



УКРАЇНА

(19) UA (11) 80310 (13) C2  
(51) МПК

C07D 211/70 (2007.01)

C07D 405/06 (2007.01)

C07D 409/06 (2007.01)

C07D 417/06 (2007.01)

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

## (54) ПОХІДНІ ДІАРИЛМЕТИЛІДЕНПІПЕРИДИНУ, ЇХ ОТРИМАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

(21) а200506381

(22) 13.01.2004

(24) 10.09.2007

(86) PCT/GB2004/000116, 13.01.2004

(31) 0300103-9

(32) 16.01.2003

(33) SE

(46) 10.09.2007, Бюл. № 14, 2007 р.

(72) Браун Вільям, СА, Гріффін Ендрю, СА, Вол-  
поул Крістофер, СА

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

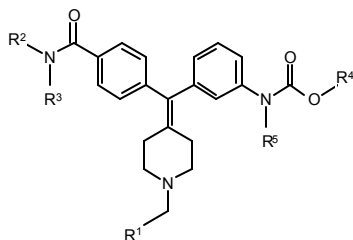
(56) US 6187792; 13.02.2001

WO 02/094812; 28.11.2002

WO 02/094786; 28.11.2002

Zhang X et al.: "Probes for narcotic receptor mediated phenomena. 26. 1-3 synthesis and biological evaluation of diarylmethylpiperazines and diarylmethylpiperidines as novel, nonpeptidic delta opioid receptor ligands", Journ. Med. Chemistry, vol. 42, No. 26, 1999, p. 5455-5463.

(57) 1. Сполука формули I, її фармацевтично прийнятна сіль, діастереомери, енантіомери або їх суміші:



(I)

де

R<sup>1</sup> вибраний з групи: C<sub>6-10</sub>арил та C<sub>2-6</sub>гетероарил, де вказані C<sub>6-10</sub>арил та C<sub>2-6</sub>гетероарил, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи: -R,

-NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R та -NRC(=O)-OR, де R, незалежно, представляє гідроген або C<sub>1-6</sub>алкіл; а

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup>, незалежно, вибрані з групи: гідроген, C<sub>1-6</sub>алкіл та C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, де вказані C<sub>1-6</sub>алкіл

та C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи: -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R та -NRC(=O)-OR, де R, незалежно, представляє гідроген або C<sub>1-6</sub>алкіл.

2. Сполука за п. 1,

де R<sup>1</sup> вибраний з групи: феніл; піридил; тієніл; фурил; імідазоліл; триазоліл; піроліл; тіазоліл та N-оксидопіридил, де R<sup>1</sup>, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: C<sub>1-6</sub>алкіл, галогенований C<sub>1-6</sub>алкіл, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>алкоксил, хлор, флуор, бром та йод; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup>, незалежно, представляє C<sub>1-3</sub>алкіл чи галогенований C<sub>1-3</sub>алкіл;

R<sup>5</sup> вибраний з групи: гідроген, C<sub>1-6</sub>алкіл та C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, де вказані C<sub>1-6</sub>алкіл та C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи: C<sub>1-6</sub>алкіл, галогенований C<sub>1-6</sub>алкіл, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>алкоксил, хлор, флуор, бром та йод.

3. Сполука за п. 1,

де R<sup>1</sup> вибраний з групи: феніл; піридил; тієніл; фурил; імідазоліл; піроліл та тіазоліл, де R<sup>1</sup>, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи: C<sub>1-6</sub>алкіл, галогенований C<sub>1-6</sub>алкіл, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>алкоксил, хлор, флуор, бром та йод;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup>, незалежно, представляють C<sub>1-3</sub>алкіл чи галогенований C<sub>1-3</sub>алкіл; а

R<sup>5</sup> - гідроген.

4. Сполука за п. 1,

де R<sup>1</sup> вибраний з групи: феніл; піридил; тієніл; фурил; імідазоліл; піроліл та тіазоліл;

R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> представляють етил;

R<sup>4</sup> - C<sub>1-3</sub>алкіл; а R<sup>5</sup> - гідроген.

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

[3-[[4-[(діетиламіно)карбоніл]феніл][1-(2-тієнілметил)-4-піперидиніліден]метил]феніл]-карбамінова кислота, метиловий естер;

(13) C2

(11) 80310

(19) UA

[3-[[4-[(діетиламіно)карбоніл]феніл][1-(2-фуранілметил)-4-піперидинілден]метил]феніл]-карбамінова кислота, метиловий естер;  
[3-[[4-[(діетиламіно)карбоніл]феніл][1-(фенілметил)-4-піперидинілден]метил]феніл]-карбамінова кислота, метиловий естер;  
метил 3-[[4-[(діетиламіно)карбоніл]феніл][1-(1,3-тіазол-4-ілметил)піперидин-4-ілден]метил]феніл]-карбамат;  
метил 3-[[4-[(діетиламіно)карбоніл]феніл][1-(1,3-тіазол-5-ілметил)піперидин-4-ілден]метил]феніл]-карбамат;  
та їх фармацевтично прийнятні солі.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5 для застосування як медикаменту.

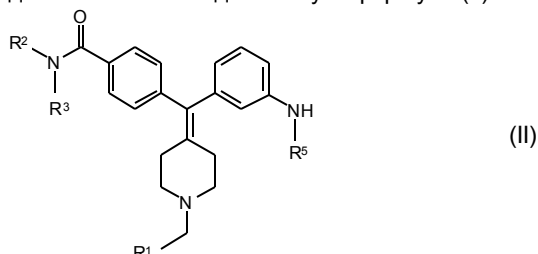
7. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-5 у виробництві медикаменту для терапії болю, тривожності або функціональних шлунково-кишкових розладів.

8. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-5 та фармацевтично прийнятний носій.

9. Спосіб терапії болю у теплокровних тварин, при якому вказаній тварині, що потребує такої терапії, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-5.

10. Спосіб терапії функціональних шлунково-кишкових розладів у теплокровних тварин, при якому вказаній тварині, що потребує такої терапії, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-5.

11. Спосіб отримання сполуки формули I, при якому здійснюють взаємодію сполуки формули (II)



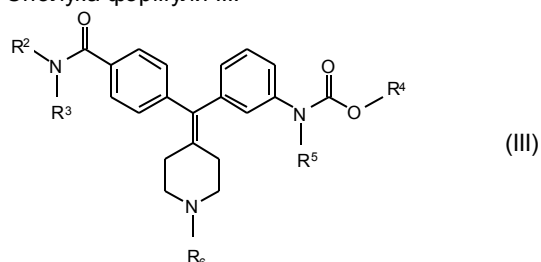
зі сполукою  $X-C(=O)-O-R^4$ , де  $X$  - Cl, Br чи I;

$R^1$  вибраний з групи:  $C_{6-10}$ арил та  $C_{2-6}$ гетероарил, де вказані  $C_{6-10}$ арил та  $C_{2-6}$ гетероарил, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи: -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R та -NRC(=O)-OR, де R, незалежно, представляє гідроген або  $C_{1-6}$ алкіл; а

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  та  $R^5$ , незалежно, вибрані з групи: гідроген,  $C_{1-6}$ алкіл та  $C_{3-6}$ циклоалкіл, де вказані  $C_{1-6}$ алкіл та  $C_{3-6}$ циклоалкіл, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи: -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR,

-NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R та -NRC(=O)-OR, де R, незалежно, представляє гідроген або  $C_{1-6}$ алкіл.

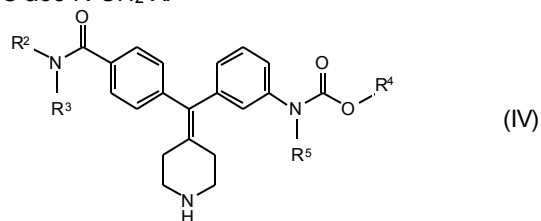
12. Сполука формули III:



де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  та  $R^5$ , незалежно, вибрані з групи: гідроген,  $C_{1-6}$ алкіл та  $C_{3-6}$ циклоалкіл, де вказані  $C_{1-6}$ алкіл та  $C_{3-6}$ циклоалкіл, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи: -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R та -NRC(=O)-OR, де R, незалежно, представляє гідроген або  $C_{1-6}$ алкіл; а

$R^6$  вибрані з -H та -C(=O)-O- $C_{1-6}$ алкілу.

13. Спосіб отримання сполуки формули I, при якому здійснюють реакцію сполуки формули IV з  $R^1-CHO$  або  $R^1CH_2-X$ :



де  $X$  - Cl, Br або I;

$R^1$  вибраний з групи:  $C_{6-10}$ арил та  $C_{2-6}$ гетероарил, де вказані  $C_{6-10}$ арил та  $C_{2-6}$ гетероарил, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи: -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R та -NRC(=O)-OR, де R, незалежно, представляє гідроген або  $C_{1-6}$ алкіл; а

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  та  $R^5$ , незалежно, вибрані з групи: гідроген,  $C_{1-6}$ алкіл та  $C_{3-6}$ циклоалкіл, де вказані  $C_{1-6}$ алкіл та  $C_{3-6}$ циклоалкіл, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи: -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -S(=O)R; -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R та -NRC(=O)-OR, де R, незалежно, представляє гідроген або  $C_{1-6}$ алкіл.

Представлений винахід стосується нових сполук, способів їх отримання, їх застосування та фа-

рмацевтичних композицій, що містять нові сполуки. Нові сполуки є корисними у терапії, а зокрема

для лікування болю, тривожності та функціональних шлунково-кишкових розладів.

Рецептор ідентифіковано як такий, що грає роль у багатьох функціях організму, як-то циркуляторна та больова системи. Ліганди для  $\delta$ -рецептору можуть тому знайти потенційне застосування як анагетика, та/або як антигіпертензивні засоби. Ліганди для  $\delta$ -рецептору, як також показано, мають імуномодуляторну активність.

Ідентифікація щонайменше трьох відмінних сукупностей опіоїдних рецепторів ( $\mu$ ,  $\delta$  та  $\kappa$ ) зараз добре встановлена, та усі три наявні як у центральній, так і у периферійній нервових системах багатьох видів, залучаючи людину. Анагезію спостережено у різних тваринних моделях, коли активовано один або більше цих рецепторів.

За деякими винятками зараз доступні селективні опіоїдні  $\delta$ -ліганди є пептидами та непридатні для застосування системними шляхами. Одним прикладом непептидного  $\delta$ -агоністу є SNC80 [Bilsky E. J. et al., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 273(1), pp.359-366 (1995)].

Багато сполук  $\delta$ -агоністів, що ідентифіковано у рівні техніки, мають багато недоліків у тому, що вони потерпають від поганої фармакокінетики та не є анагетиками при застосуванні системними шляхами. Також, задокументовано, що багато цих сполук  $\delta$ -агоністів виявляють значну конвульсійну дію при системному застосуванні.

[Патент США №6130222, Roberts et al.], описує деякі  $\delta$ -агоністи.

Однак, все ще є необхідність у поліпшених  $\delta$ -агоністах.

Якщо не визначено інше у цьому описі, застосована у цьому описі номенклатура взагалі відповідає прикладам та правилам *Nomenclature of Organic Chemistry*, Sections A, B, C, D, E, F, та H, Pergamon Press, Oxford, 1979, котру тут наведено як посилання стосовно ілюстрування хімічної структури. Як варіант, сполуки можна називати, застосовуючи програму хімічного найменування: ACD/ChemSketch, Version 5.09/September 2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canada.

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

Термін "вуглеводень", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується будь-якої структури, що містить тільки атоми карбону та гідрогену аж до 14 атомів карбону.

Термін "вуглеводневий радикал" або "гідрокарбіл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується будь-якої структури, що є результатом видалення одного або більше гідрогенів від вуглеводню.

Термін "алкіл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується одновалентних лінійних або розгалужених вуглеводневих радикалів, що містять приблизно 1-12 атомів карбону. "Алкіл" може, як варіант, містити один або більше ненасичених зв'язків карбон-карбон.

Термін "алкілен", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується двовалентних

лінійних або розгалужених вуглеводневих радикалів, що містять приблизно 1-12 атомів карбону, котрий слугує для зв'язування двох структур разом.

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

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

Термін "циклоалкіл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується моновалентного кільце-вмісного вуглеводневого радикалу, що містить щонайменше приблизно 3-12 атомів карбону.

Термін "циклоалкеніл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується моновалентного кільце-вмісного вуглеводневого радикалу, що має щонайменше один подвійний зв'язок карбон-карбон та містить щонайменше приблизно 3-12 атомів карбону.

Термін "циклоалкініл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується моновалентного кільце-вмісного вуглеводневого радикалу, що має щонайменше один потрійний зв'язок карбон-карбон та містить приблизно 7-12 атомів карбону.

Термін "арил", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується моновалентного вуглеводневого радикалу, що має одне або більше поліненасичених карбонових кілець та має ароматичний характер, (наприклад,  $4n+2$  делокалізованих електронів) та містить приблизно 5-14 атомів карбону.

Термін "арилєн", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується двовалентного вуглеводневого радикалу, що має одне або більше поліненасичених карбонових кілець та має ароматичний характер, (наприклад,  $4n+2$  делокалізованих електронів) та містить приблизно 5-14 атомів карбону, котрий слугує для зв'язування двох структур разом.

Термін "гетероцикл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується кільце-вмісної структури або молекули, що має один або більше мультивалентних гетероатомів, незалежно вибраних з N, O, P та S, як частину кільцевої структури, та залучаючи щонайменше приблизно 3-20 атомів у кільці(ях). Гетероцикл може бути насиченим або ненасиченим, містити один або більше подвійних зв'язків, та гетероцикл може містити більше одного кільця. Коли гетероцикл містить більше одного кільця, кільця можуть бути конденсованими або неконденсованими. Конденсовані кільця загалом стосуються щонайменше двох кілець, що мають два спільних атоми. Гетероцикл може мати чи не мати ароматичний характер.

Термін "гетероалкіл" застосований поодинокі або як суфікс або префікс, стосується радикалу, що утворюється в результаті заміщення одного або більше атомів карбону алкілу з одним або бі-

льше гетероатомами, вибраними з N, O та S.

Термін "гетероароматичний", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується кільце-вмісної структури або молекули, що має один або більше мультивалентних гетероатомів, незалежно вибраних з N, O, P та S, як частину кільцевої структури, та залучаючи щонайменше приблизно 3-20 атомів у кільці(ях), де кільце-вмісна структура або молекула має ароматичний характер (наприклад,  $4n+2$  делокалізованих електронів).

Термін "гетероциклічна група", "гетероциклічний," або "гетероцикло", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується радикалу, що походить від гетероциклу видаленням з нього одного або більше гідрогенів.

Термін "гетероцикліл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується моновалентного радикалу, що походить від гетероциклу видаленням з нього одного гідрогену.

Термін "гетероциклілен", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується двовалентного радикалу, що походить від гетероциклу видаленням з нього двох гідрогенів, котрий слугує для зв'язування двох структур разом.

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

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

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

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

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

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

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

Прикладами п'яти-членних кільцевих гетероарилів є тієніл, фурил, піроліл, іміда-золіл, тіазоліл, оксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-триазоліл, тетразоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-триазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, та 1,3,4-оксадіазоліл.

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

Прикладами шести-членних кільцевих гетероарилів є піридил, піразиніл, піримідиніл, триазиніл та піридазиніл.

Термін "заміщений", застосований як префікс, стосується структур, молекул або груп, де один або більше гідрогенів замінено одною або більше  $C_{1-6}$ вуглеводневими групами, або одною або більше хімічними групами, що містять один або більше

гетероатомів, вибраних з N, O, S, F, Cl, Br, I, та P. Приклади хімічних груп, що містять один або більше гетероатомів, охоплюють  $-NO_2$ ,  $-OR$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-F$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-SH$ ,

$-NHR$ ,  $-NR^2$ ,  $-SR$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_2R$ ,  $-S(=O)R$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(=O)OR$ ,  $-C(=O)NR_2$ ,  $-NRC(=O)R$ , оксо ( $=O$ ), іміно ( $=NR$ ), тіо ( $=S$ ), та оксимино ( $=N-OR$ ), де кожний "R" представляє  $C_{1-6}$ гідрокарбіл. Наприклад, замінений феніл може стосуватися групи: нітрофеніл, метоксифеніл, хлорфеніл, амінофеніл, тощо, де нітро, метоксил, хлор, та аміногрупи можуть замінювати будь-який придатний гідроген на фенільному кільці.

Термін "заміщений", застосований як суфікс першої структури, молекули або групи, а потім одної або більше назв хімічних груп, стосується другої структури, молекули або групи, котра є результатом заміщення одного або більше гідрогенів першої структури, молекули або групи одною або більше названими хімічними групами. Наприклад, "феніл, замінений нітро" стосується нітрофенілу.

Термін "як варіант, замінений" стосується груп, структур, або молекул, що є заміненими та не заміненими.

Гетероцикл охоплює, наприклад, моноциклічні гетероцикли, як-то: азириди, оксирани, тірани, азетидини, оксетани, тіетани, піролідини, піроліни, імідазоліди, піразоліди, піразоліни, діоксолани, сульфолани, 2,3-дигідрофуран, 2,5-дигідрофуран, тетрагідрофуран, тіофани, піперидини, 1,2,3,6-тетрагідро-піридини, піперазини, морфоліни, тіоморфоліни, пірани, тіопірани, 2,3-дигідропірани, тетрагідропірани, 1,4-дигідропіридини, 1,4-діоксани, 1,3-діоксани, діоксани, гомопіперидини, 2,3,4,7-тетрагідро-1H-азепіни, гомопіперазини, 1,3-діоксепани, 4,7-дигідро-1,3-діоксепіни, та гексаметиленоксид.

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

На додаток, гетероцикл охоплює поліциклічні гетероцикли, наприклад, індоли, індоліни, ізоіндоліни, хіноліни, тетрагідрохіноліни, ізохіноліни, тетрагідроізохіноліни, 1,4-бензодіоксапи, кумарини, дигідрокумарини, бензофуран, 2,3-дигідробензофуран, ізобензофуран, хромен, хромани, ізохромани, ксантени, феноксатіни, тіантрени, індолізини, ізоіндоли, індазоли, пурини, фталазини, нафтириди, хіноксаліни, хіназоли, циноліни, птеридини, фенантридини, перимідини, фенантроліни, феназини, фенотіазини, феноксазини, 1,2-бензізоксазоли, бензотіофени, бензоксазоли, бензтіази, бензімідазоли, бензтриази, тіоксантини, карбазоли, карболіни, акридини, піролізидини та хінолізидини.

На додаток до вищеописаних поліциклічних гетероциклів, гетероцикл охоплює поліциклічні гетероцикли, де конденсація кілець між двома або більше кільцями охоплює більше одного зв'язку, спільного для обох кілець, та більше двох атомів, спільних для обох кілець. Приклади таких шунтованих гетероциклів охоплюють хінуклідин, діазидицикло[2,2,1]гептан та 7-

оксадицикло[2,2,1]гептан.

Гетероциклілі охоплює, наприклад, моноциклічні гетероцикліли, як-то: азиридинілі, оксиранилі, тііранілі, азетидинілі, оксетанілі, тіетанілі, піролідинілі, піролінілі, імідазолідинілі, піразолідинілі, піразолінілі, діоксоланілі, сульфоланілі, 2,3-дигідрофуранілі, 2,5-дигідрофуранілі, тетрагідрофуранілі, тіофанілі, піперидинілі, 1,2,3,6-тетрагідропіридинілі, піперазинілі, морфолінілі, тіоморфолінілі, піранілі, тіопіранілі, 2,3-дигідропіранілі, тетрагідропіранілі, 1,4-дигідропіридинілі, 1,4-діоксанілі, 1,3-діоксанілі, діоксанілі, гомопіперидинілі, 2,3,4,7-тетрагідро-1Н-азепінілі, гомопіперазинілі, 1,3-діоксепанілі, 4,7-дигідро-1,3-діоксепінілі, та гексаметиленоксидил.

На додаток, гетероциклілі охоплює ароматичні гетероцикліли або гетероарили, наприклад, піридинілі, піразинілі, піримідинілі, піридазинілі, тієнілі, фурилі, фуразанілі, піролілі, імідазолілі, тіазолілі, оксазолілі, піразолілі, ізотіазолілі, ізоксазолілі, 1,2,3-триазолілі, тетразолілі, 1,2,3-тіадіазолілі, 1,2,3-оксадіазолілі, 1,2,4-триазолілі, 1,2,4-тіадіазолілі, 1,2,4-оксадіазолілі, 1,3,4-триазолілі, 1,3,4-тіадіазолілі та 1,3,4-оксадіазолілі.

На додаток, гетероциклілі охоплює поліциклічні гетероцикліли (залучаючи як ароматичні, так і неароматичні), наприклад, індолілі, індолінілі, ізоіндолінілі, хінолінілі, тетрагідрохінолінілі, ізохінолінілі, тетрагідроізохінолінілі, 1,4-бензодіоксанілі, кумаринілі, дигідрокумаринілі, бензофуранілі, 2,3-дигідробензофуранілі, ізобензофуранілі, хроменілі, хроманілі, ізохроманілі, ксантенілі, фенокساتінілі, тіантренілі, індолінілі, ізоіндолілі, індазолілі, пуринілі, фталазинілі, нафтиридинілі, хіноксалінілі, хіназолінілі, цинолінілі, птеридинілі, фенантридинілі, перимідинілі, фенантролінілі, феназинілі, фенотіазинілі, феноксазинілі, 1,2-бензізоксазолілі, бензотіофенілі, бензоксазолілі, бензтіазолілі, бензімідазолілі, бензтриазолілі, тіоксантинілі, карбазолілі, карболінілі, акридинілі, піролізидинілі, та хінолізидинілі.

На додаток до вищеписаних поліциклічних гетероциклілів, гетероциклілі охоплює поліциклічні гетероцикліли, де конденсація кілець між двома або більше кільцями охоплює більше одного зв'язку, спільного для обох кілець, та більше двох атомів, спільних для обох кілець. Приклади таких шунтованих гетероциклілів охоплюють хінуклінілі, діазадіцикло[2,2,1]гептил; та 7-оксадицикло[2,2,1]гептил.

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

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

"Ацил" застосований поодиноці, як префікс або суфікс, означає -C(=O)-R, де R як варіант, замінено гідрокарбілі, гідроген, аміно або алкокси. Ацил-групи охоплюють, наприклад, ацетил, пропіонілі, бензоїлі, фенолацетил, карбоетокси, та диметилка-

рбамоїлі.

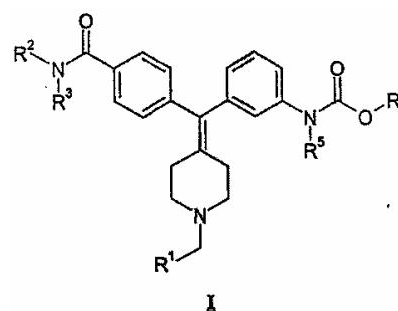
Галоген охоплює флуор, хлор, бром та йод.

"Галогенований", застосований як префікс групи, означає, що один або більше гідрогенів на групі замінено одним або більше галогенами.

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

"Зв'язаний", якщо не встановлено інше, означає ковалентно зв'язаний.

За умови, що це стосується сполуки формули I, її фармацевтично прийнятних солей, діастереомерів, енантіомерів, або їх сумішей:



де R<sup>1</sup> вибрано з групи: C<sub>6-10</sub>арил та C<sub>2-6</sub>гетероарил, де вказані C<sub>6-10</sub>арил та C<sub>2-6</sub>гетероарил, як варіант, замінено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -R,

-NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R та -NRC(=O)-OR, де R, незалежно, представляє гідроген або C<sub>1-6</sub>алкілі; а

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup>, незалежно, вибрано з групи: гідроген, C<sub>1-6</sub>алкілі та C<sub>3-6</sub>циклоалкілі, де вказані C<sub>1-6</sub>алкілі та C<sub>3-6</sub>циклоалкілі, як варіант, замінено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R та -NRC(=O)-OR, де R, незалежно, представляє гідроген або C<sub>1-6</sub>алкілі.

В одному втіленні сполуки представленого винаходу є сполуками формули I, де R<sup>1</sup> вибрано з групи: фенілі; піридилі; тієнілі; фурилі; імідазолілі; триазолілі; піролілі; тіазолілі; та N-оксидопіридилі, де R<sup>1</sup>, як варіант, замінено одним або більше замісниками, вибраними з групи: C<sub>1-6</sub>алкілі, галогенований C<sub>1-6</sub>алкілі, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>алкоксил, хлор, флуор, бром, та йод;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup>, незалежно, представляють C<sub>1-3</sub>алкілі або галогенований C<sub>1-3</sub>алкілі;

R<sup>5</sup> вибрано з групи: гідроген, C<sub>1-6</sub>алкілі та C<sub>3-6</sub>циклоалкілі, де вказані C<sub>1-6</sub>алкілі та C<sub>3-6</sub>циклоалкілі, як варіант, замінено одним або більше замісниками, вибраними з групи: C<sub>1-6</sub>алкілі, галогенований C<sub>1-6</sub>алкілі, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>алкоксил, хлор, флуор, бром, та йод.

У ще одному втіленні сполуки представленого винаходу є сполуками формули I, де R<sup>1</sup> вибрано з групи: фенілі; піридилі; тієнілі; фурилі; імідазолілі;

піроліл; та тіазоліл, де  $R^1$ , як варіант, замінено одним або більше замісниками, вибраними з групи:  $C_1$ -галкіл, галогенований  $C_1$ -галкіл,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $C_1$ -галкоксил, хлор, флуор, бром, та йод;

$R^2$ ,  $R^3$ , та  $R^4$ , незалежно, представляють  $C_1$ -залкіл або галогенований  $C_1$ -залкіл; а

$R^5$  - гідроген.

У наступному втіленні сполуки представленого винаходу є сполуками формули I, де  $R^1$  вибрано з групи: феніл, піридил, тієніл, фурил, імідазоліл, піроліл, та тіазоліл;

$R^2$  та  $R^3$  - етил;

$R^4$  -  $C_1$ -залкіл; а

$R^5$  - гідроген.

Слід розуміти, що, коли сполуки представленого винаходу містять один або більше хіральних центрів, сполуки винаходу можуть існувати та бути виділеним, як енантіомерні або діастереомерні форми, або як рацемічна суміш. Представлений винахід охоплює будь-які можливі енантіомери, діастереомери, рацемати або їх суміші, сполуки формули I. Оптично активні форми сполуки винаходу можна отримувати, наприклад, хіральним хроматографічним відокремленням рацемату, синтезом з оптично активних вихідних матеріалів або асиметричним синтезом способами, описаними тут далі.

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

Слід розуміти також, що певні сполуки представленого винаходу можуть існувати у сольватованих, наприклад гідратованих, а також несольватованих формах. Слід розуміти також, що представлений винахід охоплює усі так сольватовані форми сполук формули I.

У рамках винаходу є також солі сполук формули I. Загалом, фармацевтично прийнятні солі сполук представленого винаходу можна отримувати застосуванням стандартних способів, добре відомих у рівні техніки, наприклад реакцією достатньо основної сполуки, наприклад алкіламіну з придатною кислотою, наприклад, хлоридною кислотою або оцтовою кислотою, отримуючи фізіологічно прийнятний аніон. Також можливо виробляти відповідну сіль лужного металу (як-то натрій, калій, або літій) або лужноземельного металу (як-то кальцій) обробкою сполуки представленого винаходу, що має придатно кислотний протон, як-то карбонової кислоти або фенолу одним еквівалентом гідроксиду або алкоксиду лужного металу або лужно-земельного металу (як-то етоксид або метоксид), або придатно основним органічним аміном (як-то холін або меглумін) у водному середовищі, а потім звичайними способами очистки.

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

Нові сполуки представленого винаходу корисні

у терапії, особливо для лікування різних больових станів, як-то хронічний біль, невропатичний біль, гострий біль, біль при раку, біль, викликаний ревматоїдним артритом, мігрень, вісцеральний біль тощо Цей перелік, однак, не слід вважати повним.

Сполуки винаходу корисні як імунomodulatory, особливо для автоімунних хвороб, як-то артрит, для пересадки шкіри, трансплантації органів та подібних хірургічних потреб, для дифузних хвороб з'єднувальних тканин, різних алергій, для застосування як анти-пухлинних засобів та антивірусних засобів.

Сполуки винаходу корисні у лікуванні станів, де дегенерація або дисфункція опіоїдних рецепторів представлені або залучені у цю парадигму. Це може охоплювати застосування мічених ізотопами сполук винаходу у способах діагностики та застосування з формуванням відображень, як-то позитронна емісійна томографія (ПЕТ).

Сполуки винаходу корисні для лікування діареї, депресії, тривожності та пов'язаних зі стресом розладів, як-то пов'язаних зі стресом посттравматичних розладів, розладу панічного типу, розладу з генералізованою тривожністю, соціальних фобій, та примусово-нав'язливого розладу, неутримання сечі, передчасної еякуляції, різних психічних захворювань, кашлю, набряку легенів, різних шлунково-кишкових розладів, наприклад, обстипації, функціональних шлунково-кишкових розладів, як-то синдрому підвищеної подразливості кишечника та функціональної диспепсії, хвороби Паркінсона та інших моторних розладів, травматичного поранення мозку, інсульту, кардіопротекції після інфаркту міокарду, поранення спинного мозку та фізичної залежності від ліків, залучаючи лікування алкогольного зловживання, зловживання ніотином, опіоїдами та іншими лікарями та для розладів симпатичної нервової системи, наприклад гіпертензії.

Сполуки винаходу корисні як анагететики для застосування протягом загальної анестезії та контролю анестезії. Комбінації засобів з відмінними властивостями часто застосовували для досягнення балансу ефектів, необхідного для підтримання анестезійного стану (наприклад амнезії, анагезії, релаксації м'язів та заспокоєння). Залучені у цю комбінацію анестезійні інгаляції, снодійні засоби, транквілізатори, нейром'язові блокатори та опіоїди.

Також у рамках винаходу є застосування будь-якої сполуки згідно з формулою для виробництва медикаменту для лікування будь-якого з обговорених вище станів.

Згідно з ще одним аспектом винаходу є спосіб лікування суб'єкту, що потерпає від будь-якого з обговорених вище станів, за яким до пацієнта, що потребує такого лікування, застосовують ефективну кількість сполуки згідно з формулою I.

Відтак, представлений винахід стосується сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, що вищенаведено, для застосування у терапії.

Згідно з наступним аспектом представлений винахід стосується застосування сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, що вищенаведено, у виробництві медикаме-

нту для застосування у терапії.

У контексті представленого опису, термін "терапія" також охоплює "профілактику" якщо конкретно не визначено інше. Термін "терапевтичний" та "терапевтично" слід застосовувати відповідно. Термін "терапія" у контексті представленого винаходу крім того охоплює застосування ефективної кількості сполуки представленого винаходу, для пом'якшення вже існуючого хворобливого стану, гострого або хронічного, або повторюваного стану. Це визначення також охоплює профілактичні терапії для попередження повторюваних станів та безперервної терапії для хронічних розладів.

Сполуки представленого винаходу корисні у терапії, особливо для терапії різних больових станів, залучаючи, але без обмеження: хронічний біль, невропатичний біль, гострий біль, біль у спині, біль при раку, вісцеральний біль тощо.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Терапевтично ефективну кількість для застосування представленого винаходу на практиці можна визначити застосуванням відомих критеріїв, що охоплюють вік, масу та сприйнятливість індивідуального пацієнта, та інтерпретуються у контексті хвороби, яку лікують чи попереджують, звичайним фахівцем.

Охоплено рамками винаходу застосування будь-якої сполуки формули I як визначено вище для виробництва медикаменту.

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

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

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

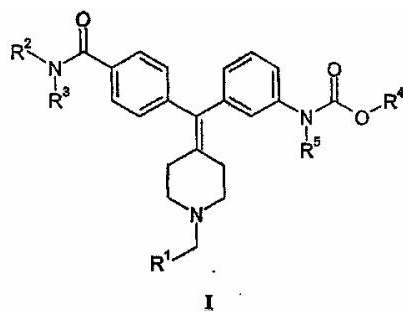
Додатково, запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль в асоціації з фармацевтично прийнятним носієм.

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

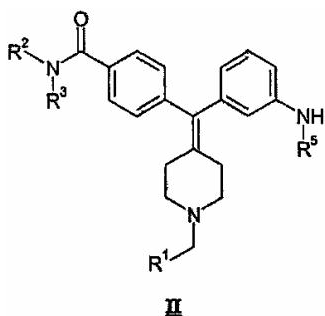
ретніше для терапії болю.

Далі, запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, в асоціації з фармацевтично прийнятним носієм для застосування у будь-якому з обговорених вище станів.

Також запропоновано спосіб отримання сполуки формули I. Згідно з наступним аспектом представлений винахід стосується способу отримання сполуки формули I, що залучає:



реакцію сполуки формули II з  $X-C(=O)-O-R^4$ :



де  
 $X$ -Cl, Br чи I;

$R^1$  вибрано з групи:  $C_{6-10}$ арил та  $C_{2-6}$ гетероарил, де вказані  $C_{6-10}$ арил та  $C_{2-6}$ гетероарил, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -R,

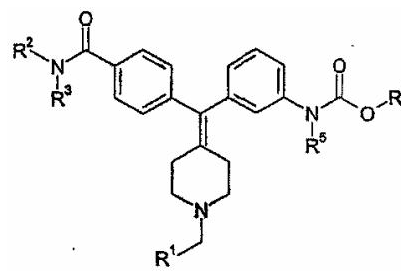
-NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R та -NRC(=O)-OR, де R, незалежно, представляє гідроген або  $C_{1-6}$ алкіл; а

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  та  $R^5$ , незалежно, вибрано з групи: гідроген,  $C_{1-6}$ алкіл та  $C_{3-6}$ циклоалкіл, де вказані  $C_{1-6}$ алкіл та  $C_{3-6}$ циклоалкіл, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR,

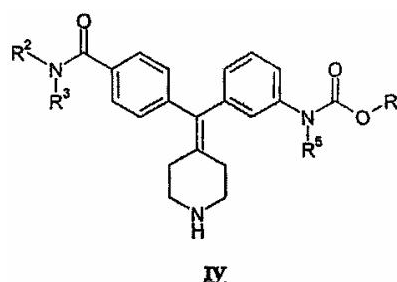
-NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R та

-NRC(=O)-OR, де R, незалежно, представляє гідроген або  $C_{1-6}$ алкіл.

У ще одному втіленні винахід стосується способу отримання сполук формули I, що залучає:



реакцію сполуки формули IV з  $R^1$ -CHO або  $R^1CH_2X$ :



де

$X$ - Cl, Br або I;

$R^1$  вибрано з групи:  $C_{6-10}$ арил та  $C_{2-6}$ гетероарил, де вказані  $C_{6-10}$ арил та  $C_{2-6}$ гетероарил, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -R,

-NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R та -NRC(=O)-OR, де R, незалежно, представляє гідроген або  $C_{1-6}$ алкіл; а

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  та  $R^5$ , незалежно, вибрано з групи: гідроген,  $C_{1-6}$ алкіл та  $C_{3-6}$ циклоалкіл, де вказані  $C_{1-6}$ алкіл та  $C_{3-6}$ циклоалкіл, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR,

-NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R та -NRC(=O)-OR, де R, незалежно, представляє гідроген або  $C_{1-6}$ алкіл.

Зокрема, сполуки представленого винаходу та інтермедіати, застосовані для їх отримання можна отримувати шляхами синтезу, як представлено у схемах 1-3.



Схема 1

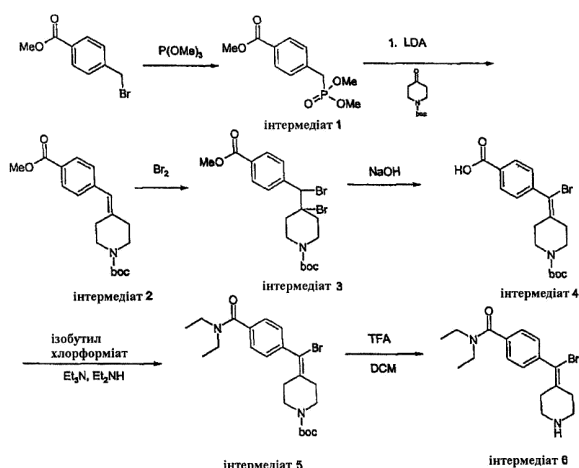


Схема 2

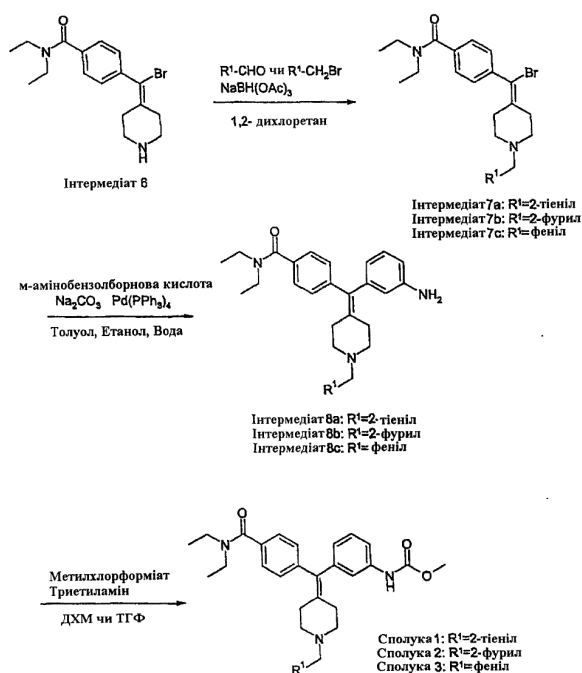
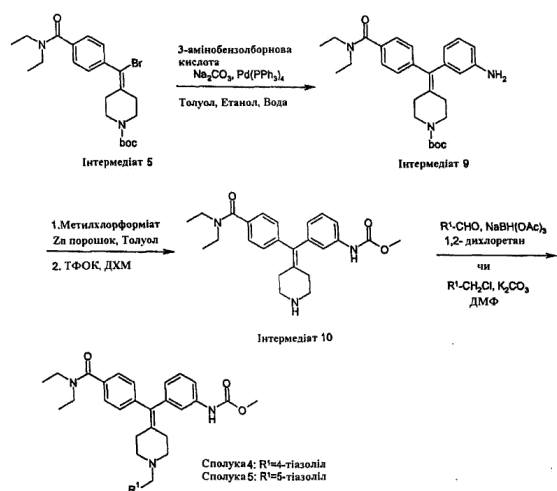
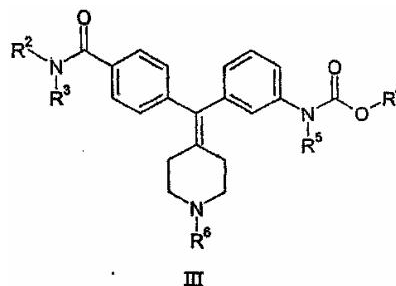


Схема 3



Відповідно, згідно з наступним аспектом, представлений винахід стосується проміжної спо-

лук формули III:



де R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup>, незалежно, вибрано з групи: гідроген, C<sub>1-6</sub>алкіл та C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, де вказані C<sub>1-6</sub>алкіл та C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>3</sub>R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R та -NRC(=O)-OR, де R, незалежно, представляє гідроген або C<sub>1-6</sub>алкіл; а

Біологічна оцінка

Сполуки винаходу виявлені, як активні стосовно δ-рецепторів у теплокровних тварин, наприклад, людини. Особливо сполуки винаходу виявлені, як ефективні ліганди δ-рецептору. Дослідження in vitro, дивись нижче, демонструють ці неочікувані активності, особливо з огляду на потужність агоністів та ефективність, як продемонстровано у функціональних дослідженнях мозку щурів та/або функціональних дослідженнях δ-рецептору людини (низька). Ця особливість може бути пов'язаною з активністю in vivo та може не бути лінійно пов'язаною з афінністю стосовно зв'язування. У цих дослідженнях in vitro, сполуки досліджено на їх активності стосовно δ-рецепторів та отримано I<sub>K50</sub> для визначення селективної активності для конкретних сполук стосовно δ-рецепторів. У цьому контексті, I<sub>K50</sub> загалом стосується концентрації сполуки, при котрій спостережено 50% заміщення стандартного радіоактивного ліганду δ-рецептору.

Активності сполуки стосовно κ- та μ-рецепторів також вимірюють у подібних дослідженнях.

Модель in vitro Культура клітин

Клітини 293S людини, що експресують клоновані (μ, δ- та κ-рецептори людини та резистентні до неоміцину, вирощують у суспензії при 37°C та 5% CO<sub>2</sub> у струшуваних колбах, що містять вільний від кальцію DMEM 10% сироватки зародка теляти, 5% BCS, 0,1% Pluronic F-68, та 600мкг/мл генетичин.

Мозки щурів зважують та промивають охолодженням льодом буферованим фосфатом фізіологічним розчином (з вмістом 2,5мМ EDTA, pH 7,4). Мозки гомогенізують політроном протягом 30с (щурів) в охолодженому льодом лізисному буфері (50мМ Трис, pH 7,0, 2,5мМ EDTA, з фенілметилсульфонілфлуоридом, доданим якраз перед застосуванням до 0,5М мМ з 0,5М вихідного розчину у ДМСО-етанолі).

### Отримання мембран

Клітини гранулюють та знов суспендують у лізисному буфері (50мМ Трис, pH 7,0, 2,5мМ EDTA, з фенілметилсульфонілфлуоридом, доданим якраз перед застосуванням до 0,1мМ з 0,1М вихідного розчину в етанолі), інкубують на льоді протягом 15 хвилин, тоді гомогенізують політроном протягом 30с. Суспензію центрифугують при 1000g (макс) протягом 10 хвилин при 4°C. Надосадковий шар зберігають на льоді та гранули знов суспендують та центрифугують як перед тим. Надосадковий шар з обох обертань комбінують та центрифугують при 46000g (макс) протягом 30 хвилин. Гранули знов суспендують у холодному Трис-буфері (50мМ Трис/Cl, pH 7,0) та центрифугують знов. Кінцеві гранули знов суспендують у мембранному буфері (50мМ Трис, 0,32М сахарози, pH 7,0). Аліквоти (1мл) у поліпропіленових тубах заморожують у суміші сухий лід-етанол та зберігають при -70°C до застосування. Концентрації білку визначено модифікованим способом Лоурі з натрій додецилсульфатом.

### Дослідження зв'язування

Мембрани розморожують при 37°C, охолоджують на льоді, пропускають тричі через голку калібру 25 та розбавляють буфером для зв'язування (50мМ Трис, 3мМ MgCl<sub>2</sub>, 1мг/мл бичачого сироваточного альбуміну (Sigma A-7888), pH 7,4, котрий зберігають при 4°C після фільтрування через фільтр 0,22м, до котрого тільки що додано 5мкг/мл апротиніну, 10мкМ бестатину, 10мкМ дипротину А, без DTT). Аліквоти по 100мкл додають до охолоджених льодом поліпропіленових туб 12x75мм, що містять 100мкл підходящої радіоліганду та 100мкл тест-сполуки при різних концентраціях. Загальне (TV) та неспецифічне (N3) зв'язування визначено при відсутності чи присутності 10мкМ налоксону відповідно. Туби струшують та інкубують при 25°C протягом 60-75 хвилин, після чого вміст фільтрують швидко під вакуумом та промивають приблизно 12мл/туб охолодженого льодом промивочного буферу (50мМ Трис, pH 7,0, 3мМ MgCl<sub>2</sub>) через фільтри GF/B (Whatman), попередньо просочені протягом щонайменше 2 годин у 0,1% поліетиленіміні. Радіоактивність (розпад/хвил) на фільтри вимірюють бета-лічильником після просочення фільтрів протягом щонайменше 12 годин у мінісклянках, що містять 6-7мл сцинтиляційної рідини. Якщо дослідження проводять у 96-коміркових планшетах з глибокими комірками, фільтрування проводять через 96-місцеві попередньо просочені поліетиленіміном уніфільтри, котрі промивають 3x1мл промивочним буфером, та сушать у шафі при 55°C протягом 2 годин. Фільтр-планшети підраховують у TopCount (Packard) після додавання 50мкл сцинтиляційної рідини MC-20 на комірку. У випадку дослідження, проведеного у 96-коміркових планшетах з глибокими комірками, I<sub>K50</sub> сполук оцінюють за 10-точковими кривими заміщення у випадку дельта, та 5-точковими кривими заміщення у випадку мю та каппа. Дослідження проводять у 300мкл з підходящою кількістю мембранного білку (2мкг, 35мкг та 1мкг у випадку дельта, мю та каппа, відповідно) та 50000-80000розпад/хвил/комірків підходящої радіомітки (<sup>125</sup>I-

дельторфін II, <sup>125</sup>I-FK33824, та <sup>125</sup>I-DPDYN для дельта, мю, та каппа, відповідно). Загальне зв'язування та неспецифічне зв'язування визначають у присутності та відсутності 10мкМ налоксону.

### Функціональні дослідження

Агоністичну активність сполук вимірюють визначенням ступеню, до котрого комплекс сполуки-рецептор активує зв'язування GTP з G-білками, з котрими рецептори сполучаються. У дослідженні зв'язування GTP, GTP[γ]<sup>35</sup>S комбінують з тест-сполуками та мембранами від клітин HEK-293S, що експресують клоновані опіоїдні рецептори людини або від гомогенізованого мозку щурів та мишей. Агоністи стимулюють зв'язування GTP[γ]<sup>35</sup>S у цих мембранах. Значення E<sub>K50</sub> та E<sub>макс</sub> сполук визначено за кривими доза-реакція. Праві зсуви кривої доза-реакція дельта-антагоністом налтриндол проводять для перевірки, що агоністична активність опосередкована через дельта-рецептори. Для функціональних досліджень δ-рецептору людини E<sub>K50</sub> (низьке) вимірюють, коли δ-рецептори людини, застосовані у дослідженні, експресовано при нижчих рівнях у порівнянні із застосованими у визначенні E<sub>K50</sub> (високе). Значення E<sub>макс</sub> визначено стосовно стандартного δ-агоністу SNC80, тобто, більше 100% відповідає сполукам, що мають кращу ефективність, ніж SNC80.

### Спосіб для GTP мозку щурів

Мембрани мозку щурів розморожують при 37°C, пропускають тричі через голку калібру 25 з тупим кінцем та розбавляють GTPγS зв'язуванням (50мМ Гепес, 20мМ гідроксиду натрію, 100мМ хлориду натрію, 1мМ EDTA, 5мМ MnCl<sub>2</sub>, pH 7,4, Додають свіжі: 1мМ DTT, 0,1% BSA). 120мкМ GDP кінцевих додають розбавлення мембран. E<sub>K50</sub> та E<sub>макс</sub> сполук оцінюють за 10-точковими кривими доза-реакція отриманими у 300 мкл з підходящою кількістю білку мембран (20мкг/комірку) та 100000-130000розпад/хвил GTPγ<sup>35</sup>S на комірку (0,11-0,14нМ). Базове та максимальне стимульоване зв'язування визначено при відсутності чи присутності 3мкМ SNC-80. Дослідження, проведене на клітинах HEK 293s, що стабільно експресують клоновані дельта-рецептори, проводять у трохи відмінному буфері (50мМ Гепес, 20мМ NaOH, 200мМ NaCl, 1мМ EDTA, 5мМ MgCl<sub>2</sub>, pH 7,4, додають свіжі: 0,5% бичачого сироваточного альбуміну, без DTT) та 3мкМ кінцевої концентрації GDP.

### Аналіз результатів

Специфічне зв'язування (C3) розраховують як 33 - N3, а C3 у присутності різних тест-сполук виражено як процент від контролю C3. Значення I<sub>K50</sub> та коефіцієнту Хілла (n<sub>H</sub>) для лігандів у заміщенні специфічно зв'язаного радіоліганду розраховують за логарифмічним графіком або програмами підгонки кривих, як-то Ligand, GraphPad Prism, SigmaPlot, або ReceptorFit Значення K розраховують за рівнянням Ченга-Прусофа. Значення ± стандартне відхилення I<sub>K50</sub>, K, та n<sub>H</sub> представлено для досліджень лігандів щонайменше у трьох кривих заміщення. Біологічну активність сполук представлено показано у таблицях 1 та 2.

Таблиця 1

Сполука №	Людини δ (нМ)			Людини κ	Людини μ	Мозок щурів (нМ)	
	IK <sub>50</sub>	EK <sub>50</sub> (висок)	% E <sub>макс</sub> (висок)			EK <sub>50</sub>	%E <sub>макс</sub>
3	0,48	0,62	91,7	188	28,7	N/A	N/A

Таблиця 2

Сполука №	Людини δ (нМ)			Людини κ	Людини μ
	IK <sub>50</sub>	EK <sub>50</sub> (низьк)	% E <sub>макс</sub>		
1-2,5	0,30-0,35	1,80-5,97	93,7-127,8	235,5-865,3	62,8-498

#### Експерименти з насичення рецепторів

Значення K<sub>δ</sub> радіолігандів визначено за допомогою аналізів зв'язування на мембранах клітин із підходящими радіолігандами при концентраціях, що складають 0,2-5 від визначених K<sub>δ</sub> (упритул до 10 разів, якщо можлива кількість потрібних радіолігандів). Зв'язування специфічного радіоліганду виражено як пмоль/мг білку мембрани. Значення K<sub>δ</sub> та V<sub>макс</sub> з окремих експериментів отримують нелінійною підгонкою залежності специфічно зв'язаного (B) від нМ вільного радіоліганду (F) із індивідуалу згідно з одно-ділянковою моделлю.

Визначення механо-алодинії, застосовуючи тестування Ван Фрея

Тестування виконують між 08:00 та 16:00 год. способом, описаним Капланом та інш. (1994). Щурів поміщали у клітку з плексигласу на поверхню дна із дрової сітки, котра дозволяє доступ до лапи, та залишали звикнути протягом 10-15 хвилин. Місце тестування є серединою підшви лівої задньої лапи, уникаючи менш чутливих подушечок підшви. Лапа торкалася комплектом із 8 ворсин Ван Фрея з логарифмічно зростаючою жорсткістю (0,41, 0,69, 1,20, 2,04, 3,63, 5,50, 8,51, та 15,14 грам; Stoelting, 111, USA). Ворсини Ван Фрея застосовували з-під поверхні сітки перпендикулярно поверхні підшви з достатньою силою, щоб викликати легкий вигин лапи та утримати його приблизно 6-8 с. Позитивну реакцію відзначають, якщо лапу різко відсмикують. Відсмикування негайно після видалення ворсин також вважається позитивною реакцією. Ходіння вважають неоднозначною реакцією, та у таких випадках стимулювання повторюють.

#### Протокол тестування

Тварин групи, обробленої FCA, тестовано у 1 післяопераційний день. 50% поріг видалення визначено застосуванням реверсивного способу Диксона (1980).

Тестування розпочато з ворсин 2,04г у серії. Стимулювання завжди надається послідовним шляхом - висхідним, або спадним. При відсутності реакції відсмикування лап від спочатку вибраних ворсин надають сильніший стимул; у наявності відсмикування лап вибирають наступний слабший стимул. Розрахунок оптимального порога цим способом потребує 6 реакцій у безпосередній близькості до 50% порога, та підрахунок цих 6 реакцій починають, коли відбувається перша зміна реакції, наприклад, коли поріг пересічено уперше. У випадках, де пороги знижуються зовні діапазону стимулів, відповідно прийнятними є значення 15,14 (нормальна чутливість) або 0,41 (максима-

льно алодинічна). Утворену картину позитивних та негативних реакцій зведено до таблиці із застосуванням умови, X = немає відсмикування; O = відсмикування, та 50% поріг відсмикування інтерполюють із застосуванням формули:

$$50\% \text{ г поріг} = 10^{(Xf + k\delta)} / 10000$$

де Xf = останнє значення застосованих ворсин Ван Фрея (log-одиниць); k = табличні значення (від Каплана та інш. (1994)) для системи позитивні/негативні реакції; а δ = середня відмінність між стимулами (log-одиниці). Тут δ = 0,224.

Пороги Ван Фрея перетворюють у відсоток максимального можливого ефекту (% MME), згідно з Капланом та ін. 1994. Наступне рівняння застосовано для розрахунку % MME:

$$\% \text{ MME} =$$

$$= \frac{\text{Поріг при обробці ліками (r)} - \text{поріг алодинії (r)} \times 100}{\text{Поріг для контролю (r)} - \text{Поріг алодинії (r)}}$$

#### Застосування тест-речовини

Щурів ін'єктують (підшкірно, інтраперитонально, внутрішньовенно або перорально) тест-речовиною перед тестуванням Ван Фрея, час між застосуванням тест-сполуки та тестом Ван Фрея змінюється залежно від природи тест-сполуки. корчення.

#### Тест на корчення

Оцтова кислота викликає абдомінальну реакцію, при інтраперитональному застосуванні мишам. Це тоді витягує їх тіло у типовій картині. При застосуванні анагетиків цей описаний рух спостерігають рідше, і вибрані ліки вважають гарним потенційним кандидатом.

Повний типовий рефлекс корчення розглядають тільки тоді, коли представлені наступні елементи: тварина не є у русі; нижче спини злегка депресовано; підшвовний частина обох лап доступна для огляду. У цьому аналізі, сполуки представленого винаходу демонструють значне інгібування реакцій корчення після перорального дозування 1-100мкмоль/кг.

#### (i) Отримання розчинів

Оцтова кислота (AcOH): 120мкл оцтової кислоти додають до 19,88мл дистильованої води для отримання 20мл кінцевого об'єму AcOH із кінцевою концентрацією 0,6%. Тоді розчин змішують (струшують) і він готовий для ін'єкції.

Сполука (ліки): Кожну сполуку отримують та розчиняють у найбільш придатному носії стандартними способами.

#### (ii) Застосування розчинів

Сполуку (ліки) застосовують перорально, ін-

траперитонально (і.п.), підшкірно (п.ш.) або внутрішньовенно (в.в.) по 10мл/кг (з огляду на середню вагу тіла мишей) за 20, 30 або 40 хвилин (згідно з категорією сполуки та її характеристиками) перед тестуванням. Коли сполуку вводять центрально: інтравентрикулярно (і.в.) або інтратекально (і.т.) застосовують об'єм 5мкл.

АсОН застосовують інтраперитонально (і.п.) 10мл/кг (з огляду на середню вагу тіла миші) у дві ділянки негайно перед тестуванням.

#### (iii) Тестування

Тварину (мишу) спостерігають протягом 20 хвилин і число випадків (рефлекс корчення) занотують та компілюють наприкінці експерименту. Мишей розподіляють в окремі "боксы" - клітки з контактними підстилками. Усіх 4 мишей звичайно обстежують одночасно: один контроль та три дози ліків.

Ефективність стосовно тривожності та тривожноподібних симптомів визначають конфліктним тестом geller-seifter у щура.

Ефективність стосовно симптому функціонального шлунково-кишкового розладу у щура можна визначити пробою, описаною [Coutinho SV et al, у American Journal of Physiology - Gastrointestinal & Liver Physiology. 282(2):G307-16, 2002 Feb.].

Додаткові протоколи тестування in vivo

Суб'єкти та розміщення

Звичайних самців щурів Sprague Dawley (175-200g) розміщено групами по 5 у помешкання з контрольованою температурою (22°C, 40-70% вологості, 12-годин світло/темрява). Експерименти виконують протягом світлої фази циклу. Тварини мають їжу та воду досхочу, їх умертвляють негайно після отримання даних.

Зразок

Тестування сполук (ліки) охоплює групи щурів, що не отримують будь-якої обробки та інших, яких обробляють ліпополісахаридом (ЛПС) *E. coli*. Для експерименту із обробкою ЛПС, чотири групи ін'єктують ЛПС, тоді одну із чотирьох груп обробляють носієм, в той час як інші три групи ін'єктують ліками та їх носієм. Другу серію експериментів проводять із п'ятьма групами щурів; усі які не отримують обробки ЛПС. Не піддана обробці група не отримує сполуки (ліки) або носія; інші чотири групи лікують носієм з ліками або без них. Це виконують для визначення анкіолітичної або седативної дії анагетиків, котрі можуть сприяти зменшенню USV.

Застосування ЛПС

Щурам дають звикнути до експериментальної лабораторії протягом 15-20 хвилин перед обробкою. Запалення індукують застосуванням ЛПС (ендотоксин грам-негативної бактерії *E. coli* серотипу 0111:B4, Sigma). ЛПС (2,4мкг) ін'єктують інтрацеребровентрикулярно (і.ц.в.) в об'ємі 10мкл, застосуванням стандартної стереотаксичної хірургічної техніки під анестезією ізофлураном. Шкіру між вух розтягують рострально та роблять подовжній розріз близько 1см, що розкриває поверхню черепа.

Ділянку пункції визначають координатами: 0,8мм позаду (наступно за брегмою), 1,5мм збоку (зліва) від місця з'єднання ламбдовидного и стрілоподібного швів черепа (сагітальний шов), та 5мм

нижче поверхні черепа (вертикальний) у боковому шлуночку. ЛПС ін'єктують стерильною голкою з нержавіючої сталі (26-G 3/8) 8 мм довжини, закріпленій на 100-мкл шприці Hamilton з поліетиленовим тюбінгом (PE20; 10-15см). 4мм стопор, виготовлений з обрізаної голки (20-G) поміщено над голкою та закріплено на ній силіконовим клеєм 26-С що створює потрібну глибину 5мм.

Після ін'єкції ЛПС, голку залишають на місці ще 10с, що дозволяє сполуці дифундувати, тоді її видаляють. Розріз закривають і щура повертають до його вихідної клітки та дають відпочити мінімум 3,5 години перед тестуванням.

Експериментальна установка для стимуляції ударом повітря

Щурів залишають в експериментальній лабораторії після наступної ін'єкції ЛПС та застосування сполуки (ліків). Під час тестування усіх щурів видаляють та поміщають зовні лабораторії. Одного щура у цей час переносять у лабораторію для тестування та поміщають у чистий бокс (9х9х18см), котрий тоді поміщають у кабінку з вентиляцією та ослабленим звуком розміром 62(ш)х35(д)х46(в)см (BRS/LVE, Div. Tech-Serv Inc). Удар повітря через форсунку повітряного отвору у 0,32см регулюють системою (AirStim, San Diego Intruments), здатною встановлювати тривалість повітряного удару (0,2с) та фіксувати інтенсивність із частотою 1 удар у 10с. Застосовують максимально 10 ударів або до появи звуку, котрий інколи з'являється першим. Перший удар повітря означає початок реєстрації.

Експериментальна установка для ультразвукової реєстрації.

Появу звуку реєструють протягом 10 хвилин застосуванням мікрофонів (G.R.A.S. sound та vibrations, Vedbaek, Denmark), поміщених усередині кожної кабінки та контрольованих програмним забезпеченням LMS (LMS CADA-X 3,5B, Data Acquisition Monitor, Troy, Michigan). Частоти між 0 та 32000Гц реєструють, акумулюють та аналізують ідентичним програмним забезпеченням (LMS CADA-X 3,5B, Time Data Processing Monitor та UPA (User Programming та Analysis)).

Сполуки (ліки).

Усі сполуки (ліки) доведено до рН між 6,5 та 7,5, їх застосовують в об'ємі 4мл/кг. Після застосування сполуки (ліків) тварин повертають до їх вихідних кліток до часу тестування.

Аналіз

Реєстрацію проводять серіями статистичного та Фур'є аналізів для фільтрування (між 20-24кГц) та розрахунку потрібних параметрів. Дані виражено як середнє  $\pm$  СВ. Статистична значимість оцінюється застосуванням Т-тесту для порівняння між необробленими та обробленими ЛПС щурами, та одношляховою ANOVA, а потім тестом Дунетта (після цього) множинного порівняння стосовно ефективності ліків. Відмінність між групами вважають значущою при мінімальному значенні  $p < 0,05$ . Експерименти повторюють мінімум 2 рази.

Визначення термічної гіпералгезії. Застосування ПАФ або карагану

Повний ад'ювант Фрейнда (ПАФ): SIGMA cat. № F 5881, Mycobacterium tuberculosis (H37Ra,

ATCC 25177), 1мг/мл, вбито теплом, висушено, 0,85мл парафін, 0,15мл манід моноолеат. Або карагінан типу Lambda IV(Cg): SIGMA cat. № C-3889, (Желатин, рослинний; Ірландський мох), (1,0% розчин) у NaCl.

Ін'єкції роблять шприцом Гамільтона зі стерильною голкою розміром 26G5/8". Щурів витримують та розміщують у камері для анестезії ізофлураном, коли досягнуто потрібної дії, щура видаляють та розміщують на животі (стернальна позиція). Ліву задню лапу фіксують та голку вводять підшкірно, вентральна сторона, між подушечкою пальця №2 та №3 для досягнення середини лапи (метатарзальна зона). Кінцево, 100мкл ПАФ або 100мкл розчину карагінану повільно ін'єктують у лапу та застосовують невеликий тиск протягом 3-4 секунд після видалення голки.

Якщо тварини просипаються при цьому, їх тоді повертають в інгаляційну камеру до досягнення потрібної дії.

Після внутрішньоплантарної ін'єкції, тваринам дають проснутися при нагляді в їх клітці.

Для лікування ПАФ щурам дають 48 годин для розвитку запального процесу. Для лікування карагінаном щурам дають 3 години для розвитку запального процесу. Ранком тестування, щурів розміщують у лабораторії (в їх клітках). Їм дають звикнути до кімнати протягом щонайменше 30 хвилин.

#### Ділянка тестування

Тепловий стимул застосовують до центру плантарної поверхні, між подушечками. Ділянка тестування повинна бути у контакті зі склом, без сечі чи калу, для підтримки коректних властивостей теплопередачі від скла до шкіри.

Плантарний апарат складається з бокса зі скляною кришкою/платформою, скляну поверхню підтримують при 30°C за механізм зворотного зв'язку. Під цією скляною платформою є лампа, змонтована на рухомій підставці, дзеркало розміщують знизу для можливості спрямування світла лапу щура, при активації світлом через отвір діаметром приблизно 2мм. Експериментатор активує світло, а автоматичні сенсори відключають світло, коли лапу видаляють; відключення протягом 20,48 секунд гарантує непошкодження тканин, якщо щур не зможе видалити свою лапу. Експериментатор може також відключати світло у будь-який момент. Таймер реєструє тривалість часу активації світлом.

Флюксометр: виміри потік/см<sup>2</sup> при активації світлом. Це слід підтримувати приблизно при 97-98; потік можна модифікувати регулюванням плантарного пристрою, але не можна змінювати у середині експерименту.

#### Період часу

Експеримент можна проводити після варіювання тривалості часу після індукування запалення. Гіпералгезію вимірюють на 48 годину після ін'єкції ПАФ або 3 годину після ін'єкції карагінану.

#### Перебіг тестування Недоторкані щури:

Для встановлення кривої доза-відгук, одну групу з 7 щурів застосовують як контрольну групу; їх анестезують з іншими 28 щурами, але не дають будь-якої ін'єкції. Тестування недоторканної групи можна робити перед початком або безпосередньо

після експерименту з мінімумом можливого стресу, щурів розміщують в індивідуальних плексигласових боксах (14x21x9см) на кришці плантарного пристрою; їм дають звикнути протягом 30 хвилин, коли тварини є готовими до тестування, світло розміщують безпосередньо під ділянкою тестування та активують, та реєструють затримку відсмикування. Через 5-8 хвилин для можливості температури шкіри повернутися до нормальної роблять друге зчитування та щурів тоді видаляють та поміщують в їх клітку.

#### Основні значення:

Інших 28 щурів (4 групи), що ін'єктовано ПАФ (або карагінаном) розміщують в індивідуальних боксах на апараті та дають звикнути протягом 30 хвилин. Експериментатору слід перевірити ступінь запалення лапи та перевірити стосовно обезбарвлення. Тепловий стимул розміщують під ділянкою тестування, та реєструють затримку відсмикування; два зчитування роблять, як вищезазначено. Це є порівнянням цих основних значень основними значеннями недоторканної тварини, що вказує, чи є гіпералгезія.

Тестування після ліків: Якщо встановлено гіпералгезію, щурів ін'єктують потрібною сполукою. Кожну сполуку отримують та розчиняють у найпридатнішому носії стандартними способами. Шлях застосування, дози, об'єм, та час тестування після ін'єкції є специфічними для сполуки (або класу сполук). При тестуванні сполуки через 20-30 хвилин після ін'єкції, як-то внутрішньовенно або підшкірно, щурів поміщують на плантарний апарат та дають звикнути до початку дії ліків. При тестуванні сполуки через 60 хвилин або більше після ін'єкції щурів поміщують назад в їх вихідну клітку з їх сусідами у клітці. Щури завжди поміщують в їх вихідні клітки з їх сусідами у клітці для мінімізації стресу для відновлення суспільної структури у групі щурів. 30 хвилин пізніше щурів розміщують плантарно та дають 30 хвилин, щоб звикнути до плантарного апарату. Тестування проводять як описано вище. Роблять два зчитування.

#### Критерії тестування:

Тварина повинна бути спокійною та тихою, ще тривожною, та у коректній позиції, без сечі чи калу між шкірою лап та скляною поверхнею апарату. Тварину не слід тестувати якщо:

- Тварина є у локомоції, охоплюючи фирчання, наведення виду та дослідження.
- Тварина спить.
- Тварина ясно показує ознаки стресу (тонічну нерухомість, крики, прижаті вуха), якщо це не є можливим результатом побічної дії сполуки та не може бути попередженим.
- Тварина є у такій позиції, що лапа не є у безпосередньому контакті зі склом (лапа зверху хвоста);

- Лапа тварини показує блакитний колір як результат поганої ін'єкції. У цьому випадку тварин виводять з експерименту повністю (на початку).

При наявності сечі чи калу тварину видаляють, скляну поверхню очищують, та тоді тварину поміщують. Коли тварина спить або виявляє тонічну нерухомість, експериментатор може обережно рухати бокс або свою руку в напрямі боксу для виклику короткотермінової уваги. Тісний нагляд за

поведінкою тварини повинен бути протягом тестування.

Повторні тестування:

У будь-який час протягом експерименту, якщо експериментатор не є впевненим, що відгуки відсмикування лапи не є відгуками на тепловий стимул, тварину можна повторно тестувати через 5-8 хвилин. Це може бути обумовленим несподіваним рухом тварини, або виділенням сечі чи калу, коли застосовують стимул.

Прийнятні відгуки:

будь-що з наступного є враховуваними відгуками на тепловий стимул

- Відсмикування лапи від скла (часто з наступним облизуванням лапи)

- Бічний рух тіла (протилежно стосовно стимульованої лапи)

- Пальці рухаються від скла

- Центропланарна (середина лапи) сторона запаленої лапи видаляється від скла.

Аналіз

Дані є виражено як значення  $\pm$  СВ. Статистична значимість оцінюється застосуванням Т-тесту для порівняння між необробленими та обробленими ЛПС щурами, та одно-шляховою ANOVA, а потім тестом Дунетта (після цього) множинного порівняння стосовно ефективності ліків. Відмінність між групами вважають значущою при мінімальному значенні  $p < 0,05$ .

Приклади

Винахід далі описано наступними прикладами, котрі описують способи, якими сполуки представленого винаходу можна отримувати, очищати, аналізувати та біологічно тестувати, та котрі не є обмеженням винаходу.

Інтермедіат 1: 4-[(диметоксифосфініл)метил]-бензойна кислота, метиловий естер

Суміш 4-(бромметил)бензойної кислоти, метилового естеру (11,2г, 49ммоль) та триметилфосфіту (25мл) гріють при кипінні під зворотним холодильником під азотом протягом 5 годин. Надлишок триметилфосфіту видаляють співперегонкою з толуолом, отримуючи інтермедіат 1 з кількісним виходом.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,20 (d, 2H,  $J=22\text{Гц}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3,68 (d, 3H 10,8Гц,  $\text{OCH}_3$ ), 3,78 (d, 3H, 11,2Гц,  $\text{OCH}_3$ ), 3,91 (в, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7,38 (m, 2H, Ar-H), 8,00 (d, 2H,  $J=8\text{Гц}$ , Ar-H).

Інтермедіат 2: 4-(4-Метоксикарбоніл-бензиліден)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

До розчину інтермедіату 1 у сухому ТГФ (200мл) додають краплями літій діізопропіламід (32,7мл 1,5М у гексанах, 49ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$ . Реакційній суміші тоді дають нагрітися до кімнатної температури перед додаванням N-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидону (9,76г, 49ммоль у 100мл сухого ТГФ). Після 12 годин, реакційну суміш гасять водою (300мл) та екстрагують етилацетатом (3х300мл). Поєднані органічні фази сушать безводним магній сульфатом та випарюють, отримуючи продукт, котрий очищують флеш-хроматографією, отримуючи інтермедіат 2 як білий твердий продукт (5,64г, 35%). ІЧ ( $\text{NaCl}$ ) 3424, 2974, 2855, 1718, 1688, 1606, 1427, 1362, 1276  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,44 (s, 9H), 2,31 (t,  $J=5,5\text{Гц}$ , 2H),

2,42 (t,  $J=5,5\text{Гц}$ , 2H), 3,37 (t,  $J=5,5\text{Гц}$ , 2H), 3,48 (t,  $J=5,5\text{Гц}$ , 2H), 3,87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6,33 (s, 3H, CH), 7,20 (d  $J=6,7\text{Гц}$ , 2H, Ar-H), 7,94 (d,  $J=6,7\text{Гц}$ , 2H, Ar-H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28,3, 29,2, 36,19, 51,9, 123,7, 127,8, 128,7, 129,4, 140,5, 142,1, 154,6, 166,8.

Інтермедіат 3: 4-Бром-4-[бром-(4-метоксикарбоніл-феніл)-метил]піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

До суміші інтермедіату 2 (5,2г, 16ммоль) та калій карбонату (1,0г) у сухому дихлорметані (200мл) додають розчин бромиду (2,9г, 18ммоль) у 30мл дихлорметану при  $0^\circ\text{C}$ . Через 1,5 години при кімнатній температурі розчин після фільтрування калій карбонату упарюють. Залишок тоді розчиняють в етилацетаті (200мл), промивають водою (200мл), 0,5М HCl (200мл) та розсолем (200мл), та сушать безводним магній сульфатом. Видалення розчинників за умови, що продукт, котрий перекристалізовують з метанолу, отримуючи інтермедіат 3 як білий твердий продукт (6,07г, 78%). ІЧ ( $\text{NaCl}$ ) 3425, 2969, 1725, 1669, 1426, 1365, 1279, 1243  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,28 (s, 9H), 1,75 (m, 1H), 1,90 (m, 3H), 2,1 (m, 2H), 3,08 (br, 2H), 3,90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,08 (br, 3H), 7,57 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2H, Ar-H) 7,98 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2H, Ar-H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28,3, 36,6, 38,3, 40,3, 52,1, 63,2, 72,9, 129,0, 130,3, 130,4, 141,9, 154,4, 166,3.

Інтермедіат 4: 4-[бром-(4-карбокси-феніл)-метил]піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Розчин інтермедіату 3 (5,4г 11ммоль) у метанолі (300мл) та 2,0М NaOH (100мл) гріють при  $40^\circ\text{C}$  протягом 3 годин. Твердий продукт збирають фільтруванням та сушать протягом ночі під вакуумом. Суху сіль розчиняють у суміші 40% ацетонітрил/вода та доводять до pH 2, застосовуючи концентровану HCl. Інтермедіат 4 (3,8г, 87%) виділяють як білий порошок фільтруванням:

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 2,22 (dd,  $J=5,5\text{Гц}$ , 6,1Гц, 2H), 2,64 (dd,  $J=5,5\text{Гц}$ , 6,1Гц, 2H), 3,34 (dd,  $J=5,5\text{Гц}$ , 6,1Гц, 2H), 3,54 (dd,  $J=5,5\text{Гц}$ , 6,1Гц, 2H), 7,35 (d,  $J=6,7\text{Гц}$ , 2H, Ar-H), 8,08 (d,  $J=6,7\text{Гц}$ , 2H, Ar-H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28,3, 31,5, 34,2, 44,0, 115,3, 128,7, 129,4, 130,2, 137,7, 145,2, 154,6, 170,3.

Інтермедіат 5: 4-[бром-(4-діетилкарбамоїл-феніл)-метил]піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

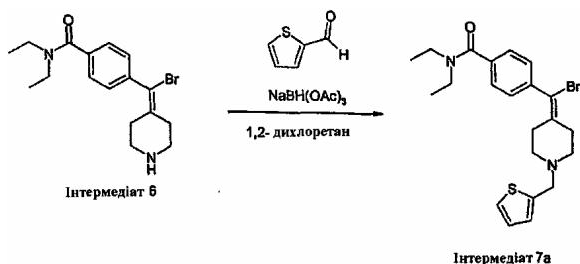
До розчину інтермедіату 4 (1,0г, 2,5ммоль) у сухому дихлорметані (10мл) при  $-20^\circ\text{C}$  додають ізобутилхлорформіат (450мг, 3,3ммоль). Після 20 хвилин при  $-20^\circ\text{C}$  діетиламін (4мл) додають та реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури. Після 1,5 годин розчинники випарюють та залишок розподіляють між етилацетатом та водою. Органічну фазу промивають розсолем та сушать безводним магній сульфатом. Видалення розчинників дає продукт, котрий очищують флеш-хроматографією, отримуючи інтермедіат 5 як білі голки (800мг, 73%): ІЧ ( $\text{NaCl}$ ) 3051, 2975, 1694, 1633, 1416, 1281, 1168, 1115  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,13 (br, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,22 (br, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,44 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 2,22 (t,  $J=5,5\text{Гц}$ , 2H), 2,62 (t,  $J=5,5\text{Гц}$ , 2H), 3,33 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 7,31 (d,  $J=8,0\text{Гц}$ , 2H, Ar-H), 7,36 (d,  $J=8,0\text{Гц}$ , 2H, Ar-H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,71, 14,13, 28,3, 31,5, 34,2, 39,1, 43,2, 79,7, 115,9,

126,3, 129,3, 136,8, 137,1, 140,6, 154,6, 170,5.

Інтермедіат 6: 4-[бром(піперидин-4-іліден)метил]-N,N-діетилбензамід

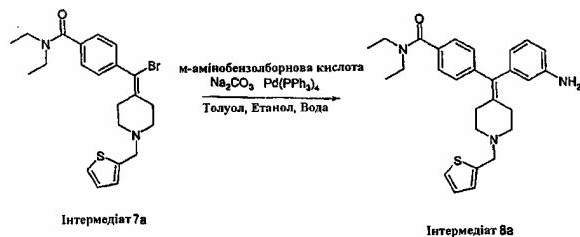
До розчину інтермедіату 5 (15,6г, 34,6ммоль) у дихлорметані (200мл) додають трифлуороцтову кислоту (30мл, 311ммоль). Розчин перемішують 16 годин при кімнатній температурі. Розчин тоді нейтралізують насиченим натрій гідрогенкарбонатом та водний шар екстрагують дихлорметаном (3x100мл) та поєднані органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують, отримуючи інтермедіат 6 як блідо-жовтий твердий продукт (12,05г, 99%).

Інтермедіат 7a: 4-(бром[1-(тіен-2-ілметил)піперидин-4-іліден]метил)-N,N-діетилбензамід



До розчину інтермедіату 6 (1,4г, 3,99ммоль) у 1,2-дихлоретані (30мл) додають 2-тіофен карбоксальдегід (746мкл, 7,99ммоль) та натрій триацетоксиборогідрид (1,694г, 7,99ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі під азотом. Після 18 годин реакційну суміш розбавляють дихлорметаном та промивають насиченим водним натрій гідрогенкарбонатом. Водний шар екстрагують двома порціями дихлорметану та поєднані органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Отриманий матеріал очищають флеш-хроматографією, елюючи сумішшю етилацетат/гексани (7:3), отримуючи інтермедіат 7a (1,702г, 95%) як густе безбарвне масло.

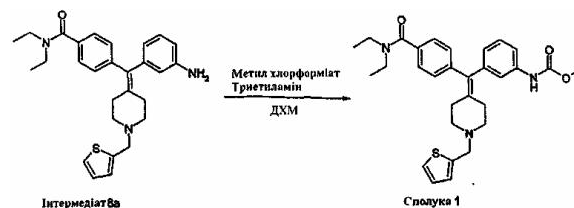
Інтермедіат 8a: 4-[(3-амінофеніл)[1-(тіен-2-ілметил)піперидин-4-іліден]метил]-N,N-діетилбензамід



До розчину інтермедіату 7a (1,702г, 3,81ммоль) у суміші of толуолу (40мл) та етанолу (8мл) додають m-амінобензолборонової кислоти моногідрат (0,886г, 5,71ммоль) та водний натрій карбонат (2M, 4,76мл, 9,52ммоль). Азот тоді продувають у розчин протягом 25 хвилин перед додаванням паладій тетракістрifenілфосфіну (0,439г, 0,38ммоль). Розчин гріють протягом 5 годин при 90°C, тоді охолоджують та додають насичений амоній хлорид (40мл) та етилацетат. Водний шар

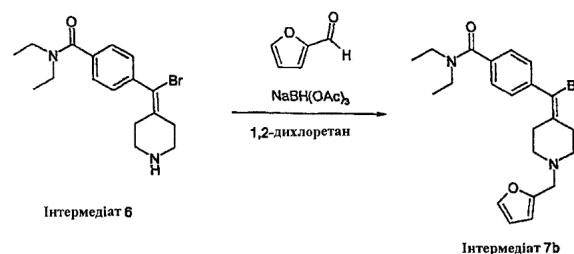
екстрагують двома порціями етилацетату та поєднані органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Утворений матеріал очищають флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 5% метанол у дихлорметані, отримуючи інтермедіат 8a як жовту піну (1,605г, 91%).

Сполука 1: [3-[[4-[(діетиламіно)карбоніл]феніл][1-(2-тієнілметил)-4-піперидиніліден]метил]феніл]карбамінова кислота, метиловий естер



До розчину інтермедіату 8a (465мг, 1,01ммоль) у дихлорметані (10мл) додають триетиламін (436мкл, 3,13ммоль), а потім метил хлорформіат (86мкл, 1,11ммоль). Розчин перемішують протягом однієї години та додають насичений натрій гідрогенкарбонат (10мл). Водний шар екстрагують двома порціями дихлорметану та поєднані органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Залишок очищають зворотно-фазовою хроматографією, елюючи сумішшю 10%-40% ацетонітрил у воді, що містить 0,1% трифлуороцтової кислоти. Продукт отримують як трифлуорацетат та ліофілізують, отримуючи сполуку 1 як безбарвний твердий продукт (70мг, 12% виходу). Чистота (ВЕРХ): >99% (215нм); >99% (254нм); >99% (280нм). виявлено: C, 57,56; H, 5,46; N, 6,35. C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Sx1,4ТФОКx0,4H<sub>2</sub>O має C, 57,55; H, 5,48; N, 6,14 %. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,09-1,17 (br s, 3H), 1,19-1,28 (br s, 3H), 2,68-2,76 (m, 6H), 3,23-3,30 (br s, 2H), 3,52-3,65 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 6,71-6,77 (m, 2H), 7,07-7,12 (m, 3H), 7,20-7,25 (m, 4H), 7,31 (d, J=8,58Гц, 2H), 7,44 (dd, J=5,2Гц, 1,09Гц, 1H).

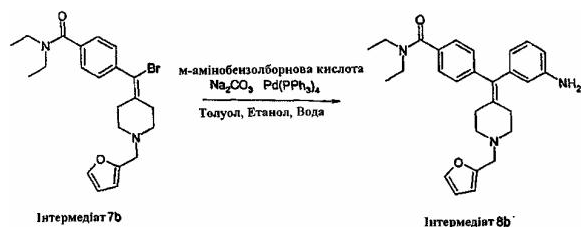
Інтермедіат 7b: 4-(бром[1-(2-фурилметил)піперидин-4-іліден]метил)-N,N-діетилбензамід



До розчину інтермедіату 6 (1,4г, 3,99ммоль) у 1,2-дихлоретані (30мл) додають 2-фуральдегід (62мкл, 7,99ммоль) та натрій триацетоксиборогідрид (1,694г, 7,99ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі під азотом. Після 18 годин реакційну суміш розбавляють дихлорметаном та промивають насиченим водним натрій гідрогенкарбонатом. Водний шар екстрагують двома порціями дихлорметану та поєднані органі-

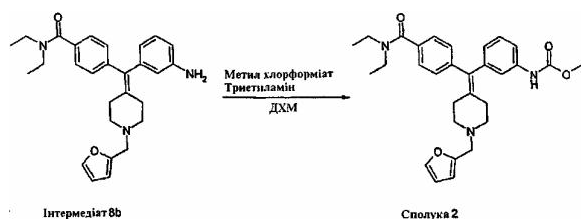
чні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Отриманий матеріал очищують флеш-хроматографією, елюючи сумішшю етилацетат/гексани (7:3), отримуючи інтермедіат 7b (1,503г, 87%) як біло-жовте масло.

Інтермедіат 8b: 4-((3-амінофеніл)[1-(2-фурилметил)піперидин-4-іліден]метил)-N,N-діетилбензамід



До розчину інтермедіату 7b (2,120г, 4,93ммоль) у суміші толуолу (50мл) та етанолу (10мл) додають м-амінобензолборонової кислоти моногідрат (1,145г, 7,39ммоль) та водний натрій карбонат (2М, 6,15мл, 12,31ммоль). Азот тоді продувають у розчин протягом 25 хвилин перед додаванням паладій тетракістрифенілфосфіну (0,569г, 0,49ммоль). Розчин гріють протягом 5 годин при 90°C тоді охолоджують та додають насичений амоній хлорид (40мл) та етилацетат. Водний шар екстрагують, двома порціями етилацетату та поєднані органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Отриманий матеріал очищують флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 5% метанол у дихлорметані, отримуючи інтермедіат 8b як жовту піну (1,967г, 90%).

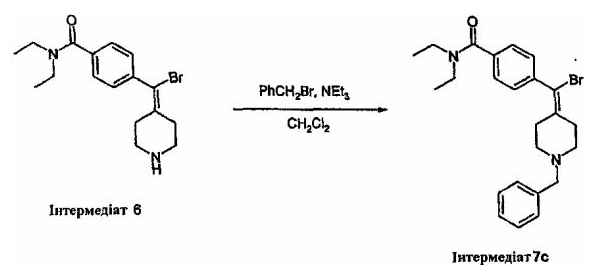
Сполука 2: [3-[[4-((діетиламіно)карбоніл)феніл][1-(2-фурилметил)-4-піперидиніліден]метил]феніл]-карбамінова кислота, метиловий естер



До розчину інтермедіату 8b (858мг, 1,93ммоль) у дихлорметані (12мл) додають триетиламін (836мкл, 5,98ммоль), а потім метил хлорформіат (164мкл, 2,12ммоль). Розчин перемішують протягом однієї години та додають насичений натрій гідрогенкарбонат (10мл). Водний шар екстрагують двома порціями дихлорметану та поєднані органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Залишок очищують зворотно-фазовою хроматографією, елюючи сумішшю 10%-40% ацетонітрил у воді, що містить 0,1% трифлуороцтової кислоти. Продукт знов очищують флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 1% амоній гідроксид/10% метанол у дихлорметані. Продукт розчиняють в діетиловому етері (20мл) та додають розчин HCl 1Мб діетиловому етері (3мл) та розчинник випарюють. Про-

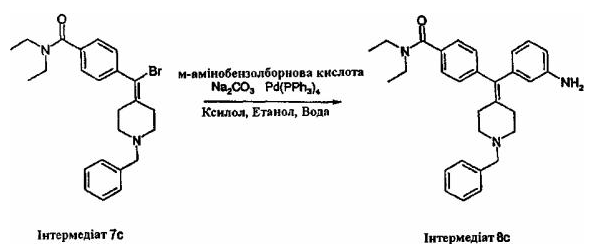
дукт, сполуку 2, отримують як відповідний гідрохлорид та як білий порошок (121мг; 12% виходу). Чистота (ВЕРХ): >99% (215нм); >99% (254нм); >99% (280нм). виявлено: C, 64,12; H, 6,74; N, 7,47. C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·x1,4HCl·x0,5H<sub>2</sub>O має C, 64,15; H, 6,71; N, 7,48 %. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,12-1,24 (m, 6H), 1,87 (br s, 2H), 2,68 (br s, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,00 (br s, 2H), 3,27 (br s, 2H), 3,45-3,60 (m, 4H), 4,29 (br s, 2H), 6,46 (br s, 1H), 6,80 (br s, 2H), 7,08 (br s, 2H), 7,14 (brs, m), 7,26 brs, 2H), 7,30 (brs, 2H), 7,51 (brs, 1H).

Інтермедіат 7c: 4-(бром-[1-фенілметил]піперидин-4-іліден]метил)-N,N-діетилбензамід



До розчину інтермедіату 6 (7,783, 22,2ммоль) у дихлорметані (160мл) додають триетиламін (9,3мл, 66,8ммоль) та бензилбромід (3,2мл, 26,9ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі під азотом. Після 24 годин реакційну суміш промивають водою та водний шар екстрагують дихлорметаном. Поєднані органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Отриманий матеріал очищують флеш-хроматографією, елюючи сумішшю етилацетат/гексани (7:3), отримуючи інтермедіат 7c (6,89г, 70%) як безбарвний твердий продукт.

Інтермедіат 8c: 4-((3-амінофеніл)[1-(фенілметил)піперидин-4-іліден]метил)-N,N-діетилбензамід

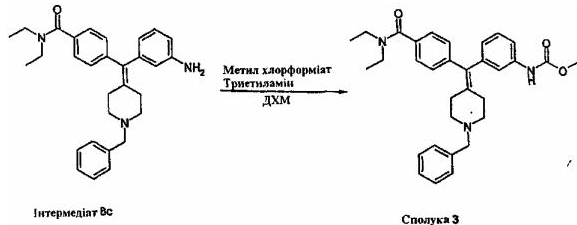


До розчину інтермедіату 7c (8,50г, 19,3ммоль) у суміші ксилолів (120мл) та етанолу (80мл) додають м-амінобензолборонової кислоти моногідрат (3,96г, 28,9ммоль) та водний натрій карбонат (2М, 29,0мл, 58ммоль). Азот тоді продувають у розчині протягом 25 хвилин перед додаванням паладій тетракістрифенілфосфіну (1,67г, 1,4ммоль). Розчин гріють протягом 18 годин при 90°C, тоді охолоджують та додають воду (60мл) та етилацетат. Водний шар екстрагують двома порціями етилацетату та поєднані органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Отриманий матеріал очищують флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 2%-4% мета-



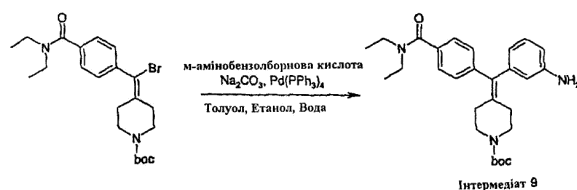
нол у дихлорметані, отримуючи інтермедіат 8с як оранжеву піну (8,14г,93%).

Сполука 3: [3-[[4-[(діетиламіно)карбоніл]феніл][1-(фенілметил)-4-піперидиніліден]метил]феніл]-карбамінова кислота, метиловий естер



До розчину інтермедіату 8с (400мг, 0,88ммоль) у тетрагідрофурані (10мл) додають триетиламін (135мл, 0,97ммоль), а потім метил хлорформіат (75мкл, 0,97ммоль). Розчин перемішують протягом однієї години та додають насичений натрій гідрогенкарбонат (10мл). Водний шар екстрагують двома порціями дихлорметану та поєднані органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Залишок очищають зворотно-фазовою хроматографією. Продукт отримують як відповідний трифлуорацетат як білий порошок (212мг; 38% виходу). Чистота (ВЕРХ): >99% (215нм); >99% (254нм); >99% (280нм). виявлено: С, 60,53; Н, 5,56; N, 6,30.  $C_{32}H_{37}N_3O_3 \cdot 1,6TFOCH_0,2H_2O$  має С, 60,60; Н, 5,63; N, 6,02%.  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,07-1,11 (m, 3H), 1,19-1,22 (m, 3H), 2,40-2,51 (m, 2H), 2,70-2,78 (m, 2H), 3,08-3,11 (m, 2H), 3,23-3,28 (m, 2H), 3,49-3,51 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 4,32 (s, 2H), 6,76-6,79 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 4H), 7,31-7,35 (m, 3H), 7,45-7,50 (m, 5H).

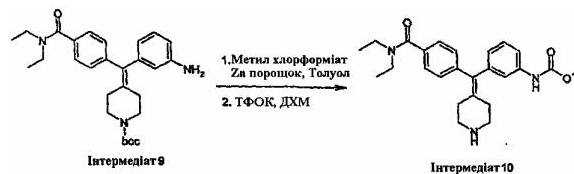
Інтермедіат 9: 4-[[3-аміноФеніл][4-[(діетиламіно)карбоніл]феніл]метил]-1-піперидинкарбонова кислота, 1,1-диметилетиловий естер



До колби, що містить інтермедіат 5 (5,94г, 13,2ммоль) додають толуол (130мл), етанол (25мл), 2,0М натрій карбонат (16мл, 32,4ммоль) та 3-амінобензолборонову кислоту (3,09г, 19,9ммоль). Розчин дегазують протягом 20 хвилин, а тоді додають паладій тетракістрифенілфосфін (1,53г, 1,32ммоль). Реакційну суміш гріють при 90°C протягом ночі під азотом. Реакційну суміш концентрують та залишок розбавляють етилацетатом. Розчин промивають двома порціями розсолу та органічний шар сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 3% метанолу у дихлорметані, отримуючи інтермедіат 9 як безбарвний твердий продукт (6,12г, 97%). (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,08-1,18 (m, 3H),

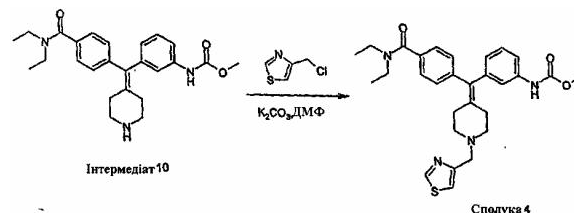
1,18-1,28 (m, 3H), 2,27-2,36 (m, 4H), 3,23-3,34 (m, 2H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,49-3,58 (m, 2H), 3,60-3,66 (m, 2H), 6,38-6,41 (m, 1H), 6,50-6,59 (m, 2H), 7,08 (t,  $J=7,60$ Гц, 1H), 7,14 (d,  $J=8,32$ Гц, 2H), 7,30 (d,  $J=8,17$ Гц, 2H).

Інтермедіат 10: метил 3-[[4-[(діетиламіно)карбоніл]феніл](піперидин-4-іліден)метил]фенілкарбамат



Метил хлорформіат (0,22мл, 2,89ммоль) та порошок цинку (0,190г, 2,89ммоль) перемішують разом у сухому толуолі (10мл) протягом 10 хвилин. Розчин інтермедіату 9 (1,34г, 2,89ммоль) у толуолі (20мл) канюлюють у реакційну суміш. Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі під азотом. Розчин розбавляють дихлорметаном та промивають насиченим водним натрій гідрогенкарбонатом. Водний шар екстрагують двома порціями дихлорметану та поєднані органічні екстракти промивають одною порцією розсолу, сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 0%-50% етилацетату у гексанах. Матеріал розчиняють у дихлорметані (50мл) та додають трифлуороцтову кислоту (5мл). Реакційну суміш перемішують протягом 18 годин при кімнатній температурі. Насичений водний натрій гідрогенкарбонат повільно додають та тоді фази розділяють. Водний шар екстрагують двома порціями дихлорметану. Поєднані органічні екстракти промивають одною порцією розсолу, а тоді сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують, отримуючи інтермедіат 10 як безбарвний твердий продукт (0,908г, 75%).  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,09-1,17 (m, 3H), 1,20-1,28 (m, 3H), 2,43-2,53 (m, 4H), 2,99-3,09 (m, 4H), 3,23-3,34 (m, 2H), 3,49-3,59 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 6,77-6,80 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 3H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 3H).

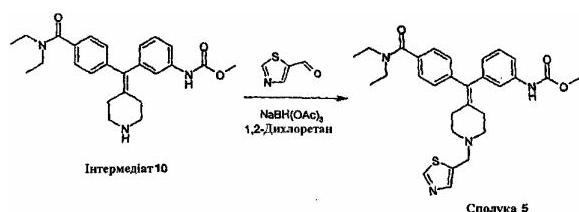
Сполука 4: метил 3-[[4-[(діетиламіно)карбоніл]феніл][1-(1,3-тіазол-4-іліметил)піперидин-4-іліден]метил]фенілкарбамат



До розчину інтермедіату 10 (0,284г, 0,944ммоль) у сухому ДМФ (8мл) додають калій карбонат (0,186г, 1,35ммоль) та 4-хлорметилтіазол гідрохлорид (0,229г, 1,35ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 2 діб при кімнатній температурі під азотом. Реакційну суміш концентрують та залишок розбавляють дихлорметаном та про-

мивають насиченим водним натрій гідрогенкарбонатом. Водний шар екстрагують двома порціями дихлорметану та поєднані органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Залишок очищають зворотно-фазовою хроматографією, елюючи сумішшю 10%-45% ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% трифлуороцтової кислоти. Продукт отримують як трифлуорацетат та ліофілізують, отримуючи сполуку 4 (0,183г, 41%) як безбарвний твердий продукт. Чистота (ВЕРХ): >99% (215нм); >99% (254нм); >99% (280 нм).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,13 (brt,  $J=6,83\text{Гц}$ , 3H), 1,25 (br t,  $J=7,03\text{Гц}$ , 3H), 2,90-2,97 (m, 4H), 3,27-3,35 (m, 2H), 3,49-3,58 (m, 6H), 3,0-3,73 (m, 3H), 4,87 (s, 2H), 6,83-6,87 (m, III), 7,24-7,32 (m, 4H), 7,38 (d,  $J=8,20\text{Гц}$ , 2H), 7,41-7,44 (m, 1H), 8,31 (d,  $J=2,15\text{Гц}$ , 1H), 9,19 (d,  $J=1,76\text{Гц}$ , 1H).

Сполука 5: метил 3-((4-(діетиламіно)карбоніл)феніл)[1,3-тіазол-5-ілметил]піперидин-4-іліден]метил}фенілкарбамат



До розчину інтермедіату 10 (0,250г, 0,593ммоль) у 1,2-дихлоретані (15мл) додають тіазол-5-карбоксальдегід (0,107г, 0,949ммоль) та натрій триацетоксиборогідрид (0,214г, 1,01ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 2 діб при кімнатній температурі під азотом. Суміш розбавляють дихлорметаном та промивають насиченим водним натрій гідрогенкарбонатом. Водний шар екстрагують двома порціями дихлорметану та поєднані органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Залишок очищають зворотно-фазовою хроматографією, елюючи сумішшю 10%-45% ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% трифлуороцтової кислоти. Продукт отримують як трифлуорацетат та ліофілізують, отримуючи сполуку 5 (0,191г, 51%) як безбарвний твердий продукт. Чистота (ВЕРХ): >99% (215нм); >99% (254нм); >99% (280нм).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,12 (br t,  $J=6,64\text{Гц}$ , 3H), 1,24 (brt,  $J=7,03\text{Гц}$ , 3H), 2,52-2,85 (m, 4H), 3,25-3,34 (m, 4H), 3,48-3,58 (m, 4H), 3,69-3,73 (m, 3H), 4,73 (s, 2H), 6,78-6,83 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 4H), 7,36 (d,  $J=8,40\text{Гц}$ , 2H), 7,38-7,42 (m, 1H), 8,08-8,10 (m, 1H), 9,18-9,21 (m, 1H).