

R U 2 7 7 5 6 7 3 C 2



(19) RU (11) 2 775 673<sup>(13)</sup> C2

(51) МПК  
C07D 235/06 (2006.01) A61K 31/428 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/423 (2006.01)  
C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)  
C07D 405/06 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)  
C07D 413/04 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)  
C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/5375 (2006.01)  
C07D 405/04 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)  
A61K 31/4184 (2006.01)  
A61K 31/42 (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/4184 (2022.02); A61P 25/00 (2022.02); A61P 25/04 (2022.02); C07D 235/06 (2022.02); C07D 401/04 (2022.02); C07D 401/12 (2022.02); C07D 403/12 (2022.02); C07D 405/04 (2022.02); C07D 405/06 (2022.02); C07D 405/14 (2022.02); C07D 413/04 (2022.02); C07D 413/14 (2022.02); C07D 417/14 (2022.02)

(21)(22) Заявка: 2018105683, 09.09.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
09.09.2016

Дата регистрации:  
06.07.2022

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
11.09.2015 JP 2015-179663

(43) Дата публикации заявки: 14.10.2019 Бюл. № 29

(45) Опубликовано: 06.07.2022 Бюл. № 19

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 11.04.2018

(86) Заявка РСТ:  
JP 2016/076645 (09.09.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2017/043636 (16.03.2017)

Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО  
"Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(72) Автор(ы):

КОМИЯ Масафуми (JP),  
ИВАМОТО Кохеи (JP),  
КАНАИ Тосио (JP),  
МУДЗУСИМА Синго (JP),  
АДАСИ Кейдзи (JP),  
УРАСИМА Кунико (JP)

(73) Патентообладатель(и):

СУМИТОМО ДАЙНИППОН ФАРМА  
КО., ЛТД. (JP)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: WO 2015008861 A1, 22.01.2015. US  
20130274243 A1, 17.10.2013. US 20150133500 A1,  
14.05.2015. US 20130296281 A1, 07.11.2013. US  
20050272765 A1, 08.12.2005. HAY D.A. et al.  
Discovery and Optimization of Small-Molecule  
Ligands for the CBP/p300 Bromodomains, J. Am.  
Chem. Soc., 2014, v. 136, no. 26, p. 9308-9319. US  
20140275011 A1, 18.09.2014. US (см. прод.)

## (54) НОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА И ЕГО МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

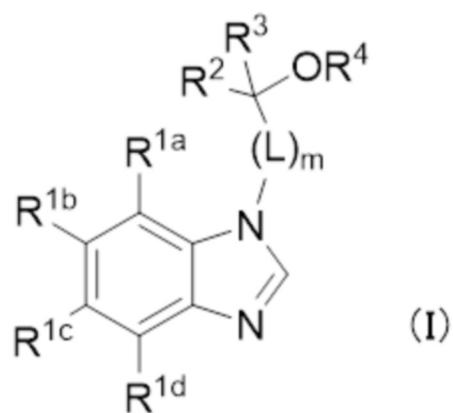
(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В формуле (I) значение радикалов такое, как указано в формуле изобретения. Также предложены лекарственное средство для лечения заболевания, вовлекающего Nav 1,7, применение соединения формулы (I) при производстве лекарства и способ лечения

заболевания, вовлекающего Nav 1,7. Предложенное соединение формулы (I) обладает ингибирующей активностью в отношении Nav 1,7 и может применяться для лечения заболевания, вовлекающего Nav 1,7, такого как нейропатическая боль, ноцицептивная боль, воспалительная боль, нейропатия мелких волокон, эритромелалгия, пароксизмальное

R U 2 7 7 5 6 7 3 C 2

чрезмерное болевое расстройство, дизурия и  
рассеянный склероз. 5 н. и 15 з.п. ф-лы, 14 табл.,  
200 пр.



(56) (продолжение):  
20040010141 A1, 15.01.2004. RU 2010118481 A, 20.11.2011.

RU 2775673 C2

RU 2775673 C2



(51) Int. Cl.  
*C07D 235/06* (2006.01) *A61K 31/428* (2006.01)  
*C07D 401/04* (2006.01) *A61K 31/423* (2006.01)  
*C07D 403/12* (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)  
*C07D 405/06* (2006.01) *A61K 31/497* (2006.01)  
*C07D 417/14* (2006.01) *A61K 31/501* (2006.01)  
*C07D 413/04* (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)  
*C07D 403/04* (2006.01) *A61K 31/5375* (2006.01)  
*C07D 405/04* (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)  
*A61K 31/4184* (2006.01)  
*A61K 31/42* (2006.01)

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

*A61K 31/4184* (2022.02); *A61P 25/00* (2022.02); *A61P 25/04* (2022.02); *C07D 235/06* (2022.02); *C07D 401/04* (2022.02); *C07D 401/12* (2022.02); *C07D 403/12* (2022.02); *C07D 405/04* (2022.02); *C07D 405/06* (2022.02); *C07D 405/14* (2022.02); *C07D 413/04* (2022.02); *C07D 413/14* (2022.02); *C07D 417/14* (2022.02)

R U 2 7 7 5 6 7 3 C 2

(21)(22) Application: 2018105683, 09.09.2016

(24) Effective date for property rights:  
09.09.2016Registration date:  
06.07.2022

Priority:

(30) Convention priority:  
11.09.2015 JP 2015-179663

(43) Application published: 14.10.2019 Bull. № 29

(45) Date of publication: 06.07.2022 Bull. № 19

(85) Commencement of national phase: 11.04.2018

(86) PCT application:  
JP 2016/076645 (09.09.2016)(87) PCT publication:  
WO 2017/043636 (16.03.2017)Mail address:  
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO  
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

KOMIYA Masafumi (JP),  
IVAMOTO Kokhei (JP),  
KANAI Tosio (JP),  
MUDZUSIMA Singo (JP),  
ADASI Kejdzi (JP),  
URASIMA Kuniko (JP)

(73) Proprietor(s):

SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO.,  
LTD. (JP)

## (54) NEW BENZIMIDAZOLE COMPOUND AND ITS MEDICAL USE

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: present invention relates to a compound of the formula (I) or its pharmaceutically acceptable salt. In the formula (I), the value of radicals is such as it is specified in the claims. A drug for the treatment of a disease involving Nav 1,7, the use of a compound of the formula (I) in the production of a drug, and a method for the treatment of a disease involving Nav 1,7 are also proposed.

EFFECT: proposed compound of the formula (I)

has an inhibitory activity relatively to Nav 1,7, and it can be used for the treatment of a disease involving Nav 1,7, such as neuropathic pain, nociceptive pain, inflammatory pain, small fiber neuropathy, erythromelalgia, paroxysmal excessive pain disorder, dysuria and multiple sclerosis.



R U 2 7 7 5 6 7 3 C 2

R U 2 7 7 5 6 7 3 C 2

Область техники, к которой относится изобретение

[0001] Настоящее изобретение может относиться к лекарственному средству для лечения или предотвращения заболевания, поражающего Na-канал, особенно SCN9A (Nav 1,7), которое содержит новое соединение, имеющее в качестве активного

5 ингредиента бензимидазоловый каркас или его фармацевтически приемлемую соль. Более подробно, оно относится к лекарственному средству для лечения или предотвращения заболевания, такого как нейропатическая боль, ноцицептивная боль, воспалительная боль, нейропатия мелких волокон, эритромелалгия, пароксизмальное чрезмерное болевое расстройство, дизурия и рассеянный склероз.

10 Уровень техники

[0002] Как известно в настоящее время,  $\alpha$ -субъединица потенциалзависимого Na-канала, которая образует поры, включает 9 видов. Недавно было доказано, что субъединица, в частности Nav 1,7, в широком смысле связана с передачей сигнала острой и хронической боли.

15 [0003] SCN9A (Nav 1,7) представляет собой тетродотоксин (TTX)-чувствительный Na-канал, локализованный в периферическом чувствительном нерве или симпатетическом нерве, который также называется NENA или PN1. Физиологически, функция канала Nav 1,7 состоит в усилении болевого сигнала (т.е. в создании генераторного потенциала) в чувствительном нервном окончании. В области

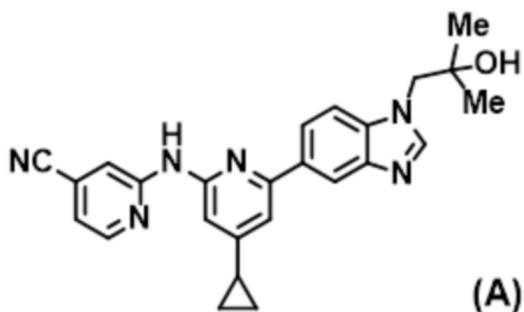
20 генетических исследований стало очевидно, что человек, ген SCN9A которого муттирует, приводя к потере функции, показывает врожденную нечувствительность к боли. И наоборот, у пациентов, страдающих от тяжелого орфанного заболевания, такого как эритромелалгия и пароксизмальное чрезмерное болевое расстройство, наблюдают, что ген SCN9A муттирует, приводя к получению функции. Кроме того, сообщалось,

25 что приблизительно 30% пациентов, страдающих от небольшой волоконной нейропатии, имеют генетический полиморфизм для улучшения функции Nav 1,7 (непатентный документ 1). И предполагают, что функция канала Nav 1,7 непосредственно касается гипервозбудимости нейрона DRG у пациентов, страдающих от боли, поскольку уровень экспрессии и активность увеличиваются в нейроне DRG животных модели, страдающих

30 от хронической боли, а нейропатическая боль и воспалительная боль уменьшаются в эксперименте с нокаутом гена (непатентный документ 2).

[0004] Патентный документ 1 раскрывает производное бензимидазола, представленное следующей формулой (A), но соединение имеет 2-((4-циклогексиламино)изоникотинонитрил в качестве важной подструктуры, 35 которая отличается от соединения настоящего изобретения. а изобретение, описанное в патентном документе 1, направлено на ингибитор тирозинкиназы Syk, таким образом патентный документ 1 совсем не раскрывает настоящее изобретение.

40



45

Список цитирования

(Патентная литература)

[0005] [Патентный документ 1] WO 2012/057262

(Непатентная литература)

[0006] [Непатентный документ 1] Nat Rev Neurosci. 14: 49, 2013

5 [Непатентный документ 2] Nat Commun. 3: 791, 2012

Сущность изобретения

[0007] (Техническая проблема)

Цель настоящего изобретения может состоять в предоставлении лекарства для 10 лечения или предотвращения заболевания, вовлекающего Nav 1,7, конкретно такого как нейропатическая боль, ноцицептивная боль, воспалительная боль, нейропатия мелких волокон, эритромелалгия, пароксизмальное чрезмерное болевое расстройство, дизурия и рассеянный склероз.

[0008] (Решение проблемы)

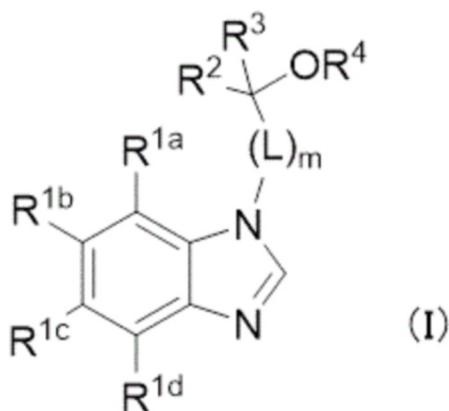
Авторы настоящего изобретения провели интенсивные исследования, пытаясь решить

15 упомянутую выше проблему, и обнаружили, что соединение, имеющее бензимидазольное кольцо, упомянутое ниже, или его фармацевтически приемлемую соль, может ингибировать изменение мембранныго потенциала или сам ток ионов Na через Na-канал в экспрессирующей ген Nav 1,7 клетке, т.е. соединение или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой блокатор, имеющий ингибиторную активность 20 для Nav 1,7. В дополнение, авторы настоящего изобретения обнаружили, что производное полезно в качестве лекарства для лечения или предотвращения такого заболевания как нейропатическая боль, ноцицептивная боль, воспалительная боль, нейропатия мелких волокон, эритромелалгия и пароксизмальное чрезмерное болевое расстройство, что привело к доработке настоящего изобретения. Соответственно, 25 настоящее изобретение может предоставить соединение бензимидазола, представленное следующей формулой (I) (далее, также называемое «соединение, представленное формулой (I)» или «соединение формулы (I)»), или его фармацевтически приемлемую соль (далее, также называемую «соединение настоящего изобретения»).

[0009] Настоящее изобретение можно продемонстрировать следующим образом.

30 Пункт 1

Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

$R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  представляют собой независимо водород, галоген, циано,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алcoxи,  $C_{1-4}$  алкиламино, (при этом каждый алкильный фрагмент алкила, алcoxи и алкиламино может быть независимо замещен 1-5 заместителями, независимо

выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо

<sup>5</sup> выбранными из группы В заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей),  $C_{3-7}$  циклоалкил,  $C_{3-7}$  циклоалкокси,  $C_{3-7}$  циклоалкиламино, (при этом каждый циклоалкильный фрагмент циклоалкила,

<sup>10</sup> циклоалкокси и циклоалкиламино может быть независимо замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо

<sup>15</sup> выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и  $C_{3-7}$  циклоалкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей),  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арилокси, 5-12-членный гетероарил или 5-

<sup>20</sup> 12-членный гетероарилокси (при этом каждый арильный фрагмент арила и арилокси и каждый гетероарильный фрагмент гетероарила и гетероарилокси может быть независимо замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо

<sup>25</sup> выбранными из группы А заместителей,  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо

выбранными из группы В заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо

<sup>30</sup> выбранными из группы В заместителей,  $C_{1-4}$  алкилтио, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, и  $C_{1-4}$  алкилсульфонила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо

<sup>35</sup> выбранными из группы А заместителей), при условии, что по меньшей мере один из  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  представляет собой указанный выше  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арилокси, 5-12-

членный гетероарил или 5-12-членный гетероарилокси,

<sup>40</sup>  $R^2$  и  $R^3$  представляют собой независимо водород,  $C_{1-6}$  алкил, который может быть независимо замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3

<sup>45</sup> заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и  $C_{3-7}$  циклоалкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо

выбранными из группы В заместителей, или  $C_{3-10}$  циклоалкил,

<sup>45</sup>  $R^4$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными

из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, или  $C_{3-7}$  циклоалкил, который может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и  $C_{3-7}$  циклоалкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,

15  $m$  составляет 1, 2 или 3,

16  $L$  представляет собой  $CR^7R^8$  при условии, что, когда  $m$  составляет 2 или 3, каждые  $CR^7R^8$  являются независимо одинаковыми или разными,

17  $R^7$  и  $R^8$  представляют собой независимо водород, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алкокси,

18 (при этом каждый алкильный фрагмент алкила и алкокси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей),

19  $C_{3-7}$  циклоалкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей),

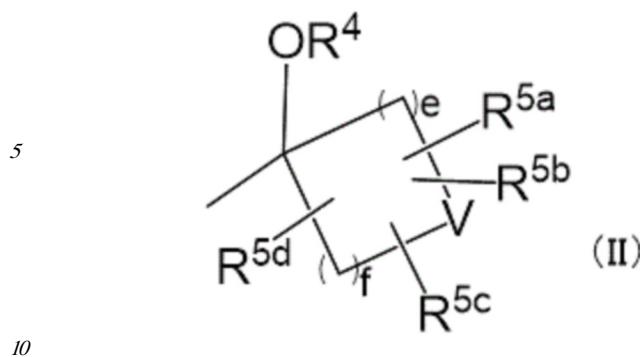
20  $C_{3-7}$  циклоалкил или  $C_{3-7}$  циклоалкокси, (при этом каждый циклоалкильный фрагмент циклоалкила и циклоалкокси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей),

21  $C_{3-7}$  циклоалкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей),

22  $C_{3-7}$  циклоалкил или  $C_{3-7}$  циклоалкокси, (при этом каждый циклоалкильный фрагмент циклоалкила и циклоалкокси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей),

23  $R^2$ ,  $R^3$  и  $-OR^4$ ,  $R^2$  и  $R^3$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым

24 они соединены с образованием следующей группы формулы (II) с  $-OR^4$



в формуле (II),

е и f составляют независимо 1, 2 или 3,

$R^4$ , как определено выше,

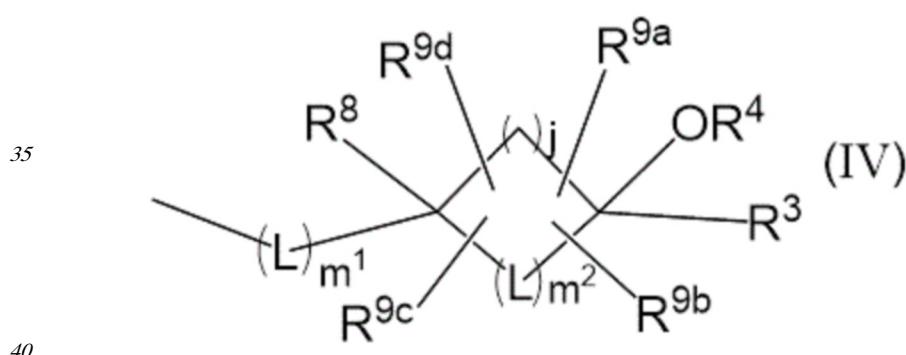
15 V представляет собой одинарную связь или атом кислорода,

$R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$  и  $R^{5d}$  представляют собой независимо водород, галоген, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкил или  $C_{1-4}$  аллокси, при этом каждый алкильный фрагмент алкила и аллокси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  аллокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $C_{3-7}$  циклоаллокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, или

20 в  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $-OR^4$  и  $CR^7R^8$  в L,

25  $R^2$  и  $R^7$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены

30 с образованием следующей группы формулы (IV) с  $R^3$ ,  $-OR^4$  и  $R^8$



в формуле (IV),

$m^1$  составляет 0 или 1,

$m^2$  составляет 0 или 1, а j составляет 1, 2, 3 или 4, когда  $m^1$  составляет 1, или

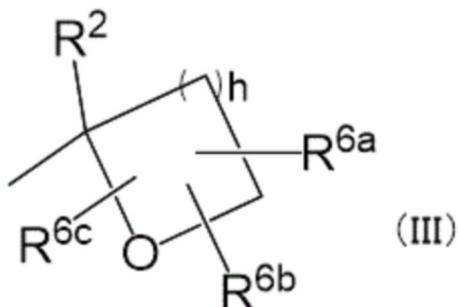
45  $m^2$  составляет 0, 1 или 2, а j составляет 1, 2, 3 или 4, когда  $m^1$  составляет 0,

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^8$  и L, как определено выше,

$R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{9c}$  и  $R^{9d}$  представляют собой независимо водород, галоген, гидроксил,  $C_{1-4}$

алкил или  $C_{1-4}$  алcoxси, при этом каждый алкильный фрагмент алкила и алcoxси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алcoxси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалcoxси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, или

$R^3$  и  $-OR^4$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены с образованием следующей группы формулы (III) с  $R^2$



в формуле (III),

h составляет 1, 2, 3 или 4,

25  $R^2$ , как определено выше,

$R^{6a}$ ,  $R^{6b}$  и  $R^{6c}$  представляют собой независимо водород, галоген, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкил или  $C_{1-4}$  алcoxси, при этом каждый алкильный фрагмент алкила и алcoxси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алcoxси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалcoxси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,

35 при условии, что все из  $R^2$ ,  $R^3$  и  $-OR^4$  не объединены вместе с образованием кольца, Группа А заместителей представляет собой независимо галоген, гидроксил,  $C_{1-4}$  алcoxси,  $C_{3-7}$  циклоалкил или  $C_{3-7}$  циклоалcoxси, а

40 Группа В заместителей представляет собой независимо галоген, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алcoxси,  $C_{3-7}$  циклоалкил или  $C_{3-7}$  циклоалcoxси,

45 при условии, что следующие соединения исключены:

6-[6-хлор-2-(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензимидазол, 2-[5-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-1Н-бензимидазол-1-ил]этанол, 2-{5-[5-(тетрагидрофуран-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]-1Н-бензимидазол-1-ил}этанол, 2-{5-[3-(2-метоксиэтил)-1-(2,2,2-трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил]-1Н-бензимидазол-

1-ил}этанол,

2-{5-[3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил]-1Н-бензимидазол-1-ил}этанол,

2-бутил-6-[1-(2-гидроксиэтил)-1Н-бензимидазол-6-ил]-3,4-дигидропирроло[1,2-а]

5 пиразин-1(2Н)-он,

6-[1-(2-гидроксиэтил)-1Н-бензимидазол-6-ил]-2-(3-метилбутил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1(2Н)-он,

2-{5-[1-(2-гидроксиэтил)-1Н-бензимидазол-5-ил]-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}этанол,

6-(2-хлорфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1Н-бензимидазол-7-карбонитрил,

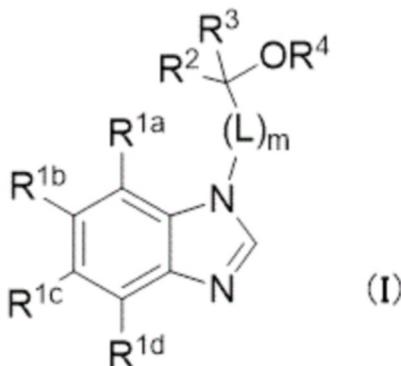
10 2-хлор-6-{7-фтор-1-[(1S,3S)-3-метоксициклогексил]-1Н-бензимидазол-5-ил}-9-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-9Н-пурин и

2-{5-[2-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-имидазол-1-ил]-1Н-бензимидазол-1-ил}этанол.

[0010] Пункт 2

Соединение по пункту 1, представленное в формуле (I):

15



25

или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

$R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  представляют собой независимо водород, галоген, циано,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алкоокси,  $C_{1-4}$  алкиламино, (при этом каждый алкильный фрагмент алкила, алкоокси и алкиламино может быть независимо замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алкоокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкоокси, необязательно замещенного 35 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей),  $C_{3-7}$  циклоалкил,  $C_{3-7}$  циклоалкоокси,  $C_{3-7}$  циклоалкиламино, (при этом каждый циклоалкильный фрагмент циклоалкила, циклоалкоокси и циклоалкиламино может быть независимо замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 40 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного циклоалкоокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{1-4}$  алкоокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 45 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и  $C_{3-7}$  циклоалкоокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей),  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арилокси, 5-12-членный гетероарил или 5-12-членный гетероарилокси (при этом каждый арильный фрагмент арила и арилокси

и каждый гетероарильный фрагмент гетероарила и гетероарилокси может быть независимо замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{1-4}$  аллокси, необязательно

<sup>5</sup> замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо

выбранными из группы В заместителей,  $C_{3-7}$  циклоаллокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, 3-7-членного

<sup>10</sup> неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $C_{1-4}$  алкилтио, необязательно

замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, и  $C_{1-4}$  алкилсульфонила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо

выбранными из группы А заместителей), при условии, что по меньшей мере один из <sup>15</sup>  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  представляет собой указанный выше  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арилокси, 5-12-членный гетероарил или 5-12-членный гетероарилокси,

$R^2$  и  $R^3$  представляют собой независимо водород,  $C_{1-6}$  алкил, который может быть независимо замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей

<sup>20</sup> из циано, галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  аллокси, необязательно замещенного 1-3

заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и  $C_{3-7}$  циклоаллокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями,

<sup>25</sup> независимо выбранными из группы В заместителей, или  $C_{3-10}$  циклоалкил,

$R^4$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил, который может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  аллокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо

<sup>30</sup> выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $C_{3-7}$

циклоаллокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, или <sup>35</sup>  $C_{3-7}$  циклоалкил, который может быть независимо замещен 1-3

заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными

из группы А заместителей,  $C_{1-4}$  аллокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, <sup>40</sup> независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и  $C_{3-7}$  циклоаллокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо

выбранными из группы В заместителей,

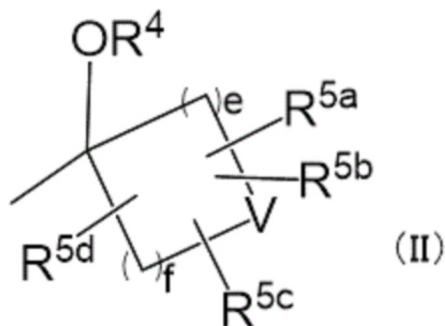
<sup>45</sup>  $m$  составляет 1, 2 или 3,

$L$  представляет собой  $CR^7R^8$  при условии, что, когда  $m$  составляет 2 или 3, каждые  $CR^7R^8$  являются независимо одинаковыми или разными,

$R^7$  и  $R^8$  представляют собой независимо водород, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  аллокси

(при этом каждый алкильный фрагмент алкила и алcoxси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алcoxси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей),  $C_{3-7}$  циклоалкил или  $C_{3-7}$  циклоалкокси, (при этом каждый циклоалкильный фрагмент циклоалкила и циклоалкокси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{1-4}$  алcoxси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и  $C_{3-7}$  циклоалкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей), или

20 в  $R^2$ ,  $R^3$  и  $-OR^4$ ,  $R^2$  и  $R^3$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены с образованием следующей группы формулы (II) с  $-OR^4$



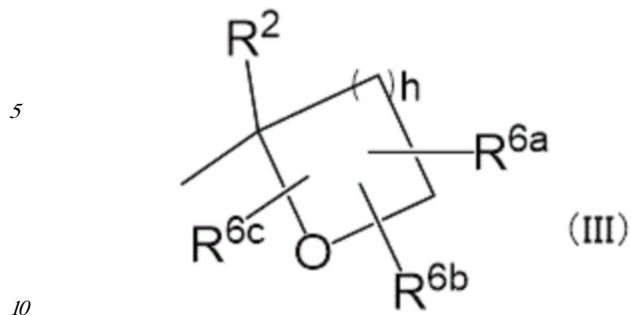
в формуле (II),  
 е и f составляют независимо 1, 2 или 3,  
 $R^4$ , как определено выше,  
 35  $V$  представляет собой одинарную связь или атом кислорода,  
 $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$  и  $R^{5d}$  представляют собой независимо водород, галоген, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкил или  $C_{1-4}$  алcoxси, при этом каждый алкильный фрагмент алкила и алcoxси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алcoxси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, или

40

45

45  $R^3$  и  $-OR^4$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они

соединены с образованием следующей группы формулы (III) с  $R^2$



в формуле (III),

h составляет 1, 2, 3 или 4,

$R^2$ , как определено выше,

15  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$  и  $R^{6c}$  представляют собой независимо водород, галоген, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкил или  $C_{1-4}$  алcoxси, при этом каждый алкильный фрагмент алкила и алcoxси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алcoxси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалcoxси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,

20 при условии, что все из  $R^2$ ,  $R^3$  и  $-OR^4$  не объединены вместе с образованием кольца,

Группа А заместителей представляет собой независимо галоген, гидроксил,  $C_{1-4}$

алcoxси,  $C_{3-7}$  циклоалкил или  $C_{3-7}$  циклоалcoxси, а

25 Группа В заместителей представляет собой независимо галоген, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алcoxси,  $C_{3-7}$  циклоалкил или  $C_{3-7}$  циклоалcoxси.

### [0011] Пункт 3

Соединение по пункту 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

30  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  представляют собой независимо водород, галоген, циано,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алcoxси (при этом каждый алкильный фрагмент алкила и алcoxси может быть независимо замещен одинаковыми или разными 1-3 галогенами),  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арилокси, 5-12-членный гетероарил или 5-12-членный гетероарилокси (при этом 35 каждый арильный фрагмент арила и арилокси и каждый гетероарильный фрагмент гетероарила и гетероарилокси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{1-4}$  алcoxси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо 40 выбранными из группы А заместителей, и  $C_{1-4}$  алкилсульфонила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей).

### [0012] Пункт 4

Соединение по любому одному из пунктов 1-3 или его фармацевтически приемлемая

соль, при этом

$R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}$  и  $R^{1d}$  представляют собой независимо водород,  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арилокси, 5-12-членный гетероарил или 5-12-членный гетероарилокси, при этом каждый арильный фрагмент арила и арилокси и каждый гетероарильный фрагмент гетероарила и гетероарилокси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей.

[0013] Пункт 5

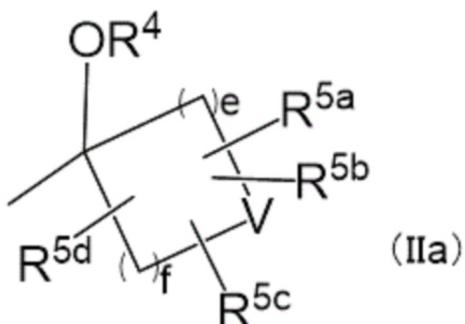
Соединение по любому одному из пунктов 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом  $R^{1a}$  и  $R^{1d}$  представляют собой водород.

[0014] Пункт 6

Соединение по любому одному из пунктов 1 и 3-5 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

$R^2$  и  $R^3$  представляют собой независимо водород или  $C_{1-6}$  алкил, который может быть независимо замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, гидроксила и  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, при условии, что и  $R^2$  и  $R^3$  не являются водородом, или

$R^2$  и  $R^3$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены с образованием следующей группы формулы (IIa) с  $-OR^4$



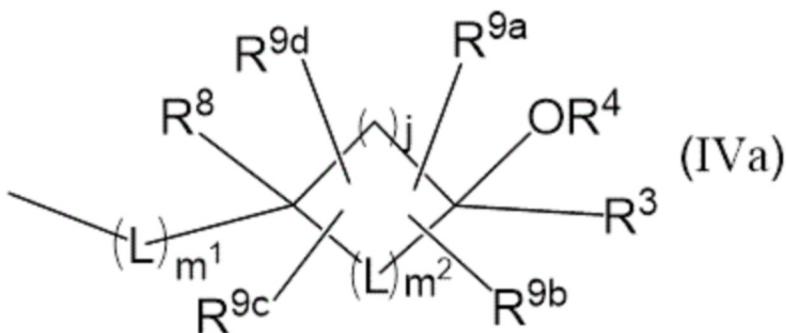
в формуле (IIa),

е и f составляют независимо 1 или 2,

$R^4$  и V, как определено в пункте 1, а

$R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}$  и  $R^{5d}$  представляют собой независимо водород или галоген или в  $R^2, R^3, -OR^4$  и  $CR^7R^8$  в L,

$R^2$  и  $R^7$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены с образованием следующей группы формулы (IVa) с  $R^3, -OR^4$  и  $R^8$



10 в формуле (IVa),

15  $m^1$  составляет 0,

$m^2$  составляет 1 или 2,

$j$  составляет 1, 2 или 3,

15  $R^3$ , как определено выше,

20  $R^4$ ,  $R^8$  и  $L$ , как определено в пункте 1, а

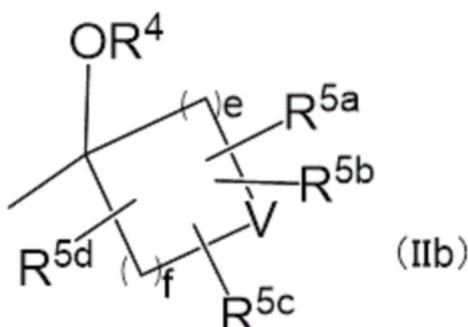
$R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{9c}$  и  $R^{9d}$  представляют собой независимо водород или галоген.

25 [0015] Пункт 7

Соединение по любому одному из пунктов 1 и 3-6 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

25  $R^2$  и  $R^3$  представляют собой независимо  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одинаковыми или разными и 1-5 галогенами, или

30  $R^2$  и  $R^3$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены с образованием следующей группы формулы (IIb) с  $-OR^4$



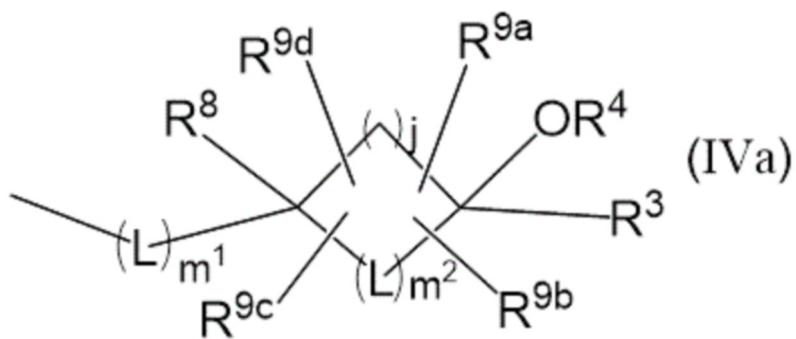
35 в формуле (IIb),

40  $e$  и  $f$  составляют независимо 1 или 2,

$R^4$  и  $V$ , как определено в пункте 1, а

45  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$  и  $R^{5d}$  представляют собой независимо водород или галоген или в  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $-OR^4$  и  $CR^7R^8$  в  $L$ ,

50  $R^2$  и  $R^7$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены с образованием следующей группы формулы (IVa) с  $R^3$ ,  $-OR^4$  и  $R^8$



в формуле (IVa),

15  $m^1$  составляет 0,

$m^2$  составляет 1 или 2,

15  $j$  составляет 1, 2 или 3,

$R^4$  представляет собой водород,

$R^8$  и L, как определено в пункте 1, а

20  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{9c}$  и  $R^{9d}$  представляют собой независимо водород или галоген.

[0016] Пункт 8

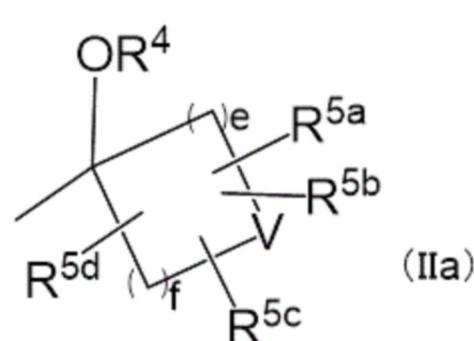
Соединение по любому одному из пунктов 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

25  $R^2$  и  $R^3$  представляют собой независимо водород или  $C_{1-6}$  алкил, который может

быть независимо замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы,

25 состоящей из циано, галогена, гидроксила и  $C1-4$  алcoxи, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, или

30  $R^2$  и  $R^3$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены с образованием следующей группы формулы (IIa) с  $-OR^4$



40 в формуле (IIa),

e и f составляют независимо 1 или 2,

$R^4$  и V, как определено в пункте 1, а

45  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$  и  $R^{5d}$  представляют собой независимо водород или галоген.

[0017] Пункт 9

Соединение по любому одному из пунктов 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

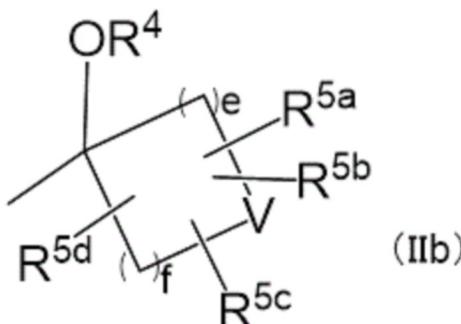
$R^2$  и  $R^3$  представляют собой независимо водород или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно

замещенный одинаковыми или разными и 1-5 галогенами, или

$R^2$  и  $R^3$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены с образованием следующей группы формулы (IIb) с  $-OR^4$

5

10



в формуле (IIb),

15

е и f составляют независимо 1 или 2,

$R^4$  и V, как определено в пункте 1, а

$R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$  и  $R^{5d}$  представляют собой независимо водород или галоген.

**[0018] Пункт 10**

20

Соединение по любому одному из пунктов 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

$R^2$  и  $R^3$  представляют собой независимо водород или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно

замещенный одинаковыми или разными и 1-5 галогенами, и  $R^2$  и  $R^3$  не объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены с образованием кольца.

25

**[0019] Пункт 11**

Соединение по любому одному из пунктов 1-5 и 10 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

$R^4$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный одинаковыми

30

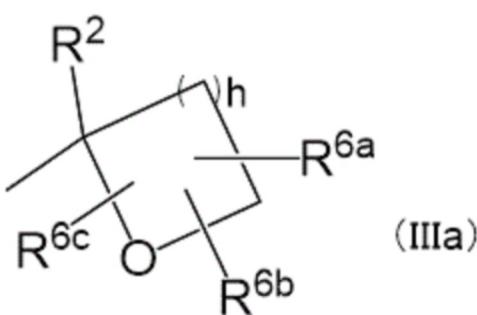
или разными и 1-3 галогенами, или  $C_{3-7}$  циклоалкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила и  $C_{1-4}$  алcoxи, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, или

35

$R^3$  и  $-OR^4$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены с образованием следующей группы формулы (IIIa) с  $R^2$

40

45



в формуле (IIIa),

h составляет 1, 2 или 3,

$R^2$ , как определено в пункте 1,

$R^{6a}$ ,  $R^{6b}$  и  $R^{6c}$  представляют собой независимо водород, галоген или  $C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный одинаковыми или разными и 1-3 галогенами.

[0020] Пункт 12

Соединение по любому одному из пунктов 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

$R^4$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный одинаковыми или разными и 1-3 галогенами, или  $C_{3-7}$  циклоалкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила и  $C_{1-4}$  алcoxи, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, а  $R^3$  и  $-OR^4$  не объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены с образованием кольца.

[0021] Пункт 13

Соединение по любому одному из пунктов 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом  $R^4$  представляет собой водород.

[0022] Пункт 14

Соединение по любому одному из пунктов 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

$R^7$  и  $R^8$  представляют собой независимо водород или  $C_{1-4}$  алкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алcoxи, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалcoxи, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, а

$m$  составляет 1 или 2.

[0023] Пункт 15

Соединение по любому одному из пунктов 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом  $R^7$  и  $R^8$  представляют собой водород, а  $m$  составляет 1.

[0024] Пункт 16

Соединение по любому одному из пунктов 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

$R^{1b}$  или  $R^{1c}$  представляет собой  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арилокси, 5-12-членный гетероарил или 5-12-членный гетероарилокси, при этом каждый арильный фрагмент арила и арилокси и каждый гетероарильный фрагмент гетероарила и гетероарилокси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{1-4}$  алcoxи, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, и  $C_{1-4}$  алкилсульфонила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей.

[0025] Пункт 17

Соединение по любому одному из пунктов 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

5  $R^{1b}$  представляет собой  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арилокси, 5-12-членный гетероарил или 5-12-членный гетероарилокси, при этом каждый арильный фрагмент арила и арилокси и каждый гетероарильный фрагмент гетероарила и гетероарилокси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, и  $C_{1-4}$  алкилсульфонила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей.

10

[0026] Пункт 18

15 Соединение по любому одному из пунктов 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

20  $R^{1c}$  представляет собой  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арилокси, 5-12-членный гетероарил или 5-12-членный гетероарилокси, при этом каждый арильный фрагмент арила и арилокси и каждый гетероарильный фрагмент гетероарила и гетероарилокси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, и  $C_{1-4}$  алкилсульфонила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей.

25

[0027] Пункт 19

Соединение по любому одному из пунктов 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

30  $R^{1b}$  или  $R^{1c}$  представляет собой  $C_{6-10}$  арилокси или 5-12-членный гетероарилокси, при этом арильный фрагмент арилокси и гетероарильный фрагмент гетероарилокси могут быть независимо замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, и  $C_{1-4}$  алкилсульфонила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей.

35

[0028] Пункт 20

40 Соединение по любому одному из пунктов 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

45  $R^{1b}$  или  $R^{1c}$  представляет собой  $C_{6-10}$  арил или 5-12-членный гетероарил, при этом арил и гетероарил могут быть независимо замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, и  $C_{1-4}$  алкилсульфонила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей.

## [0029] Пункт 21

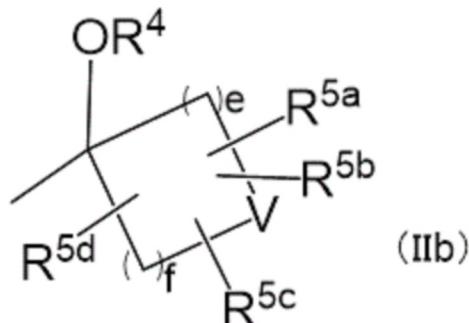
Соединение по любому одному из пунктов 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом  $R^2$  и  $R^3$  представляют собой независимо  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одинаковыми или разными 1-5 галогенами.

## [0030] Пункт 22

Соединение по любому одному из пунктов 1 и 3-20 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

$R^2$  и  $R^3$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены

с образованием следующей группы формулы (IIb) с  $-OR^4$



в формуле (IIb),

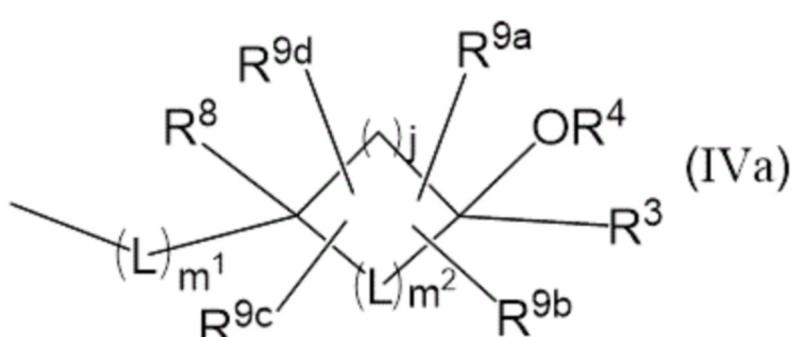
е и f составляют независимо 1 или 2,

$R^4$  и V, как определено в пункте 1, а

$R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$  и  $R^{5d}$  представляют собой независимо водород или галоген, или

в  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $-OR^4$  и  $CR^7R^8$  в L,

$R^2$  и  $R^7$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены с образованием следующей группы формулы (IVa) с  $R^3$ ,  $-OR^4$  и  $R^8$



в формуле (IVa),

$m^1$  составляет 0,

$m^2$  составляет 1 или 2,

j составляет 1, 2 или 3,

$R^4$  представляет собой водород,

$R^8$  и L, как определено в пункте 1, а

$R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{9c}$  и  $R^{9d}$  представляют собой независимо водород или галоген.

## [0031] Пункт 23

Соединение по пункту 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбирают из следующих соединений:

Пример 1: 1-[6-(4-фторфенокси)-1Н-бензимидазол-1-ил]-2-метилпропан-2-ол,

5 Пример 2: 6-(4-фторфенокси)-1-(тетрагидрофуран-2-илметил)-1Н-бензимидазол,

Пример 7: 1-(тетрагидрофуран-2-илметил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол,

Пример 9: 2-метил-1-{6-[4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,

10 Пример 10: 1-[2-(цикlopентилокси)этил]-6-[4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол,

Пример 11: 2-метил-1-{6-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,

Пример 12: 1-[2-(цикlopентилокси)этил]-6-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1Н-бензимидазол,

15 Пример 14: 2-метил-1-[6-(4-метилфенокси)-1Н-бензимидазол-1-ил]пропан-2-ол,

Пример 15: 2-метил-1-{6-[4-(трифторметил)фенокси]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,

Пример 20: 1-[6-(4-хлорфенокси)-1Н-бензимидазол-1-ил]-2-метилпропан-2-ол,

Пример 22: 2-метил-1-{6-[4-(трифторметокси)фенокси]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,

20 Пример 24: 2-метил-1-{6-[(6-метилпиридин-3-ил)окси]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,

Пример 25: 2-метил-1-(6-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ол,

25 Пример 28: 2-метил-1-(6-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ол,

Пример 51: 2-метил-1-(5-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ол,

Пример 52: 2-метил-1-(5-{[5-(трифторметил)пиrimидин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-

30 1-ил)пропан-2-ол,

Пример 53: 1-(5-{[3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол,

Пример 54: 1-{5-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси]-1Н-бензимидазол-1-ил}-2-метилпропан-2-ол,

35 Пример 56: 3-[(6-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]оксетан-3-ол,

Пример 58: 1-[(6-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]цикlobутанол,

Пример 59: 2-метил-4-(6-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-

40 1-ил)бутан-2-ол,

Пример 60: 2-метил-1-(6-{[5-(2,2,2-трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ол,

Пример 93: 3-({6-[4-(трифторметил)фенокси]-1Н-бензимидазол-1-ил}метил)оксетан-3-ол,

45 Пример 94: 3-({6-[4-(трифторметокси)фенокси]-1Н-бензимидазол-1-ил}метил)оксетан-3-ол,

Пример 101: 4-[6-(4-хлорфенокси)-1Н-бензимидазол-1-ил]-2-метилбутан-2-ол,

Пример 110: 3-{{6-(2-хлор-4-фторфенокси)-1Н-бензимидазол-1-ил}метил}оксетан-3-

ол,

Пример 118: цис-4-({5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)циклогексанол,

Пример 123: 1-{6-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол-1-ил}-2-

5 метилпропан-2-ол,

Пример 130: 1-[6-(4-хлор-2-фторфенил)-1Н-бензимидазол-1-ил]-2-метилпропан-2-ол,

Пример 148: 3-({6-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол-1-ил}метил)оксетан-3-ол,

Пример 173: 4-{6-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол-1-ил}-2-

10 метилбутан-2-ол,

Пример 176: 1-{5-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол-1-ил}-2-метилпропан-2-ол,

Пример 179: 2-метил-1-{5-[4-(трифторметокси)фенил]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,

15 Пример 181: 1-{5-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол-1-ил}-2-метилпропан-2-ол,

Пример 205: 3-({5-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол-1-ил}метил)оксетан-3-ол, и

20 Пример 229: (3S)-2-метил-3-({5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)бутан-2-ол.

[0032] Пункт 24

Соединение по пункту 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбирают из следующих соединений:

Пример 1: 1-[6-(4-фторфенокси)-1Н-бензимидазол-1-ил]-2-метилпропан-2-ол,

25 Пример 2: 6-(4-фторфенокси)-1-(тетрагидрофуран-2-илметил)-1Н-бензимидазол,

Пример 7: 1-(тетрагидрофуран-2-илметил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол,

Пример 9: 2-метил-1-{6-[4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,

30 Пример 10: 1-[2-(цикlopентилокси)этил]-6-[4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол,

Пример 11: 2-метил-1-{6-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,

Пример 12: 1-[2-(цикlopентилокси)этил]-6-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1Н-бензимидазол,

35 Пример 14: 2-метил-1-[6-(4-метилфенокси)-1Н-бензимидазол-1-ил]пропан-2-ол,

Пример 15: 2-метил-1-{6-[4-(трифторметил)фенокси]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,

Пример 20: 1-[6-(4-хлорфенокси)-1Н-бензимидазол-1-ил]-2-метилпропан-2-ол,

40 Пример 22: 2-метил-1-{6-[4-(трифторметокси)фенокси]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,

Пример 24: 2-метил-1-{6-[(6-метилпиридин-3-ил)окси]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,

Пример 25: 2-метил-1-({6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ол,

45 Пример 28: 2-метил-1-({5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ол,

Пример 51: 2-метил-1-({5-(трифторметил)пиразин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ол,

Пример 52: 2-метил-1-(5-{{5-(трифторметил)пиrimидин-2-ил]окси}-1H-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ол,

Пример 53: 1-(5-{{3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1H-бензимидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол,

5 Пример 54: 1-{{5-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси]-1H-бензимидазол-1-ил}-2-метилпропан-2-ол,

Пример 56: 3-[(6-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1H-бензимидазол-1-ил)метил]оксетан-3-ол,

10 Пример 58: 1-[(6-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1H-бензимидазол-1-ил)метил]цикlobутанол,

Пример 59: 2-метил-4-(6-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1H-бензимидазол-1-ил)бутан-2-ол, и

Пример 60: 2-метил-1-(6-{{5-(2,2,2-трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1H-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ол.

15 [0033] **Пункт 25**

Соединение по пункту 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбирают из следующих соединений:

Пример 1: 1-[6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-1-ил]-2-метилпропан-2-ол,

Пример 9: 2-метил-1-{{6-[4-(трифторметил)фенил]-1H-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,

Пример 11: 2-метил-1-{{6-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,

Пример 15: 2-метил-1-{{6-[4-(трифторметил)фенокси]-1H-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,

25 Пример 20: 1-[6-(4-хлорфенокси)-1H-бензимидазол-1-ил]-2-метилпропан-2-ол,

Пример 22: 2-метил-1-{{6-[4-(трифторметокси)фенокси]-1H-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,

Пример 24: 2-метил-1-{{6-[(6-метилпиридин-3-ил)окси]-1H-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,

30 Пример 28: 2-метил-1-(6-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1H-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ол,

Пример 51: 2-метил-1-(5-{{5-(трифторметил)пиразин-2-ил]окси}-1H-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ол,

35 Пример 53: 1-(5-{{3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1H-бензимидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол,

Пример 59: 2-метил-4-(6-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1H-бензимидазол-1-ил)бутан-2-ол,

Пример 60: 2-метил-1-(6-{{5-(2,2,2-трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1H-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ол,

40 Пример 94: 3-({6-[4-(трифторметокси)фенокси]-1H-бензимидазол-1-ил}метил)оксетан-3-ол,

Пример 101: 4-[6-(4-хлорфенокси)-1H-бензимидазол-1-ил]-2-метилбутан-2-ол,

Пример 118: цис-4-(6-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1H-бензимидазол-1-ил)циклогексанол,

45 Пример 123: 1-{{6-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1H-бензимидазол-1-ил}-2-метилпропан-2-ол,

Пример 148: 3-({6-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-1H-бензимидазол-1-ил}метил)оксетан-3-ол,

Пример 205: 3-(5-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол-1-ил}метил)оксетан-3-ол, и

Пример 229: (3S)-2-метил-3-(6-{5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)бутан-2-ол.

*5* [0034] Пункт 26

Соединение по пункту 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбирают из следующих соединений:

Пример 1: 1-[6-(4-фторфенокси)-1Н-бензимидазол-1-ил]-2-метилпропан-2-ол,

Пример 9: 2-метил-1-{6-[4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-*10* ол,

Пример 11: 2-метил-1-{6-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,

Пример 15: 2-метил-1-{6-[4-(трифторметил)фенокси]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,

Пример 20: 1-[6-(4-хлорфенокси)-1Н-бензимидазол-1-ил]-2-метилпропан-2-ол,

Пример 22: 2-метил-1-{6-[4-(трифторметокси)фенокси]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,

Пример 24: 2-метил-1-{6-[(6-метилпиридин-3-ил)окси]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,

Пример 28: 2-метил-1-(6-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ол,

Пример 51: 2-метил-1-(5-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ол,

Пример 53: 1-(5-{[3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол,

Пример 59: 2-метил-4-(6-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)бутан-2-ол, и

Пример 60: 2-метил-1-(6-{[5-(2,2,2-трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ол.

*30* [0035] Пункт 27

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому одному из пунктов 1-26 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0036] Пункт 28

Лекарственное средство для лечения заболевания, вовлекающего Nav 1,7 (SCN9A), содержащее соединение по любому одному из пунктов 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль в качестве активного ингредиента.

Пункт 29

Соединение по любому одному из пунктов 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, или соединение, выбранное из группы, состоящей из

6-[6-хлор-2-(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензимидазол, 2-[5-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-1Н-бензимидазол-1-ил]этанол,

2-{5-[5-(тетрагидрофуран-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]-1Н-бензимидазол-1-ил}этанол, 2-{5-[3-(2-метоксиэтил)-1-(2,2,2-трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил]-1Н-бензимидазол-1-ил}этанол,

2-{5-[3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил]-1Н-бензимидазол-1-ил}этанол,

2-бутил-6-[1-(2-гидроксиэтил)-1Н-бензимидазол-6-ил]-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1(2Н)-он,

6-[1-(2-гидроксиэтил)-1Н-бензимидазол-6-ил]-2-(3-метилбутил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1(2Н)-он,  
 2-{5-[1-(2-гидроксиэтил)-1Н-бензимидазол-5-ил]-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}этанол,  
 6-(2-хлорфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1Н-бензимидазол-7-карбонитрил,  
 5 2-хлор-6-{7-фтор-1-[(1S,3S)-3-метоксициклогексил]-1Н-бензимидазол-5-ил}-9-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-9Н-пуурин и  
 2-{5-[2-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-имидазол-1-ил]-1Н-бензимидазол-1-ил}этанол,  
 или его фармацевтически приемлемая соль.

Пункт 30

10 Лекарственное средство для лечения заболевания, вовлекающего Nav 1,7 (SCN9A),  
 содержащее соединение по пункту 29 или его фармацевтически приемлемую соль в  
 качестве активного ингредиента.

[0037] Пункт 29 такой же, как любой из пунктов 1-26, при условии, что 11 соединений,  
 исключенных в условии в конце пункта 1, не должны быть исключены.

15 [0038] Пункт 31

Лекарственное средство для лечения нейропатической боли, ноцицептивной боли,  
 воспалительной боли, нейропатии мелких волокон, эритромелалгии, пароксизмального  
 чрезмерного болевого расстройства, дизурии или рассеянного склероза, которое в  
 качестве активного ингредиента содержит соединение по любому одному из пунктов  
 20 1-26 или его фармацевтически приемлемую соль.

Пункт 32

Лекарственное средство для лечения нейропатической боли, ноцицептивной боли,  
 воспалительной боли, нейропатии мелких волокон, эритромелалгии, пароксизмального  
 чрезмерного болевого расстройства, дизурии или рассеянного склероза, которое в  
 25 качестве активного ингредиента содержит соединение по пункту 29 или его  
 фармацевтически приемлемую соль.

[0039] Пункт 33

Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение по любому одному из  
 пунктов 1-26 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно  
 30 лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из противоэпилептического  
 средства, антидепрессивного средства, наркотического анальгетика,  
 противовоспалительного средства, ингибитора редуктазы и лекарственного средства  
 производного простагландина.

Пункт 34

35 Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение по пункту 29 или его  
 фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно лекарственное средство,  
 выбранное из группы, состоящей из противоэпилептического средства,  
 антидепрессивного средства, наркотического анальгетика, противовоспалительного  
 средства, ингибитора редуктазы и лекарственного средства производного  
 40 простагландина.

[0040] Пункт 35

Применение соединения по любому одному из пунктов 1-26 или его фармацевтически  
 приемлемой соли при производстве лекарства для лечения нейропатической боли,  
 ноцицептивной боли, воспалительной боли, нейропатии мелких волокон,  
 45 эритромелалгии, пароксизмального чрезмерного болевого расстройства, дизурии или  
 рассеянного склероза.

Пункт 36

Применение соединения по пункту 29 или его фармацевтически приемлемой соли

при производстве лекарства для лечения нейропатической боли, ноцицептивной боли, воспалительной боли, нейропатии мелких волокон, эритромелалгии, пароксизмального чрезмерного болевого расстройства, дизурии или рассеянного склероза.

[0041] Пункт 37

Способ лечения нейропатической боли, ноцицептивной боли, воспалительной боли, нейропатии мелких волокон, эритромелалгии, пароксизмального чрезмерного болевого расстройства, дизурии или рассеянного склероза, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пунктов 1-26 или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в них млекопитающему.

10 Пункт 38

Способ лечения нейропатической боли, ноцицептивной боли, воспалительной боли, нейропатии мелких волокон, эритромелалгии, пароксизмального чрезмерного болевого расстройства, дизурии или рассеянного склероза, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения по пункту 29 или его

15 фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в них млекопитающему.

[0042] (Эффект изобретения)

Настоящее изобретение предоставляет блокатор Nav 1,7, содержащий новое соединение бензимидазола или его фармацевтически приемлемую соль. Соединения настоящего изобретения полезны в качестве лекарства для лечения или предотвращения заболевания, вовлекающего Nav 1,7 (SCN9A), а именно, соединения могут применяться для пациента, страдающего от нейропатической боли, ноцицептивной боли, воспалительной боли, нейропатии мелких волокон, эритромелалгии, пароксизмального чрезмерного болевого расстройства и тому подобное.

Описание вариантов осуществления

25 [0043] Далее, настоящее изобретение объясняется более подробно. Количество атомов углерода в «группе заместителей», используемых в данном документе, может быть иногда выражено, например, как «C<sub>1-6</sub>». Конкретно, пункт «C<sub>1-6</sub> алкил» означает алкил, имеющий 1-6 атомов углерода. В настоящем описании группа заместителей, которая не сопровождается «необязательно замещенный» или «замещенный», означает «незамещенную» группу заместителей. Например, «C<sub>1-6</sub> алкил» означает «незамещенный C<sub>1-6</sub> алкил».

35 [0044] Группы заместителей в настоящем описании иногда могут выражаться без термина «группа». В случае, когда «необязательно замещенный» используется в определении групп заместителей, количество замещающих групп не ограничено при условии, что имеются замены, т.е. Одна или больше. Это означает, что возможным количеством замещающих групп является доступное для замены количество на атомах углерода или атомах углерода-азота в группе заместителей, которые приемлемы для замены. Если не утверждается иное, определение каждой группы заместителей также распространяется на случай частичного содержания группы заместителей или случай, когда группа заместителей замещают другие группы заместителей.

40 [0045] Если не утверждается иное, участок связывания групп заместителей не ограничен при условии, что участок доступен для связывания.

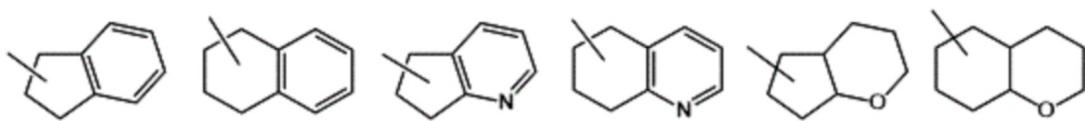
45 [0046] «Галоген» включает, например, фтор, хлор, бром и иод, предпочтительно фтор и хлор.

[0047] «C<sub>1-2</sub> алкил» означает насыщенную углеводородную группу, имеющую 1-2 атома углерода, «C<sub>1-3</sub> алкил» означает насыщенную углеводородную группу прямой или разветвленной цепи, имеющую 1-3 атома углерода, «C<sub>1-4</sub> алкил» означает

насыщенную углеводородную группу прямой или разветвленной цепи, имеющую 1-4 атома углерода, а «C<sub>1-6</sub> алкил» означает насыщенную углеводородную группу прямой или разветвленной цепи, имеющую 1-6 атомов углерода. «C<sub>1-2</sub> алкил» включает, например, метил и этил; «C<sub>1-3</sub> алкил» включает, например, пропил и изопропил, кроме указанного выше алкила; «C<sub>1-4</sub> алкил» кроме указанного выше алкила включает, например, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил; а «C<sub>1-6</sub> алкил» кроме указанного выше алкила включает, например, пентил, изопентил, неопентил, 1-этилпропил, гексил и их структурный изомер. Предпочтительные примеры «C<sub>1-6</sub> алкила» или «C<sub>1-4</sub> алкила» включают «C<sub>1-3</sub> алкил», а более предпочтительно метил и этил.

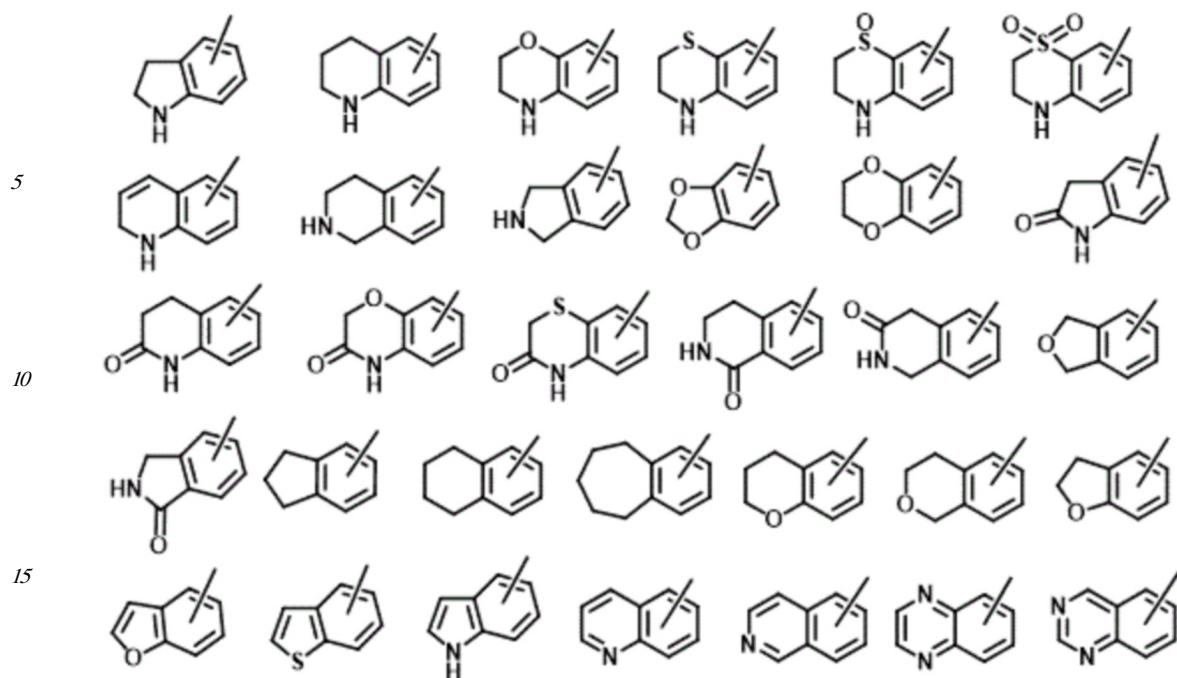
[0048] «C<sub>3-7</sub> циклоалкил» означает неароматическую циклическую углеводородную группу (т.е. Насыщенную углеводородную группу и частично-ненасыщенную углеводородную группу), имеющую 3-7 атомов углерода, а «C<sub>3-10</sub> циклоалкил» означает неароматическую циклическую углеводородную группу (т.е. Насыщенную углеводородную группу и частично-ненасыщенную углеводородную группу), имеющую 3-10 атомов углерода. «C<sub>3-7</sub> циклоалкил» и «C<sub>3-10</sub> циклоалкил» также включают циклоалкил с мостиком. «C<sub>3-7</sub> циклоалкил» включает, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопентил, циклогексенил и циклогептил. «C<sub>3-10</sub> циклоалкил» кроме указанного выше включает, например, циклооктил и адамантил, предпочтительно, «C<sub>3-7</sub> циклоалкил».

[0049] «C<sub>3-7</sub> циклоалкил» и «C<sub>3-10</sub> циклоалкил» также включают бициклическое конденсированное кольцо, в котором «C<sub>3-7</sub> циклоалкил» и «C<sub>3-10</sub> циклоалкил» слиты с бензолом или 5- или 6-членным кольцом, имеющим один гетероатом, выбранный из атома азота, серы или кислорода, или одинаковые или разные и два или более (например, 2-4) их гетероатомов (например, «5- или 6-членный моноциклический гетероарил», упомянутый ниже, и 5- или 6-членное кольцо в «3-7-членном неароматическом гетероциклике», упомянутом ниже), соответственно. Примеры бициклического конденсированного кольца включают группы следующих формул.



[0050] «C<sub>6-10</sub> арил» означает ароматическую углеводородную группу, имеющую 6-10 атомов углерода, предпочтительно фенил. «C<sub>6-10</sub> арил» включает, например, фенил, 1-нафтил и 2-нафтил.

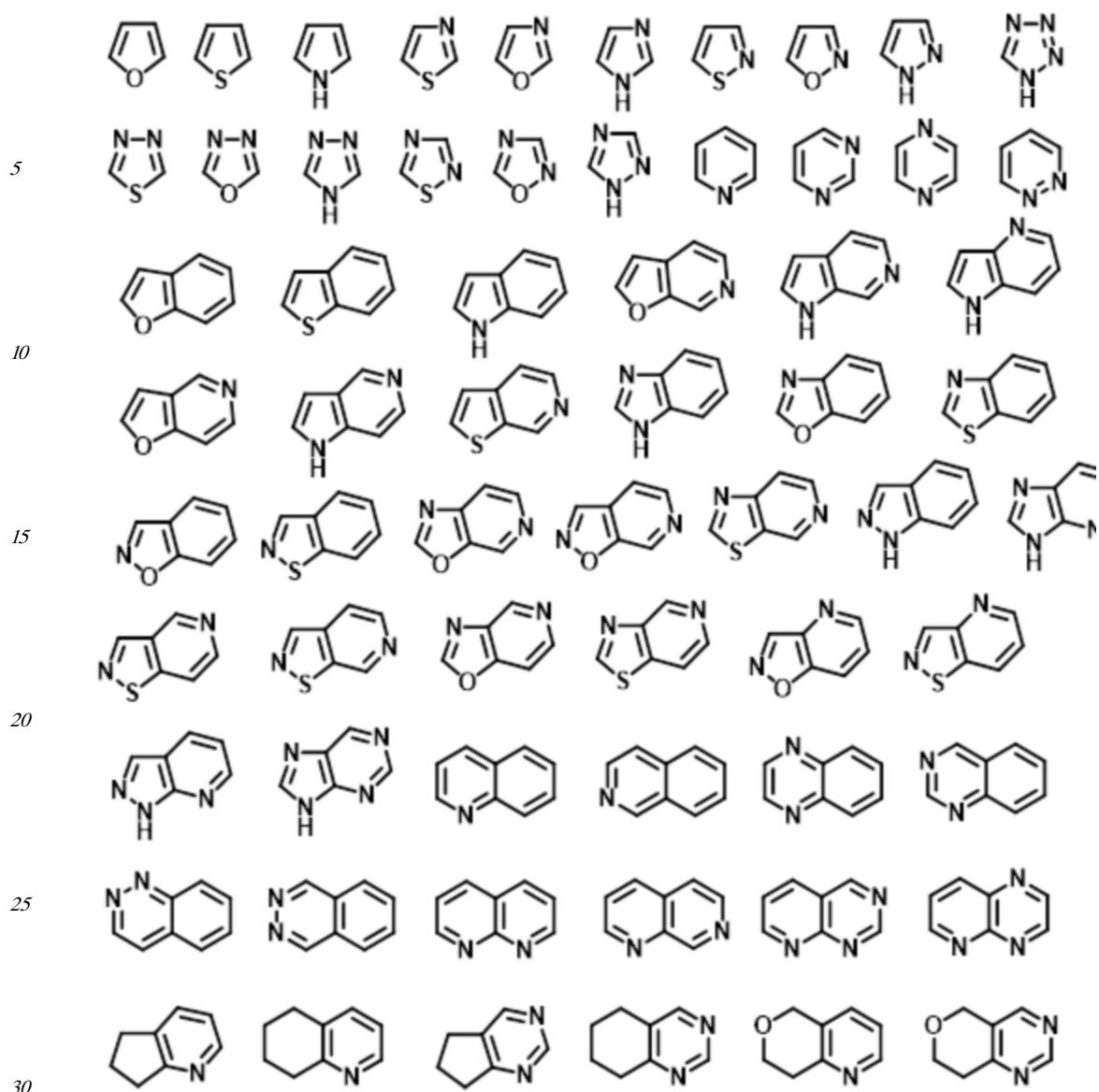
[0051] «C<sub>6-10</sub> арил» также содержит конденсированное кольцо, в котором «фенил» слит с 5- или 6-членным кольцом, имеющим один гетероатом, выбранный из атома азота, серы или кислорода, или одинаковые или разные и два или более (например, 2-4) их гетероатомов (например, «5- или 6-членный моноциклический гетероарил», упомянутый ниже, и 5- или 6-членное кольцо в «3-7-членном неароматическом гетероциклике», упомянутом ниже), или 5-7-членное циклоалкильное кольцо (например, циклопентан, циклогексан и циклогептан). Примеры конденсированного кольца включают группы следующих формул.



[0052] «5-12-членный гетероарил» означает 5-12-членную моно или многоциклическую ароматическую группу, имеющую один гетероатом, выбранный из атома азота, серы или кислорода, или одинаковые или разные и два или более (например, 2-4) их гетероатомов, кроме атомов углерода в качестве атомов кольца, предпочтительно, «5- или 6-членный моноциклический гетероарил». «5- или 6-членный моноциклический гетероарил» означает 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую группу внутри «5-12-членного гетероарила».

[0053] Многоциклический гетероарил в «5-12-членном гетероариле» включает, например, конденсированное кольцо, в котором слиты два одинаковых или разных моноциклических гетероарила, или слиты моноциклический гетероарил и ароматическое кольцо (например, бензол) или неароматическое кольцо (например, циклогексан).

«5-12-членный гетероарил» включает, например, группы формул, показанных ниже. Предпочтительно, «5-12-членный гетероарил» включает пиразолил, имидазолил, пиридинил, пиридинил, пиразинил и пиридазинил. Другой вариант осуществления предпочтительно включает бензофуранил, в котором участок связывания находится на гетероарильном (фурановом) кольце, пиридиниле, пиридиниле, пиразиниле и пиридазиниле. Примеры «5- или 6-членного моноциклического гетероарила» включают моноциклические группы из групп следующих формул.



[0054] «3-7-членный неароматический гетероциклик» означает 3-7-членную циклическую группу, имеющую один гетероатом, выбранный из атома азота, кислорода или серы, или одинаковые или разные и два или более (например, 2-4, предпочтительно 2-3) их гетероатомов, кроме атомов углерода в качестве атомов кольца. Гетероциклик является неароматическим, при этом он может представлять собой насыщенный гетероциклик или частично-ненасыщенный гетероциклик. Предпочтительно одним из них является насыщенный гетероциклик, более предпочтительно 5- или 6-членный насыщенный гетероциклик. «3-7-членный неароматический гетероциклик» включает, например, оксетанил, азетидинил, пирины, тетрагидрофурил, пирролидинил, 35 пиразолидинил, имидазолидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксотиоморфолинил, гексаметилениминил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил, оксоимидазолидинил, диоксоимидазолидинил, оксо-оксазолидинил, диоксо-оксазолидинил, диоксотиазолидинил, тетрагидропирианил и тетрагидропиридинил, и предпочтительно пирины, тетрагидрофурил, пирролидинил, 40 пиперидинил и морфолинил.

[0055] «3-7-членный неароматический гетероциклик» также содержит конденсированное кольцо, в котором 3-7-членный неароматический гетероциклик слит с бензолом или 6-членным гетероарилом (например, пиридином, пиридином или

пиридином). Их примеры включают дигидроиндолил, дигидроизоиндолил, дигидропуринил, дигидротиазолопиrimидинил, дигидробензодиоксанил, изоиндолинил, индазолил, пирролопиридинил, тетрагидрохинолинил, декагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидроизохинолинил, тетрагидронафтиридинил и тетрагидропиридоазепинил.

[0056] « $C_{1-2}$  алcoxси» означает окси группу, замещенную указанным выше « $C_{1-2}$  алкилом», а « $C_{1-4}$  алcoxси» означает окси группу, замещенную указанным выше « $C_{1-4}$  алкилом». « $C_{1-2}$  алcoxси» включает, например, метокси и этокси, а « $C_{1-4}$  алcoxси» кроме указанных выше примеров включает, например, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси. Предпочтительно, « $C_{1-4}$  алcoxси» включает метокси, этокси и изопропокси.

[0057] « $C_{3-7}$  циклоалcoxси» означает окси группу, замещенную указанным выше « $C_{3-7}$  циклоалкилом». « $C_{3-7}$  циклоалcoxси» включает, например, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси и циклогексилокси, и предпочтительно циклогексилокси. « $C_{5-6}$  циклоалcoxси» означает циклоалcoxси, имеющий 5 или 6 атомов углерода внутри « $C_{3-7}$  циклоалcoxси».

[0058] « $C_{6-10}$  арилокси» означает окси группу, замещенную указанным выше « $C_{6-10}$  арилом». « $C_{6-10}$  арилокси» включает, например, фенилокси и нафтилокси, и предпочтительно фенилокси.

[0059] «5-12-членный гетероарилокси» означает окси группу, замещенную указанным выше «5-12-членным гетероарилом». «5-12-членный гетероарилокси» включает, например, пиридилокси, имидазолилокси и фурилокси, и предпочтительно пиридилокси.

[0060] « $C_{1-4}$  алкиламино» означает аминогруппу, замещенную одним или двумя указанными выше « $C_{1-4}$  алкилами». « $C_{1-4}$  алкиламино» включает, например, метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, изобутиламино, диметиламино, дизтиламино и этилметиламино, и предпочтительно метиламино и диметиламино.

[0061] « $C_{3-7}$  циклоалкиламино» означает аминогруппу, замещенную одним или двумя указанными выше « $C_{3-7}$  циклоалкилами». « $C_{3-7}$  циклоалкиламино» включает, например, циклопропиламино, циклобутиламино, циклопентиламино, циклогексиламино и дциклопропиламино, и предпочтительно циклогексиламино.

[0062] « $C_{1-4}$  алкилсульфонил» означает сульфонильную группу, замещенную указанным выше « $C_{1-4}$  алкилом». « $C_{1-4}$  алкилсульфонил» включает, например, метилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил и бутилсульфонил, и предпочтительно метилсульфонил.

[0063] « $C_{1-4}$  алкилтио» означает тиогруппу, замещенную указанным выше « $C_{1-4}$  алкилом». « $C_{1-4}$  алкилтио» включает, например, метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио и бутилтио, и предпочтительно метилтио.

[0064] Для того, чтобы раскрыть настоящее соединение изложенной выше формулы (I) более подробно, каждый символ, используемый в настоящем изобретении, дополнительно объясняется ниже, показывая предпочтительные примеры.

[0065] Предпочтительно,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  включают независимо водород, галоген, циано,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алcoxси,  $C_{1-4}$  алкиламино, (при этом каждый алкильный фрагмент алкила, алcoxси и алкиламино может быть независимо замещен 1-3 заместителями,

независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей),  $C_{3-7}$  циклоалкил,  $C_{3-7}$  циклоалкокси,  $C_{3-7}$  циклоалкиламино, (при этом каждый циклоалкильный фрагмент 5 циклоалкила, циклоалкокси и циклоалкиламино может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и  $C_{3-7}$  циклоалкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей),  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арилокси, 5-12-членный гетероарил и 5-12-членный гетероарилокси (при этом каждый арильный фрагмент 10 арила и арилокси и каждый гетероарильный фрагмент гетероарила и гетероарилокси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей),  $C_{1-4}$  алкилтио, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, и  $C_{1-4}$  алкилсульфонила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей), при условии, что по меньшей мере 15 один из  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  представляет собой указанный выше  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арилокси, 5-12-членный гетероарил или 5-12-членный гетероарилокси.

[0066] Более предпочтительно,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  включают независимо водород, галоген, циано,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алкокси, (при этом каждый алкильный фрагмент алкила и алкокси может быть независимо замещен одинаковыми или разными и 1-3 галогенами),  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арилокси, 5-12-членный гетероарил и 5-12-членный гетероарилокси 20 (при этом каждый арильный фрагмент арила и арилокси и каждый гетероарильный фрагмент гетероарила и гетероарилокси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, и  $C_{1-4}$  алкилсульфонила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, и  $C_{1-4}$  алкилсульфонила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей), при условии, что по меньшей мере 25 один из  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  представляет собой указанный выше  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арилокси, 5-12-членный гетероарил или 5-12-членный гетероарилокси.

заместителей), при условии, что по меньшей мере один из  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  представляет собой указанный выше  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арилокси, 5-12-членный гетероарил или 5-12-членный гетероарилокси.

5 [0067] Еще более предпочтительно,  $R^{1a}$  и  $R^{1d}$  включают водород, а  $R^{1b}$  и  $R^{1c}$  представляют собой независимо водород,  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арилокси, 5-12-членный гетероарил или 5-12-членный гетероарилокси, при этом каждый арильный фрагмент арила и арилокси и каждый гетероарильный фрагмент гетероарила и гетероарилокси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного  $C_{1-4}$  алкила, при условии, что и  $R^{1b}$  и  $R^{1c}$  не являются водородом.

10 [0068] В другом варианте осуществления  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$ ;  $R^{1a}$  и  $R^{1d}$  представляют собой водород, а  $R^{1b}$  и  $R^{1c}$  представляют собой независимо водород,  $C_{6-10}$  арилокси или 5-12-членный гетероарилокси, при этом арильный фрагмент арилокси и гетероарильный фрагмент гетероарилокси могут быть независимо замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного  $C_{1-4}$  алкила, при условии, что и  $R^{1b}$ , и  $R^{1c}$  не являются водородом.

15 [0069] В другом варианте осуществления  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$ ;  $R^{1a}$  и  $R^{1d}$  представляют собой водород, а  $R^{1b}$  и  $R^{1c}$  представляют собой независимо водород,  $C_{6-10}$  арил или 5-12-членный гетероарил, при этом арил и гетероарил могут 20 быть независимо замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного  $C_{1-4}$  алкила, при условии, что и  $R^{1b}$ , и  $R^{1c}$  не являются водородом.

25 [0070] В другом варианте осуществления  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$ ;  $R^{1a}$  и  $R^{1d}$  представляют собой водород, один из  $R^{1b}$  и  $R^{1c}$  представляет собой  $C_{6-10}$  арилокси или 5-12-членный гетероарилокси, при этом арильный фрагмент арилокси и гетероарильный фрагмент гетероарилокси могут быть независимо замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из 30 группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного  $C_{1-4}$  алкила, а другой представляет собой водород.

35 [0071] В другом варианте осуществления  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$ ;  $R^{1a}$  и  $R^{1d}$  представляют собой водород, один из  $R^{1b}$  и  $R^{1c}$  представляет собой  $C_{6-10}$  арил или 5-12-членный гетероарил, при этом арил и гетероарил могут быть независимо замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и необязательно замещенного  $C_{1-4}$  алкила, а другой представляет собой водород.

40 [0072] Предпочтительные примеры  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  включают водород, фтор, хлор, метил, этил, изопропил, изобутил, циклопропил, циклопентил, циклогексил, метокси, этокси, фенил, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, 4-(трифторметил)фенил, 5-(трифторметил)пиридин-2-ил, фенокси, 3-фторфенокси, 4-фторфенокси, 3,4-

дифторфенокси, 3,5-дифторфенокси, 4-хлорфенокси, 4-метилфенокси, 4-(трифторметил)фенокси, 4-метоксифенокси, 4-(трифторметокси)фенокси, 4-цианофенокси, 4-(метилсульфонил)фенокси, (5-метилпиридин-2-ил)окси, (5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси и (5-фторпиридин-2-ил)окси.

<sup>5</sup> [0073] Более предпочтительные примеры  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  включают водород, фтор, хлор, метил, этил, изопропил, изобутил, циклопропил, циклопентил, циклогексил, метокси, этокси, фенил, 4-фторфенил, 4-(трифторметил)фенил, 5-(трифторметил)пиридин-2-ил, фенокси, 3-фторфенокси, 4-фторфенокси, 3,4-дифторфенокси, 3,5-дифторфенокси, 4-хлорфенокси, 4-метилфенокси, 4-(трифторметил)фенокси, 4-метоксифенокси, 4-(трифторметокси)фенокси, 4-цианофенокси, 4-(метилсульфонил)фенокси, (5-метилпиридин-2-ил)окси, (5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси и (5-фторпиридин-2-ил)окси.

<sup>10</sup> [0074] Еще более предпочтительные примеры  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  включают водород, фтор, 4-(трифторметил)фенил, 5-(трифторметил)пиридин-2-ил, 3-фторфенокси, 4-фторфенокси, 4-хлорфенокси, 4-метилфенокси, 4-(трифторметил)фенокси, 4-(трифторметокси)фенокси, (5-метилпиридин-2-ил)окси и (5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси.

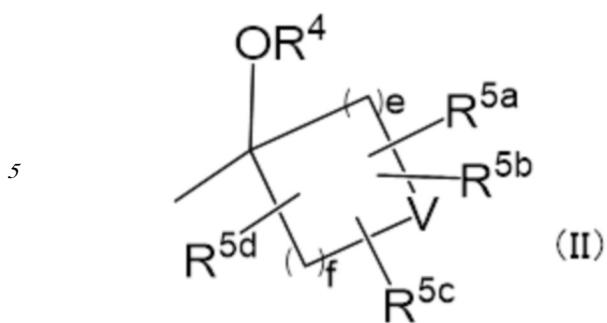
<sup>15</sup> [0075] Другие варианты осуществления  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  включают водород, фтор, хлор, метил, этил, изопропил, изобутил, циклопропил, циклопентил, циклогексил, метокси, этокси, фенил, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, 4-(трифторметил)фенил, 5-(трифторметил)пиридин-2-ил, фенокси, 3-фторфенокси, 4-фторфенокси, 3,4-дифторфенокси, 3,5-дифторфенокси, 4-хлорфенокси, 4-метилфенокси, 4-(трифторметил)фенокси, 4-метоксифенокси, 4-(трифторметокси)фенокси, 4-цианофенокси, 4-(метилсульфонил)фенокси, (5-метилпиридин-2-ил)окси, (5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси, (5-фторпиридин-2-ил)окси, 2-метокси-4-(трифторметил)фенил, 2-фтор-4-(трифторметил)фенил, 2-хлор-4-(трифторметил)фенил, 4-(трифторметокси)фенил, (5-хлорпиридин-2-ил)окси, 2,4-дихлорфенил, 2-хлор-4-фторфенокси, 4-хлор-2-фторфенокси и 2,4-дихлорфенокси.

<sup>20</sup> [0076] Другие варианты осуществления  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  включают водород, фтор, 4-(трифторметил)фенил, 5-(трифторметил)пиридин-2-ил, 3-фторфенокси, 4-фторфенокси, 4-хлорфенокси, 4-метилфенокси, 4-(трифторметил)фенокси, 4-(трифторметокси)фенокси, (5-метилпиридин-2-ил)окси, (5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси, 2-метокси-4-(трифторметил)фенил, 4-(трифторметокси)фенил и (5-хлорпиридин-2-ил)окси.

<sup>25</sup> [0077] Предпочтительно,  $R^2$  и  $R^3$  включают водород и  $C_{1-6}$  алкил, который может быть замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, гидроксила и  $C_{1-4}$  алcoxси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, а более <sup>30</sup> предпочитительно водород и  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1-5 галогенами.

<sup>35</sup> [0078] Предпочтительные примеры  $R^2$  и  $R^3$  включают водород, метил, этил, изопропил, изобутил, трифторметил, циклопропил, циклопентил и циклогексил, а более предпочитительно водород, метил и этил.

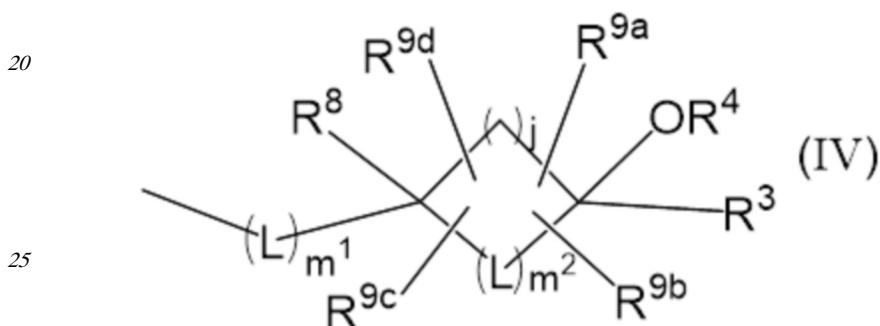
<sup>40</sup> [0079] А  $R^2$  и  $R^3$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены с образованием следующей группы формулы (II) с  $-OR^4$ .



10 [0080] В приведенной выше формуле (II) предпочтительно e и f составляют независимо 1 или 2.

[0081] Предпочтительно,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$  и  $R^{5d}$  представляют собой независимо водород или галоген.

15 [0082] А  $R^2$  и  $R^7$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены с образованием следующей группы формулы (IV) с  $R^3$ ,  $-OR^4$  и  $R^8$ .



30 [0083] В приведенной выше формуле (IV), предпочтительно  $m^1$  составляет 0, и предпочтительно  $m^2$  составляет 1 или 2.

Предпочтительно, j составляет 1, 2 или 3.

[0084] Предпочтительно,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{9c}$  и  $R^{9d}$  представляют собой независимо водород или галоген.

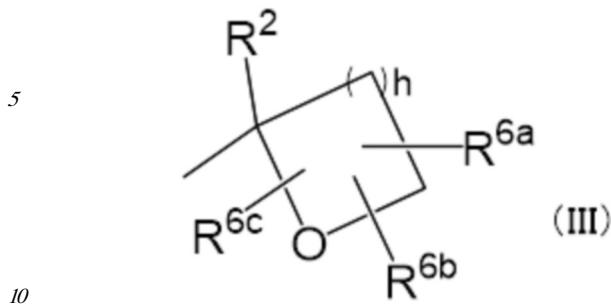
35 Предпочтительно,  $R^4$  представляет собой водород.

[0085] Предпочтительно,  $R^4$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил, который может быть замещен одинаковыми или разными и 1-3 галогенами, или  $C_{3-7}$  циклоалкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила и  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, а более предпочтительно водород.

40 [0086] Предпочтительные примеры  $R^4$  включают водород, метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил, а более предпочтительно водород, изопропил и циклопентил, а еще более предпочтительно водород.

[0087] А  $R^3$  и  $-OR^4$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым

они соединены с образованием следующей группы формулы (III) с  $R^2$ .



[0088] В приведенной выше формуле (III)  $h$  предпочтительно представляет собой 1, 2 или 3, а более предпочтительно 2 или 3.

15 [0089] Предпочтительно,  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$  и  $R^{6c}$  представляют собой независимо водород, галоген или  $C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный одинаковыми или разными и 1-3 галогенами, а более предпочтительно водород.

20 [0090] Предпочтительные примеры  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$  и  $R^{6c}$  включают водород, фтор, гидроксил, метил, трифторметил, метокси, этокси и трифторметокси, а более предпочтительно водород, фтор и метил, и еще более предпочтительно водород.

[0091] Предпочтительно,  $m$  составляет 1 или 2, а более предпочтительно 1.

[0092]  $L$  представляет собой  $CR^7R^8$  при условии, что, когда  $m$  составляет 2 или 3, каждые  $CR^7R^8$  являются независимо одинаковыми или разными.

25 [0093] Предпочтительно,  $R^7$  и  $R^8$  включают водород и  $C_{1-4}$  алкил, который может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, 30 необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, а более предпочтительно водород.

35 [0094] Предпочтительные примеры  $R^7$  и  $R^8$  включают водород, метил и этил, а более предпочтительно водород.

[0095] Предпочтительно, группа А заместителей включает фтор, хлор, гидроксил,  $C_{1-2}$  алкокси, и  $C_{5-6}$  циклоалкокси, а более предпочтительно фтор, гидроксил и  $C_{1-2}$  40 алкокси.

[0096] Предпочтительно, группа В заместителей включает фтор, хлор, гидроксил,  $C_{1-2}$  алкил,  $C_{1-2}$  алкокси и  $C_{5-6}$  циклоалкокси, а более предпочтительно фтор, гидроксил,  $C_{1-2}$  алкил и  $C_{1-2}$  алкокси.

45 [0097] Вариант осуществления соединения формулы (I) включает следующее соединение или его фармацевтически приемлемую соль:

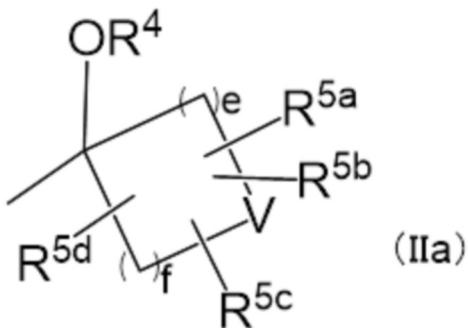
$R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  представляют собой независимо водород,  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арилокси, 5-12-членный гетероарил или 5-12-членный гетероарилокси, при этом каждый арильный

фрагмент арила и арилокси и каждый гетероарильный фрагмент гетероарила и гетероарилокси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, при условии, что по меньшей мере один из  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  представляет собой указанный выше  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арилокси, 5-12-членный гетероарил или 5-12-членный гетероарилокси,

$R^2$  и  $R^3$  представляют собой независимо водород или  $C_{1-6}$  алкил, который может

быть независимо замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, гидроксила и  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, при условии, что и  $R^2$  и  $R^3$  не являются водородом, или

$R^2$  и  $R^3$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены с образованием следующей группы формулы (IIa) с  $-OR^4$



в формуле (IIa),

е и f составляют независимо 1 или 2,

30  $R^4$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3

35 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, или  $C_{3-7}$  циклоалкил, который может быть независимо замещен 1-3 заместителями,

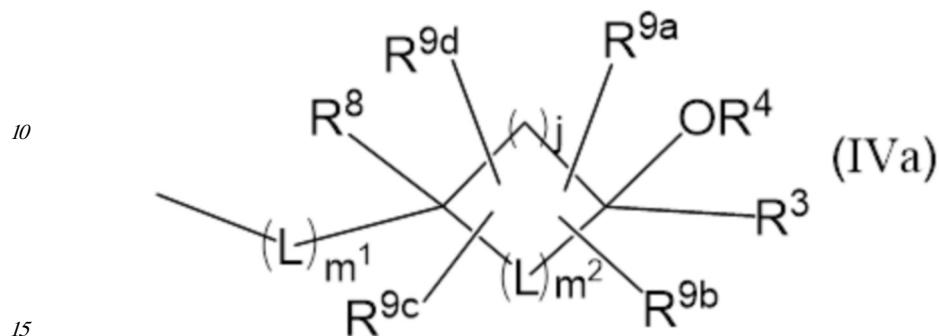
40 независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и  $C_{3-7}$  циклоалкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,

45  $V$  представляет собой одинарную связь или атом кислорода,

$R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$  и  $R^{5d}$  представляют собой независимо водород или галоген или в  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $-OR^4$  и  $CR^7R^8$  в L,

$R^2$  и  $R^7$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены

<sup>5</sup> с образованием следующей группы формулы (IVa) с  $R^3$ ,  $-OR^4$  и  $R^8$



в формуле (IVa),

$m^1$  составляет 0,

$m^2$  составляет 1 или 2,

$j$  составляет 1, 2 или 3,

$R^3$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1-3 галогенами,

$R^4$  представляет собой водород или  $C_{3-7}$  циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 галогенами,

$R^8$  представляет собой водород, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  аллокси (при этом каждый алкильный фрагмент алкила и аллокси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  аллокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $C_{3-7}$  циклоаллокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного неароматического гетероцикла, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей),  $C_{3-7}$  циклоалкил или  $C_{3-7}$  циклоаллокси, (при этом каждый циклоалкильный фрагмент циклоалкила и циклоаллокси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{1-4}$  аллокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и  $C_{3-7}$

$C_{3-7}$  циклоаллокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей),

$L$  представляет собой  $CR^7R^8$ , при условии, что, когда  $m$  составляет 2, каждые  $CR^7R^8$  являются независимо одинаковыми или разными,

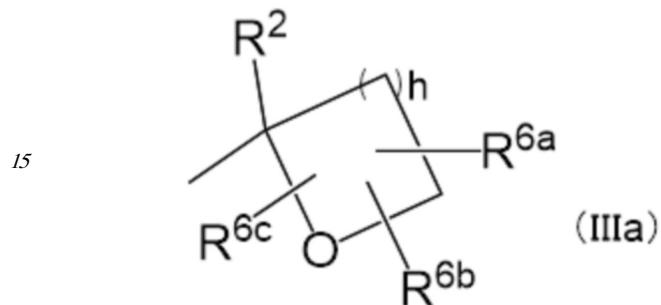
$R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{9c}$  и  $R^{9d}$  представляют собой независимо водород или галоген,

$R^4$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный одинаковыми или разными и 1-3 галогенами, или  $C_{3-7}$  циклоалкил, который может быть замещен 1-3

<sup>5</sup> заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила и  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, или

$R^3$  и  $-OR^4$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они

<sup>10</sup> соединены с образованием следующей группы формулы (IIIa) с  $R^2$



<sup>20</sup> в формуле (IIIa),  
h составляет 1, 2 или 3,

$R^2$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил, который может быть независимо замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, <sup>25</sup> гидроксила,  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и  $C_{3-7}$  <sup>30</sup> циклоалкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, или  $C_{3-10}$  циклоалкил,

$R^{6a}$ ,  $R^{6b}$  и  $R^{6c}$  представляют собой независимо водород, галоген или  $C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный одинаковыми или разными и 1-3 галогенами, <sup>35</sup> m составляет 1 или 2,

$L$  представляет собой  $CR^7R^8$ , при условии, что, когда m составляет 2, каждые  $CR^7R^8$  являются независимо одинаковыми или разными,

$R^7$  и  $R^8$  представляют собой независимо водород или  $C_{1-4}$  алкил, который может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного неароматического <sup>40</sup> гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей.

<sup>45</sup> [0098] Другой вариант осуществления соединения формулы (I) включает следующее соединение или его фармацевтически приемлемую соль:

5  $R^{1a}$  и  $R^{1d}$  представляют собой водород,

10 по меньшей мере один из  $R^{1b}$  и  $R^{1c}$  представляет собой  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арилокси, 5-

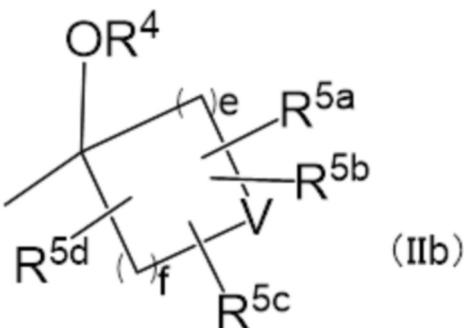
15 12-членный гетероарил или 5-12-членный гетероарилокси, при этом каждый арильный фрагмент арила и арилокси и каждый гетероарильный фрагмент гетероарила и гетероарилокси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и  $C_{1-4}$  алкила, необязательно

замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,

10  $R^2$  и  $R^3$  представляют собой независимо  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный

одинаковыми или разными и 1-5 галогенами, или

15  $R^2$  и  $R^3$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены с образованием следующей группы формулы (IIb) с  $-OR^4$



25 в формуле (IIb),

е и f составляют независимо 1 или 2,

30  $R^4$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил, который может быть замещен 1-3

заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  аллокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными

35 из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3

заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $C_{3-7}$  циклоаллокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно

40 замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, или  $C_{3-7}$  циклоалкил, который может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{1-4}$  аллокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо

45 выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и  $C_{3-7}$  циклоаллокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,

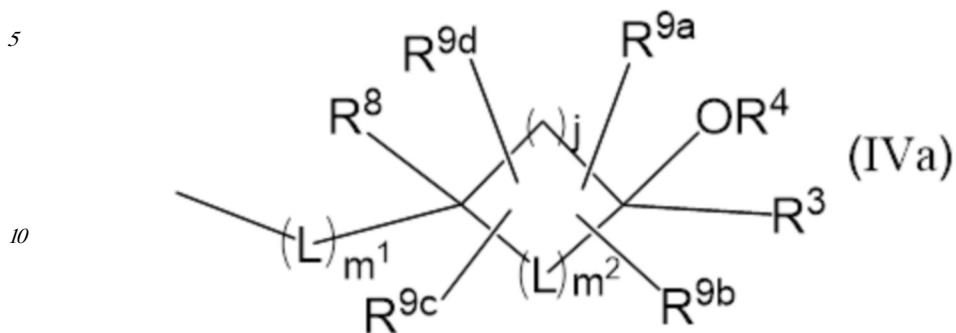
45  $V$  представляет собой одинарную связь или атом кислорода,

$R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$  и  $R^{5d}$  представляют собой независимо водород или галоген или

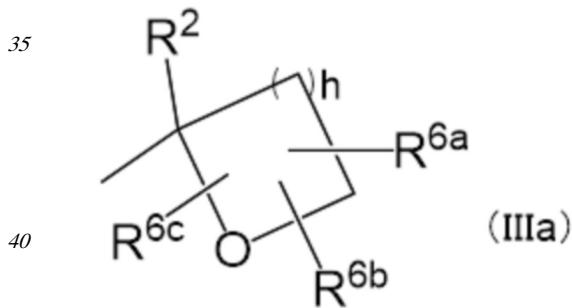
в  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $-OR^4$  и  $CR^7R^8$  в L,

50  $R^2$  и  $R^7$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены

с образованием следующей группы формулы (IVa) с  $R^3$ ,  $-OR^4$  и  $R^8$



15 в формуле (IVa),  
 $m^1$  составляет 0,  
 $m^2$  составляет 1 или 2,  
 $j$  составляет 1 или 2,  
20  $R^3$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$  алкил,  
 $R^4$  представляет собой водород,  
 $R^8$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$  алкил,  
25  $L$  представляет собой  $CR^7R^8$ , при условии, что, когда  $m$  составляет 2, каждые  $CR^7R^8$   
являются независимо одинаковыми или разными,  
 $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{9c}$  и  $R^{9d}$  представляют собой независимо водород или галоген,  
30  $R^4$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный одинаковыми  
одинаковыми или разными и 1-3 галогенами, или  $C_{3-7}$  циклоалкил, необязательно замещенный  
одинаковыми или разными и 1-3 галогенами, или  
35  $R^3$  и  $-OR^4$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они  
соединены с образованием следующей группы формулы (IIIa) с  $R^2$



45 в формуле (IIIa),  
 $h$  составляет 1, 2 или 3,  
 $R^2$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный  
одинаковыми или разными и 1-3 галогенами,  
 $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$  и  $R^{6c}$  представляют собой независимо водород, галоген или  $C_{1-4}$  алкил,  
необязательно замещенный одинаковыми или разными и 1-3 галогенами,

т составляет 1 или 2,

L представляет собой  $CR^7R^8$ , при условии, что, когда m составляет 2, каждые  $CR^7R^8$  являются независимо одинаковыми или разными,

5  $R^7$  и  $R^8$  представляют собой независимо водород или  $C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный одинаковыми или разными и 1-3 галогенами.

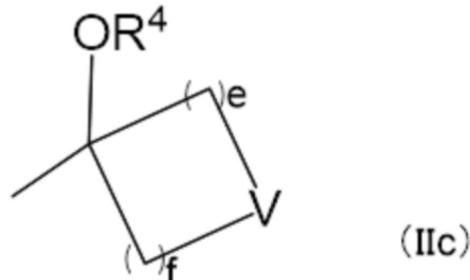
[0099] Другой вариант осуществления соединения формулы (I) включает следующее соединение или его фармацевтически приемлемую соль:

10  $R^{1a}$  и  $R^{1d}$  представляют собой водород,

один из  $R^{1b}$  и  $R^{1c}$  представляет собой фенил, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, 4-(трифторметил)фенил, 5-(трифторметил)пиридин-2-ил, фенокси, 3-фторфенокси, 3,4-дифторфенокси, 3,5-дифторфенокси, 4-хлорфенокси, 4-(трифторметил)фенокси, 4-(трифторметокси)фенокси, 4-цианофенокси, 4-(метилсульфонил)фенокси, (5-метилпиридин-2-ил)окси, (5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси, (5-фторпиридин-2-ил)окси, 2-метокси-4-(трифторметил)фенил, 2-фтор-4-(трифторметил)фенил, 2-хлор-4-(трифторметил)фенил, 4-(трифторметокси)фенил, (5-хлорпиридин-2-ил)окси, 2,4-дихлорфенил, 2-хлор-4-фторфенокси, 4-хлор-2-фторфенокси или 2,4-дихлорфенокси, а другой представляет собой водород,

20 а  $R^2$  и  $R^3$  представляют собой метил, или

$R^2$  и  $R^3$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены с образованием следующей группы формулы (IIc) с  $-OR^4$



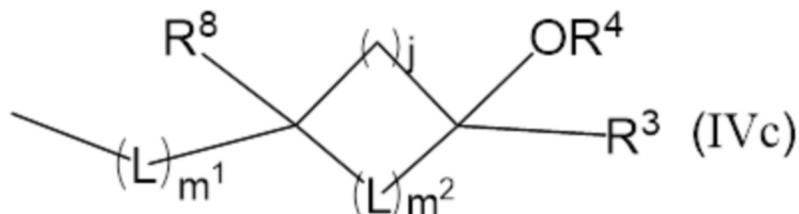
в формуле (IIc),

е и f составляют независимо 1 или 2,

$R^4$  представляет собой водород,

35 V представляет собой одинарную связь или атом кислорода, или

$R^2$  и  $R^7$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены с образованием следующей группы формулы (IVc) с  $R^3$ ,  $-OR^4$  и  $R^8$



в формуле (IVc),

$R^3$ ,  $R^4$  и  $R^8$  представляют собой водород,

$m^1$  составляет 0,

$m^2$  составляет 1 или 2,

$j$  составляет 1 или 2,

L представляет собой  $CR^7R^8$ , и

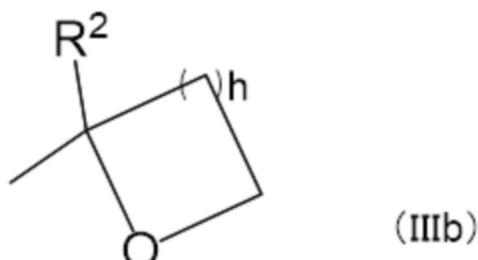
5 как  $R^7$ , так и  $R^8$  представляют собой водород,

$R^4$  представляет собой водород, изопропил или цикlopентил, или

$R^3$  и  $-OR^4$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они

соединены с образованием следующей группы формулы (IIIb) с  $R^2$

10



15 в формуле (IIIa),

$R^2$  представляет собой водород, а

20 h составляет 2,

m составляет 1,

L представляет собой  $CR^7R^8$ , и

как  $R^7$ , так и  $R^8$  представляют собой независимо водород или метил.

[0100] Ниже упомянуты способы получения соединения настоящего изобретения.

25 Соединение (I) настоящего изобретения может быть получено, например, согласно способам 1-5, показанным ниже.

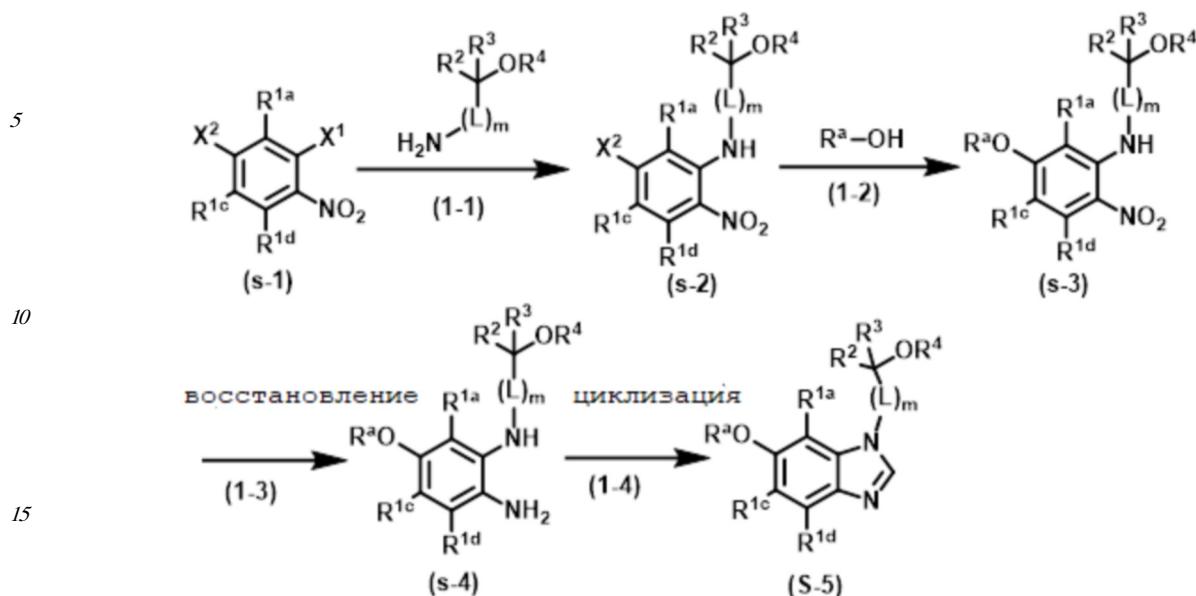
[0101] Способ 1:

Соединение (I), в котором  $R^{1b}$  представляет собой  $OR^a$ , т.е. Соединение (S-5) или его 30 фармацевтически приемлемая соль может быть получено, например, в соответствии со следующим способом.

35

40

45



На схеме выше  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{1c}$ ,  $\text{R}^{1d}$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{L}$  и  $m$  соответствуют определению в пункте 1;  $\text{R}^a\text{O}$ - означает  $\text{R}^{1b}$ , который выбирают из  $\text{C}_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $\text{C}_{3-7}$  циклоалкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $\text{C}_{6-10}$  арилокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, или 5-12-членного гетероарилокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей; а  $\text{X}^1$  и  $\text{X}^2$  представляют собой независимо уходящую группу, такую как галоген, трифторметансульфонилокси и метансульфонилокси.

[0102] Стадия (1-1):

Эта стадия представляет собой способ получения соединения нитроанилина (s-2) посредством реакции соединения нитробензола (s-1) и соединения амина. Основание, используемое в данном документе, включает неорганическое основание, такое как натрия гидроксид, калия гидроксид, калия карбонат и цезия карбонат, и органическое основание, такое как триэтиламин, дизопропилэтиламин и DABCO (1,4-диазабицикло [2.2.2]октан). Когда аминовое соединение используется в большом избытке, нет необходимости использовать такое основание. Растворитель, используемый в данном документе, включает эфиры, такие как THF, диметоксигетан и 1,4-диоксан; DMF; NMP; ацетонитрил; и тому подобное. Время реакции обычно составляет от 10 минут до 10 часов, а температура реакции составляет от  $0^\circ\text{C}$  до температуры кипения растворителя, используемого в данном документе.

[0103] Стадия (1-2):

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (s-3) посредством реакции соединения нитроанилина (s-2) и соединения, имеющего гидроксил. Основание, используемое в данном документе, включает натрия гидроксид, калия гидроксид, калия карбонат, цезия карбонат, натрия гидрид и тому подобное. Растворитель, используемый в данном документе, включает эфиры, такие как THF, 1,2-диметоксигетан и 1,4-диоксан;

DMF; NMP; ацетонитрил и тому подобное. Время реакции обычно составляет от 10 минут до 10 часов, а температура реакции составляет от 0°C до температуры кипения растворителя, используемого в данном документе.

[0104] Стадия (1-3):

- 5 Эта стадия представляет собой способ получения аминосоединения (s-4) посредством восстановления нитросоединения (s-3). Условие реакции настоящей стадии включает общее условие для восстановления нитрогруппы, например, каталитического восстановления при гидрогенизации палладированным углем и тому подобное, и гидридного восстановления алюмогидридом лития и тому подобное. Растворитель, используемый в данном документе, может быть выбран из обычно используемых растворителей в зависимости от каждого условия восстановления, и включает метанол, этанол, THF, этилацетат и тому подобное для каталитического восстановления; THF, уксусную кислоту, метанол, этанол и тому подобное для металлотермического восстановления;
- 10 15 и диэтиловый эфир, THF и тому подобное для гидридного восстановления. Время реакции обычно составляет от приблизительно 10 минут до приблизительно 24 часов, а температура реакции составляет от 0°C до температуры кипения растворителя, используемого в данном документе.

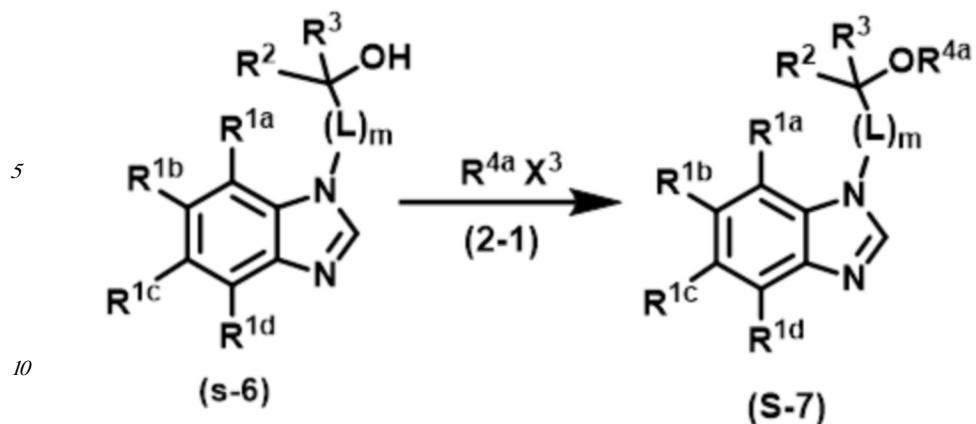
[0105] Стадия (1-4):

- 20 Эта стадия представляет собой способ получения соединения (S-5) посредством реакции соединения фенилендиамина (s-4) и муравьиной кислоты или эквивалента муравьиной кислоты, подлежащих циклизации. Эквивалент муравьиной кислоты включает ортоформиаты, такие как метилортоформиат и этилортоформиат. На настоящей стадии можно использовать катализатор, который представляет собой 25 органическую кислоту, такую как муравьиная кислота и уксусная кислота, и кислоту Льюиса, такую как иттербия трифлат. Растворитель, используемый в данном документе, представляет собой спирты, такие как метанол и этанол. Также в качестве растворителя возможно использование муравьиной кислоты, ортоформиата и тому подобное, которые упомянуты выше в качестве реагента. Время реакции обычно составляет от
- 30 35 40 приблизительно 10 минут до приблизительно 24 часов, а температура реакции составляет от комнатной температуры до температуры кипения растворителя, используемого в данном документе.

[0106] Соединение (I), в котором любой один или более  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  представляет собой  $OR^a$  или его фармацевтически приемлемую соль, может быть также получено способом, аналогичным указанному выше способу.

[0107] Способ 2:

- Соединение (I), в котором  $R^4$  представляет собой  $R^{4a}$  (алкил или циклоалкил), т.е. Соединение (s-7) или его фармацевтически приемлемая соль может быть получено, 40 например, в соответствии со следующим способом.



На схеме выше  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $L$  и  $m$  соответствуют определению в пункте 1;  $X^3$  имеет такое же определение, как и  $X^1$  выше; а  $R^{4a}$  имеет такое же, как  $R^4$ , при 15 условии, что исключен водород.

[0108] Стадия (2-1):

Эта стадия представляет собой способ получения эфирного соединения (S-7) посредством реакции спиртового соединения (s-6), которое представляет собой соединение (s-5), в котором  $R^4$  представляет собой водород, и, например, соединение  $R^{4a}X^3$  в присутствии основания. Основание, используемое в данном документе, включает натрия гидрид, калия гидрид, лития гидрид, бутиллитий, калия бутоксид и тому подобное. Растворитель, используемый в данном документе, включает эфиры, такие как диэтиловый эфир и THF; DMF; NMP; диметилсульфоксид и тому подобное. Время реакции обычно составляет от приблизительно 10 минут до приблизительно 24 часов, а температура реакции составляет от  $0^{\circ}\text{C}$  до температуры кипения растворителя, используемого в данном документе.

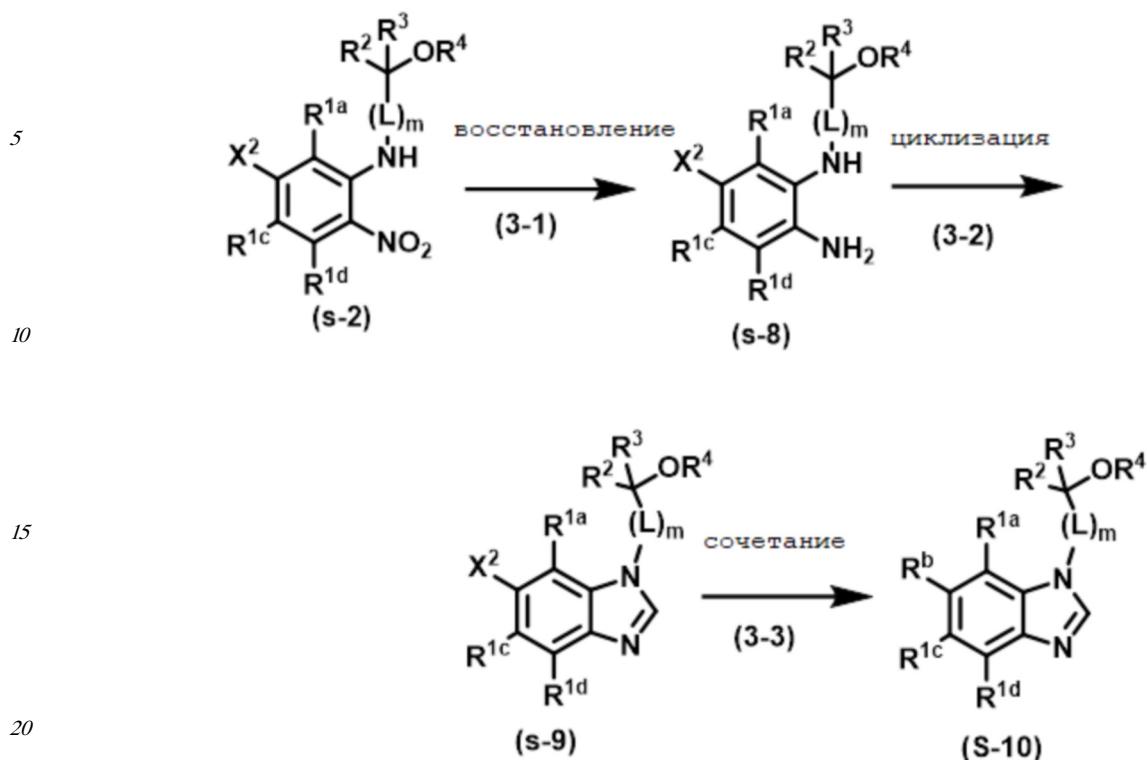
### [0109] Способ 3:

Соединение (I), в котором  $R^{1b}$  представляет собой  $R^b$  (арил или гетероарил), т.е.  
30 Соединение (S-10) или его фармацевтически приемлемая соль может быть получено, например, в соответствии со следующим способом.

35

40

45



На схеме выше  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{1c}$ ,  $\text{R}^{1d}$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{L}$  и  $m$  соответствуют определению в пункте

1;  $\text{X}^2$  соответствуют определению выше; а  $\text{R}^b$  представляет собой  $\text{C}_{6-10}$  арил или 5-12-членный гетероарил, при этом арил и гетероарил могут быть независимо замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $\text{C}_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $\text{C}_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $\text{C}_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $\text{C}_{3-7}$  циклоалкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $\text{C}_{1-4}$  алкилтио, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, и  $\text{C}_{1-4}$  алкилсульфонила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей.

[0110] Стадия (3-1):

Эта стадия представляет собой способ получения аминосоединения (s-8) посредством селективного восстановления нитрогруппы в соединении нитробензола (s-2). Условие реакции настоящей стадии включает каталитическое восстановление при гидрогенизации отравленной серой платиной-углеродом и тому подобное; металлотермическое восстановление цинком, железом, оловом и тому подобное; и гидридное восстановление алюмогидридом лития и тому подобное. Растворитель, используемый в данном документе, может быть выбран из обычно используемых растворителей в зависимости от каждого условия восстановления, и включает метанол, этанол, THF, этилацетат и тому подобное для катализитического восстановления; THF, уксусную кислоту, метанол,

этанол и тому подобное для металлотермического восстановления; и диэтиловый эфир, THF и тому подобное для гидридного восстановления. Время реакции обычно составляет от приблизительно 10 минут до приблизительно 24 часов, а температура реакции составляет от 0°C до температуры кипения растворителя, используемого в данном документе.

### [0111] Стадия (3-2):

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (s-9) посредством обработки аминосоединения (s-8) способом, аналогичным стадии (1-4).

[0112] Стадия (3-3):

10 Эта стадия представляет собой способ получения соединения (S-10) посредством реакции соединения (s-9) и соединения бороновой кислоты, имеющего  $R^b$  группу или его сложноэфирное соединение, в присутствии основания и катализатора. Конкретно, эта стадия представляет собой способ посредством реакции соединения Suzuki.

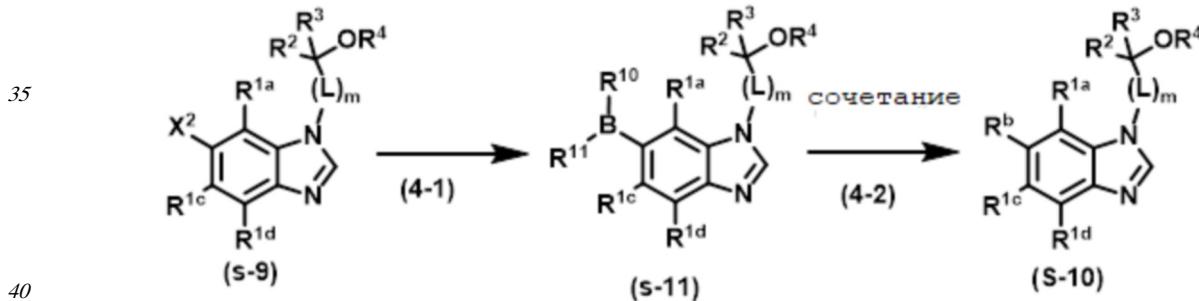
Основание, используемое в данном документе, включает натрия карбонат, калия карбонат, цезия карбонат, трикалия фосфат и тому подобное. Катализатор, используемый в данном документе, включает палладия ацетат, тетракис (трифенилфосфин)палладий, три(дibenзилиденацетон)дипалладий и тому подобное.

Растворитель, используемый в данном документе, включает 1,4-диоксан, толуол, 1,2-диметоксистан и тому подобное. Время реакции обычно составляет от приблизительно 30 минут до приблизительно 24 часов, а температура реакции составляет от комнатной температуры до температуры кипения растворителя, используемого в данном документе.

[0113] Соединение (I), в котором любой один или более  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  представляет собой  $R^b$ , или его фармацевтически приемлемая соль также могут быть получены способом, аналогичным указанному выше способу.

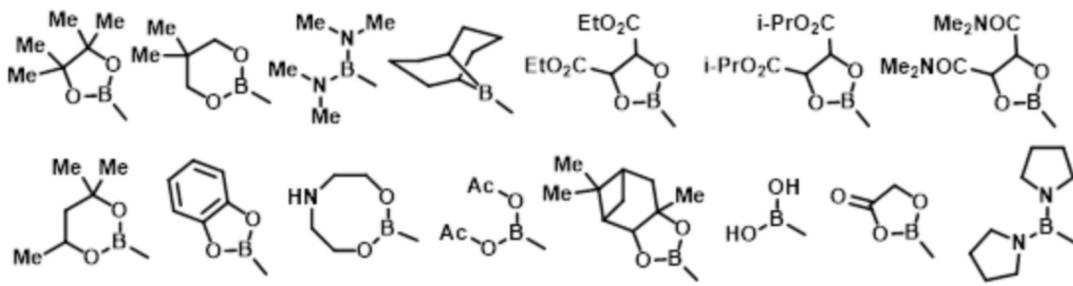
### [0114] Способ 4:

Соединение (I), в котором  $R^{1b}$  представляет собой  $R^b$ , т.е. Соединение (S-10) или его фармацевтически приемлемая соль также могут быть получены, например, в соответствии со следующим способом.



На схеме выше  $R^{1a}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , L и m, как определено в пункте 1;  $R^b$  и  $X^2$ , как определено выше; а  $R^{10}$  и  $R^{11}$  представляют собой независимо необязательно замещенный  $C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-4}$  алкокси, необязательно замещенный  $C_{1-4}$  диалкиламино, необязательно замещенный  $C_{6-10}$  арил, необязательно замещенный  $C_{6-10}$  арилокси, необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил, необязательно замещенный 5-12-членный гетероарилокси или гидроксил.

Предпочтительно,  $R^{10}R^{11}B$ - включает следующие структуры, но без ограничения ими.



**[0115] Стадия (4-1):**

Эта стадия представляет собой способ получения боронатного сложноэфирного соединения (s-11) посредством реакции соединения (s-9) и диборного соединения, такого как бис(пинаколато)дибор в присутствии катализатора и основания. Катализатор, используемый в данном документе, включает дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий, тетракис(трифенилфосфин)палладий, трис(дibenзилиденациетон)дипалладий, бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид и тому подобное.

Основание, используемое в данном документе, включает калия ацетат, трикалия фосфат, калия карбонат и тому подобное. Растворитель, используемый в данном документе, включает 1,4-диоксан, толуол, 1,2-диметоксиэтан и тому подобное. Время реакции обычно составляет от приблизительно 1 часа до приблизительно 48 часов, а температура реакции составляет от комнатной температуры до температуры кипения растворителя, используемого в данном документе.

**[0116] Стадия (4-2):**

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (S-10) посредством реакции боронатного сложноэфирного соединения (s-11) и галоидного соединения, имеющего группу  $R^b$ , или трифлатного соединения, имеющего группу  $R^b$  (такую как  $R^b-X$  (X: атом галогена) или  $CF_3SO_2O-R^b$ ) в присутствии катализатора и основания.

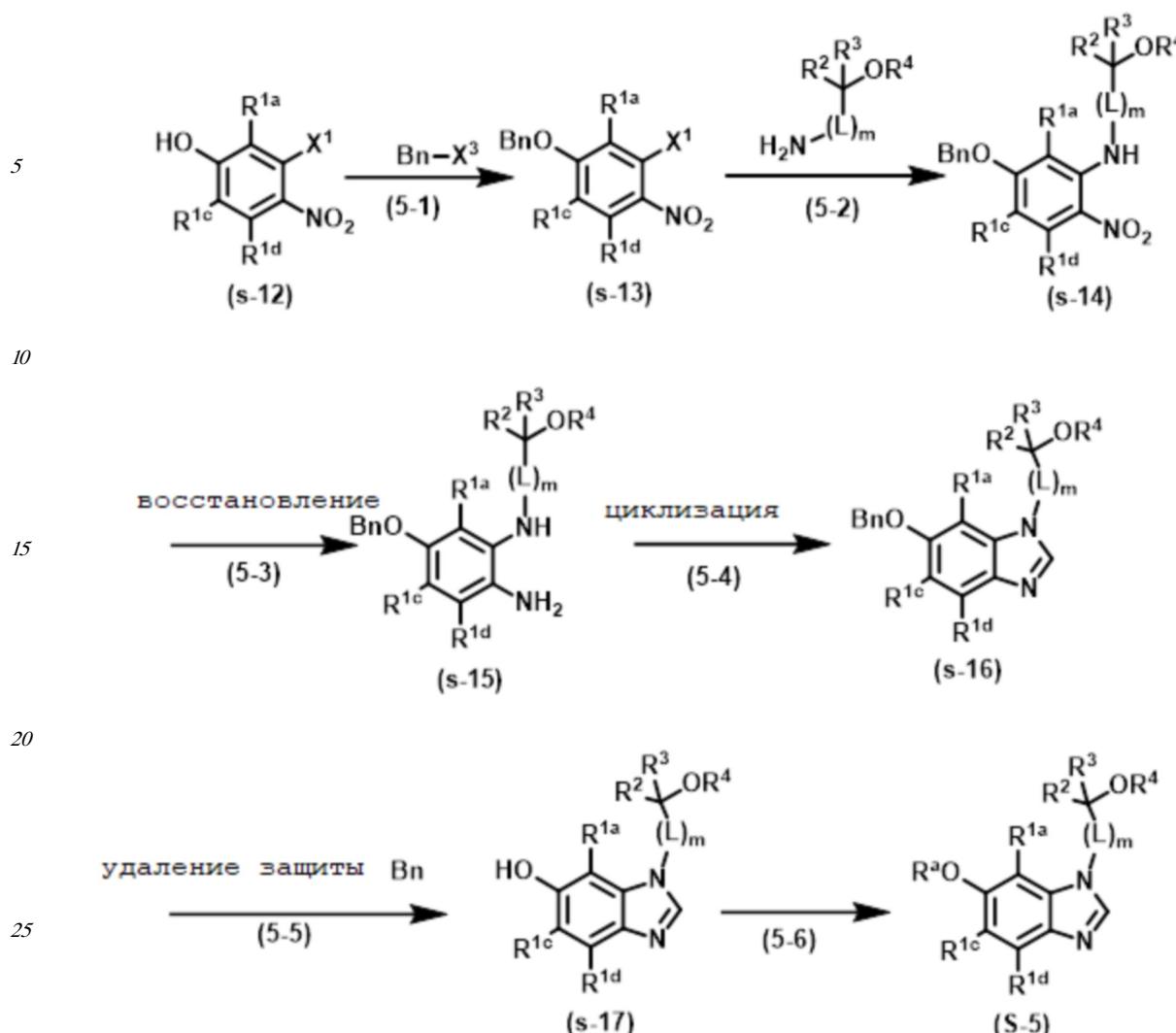
Конкретно, эта стадия представляет собой способ посредством реакции сочетания Suzuki. Основание, используемое в данном документе, включает натрия карбонат, калия карбонат, цезия карбонат, трикалия фосфат и тому подобное. Катализатор, используемый в данном документе, включает палладия ацетат, тетракис(трифенилфосфин)палладий, трис(дibenзилиденациетон)дипалладий и тому подобное.

Растворитель, используемый в данном документе, включает 1,4-диоксан, толуол, 1,2-диметоксиэтан и тому подобное. Время реакции обычно составляет от приблизительно 30 минут до приблизительно 48 часов, а температура реакции составляет от комнатной температуры до температуры кипения растворителя, используемого в данном документе.

**[0117] Соединение (I), в котором любой один или более  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  представляет собой  $R^b$ , или его фармацевтически приемлемая соль также могут быть получены способом, аналогичным указанному выше способу.**

**[0118] Способ 5:**

Соединение (I), в котором  $R^{1b}$  представляет собой  $OR^a$ , т.е. Соединение (S-5) или его фармацевтически приемлемая соль также могут быть получены, например, в соответствии со следующим способом.



На схеме выше  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{1c}$ ,  $\text{R}^{1d}$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{L}$  и  $m$ , как определено в пункте 1; а  $\text{R}^a$ ,  $\text{X}^1$  и  $\text{X}^3$ , как определено выше.  $\text{Bn}$  означает бензильную группу. Вместо бензильной группы также может использоваться защитная группа, аналогичная бензильной группе, например, замещенная бензильная группа, которая раскрыта в *Protective Groups in Organic Synthesis*.

[0119] Стадия (5-1):

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (s-13), например, посредством реакции соединения (s-12) с  $\text{Bn}-\text{X}^3$  в присутствии основания. Основание, используемое в данном документе, включает натрия карбонат, калия карбонат, цезия карбонат, натрия гидрид и тому подобное.  $\text{Bn}-\text{X}^3$  может включать бензила хлорид, бензила бромид и тому подобное. При необходимости, к нему может быть добавлен натрия иодид, калия иодид, тетрабутиламмония иодид, тетрабутиламмония гидросульфат и тому подобное. Растворитель, используемый в данном документе, включает ацетон, ацетонитрил, THF, диэтиловый эфир, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксизетан, DMF, NMP и тому подобное. Время реакции обычно составляет от приблизительно 30 минут до приблизительно 24 часов, а температура реакции составляет от 0°C до температуры кипения растворителя, используемого в данном документе. В дополнение, соединение (s-13) также может быть получено из соединения (s-12) согласно способу (условию), раскрытому в *Protective Groups in Organic Synthesis* и тому подобное.

[0120] Стадия (5-2):

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (s-14) из соединения (s-13) способом, аналогичным стадии (1-1).

[0121] Стадия (5-3):

5 Эта стадия представляет собой способ получения соединения (s-15) из соединения (s-14) способом, аналогичным стадии (3-1) (т.е. Способом выборочного восстановления нитрогруппы).

[0122] Стадия (5-4):

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (s-16) из соединения 10 (s-15) способом, аналогичным стадии (1-4).

[0123] Стадия (5-5):

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (s-17), например, путем 15 гидрогенизации соединения (s-16) для снятия с него защиты для гидроксильной группы. Катализатор, используемый в данном документе, представляет собой гетерогенный катализатор, такой как палладированный уголь. Условие гидрогенизации означает «в атмосфере водорода» или «в присутствии муравьиной кислоты, аммония формиата и 20 тому подобного». Растворитель, используемый в данном документе, включает метанол, этианол, THF, этилацетат и тому подобное. Время реакции обычно составляет от приблизительно 30 минут до приблизительно 24 часов, а температура реакции составляет от 0°C до температуры кипения растворителя, используемого в данном документе. В дополнение, соединение (s-17) также может быть получено из соединения (s-16) согласно способу (условию), раскрытым в Protective Groups in Organic Synthesis и тому подобное.

[0124] Стадия (5-6):

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (S-5) из соединения (s-25 17), который включает следующие два условия реакции, но без ограничения ими.

1) в качестве условия реакции с использованием основания, она включает способ 30 получения соединения (S-5) из соединения (s-17) и  $R^a\text{-}X^4$ , при этом  $R^a$  в  $R^{1b}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $C_{6-10}$  арил, 35 необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, или 5-12-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, а  $X^4$  такой же, как указанный выше  $X^1$ , согласно реакции, аналогичной стадии (1-2).

2) в качестве условия реакции с использованием катализатора и основания, она включает способ 40 с использованием соединения бороновой кислоты, имеющего  $R^a$ , или галогенового соединения, имеющего  $R^a$ . Катализатор, используемый в данном документе, включает меди (II) ацетат, меди (I) иодид, меди (II) оксид и тому подобное. Основание, используемое в данном документе, включает калия карбонат, цезия карбонат, калия гидроксид, триэтиламин и тому подобное. Растворитель, используемый в данном документе, включает хлорформ, 1,4-диоксан, DMF, диметилсульфоксид, NMP (N-метил-2-пирролидинон) и тому подобное. Время реакции обычно составляет от 45 приблизительно 30 минут до приблизительно 24 часов, а температура реакции составляет от комнатной температуры до температуры кипения растворителя, используемого в данном документе.

[0125] Соединение (I), в котором любой один или более  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  представляет

собой OR<sup>a</sup>, или его фармацевтически приемлемая соль также могут быть получены способом, аналогичным указанному выше способу.

[0126] Указанное выше восстановление нитрогруппы [стадия (1-3), стадия (3-1), стадия (5-3)] и последующая циклизация [стадия (1-4), стадия (3-2), стадия (5-4)] могут быть проделаны последовательно, например, путем добавления муравьиной кислоты или эквивалента муравьиной кислоты, такого как ортоформиат, на стадии восстановления (s-3) или (s-14), таким образом циклизированные соединения (S-5), (s-9) или (s-16) могут быть получены за одну стадию. Время реакции составляет от 10 минут до 12 часов, а температура реакции составляет от комнатной температуры до температуры кипения растворителя, используемого в данном документе.

[0127] Комнатная температура в способах выше означает конкретно 10°C-30°C.

[0128] Исходные материалы и промежуточные продукты в способах выше представляют собой известные соединения или могут быть получены с известными соединениями согласно известному способу. В случае, когда любая функциональная группа, не являющаяся целевым участком реакции, может реагировать или может не подходить для способов выше, функциональная группа, не являющаяся целевым участком реакции, может быть защищена для реакции, и защитная группа может быть расщеплена, давая требуемое соединение после завершения реакции. Защитная группа, используемая в данном документе, включает, например, обычную защитную группу, раскрытую в упомянутых выше Protective Groups in Organic Synthesis и тому подобное. Конкретно, защитная группа для аминогруппы включает, например, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, ацетил, бензил и тому подобное; и защитная группа для гидроксила включает, например, три(низший алкил)силил, ацетил, бензил и тому подобное.

[0129] Введение и расщепление защитных групп может быть проделано обычным способом в органической химии (например, см. упомянутые выше Protective Groups in Organic Synthesis) или аналогичным способом.

[0130] За счет правильного изменения функциональной группы (групп) в промежуточном или конечном продукте в способах выше, также можно получать иное соединение, определенное в настоящем изобретении. Преобразование функциональной группы (групп) можно проводить согласно обычному способу (напр., Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock (1989)).

[0131] Промежуточные и требуемые соединения в способах выше можно выделять/очищать путем очистки, обычно используемой в синтетической органической химии, например, нейтрализации, фильтрации, экстракции, мойки, сушки, концентрирования, рекристаллизации, разнообразной хроматографии и т.д. Некоторые промежуточные продукты могут использоваться на следующей стадии без всякой очистки.

Оптические изомеры настоящего изобретения могут быть выделены путем использования известного способа разделения на соответствующей стадии, например, разделения с помощью оптически активной колонки и фракционированной кристаллизации. И можно использовать оптически-активный исходный материал.

Соединениями настоящего изобретения иногда может быть оптический изомер, стереоизомер, таутомер, такой как кетоенольное соединение, и/или геометрический изомер, которые, следовательно, включают все возможные изомеры, включая указанные выше изомеры и их смеси.

[0132] Соединения настоящего изобретения также могут включать соединение формулы (I), его пролекарство и его фармацевтически приемлемую соль, кроме указанных выше изомеров. И соединения настоящего изобретения или их

фармацевтически приемлемые соли могут быть в форме аддукта с водой или с каждым растворителем, следовательно, они также включают такие аддукты. В дополнение, соединения настоящего изобретения также могут включать различные варианты осуществления кристаллов и соединений, в которых часть или все атомы, составляющие 5 соединения, заменены другим изотопом (например, заменяя водород на дейтерий и заменяя  $^{12}\text{C}$  на  $^{14}\text{C}$ ).

[0133] Пункт «пролекарство соединения формулы (I)», используемый в данном документе, означает соединение, которое может быть преобразовано в соединение формулы (I) посредством реакции с ферментом, желудочным соком и т.д., в 10 интравитальных физиологических условиях, т.е. Соединение, которое может быть ферментативно окислено, восстановлено, гидролизовано или каким-то образом преобразовано в соединение формулы (I), и соединение, которое может быть гидролизовано желудочным соком и тому подобное для преобразования в соединение формулы (I).

[0134] «Фармацевтически приемлемая соль», используемая в данном документе, включает, например, соль присоединения основания или соль присоединения кислоты. Соль присоединения основания включает, например, соль щелочного металла, такую как соль натрия и соль калия; соль щелочноземельного металла, такую как соль кальция и соль магния; соль присоединения водорастворимого амина, такую как соль аммония 20 и N-метилглюкамин (меглюмин); и низшую алканоламмониевую соль органического амина. Соль присоединения кислоты включает, например, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, ацетат, лактат, цитрат, тартрат, битартрат, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфонат, 25 этансульфонат, бензолсульфонат, p-толуолсульфонат и памоат[1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)].

[0135] Соли настоящего соединения могут быть получены, например, следующим образом. Например, когда настоящее соединение получено в виде соли, его соль может быть получена путем ее прямой очистки. Когда настоящее соединение получено в свободной форме, его соль может быть получена путем его растворения или 30 суспенсирования в подходящем органическом растворителе, добавления к нему возможной кислоты или основания, а затем обработки полученной смеси обычным способом.

[0136] Соединение формулы (I), полученное указанными выше способами, может быть выделено/очищено обычным способом, таким как экстракция, хроматографическая 35 колонка, рекристаллизация и повторное осаждения. Экстракционный растворитель, используемый в данном документе, включает, например, диэтиловый эфир, этилацетат, хлорформ, дихлорметан, толуол и тому подобное. Очистку на хроматографической колонке можно проводить кислотой, щелочью или различной химической обработкой 40 силикагеля, алюминия и тому подобное. Элюирующий растворитель, используемый в данном документе, включает, например, гексан/этилацетат, гексан/хлорформ, этилацетат/метанол, хлорформ/метанол, ацетонитрил/вода, метанол/вода и тому подобное.

[0137] Новые соединения настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемые соли, имеющие бензимидазольное кольцо, имеют свойство, ингибирующее 45 Nav 1,7, и таким образом могут использоваться в качестве лекарства для лечения или предотвращения боли, вовлекающей периферический нерв, такой как С-волокна и Ад-волокна, спонтанной боли, такой как онемение, жгучей боли, ноющей боли, покалывающей боли и стреляющей боли, нейропатической боли, сопровождаемой гипералгезией, такой как механическая стимуляция и холодовая стимуляция или

аллодиния, ноцицептивной боли, воспалительной боли, нейропатии мелких волокон, эритромелалгии, пароксизмального чрезмерного болевого расстройства и т.д. Нейропатическая боль включает, например, диабетическую нейропатию, постгерпетическую невралгию, индуцированную химиотерапией нейропатию, боль, обусловленную раком, поражение чувствительного нерва, вызванное вирусной инфекцией при синдроме иммунодефицита человека, невралгию тройничного нерва, комплексный регионарный болевой синдром, симпатическую рефлекторную дистрофию, невралгию после хирургического вмешательства на пояснице, фантомные боли в ампутированных конечностях, боль после повреждения спинного мозга,

10 персистирующую послеоперационную боль, воспалительную демиелинизирующую полирадикулопатию, алкогольную нейропатию, периферическую нейропатию вследствие ущемления, ятрогенную нейропатию, внезапное сенсорное расстройство, нейропатию, индуцированную недостаточным питанием, нейропатию, индуцированную облучением, радикулопатию, токсическую периферическую нейропатию, посттравматическую

15 периферическую нейропатию, повреждения в виде разрыва плечевого сплетения, невралгию языкоглоточного нерва, аутоиммунную нейропатию и хронический синдром конского хвоста. Ноцицептивная боль или воспалительная боль включает боль в пояснице, абдоминальную боль, хронический ревматоидный артрит, боль, вызванную остеоартритом, миалгию, острую послеоперационную боль, боль при переломах, боль

20 после ожогового поражения и тому подобное. В дополнение, настоящие соединения или их фармацевтически приемлемые соли могут также использоваться в качестве лекарства для лечения или предотвращения дизурии. Дизурия включает частое мочеиспускание, боль в мочевом пузыре, обусловленную гиперплазией простаты, и тому подобное. Кроме того, настоящие соединения или их фармацевтически приемлемые

25 соли могут также использоваться в качестве лекарства для лечения или предотвращения атаксии, развившегося вследствие подавления аномального нервного возбуждения в мозжечке при рассеянном склерозе. В дополнение, настоящие соединения или их фармацевтически приемлемые соли могут представлять собой лекарственное средство, не имеющее побочного действия на сердце или центральную нервную систему, которое

30 представляет собой проблему у существующего медикаментозного лечения, поскольку они имеют селективную ингибирующую активность в отношении Nav 1,7.

[0138] Настоящие соединения можно вводить перорально, парентерально или ректально, а суточная доза может варьировать в зависимости от соединения, режима введения, состояния/возраста пациента и т.д. Для перорального введения, например, настоящие соединения обычно можно вводить в дозировке приблизительно 0,01-1000 мг, предпочтительно приблизительно 0,1-500 мг в день на килограмм массы тела человека или млекопитающего и от одного до нескольких раз. Для парентерального введения, такого как внутривенная инъекция, например, настоящие соединения обычно можно вводить в дозировке приблизительно 0,01-300 мг, предпочтительно

40 приблизительно 1-100 мг на килограмм массы тела человека или млекопитающего.

[0139] Настоящие соединения можно вводить перорально или парентерально непосредственно или в виде содержащей их подходящей готовой формы. Их готовой формой может быть, например, таблетка, капсула, порошок, гранула, жидкость, суспензия, инъекция, пластырь, гелевый пластырь и тому подобное, но без ограничения этим. Готовая форма может быть получена с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами в известных средствах. Вспомогательные вещества могут быть выбраны для любой цели, включая эксципиент, разрыхлитель, связующее вещество, флюидизирующее вещество, смазывающее вещество, покрывающий агент,

солябилизатор, солябилизирующий агент, загуститель, диспергирующий агент, стабилизирующий агент, подсластитель, ароматизатор и тому подобное. Конкретно, они включают, например, лактозу, маннитол, микрокристаллическую целлюлозу, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, кукурузный крахмал, частично

5)прежелатизированный крахмал, кармеллозу кальция, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилспирт, магния стеарат, натрия стеарилфумарат, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, титана оксид, тальк и тому подобное.

[0140] Настоящие соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут

10)использоваться в комбинации, например, с нестероидным противовоспалительным средством, таким как целеоксиб, вольтарен, ибупрофен, локсопрофен, ацетаминофен, диклофенак и дексаметазон и опиоидный анальгетик, такой как трамадол, морфин и оксикодон, для того, чтобы усилить их действие. В дополнение, настоящие соединения и их фармацевтически приемлемые соли также могут использоваться в комбинации с

15)противоэпилептическим средством (таким как прегабалин и карбамазепин), ингибитором альдозоредуктазы (таким как эпальрестат), препаратом производного простагландина (таким как лимапрост альфадекс), антидепрессивным средством (таким как амитриптилин и дулоксетин), противосудорожным агентом, анксиолитическим агентом, агонистом рецептора допамина, антипаркинсоническим агентом, гормональным

20)препаратом, лекарством против головной боли, антагонистом  $\beta$ -адренергического рецептора, лекарственным средством для лечения деменции, лекарственным средством для лечения расторопства настроения, и тому подобным. Предпочтительными лекарственными средствами, используемыми в комбинации с настоящим соединением и его фармацевтически приемлемой солью, включают противоэпилептическое средство,

25)такое как прегабалин и карбамазепин, антидепрессивное средство, такое как амитриптилин и дулоксетин, наркотический анальгетик, такой как морфин, оксикодон и трамадол, противовоспалительное средство, такое как ацетаминофен, диклофенак и дексаметазон, ингибитор альдозоредуктазы, такой как эпальрестат, и производное простагландина, такое как лимапрост альфадекс. Для того, чтобы уменьшить их

30)побочные эффекты, настоящие соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут использоваться в комбинации с противорвотным лекарственным средством и снотворным лекарственным средством. Интервал введения настоящего соединения и его сопутствующего лекарственного средства не ограничен, т.е. сопутствующее лекарственное средство можно вводить в то же самое время, что и настоящее соединение,

35)или через подходящий интервал. Или настоящее соединение и его сопутствующее лекарственное средство могут быть приготовлены в виде комбинированного лекарственного средства. Доза комбинированного лекарственного средства может быть должным образом определена на основании стандарта используемой в клинической практике его дозы. Соотношение комбинации настоящего соединения и его

40)сопутствующего лекарственного средства может быть должным образом определено на основании пациента-объекта, пути введения, заболевания, патологии, сопутствующего лекарственного средства и т.д. Например, когда пациентом-объектом является человек, сопутствующее лекарственное средство может использоваться, как массовая часть 0,01-1000 на часть настоящего соединения.

45)Примеры

[0141] Настоящее изобретение далее объясняется более подробно путем ссылки на Примеры и Фармакологические тесты; однако технические рамки настоящего изобретения не ограничены такими Примерами и тому подобным. Хроматография с

силикагелем или колоночная хроматография с аминосиликагелем, используемая в рабочих примерах, была продуктом, сделанным YAMAZEN CORPORATION. Каждое соединение идентифицировали по спектру протонного ядерного магнитного резонанса ( $^1\text{H-NMR}$ ), высокопроизводительным жидкостным хроматограф-масс-спектрометром (LCMS) и т.д.  $^1\text{H-NMR}$  измеряли с помощью JNM-LA300 (JEOL) или JNM-AL400 (JEOL).

[0142] Параметры порошковой рентгеновской дифрактометрии состояли в следующем.

Измерительная установка: X'pert-MPD (Spectris Co. Ltd).

Рентгеновский анализ: Cu  $\text{K}\alpha$ /45 кВ/40 мА

Входная щель: 15 мм (Авто)/Щель для предотвращения дивергенции: 15 мм (Авто)

Пробоотборная пластина: неотражающая Si пластина

Размер шага: 0,017°

Диапазон сканирования: 4-40° (2θ)

Время интеграции: 100 секунд/шаг

[0143] Высокопроизводительная жидкостная хроматография-масс-спектрометрия: условие измерения LCMS показано ниже, а обнаруженное значение масс-спектрографии [MS (m/z)] показано как M+H.

MS детектор: ACQITY SQD

HPLC: ACQITY UPLC

Колонка: ACQITY BEH C18 1,7 мкм, 2,1×50 мм

Скорость протекания: 0,75 мл/мин

Длина волны: 254 нм

Подвижная фаза: A: 0,05% водная муравьиная кислота

B: ацетонитрил

Временная программа:

Время шага (мин)

1 0,0-1,3 A:B=90:10 => 1:99

2 1,3-1,5 A:B=1:99

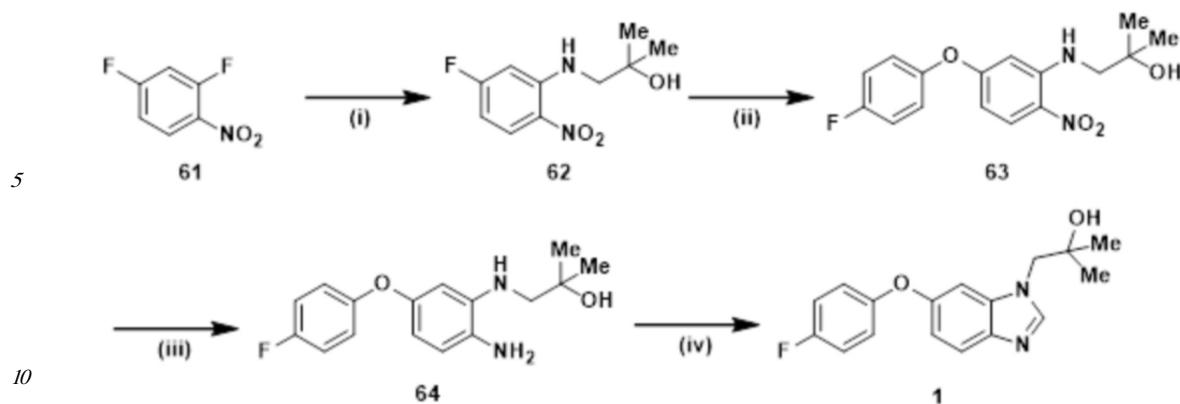
3 1,5-2,0 A:B=90:10

[0144] Если не утверждается иное, соединения исходного материала, реакционные реагенты и растворители, используемые в данном документе, представляли собой имеющиеся на рынке продукты или их получали согласно известным способам.

[0145] В следующих примерах и фармакологических тестах, сокращения, показанные ниже, могут иногда использоваться для упрощения описания настоящего описания.

Me: метил, Ac: ацетил, Ph: фенил, THF: тетрагидрофуран, DMF: N,N-диметилформальдегид, NMP: N-метил-2-пирролидинон, DMAP: N,N-диметил-4-аминопиридин, HEPES: 2-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пiperазинил]этансульфоновая кислота, EGTA: O,O'-бис(2-аминоэтил)этиленгликоль-N,N,N',N'-тетраацетат, AD-mix-β: смесь реагентов гидрохинидин-1,4-фталазинидил диэфир/калия карбонат/калия феррицианид/калия осмат дигидрат=2/624/624/1 (молярное отношение), Pd/C: палладий/углерод, Pt-S/C: отравленная серой платина/углерод, J: константа взаимодействия, s: синглет, d: дублет, t: триплет, q: квартет, dd: двойной дублет, td: 3 дублета, tt: 3 триплет, m: мультиплет, br: широкий.

[0146] Пример 1: получение 1-[6-(4-фторфенокси)-1Н-бензимидазол-1-ил]-2-метилпропан-2-ола (соединение 1)



[0147] Стадия (i): получение 1-[(5-фтор-2-нитрофенил)амино]-2-метилпропан-2-ола (соединение 62)

Смесь соединения 61 (1,59 г), 1-амино-2-метилпропан-2-ола (0,98 г), 15 дизопропилэтиламина (5,22 мл) и DMF (50 мл) встряхивали при 60°C в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли воду и смесь этилацетата/гексана (= 1/1), и целевой продукт извлекали в органическом слое. Органический слой сушили над безводным натрия сульфатом, а затем концентрировали под давлением восстановления для получения соединения 62 в качестве предварительного продукта.

[0148] Стадия (ii): получение 1-[(5-(4-фторфенокси)-2-нитрофенил)амино]-2-метилпропан-2-ола (соединение 63)

Смесь предварительного продукта соединения 62, полученного на стадии (i), 4-фторфенола (1,68 г), цезия карбоната (6,52 г) и NMP (25 мл) встряхивали при 100°C в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли воду и смесь этилацетата/гексана (= 1/1), и целевой продукт извлекали в органическом слое. Органический слой сушили над безводным натрия сульфатом и концентрировали под давлением восстановления, а 25 затем остаток очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (элюат: гексан/этилацетат=3/1) для получения соединения 63 (3,10 г).

[0149] Стадия (iii): получение 1-[(2-амино-5-(4-фторфенокси)фенил)амино]-2-метилпропан-2-ола (соединение 64)

Смесь соединения 63 (3,10 г), аммония формиата (2,95 г), 10% Pd/C (0,30 г) и метанола (47 мл) встряхивали при 50°C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через целин, и фильтрат концентрировали под давлением восстановления. В остаток добавляли насыщенный водный натрия гидрокарбонат и этилацетат, и целевой продукт извлекали в органическом слое. Органический слой сушили над безводным натрия сульфатом и концентрировали под давлением восстановления, а 35 затем остаток очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (элюат: хлорформ/метанол=99/1) для получения соединения 64 (2,70 г).

[0150] Стадия (iv): получение 1-[6-(4-фторфенокси)-1H-бензимидазол-1-ил]-2-метилпропан-2-ола (соединение 1)

Смесь соединения 64 (0,60 г), триметила ортоформиата (1,73 мл) и моногидрата р-толуолсульфоновой кислоты (0,079 г) встряхивали при 60°C в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный натрия гидрокарбонат и этилацетат, и целевой продукт извлекали в органическом слое. Органический слой сушили над безводным натрия сульфатом и концентрировали под давлением восстановления, а 45 затем остаток очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (элюат: хлорформ/метанол=95/5) для получения соединения 1 (0,41 г).

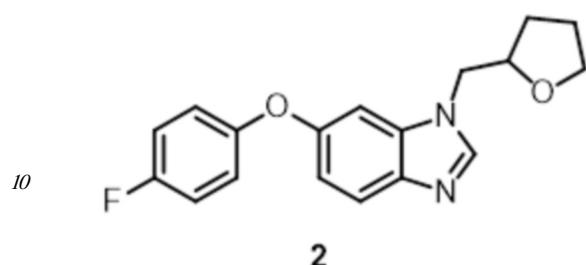
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6) δ: 1,06 (6H, s), 4,08 (2H, s), 4,72 (1H, s), 6,87 (1H, m), 6,96-6,99 (2H,

m), 7,17 (2H, m), 7,39 (1H, m), 7,62 (1H, m), 8,09 (1H, s).

XRD ;  $2\theta=12,1, 13,6, 15,0, 15,2, 16,8, 18,5, 19,1, 19,6, 19,9, 20,1, 20,7, 21,8, 23,5, 24,0, 24,5, 25,2, 26,0, 26,7, 30,4, 34,8$

[0151] Пример 2: получение 6-(4-фторфенокси)-1-(тетрагидрофуран-2-илметил)-1Н-

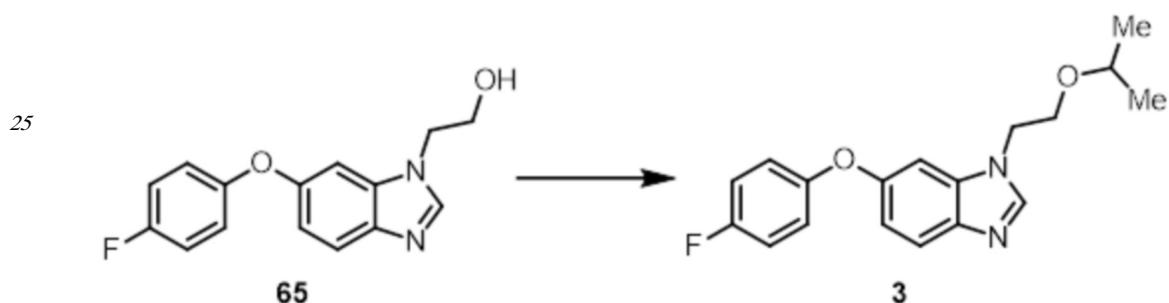
5 бензимидазола (соединение 2)



15 Соединение 2 (0,26 г) получали согласно способу примера 1 путем использования исходного материала, (тетрагидрофуран-2-ил)метанола (0,607 г), вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола.

20  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d6)  $\delta$ : 1,49 (1H, m), 1,75 (2H, m), 1,94 (1H, m), 3,63 (2H, m), 4,07-4,34 (3H, m), 6,87-6,90 (1H, m), 6,97-7,02 (2H, m), 7,19 (2H, m), 7,35 (1H, m), 7,62 (1H, m), 8,14 (1H, s).

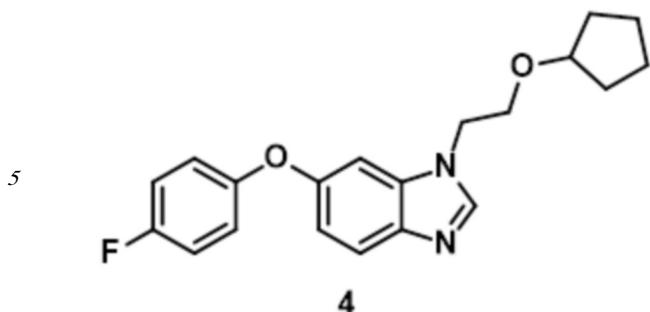
25 [0152] Пример 3: получение 6-(4-фторфенокси)-1-[2-(пропан-2-илокси)этил]-1Н-бензимидазола (соединение 3)



Смесь соединения 65 (0,050 г), полученную согласно примеру 1, с соответствующим исходным материалом, натрия гидридом (0,011 г) и DMF (1,0 мл), встряхивали при 0°C в течение 30 минут. В реакционный раствор добавляли 2-бромпропан (0,045 г), и смесь встряхивали при комнатной температуре дополнительно в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный аммония хлорид и этилацетат, и целевой продукт извлекали в органическом слое. Органический слой сушили над безводным натрия сульфатом и концентрировали под давлением восстановления, а затем остаток очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (элюят: хлорформ/метанол=99/1) для получения соединения 3 (9 мг).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d6)  $\delta$ : 0,94 (6H, d,  $J=6,1$  Hz), 3,44 (1H, m), 3,64 (2H, t,  $J=5,0$  Hz), 4,30 (2H, t,  $J=5,0$  Hz), 6,87-7,02 (3H, m), 7,18 (2H, m), 7,32 (1H, m), 7,62 (1H, m), 8,13 (1H, s).

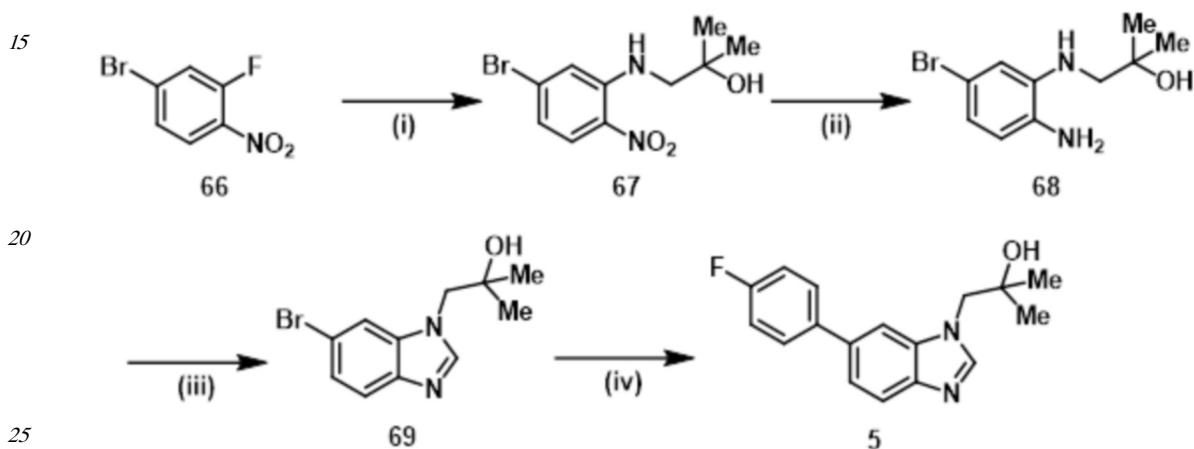
[0153] Пример 4: получение 1-[2-(цикlopентилокси)этил]-6-(4-фторфенокси)-1Н-бензимидазола (соединение 4)



10 Соединение 4 (0,007 г) получали согласно способу примера 3 путем использования бромцикlopентана (0,049 г) вместо 2-бромпропана.

LCMS:T=0,828, m/z=341

[0154] Пример 5: получение 1-[6-(4-фторфенил)-1Н-бензимидазол-1-ил]-2-метилпропан-2-ола (соединение 5)



[0155] Стадия (i): получение 1-[5-бром-2-нитрофенил)амино]-2-метилпропан-2-ола (соединение 67)

Соединение 67 (1,20 г) получали согласно способу стадии (i) в примере 1 путем использования соединения 66 (1,1 г) вместо соединения 61.

30 [0156] Стадия (ii): получение 1-[2-амино-5-бромфенил)амино]-2-метилпропан-2-ола (соединение 68)

Соединение 68 (0,811 г) получали согласно способу стадии (iii) в примере 1 путем использования соединения 67 (1,20 г) вместо соединения 63 и 3% Pt-S/C (0,24 г) вместо 10% Pd/C в качестве катализатора.

35 [0157] Стадия (iii): получение 1-(6-бром-1Н-бензимидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (соединение 69)

Соединение 69 (0,210 г) получали согласно способу стадии (iv) в примере 1 путем использования соединения 68 (0,259 г) вместо соединения 64 и уксусной кислоты (0,060 г) вместо моногидрата р-толуолсульфоновой кислоты.

40 [0158] Стадия (iv): получение 1-[6-(4-фторфенил)-1Н-бензимидазол-1-ил]-2-метилпропан-2-ола (соединение 5)

Смесь соединения 69 (0,050 г), 4-фторфенилбороновой кислоты (0,052 г), тетракис (трифенилфосфин)палладия (0,043 г) и 1,4-диоксана (1,0 мл) встряхивали при 80°C в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли воду и этилацетат, и целевой продукт извлекали в органическом слое. Органический слой сушили над безводным натрием сульфатом и концентрировали под давлением восстановления, а затем остаток очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (элюат: хлорформ/метанол= 99/1) для получения соединения 5 (30 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6) δ: 1,11 (6H, s), 4,20 (2H, s), 4,79 (1H, s), 7,29 (2H, m), 7,45 (1H, m), 7,66-7,76 (3H, m), 7,94 (1H, s), 8,13 (1H, s).

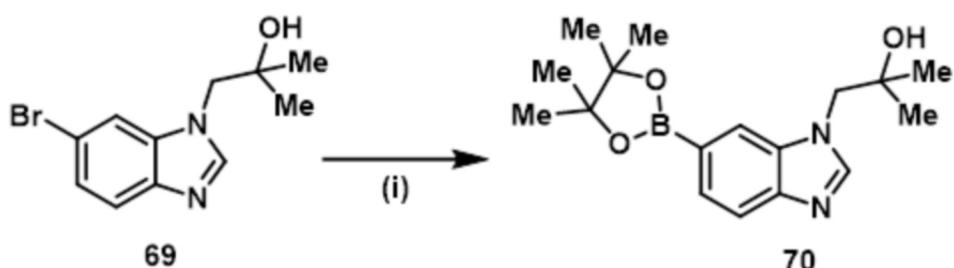
[0159] Примеры 6-10:

Примеры 6-10, показанные в следующей таблице, получали согласно способу примера 5 путем использования каждого соответствующего исходного материала.

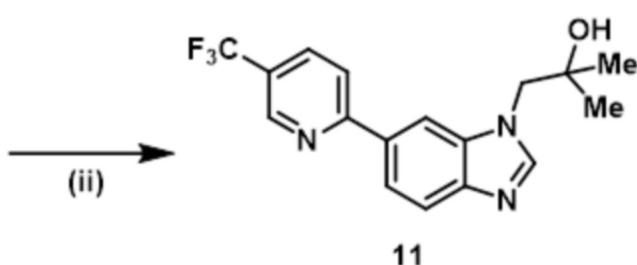
[Таблица 1]

Пример	Химическая структура	Спектральные данные
6		LCMS:T=0,666, m/z=297
7		LCMS:T=0,831, m/z=347
8		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d6) δ: 1,53-1,82 (3H, m), 1,95-2,00 (1H, m), 3,58-3,79 (2H, m), 4,18-4,51 (3H, m), 7,76 (1H, m), 8,06 (1H, m), 8,29 (3H, m), 8,48 (1H, s), 9,03 (1H, s).
9		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d6) δ: 1,12 (6H, s), 4,23 (2H, s), 4,81 (1H, s), 7,55 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,82 (2H, m), 7,94 (2H, m), 8,07 (1H, s), 8,18 (1H, s).
10		LCMS:T=1,055, m/z=375

[0160] Пример 11: получение 2-метил-1-[6-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-бензимидазол-1-ил]пропан-2-ола (соединение 11)



40



[0161] Стадия (i): получение 2-метил-1-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборан-2-ил)-1Н-бензимидазол-1-ил]пропан-2-ола (соединение 70)

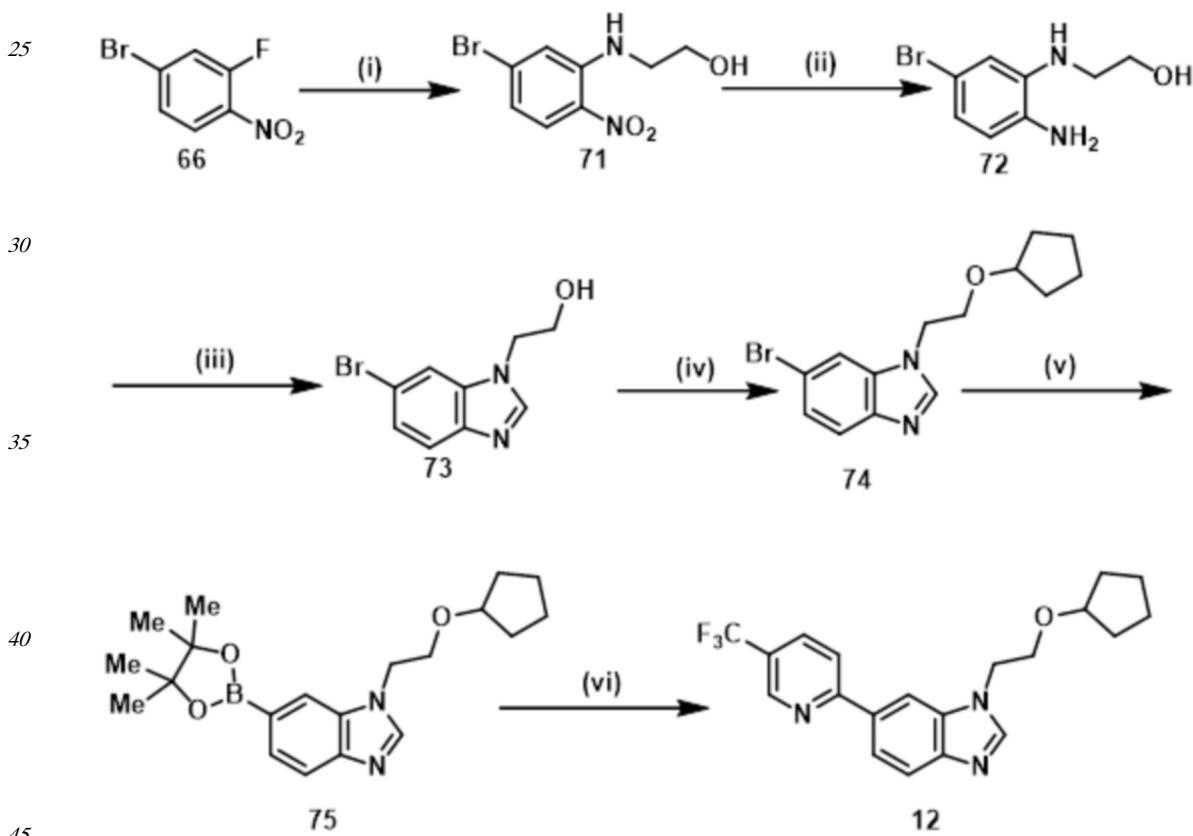
Смесь соединения 69 (0,10 г), бис(пинаколато)дибора (0,142 г), дихлор[1,1'-бис(дифенилfosфино)ферроцен]палладия (0,054 г), калия ацетата (0,146 г) и 1,4-диоксана (2,0 мл) встряхивали при 90°C в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли воду и этилацетат, и целевой продукт извлекали в органическом слое. Органический слой сушили над безводным натрия сульфатом и концентрировали под давлением восстановления, а затем остаток очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (элюят: гексан/ этилацетат=8/1) для получения соединения 70 (90 мг).

[0162] Стадия (ii): получение 2-метил-1-{6-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ола (соединение 11)

Смесь соединения 70 (90 мг), 2-бром-5-трифторметилпиридина (0,126 г), 3 моль/л водного натрия карбоната (0,372 мл), тетракис(трифенилfosфин)палладия (86 мг) и 1,4-диоксана (2 мл) встряхивали при 80°C в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли воду и этилацетат, и целевой продукт извлекали в органическом слое. Органический слой сушили над безводным натрия сульфатом и концентрировали под давлением восстановления, а затем остаток очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (элюат: перемешанный растворитель хлорформа и метанола) для получения соединения 11 (40 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.13 (6H, s), 4.25 (2H, s), 4.83 (1H, s), 7.74 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.24 (3H, m), 8.49 (1H, s), 9.02 (1H, s).

[0163] Пример 12: получение 1-[2-(цикlopентилокси)этил]-6-[трифторметил]пиридин-2-ил]-1Н-бензимидазола (соединение 12)



[0164] Стадия (i): получение 2-[(5-бром-2-нитрофенил)амино]этан-1-ола (соединение 71)

Соединение 71 (0,698 г) получали согласно способу стадии (i) в примере 5 путем

использования 2-аминоэтанола (0,458 г) вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола.

[0165] Стадия (ii): получение 2-[(2-амино-5-бромфенил)амино]этан-1-ола (соединение 72)

Соединение 72 (0,561 г) получали согласно способу стадии (ii) в примере 5 путем

использования соединения 71 (0,698 г) вместо соединения 67.

[0166] Стадия (iii): получение 2-(6-бром-1Н-бензимидазол-1-ил)этан-1-ола (соединение 73)

Соединение 73 (0,19 г) получали согласно способу стадии (iii) в примере 5 путем использования соединения 72 (0,231 г) вместо соединения 68.

[0167] Стадия (iv): получение 6-бром-1-[2-(цикlopентилокси)этил]-1Н-бензимидазола (соединение 74)

Соединение 74 (0,025 г) получали согласно способу примера 3 путем использования соединения 73 (0,19 г) вместо соединения 65.

[0168] Стадия (v): получение 1-[2-(цикlopентилокси)этил]-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборан-2-ил)-1Н-бензимидазола (соединение 75)

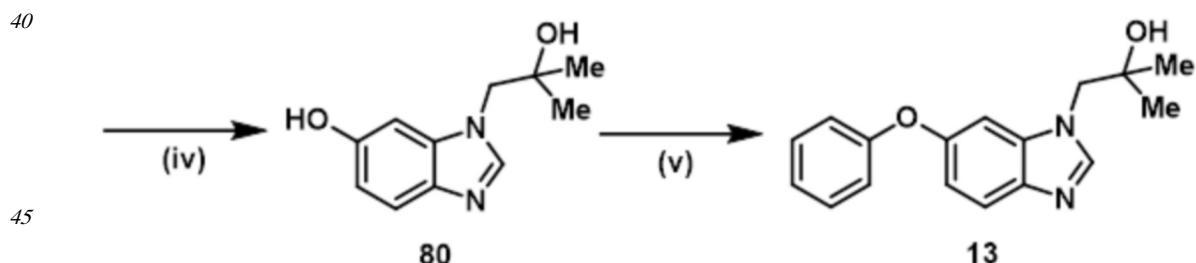
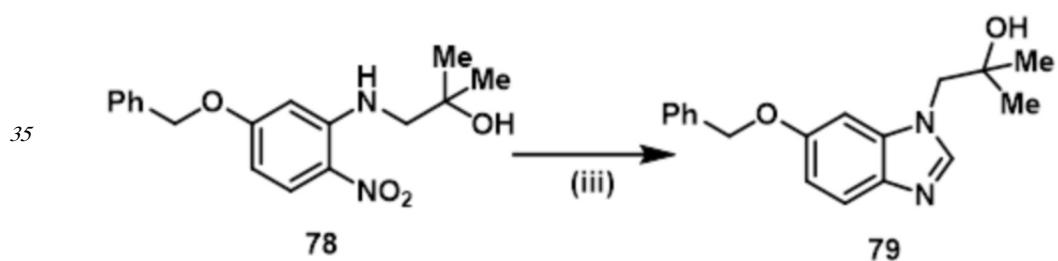
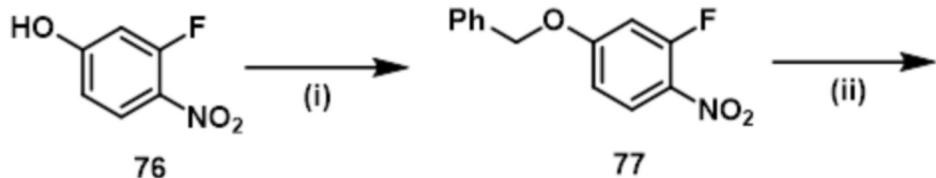
Соединение 75 получали согласно способу стадии (i) в примере 11 путем использования соединения 74 (0,015 г) вместо соединения 69. черновой продукт использовали на следующей стадии без очистки.

[0169] Стадия (vi): получение 1-[2-(цикlopентилокси)этил]-6-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1Н-бензимидазола (соединение 12)

Соединение 12 (0,018 г) получали согласно способу стадии (ii) в примере 11 путем использования соединения 75 вместо соединения 70.

LCMS:T=0,974, m/z=376

[0170] Пример 13: получение 2-метил-1-(6-фенокси-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ола (соединение 13)



[0171] Стадия (i): получение 4-(бензилокси)-2-фтор-1-нитробензола (соединение 77)

В атмосфере азота калия карбонат (27,1 г) добавляли в раствор соединения 76 (20,5

г) в DMF (326 мл) при комнатной температуре, а затем смесь встряхивали. Реакционную смесь нагревали до 97°C, и бензила бромид (27,9 г) добавляли в нее по каплям в течение 20 минут. Реакционную смесь встряхивали дополнительно в течение 1 часа. В 5 реакционную смесь добавляли этилацетат и воду, и целевой продукт извлекали в органическом слое. Органический слой дважды промывали водой, а затем концентрировали под давлением восстановления. К полученному остатку добавляли толуол (162 мл), и смесь концентрировали под давлением восстановления. (Указанную выше процедуру экстракции повторяли дважды). Полученный остаток промывали в супензии со смесью этилацетата/гексана (= 1/4) для получения соединения 77 (28,0 г).

10 [0172] Стадия (ii): получение 1-[(5-(бензилокси)-2-нитрофенил)амино]-2-метилпропан-2-ола (соединение 78)

В атмосфере азота диизопропилэтиламин (32 г) добавляли в раствор соединения 77 (24,5 г) в NMP (248 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 88°C, и 1-амино-2-метилпропан-2-ол (11,48 г) добавляли в нее по каплям в течение 12 15 минут. Реакционную смесь встряхивали дополнительно в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли этилацетат и воду, и целевой продукт извлекали в органическом слое. Водный слой экстрагировали с этилацетатом, и объединенный органический слой промывали водой. Органический слой концентрировали под давлением восстановления. К полученному остатку добавляли толуол (248 мл), и смесь концентрировали под 20 давлением восстановления. (Указанную выше процедуру экстракции повторяли дважды). К полученному остатку добавляли воду (248 мл) по каплям. Осажденный кристалл собирали на фильтре и сушили для получения соединения 78 (32,8 г).

[0173] Стадия (iii): получение 1-[6-(бензилокси)-1Н-бензимидазол-1-ил]-2-метилпропан-2-ола (соединение 79)

25 В раствор соединения 78 (0,5 г) в метаноле (7,9 мл) добавляли триметилортогофомиат (4,37 мл), муравьиную кислоту (0,6 мл) и цинк (0,52 г), и смесь встряхивали, нагревая при 70°C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали под давлением восстановления. В остаток добавляли водный раствор соли Rochelle (30 мл) и этилацетат (30 мл), и целевой продукт извлекали в органическом 30 слое. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным натрия сульфатом, а затем концентрировали под давлением восстановления для получения соединения 79 (0,45 г).

[0174] Стадия (iv): получение 1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-бензимидазол-6-ола (соединение 80)

35 В раствор соединения 79 (0,5 г) в метаноле (5,6 мл) при комнатной температуре добавляли 10% палладированный уголь (50% содержание воды, 0,1 г), и смесь встряхивали в атмосфере водорода в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали под давлением восстановления. К полученному остатку добавляли этилацетат/гексан, и смесь промывали в супензии при комнатной 40 температуре. Полученные кристаллы собирали на фильтре и сушили для получения соединения 80 (0,32 г).

[0175] Стадия (v): получение 2-метил-1-(6-фенокси-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ола (соединение 13)

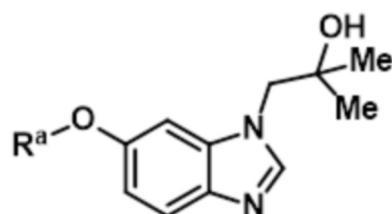
45 Реакционную смесь соединения 80 (0,10 г), фенилбороновой кислоты (0,118 г), меди ацетата (0,132 г), триэтиламина (0,198 мл) и хлорформа (2,5 мл) встряхивали при 35°C в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный аммония хлорид и этилацетат, и целевой продукт извлекали в органическом слое. Органический слой сушили над безводным натрия сульфатом и концентрировали под давлением

восстановления, а затем остаток очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (элюят: хлорформ/метанол=98/2) для получения соединения 13 (0,013 г).

<sup>5</sup> <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6) δ: 1,06 (6H, s), 4,08 (2H, s), 4,73 (1H, s), 6,87-6,94 (3H, m), 7,05 (1H, m), 7,33 (2H, m), 7,42 (1H, m), 7,62 (1H, m), 8,09 (1H, s).

<sup>5</sup> [0176] Примеры 14-27:

Примеры 14-27, показанные в следующей таблице, получали согласно способу примера 13 путем использования каждого соответствующего исходного материала.



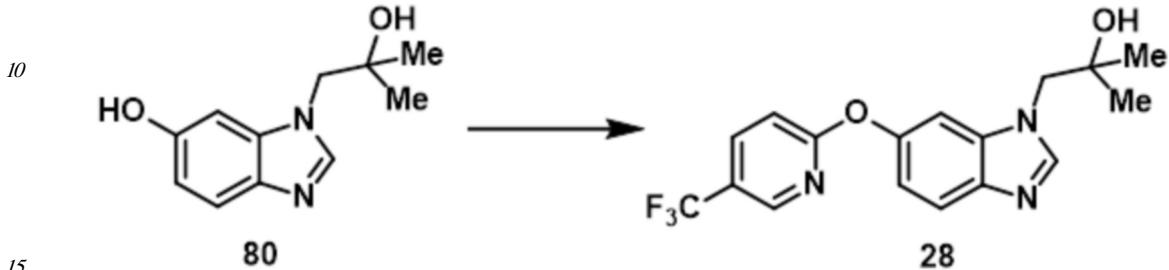
[Таблица 2]

<sup>15</sup>

Пример	R <sup>a</sup> -	Спектральные данные
14		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d6) δ: 1,06 (6H, s), 2,25 (3H, s), 4,07 (2H, s), 4,72 (1H, s), 6,84 (3H, m), 7,13 (2H, m), 7,36 (1H, m), 7,60 (1H, m), 8,07 (1H, s).
15		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d6) δ: 1,14 (6H, s), 4,11 (2H, s), 4,73 (1H, s), 6,95-7,08 (3H, m), 7,53 (1H, m), 7,68 (3H, m), 8,13 (1H, s).
16		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,27 (6H, s), 4,12 (2H, s), 6,66 (1H, dt, J=10,4, 2,4 Hz), 6,72-6,79 (2H, m), 7,03 (1H, dd, J=8,9, 2,1 Hz), 7,13 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,21-7,27 (1H, m), 7,76 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,34 (1H, s).
17		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,28 (6H, s), 4,16 (2H, s), 6,42-6,54 (3H, m), 7,06 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Hz), 7,17 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,82 (1H, d, J=9,2 Hz), 8,48 (1H, s).
18		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,27 (6H, s), 4,13 (2H, s), 6,66-6,71 (1H, m), 6,77-6,82 (1H, m), 7,00 (1H, dd, J=8,9, 2,1 Hz), 7,06-7,13 (2H, m), 7,77 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,39 (1H, s).
19		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,27 (6H, s), 3,03 (3H, s), 4,12 (2H, s), 7,01-7,06 (3H, m), 7,17-7,26 (1H, m), 7,79 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,85 (2H, d, J=8,5 Hz), 8,28 (1H, s).
20		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d6) δ: 1,07 (6H, s), 4,09 (2H, s), 4,73 (1H, s), 6,89-6,96 (3H, m), 7,37 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,64 (1H, m), 8,11 (1H, s).
21		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,20 (6H, s), 3,73 (3H, s), 3,96 (2H, s), 6,78-6,82 (2H, m), 6,85-6,90 (3H, m), 6,92 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,56 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,93 (1H, s).
22		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,26 (6H, s), 4,08 (2H, s), 6,93-7,00 (3H, m), 7,09-7,16 (3H, m), 7,73 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,17 (1H, s).
23		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,28 (6H, s), 4,13 (2H, s), 6,96-6,99 (2H, m), 7,03 (1H, dd, J=8,9, 2,1 Hz), 7,18 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,55-7,59 (2H, m), 7,81 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,33 (1H, s).
24		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d6) δ: 1,06 (6H, s), 2,42 (3H, s), 4,08 (2H, s), 4,72 (1H, s), 6,90 (1H, m), 7,23 (2H, m), 7,42 (1H, m), 7,63 (1H, m), 8,09 (1H, s), 8,20 (1H, m).
25		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d6) δ: 1,07 (6H, s), 4,11 (2H, s), 4,73 (1H, s), 7,04 (1H, m), 7,44 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,71 (1H, m), 7,85 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,52 (1H, m).

26		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6) $\delta$ : 1,07 (6H, s), 2,22 (3H, s), 4,09 (2H, s), 4,72 (1H, s), 6,85-6,91 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,59-7,65 (2H, m), 7,94 (1H, m), 8,09 (1H, s).
27		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1,25 (6H, s), 1,74 (1H, s), 4,04 (2H, s), 6,96-6,97 (1H, m), 7,11-7,12 (1H, m), 7,22-7,22 (2H, m), 7,73-7,75 (1H, m), 7,96-7,97 (1H, m), 8,11-8,11 (1H, m).

[0177] Пример 28: получение 2-метил-1-(6-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ола (соединение 28)



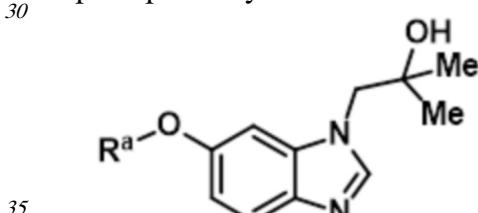
Реакционную смесь соединения 80 (1,34 г), 2-фтор-5-(трифторметил)пиридина (1,40 г), цезия карбоната (3,18 г) и ацетонитрила (22 мл) встряхивали при 60°C в течение 4 часов. В реакционную смесь добавляли воду и этилацетат, и целевой продукт извлекали в органическом слое. Органический слой сушили над безводным натрия сульфатом и концентрировали под давлением восстановления, а затем остаток очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (элюат: хлорформ/метанол=95/5) для получения соединения 28 (1,78 г).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6) δ: 1,07 (6H, s), 4,11 (2H, s), 4,73 (1H, s), 7,00 (1H, m), 7,18 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,66 (1H, m), 8,13 (1H, s), 8,20 (1H, m), 8,54 (1H, m).

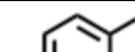
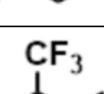
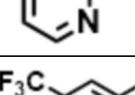
XRD ;  $2\theta = 9,1, 12,9, 13,7, 17,5, 18,0, 18,1, 20,5, 20,8, 21,2, 21,8, 22,3, 23,2, 23,8, 24,6, 24,9, 26,9, 27,3, 28,2, 30,2, 32,5$

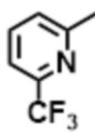
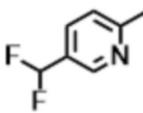
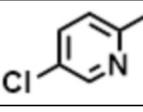
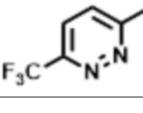
[0178] Примеры 29-42:

Примеры 29-42, показанные в следующей таблице, получали согласно способу примера 28 путем использования каждого соответствующего исходного материала.

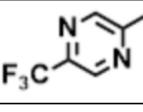
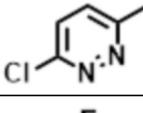
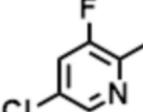
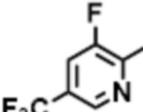
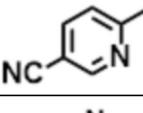
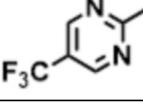
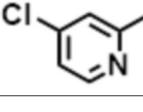


[Таблица 3]

Пример	R <sup>a-</sup>	Спектральные данные
29		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,22 (6H, s), 4,00 (2H, s), 6,82 (1H, dd, J=9,2, 3,7 Hz), 6,94 (1H, dd, J=8,9, 2,1 Hz), 7,17 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,33-7,38 (1H, m), 7,65 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,89 (1H, s), 7,92 (1H, d, J=3,1 Hz).
30		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,28 (6H, s), 1,65 (1H, s), 4,08 (2H, s), 7,04-7,08 (2H, m), 7,29 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,79 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,97-7,99 (2H, m), 8,24 (1H, dd, J=4,9, 1,8 Hz).
31		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,28 (6H, s), 1,75 (1H, s), 4,07 (2H, s), 7,04 (1H, dd, J=8,9, 2,1 Hz), 7,13 (1H, s), 7,17 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,26 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,79 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,97 (1H, s), 8,29 (1H, d, J=5,5 Hz).

32		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,28 (6H, s), 1,69 (1H, s), 4,07 (2H, s), 7,03-7,05 (2H, m), 7,35-7,36 (2H, m), 7,75-7,82 (2H, m), 7,98 (1H, s).
33		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,28 (6H, s), 1,95 (1H, s), 4,07 (2H, s), 6,63 (1H, t, J=55,8 Hz), 6,97-7,04 (2H, m), 7,26 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,77 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,82 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,95 (1H, s), 8,24 (1H, s).
34		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,28 (6H, s), 1,81 (1H, s), 4,06 (2H, s), 6,86 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,02 (1H, dd, J=9,2, 1,8 Hz), 7,23 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,60-7,63 (1H, m), 7,76 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,95 (1H, s), 8,08 (1H, d, J=2,4 Hz).
35		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,28 (6H, s), 1,63 (1H, s), 4,08 (2H, s), 7,10 (1H, dd, J=8,5, 2,1 Hz), 7,30 (1H, d, J=9,8 Hz), 7,39 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,78 (1H, d, J=9,8 Hz), 7,82 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,98 (1H, s).

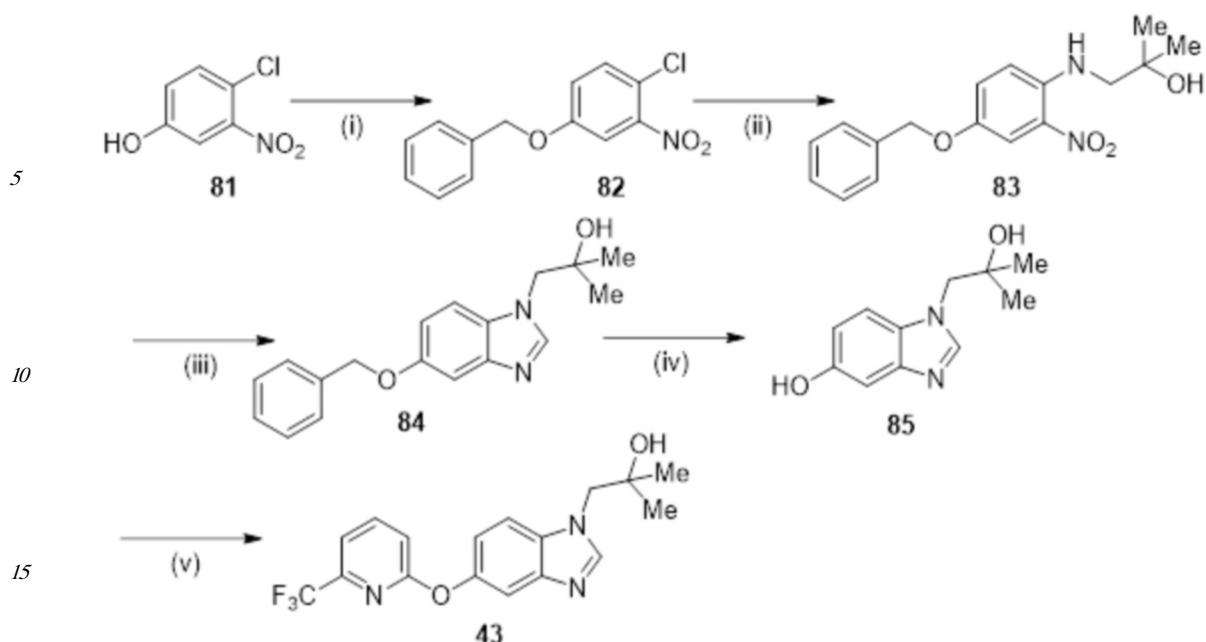
[0179] [Таблица 4]

Пример	R <sup>a-</sup>	Спектральные данные
36		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,29 (6H, s), 1,66 (1H, s), 4,08 (2H, s), 7,06 (1H, dd, J=8,9, 2,1 Hz), 7,30 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,82 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,99 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,49 (1H, s).
37		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,26 (6H, s), 2,05 (1H, s), 4,03 (2H, s), 7,06 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Hz), 7,15 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,35 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,47 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,76 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,93 (1H, s).
38		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,28 (6H, s), 1,82 (1H, s), 4,07 (2H, s), 7,03-7,06 (1H, m), 7,27-7,27 (1H, m), 7,49-7,51 (1H, m), 7,75-7,77 (1H, m), 7,83-7,83 (1H, m), 7,95 (1H, s).
39		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,29 (6H, s), 1,68 (1H, s), 4,08 (2H, s), 7,07 (1H, dd, J=8,9, 2,1 Hz), 7,31 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,68 (1H, dd, J=9,5, 2,1 Hz), 7,80 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,98 (1H, s), 8,13 (1H, d, J=2,4 Hz).
40		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,28 (6H, s), 1,81 (1H, s), 4,07 (2H, s), 7,00-7,03 (2H, m), 7,26 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,79 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,90 (1H, dd, J=8,7, 2,3 Hz), 7,97 (1H, s), 8,42-8,43 (1H, m).
41		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,29 (6H, s), 1,71 (1H, s), 4,08 (2H, s), 7,08 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Hz), 7,31 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,81 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,99 (1H, s), 8,77 (2H, s).
42		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,28 (6H, s), 1,70 (1H, s), 4,08 (2H, s), 6,77-6,78 (2H, m), 6,98-7,00 (1H, m), 7,19 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,80 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,01 (1H, s), 8,19 (1H, d, J=5,5 Hz).

[0180] Пример 43: получение 2-метил-1-(5-{{[6-(трифторометил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ола (соединение 43)

40

45



[0181] Стадия (i): получение 4-(бензилокси)-1-хлор-2-нитробензола (соединение 82)

В атмосфере азота калия карбонат (5,97 г) и бензила бромид (5,91 г) добавляли в раствор соединения 81 (5 г) в DMF (56 мл) при комнатной температуре, а затем смесь встряхивали в течение 3 часов. В реакционную смесь добавляли этилацетат и воду, и целевой продукт извлекали в органическом слое. Органический слой промывали рассолом, и сушили над безводным натрия сульфатом. После концентрирования органического слоя под давлением восстановления, остаток очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (элюат: гексан/этилацетат=90/10) для получения соединения 82 (7,52 г).

[0182] Стадия (ii): получение 1-{[4-(бензилокси)-2-нитрофенил]амино}-2-метилпропан-2-ола (соединение 83)

В атмосфере азота дизопропилэтиламин (5,53 г) и 1-амино-2-метилпропан-2-ол (3,05 г) добавляли в раствор соединения 82 (7,52 г) в NMP (30 мл) при комнатной температуре, и смесь встряхивали при 100°C в течение 1 часа, а затем при 150°C в течение 1 часа. Реакционную смесь оставляли охлаждаться при комнатной температуре, и дизопропилэтиламин (5,53 г) и калия флюорид (1,99 г) добавляли в нее при комнатной температуре. Смесь встряхивали при 150°C в течение 1 часа, а затем при 200°C в течение 40 часов. В реакционную смесь добавляли этилацетат и воду, и целевой продукт извлекали в органическом слое. Органический слой промывали рассолом, и сушили над безводным натрия сульфатом. После концентрирования органического слоя под давлением восстановления, остаток очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (элюат: гексан/этилацетат=60/40) для получения соединения 83 (5,3 г).

[0183] Стадия (iii): получение 1-[5-(бензилокси)-1H-бензимидазол-1-ил]-2-метилпропан-2-ола (соединение 84)

В раствор соединения 83 (5,3 г) в метаноле (85 мл) добавляли триметилортормиат (44,4 г), муравьиную кислоту (7,71 г) и цинк (5,48 г), и смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через целик, и фильтрат концентрировали под давлением восстановления. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (элюат: хлорформ/метанол=95/5) для получения соединения 84 (2,68 г).

[0184] Стадия (iv): получение 1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензимидазол-5-ола

## (соединение 85)

В раствор соединения 84 (2,68 г) в метаноле (45 мл) добавляли 10% палладированный уголь (50% содержание воды, 0,53 г), и смесь встряхивали в атмосфере водорода в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат

5 концентрировали под давлением восстановления. К полученному остатку добавляли этилацетат, и смесь промывали в суспензии при комнатной температуре. Полученные кристаллы собирали на фильтре и сушили для получения соединения 85 (1,58 г).

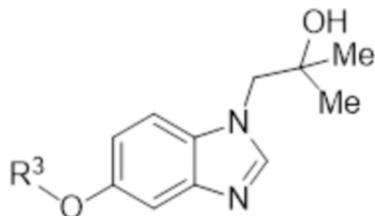
[0185] Стадия (v): получение 2-метил-1-(5-{{[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1H-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ола (соединение 43)

10 В атмосфере азота 2-фтор-6-(трифторметил)пиридин (0,048 г) и цезия карбонат (0,118 г) добавляли в раствор соединения 85 (0,05 г) в NMP (1 мл) при комнатной температуре, и смесь встряхивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь непосредственно очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (элюят: хлорформ/метанол=95/5) для получения соединения 43 (0,064 г).

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,31 (6H, s), 1,83 (1H, br s), 4,14 (2H, s), 6,98 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,13 (1H, dd, J=8,7, 2,3 Hz), 7,35 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,45 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,56 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,78 (1H, t, J=8,0 Hz), 8,07 (1H, s).

[0186] Примеры 44-54:

20 Примеры 44-54, показанные в следующей таблице, получали согласно способу примера 43 путем использования каждого соответствующего исходного материала.



[Таблица 5]

Пример	R <sup>3</sup> -	Спектральные данные
30 44		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,31 (6H, s), 1,81 (1H, br s), 4,14 (2H, s), 7,00 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,10 (1H, dd, J=8,9, 2,1 Hz), 7,48 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,56 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,87 (1H, dd, J=8,7, 2,7 Hz), 8,08 (1H, s), 8,40-8,42 (1H, m).
35 45		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,31 (6H, s), 1,86 (1H, br s), 4,13 (2H, s), 7,10 (1H, dd, J=8,7, 2,3 Hz), 7,14 (1H, s), 7,16 (1H, d, J=5,0 Hz), 7,47 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,55 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,02 (1H, s), 8,29 (1H, d, J=5,0 Hz).
40 46		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,30 (6H, s), 1,81 (1H, br s), 4,12 (2H, s), 7,05 (1H, dd, J=7,3, 5,0 Hz), 7,12 (1H, dd, J=8,7, 2,3 Hz), 7,46 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,57 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,98 (1H, dd, J=8,0, 1,6 Hz), 8,02 (1H, s), 8,25 (1H, dd, J=5,0, 1,4 Hz).
45 47		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,30 (6H, s), 1,86 (1H, br s), 4,11 (2H, s), 6,87-6,90 (1H, m), 6,95 (1H, ddd, J=7,3, 5,0, 0,9 Hz), 7,10 (1H, dd, J=8,7, 2,3 Hz), 7,44 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,53 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,65 (1H, ddd, J=8,8, 6,7, 1,5 Hz), 8,00 (1H, s), 8,16 (1H, dt, J=5,0, 1,1 Hz).
48		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,30 (6H, s), 1,80 (1H, br s), 1,80 (0H, s), 4,12 (2H, s), 6,88 (1H, dd, J=9,1, 3,7 Hz), 7,09 (1H, dd, J=8,7, 2,3 Hz), 7,38-7,46 (2H, m), 7,51 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,99 (1H, d, J=2,7 Hz), 8,03 (1H, s).

49		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,30 (6H, s), 1,72 (1H, br s), 4,15 (2H, s), 6,87 (1H, d, J=9,1 Hz), 7,11 (1H, dd, J=8,7, 2,3 Hz), 7,47 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,55 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,62 (1H, dd, J=8,7, 2,7 Hz), 8,08-8,09 (1H, m), 8,17 (1H, br s).
50		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,27 (6H, s), 1,88 (1H, br s), 4,12 (2H, s), 7,15 (1H, dd, J=8,7, 2,3 Hz), 7,32 (1H, d, J=9,1 Hz), 7,48 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,59 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,79 (1H, d, J=9,1 Hz), 7,96 (1H, s).
51		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,31 (6H, s), 1,76 (1H, br s), 4,15 (2H, s), 7,11 (1H, dd, J=9,1, 2,3 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,60 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,12 (1H, s), 8,40 (1H, d, J=0,9 Hz), 8,50 (1H, d, J=0,9 Hz).
52		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,31 (6H, s), 1,77 (1H, br s), 4,15 (2H, s), 7,14 (1H, dd, J=8,7, 2,3 Hz), 7,51 (1H, d, J=9,1 Hz), 7,61 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,11 (1H, s), 8,77 (2H, d, J=0,9 Hz).
53		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,31 (6H, s), 1,70 (1H, br s), 4,16 (2H, s), 7,14 (1H, dd, J=8,9, 2,1 Hz), 7,50 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,62 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,67 (1H, dd, J=9,5, 2,1 Hz), 8,14 (1H, s), 8,15 (1H, s).
54		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,31 (6H, s), 1,70 (1H, br s), 4,15 (2H, s), 7,13 (1H, dd, J=8,7, 2,3 Hz), 7,46-7,52 (2H, m), 7,58 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,84 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,16 (1H, s).

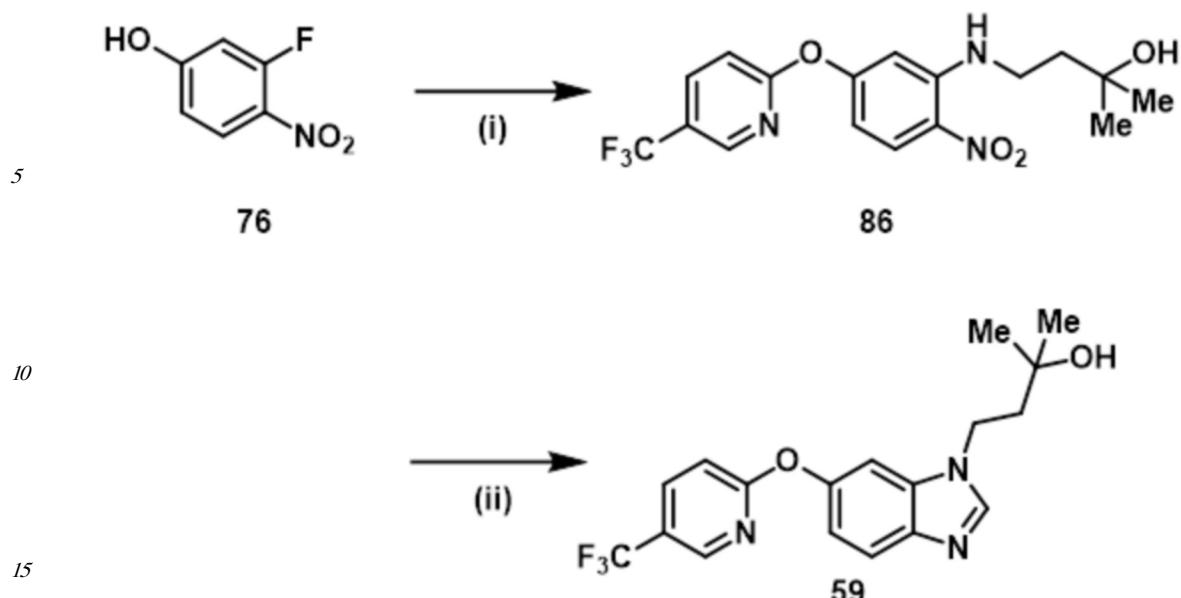
## [0187] Примеры 55-58:

Примеры 55-58, показанные в следующей таблице, получали согласно способу примера 59 путем использования каждого соответствующего исходного материала.

[Таблица 6]

Пример	Химическая структура	Спектральные данные
25 55		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,48 (2H, d, J=11,6 Hz), 1,75-1,83 (2H, m), 2,69 (1H, br s), 3,72 (2H, td, J=11,6, 1,8 Hz), 3,80 (2H, td, J=5,8, 3,7 Hz), 4,09 (2H, s), 6,98-7,02 (2H, m), 7,27 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,69 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,89 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Hz), 7,89 (1H, s), 8,38 (1H, s).
30 56		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,39 (1H, br s), 4,51 (2H, s), 4,56 (2H, d, J=7,9 Hz), 4,63 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,00 (2H, td, J=8,2, 5,9 Hz), 7,36 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,66 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,89 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Hz), 7,94 (1H, s), 8,38 (1H, s).
35 57		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,83 (2H, dd, J=6,6, 5,7 Hz), 1,04 (2H, t, J=6,2 Hz), 1,59 (3H, br s), 4,20 (2H, s), 6,87 (1H, dd, J=8,7, 2,3 Hz), 7,00 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,21 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,44 (1H, d, J=9,1 Hz), 7,86-7,89 (2H, m), 8,39 (1H, t, J=0,9 Hz).
40 58		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,63-1,73 (1H, m), 1,84-1,92 (1H, m), 2,06 (2H, q, J=10,6 Hz), 2,17 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,22 (2H, s), 6,99-7,03 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,75 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,88 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 8,02 (1H, s), 8,40 (1H, s).

## [0188] Пример 59: получение 2-метил-4-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)бутан-2-ола (соединение 59)



[0189] Стадия (i): получение 2-метил-4-[(2-нитро-5-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}фенил)амино]бутан-2-ола (соединение 86)

В раствор соединения 76 (0,35 г) в NMP (7,5 мл) при комнатной температуре добавляли дизопропилэтиламин (1,01 г). В смесь добавляли 4-амино-2-метилбутан-2-ол гидрохлорид (0,37 г), и реакционный раствор нагревали до 110°C и встряхивали в течение 3,5 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. В реакционный раствор добавляли цезия карбонат (0,95 г) и 2-фтор-5-(трифторметил)пиридин (0,42 г), и реакционный раствор нагревали до 110°C и встряхивали в течение 4 часов.

Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, в него добавляли этилацетат и воду, и целевой продукт извлекали в органическом слое. Водный слой экстрагировали с этилацетатом, и объединенный органический слой промывали водой. Органический слой концентрировали под давлением восстановления, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (элюат: гексан/этилацетат=65/35) для получения соединения 86 (0,6 г).

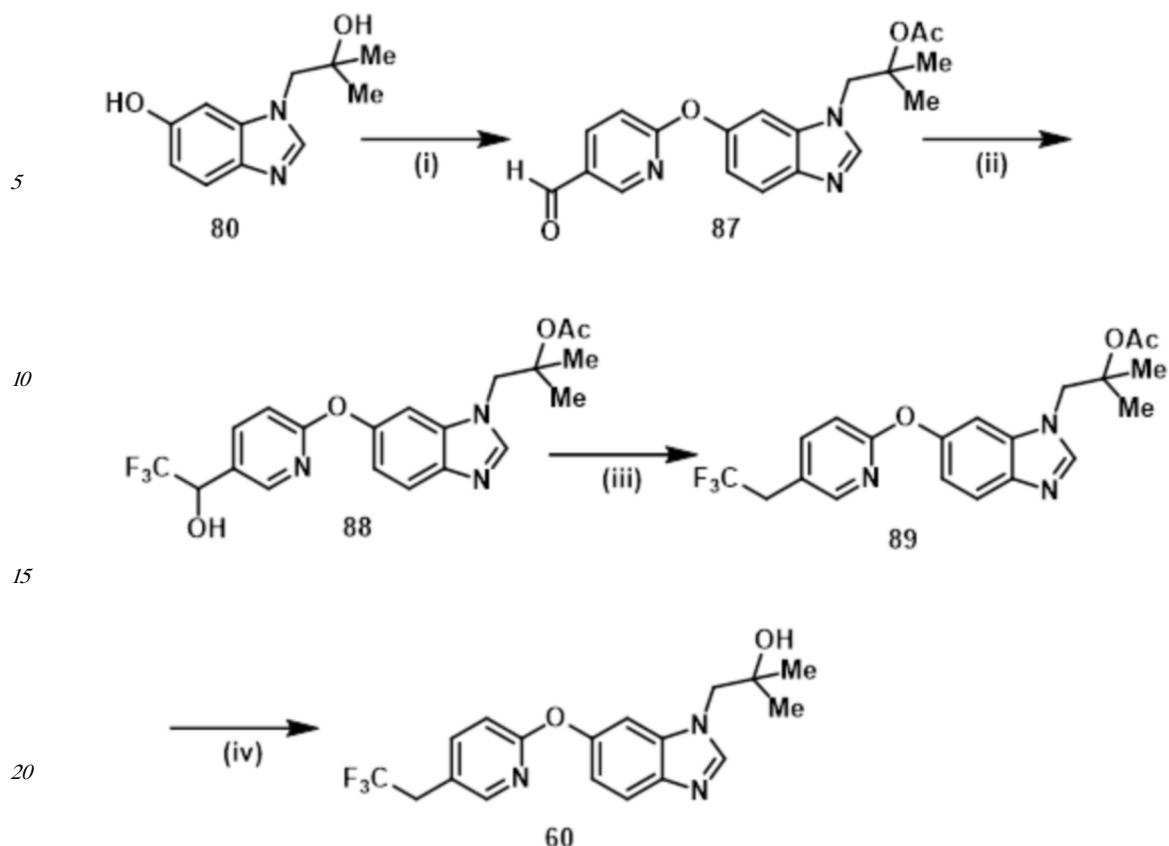
[0190] Стадия (ii): получение 2-метил-4-(6-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)бутан-2-ола (соединение 59)

В раствор соединения 86 (0,6 г) в метаноле (7,8 мл) добавляли триметилортогофриат (4,26 мл), муравьиную кислоту (0,6 мл) и цинк (0,51 г), и смесь встряхивали, нагревая при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через целин, и фильтрат концентрировали под давлением восстановления. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии с аминосиликагелем (элюат: хлорформ/метанол=93/7) для получения соединения 59 (0,23 г).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,31 (6H, s), 2,01-2,05 (2H, m), 4,30-4,34 (2H, m), 7,02 (1H, d, J=8,7

Hz), 7,06 (1H, dd, J=8,7, 2,3 Hz), 7,23 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,82 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,89 (1H, dd, J=8,7, 2,7 Hz), 8,04 (1H, s), 8,42-8,42 (1H, m).

[0191] Пример 60: получение 2-метил-1-(6-{[5-(2,2,2-трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ола (соединение 60)



[0192] Стадия (i): получение 1-{6-[(5-формилпиридин-2-ил)окси]-1Н-бензимидазол-1-ил}-2-метилпропан-2-ил ацетата (соединение 87)

В раствор соединения 80 (0,103 г) в DMF (1 мл) добавляли 6-хлорникотинальдегид (85 мг) и цезия карбонат (326 мг), и смесь нагревали при 110°C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали, и в фильтрат добавляли DMAP (92 мг) и уксусный ангидрид (0,142 мл). Смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 3 дней. В реакционную смесь добавляли воду и этилацетат:гексан=2:1 (о/о), и целевой продукт извлекали в органическом слое (указанную выше процедуру экстракции повторяли три раза). Органический слой концентрировали под давлением восстановления, а затем остаток очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (элюат: хлорформ/метанол=95/5) для получения соединения 87 (130 мг).

[0193] Стадия (ii): получение 2-метил-1-{6-[(5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)окси]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ил ацетата (соединение 88)

В раствор соединения 87 (0,13 г) и триметил(трифторметил)силана (0,163 мл) в DMF (3,7 мл) добавляли калия карбонат (0,025 г) и цезия флюорид (0,056 г), и смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли другой триметил(трифторметил)силан (0,075 мл), и реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре дополнительно в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли воду и этилацетат:гексан=2:1 (о/о), и целевой продукт извлекали в органическом слое (указанную выше процедуру экстракции повторяли три раза). Органический слой концентрировали под давлением восстановления, а затем остаток очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (элюат:хлорформ/метанол=95/5) для получения соединения 88 (0,106 г).

[0194] Стадия (iii): получение 2-метил-1-{6-[(5-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-2-ил)окси]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ил ацетата (соединение 89)

Раствор соединения 88 (0,1 г) и тиокарбонилдимидазола (0,051 г) в сухом THF (2

мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. После того, как реакционную смесь оставляли, позволяя охлаждаться при комнатной температуре, реакционную смесь концентрировали под давлением восстановления. В остаток добавляли этилацетат и воду, и целевой продукт извлекали в органическом слое.

- 5 Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным натрием сульфатом, а затем концентрировали под давлением восстановления. Полученный остаток растворяли в сухом толуоле (2 мл) в атмосфере азота, а затем в него добавляли азобisisобутиронитрил (0,008 г) и три-*n*-бутилтингидрид (0,137 г). Смесь встряхивали при 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали под давлением восстановления, а затем остаток очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (элюат:хлорформ/метанол=95/5) для получения соединения 89 (0,076 мг).
- 10 [0195] Стадия (iv): получение 2-метил-1-(6-{{[5-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ола (соединение 60)

15 В раствор соединения 89 (0,076 мг) в метаноле (2 мл) добавляли калия карбонат (100 мг), и смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под давлением восстановления. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (элюат:хлорформ/метанол=95/5) для получения соединения 60 (0,055 г).

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,22 (6H, s), 3,21-3,29 (2H, m), 4,01 (2H, s), 6,84 (6H, s), 6,94-6,99 (1H, m), 7,21 (2H, s), 7,56 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,69 (1H, dd, J=8,7, 2,3 Hz), 7,88 (1H, s), 7,98 (1H, s).

25 [0196] Примеры 90-115:

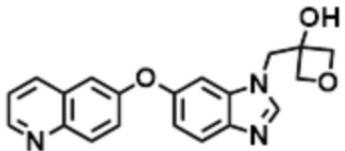
Примеры 90-115, показанные в следующей таблице, получали согласно способу примера 1 путем использования каждого соответствующего исходного материала.

25 [Таблица 7]

Пример	Химическая структура	Спектральные данные
30 90		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,54 (2H, s), 4,58 (4H, dd, J=55,5, 7,9 Hz), 6,93-7,05 (5H, m), 7,14 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,64 (1H, d, J=9,2 Hz), 8,27 (1H, d, J=4,3 Hz).
35 91		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,55 (2H, s), 4,58 (4H, dd, J=53,1, 7,9 Hz), 6,89-6,91 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J=9,2, 2,4 Hz), 7,19 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,26-7,28 (2H, m), 7,65 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,26 (1H, s).
40 92		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,32 (3H, s), 4,52 (2H, s), 4,58 (4H, dd, J=55,5, 7,9 Hz), 6,87-6,89 (2H, m), 6,98 (1H, dd, J=8,9, 2,1 Hz), 7,12-7,13 (3H, m), 7,60 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,21 (1H, s).
45 93		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,50 (2H, s), 4,59 (4H, dd, J=27,4, 8,2 Hz), 6,95-7,00 (3H, m), 7,24-7,25 (1H, m), 7,53 (2H, d, J=9,1 Hz), 7,64 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,96 (1H, s).
45 94		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,57 (2H, s), 4,59 (4H, dd, J=52,5, 7,9 Hz), 6,94-7,02 (3H, m), 7,16 (2H, m), 7,23 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,68 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,31 (1H, s). XRD ; 2θ=7,7, 11,5, 15,4, 17,4, 17,8, 19,3, 21,2, 21,9, 22,5, 23,1, 23,5, 25,6, 26,1, 27,0, 31,0, 32,3, 33,2, 35,0, 36,0, 39,0

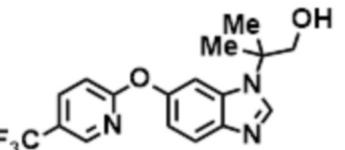
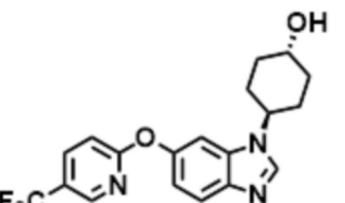
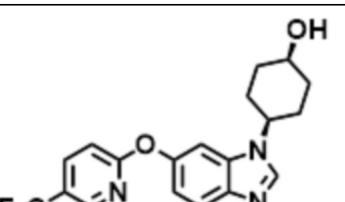
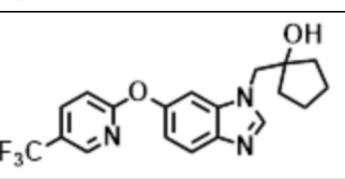
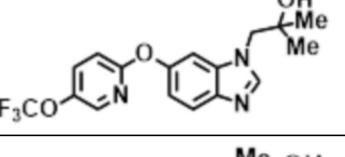
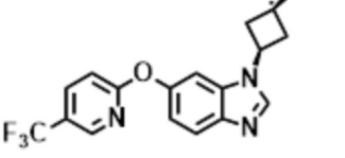
5	95		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,58 (2H, s), 4,59 (4H, dd, J=54,3, 7,3 Hz), 6,66 (1H, dd, J=10,4, 2,4 Hz), 6,75-6,79 (2H, m), 7,03 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,25-7,27 (2H, m), 7,68 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,32 (1H, s).
10	96		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,58 (4H, dd, J=58,0, 7,9 Hz), 4,65 (2H, s), 7,11 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Hz), 7,34 (1H, dd, J=8,9, 2,7 Hz), 7,36 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,63 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,83 (1H, d, J=9,2 Hz), 8,44 (1H, d, J=3,1 Hz), 8,60 (1H, s).
15	97		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,29 (6H, s), 1,99-2,01 (2H, m), 4,28 (2H, t, J=7,6 Hz), 6,94-6,96 (3H, m), 7,08 (1H, s), 7,15 (2H, m), 7,74 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,97 (1H, s).
20	98		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,30 (6H, s), 2,02 (2H, d, J=13,4 Hz), 4,27-4,30 (2H, br m), 6,66-6,72 (3H, m), 6,99 (1H, d, J=6,1 Hz), 7,10 (1H, s), 7,24 (1H, s), 7,74 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,95 (1H, s).
25	99		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,29 (6H, s), 2,00 (2H, t, J=7,9 Hz), 2,31 (3H, s), 4,28 (2H, dd, J=8,9, 7,0 Hz), 6,89 (2H, m), 6,99 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,05 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,11 (2H, m), 7,72 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,12 (1H, s).
30	100		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,29 (6H, s), 2,00 (2H, t, J=7,9 Hz), 4,28 (2H, m), 6,93-7,03 (6H, m), 7,73 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,07 (1H, s).
35	101		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,30 (6H, s), 1,99-2,03 (2H, m), 4,28-4,32 (2H, m), 6,90-6,91 (2H, m), 6,98 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Hz), 7,07 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,26-7,27 (2H, m), 7,75 (1H, d, J=9,2 Hz), 8,12 (1H, br s). XRD ; 2θ=7,7, 15,3, 16,2, 16,4, 17,0, 18,9, 20,2, 20,3, 20,9, 21,2, 23,7, 24,4, 25,4, 27,5, 28,3, 28,6, 29,0, 31,0, 32,0, 34,5
40	102		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,26 (6H, s), 1,97-2,01 (2H, m), 4,28-4,32 (2H, m), 6,96-7,01 (3H, m), 7,10 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,51 (2H, m), 7,77 (1H, d, J=9,2 Hz), 8,27-8,28 (1H, br m).
45	103		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,31 (6H, s), 2,02-2,08 (2H, m), 4,37 (2H, t, J=7,9 Hz), 7,07 (1H, dd, J=8,9, 2,1 Hz), 7,19 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,30 (1H, dd, J=8,9, 2,7 Hz), 7,61 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,86 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,40 (1H, s), 8,46 (1H, d, J=2,4 Hz).
	104		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,27 (6H, s), 3,27-3,35 (2H, m), 4,03 (2H, s), 6,90-6,97 (3H, m), 7,09 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,20 (2H, m), 7,67 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,92 (1H, s).

105		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,31 (2H, q, J=10,8 Hz), 4,48 (2H, s), 4,59 (4H, dd, J=27,2, 7,6 Hz), 6,91-6,97 (3H, m), 7,19-7,22 (3H, m), 7,60 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,93 (1H, s).
106		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d6) δ: 4,43 (4H, dd, J=37,5, 7,0 Hz), 4,51 (2H, s), 6,17 (1H, s), 6,91-6,94 (2H, m), 7,36 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Hz), 7,40 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,64 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,75 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,26 (1H, s).
107		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,08 (1H, s), 4,50 (2H, s), 4,60 (4H, dd, J=31,0, 7,8 Hz), 6,82 (1H, m), 6,93 (1H, m), 7,02 (1H, dd, 2,4, 2,4 Hz), 7,20 (1H, dd, J=2,1, 2,1 Hz), 7,34 (1H, dd, J=8,9, 2,1 Hz), 7,61 (1H, dd, J=8,9, 2,1 Hz), 7,94 (1H, d, J=2,4 Hz).
108		LCMS: T=0,782, m/z=399, 401
109		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,48 (2H, s), 4,58 (4H, dd, J=23,5, 7,6 Hz), 6,89-6,94 (2H, m), 7,03-7,06 (1H, m), 7,12 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,20 (1H, dd, J=10,4, 2,4 Hz), 7,58 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,91 (1H, s).
110		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,48 (2H, s), 4,57 (4H, dd, J=11,3, 7,6 Hz), 6,91 (3H, m), 7,07 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,20-7,23 (1H, m), 7,66 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,95 (1H, s).
111		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,19 (1H, br s), 4,51 (2H, s), 4,61 (4H, dd, J=33,0, 7,9 Hz), 6,81 (2H), 6,94 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Hz), 7,03 (1H, dd, J=1,8, 1,8 Hz), 7,22 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,61 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,95 (1H, s).
112		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,51 (2H, s), 4,57-4,59 (4H, m), 6,81 (1H, d, J=2,4 Hz), 6,96-7,02 (2H, m), 7,20 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,37 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,73 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,00 (1H, s).
113		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d6) δ: 1,33 (3H, s), 2,63-2,59 (2H, m), 2,54-2,50 (2H, m), 5,28 (1H, s), 7,00 (1H, dd, J=8,8, 2,4 Hz), 7,08 (2H, m), 7,54 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,69 (2H, m), 7,71 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,39 (1H, s).
114		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d6) δ: 4,38 (2H, d, J=6,8 Hz), 4,48 (2H, d, J=6,8 Hz), 4,51 (2H, s), 6,17 (1H, m), 6,97-7,00 (1H, m), 7,23 (1H, d, J=8,8, 2,4 Hz), 7,46 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,54 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,66 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,14 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,26 (1H, s), 9,39 (1H, s).

115		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d6) δ: 4,38 (2H, d, J=6,8 Hz), 4,48 (2H, d, J=6,8 Hz), 4,52 (2H, s), 6,18 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J=8,4, 2,4 Hz), 7,30 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,46 (1H, dd, J=8,0, 4,4 Hz), 7,53-7,57 (2H, m), 7,68-7,70 (1H, m), 8,01-8,04 (1H, m), 8,20-8,22 (1H, m), 8,28 (1H, s), 8,78 (1H, dd, J=2,0, 4,4 Hz).
-----	---	---

5 [0197] Примеры 116-121:

Примеры 116-121, показанные в следующей таблице, получали согласно способу примера 59 путем использования каждого соответствующего исходного материала.  
 [Таблица 8]

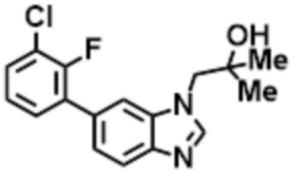
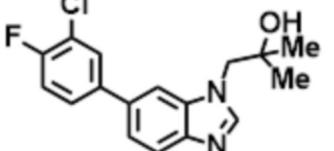
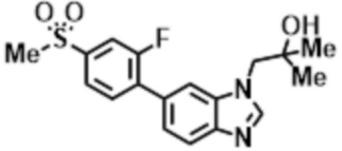
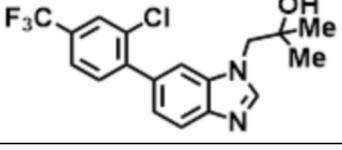
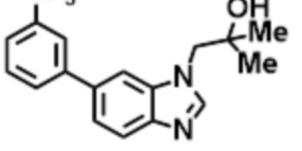
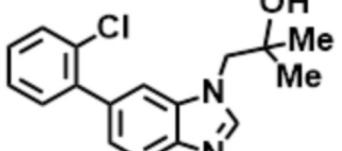
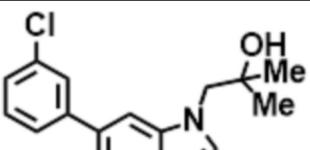
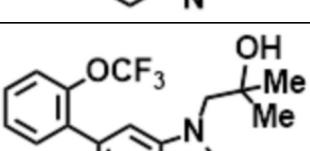
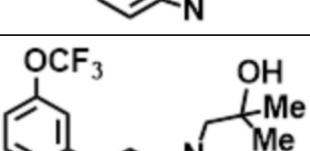
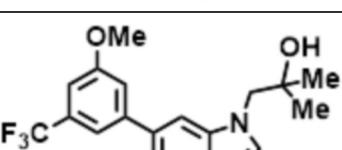
Пример	Химическая структура	Спектральные данные
116		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,73 (6H, s), 3,94 (2H, s), 7,00 (2H, m), 7,39 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,70 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,88 (1H, dd, J=8,9, 2,1 Hz), 7,97 (1H, s), 8,40 (1H, s).
117		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,43-1,54 (2H, m), 1,78-1,92 (2H, m), 2,11-2,22 (4H, m), 3,75 (1H, tt, J=10,7, 4,4 Hz), 4,11 (1H, tt, J=12,2, 3,8 Hz), 6,97 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,01 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Hz), 7,17 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,77 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,85 (1H, dd, J=8,9, 2,7 Hz), 7,99 (1H, s), 8,37 (1H, d, J=1,8 Hz).
118		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,46 (1H, d, J=2,4 Hz), 1,67-1,76 (2H, m), 1,95-2,03 (4H, m), 2,27-2,36 (2H, m), 4,12-4,19 (2H, m), 7,02 (2H, m), 7,22-7,24 (1H, m), 7,82 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,88 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Hz), 8,04 (1H, s), 8,42 (1H, s).
119		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,60-1,87 (8H, m), 4,21 (2H, s), 7,00 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,03 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Hz), 7,29 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,78 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,88 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Hz), 8,00 (1H, s), 8,40 (1H, s).
120		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,28 (6H, s), 1,61 (1H, s), 4,07 (2H, s), 6,94 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,04 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Hz), 7,25 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,53-7,57 (1H, m), 7,79 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,96 (1H, s), 8,07 (1H, d, J=3,1 Hz).
121		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d6) δ: 1,33 (3H, s), 2,59-2,64 (2H, m), 2,51-2,54 (2H, m), 5,28 (1H, s), 7,02-7,04 (1H, m), 7,20 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,56-7,57 (1H, m), 7,68 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,21 (1H, dd, J=2,4, 8,8 Hz), 8,38 (1H, s), 8,54-8,55 (1H, m).

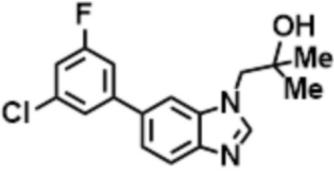
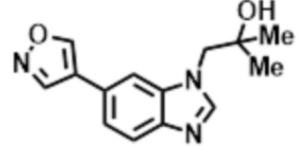
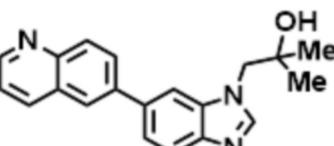
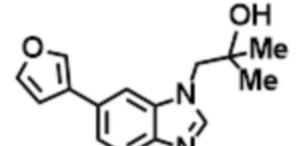
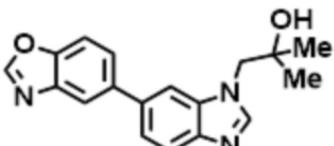
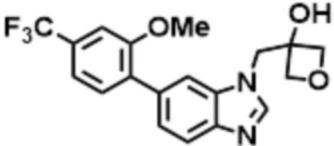
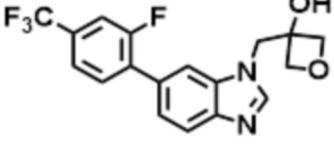
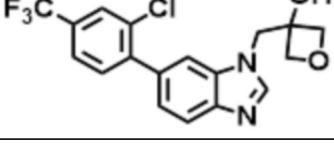
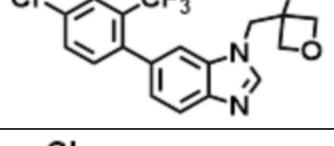
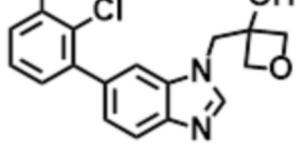
40 [0198] Примеры 122-174:

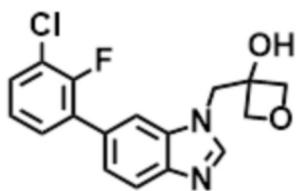
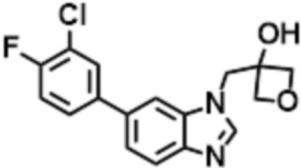
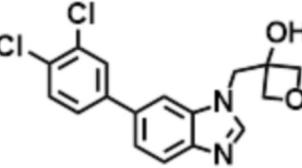
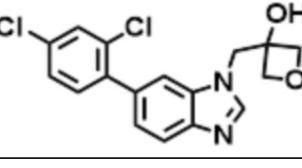
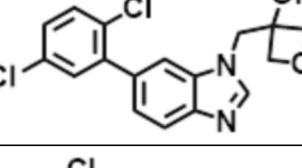
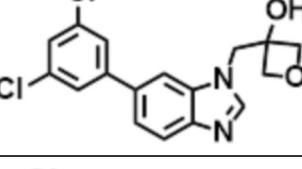
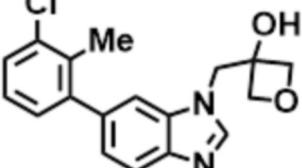
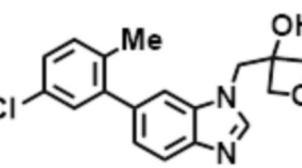
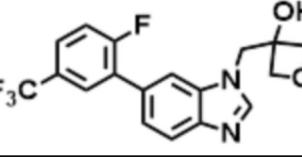
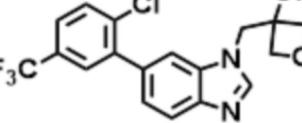
Примеры 122-174, показанные в следующей таблице, получали согласно способу примера 5 путем использования каждого соответствующего исходного материала.  
 [Таблица 9]

Пример	Химическая структура	Спектральные данные
--------	----------------------	---------------------



5	133		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,31 (6H, s), 1,82 (1H, s), 4,15 (2H, s), 7,14 (1H, m), 7,34-7,40 (3H, m), 7,62 (1H, s), 7,82 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,01 (1H, s).
10	134		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,32 (6H, s), 1,82 (1H, s), 4,16 (2H, s), 7,19 (1H, dd, J=8,9, 8,9 Hz), 7,39 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 7,42-7,47 (1H, m), 7,54 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,62 (1H, dd, J=6,7, 2,4 Hz), 7,80 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,99 (1H, s).
15	135		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,31 (6H, s), 1,79 (1H, br s), 3,10 (3H, s), 4,16 (2H, s), 7,42 (1H, m), 7,66-7,71 (2H, m), 7,77 (2H, m), 7,85 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,03 (1H, s).
20	136		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,30 (6H, s), 1,80 (1H, s), 4,12 (2H, s), 7,26-7,30 (1H, m), 7,47-7,58 (3H, m), 7,74 (1H, s), 7,79-7,84 (1H, m), 8,00-8,02 (1H, m).
25	137		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,32 (6H, s), 1,75 (1H, s), 4,18 (2H, s), 7,46-7,63 (4H, m), 7,78 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,83-7,85 (2H, m), 8,02 (1H, s).
30	138		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,30 (6H, s), 1,58 (1H, s), 4,13 (2H, s), 7,26-7,32 (3H, m), 7,36-7,39 (1H, m), 7,45-7,49 (1H, m), 7,51 (1H, s), 7,79 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,00 (1H, s).
35	139		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,32 (6H, s), 1,87 (1H, s), 4,16 (2H, s), 7,28-7,32 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,43-7,49 (2H, m), 7,59 (2H, s), 7,80 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,99 (1H, s).
40	140		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,30 (6H, s), 1,69 (1H, s), 4,13 (2H, s), 7,31-7,37 (4H, m), 7,45-7,49 (1H, m), 7,53 (1H, d, J=0,9 Hz), 7,81 (1H, d, J=8,2 Hz), 8,01 (1H, s).
45	141		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,32 (6H, s), 1,84 (1H, s), 4,17 (2H, s), 7,17-7,20 (1H, m), 7,42-7,47 (3H, m), 7,53 (1H, dd, J=7,9, 1,2 Hz), 7,59 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,82 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,00 (1H, s).
	142		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,32 (6H, s), 1,76 (1H, s), 3,90 (3H, s), 4,17 (2H, s), 7,09 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,46 (1H, dd, J=8,2, 1,5 Hz), 7,59 (1H, s), 7,82 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,01 (1H, s).

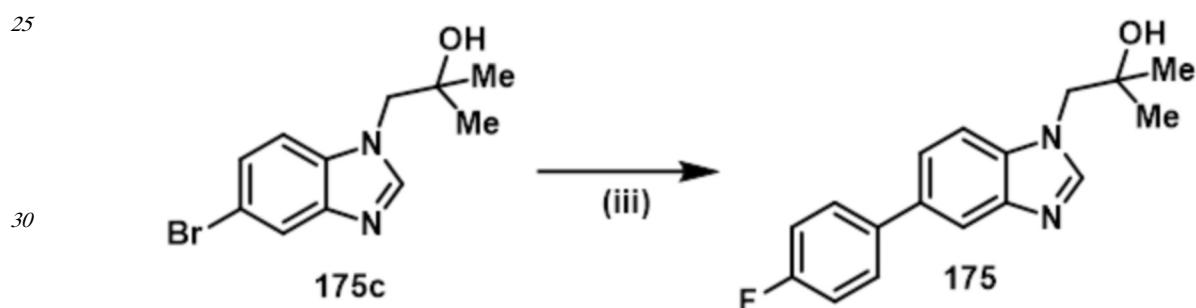
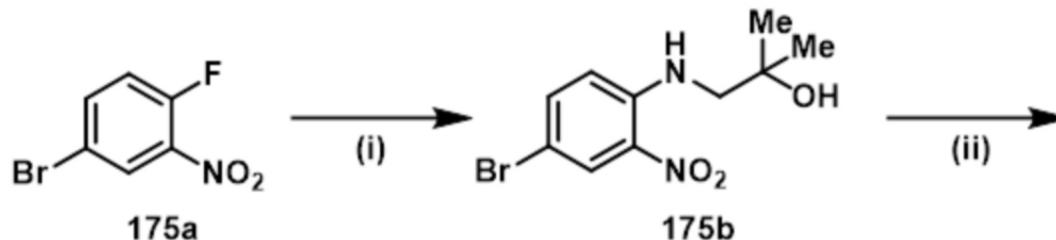
5	143		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,32 (6H, s), 1,74 (1H, s), 4,17 (2H, s), 7,05 (1H, ddd, J=8,2, 2,1, 2,1 Hz), 7,21 (1H, ddd, J=9,8, 1,8, 1,8 Hz), 7,39 (1H, dd, J=1,5, 1,5 Hz), 7,43 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 7,58 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,82 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,01 (1H, s).
10	144		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,12 (6H, s), 4,16 (2H, s), 4,80 (1H, s), 7,50 (1H, dd, J=8,4, 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,99-8,00 (1H, m), 8,13 (1H, s), 9,16 (1H, s), 9,40 (1H, s).
15	145		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,14 (6H, s), 4,25 (2H, s), 4,82 (1H, s), 7,54-7,57 (1H, m), 7,64-7,67 (1H, m), 7,75 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,10 (1H, d, J=9,2 Hz), 8,15-8,19 (3H, m), 8,29-8,30 (1H, m), 8,43 (1H, dd, J=8,8, 1,2 Hz), 8,88-8,89 (1H, m).
20	146		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,11 (6H, s), 4,16 (2H, s), 4,77 (1H, s), 6,99-7,00 (1H, m), 7,42-7,44 (1H, m), 7,58-7,61 (1H, m), 7,73-7,74 (1H, m), 7,87 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,14-8,15 (1H, m).
25	147		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,13 (6H, s), 4,23 (2H, s), 4,80 (1H, s), 7,54 (1H, dd, J=8,4, 2,0 Hz), 7,69 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,77-7,80 (1H, m), 7,85 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,05 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,12 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,14 (1H, s), 8,78 (1H, s).
30	148		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,84 (3H, s), 4,42 (2H, d, J=6,7 Hz), 4,54 (2H, d, J=6,7 Hz), 4,59 (2H, s), 6,22 (1H, s), 7,33 (1H, dd, J=8,2, 1,5 Hz), 7,37-7,41 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,66 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,84 (1H, s), 8,28 (1H, s). XRD : 2θ=6,6, 13,0, 13,2, 13,6, 15,4, 18,0, 18,6, 19,6, 20,0, 21,0, 21,5, 21,8, 23,4, 24,0, 24,9, 25,7, 26,5, 27,5, 27,9, 29,3
35	149		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,61 (2H, s), 4,65 (4H, dd, J=20,1, 7,9 Hz), 7,33 (1H, m), 7,46 (2H, m), 7,57 (1H, dd, J=7,9, 7,9 Hz), 7,65 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,72 (1H, s), 7,99 (1H, s).
40	150		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,59 (2H, s), 4,65 (4H, dd, J=20,8, 7,9 Hz), 7,23 (1H, d, J=6,7 Hz), 7,48 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,57 (1H, dd, J=7,9, 1,2 Hz), 7,62 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,66 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,75 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,00 (1H, s).
45	151		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,56-4,63 (6H, m), 7,14 (1H, dd, J=8,5, 1,2 Hz), 7,30 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,47 (1H, s), 7,52 (1H, dd, J=8,2, 2,1 Hz), 7,68 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,73 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,01 (1H, s).
	152		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,57-4,68 (6H, m), 7,19-7,25 (3H, m), 7,44-7,48 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,62 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,97 (1H, s).

5	153		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,57-4,68 (6H, m), 7,18-7,24 (3H, m), 7,45-7,46 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,62 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,97 (1H, s).
10	154		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,49-4,58 (6H, m), 7,10 (1H, dd, J=8,9, 8,9 Hz), 7,23 (1H, dd, J=8,3, 1,5 Hz), 7,31-7,35 (1H, m), 7,48-7,55 (3H, m), 7,87 (1H, s).
15	155		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,60-4,67 (6H, m), 7,36 (1H, dd, J=7,9, 1,8 Hz), 7,42 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Hz), 7,50 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,65-7,68 (3H, m), 7,99 (1H, s).
20	156		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,58 (2H, s), 4,62-4,67 (4H, m), 7,20 (1H, dd, J=8,3, 1,5 Hz), 7,28-7,29 (2H, m), 7,49 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,58 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,62 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,97 (1H, s).
25	157		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,59 (2H, s), 4,62-4,66 (4H, m), 7,21-7,28 (2H, m), 7,35 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,40 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,59 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,65 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,99 (1H, s).
30	158		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,56-4,63 (6H, m), 7,27-7,31 (2H, m), 7,41 (2H, m), 7,58-7,61 (2H, m), 7,93 (1H, s).
35	159		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,25 (3H, s), 4,01 (1H, br s), 4,57-4,67 (6H, m), 7,11-7,18 (3H, m), 7,36 (1H, dd, J=7,0, 2,7 Hz), 7,43 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,65 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,99 (1H, s).
40	160		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,19 (3H, s), 4,23 (1H, s), 4,58-4,67 (6H, m), 7,13 (1H, dd, J=8,2, 1,5 Hz), 7,17-7,24 (3H, m), 7,44 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,64 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,99 (1H, s).
45	161		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,80 (1H, s), 4,62-4,67 (6H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,57-7,62 (1H, m), 7,67-7,74 (3H, m), 8,01 (1H, s).
	162		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,30 (1H, s), 4,60-4,69 (6H, m), 7,21-7,24 (1H, m), 7,52-7,66 (5H, m), 8,00 (1H, s).

5	163		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3.90-3.91 (4H, m), 4.61-4.68 (6H, m), 7.10 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.39-7.43 (2H, m), 7.67-7.69 (2H, m), 8.00 (1H, s).
10	164		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4.19 (1H, s), 4.62-4.69 (6H, m), 7.37-7.41 (2H, m), 7.56-7.68 (4H, m), 7.98 (1H, s).
15	165		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3.79 (1H, s), 4.60-4.66 (6H, m), 7.06 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.36-7.39 (2H, m), 7.67-7.71 (2H, m), 8.01 (1H, s).
20	166		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.30 (3H, d, J=1.8 Hz), 4.24 (1H, s), 4.57-4.68 (6H, m), 7.11 (1H, dd, J=8.5, 1.2 Hz), 7.30 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.40 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.43 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.63-7.67 (2H, m), 8.00 (1H, s).
25	167		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3.94 (3H, s), 4.51 (1H, s), 4.57 (2H, s), 4.65 (4H, dd, J=21.7, 7.6 Hz), 6.93-6.97 (2H, m), 7.21-7.28 (2H, m), 7.58-7.60 (2H, m), 7.95 (1H, s).
30	168		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3.91 (1H, s), 4.59-4.66 (6H, m), 7.21 (1H, dd, J=8.2, 1.5 Hz), 7.41 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.53 (1H, dd, J=7.6, 1.5 Hz), 7.58 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.68-7.73 (2H, m), 8.01 (1H, s).
35	169		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.40 (3H, s), 4.60-4.72 (6H, m), 4.78 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J=8.5, 1.8 Hz), 7.36 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.64 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.92 (1H, s).
40	170		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.33 (6H, s), 1.41 (1H, s), 2.04-2.06 (2H, m), 4.35-4.39 (2H, m), 7.12-7.14 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J=8.5, 1.8 Hz), 7.51 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.56-7.59 (2H, m), 7.82 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.93 (1H, s).
45	171		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.33 (6H, s), 1.41 (1H, s), 2.04-2.06 (2H, m), 4.35-4.39 (2H, m), 7.40-7.41 (2H, m), 7.45 (1H, dd, J=8.2, 1.5 Hz), 7.52 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.54-7.56 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.93 (1H, s).

5	172		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,34 (6H, s), 1,36 (1H, s), 2,04-2,06 (2H, m), 4,37-4,41 (2H, m), 7,50 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 7,58 (1H, s), 7,71 (4H, m), 7,86 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,96 (1H, s).
10	173		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,32 (6H, s), 1,33 (1H, s), 2,02-2,07 (2H, m), 3,86 (3H, s), 4,33-4,37 (2H, m), 7,19 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,30 (1H, dd, J=8,2, 1,5 Hz), 7,40 (1H, dd, J=8,2, 1,5 Hz), 7,46 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,53 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,82 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,94 (1H, s).
15	174		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,33 (6H, s), 2,03-2,07 (2H, m), 4,36-4,40 (2H, m), 7,42-7,50 (3H, m), 7,59-7,64 (2H, m), 7,87 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,97 (1H, s).

[0199] Пример 175: получение 1-[5-(4-фторфенил)-1H-бензимидазол-1-ил]-2-метилпропан-2-ола (соединение 175)



[0200] Стадия (i): получение 1-[(4-бром-2-нитрофенил)амино]-2-метилпропан-2-ола (соединение 175b)

35 Соединение 175b (4,81 г) получали согласно способу стадии (i) в примере 1 путем использования соединения 175a (5,0 г) вместо соединения 61.

[0201] Стадия (ii): получение 1-(5-бром-1H-бензимидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (соединение 175c)

40 Соединение 175c (3,52 г) получали согласно способу стадии (ii) в примере 59 путем использования соединения 175b (4,80 г) вместо соединения 86.

[0202] Стадия (iii): получение 1-[5-(4-фторфенил)-1H-бензимидазол-1-ил]-2-метилпропан-2-ола (соединение 175)

Соединение 175 (29 мг) получали согласно способу стадии (iv) в примере 5 путем использования соединения 175c (50 мг) вместо соединения 69.

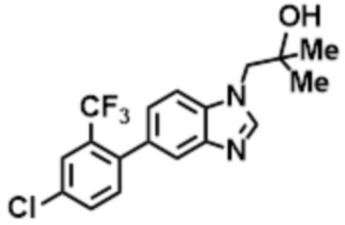
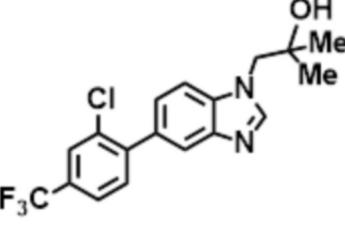
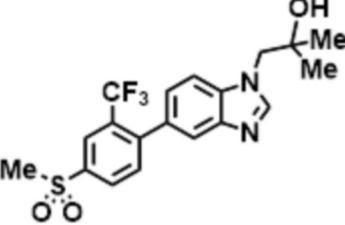
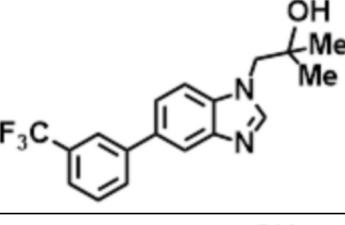
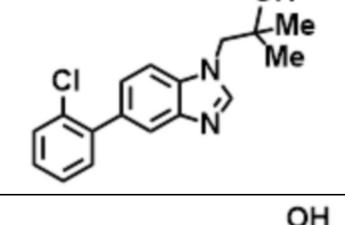
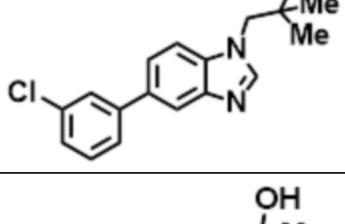
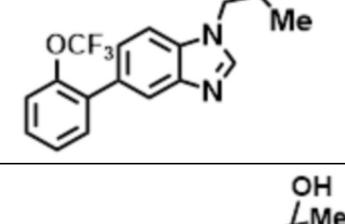
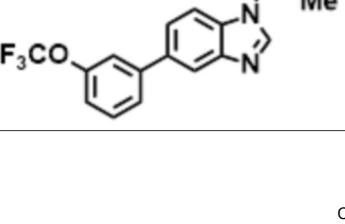
45 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,31 (6H, s), 4,19 (2H, s), 7,10-7,13 (2H, m), 7,49 (2H, m), 7,54-7,57 (2H, m), 7,92 (1H, s), 8,23 (1H, s).

[0203] Примеры 176-223:

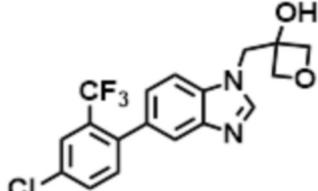
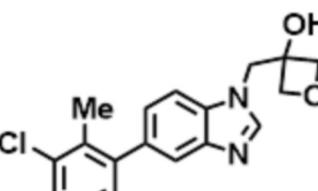
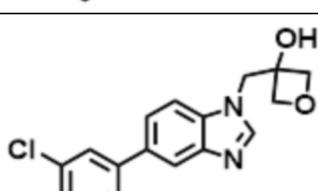
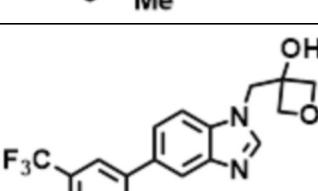
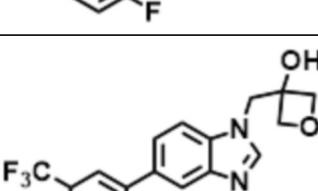
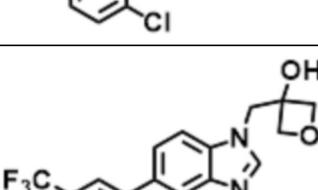
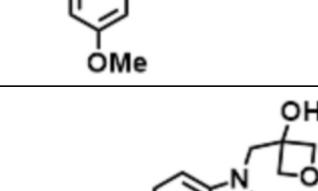
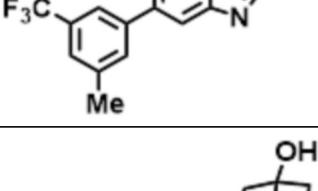
Примеры 176-223, показанные в следующей таблице, получали согласно способу примера 175 путем использования каждого соответствующего исходного материала.  
[Таблица 10]

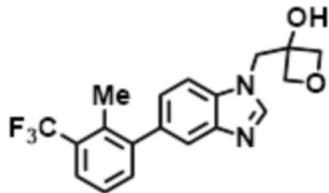
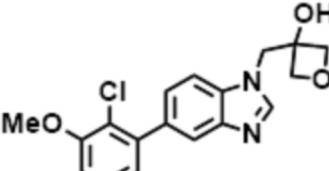
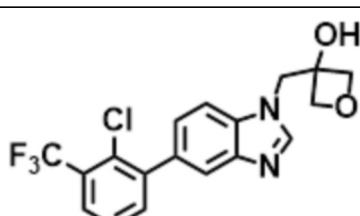
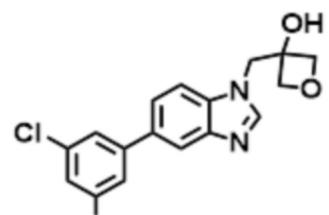
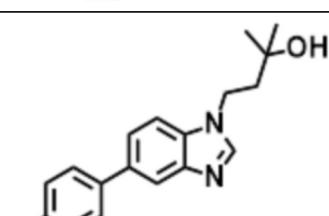
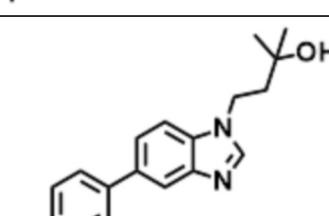
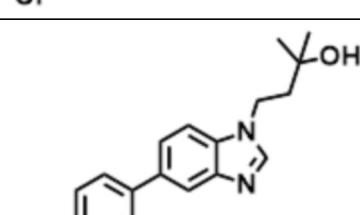
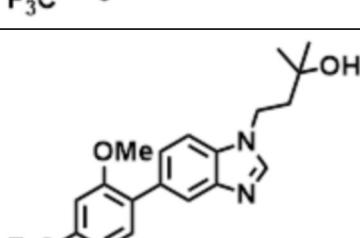
Пример	Химическая структура	Спектральные данные
176		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,32 (6H, s), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, s), 7,18 (1H, s), 7,29 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,44 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,46-7,51 (2H, m), 7,95 (1H, s), 8,28 (1H, s).
177		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,31 (6H, s), 3,55-3,57 (4H, m), 3,83-3,85 (4H, m), 4,20 (2H, s), 6,73 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,48-7,51 (2H, m), 7,77-7,80 (1H, m), 7,91 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,47 (1H, s).
178		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,31 (6H, s), 4,20 (2H, s), 7,38-7,41 (2H, m), 7,51-7,55 (4H, m), 7,94 (1H, s), 8,28 (1H, s).
179		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,32 (6H, s), 4,22 (2H, s), 7,28 (2H, m), 7,52 (2H, m), 7,61 (2H, m), 7,96 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,36 (1H, s).
180		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,32 (6H, s), 4,21 (2H, s), 7,55-7,59 (2H, m), 7,74 (1H, d, J=7,9 Hz), 8,01 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,06 (1H, dd, J=8,2, 2,1 Hz), 8,29 (1H, s), 8,96 (1H, d, J=1,8 Hz).
181		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,32 (6H, s), 4,21 (2H, s), 7,41-7,61 (5H, m), 7,97 (1H, s), 8,31 (1H, s).
182		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,31 (6H, s), 3,97 (3H, s), 4,20 (2H, s), 6,82 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,47-7,52 (2H, m), 7,81 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 7,91 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,40 (1H, d, J=2,4 Hz).

5	183		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,27 (6H, s), 2,56 (3H, s), 4,10 (2H, s), 7,17-7,19 (1H, m), 7,41-7,47 (2H, m), 7,76 (1H, dd, J=8,2, 1,5 Hz), 7,85 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,64 (1H, s).
10	184		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,32 (6H, s), 4,21 (2H, s), 7,55 (2H, m), 7,68-7,71 (4H, m), 8,00 (1H, s), 8,29 (1H, s).
15	185		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,32 (6H, s), 1,77 (1H, s), 4,14 (2H, s), 7,29-7,34 (3H, m), 7,47-7,49 (2H, m), 7,80 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,01 (1H, s).
20	186		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,31 (6H, s), 1,70 (1H, br s), 3,79 (3H, s), 4,13 (2H, s), 6,69-6,75 (2H, m), 7,26-7,31 (1H, m), 7,39-7,46 (2H, m), 7,88 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,97 (1H, s).
25	187		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,32 (6H, s), 1,73 (1H, s), 2,24 (3H, s), 4,15 (2H, s), 7,16-7,21 (3H, m), 7,25 (1H, s), 7,46 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,67 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,00 (1H, s).
30	188		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,31 (6H, s), 1,81 (1H, s), 4,14 (2H, s), 7,17-7,21 (2H, m), 7,38-7,50 (3H, m), 7,89 (1H, s), 8,00 (1H, s).
35	189		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,32 (6H, s), 1,77 (1H, s), 4,15 (2H, s), 7,11-7,15 (1H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 7,44-7,52 (2H, m), 7,91 (1H, s), 8,00 (1H, s).
40	190		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,31 (6H, s), 1,78 (1H, s), 4,14 (2H, s), 7,19 (1H, m), 7,41-7,50 (3H, m), 7,61 (1H, dd, J=6,7, 2,4 Hz), 7,88 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,00 (1H, s).

5	191		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,32 (6H, s), 1,64 (1H, s), 4,14 (2H, s), 7,21 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,31 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,44 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,71 (2H, m), 8,02 (1H, br s).
10	192		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,32 (6H, s), 1,75 (1H, s), 4,15 (2H, s), 7,34-7,38 (1H, m), 7,49-7,58 (3H, m), 7,74 (1H, s), 7,84 (1H, s), 8,03 (1H, s).
15	193		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,33 (6H, s), 1,69 (1H, s), 3,14 (3H, s), 4,16 (2H, s), 7,21-7,26 (1H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 7,59-7,64 (1H, m), 7,73-7,76 (1H, m), 8,04-8,15 (2H, m), 8,33 (1H, br s).
20	194		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,32 (6H, s), 1,86 (1H, s), 4,15 (2H, s), 7,51-7,58 (4H, m), 7,78 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,84 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,00 (1H, s).
25	195		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,33 (6H, s), 1,70 (1H, s), 4,15 (2H, s), 7,25-7,33 (2H, m), 7,37 (1H, s), 7,39 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,46-7,49 (2H, m), 7,84 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,00 (1H, s).
30	196		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,32 (6H, s), 1,78 (1H, s), 4,14 (2H, s), 7,28 (1H, m), 7,35 (1H, dd, J=7,9, 7,9 Hz), 7,47-7,51 (3H, m), 7,59 (1H, dd, J=1,8, 1,8 Hz), 7,93 (1H, s), 7,99 (1H, s).
35	197		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,32 (6H, s), 1,73 (1H, s), 4,15 (2H, s), 7,34-7,41 (4H, m), 7,45-7,49 (2H, m), 7,86 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,00 (1H, s).
40	198		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,32 (6H, s), 1,80 (1H, s), 4,15 (2H, s), 7,16 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,42-7,55 (5H, m), 7,94 (1H, s), 8,00 (1H, s).

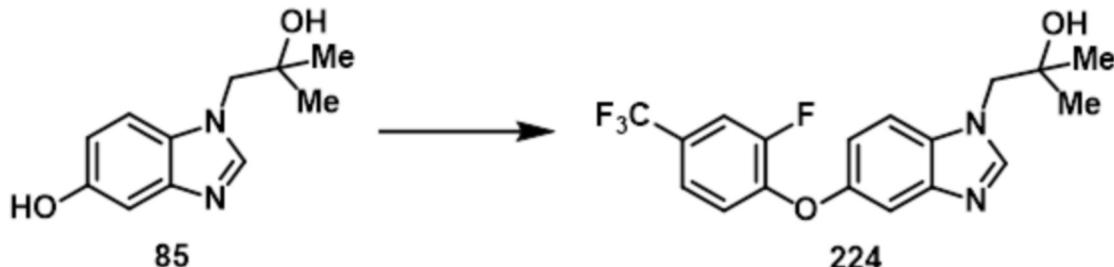


5	207		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,59-4,65 (6H, m), 7,22-7,27 (2H, m), 7,51 (1H, dd, J=8,2, 2,1 Hz), 7,55 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,65 (1H, s), 7,72 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,02 (1H, s).
10	208		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,25 (3H, s), 3,65 (1H, br s), 4,60-4,66 (6H, m), 7,09-7,16 (2H, m), 7,21 (1H, dd, J=8,5, 1,6 Hz), 7,35 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,56 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,61 (1H, d, J=0,9 Hz), 8,03 (1H, s).
15	209		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,19 (3H, s), 3,59 (1H, s), 4,59-4,67 (6H, m), 7,16-7,24 (4H, m), 7,56 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,60 (1H, d, J=0,9 Hz), 8,01 (1H, s).
20	210		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,37 (1H, d, J=7,3 Hz), 4,61-4,66 (6H, m), 7,22-7,27 (1H, m), 7,47 (1H, m), 7,54-7,59 (1H, m), 7,62 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,68 (1H, dd, J=7,3, 1,8 Hz), 7,84 (1H, s), 8,02 (1H, s).
25	211		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,83 (1H, s), 4,61-4,68 (6H, m), 7,37 (1H, dd, J=8,5, 1,2 Hz), 7,50-7,62 (4H, m), 7,71 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,02 (1H, s).
30	212		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,87 (3H, s), 4,27 (1H, s), 4,60 (2H, s), 4,68 (4H, dd, J=21,1, 7,6 Hz), 7,05 (1H, s), 7,17 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,46 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 7,59 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,68 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,94 (1H, s).
35	213		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,46 (1H, s), 4,60 (2H, s), 4,69 (4H, dd, J=23,5, 7,5 Hz), 7,35 (1H, s), 7,43-7,49 (3H, m), 7,58 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,64 (1H, s), 7,92 (1H, s).
40	214		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,45 (1H, s), 4,59-4,67 (6H, m), 7,03 (1H, m), 7,14 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,45 (1H, dd, J=8,5, 1,6 Hz), 7,59 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,78 (1H, s), 7,99 (1H, s).

5	215		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.30 (3H, d, J=1.2 Hz), 3.80 (1H, s), 4.61-4.67 (6H, m), 7.20 (1H, dd, J=8.2, 1.5 Hz), 7.29 (1H, dd, J=7.6, 7.6 Hz), 7.36 (1H, d, J=6.7 Hz), 7.56-7.64 (3H, m), 8.03 (1H, s).
10	216		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3.27 (1H, s), 3.94 (3H, s), 4.60-4.65 (6H, m), 6.95 (2H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.39 (1H, dd, J=8.2, 1.5 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.78 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.01 (1H, s).
15	217		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3.23 (1H, br s), 4.61-4.64 (7H, m), 7.35 (1H, dd, J=8.2, 1.5 Hz), 7.40 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J=7.9, 1.2 Hz), 7.60 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.70 (1H, dd, J=7.9, 1.8 Hz), 7.75 (1H, d, J=1.2 Hz), 8.05 (1H, s).
20	218		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.36 (3H, s), 4.56-4.73 (6H, m), 7.13 (2H, m), 7.23-7.25 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J=8.2, 1.5 Hz), 7.55 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.61 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.89 (1H, s).
25	219		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.34 (6H, s), 1.37 (1H, s), 2.03-2.08 (2H, m), 4.34-4.38 (2H, m), 7.11-7.13 (2H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.56-7.58 (2H, m), 7.93 (2H, s).
30	220		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.33 (6H, s), 1.35 (1H, s), 2.04-2.06 (2H, m), 4.34-4.38 (2H, m), 7.39-7.41 (2H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.94 (1H, s), 7.95 (1H, s).
35	221		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.34 (6H, s), 1.38 (1H, s), 2.04-2.08 (2H, m), 4.35-4.39 (2H, m), 7.48-7.55 (2H, m), 7.67-7.74 (4H, m), 7.96 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=1.2 Hz).
40	222		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.34 (6H, s), 2.04-2.08 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.34-4.38 (2H, m), 7.18 (1H, s), 7.29 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.45-7.46 (3H, m), 7.94 (2H, s).

223		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,34 (6H, s), 2,04-2,08 (2H, m), 4,36-4,40 (2H, m), 7,42-7,48 (4H, m), 7,59-7,61 (1H, m), 7,96-7,97 (2H, m).
-----	--	---

[0204] Пример 224: получение 1-{5-[2-фтор-4-(трифторметил)фенокси]-1Н-бензимидазол-1-ил}-2-метилпропан-2-ола



Соединение 224 (13 мг) получали согласно способу стадии (v) в примере 13 путем использования соединения 85 (50 мг).

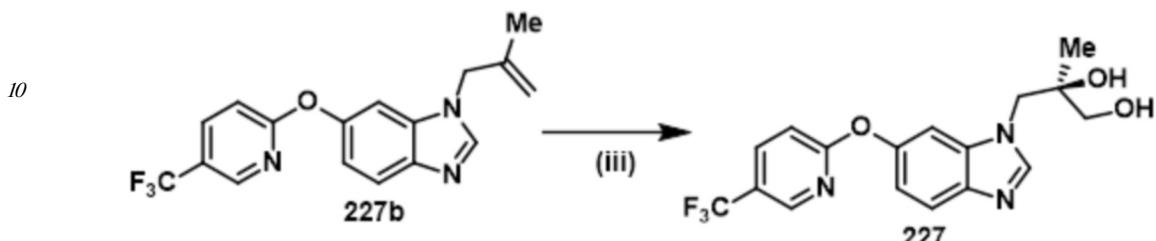
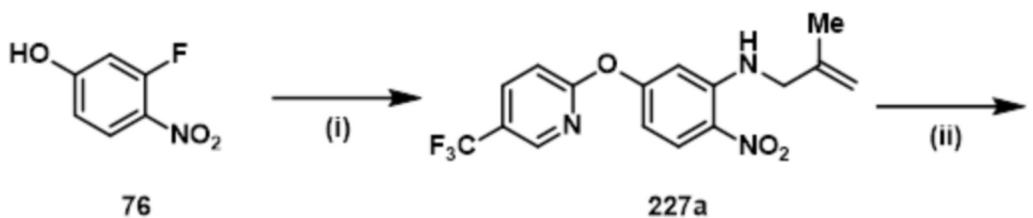
LCMS: T=0,743, m/z=369

20 [0205] Примеры 225 и 226:

Примеры 225 и 226, показанные в следующей таблице, получали согласно способу примера 224 путем использования каждого соответствующего исходного материала.  
[Таблица 11]

Пример	Химическая структура	Спектральные данные
225		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,11 (6H, s), 4,16 (2H, s), 4,79 (1H, s), 7,03-7,07 (3H, m), 7,39 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,68 (2H, m), 7,73 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,17 (1H, s).
226		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 4,43 (2H, d, J=7,2 Hz), 4,54 (2H, d, J=7,2 Hz), 4,58 (2H, s), 6,25 (1H, s), 7,05-7,07 (3H, m), 7,40 (1H, d, J=2,8 Hz), 7,68 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,76 (1H, d, J=9,2 Hz), 8,32 (1H, s).

35 [0206] Пример 227: получение (2R)-2-метил-3-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-1,2-диола



15 [0207] Стадия (i): получение N-(2-метилпроп-2-ен-1-ил)-2-нитро-5-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}анилина (соединение 227а)

Соединение 227а (1,64 г) получали согласно способу стадии (i) в примере 59 путем использования соответствующего исходного материала.

Стадия (ii): получение 1-(2-метилпроп-2-ен-1-ил)-6-{{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазола (соединение 227b)

Соединение 227b (1,25 г) получали согласно способу стадии (ii) в примере 59 путем использования соединения 227a.

25 В атмосфере азота воду (1 мл), AD-mix- $\beta$  (200 мг) и метансульфонамид (14 мг) добавляли в раствор соединения 227b (50 мг) в трет-бутаноле (1 мл), и реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь непосредственно очищали посредством колоночной хроматографии с аминосиликагелем (элюат: хлорформ/метанол=95/5) для получения соединения 227 (26 мг).

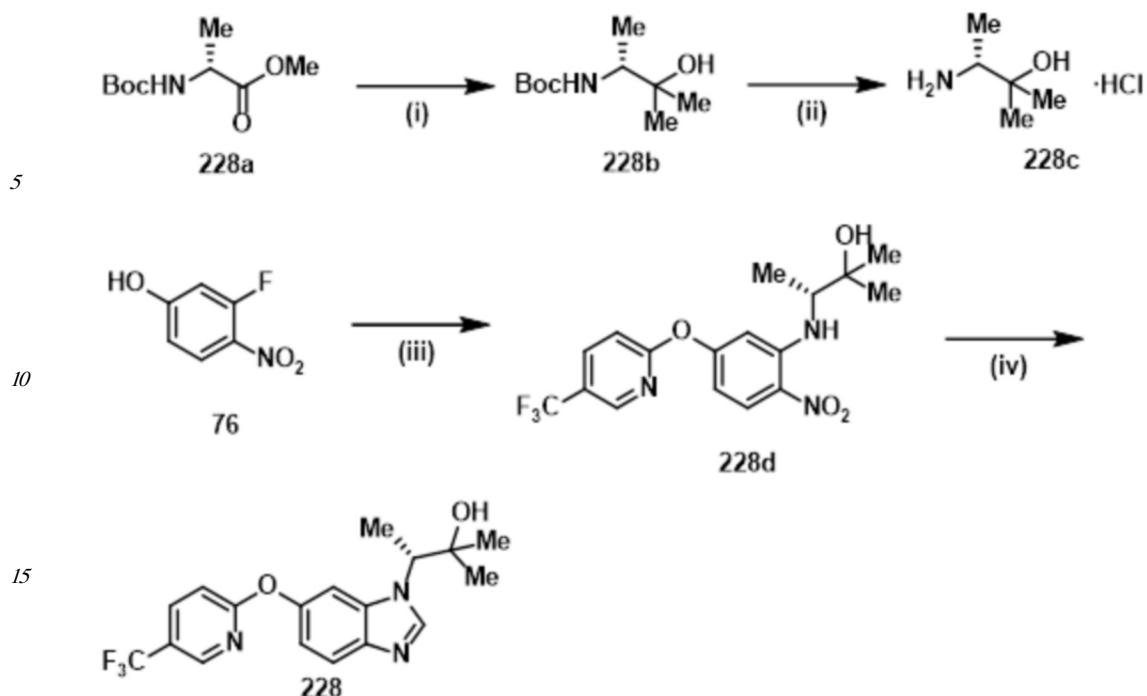
30 LCMS: T=0.537, m/z=368

[0208] Пример 228: получение (3R)-2-метил-3-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)бутан-2-ола

35

40

45



[0209] Стадия (i): получение трет-бутил[(2R)-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]карбомата (соединение 228b)

В атмосфере азота 3 моль/л метилмагния бромид/диэтиловый эфир (5,90 мл) добавляли в раствор Вос-D-аланина метилового эфира (1,0 г) в диэтиловом эфире (25 мл) при 0°C, и смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 3 часов.

Реакционную смесь гасили водным аммония хлоридом, а затем экстрагировали

этилацетатом, и органический слой сушили над безводным натрия сульфатом.

Концентрированный остаток очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (элюят:гексан/этилацетат=70/30) для получения соединения 228b (0,86 г).

Стадия (ii): получение (3R)-3-амино-2-метилбутан-2-ол моногидрохлорида (соединение 228c)

В атмосфере азота 4 моль/л соляную кислоту/этилацетат добавляли в раствор соединения 228b (0,86 г) в этилацетате (5 мл), и смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель в реакционной смеси удаляли путем азеотропии толуолом, и полученный остаток промывали в суспензии этилацетатом для получения соединения 228c (0,54 г).

Стадия (iii): получение (3R)-2-метил-3-[(2-нитро-5-[[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси]фенил)амино]бутан-2-ола (соединение 228d)

Соединение 228d (490 мг) получали согласно способу стадии (i) в примере 59 путем использования соединения 76 (200 мг) и соединения 228c (213 мг).

Стадия (iv): получение (3R)-2-метил-3-{{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1-бензимидазол-1-ил}бутан-2-ола (соединение 228)

Соединение 228 (102 мг) получали согласно способу стадии (ii) в примере 59 путем использования соединения 228d (490 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,15 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,64 (3H, d, J=7,3 Hz), 1,73 (1H, s), 4,27 (1H,

45 q, J=7,1 Hz), 7,00 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,03 (1H, dd, J=8,9, 2,1 Hz), 7,25 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,78 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,88 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Hz), 8,11 (1H, s), 8,41 (1H, d, J=2,4 Hz).

Пример 229:

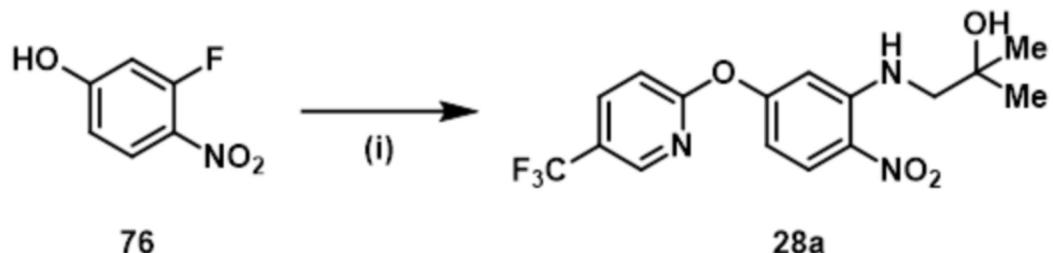
Пример 229, показанный в следующей таблице, получали согласно способу примера 228 путем использования соответствующего исходного материала.

[Таблица 12]

Пример	Химическая структура	Спектральные данные
229		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,14 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,64 (3H, d, J=7,3 Hz), 1,82 (1H, s), 4,27 (1H, q, J=7,2 Hz), 6,99 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,02 (1H, dd, J=8,7, 2,3 Hz), 7,25 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,77 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,88 (1H, dd, J=8,7, 2,7 Hz), 8,10 (1H, s), 8,41 (1H, s).

## [0210] Пример 28:

2-Метил-1-(6-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ол (соединение 28) может быть получен следующим образом.



[0211] Стадия (i): получение 2-метил-1-[(2-нитро-5-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}окси}фенил)амино]пропан-2-ола (соединение 28a)

30 В раствор соединения 76 (1,00 г) в NMP (16 мл) при комнатной температуре добавляли дизопропилэтиламин (2,06 г). В смесь добавляли 1-амино-2-метилпропан-2-ол (0,74 г), и реакционную смесь нагревали до 100°C и встряхивали в течение 4 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и в него добавляли цезия карбонат (3,11 г) и 2-фтор-5-(трифторметил)пиридин (1,37 г). Реакционную смесь нагревали до 100°C и встряхивали в течение 3 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и в него добавляли этилацетат, гексан и воду. И целевой продукт извлекали в органическом слое. Органический слой промывали водой и сушили над безводным натрия сульфатом. Органический слой концентрировали под давлением восстановления, и полученный остаток промывали в супензии (элюат:гексан/ этилацетат=9/1) для получения соединения 28a (1,53 г).

40 [0212] Стадия (ii): получение 2-метил-1-(6-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ола (соединение 28)

45 В раствор соединения 28a (0,50 г) в метаноле (6,7 мл) добавляли trimetilortoformiat (3,7 мл), муравьиную кислоту (0,52 мл) и цинк (0,44 г), и смесь встряхивали, нагревая при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали под давлением восстановления. Полученный остаток растворяли в этилацетате, промывали водным раствором соли Rochelle и рассолом, и сушили над безводным натрия сульфатом. Концентрированный неочищенный кристалл очищали путем рекристаллизации из гексана/ этилацетата (= 1:5) для получения соединения 28

(0,33 г).

[0213] Фармакологический тест

Измерение тока ионов Na в клетках, экспрессирующих ген потенциалзависимого Na-канала

5 Ток Nav 1,7 измеряли с помощью автоматизированного анализа пэтч-кламп, используя клетки, стабильно экспрессирующие человеческий SCN9A.

[0214] Клетки, стабильно экспрессирующие человеческий SCN9A

Индукционные тетрациклином клетки, стабильно экспрессирующие SCN9A, получили от ChanTest Corporation. Клетки пересевали в среде Хэма F-12, содержащей

10 10% фетальную бычью сыворотку, 100 единиц/мл пенициллина-стрептомицина, 0,01 мг/мл бластицидина и 0,4 мг/мл зеоцина. За день перед измерением среду заменили средой Хэма F-12, содержащей 1 мкг/мл тетрациклина, 100 мкмоль/л натрия бутират, 10% фетальную бычью сыворотку и 100 единиц/мл пенициллина-стрептомицина. На следующий день измеряли ток ионов Na с помощью автоматизированного анализа

15 пэтч-кламп.

[0215] Электрофизиологическое измерение тока ионов Na

Ток ионов Na измеряли с помощью автоматизированного анализа пэтч-кламп, используя следующий внеклеточный раствор и внутриклеточный раствор.

[0216] Внеклеточный раствор (ммоль/л): NaCl 130, MgCl<sub>2</sub> 2, CaCl<sub>2</sub> 2, CdCl<sub>2</sub> 0,1, NiCl<sub>2</sub> 20 0,1, тетраэтиламмоний-Cl 18, 4-аминопиридин 1, HEPES 10, (pH 7,4, отрегулированный с помощью NaOH)

[0217] Внутриклеточный раствор (ммоль/л): CsF 120, EGTA 10, NaCl 15, HEPES 10, (pH 7,2, отрегулированный с помощью CsOH)

[0218] Управление стимулирующим импульсом и сбор данных осуществляли с 25 использованием усилителя EPC10 и программного обеспечения Patch Master (НЕКА). Данные отбирали при 10 кГц и фильтровали посредством ФНЧ при 3 кГц. Все измерения осуществляли при комнатной температуре. Исходный потенциал устанавливали на потенциальную 50% инактивацию канала Nav 1,7 (приблизительно -60 мВ), и один раз давали деполяризующий импульс 20 миллисекунд (+10 мВ). Норму ингибиции 30 тестируемых соединений вычисляли на основании результатов клеток, пиковый ток которых составлял 500 пА или более, когда давали деполяризующий импульс, и параметр для всех клеток которых не сильно изменялся до конца сбора данных. Норму ингибиции тока ионов Na тестируемыми соединениями вычисляли согласно 35 следующей формуле вычисления с пиковым значением тока, генерируемого деполяризующим импульсом.

Норма ингибиции тока ионов Na (%)=100 x [(пиковое значение тока в отсутствии тестируемого соединения)-(пиковое значение тока в присутствии тестируемого соединения)]/(пиковое значение тока в отсутствии тестируемого соединения)

40 [0219] Результат:

Оценивали норму ингибиции тока ионов Na соединением каждого примера.

Результаты показали, что соединения настоящего изобретения демонстрируют ингибирующий эффект для Nav 1,7. В следующей таблице показана норма ингибиции (%), при этом концентрация каждого соединения составляет 10 мкмоль/л.

[Таблица 13]

45

Пример	норма ингибиции (%)						
1	83	2	85	3	65	4	52
5	39	6	41	7	67	8	32

9	77	10	52	11	75	12	58
13	25	14	68	15	57	16	67
17	31	18	41	19	39	20	91
21	12	22	73	23	47	24	56
25	72	26	39	27	31	28	82
29*	16	30	42	31	21	32	35
33	41	34	20	35	39	36	42
37	44	38	43	39	46	40	42
41	29	42	31	43	20	44	26
45	42	46	33	47	38	48	17
49*	23	50	25	51	44	52	46
53	69	54	62	55	37	56	45
57	47	58	48	59	49	60	52
90	15	91	24	92	16	93	42
94	73	95*	66	96*	32	97	83
98	25	99	12	100	10	101	43
102	59	103	10	104	57	105	38
106	50	107	51	108	57	109	30
110	58	111	52	112	39	113	68
114	26	115	31	116	33	117*	44
118	33	119	36	120	13	121	21
122	14	123	64	124	61	125	13
126*	7	127*	16	128	24	129	51
130	48	131	62	132	65	133	60
134	50	135	29	136	70	137	38
138	34	139	35	140	24	141	53
142	55	143	35	144	19	145	15
146	17	147	15	148	59	149	34
150	47	151	44	152	38	153	25
154	52	155	55	156	54	157	51
158	53	159	45	160	25	161	49
162	63	163	47	164	63	165	35
166	54	167	71	168	77	169	46
170	32	171	60	172	64	173	80
174	66	175	16	176	73	177	54
178	34	179	61	180	33	181	45
182*	11	183*	30	184	67	185	45
186	22	187	45	188	51	189	42
190	42	191	52	192	78	193	23
194	43	195	31	196	49	197	33
198	58	199	84	200	52	201	32
202	21	203	26	204	28	205	46
206	69	207	65	208	43	209	48
210	48	211	44	212	55	213	41
214	42	215	84	216	53	217	60
218	53	219	40	220	52	221	45
222	45	223	47	224	53	225	64
226	45	227	11	228*	66	229	32

\* Результаты нормы ингибиования в примерах 29, 49, 95, 96, 117, 126, 127, 182, 183 и 228 показывают норму ингибиования (%), при этом концентрация каждого соединения составляет 100 мкмоль/л.

[0220] Тест (2)

Оценка анальгезирующего действия в моделях индуцируемой стрептозотоцином

диабетической периферической нейропатии

Используя некоторые типичные соединения среди соединений настоящего изобретения, определили ингибирующий эффект для нейропатической боли через оценку анальгезирующего действия в крысиных моделях индуцируемой стрептозотоцином (STZ) 5 диабетической периферической нейропатии.

Животную модель заболевания получали посредством частично модифицированного метода Fox с соавт. (Pain 81, 307-316, 1999). Для получения животной модели диабетической периферической нейропатии 9-месячным самцам крыс Wistar интраперитонеально вводили STZ по 45 мг/кг массы тела. Аналгетический эффект 10 оценивали посредством теста фон Фрея. Конкретно, механическую чувствительность измеряли посредством прикладывания нитей (нитей фон Фрея) к плантарной поверхности задней лапы животного, а затем определяли порог реакции (50% порог отдергивания лапы) для механической стимуляции посредством использованием формулы на основании Chaplan с соавт. (Journal of Neuroscience Methods 53, 55-63, 1994).

15 В предварительном исследовании уже было подтверждено, что пороги реакции задних лап животных заметно уменьшались на 21-й день или позже после введения STZ, поэтому оценка анальгетического эффекта с использованием тестируемых соединений проводилась в любой день между 21 днем и на 30 днем после введения STZ. За один и два дня до оценки тестируемых соединений измеряли пороги реакции, чтобы 20 получить их среднее значение, а среднее значение использовали в качестве референсного значения, полученного до введения тестируемых соединений.

Для того, чтобы уменьшить варьирование средних значений между тестируемыми группами и измеренными значениями в каждой группе, животных разделили на 4-5 групп.

25 В оценочном тестировании тестируемых соединений после введения каждого тестируемого соединения измеряли пороги реакций. За один час перед измерением порогов реакций вводили каждое тестируемое соединение по 3 мг/кг массы тела. Сила анальгезирующего действия каждого тестируемого соединения выражена в виде диапазона ширины (g) порогов реакций, которую получают по формуле расчета (порог реакции, полученный после введения тестируемого соединения)-(порог реакции, полученный перед введением тестируемого соединения).

[0221] Результат:

Как показано в следующей таблице, диапазоны ширины порогов реакций в каждом соединении настоящего изобретения составляли 1,3-6,5 g. Каждое количество в [ ]

35 показывает диапазоны ширины в группах введения растворителя для каждого теста.

[Таблица 14]

Пример	диапазон ширины (g)	Пример	диапазон ширины (g)
1	2,8 [1,8]	123	1,3 [0]
20	2,9 [0,9]	148	3,7 [0,4]
28	6 [1,9]	179	6,5 [1,4]
59	5,1 [0,9]	181	2,5 [1,4]
94	4,9 [0,7]	205	1,6 [0,6]
101	1,4 [0]	229	3,9 [0,6]
118	3,4 [0,4]		

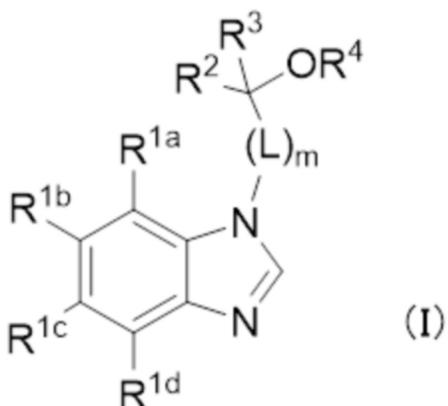
45 Результат выше показал, что соединения настоящего изобретения демонстрируют хорошее анальгезирующее действие, когда соединения вводят перорально в крысиные модели диабетической периферической нейропатии.

Промышленная Применимость

[0222] Соединения настоящего изобретения можно использовать в качестве лекарства, пригодного для лечения заболевания, поражающего Nav 1,7, например, нейропатической боли, ноцицептивной боли, воспалительной боли, нейропатии мелких волокон, эритромелалгии, пароксизмального чрезмерного болевого расстройства, дизурии и 5 рассеянного склероза. Таким образом, соединения настоящего изобретения могут быть весьма полезными лекарственными средствами.

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

R<sup>1a</sup> и R<sup>1d</sup> представляют собой водород;

R<sup>1b</sup> и R<sup>1c</sup> представляют собой независимо водород, галоген, циано, C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>1-4</sub>

алкокси, C<sub>1-4</sub> алкиламино (при этом каждый алкильный фрагмент алкила, алкокси и алкиламино может быть независимо замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, C<sub>1-4</sub> алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, C<sub>3-7</sub> циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо

выбранными из группы В заместителей, C<sub>3-7</sub> циклоалкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей), C<sub>3-7</sub> циклоалкил, C<sub>3-7</sub> циклоалкокси,

C<sub>3-7</sub> циклоалкиламино (при этом каждый циклоалкильный фрагмент циклоалкила, циклоалкокси и циклоалкиламино может быть независимо замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, C<sub>1-4</sub> алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо

выбранными из группы А заместителей, C<sub>3-7</sub> циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и C<sub>3-7</sub> циклоалкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей), C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>6-10</sub> арилокси, 5-12-членный гетероарил или 5-

12-членный гетероарилокси (при этом каждый арильный фрагмент арила и арилокси и каждый гетероарильный фрагмент гетероарила и гетероарилокси может быть независимо замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями,

независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{1-4}$  алcoxси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалcoxси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $C_{1-4}$  алкилтио, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{1-4}$  алкилсульфонила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей (при условии, что по меньшей мере один из  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  представляет собой указанный выше  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арилокси, 5-12-членный гетероарил или 5-12-членный гетероарилокси),

$R^2$  и  $R^3$  представляют собой независимо водород,  $C_{1-6}$  алкил, который может быть независимо замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алcoxси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и  $C_{3-7}$  циклоалcoxси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, или  $C_{3-10}$  циклоалкил,

$R^4$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алкил, который может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алcoxси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалcoxси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, или  $C_{3-7}$  циклоалкил, который может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{1-4}$  алcoxси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и  $C_{3-7}$  циклоалcoxси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,

т составляет 1, 2 или 3,

$L$  представляет собой  $CR^7R^8$  при условии, что, когда т составляет 2 или 3, каждые  $CR^7R^8$  являются независимо одинаковыми или разными,

$R^7$  и  $R^8$  представляют собой независимо водород, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алcoxси (при этом каждый алкильный фрагмент алкила и алcoxси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,

гидроксила,  $C_{1-4}$  алcoxи, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $C_{3-7}$

циклоалcoxи, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного неароматического гетероциклила,

необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей),  $C_{3-7}$  циклоалкил или  $C_{3-7}$  циклоалcoxи (при этом каждый циклоалкильный

фрагмент циклоалкила и циклоалcoxи может быть независимо замещен 1-3

заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными

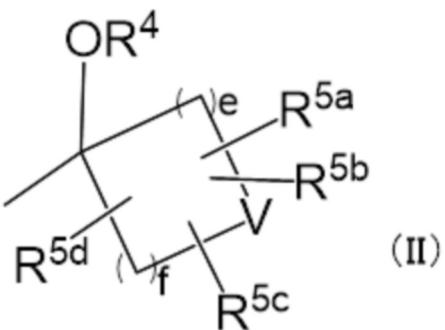
из группы А заместителей,  $C_{1-4}$  алcoxи, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно

замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и  $C_{3-7}$  циклоалcoxи, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо

выбранными из группы В заместителей), или

в  $R^2$ ,  $R^3$  и  $-OR^4$ ,  $R^2$  и  $R^3$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым

они соединены с образованием следующей группы формулы (II) с  $-OR^4$



25 в формуле (II),

е и f составляют независимо 1, 2 или 3,

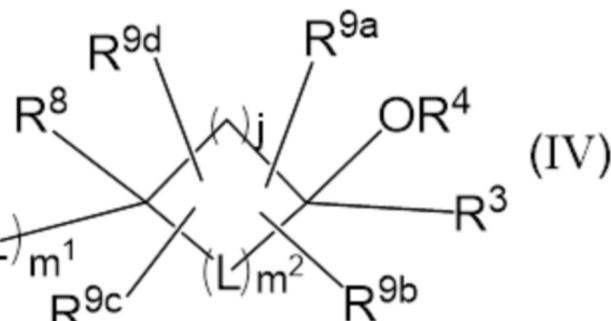
$R^4$ , как определено выше,

$V$  представляет собой одинарную связь или атом кислорода,

$R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$  и  $R^{5d}$  представляют собой водород, или

30 в  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $-OR^4$  и  $CR^7R^8$  в L,  $R^2$  и  $R^7$  могут быть объединены вместе с атомом углерода,

35 с которым они соединены с образованием следующей группы формулы (IV) с  $R^3$ ,  $-OR^4$  и  $R^8$



45 в формуле (IV),

5  $m^1$  составляет 0 или 1,

6  $m^2$  составляет 0 или 1 и  $j$  составляет 1, 2, 3 или 4, когда  $m^1$  составляет 1, или

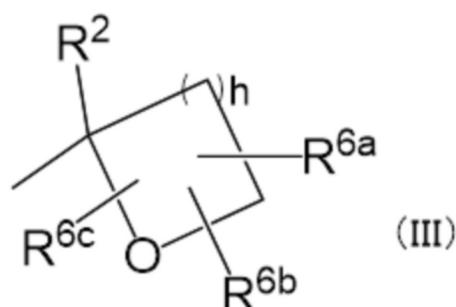
7  $m^2$  составляет 0, 1 или 2 и  $j$  составляет 1, 2, 3 или 4, когда  $m^1$  составляет 0,

8  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^8$  и  $L$ , как определено выше,

9  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{9c}$  и  $R^{9d}$  представляют собой водород, или

10  $R^3$  и  $-OR^4$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они

11 соединены с образованием следующей группы формулы (III) с  $R^2$



12 в формуле (III),

13  $h$  составляет 1, 2, 3 или 4,

14  $R^2$ , как определено выше,

15  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$  и  $R^{6c}$  представляют собой водород,

16 при условии, что все из  $R^2$ ,  $R^3$  и  $-OR^4$  не объединены вместе с образованием кольца,

17 Группа А заместителей представляет собой независимо галоген, гидроксил,  $C_{1-4}$

18 аллокси,  $C_{3-7}$  циклоалкил или  $C_{3-7}$  циклоаллокси, и

19 Группа В заместителей представляет собой независимо галоген, гидроксил,  $C_{1-4}$

20 алкил,  $C_{1-4}$  аллокси,  $C_{3-7}$  циклоалкил или  $C_{3-7}$  циклоаллокси,

21 где "гетероарил" представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил,

22 имеющий одинаковые или разные и один или более гетероатомов, выбранных из атомов

23 азота, серы и кислорода;

24 "гетероарилокси" представляет собой пиридилокси, имидазолилокси или фурилокси;

25 "гетероциклик" представляет собой оксетанил, азетидинил, пиранил,

26 тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, пиперидинил,

27 морфолинил, тиоморфолинил, диохотиоморфолинил, гексаметиленеиминил,

28 оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил, оксоимидазолидинил,

29 диоксоимидазолидинил, ох-оксазолидинил, диох-оксазолидинил, диохтиазолидинил,

30 тетрагидропиран или тетрагидропиридинил; и

31 "гетеробициклик" представляет собой дигидроиндолил, дигидроизоиндолил,

32 дигидропуринил, дигидротиазолопирамидинил, дигидробензодиоксанил, изоиндолинил,

33 индазолил, пирролопиридинил, тетрагидрохинолинил, декагидрохинолинил,

34 тетрагидроизохинолинил, декагидроизохинолинил, тетрагидрофуридинил или

35 тетрагидропиридо-азепинил;

36 при условии, что следующие соединения исключены:

37 6-[6-хлор-2-(морфолин-4-ил)пирамидин-4-ил]-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензимидазол,

38 2-[5-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-1Н-бензимидазол-1-ил]этанол,

39 2-{5-[5-(тетрагидрофуран-3-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]-1Н-бензимидазол-1-ил}этанол,

40 2-{5-[3-(2-метоксиэтил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил]-1Н-бензимидазол-

1-ил}этанол,

2-{5-[3-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил]-1Н-бензимидазол-1-ил}этанол,

2-бутил-6-[1-(2-гидроксиэтил)-1Н-бензимидазол-6-ил]-3,4-дигидропирроло[1,2-а]

5 пиразин-1(2Н)-он,

6-[1-(2-гидроксиэтил)-1Н-бензимидазол-6-ил]-2-(3-метилбутил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1(2Н)-он,

2-{5-[1-(2-гидроксиэтил)-1Н-бензимидазол-5-ил]-1Н-1,2,4-триазол-1-ил}этанол,

6-(2-хлорфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1Н-бензимидазол-7-карбонитрил,

10 2-хлор-6-{7-фтор-1-[(1S,3S)-3-метоксициклогексил]-1Н-бензимидазол-5-ил}-9-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-9Н-пурин и

2-{5-[2-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-имидазол-1-ил]-1Н-бензимидазол-1-ил}этанол.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

$R^{1a}$  и  $R^{1d}$  представляют собой водород;

15  $R^{1b}$  и  $R^{1c}$  представляют собой независимо водород, галоген, циано,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  аллокси (при этом каждый алкильный фрагмент алкила и аллокси может быть независимо замещен одинаковыми или разными и 1-3 галогенами),  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арилокси, 5-12-членный гетероарил или 5-12-членный гетероарилокси (при этом каждый 20 арильный фрагмент арила и арилокси и каждый гетероарильный фрагмент гетероарила и гетероарилокси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{1-4}$  аллокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, и  $C_{1-4}$  алкилсульфонила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей).

25 3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

$R^{1a}$  и  $R^{1d}$  представляют собой водород;

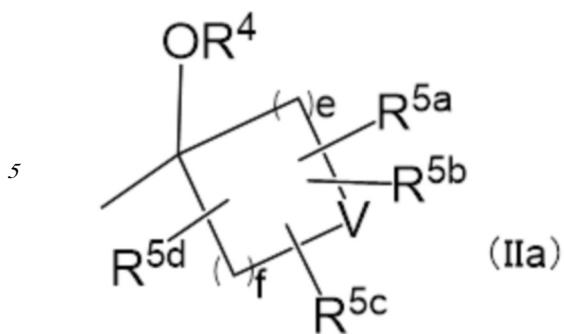
30  $R^{1b}$  и  $R^{1c}$  представляют собой независимо водород,  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арилокси, 5-12-членный гетероарил или 5-12-членный гетероарилокси, при этом каждый арильный фрагмент арила и арилокси и каждый гетероарильный фрагмент гетероарила и гетероарилокси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, и  $C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей.

35 4. Соединение по любому одному из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

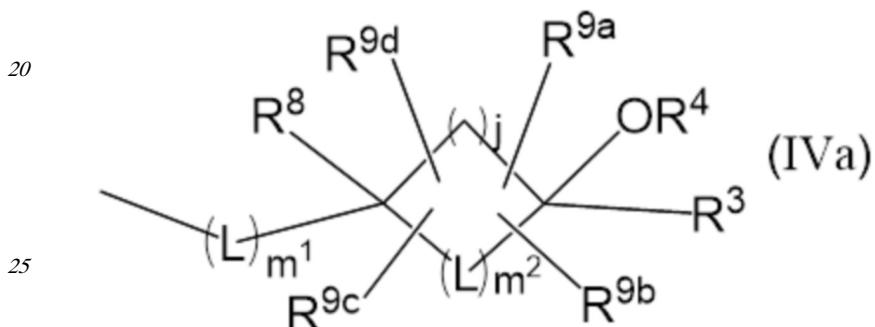
$R^2$  и  $R^3$  представляют собой независимо водород или  $C_{1-6}$  алкил, который может

40 быть независимо замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, гидроксила и  $C_{1-4}$  аллокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, при условии, что и  $R^2$  и  $R^3$  не являются водородом, или

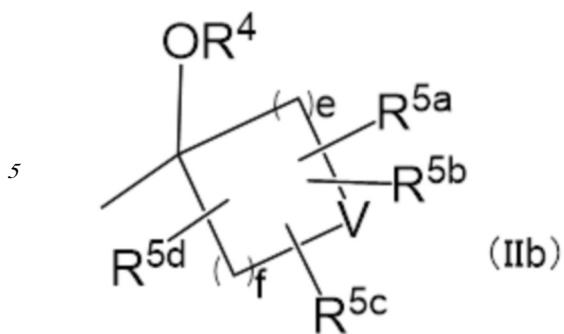
45  $R^2$  и  $R^3$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены с образованием следующей группы формулы (Па) с  $-OR^4$



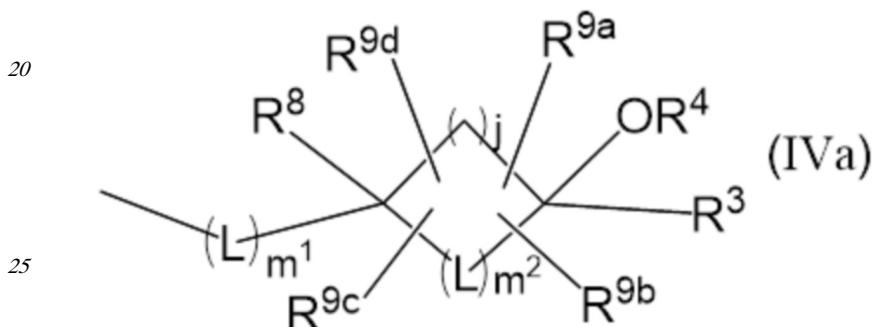
- 10 в формуле (IIa),  
 е и f составляют независимо 1 или 2,  
 R<sup>4</sup> и V определены в п. 1, и  
 R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>5c</sup> и R<sup>5d</sup> представляют собой водород или  
 15 в R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, -OR<sup>4</sup> и CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> в L, R<sup>2</sup> и R<sup>7</sup> могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены с образованием следующей группы формулы (IVa) с R<sup>3</sup>, -OR<sup>4</sup> и R<sup>8</sup>



- 20 в формуле (IVa),  
 m<sup>1</sup> составляет 0,  
 30 m<sup>2</sup> составляет 1 или 2,  
 j составляет 1, 2 или 3,  
 R<sup>3</sup>, как определено выше,  
 R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup> и L определены в п. 1, а  
 35 R<sup>9a</sup>, R<sup>9b</sup>, R<sup>9c</sup> и R<sup>9d</sup> представляют собой водород.  
 5. Соединение по любому одному из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом  
 R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляют собой независимо C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный  
 40 одинаковыми или разными и 1-5 галогенами, или  
 R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены с образованием следующей группы формулы (IIb) с -OR<sup>4</sup>



- 10 в формуле (IIb),  
 е и f составляют независимо 1 или 2,  
 R<sup>4</sup> и V определены в п. 1, и  
 15 R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>5c</sup> и R<sup>5d</sup> представляют собой водород или  
 в R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, -OR<sup>4</sup> и CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> в L,  
 R<sup>2</sup> и R<sup>7</sup> могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены  
 с образованием следующей группы формулы (IVa) с R<sup>3</sup>, -OR<sup>4</sup> и R<sup>8</sup>

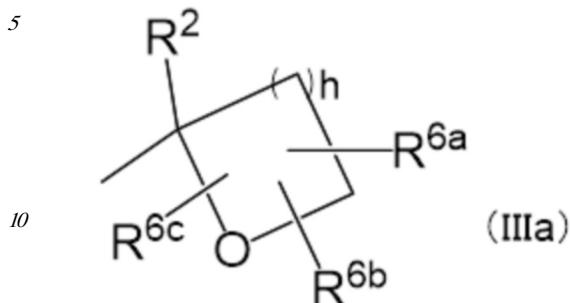


- 25 в формуле (IVa),  
 m<sup>1</sup> составляет 0,  
 30 m<sup>2</sup> составляет 1 или 2,  
 j составляет 1, 2 или 3,  
 R<sup>4</sup> представляет собой водород,  
 R<sup>8</sup> и L определены в п. 1, а  
 35 R<sup>9a</sup>, R<sup>9b</sup>, R<sup>9c</sup> и R<sup>9d</sup> представляют собой водород.
6. Соединение по любому одному из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом  
 R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляют собой независимо водород или C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный одинаковыми или разными и 1-5 галогенами, и R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> не объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены с образованием кольца.

- 40 7. Соединение по любому одному из пп. 1-3 и 6 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом  
 R<sup>4</sup> представляет собой водород, C<sub>1-4</sub> алкил, необязательно замещенный одинаковыми или разными и 1-3 галогенами, или C<sub>3-7</sub> циклоалкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила и C<sub>1-4</sub> алкокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными

из группы А заместителей, или

$R^3$  и  $-OR^4$  могут быть объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены с образованием следующей группы формулы (IIIa) с  $R^2$



в формуле (IIIa),  
h составляет 1, 2 или 3,

15  $R^2$  по п. 1,  
 $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$  и  $R^{6c}$  представляют собой водород.

8. Соединение по любому одному из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

20  $R^4$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$  алкил, необязательно замещенный одинаковыми или разными и 1-3 галогенами, или  $C_{3-7}$  циклоалкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила и  $C_{1-4}$  алcoxи, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, и  $R^3$  и  $-OR^4$  не объединены вместе с атомом углерода, с которым они соединены с образованием кольца.

25 9. Соединение по любому одному из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом  $R^4$  представляет собой водород.

30 10. Соединение по любому одному из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

35  $R^7$  и  $R^8$  представляют собой независимо водород или  $C_{1-4}$  алкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила,  $C_{1-4}$  алcoxи, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей,  $C_{3-7}$  циклоалcoxи, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и 3-7-членного неароматического гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы В заместителей, и

40 m составляет 1 или 2.

11. Соединение по любому одному из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом  $R^7$  и  $R^8$  представляют собой водород, а m составляет 1.

45 12. Соединение по любому одному из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

$R^{1b}$  или  $R^{1c}$  представляет собой  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арилокси, 5-12-членный гетероарил или 5-12-членный гетероарилокси, при этом каждый арильный фрагмент арила и

арилокси и каждый гетероарильный фрагмент гетероарила и гетероарилокси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, C<sub>1-4</sub> аллокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, и C<sub>1-4</sub> алкилсульфонила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей.

13. Соединение по любому одному из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

R<sup>1b</sup> представляет собой C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>6-10</sub> арилокси, 5-12-членный гетероарил или 5-12-членный гетероарилокси, при этом каждый арильный фрагмент арила и арилокси и каждый гетероарильный фрагмент гетероарила и гетероарилокси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, C<sub>1-4</sub> аллокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, и C<sub>1-4</sub> алкилсульфонила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей.

14. Соединение по любому одному из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом

R<sup>1c</sup> представляет собой C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>6-10</sub> арилокси, 5-12-членный гетероарил или 5-12-членный гетероарилокси, при этом каждый арильный фрагмент арила и арилокси и каждый гетероарильный фрагмент гетероарила и гетероарилокси может быть независимо замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C<sub>1-4</sub> алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, C<sub>1-4</sub> аллокси, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей, и C<sub>1-4</sub> алкилсульфонила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы А заместителей.

15. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбирают из следующих соединений:

- 35 1-[6-(4-фторфенокси)-1Н-бензимидазол-1-ил]-2-метилпропан-2-ол,  
6-(4-фторфенокси)-1-(тетрагидрофуран-2-илметил)-1Н-бензимидазол,  
1-(тетрагидрофуран-2-илметил)-6-[4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол,  
2-метил-1-{6-[4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,  
1-[2-(цикlopентилокси)этил]-6-[4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол,  
40 2-метил-1-{6-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,  
1-[2-(цикlopентилокси)этил]-6-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1Н-бензимидазол,  
2-метил-1-[6-(4-метилфенокси)-1Н-бензимидазол-1-ил]пропан-2-ол,  
2-метил-1-{6-[4-(трифторметил)фенокси]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,  
1-[6-(4-хлорфенокси)-1Н-бензимидазол-1-ил]-2-метилпропан-2-ол,  
45 2-метил-1-{6-[4-(трифторметокси)фенокси]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,  
2-метил-1-{6-[6-(метилпиридин-3-ил)окси]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,  
2-метил-1-(6-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ол,

- 2-метил-1-(6-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ол,
- 2-метил-1-(5-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ол,
- 5 2-метил-1-(5-{[5-(трифторметил)пиrimидин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ол,
- 1-(5-{[3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол,
- 10 1-{5-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси]-1Н-бензимидазол-1-ил}-2-метилпропан-2-ол,
- 3-[(6-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]оксетан-3-ол,
- 1-[{(6-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]цикlobутанол,
- 15 2-метил-4-(6-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)бутан-2-ол,
- 2-метил-1-(6-{[5-(2,2,2-трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ол,
- 3-({6-[4-(трифторметил)фенокси]-1Н-бензимидазол-1-ил}метил)оксетан-3-ол,
- 20 3-({6-[4-(трифторметокси)фенокси]-1Н-бензимидазол-1-ил}метил)оксетан-3-ол,
- 4-[6-(4-хлорфенокси)-1Н-бензимидазол-1-ил]-2-метилбутан-2-ол,
- 3-{[6-(2-хлор-4-фторфенокси)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}оксетан-3-ол,
- цис-4-(6-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)циклогексанол,
- 1-{6-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол-1-ил}-2-метилпропан-2-ол,
- 25 1-[6-(4-хлор-2-фторфенил)-1Н-бензимидазол-1-ил]-2-метилпропан-2-ол,
- 3-({6-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол-1-ил}метил)оксетан-3-ол,
- 4-{6-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол-1-ил}-2-метилбутан-2-ол,
- 1-{5-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол-1-ил}-2-метилпропан-2-ол,
- 30 35 2-метил-1-{5-[4-(трифторметокси)фенил]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,
- 1-{5-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол-1-ил}-2-метилпропан-2-ол,
- 3-({5-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол-1-ил}метил)оксетан-3-ол, и
- (3S)-2-метил-3-(6-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)бутан-2-ол.
16. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбирают из следующих соединений:
- 1-[6-(4-фторфенокси)-1Н-бензимидазол-1-ил]-2-метилпропан-2-ол,
- 40 2-метил-1-{6-[4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,
- 2-метил-1-{6-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,
- 2-метил-1-{6-[4-(трифторметил)фенокси]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,
- 1-[6-(4-хлорфенокси)-1Н-бензимидазол-1-ил]-2-метилпропан-2-ол,
- 2-метил-1-{6-[4-(трифторметокси)фенокси]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,
- 45 2-метил-1-{6-[(6-метилпиридин-3-ил)окси]-1Н-бензимидазол-1-ил}пропан-2-ол,
- 2-метил-1-(6-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ол,
- 2-метил-1-(5-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-

2-ол,

2-({5-({3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол,

2-метил-4-({5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)бутан-

5 2-ол,

2-метил-1-({5-(2,2,2-трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ол,

3-({6-[4-(трифторметокси)фенокси]-1Н-бензимидазол-1-ил}метил)оксетан-3-ол,

4-[6-(4-хлорфенокси)-1Н-бензимидазол-1-ил]-2-метилбутан-2-ол,

10 цис-4-({5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)циклогексанол,

1-({6-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол-1-ил}-2-метилпропан-2-ол,

3-({6-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол-1-ил}метил)оксетан-3-ол,

3-({5-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол-1-ил}метил)оксетан-3-

15 ол, и

(3S)-2-метил-3-({5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}-1Н-бензимидазол-1-ил)бутан-2-ол.

17. Лекарственное средство для лечения заболевания, вовлекающего Nav 1,7 (SCN9A), содержащее соединение по любому одному из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

18. Лекарственное средство для лечения заболевания, вовлекающего Nav 1,7 (SCN9A), выбранного из нейропатической боли, ноцицептивной боли, воспалительной боли, нейропатии мелких волокон, эритромелалгии, пароксизмального чрезмерного болевого расстройства, дизурии и рассеянного склероза, которое содержит соединение по любому одному из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

19. Применение соединения по любому одному из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль при производстве лекарства для лечения заболевания, вовлекающего Nav 1,7 (SCN9A), выбранного из нейропатической боли, ноцицептивной боли, воспалительной боли, нейропатии мелких волокон, эритромелалгии, пароксизмального чрезмерного болевого расстройства, дизурии и рассеянного склероза.

20. Способ лечения заболевания, вовлекающего Nav 1,7 (SCN9A), выбранного из нейропатической боли, ноцицептивной боли, воспалительной боли, нейропатии мелких волокон, эритромелалгии, пароксизмального чрезмерного болевого расстройства, дизурии и рассеянного склероза, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в них млекопитающему.