

Цей винахід відноситься до сполук, які відкривають калієві іонні канали сімейства KCNQ. Дані сполуки можуть використовуватися для лікування розладів і захворювань, сприйнятливих до відкриття калієвих іонних каналів сімейства KCNQ, одним з таких захворювань є епілепсія.

Іонні канали є клітинними білками, регулюючими потік іонів, включаючи потік іонів калію, кальцію, хлору і натрію, в клітині і з них. Такі канали є у всіх клітинах тварин і людини, та вони впливають на різні процеси, включаючи нейрональну передачу, скорочення м'язів і клітинну секрецію.

Людина має понад 70 генів, що кодують підтипи калієвих каналів (Jentsch Nature Reviews Neuroscience 2000, 1, 21-30), що відрізняються великою різноманітністю як за структурою, так і за функцією. Калієві канали нейронів, які виявляють в мозку, в основному відповідні за підтримку негативного потенціалу спокою мембран, а також за регуляцію реполяризації мембран, що слідує після потенціалу дії.

Однією підгрупою генів калієвих каналів є сімейство KCNQ. Було показано, що мутації в чотирьох з п'яти генів KCNQ приводять до розвитку захворювань, включаючи серцеві аритмії, глухоту і епілепсію (Jentsch Nature Reviews Neuroscience 2000, 1, 21-30).

Вважається, що ген KCNQ4 кодує молекулярний корелят калієвих каналів, виявлених в зовнішніх волосних клітинах завивки вуха і у волосних клітинах типу I вестибулярного апарату, мутації в якому можуть привести до утворення спадкової глухоти.

KCNQ1 (KvLQT1) пов'язаний з продуктом гена KCNE1 (мінімальний K(+)-білковий канал) в серці з утворенням K(+) струму, подібного до K(+) струму затриманого випрямлення в кардіоміоцитах. Мутації в цьому каналі можуть обумовлювати як одну з форм спадкового синдрому подовженого QT 1-го типу (LQT1), так і бути пов'язаними з формою глухоти (Robbins Pharmacol. Ther. 2001, 90, 1-19).

Гени KCNQ2 і KCNQ3 були виявлені в 1988р. і, як з'ясувалося, мали мутації при спадковій формі епілепсії, відомій як доброякісна спадкова неонатальна судоми (Rogawski Trends in Neurosciences 2000, 23, 393-398). Білки, що кодуються генами KCNQ2 і KCNQ3, локалізовані в пірамідальних нейронах кори головного мозку і гіпокампа людини, ділянках мозку, пов'язаних з виникненням і розвитком епілептичних припадків (Cooper et al. Proceedings National Academy of Science USA 2000, 97, 4914-4919).

KCNQ2 і KCNQ3 є двома субодинами калієвих каналів, які утворюють "М-струми" ("M-current") при експресії *in vitro*. М-струм є не-інактивуючим калієвим струмом, виявленим в багатьох типах нейронів. У кожному типі клітин він є домінуючим в регуляції збудливості мембран, будучи єдиним постійним струмом при ініціації потенціалу дії (Marrion Annual Review Physiology 1997, 59, 483-504). Модуляція М-струму значно впливає на збудливість нейронів, наприклад, активація струму буде призводити до зниження збудливості нейронів. Речовини, що відкривають дані канали KCNQ, або активатори М-струму, знижуватимуть надмірну активність нейронів і можуть, таким чином, бути застосовані в лікуванні епілептичних припадків та інших захворювань і розладів, що характеризуються надмірною нейрональною активністю, таких як нейрональна гіперчутливість, включаючи судорожні синдроми, епілепсію і невропатичний біль.

Ретигабін (D-23129; етиловий естер N-(2-аміно-4-(4-фторбензиламіно)феніл)-карбамінової кислоти) та його аналоги описані в європейському патенті EP 554543. Ретигабін є протисудомною сполукою широкого спектра дії, що має сильні протисудомні властивості як *in vitro*, так і *in vivo*. Він є ефективним при пероральному та інтраперитонеальному введенні щурам і мишам у ряді протисудомних тестів, що включають електрично індуковані судомні напади, судомні напади, хімічно індуковані пентилентетразолом, пікротоксином і N-метил-D-аспаратом (NMDA), і на генетичній моделі на тваринах, мишах DBA/2 (Rostock et al. Epilepsy Research 1996, 23, 211-223). Крім того, ретигабін ефективний в мигдалеподібному тілі на моделі збудження комплексу неповних епілептичних припадків, додатково демонструючи, що ця сполука могла б бути ефективною при протисудомній терапії. У нещодавно проведених клінічних випробуваннях було показано, що ретигабін показав ефективність в зниженні частоти епілептичних припадків у пацієнтів, страждаючих епілепсією (Bialer et al. Epilepsy Research 2002, 51, 31-71).

Було показано, що ретигабін активує K(+)-струм в нейрональних клітинах, і фармакологія цього викликаного струму узгоджується з опублікованими даними стосовно фармакології М-каналу, яку нещодавно пов'язали з гетеромультимерним каналом KCNQ2/3 K(+). На підставі цього можна припустити, що активація каналів KCNQ2/3 може відповідати за деяку протисудомну активність даного засобу (Wickenden et al. Molecular Pharmacology 2000, 58, 591-600) і що інші засоби, які діють за таким же механізмом, можуть мати аналогічне застосування.

Повідомлялося, що канали KCNQ2 і 3 стимулювалися на моделях невропатичного болю (Wickenden et al. Society for Neuroscience Abstracts 2002, 454, 7), і була висловлена гіпотеза про те, що модулятори калієвих каналів є активними при невропатичному болю і епілепсії (Schroder et al. Neuropharmacology 2001, 40, 888-898).

Також було показано, що ретигабін був корисний в моделях на тваринах з невропатичним болем (Blackburn-Munro and Jensen European Journal of Pharmacology 2003, 460, 109-116), і винахідники, таким чином, припускають, що агенти, що відкривають канали KCNQ, корисні в лікуванні розладів, пов'язаних з болем, включаючи невропатичний біль.

Як повідомлялося, локалізація мРНК каналу KCNQ має місце в головному мозку та інших зонах центральної нервової системи, пов'язаних з болем (Goldstein et al. Society for Neuroscience Abstracts 2003, 53.8).

У доповнення до ролі при невропатичному болю, експресія мРНК KCNQ 2-5 в гангліях тригемінального і дорсального кореня і в тригемінальному хвостатому ядрі свідчить про те, що речовини, які відкривають дані канали, можуть також впливати на сенсорний процесинг болю при мігрені (Goldstein et al. Society for Neuroscience Abstracts 2003, 53.8).

У нещодавно опублікованих повідомленнях було показано, що мРНК KCNQ 3 і 5, в доповнення до KCNQ2, експресується в астроцитах і гліальних клітинах. Таким чином, канали KCNQ 2, 3 і 5 можуть модулювати синаптичну активність в ЦНС і вносити свій внесок в нейропротекторну дію речовин, які відкривають канали KCNQ (Noda et al., Society for Neuroscience Abstracts 2003, 53.9).

Ретигабін та інші модулятори KCNQ можуть виявляти захисну дію відносно нейродегенеративних аспектів епілепсії, оскільки було показано, що ретигабін запобігає лімбічній нейродегенерації і експресії маркерів апоптозу після індукованого каїновою кислотою епілептичного статусу у щурів (Ebert et al. *Epilepsia* 2002, 43 Suppl. 5, 86-95). Це може мати значення в запобіганні розвитку епілепсії у пацієнтів, тобто бути анти-епілептогенним чинником. Також було показано, що ретигабін уповільнює прогресування збудження гіпокампа у щурів, який є додатковою моделлю розвитку епілепсії (Tober et al. *European Journal of Pharmacology* 1996, 303, 163-169).

Таким чином, вважають, що ці властивості ретигабіну та інших модуляторів KCNQ можуть запобігати пошкодженню нейронів, викликаному надмірною активацією нейронів, і такі сполуки можуть застосовуватися при лікуванні нейродегенеративних захворювань і змінювати перебіг захворювання (або бути антиепілептогенними) у пацієнтів, страждаючих епілепсією.

З урахуванням того, що протисудомні сполуки, такі як бензодіазепіни і хлорметіазол, клінічно використовуються при лікуванні синдрому відміни вживання етанолу, і що інші протисудомні сполуки, наприклад, габапентин, є особливо ефективними на тваринних моделях цього синдрому (Watson et al. *Neuropharmacology* 1997, 36, 1369-1375), то, таким чином, інші протисудомні сполуки, такі як речовини, що відкривають KCNQ, як вважають, є ефективними при цьому захворюванні.

мРНК субодиниць KCNQ 2 і 3 були виявлені в ділянках мозку, пов'язаних з тривогою і емоційною поведінкою, такими як біполярний розлад, наприклад, в гіпокампі та мигдалині (Saganich et al. *Journal of Neuroscience* 2001, 21, 4609-4624), і, за наявними даними, ретигабін є активним на деяких тваринних моделях поведінки, подібній тривозі (Harts et al. *Journal of Psychopharmacology* 2003, 17 suppl. 3 A28, B16), а інші клінічно використовувані протисудомні сполуки застосовуються в лікуванні біполярного розладу. Таким чином, речовини, що відкривають KCNQ, можуть застосовуватися для лікування тривожних розладів і біполярного розладу.

У WO 200196540 описується застосування модуляторів М-струму, утвореного експресією генів KCNQ2 і KCNQ3, для лікування інсомнії, тоді як в заявці WO 2001092526 розкривається, що модулятори KCNQ5 можна використовувати для лікування розладів сну.

У заявці WOO 1/022953 розкривається застосування ретигабіну для профілактики і лікування невропатичного болю, такого як алодинія, гіпералгічний біль, фантомний біль, невропатичний біль, пов'язаний з діабетичною невропатією, і невропатичний біль, пов'язаний з мігренню.

У заявці WO 02/049628 розкривається застосування ретигабіну для лікування тривожних розладів, таких як тривога, генералізований тривожний розлад, панічна тривога, obsесивно-компульсивний розлад, соціальна фобія, страх діяльності, посттравматичний стресовий розлад, гостра стресова реакція, розлад адаптації, іпохондричні розлади, страх розлуки, агорафобія та специфічні фобії.

У заявці WO 97/15300 розкривається застосування ретигабіну для лікування нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера; хорея Гентінгтона; склероз, такий як розсіяний склероз і аміотрофічний бічний склероз; хвороба Крейтцфельда-Якоба (кортико-стриоспінальна дегенерація); хвороба Паркінсона; індуковані СНІДом енцефалопатії та інші пов'язані з інфекціями енцефалопатії, викликані вірусами корової краснухи, герпесвірусами, бореліями і невідомими патогенами; викликані травмою нейродегенерації; стани нейрональної гіперчутливості, такі як ті, що виникають при синдромі медикаментозного скасування або при інтоксикації, та нейродегенеративні захворювання периферичної нервової системи, такі як поліневропатії і поліневрити.

Також було виявлено, що речовини, що відкривають канал KCNQ, є ефективними для лікування удару, отже, можна припустити, що селективні речовини для відкриття KCNQ є ефективними для лікування удару (Schroder et al., *Pflugers Arch.*, 2003; 446(5): 607-16; Cooper i Jan, *Arch Neurol.*, 2003, 60(4): 496-500; Jensen, *CNS Drug Rev.*, 2002, 8(4): 353-60).

Було показано, що канали KCNQ експресовані в допамінергічному та холінергічному циклах головного мозку, які пов'язані із ділянками задоволення мозку, зокрема вентральною тегментальною ділянкою (Cooper et al., *J Neurosci*, 2001, 21, 9529-9540). Отже, речовини, що відкривають канал KCNQ, як припускають, є ефективними при станах гіперчутливості, які пов'язані із ділянками задоволення мозку, наприклад, при зловживанні кокаїном, нікотинівій абстиненції і алкогольний абстиненції.

Калієві канали, що становлять субодиниці KCNQ4, експресовані у внутрішньому вусі (Kubisch et al., *Cell*, 1999 Feb 5; 96(3): 437-46) і, отже, можна припустити, що відкриття цих каналів може лікувати шум у вухах.

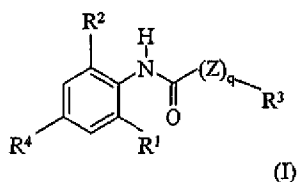
Таким чином, існує величезна потреба в нових сполуках, які є ефективними речовинами для відкриття калієвих каналів сімейства KCNQ.

Також бажаними є нові сполуки з поліпшеними властивостями, в порівнянні з відомими сполуками, які відкривають калієві канали сімейства KCNQ, такими як ретигабін. Бажано поліпшення одного або більше з наступних параметрів: періоду напіввиведення, кліренсу, селективності, взаємодії з іншими лікарськими препаратами, біодоступності, ефективності, здатності змішуватися, хімічної стабільності, метаболічної стабільності, проникності через мембрани, розчинності та терапевтичного індексу. Поліпшення даних параметрів може призвести до таких поліпшень, як:

- поліпшений режим дозування за рахунок зниження числа необхідних доз на день,
- простота введення пацієнтам, що приймають інші препарати;
- зменшені побічні ефекти;
- підвищений терапевтичний індекс;
- підвищена переносність або
- поліпшений ступень згоди пацієнта з приписаним режимом.

Одним з об'єктів винаходу є сполуки, які є ефективними речовинами для відкриття калієвих каналів сімейства KCNQ.

Сполуками за винаходом є заміщені похідні аніліну, представлені нижче формулою I, або їх солі



де

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Z і q є такими, як визначено нижче.

Винахід відноситься до сполуки формули I для застосування як лікарського засобу.

Винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули I і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

Винахід відноситься до застосування сполуки формули I для одержання лікарського засобу для лікування епілептичних випадків, тривожних розладів, невропатичного болю і болю при мігрені, нейродегенеративних захворювань, удару, кокаїнової залежності, нікотинової абстиненції, алкогольної абстиненції або шуму у вухах.

Винахід, крім того, стосується застосування сполуки формули I в способі лікування епілептичних випадків, тривожних розладів, невропатичного болю і болю при мігрені, нейродегенеративних розладів, удару, кокаїнової залежності, нікотинової абстиненції, алкогольної абстиненції або шуму у вухах.

Визначення замісників

Термін "гетероатом" відноситься до атома азоту, кисню або сірки.

Термін "галоген" означає фтор, хлор, бром або йод.

Термін "аміно" означає NH_2 .

Вираз " C_{1-6} -алк(ен/ін)іл" означає C_{1-6} -алкіл, C_{2-6} -алкеніл або C_{2-6} -алкініл. Термін " C_{1-6} -алкіл" відноситься до розгалуженої або нерозгалуженої алкільної групи, що містить від одного до шести атомів вуглецю, включно, включаючи, але цим не обмежуючись, метил, етил, проп-1-іл, проп-2-іл, 2-метилпроп-1-іл, 2-метилпроп-2-іл, 2,2-диметилпроп-1-іл, бут-1-іл, бут-2-іл, 3-метилбут-1-іл, 3-метилбут-2-іл, пент-1-іл, пент-2-іл, пент-3-іл, гекс-1-іл, гекс-2-іл і гекс-3-іл. Термін " C_{2-6} -алкеніл" означає такі групи, які містять від двох до шести атомів вуглецю і один подвійний зв'язок, включаючи, але цим не обмежуючись, етеніл, пропеніл і бутеніл. Термін " C_{2-6} -алкініл" означає такі групи, які містять від двох до шести атомів вуглецю і один потрійний зв'язок, включаючи, але цим не обмежуючись, етиніл, пропініл і бутиніл.

Вираз " C_{1-8} -алк(ен/ін)іл" означає C_{1-8} -алкіл, C_{2-8} -алкеніл або C_{2-8} -алкініл. Термін " C_{1-8} -алкіл" відноситься до розгалуженої або нерозгалуженої алкільної групи, що містить від одного до восьми атомів вуглецю, включно, включаючи, але цим не обмежуючись, метил, етил, проп-1-іл, проп-2-іл, 2-метилпроп-1-іл, 2-метилпроп-2-іл, 2,2-диметилпроп-1-іл, бут-1-іл, бут-2-іл, 3-метилбут-1-іл, 3-метилбут-2-іл, пент-1-іл, пент-2-іл, пент-3-іл, гекс-1-іл, гекс-2-іл і гекс-3-іл, 1-гептил, 2-гептил, 3-гептил і 4-гептил. Термін " C_{2-8} -алкеніл" означає такі групи, які містять від двох до восьми атомів вуглецю і один подвійний зв'язок, включаючи, але цим не обмежуючись, етеніл, пропеніл і бутеніл. Термін " C_{2-8} -алкініл" означає такі групи, які містять від двох до восьми атомів вуглецю і один потрійний зв'язок, включаючи, але цим не обмежуючись, етиніл, пропініл і бутиніл.

Вираз " C_{3-8} -циклоалк(ен)іл" означає C_{3-8} -циклоалкіл або C_{3-8} -циклоалкеніл. Термін " C_{3-8} -циклоалкіл" означає моноциклічний або біциклічний карбоцикл, що містить від трьох до восьми С-атомів, включаючи, але цим не обмежуючись, циклопропіл, циклопентил, циклогексил, біциклогептил, такий як 2-біцикло[2.2.1]гептил. Термін " C_{3-8} -циклоалкеніл" означає моноциклічний або біциклічний карбоцикл, що містить від трьох до восьми С-атомів і один подвійний зв'язок, включаючи, але цим не обмежуючись, циклопропеніл, циклопентеніл і циклогексеніл.

Термін " C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)іл" означає C_{3-8} -гетероциклоалкіл або C_{3-8} -гетероциклоалкеніл. Термін " C_{3-8} -гетероциклоалкіл" означає моноциклічну або біциклічну кільцеву систему, де кільце утворене 3-8 атомами, вибраними з 2-7 атомів вуглецю, і 1 або 2 гетероатомами, незалежно вибраними з N, S або O. Прикладами C_{3-8} -гетероциклоалкілів є піролідін, азепан, морфолін і піперидин. Термін " C_{3-8} -гетероциклоалкеніл" означає моноциклічну або біциклічну кільцеву систему з одним подвійним зв'язком, де кільце утворене 3-8 атомами, вибраними з 2-7 атомів вуглецю, і 1 або 2 гетероатомами, незалежно вибраними з N, S або O.

Термін "арил" відноситься до моноциклічних або біциклічних ароматичних систем, що складаються з 5-10 атомів вуглецю, включаючи, але цим не обмежуючись, феніл і нафтил. Будь-який арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, необов'язково заміщений і, таким чином, може бути заміщений одним або декількома замісниками, наприклад, 0, 1, 2, 3 або 4 замісниками. Будь-який арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, таким чином, може бути заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з аміно, галогену, ціано, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)ілу, C_{1-6} -алкіл- C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)ілу, гідрокси, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілокси, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілокси, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси, C_{1-6} -алк(ен/ін)іламіно, ді-(C_{1-6} -алк(ен/ін)іл)аміно, C_{1-6} -алк(ен/ін)іл-CO-NH- і C_{1-6} -алк(ен/ін)іл-сульфонамід; або два суміжні замісники можуть разом з арильною групою, до якої вони приєднані, утворювати 4-8-членне кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми і яке необов'язково заміщене однією або декількома групами C_{1-6} -алк(ен/ін)іл. Коли два суміжні замісники разом з арильною групою, до якої вони приєднані, утворюють 4-8-членне кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми, тоді кільцева система утворюється 4-8 атомами, вибраними з 3-8 атомів вуглецю і 0-2 гетероатомів, незалежно вибраних з N, S або O. Такі два суміжні замісники можуть разом утворювати: $-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_m-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_p-O-$, $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$, $-O-C(CH_3)_2-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-S-(CH_2)_m-S-$, $-CH_2-S-(CH_2)_p-S-$ або $-CH_2-S-CH_2-S-CH_2-$, $-S-C(CH_3)_2-(CH_2)_m-$; де m дорівнює 1, 2 або 3, n дорівнює 2, 3 або 4 і p дорівнює 1 або 2.

Термін "гетероарил" відноситься до моноциклічних або біциклічних гетероароматичних систем, що

складаються з 5-10 атомів, вибраних з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 або 9 атомів вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, S або O, включаючи, але цим не обмежуючись, піридин, пірол, піримідин, хінолін, індол, тіофен, фуран, імідазоли, такі як 3Н-імідазол і 1Н-імідазол, триазоли, такі як [1,2,3]триазол і [1,2,4]триазол, тетразоли, такі як 2Н-тетразол і оксазол. Будь-який гетероарил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, необов'язково заміщений і, таким чином, може бути заміщений одним або декількома замісниками, наприклад, 0, 1, 2, 3 або 4 замісниками. Будь-який гетероарил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, таким чином, може бути заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, аміно, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, арилу, арил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілфенокси, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілфенокси, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілфенокси, амінофенокси, галогенфенокси, ціанофенокси, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілфенокси, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілфенокси, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілфенокси, С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)ілфенокси, С₁₋₆-алкіл-С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)ілфенокси, гідроксифенокси, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілоксифенокси, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілоксифенокси, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілоксифенокси, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілоксифенокси, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілоксифенокси, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілоксифенокси, С₁₋₆-алк(ен/ін)іламінофенокси, ді-(С₁₋₆-алк(ен/ін)іл)амінофенокси, С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-СО-NH-фенокси і С₁₋₆-алк(ен/ін)ілсульфонамідфенокси.

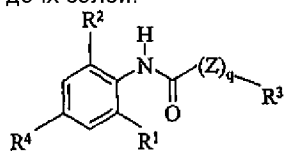
Термін "галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл" означає С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, який заміщений одним або декількома атомами галогену, включаючи, але цим не обмежуючись, трифторметил і 3,3,3-трифтор-1-пропіл. Так само, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл означає С₃₋₈-циклоалк(ен)іл, який заміщений одним або декількома атомами галогену, і "галогенфенокси" означає фенокси, який заміщений одним або декількома атомами галогену.

Термін "аміно-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл" означає С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, який заміщений однією аміногрупою, включаючи, але цим не обмежуючись, 1-аміно-2-метилпроп-1-іл і 1-аміно-3-метилбут-1-ил. Так само, "аміно-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл" означає С₃₋₈-циклоалк(ен)іл, який заміщений однією аміногрупою, і "аміно-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл" означає С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, де С₃₋₈-циклоалк(ен)іл заміщений однією аміногрупою.

У виразах "С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл", "С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл", "С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл", "арил-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл", "арил-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл", "арил-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл", "арил-С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)іл", "гетероарил-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл", "гетероарил-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл", "гетероарил-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл", "галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл", "галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл", "галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл", "С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси", "С₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси", "С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси", "С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)ілокси", "С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл", "С₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл", "С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл", "галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси", "галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси", "галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси", "аміно-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл", "аміно-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл", "аміно-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл", "R⁷NH-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл", "С₁₋₆-алк(ен/ін)іламіно", "ді-(С₁₋₆-алк(ен/ін)іл)аміно", "С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-СО-NH-", "С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-сульфонамід", "С₁₋₆-алк(ен/ін)ілфенокси", "С₃₋₈-циклоалк(ен)ілфенокси", "С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілфенокси", "галогенфенокси", "галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілфенокси", "галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілфенокси", "галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілфенокси", "С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)ілфенокси", "С₁₋₆-алкіл-С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)ілфенокси", "С₁₋₆-алк(ен/ін)ілоксифенокси", "С₃₋₈-циклоалк(ен)ілоксифенокси", "С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілоксифенокси", "галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілоксифенокси", "галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілоксифенокси", "галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілоксифенокси", "С₁₋₆-алк(ен/ін)іламінофенокси", "ді-(С₁₋₆-алк(ен/ін)іл)амінофенокси", "С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-СО-NH-фенокси" і "С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-сульфонамідфенокси" терміни "С₁₋₆-алк(ен/ін)іл", "С₃₋₈-циклоалк(ен)іл", "С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)іл", "арил", "гетероарил", "галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл", "галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл", "галогенфенокси", "аміно-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл", "аміно-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл" і "аміно-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл" є такими, як визначено вище.

Будь-який С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, незалежно містить 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. Будь-який С₁₋₈-алк(ен/ін)іл, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, незалежно містить 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів вуглецю. Будь-який С₃₋₈-циклоалк(ен)іл, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, незалежно містить 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів вуглецю. Будь-який С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)іл, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, незалежно містить 2, 3, 4, 5, 6 або 7 атомів вуглецю і 1 або 2 гетероатоми. Будь-який арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, незалежно містить 5, 6, 7, 8, 9 або 10 атомів вуглецю. Будь-який гетероарил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, незалежно містить 5, 6, 7, 8, 9 або 10 атомів, вибраних з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 або 9 атомів вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатомів.

Цей винахід відноситься до заміщених похідних аніліну, які є ефективними речовинами для відкривання калієвих каналів групи KCNQ. Цей винахід відноситься до сполук, представлених загальною формулою I, або до їх солей:



(I)

У одному варіанті здійснення сполуки формули I q дорівнює 0; у наступному варіанті здійснення q

дорівнює 1.

У одному варіанті здійснення сполуки формули I q дорівнює 1, а Z являє собою атом кисню; у наступному варіанті здійснення q дорівнює 1, а Z являє собою атом сірки.

У одному варіанті здійснення сполуки формули I R^3 вибраний з групи, що складається з C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу і галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу.

У наступному варіанті здійснення сполуки формули I R вибраний з групи, що складається з C_{1-8} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, арил- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, арил- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, арил- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гетероарил- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гетероарил- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, гетероарил- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, аміно- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, аміно- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, аміно- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу. У наступному варіанті здійснення сполуки формули I R^3 вибраний з групи, що складається з C_{1-8} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, арил- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, арил- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гетероарил- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, аміно- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу.

Звичайно R^3 вибраний з групи, що складається з C_{1-8} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, арил- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, арил- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, гетероарил- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і аміно- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу.

З метою подальшої ілюстрації винаходу без його обмеження, варіант здійснення стосується таких сполук, де R^3 являє собою C_{1-8} -алк(ен/ін)іл, що містить 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів вуглецю;

у наступному варіанті здійснення R^3 являє собою C_{3-8} -циклоалк(ен)іл, такий як циклогексил; у наступному варіанті здійснення R^3 являє собою C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, такий як циклопентилметил, циклогексилетил або біциклопентилметил;

у наступному варіанті здійснення R^3 являє собою арил- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, де арил є необов'язково заміщеним, таким як фенілметил, де феніл необов'язково заміщений;

у наступному варіанті здійснення R^3 являє собою арил- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл, де арил є необов'язково заміщеним, таким як фенілциклопропіл, де феніл необов'язково заміщений;

у наступному варіанті здійснення R^3 являє собою гетероарил- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, де гетероарил є необов'язково заміщеним, таким як тіофенілметил, де тіофеніл необов'язково заміщений;

у наступному варіанті здійснення R^3 являє собою аміно- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, такий як 1-аміно-2-метилпроп-1-іл або 1-аміно-3-метилбут-1-іл.

З метою подальшої ілюстрації винаходу без його обмеження, варіант здійснення стосується таких сполук формули I, де R^3 не являє собою C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, такий як C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)іл-метил;

у наступному варіанті здійснення R^3 не являє собою галогенметил, де галоген відноситься, наприклад, до хлору або бром;

у наступному варіанті здійснення R^3 не являє собою метил;

у наступному варіанті здійснення q дорівнює 1, Z являє собою O, а R^3 відмінний від 2-метилпроп-2-ілу.

У наступному варіанті здійснення сполуки формули I R^4 вибраний з групи, що складається з галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу;

у наступному варіанті здійснення R^4 вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)ілу, арилу, гетероарилу, арил- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, арил- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, арил- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, арил- C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)ілу, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, NR^5R^6 і R^7NH-C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу;

у наступному варіанті здійснення R^4 вибраний з групи, що складається з галогену, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)ілу, гетероарилу, арил- C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)ілу, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, NR^5R^6 і R^7NH-C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу.

Звичайно R^4 вибраний з групи, що складається з галогену, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)ілу, гетероарилу, арил- C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)ілу, NR^5R^6 і R^7NH-C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу.

З метою подальшої ілюстрації винаходу без його обмеження, варіант здійснення стосується таких сполук, де R^4 являє собою галоген, такий як бром, хлор або фтор;

у наступному варіанті здійснення R^4 являє собою C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, такий як метил;

у наступному варіанті здійснення R^4 являє собою C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)іл, такий як азепаніл;

у наступному варіанті здійснення R^4 являє собою гетероарил, такий як піроліл;

у наступному варіанті здійснення R^4 являє собою арил- C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)іл, де арил є необов'язково заміщеним, таким як фенілпіролідініл, де феніл необов'язково заміщений;

у наступному варіанті здійснення R^4 являє собою NR^5R^6 ;

у наступному варіанті здійснення R^4 являє собою R^7NH-C_{1-6} -алк(ен/ін)іл.

З метою подальшої ілюстрації винаходу без його обмеження, варіант здійснення стосується таких сполук формули I, де не більше двох з трьох замісників R^1 , R^2 і R^4 є однаковими.

У наступному варіанті здійснення сполуки формули I R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, що складається з арил- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, арил- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гетероарил- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу і гетероарил- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу;

у наступному варіанті здійснення R^5 або R^6 вибраний з групи, що складається з арил- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, арил- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу,

гетероарил-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і гетероарил-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, а інший з R⁵ і R⁶ вибраний з групи, що складається з водню, арил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу і гетероарил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу.

Звичайно R⁵ і R⁶ незалежно вибрані з групи, що складається з водню, арил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу і гетероарил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, за умови, що R⁵ і R⁶ одночасно не є воднем.

З метою подальшої ілюстрації винаходу без його обмеження, варіант здійснення стосується таких сполук, де R⁵ або R є воднем;

у наступному варіанті здійснення R⁵ або R⁶ являє собою арил-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, такий як фенілметил;

у наступному варіанті здійснення R⁵ або R⁶ являє собою С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, такий як метил;

у наступному варіанті здійснення R⁵ або R⁶ являє собою гетероарил-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, такий як тіофенілметил, піримідинілметил або піридинілметил;

у наступному варіанті здійснення один з R⁵ і R⁶ являє собою водень або С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, такий як метил, а інший з R⁵ і R⁶ являє собою арил-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, такий як фенілметил, або гетероарил-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, такий як тіофенілметил, піримідинілметил або піридинілметил.

У наступному варіанті здійснення сполуки формули I R⁷ вибраний з групи, що складається з С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, арил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, арил-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і гетероарилу.

Звичайно R⁷ вибраний з групи, що складається з арилу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, арил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу і гетероарилу.

З метою подальшої ілюстрації винаходу без його обмеження, варіант здійснення стосується таких сполук, де R⁷ являє собою арил, такий як феніл.

У наступних варіантах здійснення сполуки формули I будь-який арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)ілу, С₁₋₆-алкіл-С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, С₁₋₆-алк(ен/ін)іламіно.

Звичайно, будь-який арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з аміно, галогену, ціано, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, ді-(С₁₋₆-алк(ен/ін)іл)аміно, С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-СО-NH- і С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-сульфонамід; або два суміжні замісники можуть разом з арильною групою, до якої вони приєднані, утворювати 4-8-членне кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми і яке необов'язково заміщене однією або декількома групами С₁₋₆-алк(ен/ін)іл.

У наступних варіантах здійснення сполуки формули I будь-який арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, є незаміщеним;

у наступних варіантах здійснення будь-який арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, є монозаміщеним;

у наступних варіантах здійснення будь-який арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, є дизаміщеним;

у наступних варіантах здійснення будь-який арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, є тризаміщеним.

У наступних варіантах здійснення сполуки формули I будь-який арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, являє собою феніл, який є необов'язково заміщеним;

у наступних варіантах здійснення будь-який феніл, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, є незаміщеним;

у наступних варіантах здійснення будь-який феніл, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, є монозаміщеним, таким як монозаміщений в орто-положенні, або в мета-положенні, або в пара-положенні;

у наступних варіантах здійснення будь-який феніл, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, є дизаміщеним, таким як дизаміщений в мета-положенні та в пара-положенні, або обидва рази в мета-положенні;

у наступних варіантах здійснення будь-який феніл, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, є тризаміщеним.

З метою подальшої ілюстрації винаходу без його обмеження, варіанти здійснення стосуються таких сполук, де будь-який арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника в будь-якому із замісників R¹ або R², є необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з аміно, галогену, такого як фтор, або ціано, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, такого як метил, етеніл або ізопропіл, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, такого як трифторметил, гідрокси, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, такого як метокси, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, такого як трифторметокси, ді-(С₁₋₆-алк(ен/ін)іл)аміно, такого як диметиламіно, С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-СО-NH-, такого як С₃₋₈-СО-NH-, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілсульфонамід, такого як метилсульфонамід; або два суміжні замісники можуть разом з арильною групою, до якої вони приєднані, утворювати 4-8-членне кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми та яке необов'язково заміщене однією або декількома групами С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, такі два суміжні замісники можуть разом утворювати, наприклад -O-CH₂-CH₂-O- або -O-C(CH₃)₂-CH₂-.

З метою подальшої ілюстрації винаходу без його обмеження, варіанти здійснення стосуються таких сполук, де будь-який арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника в R³, є необов'язково заміщеним одним або декількома атомами галогену, такими як атоми фтору або хлору.

З метою подальшої ілюстрації винаходу без його обмеження, варіанти здійснення стосуються таких сполук, де будь-який арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника в R⁵ або R⁶, є

необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, такого як фтор, і галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, такого як трифторметил.

З метою подальшої ілюстрації винаходу без його обмеження, варіанти здійснення стосуються таких сполук, де будь-який арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника в R⁷, є необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, такого як фтор або хлор, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, такого як метил, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, такого як трифторметил, і С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, такого як метокси.

У наступних варіантах здійснення сполуки формули I будь-який гетероарил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, є необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з піано, аміно, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, арил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілфенокси, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілфенокси, амінофенокси, галогенфенокси, ціанофенокси, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілфенокси, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілфенокси, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілфенокси, С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)ілфенокси, С₁₋₆-алкіл-С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)ілфенокси, гідроксифенокси, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілоксифенокси, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілоксифенокси, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілоксифенокси, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілоксифенокси, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілоксифенокси, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілоксифенокси, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілоксифенокси, С₁₋₆-алк(ен/ін)іламінофенокси, ді-(С₁₋₆-алк(ен/ін)іл)амінофенокси, С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-СО-NH-фенокси і С₁₋₆-алк(ен/ін)ілсульфонамідфенокси.

Звичайно, будь-який гетероарил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, є необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, арилу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси і С₁₋₆-алк(ен/ін)ілфенокси.

З метою подальшої ілюстрації винаходу без його обмеження, варіанти здійснення формули I стосуються таких сполук, де будь-який гетероарил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, є незаміщеним;

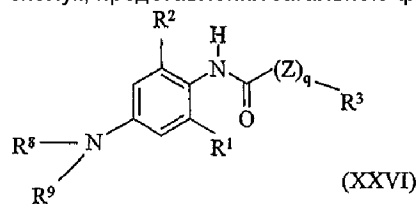
у наступних варіантах здійснення будь-який гетероарил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, є монозаміщеним;

у наступних варіантах здійснення будь-який гетероарил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, є дизаміщеним;

у наступних варіантах здійснення будь-який гетероарил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, є тризаміщеним.

З метою подальшої ілюстрації винаходу без його обмеження, варіант здійснення стосується таких сполук, де будь-який гетероарил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника в R⁵ або R⁶, є необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, такого як хлор, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, такого як трифторметил, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, такого як метил, арилу, такого як феніл, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, такого як метокси, і С₁₋₆-алк(ен/ін)ілфенокси, такого як метилфенокси.

З метою подальшої ілюстрації винаходу без його обмеження, варіант здійснення формули I відноситься до сполук, представлених загальною формулою XXVI, або до їх солей:



де Z, q, R¹, R² і R³ є такими, як визначено вище;

R⁸ і R⁹ незалежно вибрані з групи, що складається з водню, арил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, арил-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, арил-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гетероарил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гетероарил-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і гетероарил-С₃₋₈-циклоалк(ен/ін)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, за умови, що R⁸ і R⁹ одночасно не є воднем.

У одному варіанті здійснення сполуки формули XXVI R¹ і R² незалежно вибрані з групи, що складається з галогену, аміно, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)ілу, арилу, гетероарилу і галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу.

У одному варіанті здійснення сполуки формули XXVI q дорівнює 0.

У одному варіанті здійснення сполуки формули XXVI q дорівнює 1.

У одному варіанті здійснення сполуки формули XXVI Z являє собою атом кисню.

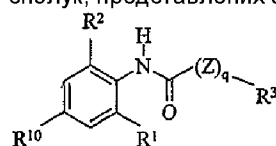
У одному варіанті здійснення сполуки формули XXVI R³ вибраний з групи, що складається з С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, арил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, арил-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, гетероарил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу і аміно-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу.

У одному варіанті здійснення сполуки формули XXVI будь-який арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, є необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з аміно, галогену, ціано, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, ді-(С₁₋₆-алк(ен/ін)іл)аміно, С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-СО-NH- і С₁₋₆-алк(ен/ін)ілсульфонамід; або два суміжні замісники можуть разом з арильною групою, до якої вони приєднані, утворювати 4-8-членне кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми і яке необов'язково заміщене однією або декількома групами С₁₋₆-алк(ен/ін)іл.

У одному варіанті здійснення сполуки формули XXVI будь-який гетероарил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, є необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, незалежно

вибраними з групи, що складається з галогену, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, арилу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси і С₁₋₆-алк(ен/ін)ілфенокси.

З метою подальшої ілюстрації винаходу без його обмеження, варіант здійснення формули I відноситься до сполук, представлених загальною формулою XXVII, або до їх солей:



(XXVII)

де Z, q, R¹, R² і R³ є такими, як визначено вище;

і

R¹⁰ вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)ілу, арилу, гетероарилу, арил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, арил-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, арил-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, арил-С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)ілу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу і галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу.

У одному варіанті здійснення сполуки формули XXVII R¹ і R² незалежно вибрані з групи, що складається з галогену, аміно, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)ілу, арилу, гетероарилу і галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу.

У одному варіанті здійснення сполуки формули XXVII q дорівнює 0.

У одному варіанті здійснення сполуки формули XXVII q дорівнює 1.

У одному варіанті здійснення сполуки формули XXVII Z являє собою атом кисню.

У одному варіанті здійснення сполуки формули XXVII R³ вибраний з групи, що складається з С₁₋₈-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, арил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, арил-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, гетероарил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу і аміно-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу.

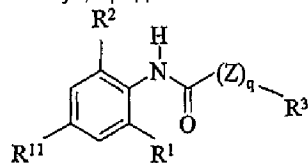
У одному варіанті здійснення сполуки формули XXVII R¹⁰ вибраний з групи, що складається з ціано, галогену, переважно бромово або хлорово, і С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, переважно метилу.

У одному варіанті здійснення сполуки формули XXVII R¹⁰ вибраний з групи, що складається з С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)ілу, арилу, гетероарилу, арил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, арил-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, арил-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, арил-С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)ілу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу і галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу.

У одному варіанті здійснення сполуки формули XXVII будь-який арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, є необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з аміно, галогену, ціано, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, ді-(С₁₋₆-алк(ен/ін)іл)аміно, С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-CO-NH- і С₁₋₆-алк(ен/ін)ілсульфонамід; або два суміжні замісники можуть разом з арильною групою, до якої вони приєднані, утворювати 4-8-членне кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми і яке необов'язково заміщене однією або декількома групами С₁₋₆-алк(ен/ін)іл.

У одному варіанті здійснення сполуки формули XXVII будь-який гетероарил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, є необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, арилу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси і С₁₋₆-алк(ен/ін)ілфенокси.

З метою подальшої ілюстрації винаходу без його обмеження, варіант здійснення формули I відноситься до сполук, представлених загальною формулою XXVIII, або до їх солей:



(XXVIII)

де Z, q, R¹, R² і R³ є такими, як визначено вище; і

R¹¹ являє собою R⁷NH-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл; де R⁷ вибраний з групи, що складається з С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, арилу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, арил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, арил-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і гетероарилу.

У одному варіанті здійснення сполуки формули XXVIII R¹ і R² незалежно вибрані з групи, що складається з галогену, аміно, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)ілу, арилу, гетероарилу і галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу.

У одному варіанті здійснення сполуки формули XXVIII q дорівнює 0.

У одному варіанті здійснення сполуки формули XXVIII q дорівнює 1.

У одному варіанті здійснення сполуки формули XXVIII Z являє собою атом кисню.

У одному варіанті здійснення сполуки формули XXVIII R³ вибраний з групи, що складається з С₁₋₈-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, арил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, арил-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, гетероарил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу і аміно-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу.

У одному варіанті здійснення сполуки формули XXVIII R⁷ являє собою арил.

У одному варіанті здійснення сполуки формули XXVIII будь-який арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, є необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з аміно, галогену, ціано, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу,

гідрокси, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, ді-(С₁₋₆-алк(ен/ін)іл)аміно, С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-СО-NH- і С₁₋₆-алк(ен/ін)ілсульфонамід; або два суміжні замісники можуть разом з арильною групою, до якої вони приєднані, утворювати 4-8-членне кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми і яке необов'язково заміщене однією або декількома групами С₁₋₆-алк(ен/ін)іл.

У одному варіанті здійснення сполуки формули XXVIII будь-який гетероарил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, є необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, арилу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси і С₁₋₆-алк(ен/ін)ілфенокси.

У наступному варіанті здійснення сполуки формули I вказана сполука вибрана з наступного переліку сполук

Приклад №	Назва
1a	(4-бром-2,6-диметилфеніл)амід гексанової кислоти
1b	N-(4-бром-2,6-диметилфеніл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід
1c	N-(2-бром-4,6-диметилфеніл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід
1d	N-(2-бром-4,6-диметилфеніл)-3,3-диметилбутирамід
1e	N-(2-бром-4,6-диметилфеніл)-2-циклопентилацетамід
1f	N-(2-бром-4,6-дихлорфеніл)-3,3-диметилбутирамід
1g	N-(2-бром-4,6-дихлорфеніл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід
1h	N-(2-бром-4,6-дихлорфеніл)-2-циклопентилацетамід
1i	(4-бром-2,6-диметилфеніл)амід гептанової кислоти
1j	(4-бром-2,6-диметилфеніл)амід циклогексанкарбонової кислоти
1k	N-(4-бром-2,6-диметилфеніл)-2-тіофен-2-ілацетамід
1l	(4-бром-2,6-диметилфеніл)амід 2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти
1m	N-(4-бром-2,6-диметилфеніл)-2-(4-хлорфеніл)ацетамід
1n	(4-бром-2,6-диметилфеніл)амід пентанової кислоти
1o	(4-бром-2,6-диметилфеніл)амід октанової кислоти
1p	N-(4-бром-2,6-диметилфеніл)-2-циклопентилацетамід
1q	2-біцикло[2.2.1]гепт-2-ил-N-(2,4-дифтор-6-морфолін-4-ілфеніл)ацетамід
1r	(S)-2-аміно-N-{2,6-диметил-4-[метил(4-трифторметилбензил)аміно]феніл}-3-метилбутирамід
1s	{2,6-диметил-4-[метил(4-трифторметилбензил)аміно]феніл}амід (S)-2-аміно-4-метилпентанової кислоти
1t	Етиловий естер (4-бром-2,6-диметилфеніл)карбамінової кислоти
1u	Пропіловий естер (4-бром-2,6-диметилфеніл)карбамінової кислоти
1v	N-(2-аміно-4-бром-6-метилфеніл)-3,3-диметилбутирамід
1w	[2,6-диметил-4-(4-трифторметилбензиламіно)феніл]амід (R)-2-аміно-4-метилпентанової кислоти
1x	Етиловий естер [2-аміно-6-метил-4-(4-трифторметилбензиламіно)феніл]карбамінової кислоти
2a	2-циклопентил-N-{2,6-диметил-4-[2-(4-трифторметилфеніл)піролідін-1-іл]феніл}ацетамід
2b	N-(4-азепан-1-іл-2,6-диметилфеніл)-2-циклопентилацетамід
2c	2-циклопентил-N-(2,6-диметил-4-пірол-1-ілфеніл)ацетамід
2d	3,3-диметил-N-[2-метил-6-морфолін-4-іл-4-(4-трифторметилбензиламіно)феніл]бутирамід
3a	N-(3'-аміно-3,5-диметилбіфеніл-2-іл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід
3b	N-(4'-диметиламіно-3,5-диметилбіфеніл-2-іл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід
3c	N-(2,4-диметил-6-хінолін-3-ілфеніл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід
3d	2-(4-фторфеніл)-N-(4'-гідрокси-3'-метокси-3,5-диметилбіфеніл-2-іл)ацетамід
3e	2-(4-фторфеніл)-N-(3'-гідрокси-3,5-диметилбіфеніл-2-іл)ацетамід
3f	2-(4-фторфеніл)-N-(2'-метансульфоніламіно-3,5-диметилбіфеніл-2-іл)ацетамід

3g	N-(4'-ізопропіл-3,5-диметилбіфеніл-2-іл)-3,3-диметилбутирамід
3h	2-циклопентил-N-(3,5-диметилбіфеніл-2-іл)ацетамід
3i	N-(4'-фтор-3,5-диметилбіфеніл-2-іл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід
3j	N-(3,5-диметил-3',5'-біс-трифторметилбіфеніл-2-іл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід
3k	N-(3'-ацетиламіно-3,5-диметилбіфеніл-2-іл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід
3l	2-(4-фторфеніл)-N-(2'-метокси-3,5-диметилбіфеніл-2-іл)ацетамід
3m	N-(3,5-диметил-4'-вінілбіфеніл-2-іл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід
3n	N-(3'-ціано-3,5-диметилбіфеніл-2-іл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід
3o	N-(3,5-диметил-3'-трифторметоксибіфеніл-2-іл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід
3p	N-[2-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-4,6-диметилфеніл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід
3q	N-[2,4-диметил-6-(2,2,5-триметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід
4a	N-[2,6-диметил-4-(4-трифторметилбензиламіно)феніл]ацетамід
4b	N-[2,6-диметил-4-[метил(4-трифторметилбензил)аміно]феніл]-ацетамід
4c	Пропіловий естер {4-[(5-хлортіофен-2-ілметил)аміно]-2,6-диметилфеніл} карбамінової кислоти
4d	Пропіловий естер [4-(4-фторбензиламіно)-2,6-диметилфеніл]-карбамінової кислоти
4e	Пропіловий естер [2,6-диметил-4-(4-трифторметилбензил-аміно)феніл]карбамінової кислоти
4f	Пропіловий естер [4-(3-фтор-4-трифторметилбензиламіно)-2,6-диметилфеніл]карбамінової кислоти
4g	Пропіловий естер {2,6-диметил-4-[(4-метил-2-фенілпіримідин-5-ілметил)аміно]феніл} карбамінової кислоти
4h	Пропіловий естер {2,6-диметил-4-[(6-п-толілоксипіридин-3-ілметил)аміно]феніл} карбамінової кислоти
4i	Пропіловий естер {4-[(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]-2,6-диметилфеніл} карбамінової кислоти
4j	Пропіловий естер {4-[(3-фтор-4-трифторметилбензил)метиламіно]-2,6-диметилфеніл} карбамінової кислоти
4k	2-циклопентил-N-[2,6-диметил-4-(4-трифторметилбензиламіно)-феніл]ацетамід
4l	2-циклопентил-N-[2,6-диметил-4-[метил(4-трифторметилбензил)-аміно]феніл]ацетамід
4m	2-циклопентил-N-[2,6-диметил-4-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]феніл]ацетамід
4n	N-[2,6-диметил-4-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]феніл]-3,3-диметилбутирамід
4o	N-[2-бром-4-[(5-хлортіофен-2-ілметил)аміно]-6-трифторметилфеніл]-3-циклогексилпропіонамід
4p	N-[2-хлор-6-метил-4-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]феніл]-2-(3-фторфеніл)ацетамід
4q	N-[2-хлор-6-трифторметил-4-(4-трифторметилбензиламіно)феніл]-2-циклопентилацетамід
5a	Етиловий естер {4-[(3-фторфеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл} карбамінової кислоти
5b	Етиловий естер {2,6-диметил-4-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]феніл} карбамінової кислоти

5c	2-циклопентил-N-{4-[(3-фторфеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}ацетамід
5d	N-{4-[(3-хлорфеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}-2-циклопентилацетамід
5e	2-циклопентил-N-{4-[(3-метоксифеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}ацетамід
5f	N-{4-[(4-хлорфеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}-2-циклопентилацетамід
5g	2-циклопентил-N-{4-[(3,4-дифторфеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}ацетамід
5h	2-циклопентил-N-{2,6-диметил-4-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}ацетамід
5i	2-циклопентил-N-[2,6-диметил-4-(п-толіламінометил)феніл]ацетамід
5j	2-циклопентил-N-{2,6-диметил-4-[(3-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}ацетамід
5k	2-циклопентил-N-{4-[(3,5-дифторфеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}ацетамід
5l	Пропіловий естер {4-[(4-фторфеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}карбамінової кислоти
5m	Пропіловий естер {4-[(4-хлорфеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}карбамінової кислоти
5n	Пропіловий естер {2,6-диметил-4-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти
5o	Пропіловий естер {4-[(3,5-дифторфеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}карбамінової кислоти
5p	Пропіловий естер {4-[(3-фторфеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}карбамінової кислоти
5q	Пропіловий естер {4-[(4-метоксифеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}карбамінової кислоти
5r	{4-[(4-хлорфеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}амід пентанової кислоти
5s	2-(4-хлорфеніл)-N-{4-[(4-хлорфеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}ацетамід
5t	2-метоксіетиловий естер {2,6-диметил-4-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти
5u	N-{4-[(5-хлорпіридин-2-іламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}-2-циклопентилацетамід
5v	2-циклопентил-N-{4-[(2,6-дихлорпіридин-4-іламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}ацетамід
5w	2-циклопентил-N-{2,6-дихлор-4-[(4-фторфеніламіно)метил]феніл}ацетамід
5x	2-циклопентил-N-{2,6-дихлор-4-[(5-трифторметилпіридин-2-іламіно)метил]феніл}ацетамід
6a	N-(4-бром-2-метил-6-морфолін-4-ілфеніл)-3,3-диметилбутирамід

або їх солей. Кожна з цих сполук розглядається як конкретний варіант здійснення і може бути об'єктом окремих пунктів формули винаходу.

Цей винахід також охоплює солі сполук за цим винаходом, звичайно, фармацевтично прийнятні солі. Солі за винаходом включають кислотно-адитивні солі, солі металів, солі амонію і алкілованого амонію.

Солі за винаходом є переважно кислотно-адитивними солями. Кисотно-адитивні солі цього винаходу переважно є фармацевтично прийнятними солями сполук за винаходом, утвореними нетоксичними кислотами. Кисотно-адитивні солі включають як солі неорганічних кислот, так і органічних кислот. Приклади відповідних неорганічних кислот включають хлористоводневу, бромистоводневу, йодистоводневу, фосфорну, сірчану, сульфамінову, азотну кислоти і тому подібні. Приклади відповідних органічних кислот включають мурашину, оцтову, трихлороцтову, трифтороцтову, пропіонову, бензойну, коричну, лимонну, фумарову, гліколеву, ітаконову, молочну, метансульфонову, малеїнову, яблучну, малонову, мигдалеву, щавлеву, пікринову, піровиноградну, саліцилову, бурштинову, метансульфонову, етансульфонову, винну, аскорбінову, памову, бісметиленсаліцилову, етандисульфонову, глюконову, цитраконову, аспарагінову, стеаринову, пальмітинову, EDTA, гліколеву, п-амінобензойну, глутамінову, бензолсульфонову, п-толуолсульфонову кислоти, теофіліноцтові кислоти, а також 8-галогентеофіліни, наприклад, 8-бромтеофілін і тому подібні. Додаткові приклади фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей неорганічних і органічних кислот включають фармацевтично прийнятні солі, перелічені в J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, яку включено в даний опис шляхом посилання.

Як кислотно-адитивні солі також передбачаються гідрати, які ці сполуки можуть утворювати.

Приклади солей металів включають солі літію, натрію, калію, магнію й тощо.

Приклади солей амонію або солей алкілованого амонію включають солі амонію, солі метил-, диметил-,

триметил-, етил-, гідроксietил-, діетил-, н-бутил-, втор-бутил-, трет-бутил-, тетраметиламонію і тому подібні.

Крім того, сполуки за даним винаходом можуть існувати у вигляді несольватованих, а також у вигляді сольватованих форм з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол і тому подібне. В основному, для завдань цього винаходу сольватовані форми розглядаються як еквівалентні несольватованим формам.

Сполуки за цим винаходом можуть мати один або декілька асиметричних центрів, і передбачається, що будь-які оптичні ізомери (тобто, енантіомери або діастереомери) у вигляді розділених, чистих або частково очищених оптичних ізомерів і будь-які їх суміші, включаючи рацемічні суміші, тобто, суміш стереоізомерів, включені в обсяг даного винаходу.

Рацемічні форми можуть бути розділені на оптичні антиподи за відомими способами, наприклад, розділенням їх діастереомерних солей за допомогою оптично активної кислоти і виділенням оптично активної аміносполуки шляхом обробки основою. Інший спосіб розділення рацематів на оптичні антиподи заснований на хроматографії на оптично активній матриці. Рацемічні сполуки за цим винаходом також можуть бути розділені на їх оптичні антиподи, наприклад, шляхом фракційної кристалізації. Сполуки за цим винаходом також можуть бути розділені шляхом одержання їх діастереомерних похідних. Можуть бути використані додаткові способи розділення оптичних ізомерів, відомі фахівцям в даній галузі. Такі способи включають ті, які розглядаються в J. Jaques, A. Collet and S. Wilen в "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981). Оптично активні сполуки також можуть бути одержані з оптично активних початкових речовин або шляхом стереоселективного синтезу.

Крім того, коли в молекулі є подвійний зв'язок або повністю або частково насичена кільцева система, можуть бути утворені геометричні ізомери. Передбачається, що будь-які геометричні ізомери, у вигляді розділених, чистих або частково очищених геометричних ізомерів або їх суміші, включені в обсяг даного винаходу. Так само можуть бути утворені геометричні ізомери молекули, що мають зв'язок з обмеженим обертанням. Передбачається, що вони також включені в обсяг цього винаходу.

Крім того, деякі сполуки за цим винаходом можуть існувати в різних таутомерних формах і передбачається, що будь-які таутомерні форми, які здатні утворювати сполуки, включені в обсяг цього винаходу.

Винахід також відноситься до проліків сполук за цим винаходом, які при введенні піддаються хімічному перетворенню шляхом метаболічних процесів перед виникненням фармакологічно активних речовин. Як правило, такі проліки будуть функціональними похідними сполук загальної формули I, які можуть бути легко перетворені *in vivo* в необхідну сполуку формули I. Звичайні способи відбору і одержання відповідних похідних проліків описані, наприклад, в "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Винахід також відноситься до активних метаболітів сполук за цим винаходом.

Сполуки за винаходом мають афінність до підтипу рецептора KCNQ2 із значенням EC_{50} менше, ніж 15000нМ, наприклад, менше, ніж 10000нМ, що підтверджується описаним далі тестом "відносний потік через канал KCNQ2" (Relative efflux through the KCNQ2 channel). Один з варіантів здійснення стосується таких сполук формули I, які мають афінність до підтипу рецептора KCNQ2 із значенням EC_{50} менше, ніж 2000нМ, наприклад, менше, ніж 1500нМ, що підтверджується описаним далі тестом "відносний потік через канал KCNQ2". З метою подальшої ілюстрації винаходу, але не обмежуючи його, варіант здійснення стосується таких сполук, які мають афінність до підтипу рецептора KCNQ2 із значенням EC_{50} менше, ніж 200нМ, наприклад, менше, ніж 150нМ, що підтверджується описаним далі тестом "відносний потік через канал KCNQ2".

Один з варіантів здійснення стосується таких сполук формули I, які мають ED_{50} менше, ніж 15мг/кг в описаному далі тесті "максимальний електрошок" (Maximum electroshock). З метою подальшої ілюстрації винаходу без його обмеження, варіант здійснення стосується таких сполук, які мають ED_{50} менше, ніж 5мг/кг в описаному далі тесті "максимальний електрошок".

Один з варіантів здійснення стосується таких сполук формули I, які мають ED_{50} менше, ніж 5мг/кг в описаному далі тесті "пороговий тест електрично індукованого судомного нападу" (Electrical seizure - threshold test) і тесті "пороговий тест хімічно індукованого судомного нападу" (Chemical seizure - threshold test).

Один з варіантів здійснення стосується таких сполук формули I, які мають невелику кількість або клінічно незначні побічні ефекти. Таким чином, деякі із сполук за винаходом випробовували на моделях стосовно небажаної седативної, гіпотермічної і атаксичної дії цих сполук.

Один з варіантів здійснення стосується таких сполук формули I, які мають високий терапевтичний індекс між протисудомною дією і побічними ефектами, такими як порушення рухової активності або атаксичні ефекти, що визначають постановкою "тесту на стрижні, що обертається". Це означає, що сполуки, як і слід було очікувати, добре будуть переноситися пацієнтами, що дозволить використовувати високі дози до прояву побічних ефектів. При цьому сприйняття лікування буде гарним, і введення високих доз дозволить зробити лікування ефективнішим у пацієнтів з побічними ефектами від інших препаратів.

Як вже вказувалося, сполуки за винаходом мають вплив на калієві канали сімейства KCNQ, зокрема субодиниці KCNQ2, і вони, таким чином, вважаються корисними для збільшення іонного потоку в потенціалозалежному калієвому каналі ссавців, наприклад, людини. Сполуки за винаходом вважаються ефективними для лікування розладу або захворювання, чутливого до збільшення іонного потоку в калієвому каналі, такому як іонні калієві канали сімейства KCNQ. Такий розлад або захворювання переважно є розладом або захворюванням центральної нервової системи.

У одному з аспектів, сполуки за винаходом можуть вводитися як єдина терапевтично ефективна сполука.

У іншому аспекті, сполуки за винаходом можуть вводитися як частина комбінованої терапії, тобто, сполуки за винаходом можуть вводитися в комбінації з іншими терапевтично ефективними сполуками, що мають, наприклад, протисудомні властивості. Ефекти таких інших сполук, що мають протисудомні властивості, можуть включати, але не обмежуватися тільки ними, активність у відношенні:

- іонних каналів, таких як натрієвий, калієвий або кальцієвий канали;

- збудливих амінокислотних систем, наприклад, блокадою або модуляцією NMDA-рецепторів;
- інгібіторних систем нейромедіаторів, наприклад, при посиленні вивільнення ГАМК або блокаді поглинання ГАМК або
- ефектів стабілізації мембрани.

Існуючі протисудомні препарати включають, але не обмежуються тільки ними, тіагабін, карбамазепін, вальпроат натрію, ламотригін, габапентин, прегабалін, етосуксимід, леветирацетам, фенітоїн, топірамат, зонісамід, а також члени класів бензодіазепінів і барбітуратів.

Один з аспектів винаходу передбачає сполуку формули I або її сіль для застосування як лікарський засіб.

У одному з варіантів здійснення, винахід відноситься до застосування сполуки формули I або її солі в способі лікування.

Варіант здійснення за винаходом відноситься до фармацевтичних композицій, що містять сполуку формули I або її сіль і один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв або розріджувачів. Композиція може містити будь-який варіант здійснення сполуки формули I, як описано вище.

Наступний варіант здійснення за винаходом відноситься до застосування сполуки формули I або її солі для одержання фармацевтичної композиції для лікування захворювання або розладу, де сполуки, що відкривають калієві канали сімейства KCNQ, такі як сполуки, що відкривають калієві канали KCNQ2, є ефективними. Звичайно, такий розлад або таке захворювання вибирають з групи, що складається з епілептичних випадків, тривожних розладів, розладів, пов'язаних з невропатичним болем і мігренню, і нейродегенеративних розладів.

Інший варіант здійснення за винаходом відноситься до застосування сполуки формули I або її солі для одержання фармацевтичної композиції для лікування епілептичних випадків. Звичайно, епілептичні випадки, що піддаються лікуванню, вибрані з групи, що складається з гострих епілептичних випадків, конвульсій, епілептичного статусу та епілепсії, наприклад, епілептичних синдромів і епілептичних нападів.

Наступний варіант здійснення за винаходом відноситься до застосування сполуки формули I або її солі для одержання фармацевтичної композиції для лікування тривожних розладів.

Звичайно, тривожні розлади, що піддаються лікуванню, вибрані з групи, що складається з тривоги і розладів і захворювань, пов'язаних з панічною атакою, агорафобії, панічного розладу з агорафобією, панічного розладу без агорафобії, агорафобії без історії панічного розладу, специфічної фобії, соціальної фобії та інших специфічних фобій, obsесивно-компульсивного розладу, посттравматичного стресового розладу, гострих стресових розладів, генералізованого тривожного розладу, тривожного розладу унаслідок загального медичного стану, тривожного розладу, викликаного прийомом різних речовин, тривожного розладу у зв'язку з розлукою, адаптаційних розладів, страху перед можливою невдачею (страх діяльності), іпохондричних розладів, тривожного розладу унаслідок загального медичного стану і тривожного розладу, викликаного прийомом різних речовин, і тривожного розладу, інакше не визначеного.

Наступний варіант здійснення за винаходом відноситься до застосування сполуки формули I або її солі для одержання фармацевтичної композиції для лікування розладів, пов'язаних з невропатичним болем і болем при мігрені. Звичайно, розлади, пов'язані з невропатичним болем і болем при мігрені, що піддаються лікуванню, вибрані з групи, що складається з алодинії, гіпералгічного болю, фантомного болю, невропатичного болю, пов'язаного з діабетичною невропатією, невропатичного болю, пов'язаного з тригемінальною невралгією, та невропатичного болю, пов'язаного з мігренню.

Наступний варіант здійснення цього винаходу відноситься до застосування сполуки формули I або її солі для одержання фармацевтичної композиції для лікування нейродегенеративних розладів.

Звичайно нейродегенеративні розлади, що піддаються лікуванню, вибрані з групи, що складається з хвороби Альцгеймера, хореї Гентінгтона, розсіяного склерозу, бічного аміотрофічного склерозу, хвороби Крейтцфельда-Якоба, хвороби Паркінсона, енцефалопатій, викликаних СНІДом або інфікуванням вірусом коров'ячої краснухи, герпесвірусом, бореліями і невідомими патогенами, нейродегенерації, викликаних травмою, станів нейрональної гіперчутливості, наприклад, при лікарській абстиненції (при синдромі медикаментозного скасування) або при інтоксикації, та нейродегенеративних захворювань периферичної нервової системи, таких як поліневропатії і поліневрити.

Наступний варіант здійснення цього винаходу відноситься до застосування сполуки формули I або її солі для одержання фармацевтичної композиції для лікування удару, кокаїнової залежності, ніотинової абстиненції, алкогольної абстиненції або шуму у вухах.

Використовуваний в даному описі термін "лікування" у зв'язку із захворюванням або розладами означає також профілактику, інгібування і поліпшення стану, залежно від обставин.

Даним винаходом пропонуються сполуки, що демонструють ефект в одному або більше з наступних тестів:

- "відносний потік через канал KCNQ2", який є показником активності сполуки відносно каналу-мішені;
- "максимальний електрошок", який є показником судомних нападів, індукованих неспецифічною стимуляцією ЦНС електричними засобами;
- "індуковані пілокарпіном судомні напади", індуковані пілокарпіном судомні напади часто важко лікувати багатьма наявними протисудомними препаратами і, таким чином, вони є моделлю "стійких до препаратів епілептичних випадків".
- "пороговий тест електрично індукованого судомного нападу" та "пороговий тест хімічно індукованого судомного нападу".

На даних моделях визначають поріг, при якому ініціюються судомні напади, таким чином, на даних моделях визначають, наскільки сполуки можуть відстрочити початок судом;

- "стимуляція мигдалини", який використовується як показник прогресування захворювання, оскільки у здорових тварин судоми на

даних моделі стають більш суворими при додатковій стимуляції тварин.

Також цей винахід відноситься до фармацевтичної композиції. Сполуки цього винаходу або їх солі можуть вводитися окремо або в поєднанні з фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами, як однією, так і багатократними дозами. Фармацевтичні композиції цього винаходу можуть бути приготовані з фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами, а також з будь-якими іншими відомими допоміжними речовинами і ексципієнтами, за звичайними способами, наприклад, описаними в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Фармацевтичні композиції можуть, зокрема, бути приготовані для введення будь-яким зручним способом, наприклад, пероральним, ректальним, назальним, пульмональним, місцевим (включаючи букальний і сублінгвальний), трансдермальним, інтрацистернальним, інтраперитонеальним, вагінальним і парентеральним (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, інтратекальний, внутрішньовенний та інтрадермальний), переважним є пероральний спосіб введення. Зрозуміло, що переважний спосіб введення залежатиме від загального стану і віку суб'єкта, який піддається лікуванню, природи розладу або захворювання, що піддається лікуванню, і вибору активного компонента.

Отже, фармацевтичні композиції, приготовані об'єднанням сполуки за винаходом і фармацевтично прийнятних носіїв, легко вводяться в різних дозованих формах, придатних для описаних способів введення. Композиції можуть зручно бути приготовані в одиничній дозованій формі за способами, відомими у галузі фармацевтики.

Сполуки за даним винаходом звичайно використовуються як вільна речовина або як її фармацевтично прийнятна сіль. Прикладом є кислотно-адитивна сіль сполуки, що має властивість вільної основи. Коли сполука за винаходом є вільною основою, такі солі одержують за звичайним способом обробкою розчину або суспензії вільної основи за винаходом хімічним еквівалентом фармацевтично прийнятої кислоти. Типові приклади приведені вище. Фармацевтичні композиції для перорального введення можуть бути твердими або рідкими. Тверді дозовані форми для перорального введення включають, наприклад, капсули, пігулки, драже, пілюлі, пастилки, порошки, гранули і пілюлі, наприклад поміщені в тверду желатинову капсулу у формі порошку або гранул, або, наприклад, у формі пастилки або коржика. Коли це доцільно, фармацевтичні композиції для перорального введення можуть бути виготовлені з покриттями, такими як ентérosоліюбильні покриття, або вони можуть бути виготовлені так, щоб забезпечити регульоване вивільнення активного інгредієнта, таке як безперервне або пролонговане вивільнення, за способами, добре відомими в даній галузі. Рідкі дозовані форми для перорального введення включають, наприклад, розчини, емульсії, суспензії, сиропи і еліксири.

Композиції цього винаходу, що відповідають пероральному введенню, можуть бути представлені як дискретні одиниці, такі як капсули або пігулки, кожна з яких містить певну кількість активного інгредієнта і може містити відповідний ексципієнт. Крім того, існуючі композиції для перорального введення можуть бути у формі порошку або гранул, розчину або суспензії у водній або неводній рідині або рідкій емульсії типу олія-у-воді або вода-в-олії.

Відповідні фармацевтичні носії включають інертні тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильний водний розчин і різні органічні розчинники. Прикладами твердих носіїв є лактоза, сульфат кальцію, сахароза, циклодекстрин, тальк, желатин, агар-агар, пектин, гуміарабік, стеарат магнію, стеаринова кислота, нижчі алкілові естери целюлози, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, казеїн, тому подібне. Прикладами рідких носіїв є сироп, арахісова олія, оливкова олія, фосфоліпіди, жирні кислоти, аміни жирних кислот, поліоксіетилен і вода.

Носій або розріджувач може включати будь-який матеріал для тривалого вивільнення, відомий в даній галузі, такий як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат, окремо або в суміші з воском.

Будь-які звичайно використовувані для таких цілей допоміжні речовини або добавки, такі як барвники, ароматизатори, консерванти тощо, можуть бути використані за умови, що вони сумісні з активними інгредієнтами.

Кількість твердого носія може змінюватися, але звичайно складає від близько 25мг до близько 1г. Якщо застосовують рідкий носій, препарат може бути у формі сиропу, емульсії, м'якої желатинової капсули або придатної для ін'єкції стерильної рідини, такої як водна або неводна рідка суспензія або розчин.

Пігулки можуть бути виготовлені змішуванням активного інгредієнта із звичайними допоміжними речовинами або розріджувачами і подальшим пресуванням суміші в звичайній таблетувальній машині.

Фармацевтичні композиції для парентерального введення включають стерильні водні та неводні розчини для ін'єкції, дисперсії, суспензії або емульсії, а також стерильні порошки, які потрібно перетворювати в придатні для ін'єкцій стерильні розчини або дисперсії перед застосуванням. Передбачаються придатні для ін'єкцій препарати типу депо, які входять до обсягу цього винаходу.

Для парентерального введення можна застосовувати розчини сполук цього винаходу в стерильному водному розчині, водному пропіленгліколі, водному вітаміні Е або кунжутній або арахісовій олії. Такі водні розчини повинні бути відповідним чином забуферені, якщо це необхідно, та рідкому розріджувачу спочатку потрібно надати ізотонічності достатньою кількістю сольового розчину або глюкози. Водні розчини є особливо відповідними для внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного і інтраперитонеального введення. Вживане стерильне водне середовище є цілком легко доступним для застосування за стандартними способами, відомими фахівцям в даній галузі.

Розчини для ін'єкцій можуть бути одержані розчиненням активного інгредієнта і можливих добавок в частині розчинника для ін'єкції, переважно стерильній воді, доведенням розчину до бажаного об'єму, стерилізацією розчину і наповненням ним відповідних ампул або пляшечок. Може бути додана будь-яка добавка, звичайно використовувана в даній галузі, наприклад, агенти ізотонічності, консерванти, антиоксиданти тощо.

Інші відповідні для введення форми включають супозиторії, спреї, мазі, креми, гелі, лікарські форми для інгаляції, шкірні пластири, імплантати тощо.

Типова пероральна доза знаходиться в діапазоні від приблизно 0,001 до приблизно 100мг/кг маси тіла на добу, переважно від приблизно 0,01 до приблизно 50мг/кг маси тіла на добу, а більш переважно від приблизно 0,05 до приблизно 10мг/кг маси тіла на добу, та вводиться у вигляді однієї або декількох доз, таких як 1-3 дози. Точна доза буде залежати від частоти і способу введення, статі, віку, маси і загального стану суб'єкта, що піддається лікуванню, природи і тяжкості розладу або захворювання, що піддається лікуванню, і будь-яких супутніх захворювань, що піддаються лікуванню, та інших факторів, очевидних для фахівців в даній галузі.

Препарати можуть бути придатним чином представлені в стандартній дозованій лікарській формі за способами, відомими фахівцям в даній галузі. Типова стандартна дозована лікарська форма для перорального введення один або кілька разів на добу, наприклад 1-3 рази на добу, може містити від 0,01 до приблизно 1000мг, наприклад приблизно 0,01-100мг, переважно від приблизно 0,05 до приблизно 500мг і більш переважно від приблизно 0,5мг до приблизно 200мг.

Для парентеральних способів введення, таких як внутрішньовенний, інтратекальний, внутрішньом'язовий і аналогічні способи введення, типові дози складають порядку приблизно половини дози, вживаної для перорального введення.

Типовими прикладами прописів для композиції цього винаходу є наступні:

1) пігулка, що містить 5,0мг сполуки даного винаходу в розрахунку на вільну основу:

сполука за винаходом	5,0мг
лактоза	60мг
кукурудзяний крохмаль	30мг
гідроксипропілцелюлоза	2,4мг
мікрокристалічна целюлоза	19,2мг
кроскармелоза натрію типу А	2,4мг
стеарат магнію	0,84мг.

2) пігулка, що містить 0,5мг сполуки даного винаходу в розрахунку на вільну основу:

сполука за винаходом	0,5мг
лактоза	46,9мг
кукурудзяний крохмаль	23,5мг
повідон	1,8мг
мікрокристалічна целюлоза	14,4мг
кроскармелоза натрію типу А	1,8мг
стеарат магнію	0,63мг

3) сироп, що містить на мілілітр:

сполука за винаходом	25мг
сорбіт	500мг
гідроксипропілцелюлоза	15мг
гліцерин	50мг
метилпарабен	1мг
пропілпарабен	0,1мг
етанол	0,005мл
ароматизатор	0,05мг
натрієва сіль сахарину	0,5мг
вода	до 1мл.

4) розчин для ін'єкцій, що містить на мілілітр:

сполука за винаходом	0,5мг
сорбіт	5,1мг
оцтова кислота	0,05мг
натрієва сіль сахарину	0,5мг
вода	до 1мл.

Вираз "сполуки за винаходом" означає будь-який варіант здійснення сполуки формули I, як описано в даному описі.

У наступному аспекті цей винахід відноситься до способу одержання сполуки за винаходом, як описано далі.

Способи одержання сполук за винаходом

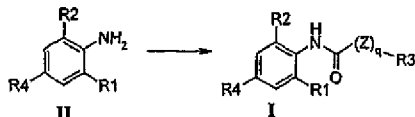
Сполуки за винаходом загальної формули I, де q, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ є такими, як визначено вище, можуть бути одержані за способами, представленими на схемах, і як описано далі.

У сполуках загальних формул I-XXV, q, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ є такими, як визначено для формули I.

Сполуки загальних формул II, III, V, VII, XV, XXI, XXII, XXIII, XXIV і XXV або придбані з комерційних джерел, або одержані за звичайними способами, відомими фахівцям-хімікам.

Загальні способи

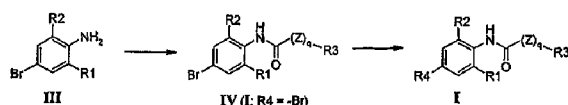
Схема 1



Сполуки загальної формули I (схема 1) можуть бути одержані шляхом взаємодії сполук загальної формули II з відповідними електрофільними реагентами, такими як, але ними не обмежуючись, фторангідриди відповідним чином заміщених карбонових кислот, хлорангідриди карбонових кислот, бромангідриди карбонових кислот, йодангідриди карбонових кислот, ангідриди карбонових кислот, активовані естери, хлорформіати, хлортіоформіати, і при додаванні або без додавання основ, таких як піридин, триалкіламіни,

карбонат калію, гідрокарбонат натрію, оксид магнію або алкоголяти літію, натрію або калію, у відповідному розчиннику, такому як етилацетат, діоксан, тетрагідрофуран, ацетонітрил або діетиловий етер, при відповідній температурі, такий як кімнатна температура або температура дефлегмації. Активовані естери і ангідриди карбонових кислот одержують з відповідним чином заміщених карбонових кислот в умовах, відомих хімікам, фахівцям в даній галузі, як описано у F. Albericio and L. A. Carpino, "Coupling reagents and activation" у *Methods in enzymology: Solid-phase peptide synthesis*, pp.104-126, Academic Press, New York, 1997. Галогенангідриди карбонових кислот можуть бути одержані з відповідним чином заміщених карбонових кислот шляхом активування реагентами, такими як, але ними не обмежуючись, тіонілхлорид, оксалілхлорид, трибромід фосфору або трійодид фосфору, в умовах, добре відомих хімікам, фахівцям в даній галузі.

Схема 2



Сполуки загальної формули IV (схема 2) можуть бути одержані шляхом взаємодії сполук загальної формули III з відповідними електрофільними реагентами, як описано для схеми 1 при одержанні сполук загальної формули I.

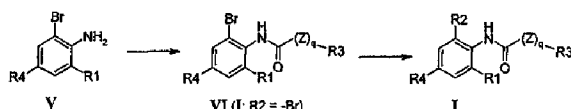
Сполуки загальної формули I, де R⁴ являє собою С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)іл, Ar-С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)іл, Het або NR⁵R⁶ (схема 2), можуть бути одержані шляхом взаємодії сполук загальної формули IV з відповідним чином заміщеними азотовмісними сполуками у присутності паладієвого або мідного каталізатора, такого як біс(дифенілдіенацетон)паладій або трифторметансульфонат міді(II), при додаванні відповідного ліганду, такого як (2'-дициклогексилфосфанілбіфеніл-2-іл)диметиламін або 1,10-фенантролін, у присутності основи, такої як карбонат калію або алкоголяти літію, натрію або калію, у відповідному розчиннику, такому як толуол або тетрагідрофуран, при відповідній температурі, такий як кімнатна температура або температура дефлегмації, як описано у S. L. Buchwald et al. (M. C. Harris, X. Hang and S. L. Buchwald, *Org.Lett.*, 2002, 4, 2885, і A. Kiyomori, J.F. Marcoux and S.L. Buchwald, *Tet.Lett.*, 1999, 40, 2657).

Крім того, сполуки загальної формули I, де R⁴ являє собою Ar або Het (схема 2), можуть бути одержані із сполук загальної формули IV за допомогою реакцій крос-сполучання, відомих фахівцям у галузі хімії, таких як сполучання за Сузукі, сполучання за Стілле або інші реакції крос-сполучання, що каталізуються перехідними металами (D.W. Knight "Coupling Reactions Between sp² Carbon Centers" у *Comprehensive Organic Synthesis*, v.3, pp.481-520, Pergamon Press 1991).

Крім того, сполуки загальної формули I, де R⁴ являє собою С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, Ar-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, Ar-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл або Ar-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл (схема 2), можуть бути одержані із сполук загальної формули IV за допомогою реакцій крос-сполучання, відомих хімікам, фахівцям в даній галузі, таких як сполучання за Negishi (E.-I. Negishi, A.O. King and N. Okukado, *J.Org.Chem.*, 1977, 42, 1821), сполучання за Соноґашира (K. Sonogashira, Y. Tohda and N. Hagihara, *Tet.Lett.*, 1975, 16, 4467) або інші реакції крос-сполучання, що каталізуються перехідними металами, такі як реакції, що каталізуються міддю (W. Dohle, D. M. Lindsay and P. Knochel, *Org.Lett.*, 2001, 3, 2871).

Крім того, сполуки загальної формули I, де R⁴ являє собою ціано (схема 2), можуть бути одержані із сполук загальної формули IV, за допомогою реакцій ціанування, що каталізуються нікелем, відомих хімікам, фахівцям в даній галузі, як описано у L. Cassar, *J.Organomet.Chem.*, 1973, 54, C57-C58.

Схема 3

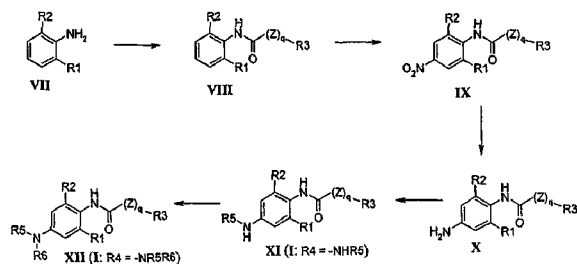


Сполуки загальної формули VI (схема 3) можуть бути одержані шляхом взаємодії сполук загальної формули V з відповідними електрофільними реагентами, як описано для схеми 1 при одержанні сполук загальної формули I.

Сполуки загальної формули I (схема 3) можуть бути одержані із сполук загальної формули VI за допомогою реакцій крос-сполучання або реакцій ціанування, як описано для схеми 2 при одержанні сполук загальної формули I.

Сполуки загальної формули I, де R¹=R² (схема 3), можуть бути одержані із сполук загальної формули VI, де R¹=R²=Br, за допомогою реакцій крос-сполучання або реакцій ціанування, як описано для схеми 2 при одержанні сполук загальної формули I.

Схема 4



Сполуки загальної формули VIII (схема 4) можуть бути одержані шляхом взаємодії сполуки загальної формули VII з відповідними електрофільними реагентами, як описано для схеми 1 при одержанні сполук загальної формули I.

Сполуки загальної формули IX (схема 4) можуть бути одержані із сполук загальної формули VIII шляхом реакцій нітрації, відомих хімікам, фахівцям в даній галузі, таких як реакція з концентрованою азотною кислотою або нітритом натрію, у відповідному розчиннику, такому як льодяна оцтова кислота, оцтовий ангідрид, трифтороцтова кислота або їх суміші, при відповідній температурі, як описано у P.B.D. de 1a Mare and J.H. Ridd, "Preparative methods of nitration", Aromatic substitutions, pp.48-56, Butterworths Scientific Publications, London, 1959.

Сполуки загальної формули X (схема 4) можуть бути одержані із сполук загальної формули IX шляхом відновлення нітрогрупи до аміногрупи відповідними відновниками, такими як порошок цинку або заліза, у присутності кислоти, такої як оцтова кислота або водна хлористоводнева кислота, або газоподібним воднем або форміатом амонію у присутності відповідного каталізатора гідрування, такого як паладій на активованому вуглеці, у відповідних розчинниках, таких як метанол, етанол або тетрагідрофуран, при відповідній температурі або в умовах ультразвукового опромінювання. Альтернативно, як відновники можуть бути використані хлорид олова(II) або дитіоніт натрію, в умовах добре відомих хімікам, фахівцям в даній галузі.

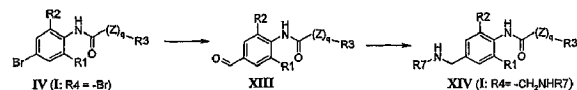
Сполуки загальної формули XI (схема 4) можуть бути одержані із сполук загальної формули X за допомогою реакцій відновного алкілювання, відомих хімікам, фахівцям в даній галузі, з відповідним чином заміщеними альдегідами або кетонами, використовуючи відновники, такі як боргідрид натрію, ціаноборгідрид натрію або газоподібний водень, у присутності відповідного каталізатора гідрування, такого як паладій на активованому вуглеці, у відповідному розчиннику, такому як метанол, етанол, ТГФ, вода, діоксан або їх суміші, при додаванні або без додавання каталітичної кількості кислоти, такої як оцтова кислота, при відповідній температурі.

Альтернативно, сполуки загальної формули X (схема 4) можуть бути піддані взаємодії з відповідним чином заміщеними альдегідами або кетонами у відповідному розчиннику, такому як метанол, етанол, ТГФ, діоксан, ксилол або їх суміші, при додаванні або без додавання каталітичної кількості кислоти, такої як оцтова кислота або кислотна іонообмінна смола, при відповідній температурі, з утворенням імінів, які можуть бути виділені кристалізацією або випаровуванням розчинника. Іміни потім можуть бути відновлені з використанням відновників, як описано вище, з утворенням сполук загальної формули XI.

Сполуки загальної формули XII (схема 4) можуть бути одержані із сполук загальної формули XI за допомогою реакцій відновного алкілювання або утворення іміну з подальшим відновленням, як описано вище.

Альтернативно, сполуки загальної формули XII (схема 4) можуть бути одержані із сполук загальної формули X за допомогою реакцій відновного алкілювання з відповідним чином заміщеними альдегідами або кетоном (для введення R⁵) з подальшим додаванням іншого відповідним чином заміщеного альдегіду або кетону (для введення R⁶) у присутності надлишку відновника.

Схема 5

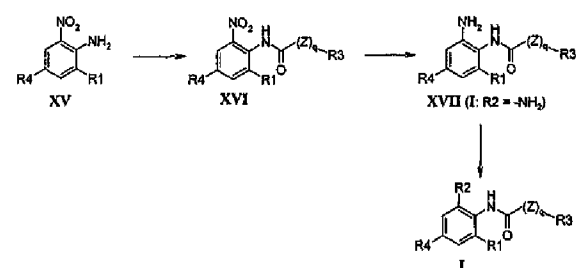


Сполуки загальної формули XIII (схема 5) можуть бути одержані шляхом взаємодії сполук загальної формули IV з відповідною основою, такою як хлорид ізопропілмагнію або метиллітій, з подальшим додаванням похідного алкіл- або ариллітію, такого як трет-бутиллітій, і гасінням відповідним електрофілом, таким як N,N-диметилформамід, при відповідній температурі, як описано у L.E. Overman and S.E. Angle, J.Org.Chem., 1985, 50, 4021.

Сполуки загальної формули XIV (схема 5) можуть бути одержані із сполук загальної формули XIII за допомогою реакцій відновного алкілювання, відомих хімікам, фахівцям в даній галузі, з відповідним чином заміщеними амінами, використовуючи відновники, такі як боргідрид натрію, ціаноборгідрид натрію або газоподібний водень, у присутності відповідного каталізатора гідрування, такого як паладій на активованому вуглеці, у відповідному розчиннику, такому як метанол, етанол, ТГФ, вода, діоксан або їх суміші, з додаванням або без додавання каталітичної кількості кислоти, такої як оцтова кислота, при відповідній температурі.

Альтернативно, сполуки загальної формули XIII (схема 5) можуть бути піддані взаємодії з відповідним чином заміщеними амінами у відповідному розчиннику, такому як метанол, етанол, ТГФ, діоксан, ксилол або їх суміші, з додаванням або без додавання каталітичної кількості кислоти, такої як оцтова кислота або кислотна іонообмінна смола, при відповідній температурі, з утворенням імінів, які можуть бути виділені кристалізацією або випаровуванням розчинника. Потім іміни можуть бути відновлені з використанням відновників, як описано вище, з утворенням сполук загальної формули XIV.

Схема 6

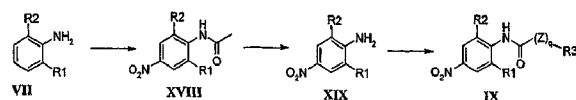


Сполуки загальної формули XVI (схема 6) можуть бути одержані шляхом взаємодії сполук загальної формули XV з відповідними електрофільними реагентами, як описано для схеми 1 для одержання сполук загальної формули I.

Сполуки загальної формули XVII (схема 6) можуть бути одержані із сполук загальної формули XVI шляхом відновлення нітрогрупи, як описано для схеми 4 для одержання сполук загальної формули X.

Сполуки загальної формули I, де R² являє собою 4-морфолініл (схема 6), можуть бути одержані шляхом взаємодії сполук загальної формули XVII з відповідним чином заміщеними біс-(2-галогенетил)етерами і з додаванням або без додавання основ, таких як триалкіламіни, карбонат калію або алкоголяти літію, натрію або калію, у відповідному розчиннику, такому як диметилсульфоксид або N,N-диметилформамід, при відповідній температурі, такий як температура дефлегмації.

Схема 7

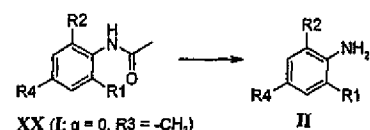


Сполуки загальної формули XVIII (схема 7) можуть бути одержані із сполук загальної формули VII за допомогою нітрації в оцтовому ангідриді, як описано для схеми 4 для одержання сполук загальної формули IX.

Сполуки загальної формули XIX (схема 7) можуть бути одержані із сполук загальної формули XVIII за допомогою амідного гідролізу відповідною сильною кислотою, такою як концентрована соляна кислота, при відповідній температурі, такий як кімнатна температура або температура дефлегмації.

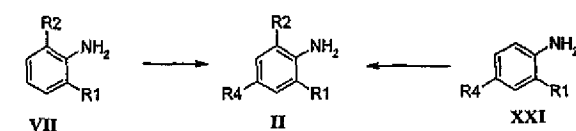
Сполуки загальної формули IX (схема 7) можуть бути одержані шляхом взаємодії сполук загальної формули XIX з відповідними електрофільними реагентами, як описано для схеми 1 для одержання сполук загальної формули I.

Схема 8



Сполуки загальної формули II (схема 8) можуть бути одержані із сполук загальної формули XX за допомогою амідного гідролізу відповідною сильною кислотою, як описано для схеми 7 для одержання сполук загальної формули XIX.

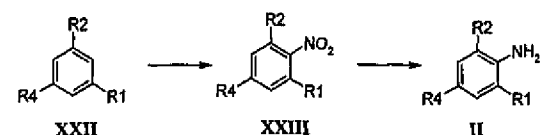
Схема 9



Сполуки загальної формули II, де R⁴ являє собою Cl, Br або I (схема 9), можуть бути одержані із сполук загальної формули VII за допомогою електрофільного ароматичного заміщення, добре відомого хімікам, фахівцям в даній галузі, з відповідними електрофілами, такими як N-хлорсукцинїмід, N-бромсукцинїмід, N-йодсукцинїмід, хлор, бром, йод або йоду хлорид, у відповідному розчиннику, такому як оцтова кислота, як описано у P.B.D. de la Mare and J.H. Ridd, "Preparative methods of aromatic halogenation", Aromatic substitutions, pp.105-115, Butterworths Scientific Publications, London, 1959.

Альтернативно, сполуки загальної формули II, де R² являє собою Cl, Br або I (схема 9), можуть бути одержані із сполук загальної формули XXI за допомогою електрофільного ароматичного заміщення, як описано вище.

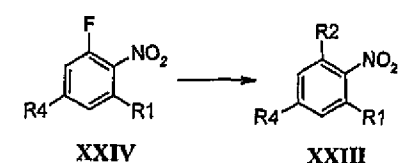
Схема 10



Сполуки загальної формули XXIII (схема 10) можуть бути одержані із сполук загальної формули XXII за допомогою реакції нітрації, як описано для схеми 4 для одержання сполук загальної формули IX.

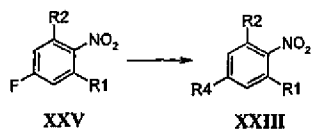
Сполуки загальної формули II (схема 10) можуть бути одержані із сполук загальної формули XXIII шляхом відновлення нітрогрупи, як описано для схеми 4 для одержання сполук загальної формули X.

Схема 11



Сполуки загальної формули XXIII, де R² являє собою C₁₋₆-алк(ен/ін)шоки, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, C₃₋₈-гетероциклоалк(ен)ілокси або C₃₋₈-гетероциклоалк(ен)іл (схема 11), можуть бути одержані із сполук загальної формули XXIV за допомогою нуклеофільного ароматичного заміщення відповідним нуклеофілом, таким як спирти, феноли, аміни або аніліни в їх нейтральній або депротонаній формі, і з додаванням або без додавання основ, таких як піридин, триалкіламіни, карбонат калію, оксид магнію або алкоголяти літію, натрію або калію, у відповідному розчиннику, такому як диметилсульфоксид або N,N-диметилформамід, при відповідній температурі, такий як кімнатна температура або температура дефлегмації.

Схема 12



Сполуки загальної формули XXIII, де R^4 являє собою C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілокси, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси, C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)ілокси або C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)іл (схема 12), можуть бути одержані із сполук загальної формули XXV за допомогою нуклеофільного ароматичного заміщення, як описано для схеми 11 для одержання сполук загальної формули XXIII.

Крім того, для наступного варіанту R^1 , R^2 , Ar і Het-груп, сполуки, що містять метоксигрупи, можуть бути деметіловані за способами, відомими хімікам, фахівцям в даній галузі, такими як обробка трибромідом бору, у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан, при відповідній температурі, такій як 0°C або кімнатна температура. Одержані феноли потім можуть бути алкіловані або ариловані за способами, відомими хімікам, фахівцям в даній галузі. Такі способи включають: (а) взаємодію з електрофілами, такими як алкілхлориди, алкілброміди, алкілйодиди, бензилхлориди, бензилброміди, бензилйодиди, хлорангідриди карбонових кислот, бромангідриди карбонових кислот або ангідриди карбонових кислот, у присутності відповідних основ, таких як карбонат калію, у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, N,N-диметилформамід або 1,2-дихлоретан, при відповідній температурі, такій як кімнатна температура або температура дефлегмації; (б) взаємодію з алкіловими, бензиловими або гетероарилалкіловими спиртами в умовах, відомих як реакція Міцунобу (O. Mitsunobu, Synthesis 1981, 1).

Сполуки, що містять функціональні групи, такі як гідрокси- і аміногрупи, нестійкі в передбачуваних реакційних умовах, можуть бути захищені та піддані видаленню захисних груп за способами, відомими хімікам, фахівцям в даній галузі, як описано у T. W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, 2nd edition, Wiley Interscience, 1991. Зокрема, аміногрупи можуть бути захищені групами, такими як, але ними не обмежуючись, трет-бутоксикарбоніл, трифторацетил, флуоренілметилоксикарбоніл, або замасковані у вигляді нітрогрупи, і гідроксигрупи можуть бути захищені у вигляді, але ними не обмежуючись, метиловим, трівбутиловим, триалкілсиліловим, триарилсиліловим, аліловим або тритиловим етерами.

Алкени, одержані за реакціями Соноґашири (Sonogashira), можуть бути відновлені до алкенів або алканів шляхом відновлення газоподібним воднем або форміатом амонію у присутності відповідного каталізатора гідрювання, такого як паладій на активованому вуглеці або платина на активованому вуглеці, у відповідних розчинниках, таких як метанол, етанол або тетрагідрофуран, при відповідній температурі, як описано у S. Siegel, "Heterogeneous catalytic hydrogenation of C=C and alkynes", *Comprehensive Organic Synthesis*, v.8, pp.417-442, Pergamon Press, 1991.

Відповідним чином заміщені арилгалогеніди можуть бути перетворені в боронові кислоти або естери боронових кислот за способами, відомими хімікам, фахівцям в даній галузі, як описано у W. Gerrard, *The chemistry of boron*, Academic Press, New York, 1961, і T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J.Org.Chem.*, 1995, 60, 7508.

Відповідним чином заміщені карбонові кислоти можуть бути перетворені в альдегіди за способами, відомими хімікам, фахівцям в даній галузі, як описано у R. A. W. Johnstone, "Reduction of carboxylic acids to aldehydes by metal hydrides", *Comprehensive Organic Synthesis*, v.8, pp.259-281, Pergamon Press, 1991.

Відповідним чином заміщені карбонові кислоти можуть бути перетворені в спирти за способами, відомими хімікам, фахівцям в даній галузі, як описано у A.G.M. Barrett, "Reduction of carboxylic acids derivatives to alcohols, ethers and amines" у *Comprehensive Organic Synthesis*, v.8, pp.235-257, Pergamon Press, 1991.

Відповідним чином заміщені спирти можуть бути перетворені в альдегіди за способами, відомими хімікам, фахівцям в даній галузі, як описано у T.V. Lee, "Oxidation adjacent to oxygen of alcohols by activated DMSO methods", *Comprehensive Organic Synthesis*, v.7, pp.291-303, Pergamon Press, 1991.

Одержання проміжних сполук

Дані аналітичної PX-MC (LC-MS) одержували на устаткуванні PE Sciex API 150EX, обладнаному джерелом фотоіонізації при атмосферному тиску і PX-системою Shimadzu LC-8A/SLC-10A. Колонка: колонка $30 \times 4,6$ мм Waters Symmetry C18 з розміром частинок 3,5 мкм; система розчинників: A= вода/трифтороцтова кислота (100:0,05) і B= вода/ацетонітрил/трифтороцтова кислота (5:95:0,03); метод: елювання в лінійному градієнті від 90% A до 100% B протягом 4 хвилин і з витратою 2 мл/хв. Чистоту визначали інтеграцією УФ- (UV) (254 нм) і ELSD сліду. Час утримування (t_R) виражали в хвилинах.

Препаративне очищення PX/MC проводили на аналогічному устаткуванні з хімічною іонізацією при атмосферному тиску. Колонка: 50×20 мм YMC ODS-A з розміром частинок 5 мкм; метод: елювання в лінійному градієнті від 80% A до 100% B протягом 7 хвилин і з витратою 22,7 мл/хв. Збір фракцій проводили при MC-детектуванні з розгалуженим потоком.

Аналітичні дані PX/MC-TOF (TOF= час польоту) одержували на 4-прохідному MUX micromass LCT, обладнаному детекторною системою Waters 2488/Sedex 754. Колонка: $30 \times 4,6$ мм Waters Symmetry C18 з розміром частинок 3,5 мкм; система розчинників: A= вода/трифтороцтова кислота (100:0,05) і B= вода/ацетонітрил/ трифтороцтова кислота (5:95:0,03); метод: елювання в лінійному градієнті від 90% A до 100% B протягом 4 хвилин і з витратою 2 мл/хв. Чистоту визначали інтеграцією УФ- (254 нм) і ELSD сліду. Час утримування (t_R) виражали в хвилинах.

Дані GC-MS одержували за допомогою газового хроматографа Varian CP 3800, оснащеного колонкою Phenomenex (Zebtron ZB-5, довжина: 15 метрів, внутрішній діаметр: 0,25 мм), сполученого з мас-спектрометром Varian Saturn 2000 iontrap. Метод: тривалість 15 хвилин, потік через колонку 1,4 мл/хвилину (газом-носієм був гелій), градієнт нагріву: 0-1 хвилину, 60°C ; 1-13 хвилин, $60-300^\circ\text{C}$; 13-15 хвилин, 300°C .

Сpektри ^1H ЯМР реєстрували при 500,13 МГц на апараті Bruker Avance DRX500. Дейтерований хлороформ

(99,8% D) або диметилсульфоксид (99,8% D) використовували як розчинник. ТМС (TMS) використовували як внутрішній стандарт. Значення хімічних зсувів виражали в млн.⁻¹ (ppm). Для позначення мультиплетних ЯМР-сигналів застосовували наступні скорочення: с - синглет, д - дублет, т - триплет, кв - квартет, кві - квінтет, г - гекстет, дд - дублет дублетів, ддд - подвійний дублет дублетів, дт - дублет триплетів, дкв. - дублет квартетів, тт - триплет триплетів, м - мультиплет і шир.с - широкий синглет.

Одержання проміжних сполук

Етиловий естер (4-форміл-2,6-диметилфеніл)карбамінової кислоти

До етилового естеру (4-бром-2,6-диметилфеніл)карбамінової кислоти (1т, 1,0г), розчиненого в сухому тетрагідрофурани (25мл), в атмосфері аргону додавали хлорид ізопропілмагнію (2М в тетрагідрофурани, 1,9мл) протягом більше 5 хвилин і потім перемішували протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолодили до -78°C і додавали по краплях трет-бутилітій (1,7М в гептані, 4,5мл), підтримуючи внутрішню температуру нижче -65°C. Після завершення додавання температуру реакційної суміші підвищували до -10°C, а потім знову охолодили до -78°C, з подальшим додаванням N,N-диметилформаміду (0,6мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78°C, 30 хвилин при 25°C і потім вилили на суміш товченого льоду з оцтовою кислотою (25мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, екстрагували етилацетатом (3×100мл), висушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Сирий продукт піддали флеш-хроматографії з одержанням 0,60г (73%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту білого кольору. LC-MS (m/z) 222 (MH⁺); t_R=2,14, (UV, ELSD) 86%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц CDCl₃): 1,30 (т, 3H), 2,34 (с, 6H), 4,21 (кв, 2H), 6,28 (шир.с, 1H), 7,59 (с, 2H), 9,92 (с, 1H).

Аналогічно були одержані наступні сполуки:

Пропіловий естер (4-форміл-2,6-диметилфеніл)карбамінової кислоти

Вихід: 60%. LC-MS (m/z) 236 (MH⁺); t_R=2,42, (UV, ELSD) 96%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 0,92 (т, 3H), 1,63 (м, 2H), 2,25 (с, 6H), 4,02 (т, 2H), 7,62 (с, 2H), 9,02 (шир.с, 1H), 9,91 (с, 1H).

2-Циклопентил-N-(4-форміл-2,6-диметилфеніл)ацетамід

Вихід: 66%. LC-MS (m/z) 260 (MH⁺); t_R=2,52, (UV, ELSD) 97%, 97%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 1,23 (м, 2H), 1,53 (м, 2H), 1,63 (м, 2H), 1,79 (м, 2H), 2,22 (с, 6H), 2,27 (м, 1H), 2,35 (д, 2H), 7,61 (с, 2H), 9,46 (с, 1H), 9,91 (с, 1H).

(4-Форміл-2,6-диметилфеніл)амід пеніпанової кислоти

Вихід: 94%. LC-MS (m/z) 234 (MH⁺); t_R=2,27, (UV, ELSD) 95%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 0,92 (т, 3H), 1,45 (м, 2H), 1,63 (м, 2H), 2,20 (с, 6H), 2,35 (т, 2H), 7,60 (с, 2H), 9,45 (с, 1H), 9,90 (с, 1H).

2-(4-Хлорфеніл)-N-(4-форміл-2,6-диметилфеніл)ацетамід

Вихід: 53%. LC-MS (m/z) 302 (MH⁺); t_R=2,72, (UV, ELSD) 96%, 95%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 2,17 (с, 6H), 3,70 (с, 2H), 7,40 (м, 4H), 7,60 (с, 2H), 9,75 (с, 1H), 9,90 (с, 1H).

2-Метоксіетилловий естер (4-форміл-2,6-диметилфеніл)карбамінової кислоти

Вихід: 47%. LC-MS (m/z) 252 (MH⁺); t_R=1,81, (UV, ELSD) 93%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 2,35 (м, 6H), 3,35 (м, 3H), 3,65 (м, 2H), 4,35 (м, 2H), 6,35 (шир.с, 1H), 7,60 (с, 2H), 9,95 (с, 1H).

2-Циклопентил-І-(2,6-дихлор-4-формілфеніл)ацетамід

Вихід: 85%. LC-MS (m/z) 300 (MH⁺); t_R=2,89, (UV, ELSD) 96%, 98%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 1,25 (м, 2H), 1,63 (м, 4H), 1,95 (м, 2H), 2,45 (м, 1H), 2,50 (д, 2H), 7,17 (шир.с, 1H), 7,83 (с, 2H), 9,90 (с, 1H).

2-метоксіетилловий естер (4-бром-2,6-диметилфеніл)карбамінової кислоти

4-Бром-2,6-диметиланілін (2,00г) і 2-метоксіетилловий естер хлормурашиної кислоти (1,52г) розчинили в ацетонітрилі (25мл) і нагрівали при 130°C протягом 15 хвилин в запаяній судині для проведення процесу в мікрохвильовій печі. До реакційної суміші додали воду (25мл) і продукт зібрали шляхом фільтрування і промили водою (25мл) і гептаном (25мл) з одержанням 2,48г (82%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту білого кольору. LC-MS (m/z) 304 (MH⁺); t_R=2,93, (UV, ELSD) 96%, 97%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 2,36 (м, 6H), 3,40 (м, 3H), 3,60 (м, 2H), 4,35 (м, 2H), 6,55 (шир.с, 1H), 7,45 (с, 2H).

N-(4-Бром-2,6-дихлорфеніл)-2-циклопентилацетамід

4-Бром-2,6-дихлоранілін (12,1г) і циклопентилацетилхлорид (8,1г) розчинили в тетрагідрофурани (100мл), додали карбонат натрію (6,4г) з подальшим нагріванням при кипінні із зворотним холодильником протягом 6 годин. Реакційну суміш охолодили до температури навколишнього середовища, профільтрували і розбавили водою (250мл). Після екстракції об'єднану органічну фазу концентрували у вакуумі з одержанням 14,0г (80%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту білого кольору. LC-MS (m/z) 352 (MH⁺); t_R=3,47, (UV, ELSD) 96%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 1,12 (м, 2H), 1,50 (м, 4H), 1,80 (м, 2H), 2,15 (м, 1H), 2,50 (д, 2H), 5,70 (шир.с, 1H), 7,45 (с, 2H).

N-(2,6-Диметил-4-нітрофеніл)ацетамід

2,6-Диметиланілін (30,2г) додавали поволі до оцтового ангідриду (200мл), охолодженого до 0°C, протягом більше 10 хвилин. Через 30 хвилин до реакційної суміші додали оцтову кислоту (40мл) і димлячу азотну кислоту (15мл) і охолоджування припинили. Через 1 годину реакційну суміш профільтрували, кристали промили водою і висушили у вакуумі з одержанням 5,20г (30%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту жовтого кольору. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 2,10 (с, 3H), 2,26 (с, 6H), 7,98 (с, 2H), 9,61 (с, 1H).

N-(4-Аміно-2,6-диметилфеніл)ацетамід

До N-(2,6-диметил-4-нітрофеніл)ацетаміду (5,09г) в тетрагідрофурани (200мл) і оцтовій кислоті (60мл), охолодженого до 0°C, порціями протягом 10 хвилин додавали цинковий пил (30г). Через 30 хвилин реакційну суміш профільтрували через силікагель (50г), який промили сумішшю метанол/етилацетат (20:80, 100мл). Органічну фазу промили насиченим водним бікарбонатом натрію (100мл) і обробили гептаном до випадання в осад вказаної в заголовку сполуки, яку зібрали, промили гептаном і висушили у вакуумі з одержанням 1,20г (28%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту блідо-червоного кольору. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 1,95 (с, 3H), 1,96 (с, 6H), 4,82 (с, 2H), 6,23 (с, 2H), 8,79 (с, 1H).

2,6-Диметил-4-нітрофеніламін

До N-(2,6-диметил-4-нітрофеніл)ацетаміду (5,05г) додали концентровану соляну кислоту (17,5мл) і нагрівали при 140°C протягом 30 хвилин в запаяній судині для проведення процесу в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш нейтралізували твердим карбонатом натрію у воді та осаджений продукт зібрали шляхом фільтрування і промили водою (100мл) з одержанням 3,93г (97%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту жовтого кольору. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 2,15 (с, 6H), 6,15 (шир.с, 2H), 7,79 (с, 2H).

2-Циклопентил-N-(2,6-диметил-4-нітрофеніл)ацетамід

2,6-Диметил-4-нітрофеніламін (0,98г) і циклопентилацетилхлорид (0,99мл) розчинили в ацетонітрилі (10мл) і нагрівали при 150°C протягом 5 хвилин в запаяній судині для проведення процесу в мікрохвильовій печі. До реакційної суміші додали воду (10мл) і продукт зібрали шляхом фільтрування і промили водою (20мл) і гептаном (20мл) з одержанням 1,45г (89%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту жовтого кольору. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 1,24 (м, 2H), 1,54 (м, 2H), 1,63 (м, 2H), 1,79 (м, 2H), 2,25 (с, 6H), 2,27 (м, 1H), 2,36 (д, 2H), 7,98 (с, 2H), 9,56 (с, 1H).

Аналогічно були одержані наступні сполуки:

N-(2,6-Диметил-4-нітрофеніл)-3,3-диметилбутирамід

Вихід: 96%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 1,07 (с, 9H), 2,26 (с, 2H), 2,27 (с, 6H), 7,98 (с, 2H), 9,52 (с, 1H).

N-(2-Хлор-6-метил-4-нітрофеніл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід

LC-MS (m/z) 323 (MH⁺); t_R=2,85, (UV, ELSD) 57%, 98%.

N-(2-Хлор-4-нітро-6-трифторметилфеніл)-2-циклопентилацетамід

LC-MS (m/z) 351 (MH⁺); t_R=3,10, (UV, ELSD) 97%, 98%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 1,20 (м, 2H), 1,60 (м, 4H), 1,90 (м, 2H), 2,35 (м, 1H), 2,50 (д, 2H), 7,1 (шир.с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,55 (д, 1H).

N-(4-Аміно-2,6-диметилфеніл)-2-циклопентилацетамід

До 2-циклопентил-N-(2,6-диметил-4-нітрофеніл)ацетаміду (1,45г) в тетрагідрофурані (40мл) і оцтовій кислоті (10мл), охолодженого до 0°C, порціями протягом 10 хвилин додавали цинковий пил (10г). Реакційну суміш перемішували 2 години при 25°C, нейтралізували твердим карбонатом натрію і профільтрували через силікагель (50г), який промили етилацетатом (200мл). Органічну фазу концентрували у вакуумі з одержанням 1,15г (89%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту світло-оранжевого кольору. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 1,20 (м, 2H), 1,51 (м, 2H), 1,60 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,96 (с, 6H), 2,22 (м, 1H), 2,23 (д, 2H), 4,81 (шир.с, 2H), 6,23 (с, 2H), 8,74 (с, 1H).

Аналогічно були одержані наступні сполуки:

N-(4-Аміно-2,6-диметилфеніл)-3,3-диметилбутирамід

Вихід: 96%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 1,04 (с, 9H), 1,98 (с, 6H), 2,13 (с, 2H), 4,81 (шир.с, 2H), 6,24 (с, 2H), 8,69 (с, 1H).

N-(4-Аміно-2-хлор-6-метилфеніл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід

LC-MS (m/z) 293 (MH⁺); t_R=1,77, (UV, ELSD) 98%, 99%.

N-(4-Аміно-2-хлор-6-трифторметилфеніл)-2-циклопентилацетамід

LC-MS (m/z) 321 (MH⁺); t_R=2,52, (UV, ELSD) 92%, 96%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 1,15 (м, 2H), 1,55 (м, 4H), 1,75 (м, 2H), 2,20 (м, 2H), 2,40 (м, 1H), 5,80 (с, 2H), 6,85 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 9,20 (с, 1H).

N-(4-Бром-2-метил-6-нітрофеніл)-3,3-диметилбутирамід

4-Бром-2-метил-6-нітрофеніламін (2,22г) і трет-бутилацетилхлорид (1,30г) змішали в ацетонітрилі (3мл) і нагрівали при 140°C протягом 40 хвилин в запаяній судині для проведення процесу в мікрохвильовій печі. Додали воду (5мл) і продукт зібрали шляхом фільтрування і промили водою і гептаном з одержанням 2,80г (86%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту жовтого кольору. LC-MS (m/z) 329 (MH⁺); t_R=3,07, (UV, ELSD) 96%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 1,01 (с, 9H), 2,21 (с, 2H), 2,29 (с, 3H), 7,87 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 9,77 (с, 1H).

2,6,N'-Триметил-N'-(4-трифторметилбензил)бензол-1,4-діамін

До N-{2,6-диметил-4-[метил(4-трифторметилбензил)аміно]феніл}ацетаміду (0,20г) додали концентровану соляну кислоту (2мл) і нагрівали при 130°C протягом 80 хвилин в запаяній судині для проведення процесу в мікрохвильовій печі. Сиру суміш вилили на твердий гідроксид калію (2г), змішаний з льодом. Продукт екстрагували 1,2-дихлоретаном (100мл) і органічну фазу профільтрували через твердий карбонат натрію (5г), висушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі з одержанням 0,10г (57%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту блідо-коричневого кольору. LC-MS (m/z) 309 (MH⁺); t_R=2,11, (UV, ELSD) 99%, 98%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 2,03 (с, 6H), 2,76 (с, 3H), 3,94 (шир.с, 2H), 4,41 (с, 2H), 6,39 (с, 2H), 7,42 (д, 2H), 7,65 (д, 2H).

Пропіловий естер (2,6-диметилфеніл)карбамінової кислоти

2,6-Диметиланілін (3,0мл) і пропілхлорформіат (4,1мл) розчинили в ацетонітрилі (15мл) і нагрівали при 150°C протягом 10 хвилин в запаяній судині для проведення процесу в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням 4,79г (95%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту коричневого кольору. Сирий продукт використовували без додаткового очищення. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 0,98 (т, 3H), 1,70 (м, 2H), 2,26 (с, 6H), 4,10 (т, 2H), 6,02 (с, 1H), 7,07 (м, 3H).

Пропіловий естер (2,6-диметил-4-нітрофеніл)карбамінової кислоти

До розчину концентрованої азотної кислоти (6,4мл) у воді (30мл) додали пропіловий естер (2,6-диметилфеніл)карбамінової кислоти (2,72г), оцтову кислоту (30мл) і нітрит натрію (1,0г). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 16 годин, додали воду (200мл) і суміш охолодили до 0°C. Продукт зібрали шляхом фільтрування і висушили у вакуумі з одержанням 1,40г (42%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту жовтого кольору. Сирий продукт використовували без додаткового очищення. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 0,92 (т, 3H), 1,63 (м, 2H), 2,29 (с, 6H), 4,04 (т, 2H), 7,98 (с, 2H), 9,11 (шир.с, 1H).

Пропіловий естер (4-аміно-2,6-диметилфеніл)карбамінової кислоти

До суміші цинкового пилу (4,9г) і пропілового естеру (2,6-диметил-4-нітрофеніл)карбамінової кислоти

(1,26г) в тетрагідрофурані (50мл), охолодженої до 0°C, поволи додавали водну соляну кислоту (6М, 8,3мл). Реакційну суміш потім перемішували протягом 5 годин при 25°C і доводили рН до 10 за допомогою 25%-вого водного аміаку. Продукт екстрагували етилацетатом (3 x 50мл), об'єднані органічні фази висушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі з одержанням 1,1г (99%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді темної оливи. Сирий продукт використовували без додаткового очищення. ¹Н ЯМР (500МГц, ДМСО-*d*₆): 0,91 (т, 3Н), 1,60 (м, 2Н), 1,99 (с, 6Н), 3,95 (т, 2Н), 4,82 (с, 2Н), 6,23 (с, 2Н), 8,14 (с, 1Н).

4-(3,5-Дифтор-2-нітрофеніл)морфолін

2,4,6-Трифторнітобензол (4,95г) і карбонат калію (4,63г) змішали в сухому диметилсульфоксиді (40мл) і охолодили до 10°C в атмосфері аргону. Додали морфолін (2,56мл) і реакційній суміші давали нагрітися до 25°C і перемішували в атмосфері аргону протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, додали насичений сольовий розчин (50мл) і продукт екстрагували етилацетатом (3x50мл), об'єднані органічні фази висушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Сирий продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з одержанням 3,69г (54%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді оливи жовтого кольору. ¹Н ЯМР (500МГц, ДМСО-*d*₆): 3,02 (т, 4Н), 3,66 (т, 4Н), 7,08 (дт, 1Н), 7,22 (м, 1Н).

2,4-Дифтор-6-морфолін-4-ілфеніламін

До охолодженої до 0°C суміші цинкового пилу (4,9г) і 4-(3,5-дифтор-2-нітрофеніл)морфоліну (3,69г) в тетрагідрофурані (40мл) поволи додавали концентровану соляну кислоту (6,3мл). Реакційну суміш потім перемішували протягом 1 години при 0°C і 2 годин при 25°C. Реакційну суміш профільтрували через Celite (10г), концентрували у вакуумі та очистили за допомогою флеш-хроматографії з одержанням 1,76г (54%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту оранжевого кольору. GC-MS (*m/z*) 215 (*M*⁺); *t_R*=5,11. ¹Н ЯМР (500МГц, ДМСО-*d*₆): 2,81 (т, 4Н), 3,76 (т, 4Н), 4,52 (с, 2Н), 6,66 (дт, 1Н), 6,82 (м, 1Н).

2-Бром-4-нітро-6-трифторметилфеніламін

Бром (0,60мл) розчинили в оцтовій кислоті (11мл), додали по краплях до розчину 4-нітро-2-трифторметилфеніламіну (2,4г) в оцтовій кислоті (12мл). Реакційну суміш нагрівали при 120°C протягом 2½ години, вилили у воду (400мл) і профільтрували. Зібраний твердий продукт промили водою (200мл) і висушили у вакуумі з одержанням 3,03г (91%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту жовтого кольору. ¹Н ЯМР (500МГц, ДМСО-*d*₆): 7,08 (с, 2Н), 8,23 (д, 1Н), 8,51 (д, 1Н).

N-(2-Бром-4-нітро-6-трифторметилфеніл)-3-циклогексилпропіонамід

2-Бром-4-нітро-6-трифторметилфеніламін (2,0г) і циклогексилпропіонілхлорид (1,30мл) змішали в ацетонітрилі (10мл) і нагрівали при 150°C протягом 10 хвилин в запаяній судині для проведення процесу в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш охолодили до 0°C, продукт відфільтрували і промили холодним ацетонітрилом (50мл), що давало 0,97г (33%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту жовтого кольору. Сирий продукт використовували без додаткового очищення. LC-MS (*m/z*) 424 (*MH*⁺); *t_R*=3,53, (UV, ELSD) 95%, 99%. ¹Н ЯМР (500МГц, ДМСО-*d*₆): 0,88 (м, 2Н), 1,17 (м, 3Н), 1,28 (м, 1Н), 1,51 (м, 2Н), 1,68 (м, 5Н), 2,38 (т, 2Н), 8,45 (д, 1Н), 8,82 (д, 1Н), 10,17 (с, 1Н).

N-(4-Аміно-2-бром-6-трифторметилфеніл)-3-циклогексилпропіонамід

До суміші цинкового пилу (7,88г) і N-(2-бром-4-нітро-6-трифторметилфеніл)-3-циклогексилпропіонаміду (1,99г) у тетрагідрофурані (40мл) поволи додавали оцтову кислоту (3,70мл). Реакційну суміш потім перемішували протягом 1½ години при 25°C. Реакційну суміш профільтрували, розбавляли насиченим водним бікарбонатом натрію (400мл) і екстрагували етилацетатом (3x100мл). Об'єднані органічні фази промили водою (100мл), насиченим сольовим розчином (100мл), висушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням 1,85г (100%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту жовтого кольору. LC-MS (*m/z*) 394 (*MH*⁺); *t_R*=3,22, (UV, ELSD) 92%, 99%. ¹Н ЯМР (500МГц, ДМСО-*d*₆): 0,86 (кв, 2Н), 1,17 (м, 3Н), 1,26 (м, 1Н), 1,46 (кв, 2Н), 1,67 (м, 5Н), 2,40 (т, 2Н), 5,83 (с, 2Н), 6,88 (д, 1Н), 7,07 (д, 1Н), 9,27 (с, 1Н).

Етиловий естер [2-метил-6-нітро-4-(4-трифторметилбензиламіно)феніл]-карбамінової кислоти

Етиловий естер (4-аміно-2-метил-6-нітрофеніл)карбамінової кислоти (0,50г) і 4-трифторметилбензальдегід (0,29мл) розчинили в етанолі (10мл) і кип'ятили із зворотним холодильником протягом 16 годин. Реакційну суміш вилили у воду (75мл) і одержаний осад зібрали фільтруванням. До утвореного осаду, диспергованого в метанолі (10мл), додали ціаноборгідрид натрію (0,3г) і оцтову кислоту (0,5мл) і перемішували протягом 60 хвилин. Реакційну суміш профільтрували, додали воду (50мл) і органічний розчинник видалили у вакуумі. Продукт залишали осідати при 25°C, зібрали фільтруванням і промили водою (100мл) з одержанням 0,47г (75%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту жовтого кольору. LC-MS (*m/z*) 398 (*MH*⁺); *t_R*=3,18, (UV, ELSD) 86%, 94%. ¹Н ЯМР (500МГц, ДМСО-*d*₆): 1,20 (т, 3Н), 2,10 (с, 3Н), 4,05 (м, 2Н), 4,45 (м, 2Н), 6,75 (м, 1Н), 6,90 (м, 1Н), 7,55 (м, 2Н), 7,73 (м, 2Н), 8,75 (с, 1Н).

трет-Бутиловий естер (4-аміно-3,5-диметилфеніл)-(4-трифторметилбензил)-карбамінової кислоти

До трет-бутилового естеру (3,5-диметил-4-нітрофеніл)-(4-трифторметилбензил)-карбамінової кислоти (9,5г) в етанолі (150мл) додали цинковий пил (22г) і оцтову кислоту (13мл). Реакційну суміш перемішували 3 години і потім профільтрували. Розчин концентрували у вакуумі, знов розчинили в етилацетаті (100мл) і екстрагували водою (2x50мл). Органічну фазу висушили (MgSO₄), профільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої речовини. Вихід 6,5г (78%). LC-MS (*m/z*) 395 (*MH*⁺); *t_R*=3,06, (UV, ELSD) 89%, 96%. ¹Н ЯМР (500МГц, CDCl₃): 1,40 (с, 9Н), 2,10 (с, 6Н), 3,50 (шир.с, 2Н), 4,75 (с, 2Н), 6,70 (с, 2Н), 7,35 (д, 2Н), 7,55 (д, 2Н).

трет-Бутиловий естер (3,5-диметил-4-нітрофеніл)-(4-трифторметилбензил)-карбамінової кислоти

До (3,5-диметил-4-нітрофеніл)-(4-трифторметилбензил)аміну (7,7г) в ацетонітрилі (150мл) додали 4-диметиламінопіридин (1,45г), триетиламін (4,95мл) і ди-трет-бутилдикарбонат (5,71г). Реакційну суміш перемішували протягом 12 годин і очистили за допомогою флеш-хроматографії з одержанням 9,6г (95%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту білого кольору. LC-MS (*m/z*) 299 (*MH*⁺); *t_R*=3,09, (UV, ELSD) 100%, 99%. ¹Н ЯМР (500МГц, CDCl₃): 0,93 (т, 3Н), 1,39 (м, 4Н), 1,76 (квінт, 2Н), 2,20 (с, 6Н), 2,40 (т, 2Н), 6,57 (шир.с, 1Н), 7,23 (с, 2Н).

(3,5-Диметил-4-нітрофеніл)-(4-трифторметилбензил)амін

3,5-Диметил-4-нітрофеніламін (3,95г) і 4-трифторметилбензальдегід (4,87мл) розчинили в етанолі (50мл) і кип'ятили із зворотним холодильником протягом 16 годин. Реакційну суміш вилили у воду (75мл) і утворений осад збрали фільтруванням. До утвореного осаду, диспергованого в метанолі (130мл), додали ціаноборгідрид натрію (3,1г) і оцтову кислоту (7,0мл) і перемішували протягом 60 хвилин. Реакційну суміш профільтрували, додали воду (350мл) і органічний розчинник видалили у вакуумі. Продукт залишили осідати при 25°C, збрали фільтруванням і промили водою (300мл) з одержанням 6,7г (85%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту жовтого кольору. LC-MS (m/z) 325 (MH⁺); t_R=2,00, (UV, ELSD) 92%, 93%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 2,30 (с, 6H), 4,45 (шир.с, 3H), 6,25 (с, 2H), 7,45 (д, 2H), 7,60 (д, 2H).

2-Хлор-4-нітро-6-трифторметиланілін

4-Нітро-2-трифторметиланілін (15г) і N-хлорсукцинімід (10,7г), розчинені в ацетонітрилі (100мл), нагрівали при 150°C протягом 15 хвилин в запаяній судині для проведення процесу в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш охолодили до температури навколишнього середовища і вилили в 5%-вий гідроксид натрію (500мл) і етилацетат (400мл). Після відділення органічну фазу висушили (MgSO₄), профільтрували і концентрували у вакуумі з подальшим очищенням за допомогою флеш-хроматографії з одержанням 17,0г (97%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту жовтого кольору. LC-MS (m/z) 240 (MH⁺); t_R=4,76, (UV, ELSD) 97%, 96%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 7,15 (с, 2H), 8,15 (д, 1H), 8,40 (д, 1H).

Аналогічно була одержана наступна сполука:

2-Хлор-6-метил-4-нітрофеніламін

LC-MS (m/z) 186 (MH⁺); t_R=6,40, (UV, ELSD) 97%, 98%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 2,20 (с, 3H), 6,55 (с, 2H), 7,90 (д, 1H), 8,00 (д, 1H).

Сполуки цього винаходу

Кислотно-адитивні солі сполук цього винаходу можуть легко бути одержані за способами, відомими фахівцям в даній галузі.

Приклад 1

1a (4-бром-2,6-диметилфеніл)амід гексанової кислоти

4-Бром-2,6-диметиланілін (0,50г) і гексанойлхлорид (0,45мл) розчинили в ацетонітрилі (4мл) і нагрівали при 150°C протягом 10 хвилин в запаяній судині для проведення процесу в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та очистили за допомогою флеш-хроматографії з одержанням 0,37г (50%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту білого кольору. LC-MS (m/z) 299 (MH⁺); t_R=3,09, (UV, ELSD) 100%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 0,93 (т, 3H), 1,39 (м, 4H), 1,76 (квінт, 2H), 2,20 (с, 6H), 2,40 (т, 2H), 6,57 (шир.с, 1H), 7,23 (с, 2H).

Аналогічно була одержана наступна сполука:

1b N-(4-Бром-2,6-диметилфеніл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід

Вихід: 24%. LC-MS (m/z) 337 (MH⁺); t_R=3,04, (UV, ELSD) 97%, 98%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 2,05 (с, 6H), 3,63 (с, 2H), 7,16 (т, 2H), 7,27 (т, 2H), 7,38 (т, 2H), 9,46 (с, 1H).

1с N-(2-Бром-4,6-диметилфеніл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід

2-Бром-4,6-диметиланілін (600мг) і (4-фторфеніл)ацетилхлорид (543мг) розчинили в ацетонітрилі (6мл) і нагрівали при 150°C протягом 10 хвилин в запаяній судині для проведення процесу в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш охолодили до 0°C, продукт відфільтрували і промили холодним ацетонітрилом (50мл), що давало 665мг (66%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту білого кольору. LC-MS (m/z) 337 (MH⁺); t_R=2,93, (UV, ELSD) 90%, 98%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 2,05 (с, 6H), 2,25 (с, 3H), 3,63 (с, 2H), 7,05 (шир.с, 1H), 7,15 (дт, 2H), 7,32 (шир.с, 1H), 7,40 (дт, 2H), 9,67 (с, 1H).

Аналогічно були одержані наступні сполуки:

1d N-(2-Бром-4,6-диметилфеніл)-3,3-диметилбутирамід

Вихід: 98%. LC-MS (m/z) 299 (MH⁺); t_R=3,06, (UV, ELSD) 77%, 97%.

1e N-(2-Бром-4,6-диметилфеніл)-2-циклопентилацетамід

Вихід: 75%. LC-MS (m/z) 311 (MH⁺); t_R=3,08, (UV, ELSD) 77%, 99%.

1f N-(2-Бром-4,6-дихлорфеніл)-3,3-диметилбутирамід

Вихід: 70%. LC-MS (m/z) 340 (MH⁺); t_R=3,17, (UV, ELSD) 82%, 98%.

1g N-(2-Бром-4,6-дихлорфеніл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід

Вихід: 80%. LC-MS (m/z) 378 (MH⁺); t_R=3,07, (UV, ELSD) 99%, 98%.

1h N-(2-Бром-4,6-дихлорфеніл)-2-циклопентилацетамід

Вихід: 66%. LC-MS (m/z) 352 (MH⁺); t_R=3,18, (UV, ELSD) 94%, 99%.

1i (4-Бром-2,6-диметилфеніл)амід гептапової кислоти

Гептанойлхлорид (16мг) додали до 4-бром-2,6-диметиланіліну (20мг), розчиненого в ацетонітрилі, та нагрівали при 70°C протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, знов розчинили в суміші диметилсульфоксид/метанол (1:1, 0,5мл) і піддали препаративному LC-MS очищенню з одержанням 10мг (33%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді оливи. LC-MS (m/z) 313 (MH⁺); t_R=3,33, (UV, ELSD) 93%, 100%.

Аналогічно були одержані наступні сполуки:

1j (4-Бром-2,6-диметилфеніл)амід циклогексінкарбонової кислоти

Вихід: 22%. LC-MS (m/z) 311 (MH⁺); t_R=3,06, (UV, ELSD) 97%, 100%.

1k N-(4-Бром-2,6-диметилфеніл)-2-тіофен-2-ілацетамід

Вихід: 14%. LC-MS (m/z) 325 (MH⁺); t_R=2,85, (UV, ELSD) 97%, 100%.

1l (4-Бром-2,6-диметилфеніл)амід 2-феніл-циклопропанкарбонової кислоти

Вихід: 15%. LC-MS (m/z) 345 (MH⁺); t_R=3,22, (UV, ELSD) 97%, 100%.

1m N-(4-Бром-2,6-диметилфеніл)-2-(4-хлорфеніл)ацетамід

Вихід: 49%. LC-MS (m/z) 353 (MH⁺); t_R=3,16, (UV, ELSD) 99%, 100%.

1n (4-Бром-2,6-диметилфеніл)аліід титанової кислоти

Вихід: 54%. LC-MS (m/z) 285 (MH⁺); t_R=2,81, (UV, ELSD) 99%, 100%.

1o (4-Бром-2,6-диметилфеніл)амід октанової кислоти

Вихід: 44%. LC-MS (m/z) 327 (MH⁺); t_R=3,58, (UV, ELSD) 100%, 100%.

1p N-(4-Бром-2,6-диметилфеніл)-2-циклопентилацетамід

4-Бром-2,6-диметиланілін (4,3г) і циклопентилацетилхлорид (3,46г) змішали в ацетонітрилі (50мл) і тетрагідрофурані (20мл) і реакційну суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 1 години. Додали карбонат калію (4,5г) і реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 1 години і потім вилили в суміш подрібненого льоду і насиченого водного карбонату калію (50мл). Продукт зібрали шляхом фільтрування і промили водою (100мл) з одержанням 6,6г (100%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту. LC-MS (m/z) 311 (MH⁺); t_R=3,07, (UV, ELSD) 100%, 100%. ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆): 1,21 (м, 2H), 1,52 (м, 2H), 1,61 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 2,11 (с, 6H), 2,25 (м, 1H), 2,31 (д, 2H), 7,27 (с, 2H), 9,23 (с, 1H).

1q 2-Біцикло[2.2.1]гепт-2-ил-N-(2,4-дифтор-6-морфолін-4-ілфеніл)ацетамід

Біцикло[2.2.1]гепт-2-илоцтову кислоту (0,20мл), N,N-діізопропілетиламін (0,50мл) і гексафторфосфату N-оксиди N-[(диметиламіно)-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридин-1-іл-метиле]N-метилметанамінію (0,55г) змішали в сухому N,N-диметилформаміді (3мл) і перемішували в атмосфері аргону протягом 2 хвилин. До реакційної суміші додали 2,4-дифтор-6-морфолін-4-ілфеніламін (0,20г), розчинений в сухому N,N-диметилформаміді (2мл), і перемішували при 60°C в атмосфері аргону протягом 16 годин. Додали етилацетат (20мл) і органічну фазу промили сумішшю насичений водний розчин хлориду амонію/вода (1:1, 20мл), водою (20мл), сумішшю насичений сольовий розчин/вода (1:1, 20мл), висушили над сульфатом магнію, концентрували у вакуумі та очистили за допомогою флеш-хроматографії з одержанням 0,17г (51%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту білого кольору. LC-MS (m/z) 351 (MH⁺); t_R=2,94, (UV, ELSD) 96%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆): 1,12 (м, 4H), 1,41 (м, 4H), 1,87 (м, 1H), 1,99 (д, 2H), 2,13 (дд, 1H), 2,20 (м, 1H), 2,27 (дд, 1H), 2,88 (т, 4H), 3,70 (т, 4H), 6,72 (м, 1H), 6,89 (дт, 1H), 9,10 (с, 1H).

1r (S)-2-Аміно-N-[(2,6-диметил-4-[метил(4-трифторметилбензил)аміно]феніл)-3-метилбутирамід

трет-Бутилоксикарбоніл-L-валін (21,7мг), N,N-діізопропілетиламін (35мкл), гексафторфосфату N-оксид N-[(диметиламіно)-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридин-1-ілметиле]N-метил-метанамінію (0,38г) і 2,6,N'-триметил-N'-(4-трифторметилбензил)бензол-1,4-діамін (15,4мг) змішали в сухому N,N-диметилформаміді (0,2мл) і перемішували в атмосфері аргону протягом 2 годин. Додали насичений сольовий розчин (2мл) і реакційну суміш екстрагували етилацетатом (2x2мл). Об'єднані органічні фази висушили над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі та очистили за допомогою флеш-хроматографії. Виділили 15,4мг (61%-вий вихід) N-Вос-захищеної вказаної в заголовку сполуки та її розчинили в суміші трифтороцтова кислота/дихлорметан (1:1,2мл) і перемішували при 25°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням 18мг (96%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки. LC-MS-TOF (m/z) 408 (MH⁺); t_R=2,19, (UV, ELSD) 93%, 98%.

Аналогічно були одержані наступні сполуки:

1s {2,6-Диметил-4-[метил(4-трифторметилбензил)аміно]феніл}амід (S)-2-аміно-4-метилпептанової кислоти

Вихід: 59%. LC-MS-TOF (m/z) 422 (MH⁺); t_R=2,34, (UV, ELSD) 97%, 99%.

1w [2,6-Диметил-4-(4-трифторметилбензиламіно)феніл]амід (R)-2-аміно-4-метилпептанової кислоти

Вихід: 43%. LC-MS-TOF (m/z) 408 (MH⁺); t_R=2,14, (UV, ELSD) 96%, 97%.

1t Етиловий естер (4-бром-2,6-диметилфеніл)карбаїнової кислоти

4-Бром-2,6-диметиланілін (10г), етилхлорформіат (5,4г) і карбонат калію (10,4г) змішали в тетрагідрофурані (100мл) і нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 16 годин, охолодили, профільтрували і концентрували у вакуумі. До сирого продукту додали гептан (200мл) і перемішували протягом 30 хвилин при 70°C. Суміш профільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням 12г (88%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту. LC-MS (m/z) 273 (MH⁺); t_R=2,95, (UV, ELSD) 99%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 1,31 (т, 3H), 2,24 (с, 6H), 4,19 (кв, 2H), 5,92 (шир.с, 1H), 7,22 (с, 2H).

1u Пропіловий естер (4-бром-2,6-диметилфеніл)карбаїнової кислоти

4-Бром-2,6-диметиланілін (4,3г) і пропілхлорформіат (2,70мл) змішали в ацетонітрилі (50мл) і тетрагідрофурані (20мл) і реакційну суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 1 години. Додали карбонат калію (4,5г) і реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 1 години і потім вилили в суміш подрібненого льоду і насиченого водного розчину карбонату калію (50мл). Продукт зібрали шляхом фільтрування і промили водою (100мл) з одержанням 5,26г (86%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту. LC-MS (m/z) 287 (MH⁺); t_R=3,18, (UV, ELSD) 99%, 95%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 0,93 (т, 3H), 1,62 (м, 2H), 2,15 (с, 6H), 4,00 (т, 2H), 7,28 (с, 2H), 8,74 (шир.с, 1H).

1v N-(2-Аміно-4-бром-6-метилфеніл)-3,3-диметилбутирамід

До N-(4-бром-2-метил-6-нітрофеніл)-3,3-диметилбутирамід (2,74г) у тетрагідрофурані (50мл) і оцтовій кислоті (12мл), охолодженого до 0°C, протягом більше 2 годин порціями додавали цинковий пил (16г), а потім перемішували 30 хвилин при 25°C. Реакційну суміш вилили в суспензію карбонату натрію (16г) в тетрагідрофурані та профільтрували через силікагель (50г), промили етилацетатом (100мл). Органічну фазу концентрували у вакуумі з одержанням 2,47г (100%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту блідо-червоного кольору. LC-MS (m/z) 300 (MH⁺); t_R=2,54, (UV, ELSD) 96%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆): 1,04 (с, 9H), 2,05 (с, 3H), 2,21 (с, 2H), 4,94 (с, 2H), 6,59 (д, 1H), 6,74 (д, 1H), 8,85 (с, 1H).

1x Етиловий естер [2-аміно-6-метил-4-(4-трифторметилбензиламіно)феніл]-карбаїнової кислоти

До етилового естеру [2-метил-6-нітро-4-(4-трифторметилбензиламіно)феніл]-карбаїнової кислоти (0,45г) в тетрагідрофурані (5мл) додали дитіоніт натрію (1,8г) у воді (5мл). Реакційну суміш перемішували 3 години при 50°C. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та очистили за допомогою флеш-хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту блідо-жовтого кольору. LC-MS (m/z) 368 (MH⁺); t_R=2,39, (UV, ELSD) 95%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆): 1,20 (т, 3H), 1,90 (с, 3H), 4,00 (м, 2H), 4,30 (д, 2H), 4,40 (с, 2H), 5,75 (с, 2H), 6,00 (т, 1H), 7,50 (д, 2H), 7,65 (д, 2H), 7,85 (с, 1H).

Приклад 2

2a 2-Циклопентил-N-{2,6-диметил-4-[2-(4-трифторметилфеніл)піролідин-1-іл]феніл}ацетамід

Біс(дибензиліденацетон)паладій (3,6мг) і (2'дициклогексилфосфанілбіфеніл-2-іл)диметиламін (3,7мг) змішували в сухому толуолі (2мл) в атмосфері аргону протягом 5 хвилин. До цієї суміші додали карбонат цезію (41мг), 2-[4-(трифторметил)феніл]-піролідин (15мг) і N-(4-бром-2,6-диметилфеніл)-2-циклопентилацетамід (1р, 20мг) і реакційну суміш нагрівали при 110°C в запаяній 4 мл-вій судині в атмосфері аргону протягом 48 годин. Додали водний розчин бікарбонату натрію (5мл) і суміш екстрагували етилацетатом (3×3мл). Об'єднані органічні фази висушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Сирий продукт очистили вакуумною рідинною хроматографією з одержанням 7,6мг (27%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді оливи. LC-MS-TOF (m/z) 445 (MH⁺); t_R=3,91, (UV, ELSD) 98%, 99%.

2b N-(4-Азепан-1-іл-2,6-диметилфеніл)-2-циклопентилацетамід

Біс(дибензиліденацетон)паладій (2,8мг) і (2'дициклогексилфосфанілбіфеніл-2-іл)диметиламін (3,8мг) змішували в сухому толуолі (2,5мл) в атмосфері аргону протягом 5 хвилин. До цієї суміші додали трет-бутоксид натрію (6мг), азациклопентан (7,5мг) і N-(4-бром-2,6-диметилфеніл)-2-циклопентилацетамід (1р, 15мг) і реакційну суміш нагрівали при 110°C у запаяній 4мл-вій судині в атмосфері аргону протягом 48 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, додали гідроксид натрію (2М, 1,5мл) і продукт екстрагували ізопропілацетатом (3×1,5мл). Об'єднані органічні фази висушили над сульфатом магнію, концентрували у вакуумі та очистили за допомогою флеш-хроматографії з одержанням 7,9мг (50%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді оливи. LC-MS-TOF (m/z) 329 (MH⁺); t_R=2,08, (UV, ELSD) 90%, 99%.

2c 2-Циклопентил-N-(2,6-диметил-4-пірол-1-ілфеніл)ацетамід

Дибензиліденацетон (1,1мг) і 1,10-фенантролін (17мг) змішували в сухому толуолі (1мл) в атмосфері аргону протягом 5 хвилин з подальшим додаванням трифторметансульфонату міді(II) (1,8мг), карбонату цезію (35мг), піролу (10мг) і N-(4-бром-2,6-диметилфеніл)-2-циклопентилацетаміду (1р, 30мг) і реакційну суміш нагрівали при 110°C в запаяній 4мл-вій судині в атмосфері аргону протягом 48 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, додали гідроксид натрію (2М, 1,5мл) і продукт екстрагували ізопропілацетатом (3×1,5мл). Об'єднані органічні фази висушили над сульфатом магнію, концентрували у вакуумі та знов розчинили в диметилсульфоксиді (0,50мл), 0,25мл якого піддали препаративному LC-MS очищенню з одержанням 1,3мг (9%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді оливи. LC-MS-TOF (m/z) 297 (MH⁺); t_R=3,11, (UV, ELSD) 97%, 99%.

2d 3,3-Диметил-N-[2-метил-6-морфолін-4-іл-4-(4-трифторметилбензиламіно)-феніл]бутирамід

N-(4-Бром-2-метил-6-морфолін-4-ілфеніл)-3,3-диметилбутирамід (0,030г, 6а), 4-трифторбензиламін (0,056г), ацетат паладію(II) (0,009г), рас-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (0,0028г) і трет-бутоксид калію (0,010г) розчинили в сухому диметилформаміді (2мл) і нагрівали при 180°C протягом 15 хвилин в запаяній судині для проведення процесу в мікрохвильовій печі. Додали насичений водний розчин бікарбонату натрію (20мл) і суміш екстрагували етилацетатом (3×10мл), об'єднані органічні фази висушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Сирий продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з одержанням 0,014г (37%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту жовтого кольору. LC-MS (m/z) 464 (MH⁺); t_R=3,02, (UV, ELSD) 89%, 99%.

Приклад 3

3a N-(3'-Аміно-3,5-диметилбіфеніл-2-іл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід

N-(2-Бром-4,6-диметилфеніл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід (1с, 15,1мг), 3-амінобензолборонову кислоту (30,8мг), водний розчин карбонату калію (5М, 90мкл) і ацетат паладію(II) (1мг) змішали в ацетоні (2мл) і нагрівали при 125°C протягом 15 хвилин в запаяній судині для проведення процесу в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш профільтрували через силікагель (500мг), концентрували у вакуумі, знов розчинили в диметилсульфоксиді (0,5мл) і піддали препаративному LC-MS очищенню з одержанням 14,9мг (95%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді оливи. LC-MS (m/z) 349 (MH⁺); t_R=1,92, (UV, ELSD) 98%, 99%.

Аналогічно були одержані наступні сполуки:

3b N-(4'-Диметиламіно-3,5-диметилбіфеніл-2-іл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід

Вихід: 12%. LC-MS (m/z) 377 (MH⁺); t_R=2,00, (UV, ELSD) 99%, 99%.

3c N-(2,4-Диметил-6-хінолін-3-ілфеніл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід

Вихід: 34%. LC-MS (m/z) 384 (MH⁺); t_R=1,95, (UV, ELSD) 97%, 99%.

3d 2-(4-Фторфеніл)-N-(4'-гідрокси-3'-метокси-3,5-диметилбіфеніл-2-іл)ацетамід

Вихід: 15%. LC-MS (m/z) 380 (MH⁺); t_R=2,71, (UV, ELSD) 91%, 78%.

3e 2-(4-Фторфеніл)-N-(3'-гідрокси-3,5-диметилбіфеніл-2-іл)ацетамід

Вихід: 52%. LC-MS (m/z) 350 (MH⁺); t_R=2,73, (UV, ELSD) 94%, 90%.

3f 2-(4-Фторфеніл)-N-(2'-метансульфоніламіно-3,5-диметилбіфеніл-2-іл)ацетамід

Вихід: 22%. LC-MS (m/z) 427 (MH⁺); t_R=2,90, (UV, ELSD) 93%, 99%.

3g N-(4'-Ізопропіл-3,5-диметилбіфеніл-2-іл)-3,3-диметилбутирамід

Вихід: 19%. LC-MS (m/z) 338 (MH⁺); t_R=3,81, (UV, ELSD) 99%, 99%.

3h 2-Циклопентил-N-(3,5-диметилбіфеніл-2-іл)ацетамід

Вихід: 35%. LC-MS (m/z) 308 (MH⁺); t_R=3,32, (UV, ELSD) 98%, 99%.

3i N-(4'-Фтор-3,5-диметилбіфеніл-2-іл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід

Вихід: 23%. LC-MS (m/z) 352 (MH⁺); t_R=3,20, (UV, ELSD) 99%, 96%.

3j N-(3,5-Диметил-3',5'-біс-трифторметилбіфеніл-2-іл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід

Вихід: 9%. LC-MS (m/z) 470 (MH⁺); t_R=3,79, (UV, ELSD) 99%, 99%.

3k N-(3'-Ацетиламіно-3,5-диметилбіфеніл-2-іл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід

Вихід: 23%. LC-MS (m/z) 391 (MH⁺); t_R=2,60, (UV, ELSD) 95%, 99%.

3l 2-(4-Фторфеніл)-N-(2'-метокси-3,5-диметилбіфеніл-2-іл)ацетамід

Вихід: 12%. LC-MS (m/z) 364 (MH⁺); t_R=3,20, (UV, ELSD) 95%, 99%.

3m N-(3,5-Диметил-4'-вінілбіфеніл-2-іл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід

Вихід: 20%. LC-MS (m/z) 360 (MH⁺); t_R=3,41, (UV, ELSD) 99%, 99%.

3n N-(3'-Ціано-3,5-диметилбifenіл-2-іл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід

Вихід: 6%. LC-MS (m/z) 359 (MH⁺); t_R=3,01, (UV, ELSD) 81%, 95%.

3o N-(3,5-Диметил-3'-трифторметоксибifenіл-2-іл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід

Вихід: 20%. LC-MS (m/z) 418 (MH⁺); t_R=3,55, (UV, ELSD) 99%, 99%.

3p N-[2-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксип-6-іл)-4,6-диметилфеніл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід

Вихід: 58%. LC-MS (m/z) 392 (MH⁺); t_R=3,06, (UV, ELSD) 99%, 99%.

3q N-[2,4-Диметил-6-(2,2,5-триметил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід

Вихід: 9%. LC-MS (m/z) 418 (MH⁺); t_R=3,80, (UV, ELSD) 99%, 99%.

Приклад 4

4a N-[2,6-Диметил-4-(4-трифторметилбензиламіно)феніл]ацетамід

N-(4-Аміно-2,6-диметилфеніл)ацетамід (1,2г) і 4-трифторметилбензальдегід (1,3г) розчинили в етанолі (100мл) і кип'ятили із зворотним холодильником протягом 16 годин. Реакційну суміш вилили у воду (3л) і одержаний осад зібрали фільтруванням. До одержаного осаду, диспергованого в метанолі (50мл), додали ціаноборгидрид натрію (2г) і оцтову кислоту (2мл) і перемішували протягом 15 хвилин. Реакційну суміш профільтрували, додали воду (100мл) і органічний розчинник видалили у вакуумі. Продукт залишали осідати при 25°C, зібрали фільтруванням і промили водою (200мл) з одержанням 0,68г (30%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту білого-жовтого кольору. LC-MS (m/z) 337 (MH⁺); t_R=2,39, (UV, ELSD) 99%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 1,95 (с, 3H), 1,96 (с, 6H), 4,34 (д, 2H), 6,18 (т, 1H), 6,25 (с, 2H), 7,55 (д, 2H), 7,69 (д, 2H), 8,81 (с, 1H).

4b N-[2,6-Диметил-4-[метил(4-трифторметилбензил)аміно]феніл]ацетамід

До перемішаного розчину N-[2,6-диметил-4-(4-трифторметилбензиламіно)-феніл]ацетаміду (4а, 1,0г) і формальдегіду (1мл) в метанолі (20мл) і оцтовій кислоті (1мл) поволи додали ціаноборгидрид натрію (0,30г). Через 15 хвилин реакційну суміш охолодили до 5°C протягом 16 годин для осадження продукту, який зібрали шляхом фільтрування і промили водою (100мл) з одержанням 0,63г (60%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту білого-жовтого кольору. LC-MS-TOF (m/z) 351 (MH⁺); t_R=2,58, (UV, ELSD) 99%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 1,97 (с, 3H), 2,02 (с, 6H), 2,97 (с, 3H), 4,63 (с, 2H), 7,41 (д, 2H), 7,68 (д, 2H), 8,88 (с, 1H).

4с Пропіловий естер {4-[(5-хлортіофен-2-ілметил)аміно]-2,6-диметилфеніл}карбамінової кислоти

Пропіловий естер (4-аміно-2,6-диметилфеніл)карбамінової кислоти (84мг) і 5-хлортіофен-2-карбальдегід (48мкл) розчинили в метанолі (3мл) і нагрівали при 130°C протягом 5 хвилин в запайній судині для проведення процесу в мікрохвильовій печі. Додали ціаноборгидрид натрію (95мг) і реакційну суміш нагрівали при 130°C протягом 5 хвилин в запайній судині для проведення процесу в мікрохвильовій печі з подальшим додаванням суміші вода/насичений сольовий розчин (1:1,3мл). Продукт екстрагували етилацетатом (3х3мл) і об'єднані органічні фази промили насиченим сольовим розчином (5мл), висушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Сирий продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з одержанням 66мг (49%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді оливи. LC-MS (m/z) 353 (MH⁺); t_R=3,06, (UV, ELSD) 87%, 87%.

Аналогічно були одержані наступні сполуки:

4d Пропіловий естер [4-(4-фторбензиламіно)-2,6-диметилфеніл]карбамінової кислоти

Вихід: 71%. LC-MS (m/z) 331 (MH⁺); t_R=2,57, (UV, ELSD) 97%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 0,91 (т, 3H), 1,60 (м, 2H), 2,02 (с, 6H), 3,96 (т, 2H), 4,11 (шир.с, 1H), 4,28 (шир.с, 2H), 6,47 (с, 2H), 7,16 (т, 2H), 7,41 (т, 2H), 8,32 (с, 1H).

4е Пропіловий естер [2,6-диметил-4-(4-трифторметилбензиламіно)феніл]-карбамінової кислоти

Вихід: 73%. LC-MS (m/z) 381 (MH⁺); t_R=3,17, (UV, ELSD) 98%, 95%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 0,91 (т, 3H), 1,59 (м, 2H), 2,00 (с, 6H), 3,95 (т, 2H), 4,37 (с, 2H), 4,48 (шир.с, 1H), 6,36 (с, 2H), 7,57 (д, 2H), 7,68 (д, 2H), 8,25 (с, 1H).

4f Пропіловий естер [4-(3-фтор-4-трифторметилбензиламіно)-2,6-диметилфеніл]карбамінової кислоти

Вихід: 61%. LC-MS (m/z) 399 (MH⁺); t_R=3,46, (UV, ELSD) 95%, 95%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 0,91 (т, 3H), 1,59 (м, 2H), 1,99 (с, 6H), 3,57 (с, 2H), 3,95 (т, 2H), 4,35 (шир.с, 1H), 6,26 (с, 2H), 7,37 (д, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,73 (т, 1H), 8,19 (с, 1H).

4g Пропіловий естер {2,6-диметил-4-[(4-метил-2-фенілтримідин-5-ілметил)аміно]феніл}карбамінової кислоти

Пропіловий естер (4-аміно-2,6-диметилфеніл)карбамінової кислоти (22мг) і 4-метил-2-феніл-5-піримідинкарбальдегід (20мг) розчинили в метанолі (0,5мл) і нагрівали при 170°C протягом 10 хвилин в запайній судині для проведення процесу в мікрохвильовій печі. Додали ціаноборгидрид натрію (2мг метанолі, 250мкл) і оцтову кислоту (100мкл) і реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом 2 годин. Додали водний розчин карбонату натрію (10%, 1мл), продукт екстрагували етилацетатом (2х1мл) і об'єднані органічні фази концентрували у вакуумі. Сирий продукт знов розчинили в диметилсульфоксиді (0,5мл), 0,25мл якого піддали препаративному LC-MS очищенню з одержанням 6,6мг (33%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді оливи. LC-MS (m/z) 405 (MH⁺); t_R=3,12, (UV, ELSD) 84%, 99%.

Аналогічно були одержані наступні сполуки:

4h Пропіловий естер {2,6-диметил-4-[(6-п-толілоксипіридин-3-ілметил)аміно]феніл}карбамінової кислоти

Вихід: 25%. LC-MS (m/z) 420 (MH⁺); t_R=2,90, (UV, ELSD) 83%, 99%.

4i Пропіловий естер {4-[(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]-2,6-диметилфеніл}карбамінової кислоти

Вихід: 22%. LC-MS (m/z) 344 (MH⁺); t_R=2,02, (UV, ELSD) 66%, 95%.

4j Пропіловий естер {4-[(3-фтор-4-трифторметилбензил)метиламіно]-2,6-диметилфеніл}карбамінової кислоти

Пропіловий естер [4-(3-фтор-4-трифторметилбензиламіно)-2,6-диметилфеніл]карбамінової кислоти (4f, 22мг) і формальдегід (0,1мл) кип'ятили із зворотним холодильником в метанолі (1мл) протягом 3 годин.

Додали ціаноборгідрид натрію (35мг) і реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 25°C з подальшим додаванням води (3мл). Продукт екстрагували етилацетатом (3×3мл) і об'єднані органічні фази промили насиченим сольовим розчином (5мл), висушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Сирий продукт піддали препаративному LC-MS очищенню з одержанням 9,7мг (43%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту. LC-MS (m/z) 413 (MH⁺); t_R=3,68, (UV, ELSD) 88%, 96%.

4к 2-Циклопентил-N-[2,6-диметил-4-(4-трифторметилбензиламіно)феніл]ацетамід

N-(4-Аміно-2,6-диметилфеніл)-2-циклопентилацетамід (207мг) і 4-трифторметилбензальдегід (125мкл) розчинили в ацетонітрилі (2мл) і нагрівали при 150°C протягом 5 хвилин в запаяній судині для проведення процесу в мікрохвильовій печі. Додали ціаноборгідрид натрію (0,7М в метанолі, 5мл) і оцтову кислоту (500мкл) і реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 16 годин. Додали водний розчин карбонату натрію (10%, 25мл) і продукт зібрали шляхом фільтрування з одержанням 0,31г (91%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту білого кольору. LC-MS (m/z) 405 (MH⁺); t_R=3,19, (UV, ELSD) 97%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 1,19 (м, 2H), 1,51 (м, 2H), 1,60 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,96 (с, 6H), 2,22 (м, 3H), 4,34 (д, 2H), 6,18 (т, 1H), 6,25 (с, 2H), 7,55 (д, 2H), 7,67 (д, 2H), 8,76 (с, 1H).

4l 2-Циклопентил-N-[2,6-диметил-4-[метил(4-трифторметилбензил)аміно]феніл]ацетамід

До 2-циклопентил-N-[2,6-диметил-4-(4-трифторметилбензиламіно)феніл]ацетаміду (4к, 150мг), розчиненого в метанолі (20мл) і оцтовій кислоті (2мл), додали ціаноборгідрид натрію (175мг) і формальдегід (200мкл) і реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 70 хвилин. Реакцію загасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію і продукт зібрали фільтруванням з одержанням 151мг (97%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту білого кольору. LC-MS (m/z) 419 (MH⁺); t_R=3,39, (UV, ELSD) 99%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 1,20 (м, 2H), 1,51 (м, 2H), 1,61 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 2,02 (с, 6H), 2,24 (м, 3H), 2,97 (с, 3H), 4,63 (с, 2H), 6,42 (с, 2H), 7,41 (д, 2H), 7,68 (д, 2H), 8,83 (с, 1H).

4m 2-Циклопентил-N-[2,6-диметил-4-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]феніл]ацетамід

N-(4-Аміно-2,6-диметилфеніл)-2-циклопентилацетамід (204мг) і 6-трифторметилпіридин-3-карбальдегід (163мг) розчинили в ацетонітрилі (3мл) і нагрівали при 150°C протягом 10 хвилин в запаяній судині для проведення процесу в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, знов розчинили в метанолі (5мл) з подальшим додаванням оцтової кислоти (0,5мл) і ціаноборгідриду натрію (244мг) і перемішували при 25°C протягом 16 годин. Додали водний розчин карбонату натрію (10%, 25мл) і продукт зібрали шляхом фільтрування з одержанням 0,311г (92%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту білого кольору. LC-MS (m/z) 406 (MH⁺); t_R=2,90, (UV, ELSD) 98%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 1,20 (м, 2H), 1,51 (м, 2H), 1,60 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,97 (с, 6H), 2,22 (м, 3H), 4,39 (д, 2H), 6,20 (т, 1H), 6,28 (с, 2H), 7,85 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,77 (с, 1H).

Аналогічно було одержано наступну сполуку:

4n N-[2,6-Диметил-4-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]феніл]-3,3-диметилбутирамід

Вихід: 91%. LC-MS (m/z) 394 (MH⁺); t_R=2,87, (UV, ELSD) 98%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 1,03 (с, 9H), 1,99 (с, 6H), 2,13 (с, 2H), 4,39 (д, 2H), 6,21 (т, 1H), 6,29 (с, 2H), 7,85 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,75 (с, 1H).

4o N-[2-Бром-4-[(5-хлортіофен-2-ілметил)аміно]-6-трифторметилфеніл]-3-циклогексилпропіонамід

N-(4-Аміно-2-бром-6-трифторметилфеніл)-3-циклогексилпропіонамід (1,03г) і 5-хлортіофен-2-карбальдегід (310мкл) розчинили в метанолі (16мл) і нагрівали при 130°C протягом 8 хвилин в запаяній судині для проведення процесу в мікрохвильовій печі. Додали ціаноборгідрид натрію (800мг) і реакційну суміш нагрівали при 130°C протягом 5 хвилин в запаяній судині для проведення процесу в мікрохвильовій печі. Додали насичений водний розчин бікарбонату натрію (100мл), продукт екстрагували етилацетатом (3×50мл) і об'єднані органічні фази промили водою (2×100мл) і насиченим сольовим розчином (100мл), висушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Сирий продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з одержанням 517мг (33%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту жовтого кольору. LC-MS (m/z) 524 (MH⁺); t_R=4,09, (UV, ELSD) 99%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 0,86 (кв, 2H), 1,15 (м, 3H), 1,26 (м, 1H), 1,46 (кв, 2H), 1,65 (м, 5H), 2,24 (т, 2H), 4,89 (д, 2H), 6,94 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 7,04 (т, 1H), 7,13 (д, 1H), 9,32 (с, 1H).

Аналогічно були одержані наступні сполуки:

4p N-[2-Хлор-6-метил-4-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]феніл]-2-(3-фторфеніл)ацетамід

LC-MS (m/z) 452 (MH⁺); t_R=3,06, (UV, ELSD) 96%, 98%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 1,95 (с, 3H), 3,60 (с, 2H), 4,40 (д, 2H), 6,40 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,60 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 7,15 (с, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,85 (м, 1H), 8,05 (м, 1H), 8,75 (с, 1H), 9,35 (с, 1H).

4q N-[2-Хлор-6-трифторметил-4-(4-трифторметилбензиламіно)феніл]-2-циклопентилацетамід

LC-MS (m/z) 481 (MH⁺); t_R=3,52, (UV, ELSD) 99%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 1,15 (м, 2H), 1,45 (м, 2H), 1,55 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 2,15 (м, 1H), 2,20 (м, 2H), 4,55 (д, 2H), 6,90 (м, 2H), 7,15 (м, 1H), 7,55 (д, 2H), 7,75 (д, 2H).

Приклад 5

5a Етиловий естер {4-[(3-фторфеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}карбаїнової кислоти

До етилового естеру (4-форміл-2,6-диметилфеніл)карбаїнової кислоти (230мг) і 3-фтораніліну (122мг), розчинених в сухому етанолі (25мл), додали молекулярні сита 3А (0,5г) і реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 16 годин в атмосфері аргону. Після охолодження до 25°C додали ціаноборгідрид натрію (320мг) і оцтову кислоту (3мл) і перемішували протягом 1 години. Додали другу порцію ціаноборгідриду натрію (320мг) і суміш перемішували протягом ще 1 години. Додали насичений водний розчин карбонату натрію (5мл) і суміш перемішували протягом 1 години, додали воду (50мл) і суміш екстрагували етилацетатом (3×25мл). Об'єднані органічні фази висушили над сульфатом магнію, концентрували у вакуумі та очистили за допомогою флеш-хроматографії з одержанням 95мг (29%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту білого кольору. LC-MS-TOF (m/z) 317 (MH⁺); t_R=3,37, (UV, ELSD) 99%, 96%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 1,31 (шир.с, 3H), 2,25 (с, 6H), 4,20 (м, 5H), 5,98 (шир.с, 1H), 6,30 (дт, 1H), 6,39

(м, 2H), 7,06 (с, 2H), 7,08 (кв, 1H).

Аналогічно були одержані наступні сполуки:

5b Етиловий естер {2,6-диметил-4-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}-карбамінової кислоти

Вихід: 20%. LC-MS-TOF (m/z) 367 (MH⁺); t_R=3,62, (UV, ELSD) 98%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 1,31 (шир.с, 3H), 2,25 (с, 6H), 4,21 (д, 2H), 4,25 (шир.с, 2H), 4,37 (шир.с, 1H), 5,99 (шир.с, 1H), 6,61 (д, 2H), 7,05 (с, 2H), 7,38 (д, 2H).

5c 2-Циклопентил N-{4-[(3-фторфеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}ацетамід

Вихід: 33%. LC-MS (m/z) 355 (MH⁺); t_R=3,22, (UV, ELSD) 99%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 1,25 (м, 2H), 1,59 (м, 2H), 1,67 (м, 2H), 1,91 (м, 2H), 2,20 (с, 6H), 2,36 (м, 1H), 2,40 (д, 2H), 4,14 (шир.с, 1H), 4,18 (шир.с, 2H), 6,29 (дт, 1H), 6,38 (дт, 2H), 6,77 (шир.с, 1H), 7,04 (с, 2H), 7,08 (кв, 1H).

5d N-{4-[(3-Хлорфеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}-2-циклопентилацетамід

Вихід: 46%. LC-MS (m/z) 371 (MH⁺); t_R=3,43, (UV, ELSD) 99%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 1,24 (м, 2H), 1,58 (м, 2H), 1,66 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 2,19 (с, 6H), 2,35 (м, 1H), 2,38 (д, 2H), 4,11 (шир.с, 1H), 4,16 (шир.с, 2H), 6,46 (дд, 1H), 6,58 (м, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,84 (шир.с, 1H), 7,02 (с, 2H), 7,05 (м, 1H).

5e 2-Циклопентил-N-{4-[(3-метоксифеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}ацетамід

Вихід: 32%. LC-MS (m/z) 367 (MH⁺); t_R=2,73, (UV, ELSD) 96%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 1,25 (м, 2H), 1,58 (м, 2H), 1,66 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 2,20 (с, 6H), 2,35 (м, 1H), 2,39 (д, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,99 (шир.с, 1H), 4,19 (шир.с, 2H), 6,18 (м, 1H), 6,25 (дкв, 2H), 6,76 (шир.с, 1H), 7,06 (с, 2H), 7,07 (м, 1H).

5f N-{4-[(4-Хлорфеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}-2-циклопентилацетамід

Вихід: 25%. LC-MS (m/z) 371 (MH⁺); t_R=3,31, (UV, ELSD) 98%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 1,26 (м, 2H), 1,59 (м, 2H), 1,67 (м, 2H), 1,92 (м, 2H), 2,21 (с, 6H), 2,36 (м, 1H), 2,40 (д, 2H), 4,03 (шир.с, 1H), 4,18 (шир.с, 2H), 6,53 (д, 2H), 6,72 (шир.с, 1H), 7,04 (с, 2H), 7,09 (д, 2H).

5g 2-Циклопентил-N-{4-[(3,4-дифторфеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}-ацетамід

Вихід: 31%. LC-MS (m/z) 373 (MH⁺); t_R=3,27, (UV, ELSD) 97%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 1,25 (м, 2H), 1,59 (м, 2H), 1,67 (м, 2H), 1,92 (м, 2H), 2,20 (с, 6H), 2,36 (м, 1H), 2,39 (д, 2H), 4,02 (шир.с, 1H), 4,14 (шир.с, 2H), 6,26 (м, 1H), 6,37 (м, 1H), 6,78 (шир.с, 1H), 6,92 (кв, 1H), 7,03 (с, 2H).

5h 2-Циклопентил-N-{2,6-диметил-4-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]-феніл}ацетамід

Вихід: 22%. LC-MS (m/z) 405 (MH⁺); t_R=3,56, (UV, ELSD) 96%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 1,26 (м, 2H), 1,61 (м, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 2,21 (с, 6H), 2,37 (м, 1H), 2,40 (д, 2H), 4,24 (д, 2H), 4,38 (т, 1H), 6,61 (д, 2H), 6,72 (шир.с, 1H), 7,04 (с, 2H), 7,38 (д, 2H).

5i 2-Циклопентил-N-{2,6-диметил-4-(п-толіламінометил)феніл}ацетамід

Вихід: 10%. LC-MS (m/z) 351 (MH⁺); t_R=2,23, (UV, ELSD) 78%, 91%.

5j 2-Циклопентил-N-{2,6-диметил-4-[(3-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}-ацетамід

Вихід: 10%. LC-MS (m/z) 405 (MH⁺); t_R=3,60, (UV, ELSD) 75%, 99%.

5k 2-Циклопентил-N-{4-[(3,5-дифторфеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}-ацетамід

Вихід: 10%. LC-MS (m/z) 373 (MH⁺); t_R=3,44, (UV, ELSD) 73%, 99%.

5l Пропіловий естер {4-[(4-фторфеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}карбамінової кислоти

Вихід: 86%. LC-MS (m/z) 331 (MH⁺); t_R=2,53, (UV, ELSD) 95%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 0,99 (т, 3H), 1,70 (м, 2H), 2,26 (с, 6H), 3,95 (шир.с, 1H), 4,11 (т, 2H), 4,19 (с, 2H), 5,97 (шир.с, 1H), 6,56 (м, 2H), 6,88 (дт, 2H), 7,07 (с, 2H).

5m Пропіловий естер {4-[(4-хлорфеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}карбамінової кислоти

Вихід: 64%. LC-MS (m/z) 347 (MH⁺); t_R=3,43, (UV, ELSD) 98%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 0,99 (шир.с, 3H), 1,70 (шир.с, 2H), 2,25 (с, 6H), 4,11 (м, 3H), 4,20 (шир.с, 2H), 5,97 (шир.с, 1H), 6,54 (д, 2H), 7,06 (с, 2H), 7,10 (д, 2H).

5n Пропіловий естер {2,6-диметил-4-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]-феніл}карбамінової кислоти

Вихід: 61%. LC-MS (m/z) 381 (MH⁺); t_R=3,56, (UV, ELSD) 97%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 0,99 (шир.с, 3H), 1,70 (шир.с, 2H), 2,26 (с, 6H), 4,12 (м, 3H), 4,27 (шир.с, 2H), 5,98 (шир.с, 1H), 6,62 (д, 2H), 7,06 (с, 2H), 7,39 (д, 2H).

5o Пропіловий естер {4-[(3,5-дифторфеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}карбамінової кислоти

Вихід: 42%. LC-MS (m/z) 349 (MH⁺); t_R=3,39, (UV, ELSD) 94%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 0,99 (шир.с, 3H), 1,70 (шир.с, 2H), 2,26 (с, 6H), 4,11 (м, 3H), 4,19 (шир.с, 2H), 5,99 (шир.с, 1H), 6,11 (м, 3H), 7,04 (с, 2H).

5p Пропіловий естер {4-[(3-фторфеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}карбамінової кислоти

Вихід: 62%. LC-MS (m/z) 331 (MH⁺); t_R=3,22, (UV, ELSD) 96%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 0,99 (шир.с, 3H), 1,70 (шир.с, 2H), 2,26 (с, 6H), 4,11 (м, 3H), 4,21 (шир.с, 2H), 5,97 (шир.с, 1H), 6,31 (м, 1H), 6,38 (м, 1H), 7,06 (с, 2H), 7,09 (м, 1H).

5q Пропіловий естер {4-[(4-метоксифеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}карбамінової кислоти

Вихід: 41%. LC-MS (m/z) 341 (MH⁺); t_R=1,94, (UV, ELSD) 89%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 1,00 (м, 3H), 1,70 (м, 2H), 2,25 (с, 6H), 3,75 (с, 3H), 3,80 (шир.с, 1H), 4,10 (шир.с, 2H), 4,35 (с, 2H), 5,95 (шир.с, 1H), 6,60 (д, 2H), 6,80 (д, 2H), 7,10 (с, 2H).

5r 4-[(4-хлорфеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл]амід титанової кислоти

Вихід: 64%. LC-MS (m/z) 345 (MH⁺); t_R=3,10, (UV, ELSD) 98%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 1,00 (т, 3H), 1,45 (м, 2H), 1,72 (м, 2H), 2,20 (с, 6H), 2,43 (т, 2H), 4,20 (с, 2H), 6,51 (д, 2H), 6,65 (шир.с, 1H), 7,06 (с, 2H), 7,15 (д, 2H).

5s 2-(4-Хлорфеніл)-N-{4-[(4-хлорфеніламіно)метил]-2,6-диметилфеніл}ацетамід

Вихід: 43%. LC-MS (m/z) 415 (MH⁺); t_R=3,52, (UV, ELSD) 97%, 98%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 2,00 (с, 6H), 4,15 (шир.с, 5H), 6,62 (д, 2H), 7,05 (с, 2H), 7,13 (д, 2H), 7,40 (м, 4H).

5t 2-Метоксietiловий естер {2,6-диметил-4-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]-феніл}карбамінової кислоти

Вихід: 42%. LC-MS (m/z) 397 (MH⁺); t_R=3,22, (UV, ELSD) 97%, 96%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 2,25 (с, 6H), 3,40 (шир.с, 3H), 3,65 (шир.с, 2H), 4,27 (с, 2H), 4,35 (шир.с, 3H), 6,10 (шир.с, 1H), 6,60 (д, 2H), 7,05 (с, 2H), 7,40

(д, 2H).

5u N-[4-[(5-Хлорпіридин-2-іламіно)метил]-2,6-диметилфеніл]-2-циклопентилацетамід

Вихід: 63%. LC-MS (m/z) 372 (MH⁺); t_R=1,93, (UV, ELSD) 97%, 100%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 1,25 (м, 2H), 1,55 (м, 4H), 1,92 (м, 2H), 2,20 (с, 6H), 2,35 (м, 1H), 2,45 (д, 2H), 4,45 (д, 2H), 4,95 (шир.т, 1H), 6,35 (д, 1H), 6,75 (с, 1H), 7,05 (с, 2H), 7,35 (д, 1H), 8,05 (с, 1H).

5v 2-Циклопентил-N-[4-[(2,6-дихлорпіридин-4-іламіно)метил]-2,6-диметилфеніл]ацетамід

Вихід: 47%. LC-MS (m/z) 406 (MH⁺); t_R=3,18, (UV, ELSD) 96%, 96%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 1,25 (м, 2H), 1,60 (м, 2H), 1,65 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 2,20 (с, 6H), 2,35 (м, 1H), 2,45 (д, 2H), 4,25 (д, 2H), 4,60 (с, 1H), 6,40 (с, 2H), 6,85 (шир.с, 1H), 7,10 (с, 2H).

5w 2-Циклопентил-N-[2,6-дихлор-4-[(4-фторфеніламіно)метил]феніл]ацетамід

Вихід: 52%. LC-MS (m/z) 395 (MH⁺); t_R=3,31, (UV, ELSD) 96%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 1,25 (м, 2H), 1,63 (м, 4H), 1,95 (м, 2H), 2,35 (м, 1H), 2,45 (д, 2H), 4,05 (шир.с, 1H), 4,25 (шир.с, 2H), 6,50 (м, 2H), 6,87 (м, 2H), 7,40 (с, 2H).

5x 2-Циклопентил-N-[2,6-дихлор-4-[(5-трифторметилпіридин-2-іламіно)метил]феніл]ацетамід

Вихід: 47%. LC-MS (m/z) 446 (MH⁺); t_R=3,10, (UV, ELSD) 95%, 98%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 1,30 (м, 2H), 1,65 (м, 4H), 1,90 (м, 2H), 2,35 (м, 1H), 2,45 (д, 2H), 4,50 (шир.с, 1H), 4,65 (шир.с, 2H), 6,50 (д, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,40 (с, 2H), 7,60 (д, 1H), 8,40 (с, 1H).

Приклад 6

6a N-(4-бром-2-метил-6-морфолін-4-ілфеніл)-3,3-диметилбутирамід

N-(2-Аміно-4-бром-6-метилфеніл)-3,3-диметилбутирамід (1v, 1,01г), N,N-діізопропілетиламін (1,80мл) і біс(2-брометиловий)етер (0,50мл) розчинили в сухому N,N-диметилформаміді (5мл) і нагрівали при 180°C протягом 50 хвилин в запаяній судині для проведення процесу в мікрохвильовій печі. Додали насичений водний розчин бікарбонату натрію (20мл) і суміш екстрагували етилацетатом (3×20мл), об'єднані органічні фази висушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Сирий продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з одержанням 0,740г (60%-вий вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту білого кольору. LC-MS (m/z) 370 (MH⁺); t_R=3,05, (UV, ELSD) 95%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 1,05 (с, 9H), 2,09 (с, 3H), 2,23 (с, 2H), 2,80 (т, 4H), 3,69 (т, 4H), 7,03 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 8,99 (с, 1H).

Таблиця

Реагенти, використані для одержання сполук у Прикладах 1-6

Назва	Постачальник	№CAS	№ за каталогом
(2'-Дициклогексил фосфанілбіфеніл-2-іл)диметиламін	STREM	213697-53-1	15-1145
(3-Ацетиламінофеніл)боронова кислота	Lancaster	78887-39-5	14023
Тетраметилетиленгліколевий естер [(2-метилсульфоніл)амінофеніл]боронової кислоти	Combiblocks 2000		BB-2172-500
1,10-Фенантролін	Avocado	66-71-7	13163
2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілборонова кислота	Maybridge	164014-95-3	CC01312
2,4,6-Трифторнітробензол	Aldrich	315-14-0	26,180-7
2,6-Диметиланілін	Fluka	87-62-7	39520
2-[4-(Трифторметил)феніл]піролідін	Array		2AAX-Q07-0
2-Аміно-5-хлорпіридин	Aldrich	1072-98-6	A4,680-3
2-Аміно-5-(трифторметил)піридин	Acros	74784-70-6	RF04702DA
2-Бром-4,6-дихлоранілін	Aldrich	697-86-9	29,769-0
2-Аміно-5-нітробензотрифторид	Aldrich	121-01-7	19,657-6
2-Бром-4,6-диметиланілін	Aldrich	41825-73-4	52,886-2
2-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенол	Aldrich		51,878-6
2-Метоксифенілборонова кислота	Aldrich	5720-06-9	44,523-1
2-Метоксипіридин-5-карбоксальдегід	Aldrich	65873-72-5	53,306-8
2-Метил-4-нітроанілін	Aldrich	99-52-5	14,643-9
3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенол	Aldrich	214360-76-6	52,256-2
3-(Трифторметокси)бензолборонова кислота	Frontier Scientific	179113-90-7	T3636
3,4-Дифторанілін	Aldrich	3863-11-4	27,023-7
3,5-біс(Трифторметил)бензолборонова кислота	Aldrich	73852-19-4	47,107-0
3,5-Дифторанілін	Aldrich	372-39-4	26,353-2
3-Амінобензолборонова кислота	ABCR	30418-59-8	AV18189
3-Хлоранілін	Aldrich	108-42-9	C2,240-7
3-Ціанофенілборонова кислота	Aldrich	150255-96-2	51,301-6
3-Фтор-4-трифторметилбензальдегід	ABCR	204339-72-0	AV20008
3-Фторанілін	Fluorochem	372-19-0	1438
3-Метоксіанілін	Fluka	536-90-3	10480
3-Хінолінборонова кислота	Frontier Scientific	191162-39-7	Q5061
3-Трифторметил анілін	Fluka	98-16-8	07060
4-(Диметиламіно)фенілборонова кислота	Aldrich	28611-39-4	48,353-2
4-(Трифторметил)бензиламін	Aldrich	3300-51-4	26,350-8
4-Аміно-2,6-дихлорпіридин	Aldrich	2587-02-2	56,534-2

4-Бром-2,6-дихлоранілін	Avocado	697-88-1	A14884Д4
4-Бром-2,6-диметиланілін	Aldrich	24596-19-8	19,237-6
4-Бром-2-метил-6-нітрофеніламін	Maybridge	77811-44-0	BTB 07466
4-Хлоранілін	Aldrich	106-47-8	C2,241-5
4-Хлорфенілацетилхлорид	Lancaster	25026-34-0	6317
4-Фторанілін	Fluorochem	371-40-4	F03410
4-Фторбензальдегід	Aldrich	459-57-4	12,837-6
4-Фторфенілацетилхлорид	Aldrich	459-04-1	46,695-6
4-фторфенілборонова кислота	Aldrich	1765-93-1	41,755-6
4-ізопропілфенілборонова кислота	Lancaster	16152-51-5	17459
4-Метил-2-феніл-5-піримідинкарбальдегід	Maybridge	342405-36-1	CC20204
4-Метиланілін	Fluka	106-49-0	89632
4-Нітро-2-трифторметилфеніламін	Aldrich	121-01-7	19,657-6
4-Трифторметиланілін	Aldrich	455-14-1	22,493-6
4-Трифторметилбензальдегід	Aldrich	455-19-6	22,494-4
4-Вінілфенілборонова кислота	Aldrich	2156-04-9	41,758-0
5-Хлор-2-тіофенкарбоксальдегід	Aldrich	7283-96-7	44,323-9
6-(4-Метилфенокс)нікотинальдегід	Bionet Research		5L-355S
6-(Трифторметил)піридин-3-карбоксальдегід	Fluorochem		9397
Азациклогептан	Aldrich	111-49-9	H1,040-1
Біцикло[2.2.1]гепт-2-илоцтова кислота	Aldrich	1007-01-8	12,726-4
біс-(2-Брометилловий)естер	Aldrich	5414-19-7	38,220-5
біс(Дибензиліденацетон)паладій	Acros	32005-36-0	29197-0050
Бром	Aldrich	7726-95-6	20,788-8
Карбонат цезію	Aldrich	534-17-8	44,190-2
2-Метоксіетилловий естер хлормурашиної кислоти	Aldrich	628-12-6	59,229-3
Трифторметансульфонат міді(II)	Aldrich	34946-82-2	28,367-3
Циклогексанкарбонілхлорид	Aldrich	2719-27-9	15,696-5
3-Циклогексилпропіонілхлорид	Acros	39098-75-4	35071-0250
Циклопентил ацетилхлорид	Lancaster	1122-99-2	14562
Дибензиліденацетон	Lancaster	35225-79-7	2181
Етилхлорформіат	Merck	541-41-3	8,00881,2500
Гептанолхлорид	Aldrich	2528-61-2	14,724-9
Гексанолхлорид	Aldrich	142-61-0	29,465-9
Хлоридізопропілмагнію (2М в ТГФ)	Aldrich	1068-55-9	23,011-1
Морфолін	Aldrich	110-91-8	25,236-0
Гексафторфосфат N-оксиду N-[(диметиламіно)-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридин-1-ілметиле]-N-метилметанамінію	Fluka	148893-10-1	11373
n-Пропілхлорформіат	Aldrich	109-61-5	24,946-7
Октанолхлорид	Fluka	111-64-8	21700
p-Анізидин	Aldrich	104-94-9	A8,825-5
Паладій(II) ацетат	Aldrich	3375-31-3	20,586-9
Пентанолхлорид	Aldrich	638-29-9	15,714-7
Фенілборонова кислота	Aldrich	98-80-6	P2,000-9
Пірол	Aldrich	109-97-7	13,170-9
трет-Бутиллітій (1,7М в гептані)	Aldrich	594-19-4	18,619-8
трет-Бутилацетилхлорид	Aldrich	7065-46-5	B8,880-2
трет-Бутилоксикарбоніл-L-лейцин	Aldrich	13139-15-6	13,454-6
трет-Бутилоксикарбоніл-L-валін	Aldrich	13734-41-3	35,972-6
Тіофен-2-ацетилхлорид	Aldrich	39098-97-0	19,599-5
Транс-2-феніл-1-циклопропанкарбонілхлорид	Aldrich	939-87-7	13,430-9

Тестування in vitro та in vivo

Сполуки за винаходом тестували, і була показана їх дія на одній або більше моделях, представлених нижче:

Відносний потік через канал KCNQ2

Тут представлений протокол скринінгу KCNQ2 для оцінки сполук даного винаходу. Даний аналіз оцінює відносний потік через канал KCNQ2, і його проводили відповідно до способу, описаного Tang і ін. (Tang, W. et al., J. Biomol. Screen. 2001, 6, 325-331) для калієвих каналів hERG, з модифікаціями, описаними нижче.

Відповідну кількість клітин CHO, що стабільно експресують потенціалозалежні канали KCNQ2, висівали з щільністю, достатньою для отримання моноконфлюентного шару на день експерименту. Клітини висівали за день до експерименту та вводили 1мкМ/мл [⁸⁶Rb] протягом ночі. В день експерименту клітини промили буфером, що містить HBSS. Клітини попередньо інкубували з лікарським засобом протягом 30 хвилин і потім ⁸⁶Rb⁺ стимулювали субмаксимальною концентрацією 15мМ KCl при постійній присутності лікарського засобу протягом додаткових 30 хвилин. Після відповідного інкубаційного періоду, супернатант видаляли та підраховували в рідинному сцинтиляційному лічильнику (Tricarb). Клітини лізували 2мМ NaOH і визначали кількість ⁸⁶Rb⁺. Розраховували відносний потік

$$\left(\frac{\text{CPM}_{\text{супернатант}}}{\text{CPM}_{\text{супернатант}} + \text{CPM}_{\text{клітин}}} \right) \text{сполуки} / \left(\frac{\text{CPM}_{\text{супернатант}}}{\text{CPM}_{\text{супернатант}} + \text{CPM}_{\text{клітин}}} \right) 15 \text{ мМ KCl} \cdot 100 - 100,$$

(де CPM - імпульси за хвилину).

Сполуки даного винаходу мають ЕС50 менше, ніж 20000нМ, в більшості випадків менше, ніж 2000нМ, і у багатьох випадках менше, ніж 200нМ. Відповідно, визнано, що сполуки даного винаходу корисні при лікуванні захворювань, пов'язаних із сімейством калієвих каналів KCNQ.

Дані по електрофізіологічній фіксації потенціалу

Потенціалозалежні струми KCNQ2 записували на СНО клітинах ссавців з використанням традиційних методик фіксації потенціалу в загальноклітинній конфігурації фіксації потенціалу (Hamill OP et al. Pflugers Arch 1981; 391: 85-100). СНО клітини із стабільною експресією потенціалозалежних каналів KCNQ2 вирощували у нормальних для клітинної культури умовах в CO₂-інкубаторах і використовували для отримання електрофізіологічних даних у 1-7 день після посіву. Калієві канали KCNQ2 активували поступово напругою до +80мВ з кроком в 5-20мВ (або за протоколом швидкого лінійного зростання напруги) від початкового мембранного потенціалу між -100мВ і -40мВ (Tatulian L et al. J Neuroscience 2001; 21 (15): 5535-5545). Електрофізіологічні ефекти, що індукуються сполуками, оцінювали за декількома параметрами потенціалозалежного струму KCNQ2. Особливо вивчалися впливи на поріг активації для струму і на максимум індукованого струму.

Деякі сполуки даного винаходу були протестовані в цьому тесті. Зсув вліво порогу активації або збільшення в максимумі, індукованого калієвого струму, як очікується, знижує активність в мережі нейронів і, таким чином, робить сполуки корисними при лікуванні захворювань з підвищеною нейрональною активністю, таких як епілепсія.

Максимальний електрошок

Тест проводили на групах мишей-самців з використанням корнеальних електродів і дією прямокутних електричних імпульсів силою 26 мА протягом 0,4 сек. для викликання судом, що проявляються в тонічних витягуваннях задніх кінцівок (Wlaz et al. Epilepsy Research 1998, 30, 219-229).

Індуковані пілокарпіном судомні напади

Індуковані пілокарпіном судомні напади викликали внутрішньочеревинним введенням пілокарпіну в дозі 250мг/кг групам мишей-самців і спостерігали за розвитком судомних нападів, що проявляються у втраті здібності до зміни положення, протягом 30 хвилин (Starr et al. Pharmacology Biochemistry and Behavior 1993, 45, 321-325).

Пороговий тест електрично індукованого судомного нападу

На групах мишей-самців застосовували модифікацію метода "більше-менше" (Kimball et al. Radiation Research 1957, 1-12) для визначення середнього порогу індукування тонічного витягнення задніх кінцівок у відповідь на корнеальний електрошок. Перша миша з кожної групи одержувала електрошок силою 14мА (0,4сек., 50Гц), а потім проводили спостереження за розвитком судомного нападу. Якщо судомні спостерігалися, то для наступної миші струм зменшували на 1мА, якщо судомні не спостерігалися, то струм збільшували на 1мА. Дану процедуру повторювали для всіх 15 мишей в дослідній групі.

Пороговий тест хімічно індукованого судомного нападу

Визначали порогову дозу пентилентетразолу, необхідну для індукції клонічних судом при інфузії пентилентетразолу з певною швидкістю (5мг/мл із швидкістю 0,5мл/хв.) в бічну хвостову вену мишей-самців (Nutt et al. J. Pharmacy and Pharmacology 1986, 38, 697-698).

Стимуляція мигдалини

Щурів піддавали оперативному втручанню з метою імплантації триполюсних електродів в дорсолатеральну мигдалину. Після операції тваринам давали відновитися перед введенням групам щурів тестової сполуки в різних дозах або носія лікарського засобу. Тварин стимулювали первинним порогом розряду післядії +25мкА щодня протягом 3-5 тижнів і у кожному випадку реєстрували тяжкість судомних нападів, тривалість судомних нападів і тривалість розряду післядії (Racine. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1972, 32, 281-294).

Побічні ефекти

Побічні ефекти стосовно центральної нервової системи оцінювали при визначенні часу знаходження мишей на стрижні, що обертається (Sarasio et al. Drug and Chemical Toxicology 1992, 15, 177-201), або при визначенні їх рухової активності за кількістю перетнутих інфрачервоних променів в дослідній клітці (Watson et al. Neuropharmacology 1997, 36, 1369-1375). Гіпотермічну дію сполуки на внутрішню температуру тіла тварин визначали ректальним зондом або імплантованим датчиком радіотелеметрії, здатними вимірювати температуру (Keeney et al. Physiology and Behaviour 2001, 74, 177-184).

Фармакокінетика

Фармакокінетичні параметри сполуки визначали за допомогою внутрішньовенного або перорального введення щурам Sprague Dawley та наступного одержання проб крові протягом 20 годин. Концентрацію сполук в плазмі крові визначали за допомогою PX/MC/MC (LC/MS/MS).