації збирали супернатант клітинної культури, та потім видаляли частки центрифугуванням. IL-17 людини в супернатанті вимірювали з використанням набору для ELISA IL-17 людини відповідно до протоколу виробника. Значення IC₅₀ визначали з використанням GraphPad Prism шляхом побудови графіка залежності концентрації сполуки від відсотка інгібування. Значення IC₅₀ для прикладів сполук наведені в таблиці I.

Таблиця I

Приклад №	Аналіз коактиватора ROR γ (IC ₅₀ мкМ)	Продукування IL-17 (IC ₅₀ мкМ)
2	0,467	Н/Д
3	0,373	0,052
4	0,160	0,053
5	0,626	0,025
6	0,003	0,022
7	0,086	0,223
8	0,903	Н/Д
9	0,475	0,01
10	0,056	Н/Д
11	0,242	Н/Д
12	0,106	Н/Д
13	0,675	0,082
14	0,086	0,022
15	0,787	Н/Д
16	0,626	Н/Д
17	0,097	Н/Д
18	0,013	Н/Д
19	0,052	0,343
20	0,013	0,056
21	0,083	0,453
22	0,219	Н/Д
23	0,318	0,075

Таблиця І

Приклад №	Аналіз коактиватора ROR γ (IC ₅₀ мкМ)	Продуктування IL-17 (IC ₅₀ мкМ)
24	0,701	Н/Д
25	0,789	Н/Д
26	0,465	Н/Д
27	0,489	Н/Д
28	0,045	Н/Д
29	0,269	0,009
30	0,062	0,007
31	0,01	0,011
32	0,052	0,007
33	0,031	0,015
34	0,016	0,049
35	0,061	0,008
36	0,348	Н/Д
37	0,433	Н/Д
38	0,147	0,873
39	0,007	0,038
40	0,083	Н/Д
41	0,683	Н/Д
42	0,113	Н/Д
43	0,656	Н/Д
44	0,026	Н/Д
45	0,535	Н/Д
46	0,048	0,018
47	0,196	Н/Д
48	0,445	Н/Д
49	0,255	Н/Д
50	0,284	Н/Д
51	0,646	Н/Д
52	0,135	Н/Д
53	0,575	Н/Д
54	0,367	Н/Д
55	0,194	Н/Д
56	0,879	Н/Д
57	0,187	Н/Д
58	0,266	Н/Д
59	0,433	Н/Д
60	0,409	Н/Д
61	0,509	Н/Д
62	0,154	Н/Д
63	0,592	Н/Д
64	0,465	Н/Д
65	0,015	Н/Д
66	0,002	0,01
67	0,002	0,002
68	0,03	0,004
69	0,007	0,056
70	0,014	0,006
71	0,004	Н/Д
72	0,006	0,003
73	0,029	0,001
74	0,187	Н/Д
75	0,006	Н/Д
76	0,387	Н/Д
77	0,021	0,017
78	0,028	0,069

Таблиця І

Приклад №	Аналіз коактиватора ROR γ (IC ₅₀ мкМ)	Продуктування IL-17 (IC ₅₀ мкМ)
79	0,048	Н/Д
80	0,031	0,013
81	0,035	0,003
82	0,046	Н/Д
83	0,065	Н/Д
84	0,019	0,013
85	0,188	Н/Д
86	0,075	0,023
87	0,024	Н/Д
88	0,162	Н/Д
89	0,004	Н/Д
90	0,004	Н/Д
91	0,140	Н/Д
92	0,067	Н/Д
93	0,075	Н/Д
94	0,023	Н/Д
95	0,065	Н/Д
96	0,123	Н/Д
97	0,001	Н/Д
98	0,007	Н/Д
99	0,025	0,0024
100	0,014	0,0013
104	0,082	Н/Д
102	0,062	Н/Д
103	0,158	Н/Д
104	0,337	Н/Д
106	0,003	Н/Д
107	0,055	Н/Д
108	0,032	Н/Д
109	1,04	Н/Д
110	0,698	Н/Д
111	0,06	Н/Д
112	0,076	Н/Д
113	0,18	Н/Д
114	0,564	Н/Д
115	0,171	Н/Д
116	0,235	Н/Д
117	0,149	Н/Д
118	0,306	Н/Д
119	0,034	0,124
120	0,321	Н/Д
121	0,966	Н/Д
122	0,049	Н/Д
123	0,030	0,058
124	0,205	0,032
коротший час утримання 124-1 та 124-2	0,070	0,024
довший час утримання 124-1 та 124-2	0,026	0,041
125	0,059	0,047
126	0,135	0,008

Таблиця І

Приклад №	Аналіз коактиватора ROR γ (IC ₅₀ мкМ)	Продуктування IL-17 (IC ₅₀ мкМ)
коротший час утримання 126-1 та 126-2	0,014	0,045
довший час утримування 126-1 та 126-2	0,036	0,031
127	0,22	0,013
128	0,006	0,091
129	0,014	0,242
133	0,024	0,027
134	0,006	0,003
135	0,039	0,014
136	0,005	0,014
137	0,013	0,004
138	0,018	0,009
коротший час утримання 139 та 140	0,093	0,214
довший час утримування 139 та 140	0,035	0,026
141	0,01	0,02
142	0,013	0,028
143	0,01	0,027
144	0,011	0,023
145	0,068	0,01
коротший час утримання 146 та 147	0,057	0,315
довший час утримування 146 та 147	0,004	0,014
коротший час утримання 148 та 149	1,41	0,555
довший час утримування 148 та 149	0,083	0,022
коротший час утримання 150 та 151	0,787	0,718
довший час утримування 150 та 151	0,026	0,031
коротший час утримання 152 та 153	0,21	0,86
довший час утримування 152 та 153	0,013	0,010
154	0,049	0,077
коротший час утримання 155 та 156	0,081	0,135
довший час утримування 155 та 156	0,074	0,026
157	0,007	0,022
158	0,005	0,187
159	0,005	0,01
коротший час утримання 160 та 161	0,003	0,006

Таблиця I

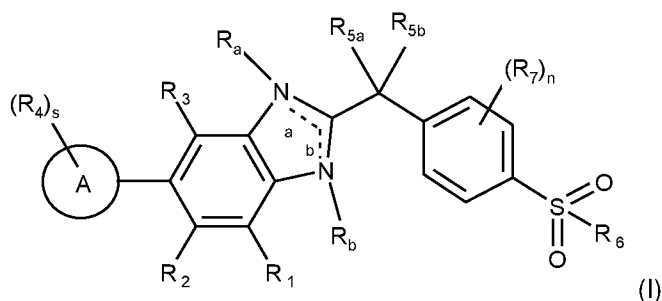
Приклад №	Аналіз коактиватора ROR γ (IC ₅₀ мкМ)	Продуктування IL-17 (IC ₅₀ мкМ)
довший час утримування 160 та 161	0,003	0,004
коротший час утримування 162 та 163	0,014	0,069
довший час утримування 162 та 163	0,31	0,029
164 або 165 вироблені з Int-164A	1,25	0,28
164 або 165 вироблені з Int-164B	0,418	0,35
166 або 167 вироблені з Int-164A	0,01	0,066
166 або 167 вироблені з Int-164B	0,047	0,072
170	0,71	0,43

Н/Д: не досліджували

Вищезазначені приклади та опис переважних варіантів здійснення слід розглядати як ілюстративні, та не такі, що обмежують представлений винахід, як визначено формулою винаходу. Можуть застосовуватися численні варіації та комбінації ознак, викладених вище, без відступу від представленого винаходу, викладеного у формулі винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



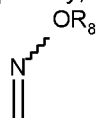
або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій:

----- є вибраний з одинарного зв'язку та подвійного зв'язку, якщо $\frac{a}{b}$ являє собою подвійний зв'язок, то $\frac{a}{b}$ являє собою одинарний зв'язок, R_a відсутній та R_b являє собою водень; якщо $\frac{a}{b}$ являє собою подвійний зв'язок, то $\frac{a}{b}$ являє собою одинарний зв'язок, R_a являє собою водень та R_b відсутній;

кільце A є вибраним з групи, що складається з циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

R₁, R₂ та R₃, кожен, є незалежно вибрані з групи, що складається з водню, галогену, алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

R_4 в кожному випадку є незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, галогеналкокси, ціано, аміно, гідрокси, гідроксіалкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, $-OR_8$, $-C(O)OR_8$, $-COR_9$, $-NR_{10}COR_9$, $-S(O)_2R_9$, $-NR_{10}S(O)_2R_9$, $-CONR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}R_{12}$ та $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$, де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил, кожен, є необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;
 R_{5a} та R_{5b} , кожен, є незалежно вибрані з групи, що складається з водню, галогену, алкілу, галогеналкілу, гідрокси, гідроксіалкілу, алкокси, ціано, аміно, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, $-OR_8$, $-NR_{10}COR_9$, $-NR_{10}COCH_2OR_8$, $-(CH_2)_xC(O)OR_8$, $-(CH_2)_xCONR_{11}R_{12}$ та $-(CH_2)_xNR_{11}R_{12}$, де зазначені алкіл, алкокси, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил, кожен, є необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, $-CONR_{11}R_{12}$, $-NR_{10}COR_9$, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;



або R_{5a} та R_{5b} разом утворюють

R_6 є вибраний з групи, що складається з алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу та $NR_{11}R_{12}$, де зазначені алкіл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил, кожен, є необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

R_7 в кожному випадку є незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, гідрокси, гідроксіалкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, $-OR_8$, $-C(O)OR_8$, $-COR_9$, $-NR_{10}COR_9$, $-S(O)_2R_9$, $-NR_{10}S(O)_2R_9$, $-CONR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}R_{12}$ та $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$, де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил, кожен, є необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

R_8 є вибраний з групи, що складається з водню, алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу та гетероциклілу, де зазначений алкіл є необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену та алкокси;

R_9 є вибраний з групи, що складається з водню, алкілу, гідроксилу, алкокси, циклоалкілу, арилу та гетероарилу, де зазначені алкіл, циклоалкіл, арил та гетероарил, кожен, є необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

R_{10} є вибраний з групи, що складається з водню, алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу та гетероциклілу;

R_{11} та R_{12} , кожен, є незалежно вибрані з групи, що складається з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, COR_{13} , арилу та гетероарилу, де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил, кожен, є необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

або R_{11} та R_{12} разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероцикліальну групу, де гетероцикліальна група містить один або більше додаткових гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що складається з O, N та S, та де гетероцикліальна група є необов'язково заміщеною однією або більше групами, незалежно вибраними з групи, що складається з алкілу, галогеналкілу, галогену, аміно, нітро, ціано, гідрокси, алкокси, галогеналкокси, гідроксіалкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

R_{13} є вибраний з групи, що складається з водню, алкілу, гідроксилу, алкокси, циклоалкілу, арилу та гетероарилу, де зазначені алкіл, циклоалкіл, арил та гетероарил, кожен, є необов'язково заміщені однією або більше групами, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

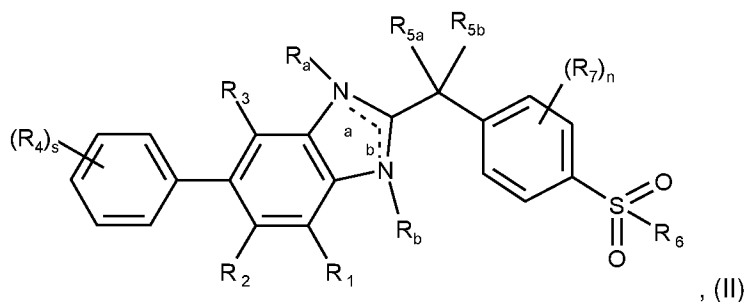
n являє собою 0, 1, 2, 3 або 4;

s являє собою 0, 1, 2, 3 або 4; та

x являє собою 0, 1, 2, 3 або 4.

2. Сполука за п. 1 або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій кільце А є вибраним з групи, що складається з фенілу, С₃₋₆-циклоалкілу та 5- або 6-членного гетероарилу, переважно піперидинілу, фенілу, тієнілу, фурилу або піридинілу.

5 3. Сполука за будь-яким з пп. 1 або 2 або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятна сіль, що має структуру формули (II):

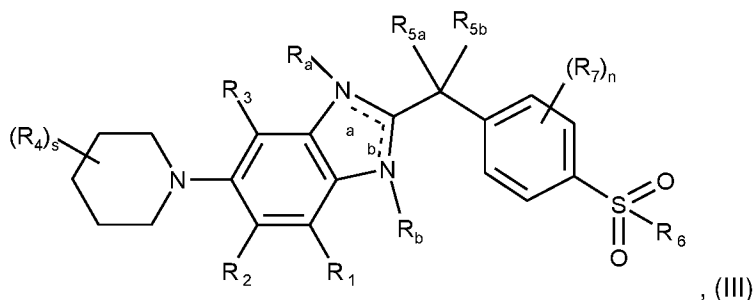


10

в формулі: $\frac{a}{b}$, $\frac{b}{a}$, R_a, R_b, R₁~R₄, R_{5a}, R_{5b}, R₆, R₇, n та s є такими, як визначено у п. 1.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1 або 2 або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятна сіль, що має структуру формули (III):

15



в формулі: $\frac{a}{b}$, $\frac{b}{a}$, R_a, R_b, R₁~R₄, R_{5a}, R_{5b}, R₆, R₇, n та s є такими, як визначено у п. 1.

20

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій R₄ в кожному випадку є незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, алкілу, галогеналкілу, алкокси, галогеналкокси, ціано, аміно, -OR₈, та -NR₁₁R₁₂;

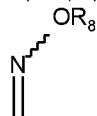
25

R₈, R₁₁ та R₁₂ є такими, як визначено у п. 1; та/або

R₁, R₂ і R₃, кожен, є незалежно вибрані з групи, що складається з водню, галогену та алкілу.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5 або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій R_{5a} та R_{5b}, кожен, є незалежно вибрані з групи, що складається з водню, гідрокси, гідроксialкілу, -OR₈, -(CH₂)_xNR₁₀COR₉, -NR₁₀COR₉, -NR₁₀COCH₂OR₈, -(CH₂)_xC(O)OR₈, -(CH₂)_xCONR₁₁R₁₂ та -(CH₂)_xNR₁₁R₁₂;

30



або R_{5a} та R_{5b} разом утворюють $\text{N}=\text{N}$; та

R₈~R₁₂ та x є такими, як визначено у п. 1.

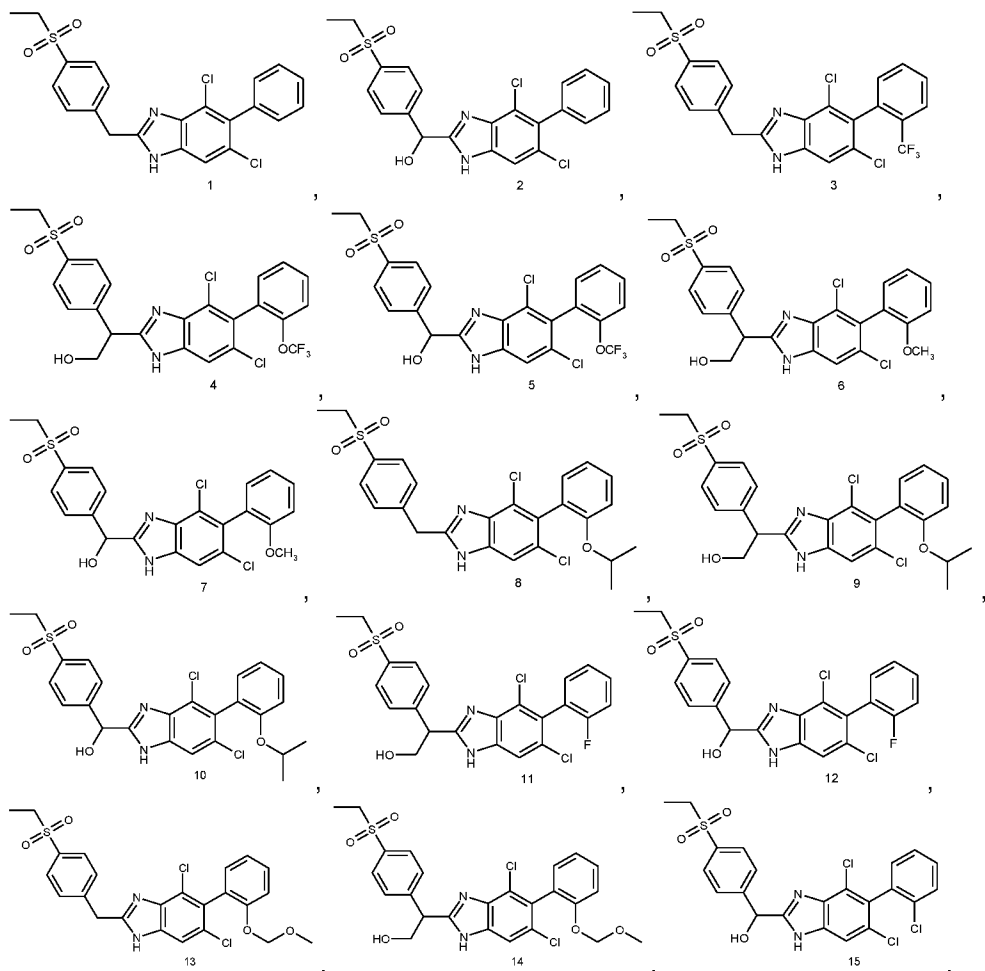
7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6 або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій R₆ є вибраний з групи, що складається з алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу, гетероциклілу та -NR₁₁R₁₂, де зазначений алкіл є необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з алкокси та циклоалкілу; та R₁₁ та R₁₂ є такими, як визначено у п. 1; та/або

35

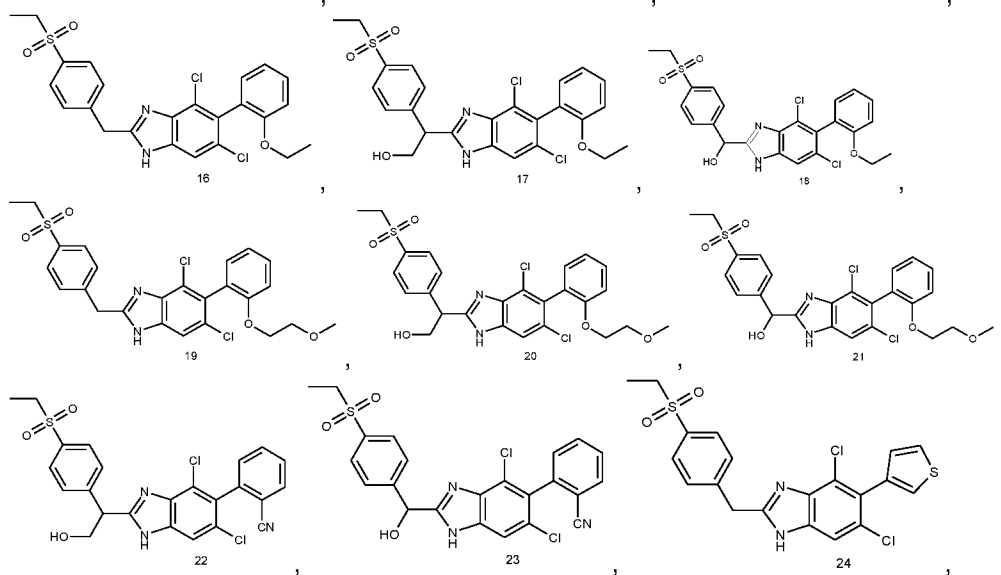
R₇ є вибраний з групи, що складається з водню, галогену та алкілу.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1 або 2 або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука є вибраною з групи, що складається з:

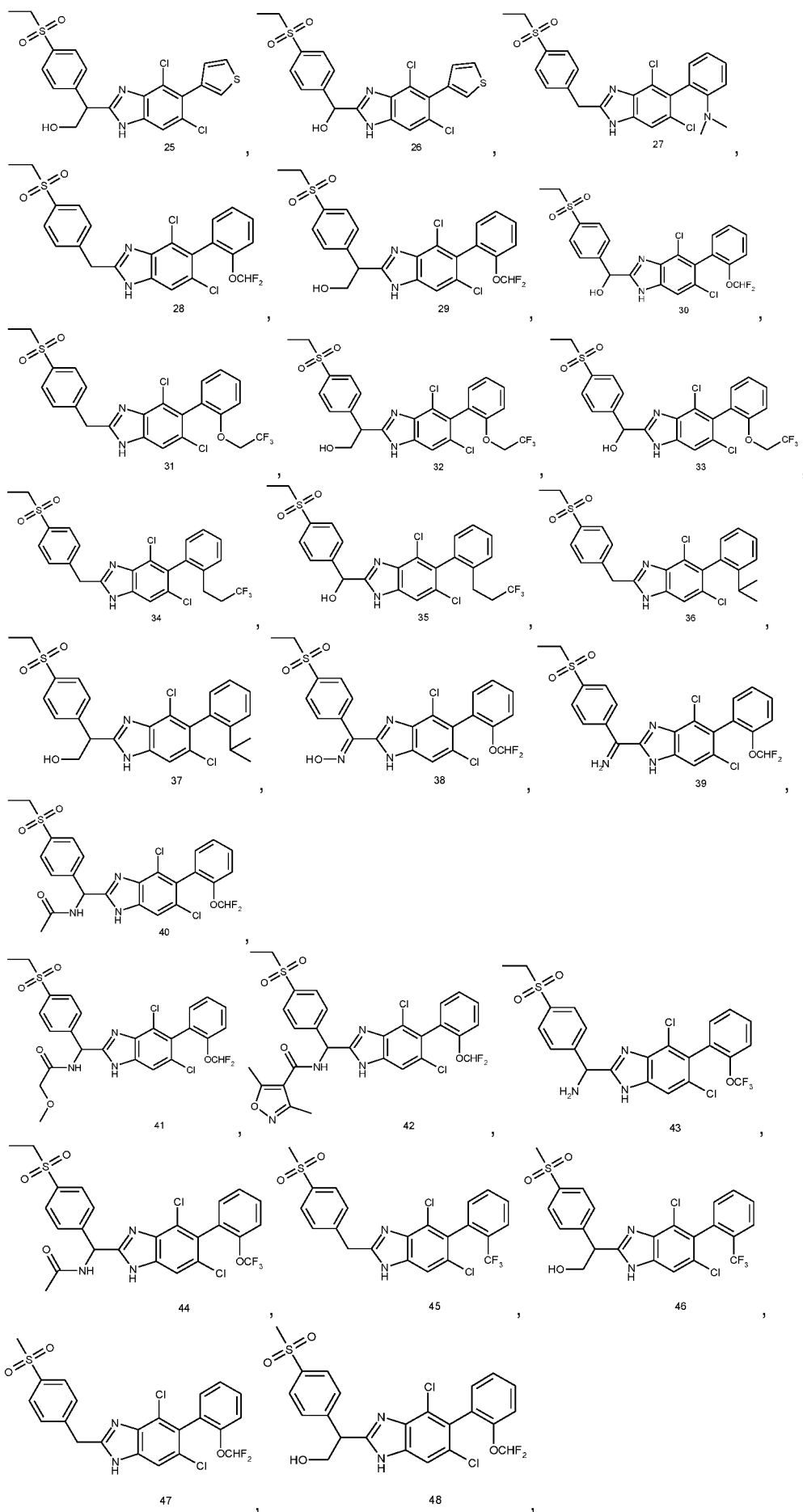
5

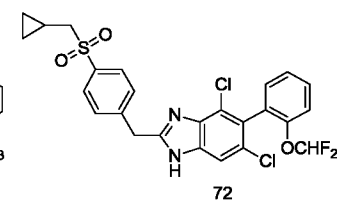


10

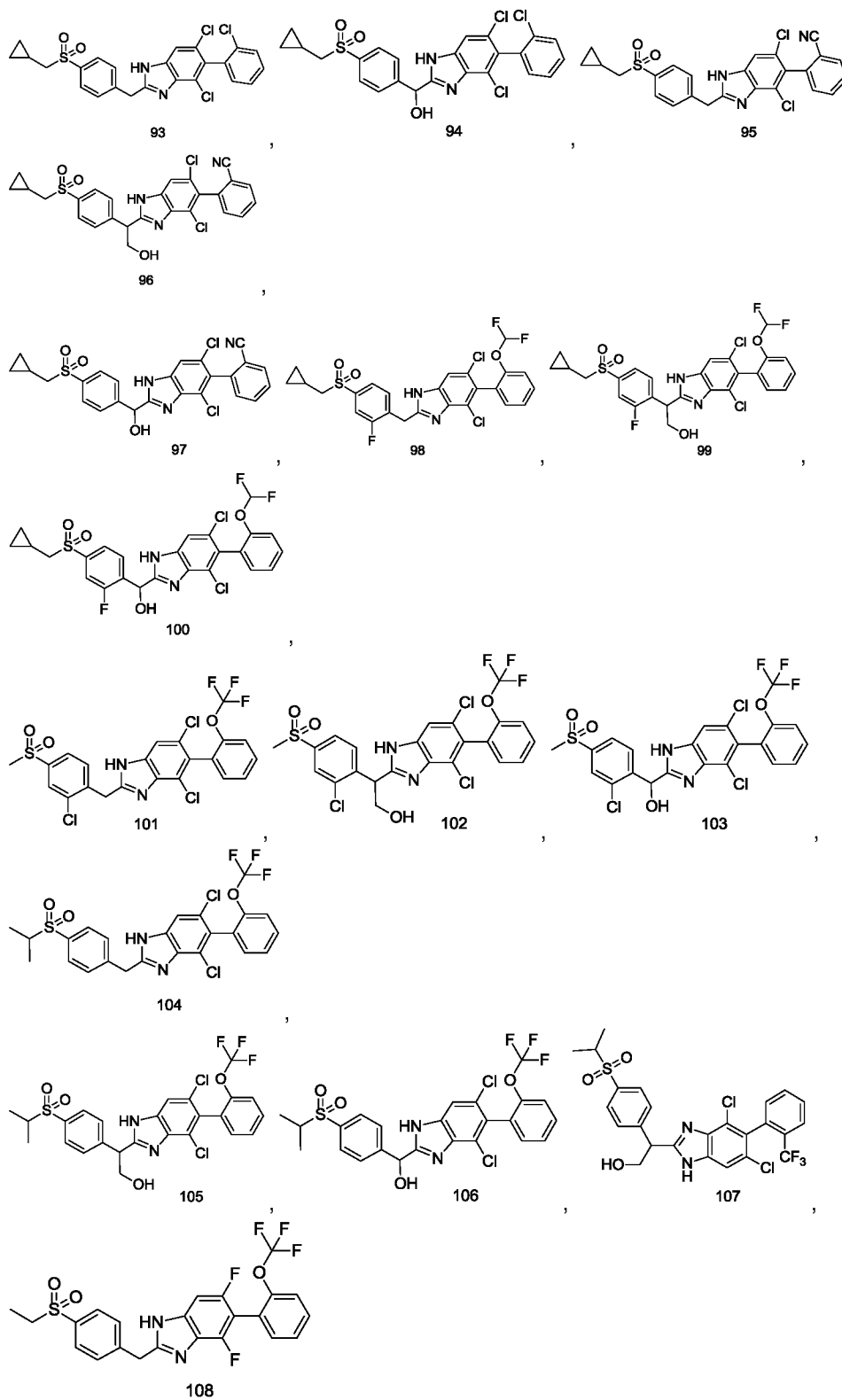


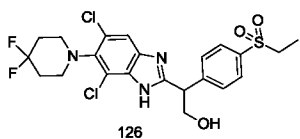
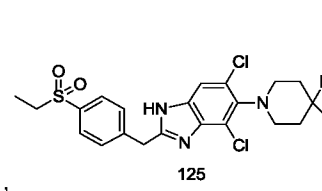
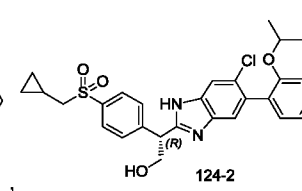
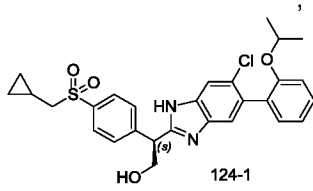
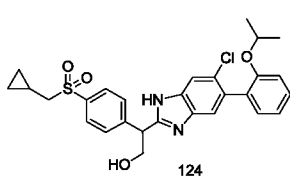
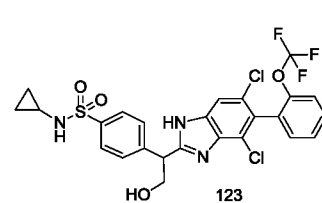
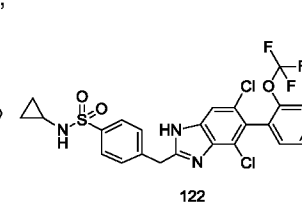
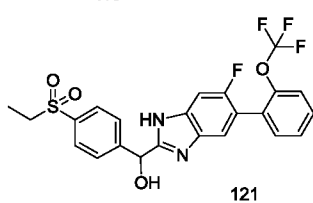
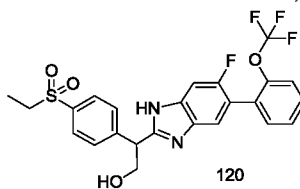
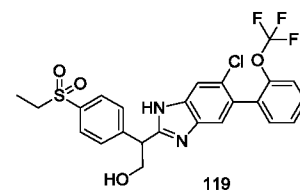
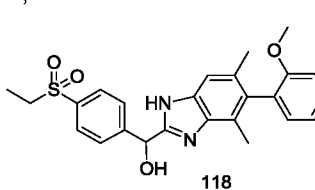
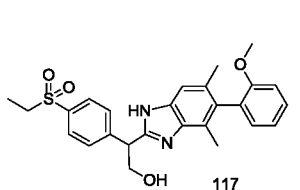
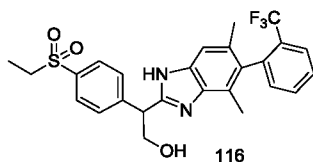
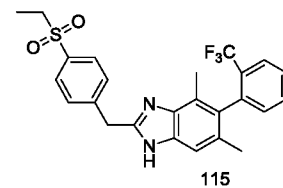
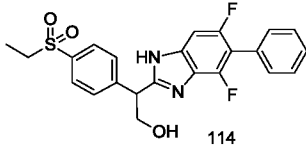
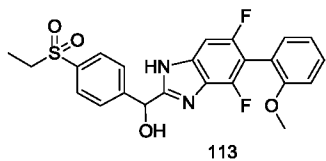
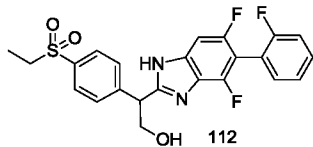
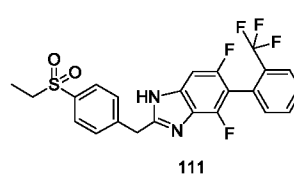
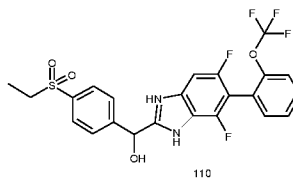
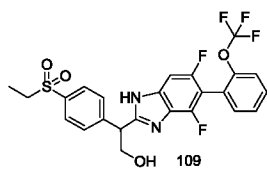
5





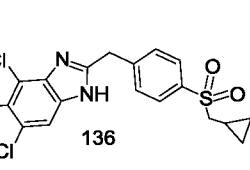
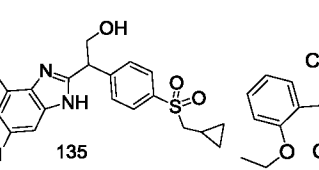
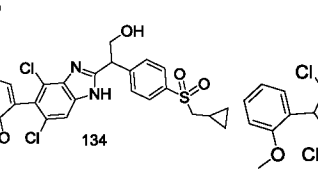
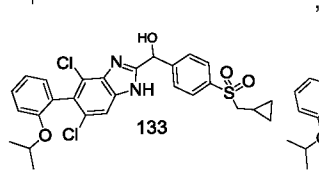
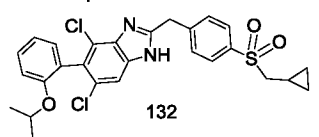
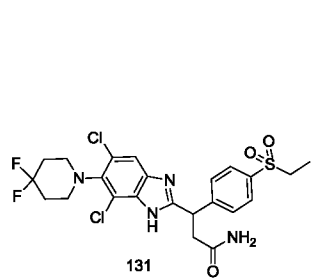
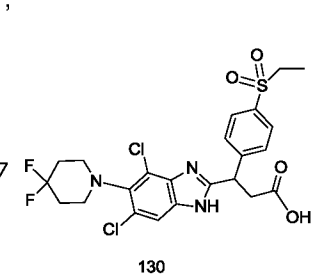
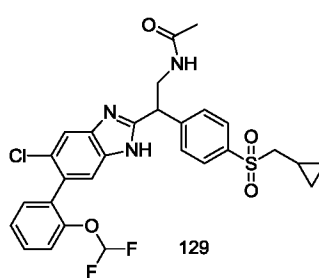
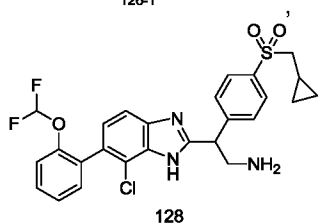
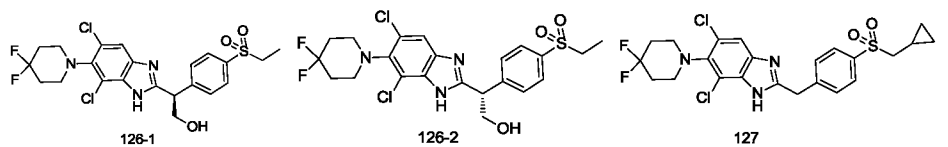




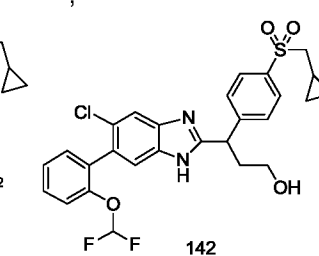
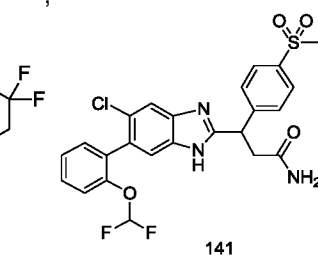
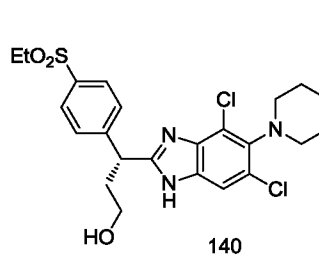
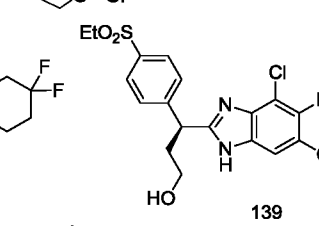
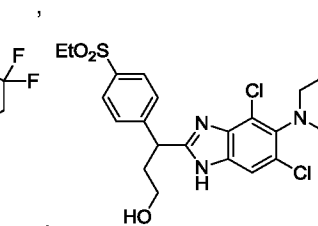
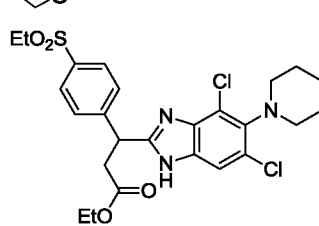
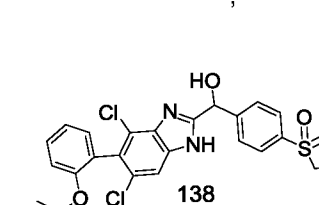
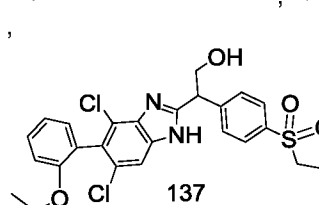


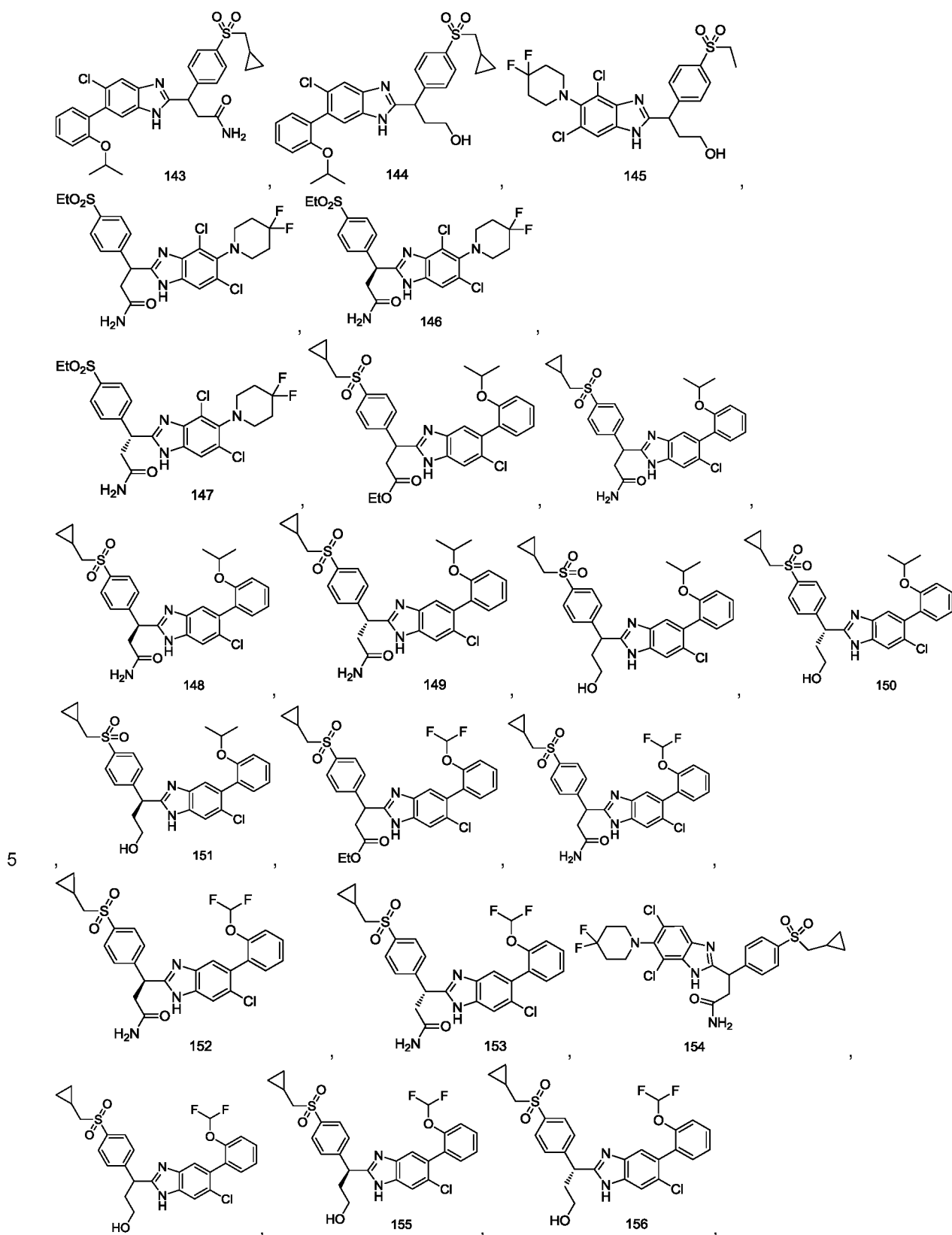
5

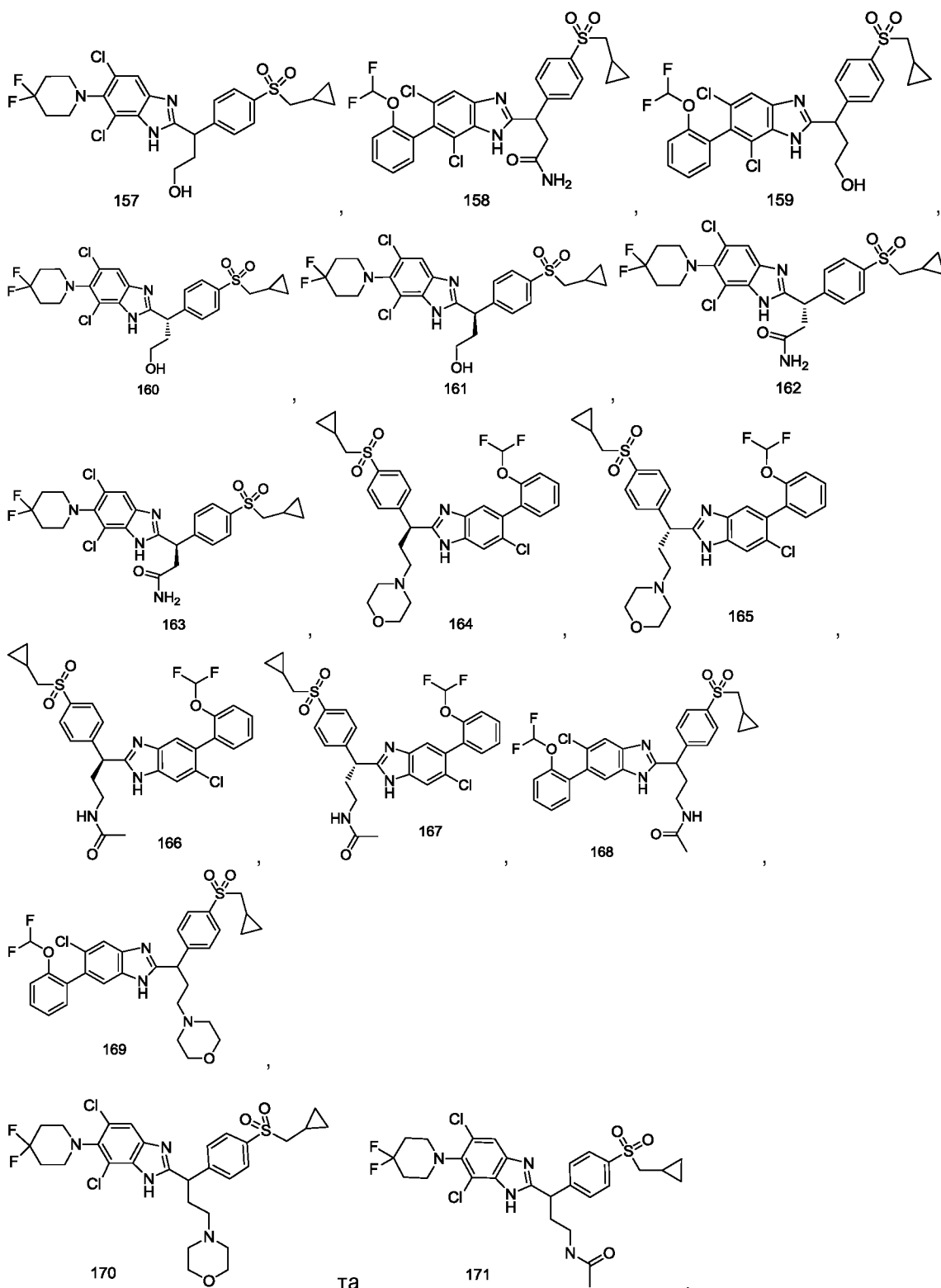
10



5

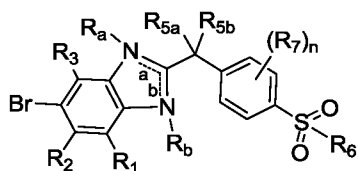






9. Сполука формули (IA)

10



(IA)

(IA)

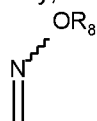
або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій:

5

----- являє собою одинарний або подвійний зв'язок, якщо $\frac{a}{b}$ являє собою подвійний зв'язок, то $\frac{b}{b}$ являє собою одинарний зв'язок, R_a відсутній та R_b являє собою водень; та якщо $\frac{b}{b}$ являє собою подвійний зв'язок, то $\frac{a}{a}$ являє собою одинарний зв'язок, R_a являє собою водень та R_b відсутній;

10 R_1 , R_2 та R_3 , кожен, є незалежно вибрані з групи, що складається з водню, галогену, алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

15 R_{5a} та R_{5b} , кожен, є незалежно вибрані з групи, що складається з водню, галогену, алкілу, галогеналкілу, гідрокси, гідроксіалкілу, алкокси, ціано, аміно, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, $-OR_8$, $-(CH_2)_xNR_{10}COR_9$, $-NR_{10}COR_9$, $-NR_{10}COCH_2OR_8$, $-(CH_2)_xC(O)OR_8$, $-(CH_2)_xCONR_{11}R_{12}$ та $-(CH_2)_xNR_{11}R_{12}$, де зазначені алкіл, алкокси, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил, кожен, є необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, $-CONR_{11}R_{12}$, $-NR_{10}COR_9$, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;



20 або R_{5a} та R_{5b} разом утворюють $\begin{matrix} OR_8 \\ | \\ N \\ || \end{matrix}$; R_6 є вибраний з групи, що складається з алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу та $-NR_{11}R_{12}$, де зазначені алкіл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил, кожен, є необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

25 R_7 в кожному випадку є незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, гідрокси, гідроксіалкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, $-OR_8$, $-C(O)OR_8$, $-COR_9$, $-NR_{10}COR_9$, $-S(O)_2R_9$, $-NR_{10}S(O)_2R_9$, $-CONR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}R_{12}$ та $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$, де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил, кожен, є необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

30 R_8 є вибраний з групи, що складається з водню, алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу та гетероциклілу, де зазначений алкіл є необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену та алкокси;

35 R_9 є вибраний з групи, що складається з водню, алкілу, гідроксилу, алкокси, циклоалкілу, арилу та гетероарилу, де зазначені алкіл, циклоалкіл, арил та гетероарил, кожен, є необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

40 R_{10} є вибраний з групи, що складається з водню, алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу та гетероциклілу;

45 R_{11} та R_{12} , кожен, є незалежно вибрані з групи, що складається з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, COR_{13} , арилу та гетероарилу, де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил, кожен, є незалежно вибрані однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу,

алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

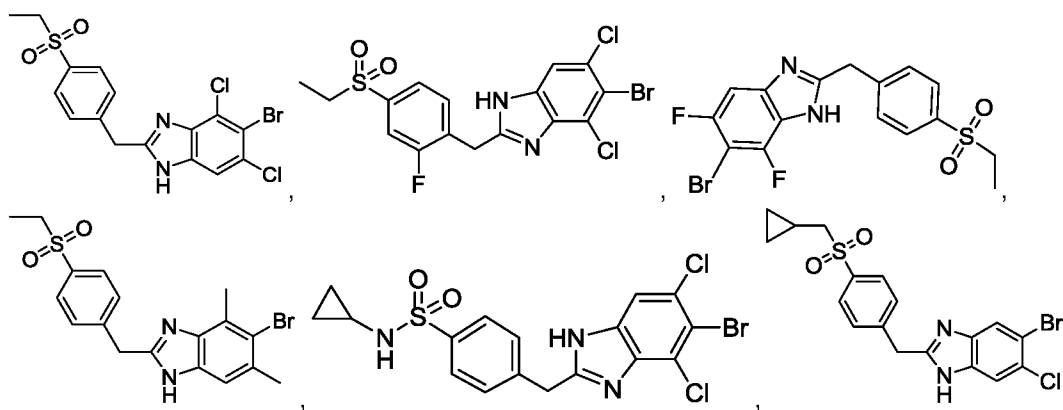
або R_{11} та R_{12} разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклічну групу, де гетероциклічна група містить один або більше додаткових гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що складається з O, N та S, та де гетероциклічна група є необов'язково заміщеною однією або більше групами, незалежно вибраними з групи, що складається з алкілу, галогеналкілу, галогену, аміно, нітро, ціано, гідрокси, алкокси, галогеналкокси, гідроксіалкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

R_{13} є вибраний з групи, що складається з водню, алкілу, гідроксилу, алкокси, циклоалкілу, арилу та гетероарилу, де зазначені алкіл, циклоалкіл, арил та гетероарил, кожен, є необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

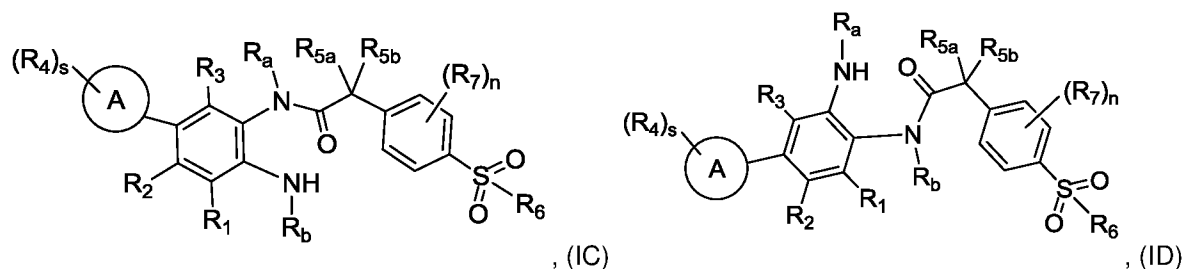
p являє собою 0, 1, 2, 3 або 4; та

x являє собою 0, 1, 2, 3 або 4.

10. Сполука за п. 9 або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій сполука є вибраною з групи, що складається з:



11. Сполука формули (IC) або формули (ID) або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятна сіль:



в якій:

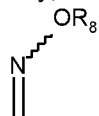
R_a та R_b являють собою водень;

кілець А є вибране з групи, що складається з циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу; R_1 , R_2 та R_3 , кожен, є незалежно вибрані з групи, що складається з водню, галогену, алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

R_4 в кожному випадку є незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, галогеналкокси, ціано, аміно, гідрокси, гідроксіалкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, $-OR_8$, $-C(O)OR_8$, $-COR_9$, $-NR_{10}COR_9$, $-S(O)_2R_9$, $-NR_{10}S(O)_2R_9$, $-CONR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}R_{12}$ та $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$, де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, циклоалкіл, гетероциклілу, арил та гетероарил, кожен, є необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

R_{5a} та R_{5b} , кожен, є незалежно вибрані з групи, що складається з водню, галогену, алкілу, галогеналкілу, гідрокси, гідроксіалкілу, алкокси, ціано, аміно, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, $-OR_8$, $-(CH_2)_xNR_{10}COR_9$, $-NR_{10}COR_9$, $-NR_{10}COCH_2OR_8$, $-(CH_2)_xC(O)OR_8$, -

$(\text{CH}_2)_x\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$ та $-(\text{CH}_2)_x\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, де зазначені алкіл, алкокси, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил, кожен, є необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{10}\text{COR}_9$, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;



5 або R_{5a} та R_{5b} разом утворюють ;

R_6 є вибраний з групи, що складається з алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу та $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, де зазначені алкіл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил, кожен, є необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

R_7 в кожному випадку є незалежно вибраний з групи, що складається з водню, галогену, алкілу, галогеналкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, гідрокси, гідроксіалкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, $-\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{COR}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{COR}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ та $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил, кожен, є необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

R_8 є вибраний з групи, що складається з водню, алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу та гетероциклілу, де зазначений алкіл є необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену та алкокси;

R_9 є вибраний з групи, що складається з водню, алкілу, гідроксилу, алкокси, циклоалкілу, арилу та гетероарилу, де зазначені алкіл, циклоалкіл, арил та гетероарил, кожен, є необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

R_{10} є вибраний з групи, що складається з водню, алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу та гетероциклілу;

R_{11} та R_{12} , кожен, є незалежно вибрані з групи, що складається з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, COR_{13} , арилу та гетероарилу, де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил та гетероарил, кожен, є необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

або R_{11} та R_{12} разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють гетероциклічну групу, де гетероциклічна група містить один або більше додаткових гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що складається з O, N та S, та де гетероциклічна група є необов'язково заміщеною однією або більше групами, незалежно вибраними з групи, що складається з алкілу, галогеналкілу, галогену, аміно, нітро, ціано, гідрокси, алкокси, галогеналкокси, гідроксіалкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

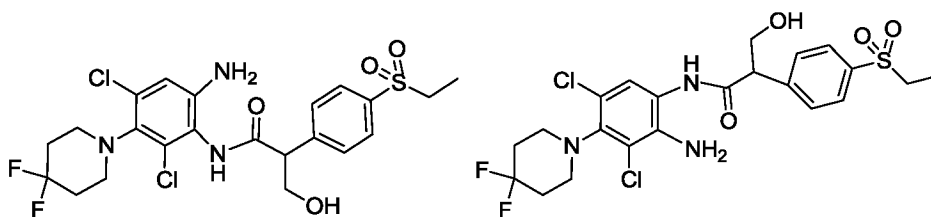
R_{13} є вибраний з групи, що складається з водню, алкілу, гідроксилу, алкокси, циклоалкілу, арилу та гетероарилу, де зазначені алкіл, циклоалкіл, арил та гетероарил, кожен, є необов'язково заміщені однією або більше групами, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, алкокси, ціано, аміно, нітро, гідрокси, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу та гетероарилу;

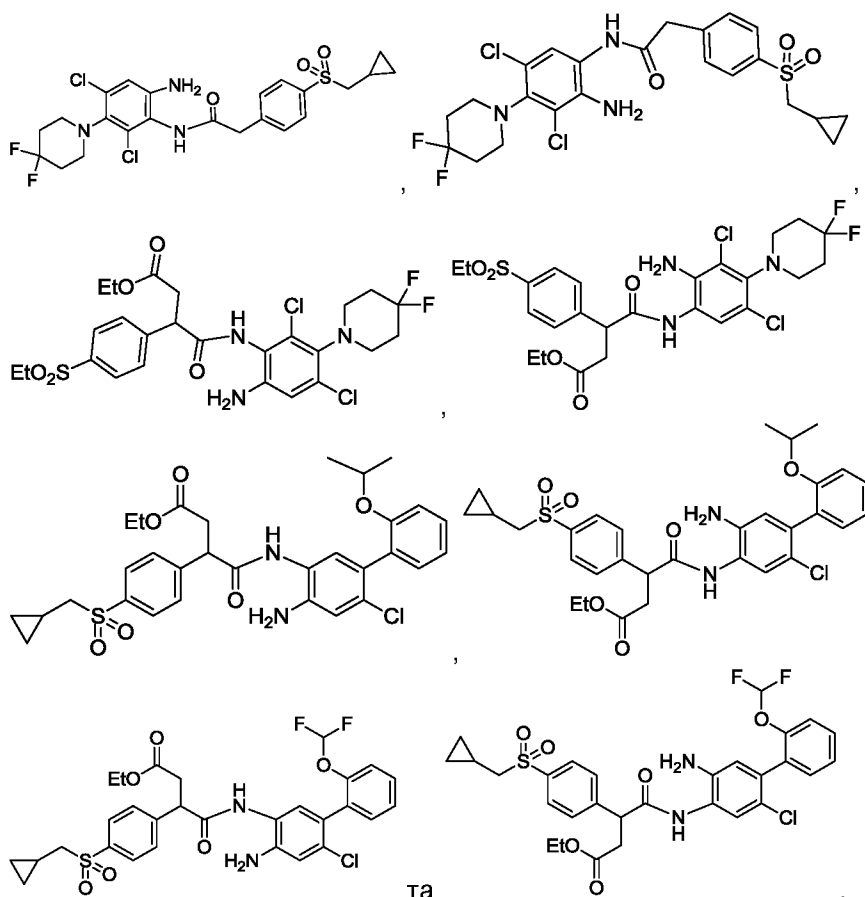
n являє собою 0, 1, 2, 3 або 4;

s являє собою 0, 1, 2, 3 або 4; та

x являє собою 0, 1, 2, 3 або 4.

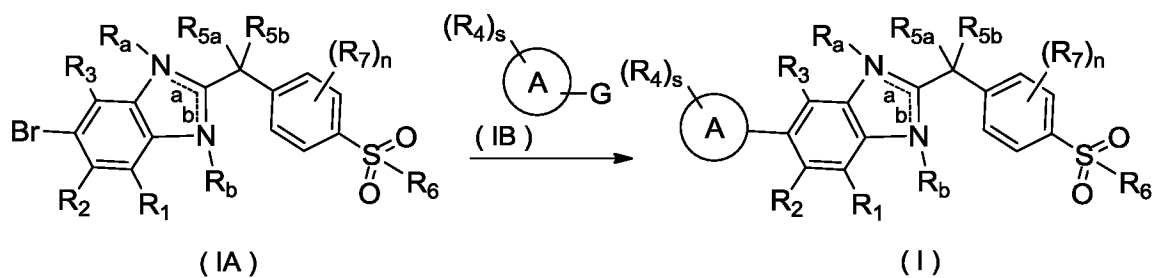
12. Сполука за п. 11 або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука є вибраною з групи, що складається з:





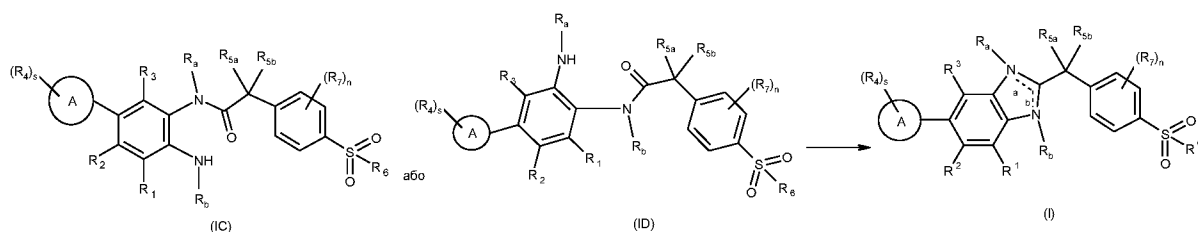
5

13. Спосіб отримання сполуки формули (I), що включає стадію поєднання сполуки формули (IA) зі сполукою формули (IB) в лужних умовах в присутності каталізатора або включає стадію циклізації сполуки формули (IC) або формули (ID):



10

або



15

де:

G являє собою групу, що відщеплюється; та

кільце A, $\frac{a}{\text{---}}$, $\frac{b}{\text{---}}$ $R_a, R_b, R_1 \sim R_4, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_7, n$ та s є такими, як визначено у п. 1.

14. Спосіб за п. 13, в якому група, що відщеплюється, G, являє собою боронову кислоту або борат.

15. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-8 або її таутомер, мезомер, рацемат, енантіомер, діастереомер або їх суміш, або її фармацевтично прийнятну сіль та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів або ексципієнтів.

16. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-8 або її таутомеру, мезомеру, рацемату, енантіомеру, діастереомеру або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції за п. 15 у лікуванні запалення, аутоімунного захворювання або раку, де запалення та аутоімунні захворювання включають артрит, ревматоїдний артрит, ювенільний ревматоїдний артрит, псоріаз, псоріатичний артрит, остеоартрит, регіонарний ентерит, виразковий коліт, анкілозуючий спондиліт, аутоімунний діабет, діабет I типу, аутоімунне захворювання очей, аутоімунне захворювання щитовидної залози, аутоімунний поліендокринний синдром I типу, аутоімунний поліендокринний синдром II типу, розсіяний склероз, запальне захворювання кишечника, запальний синдром кишечника, ювенільний ідіопатичний артрит, синдром Шегрена, хворобу Крона, астму, хворобу Кавасакі, тиреоїдит Хашимото, інфекційні захворювання, анкілозуючий спондиліт, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), хворобу легенів, гломерулонефрит, міокардит, тиреоїдит, синдром сухого ока, увеїт, хворобу Бехчета, атопічний дерматит, контактний дерматит, відторгнення алотрансплантату, поліміозит, хворобу трансплантат проти хазяїна, акне, системний червоний вовчак, склеродермію, бронхіт, дерматоміозит та алергічний риніт.