



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86013** (13) **C2**

(51) МПК (2009)

A61P 1/00**A61P 9/00****A61P 11/00****A61P 13/10** (2006.01)**A61P 25/00****A61P 35/00****A61P 37/08** (2006.01)**C07C 271/12** (2006.01)**C07C 271/14** (2006.01)**C07C 271/16** (2006.01)**C07C 271/18** (2006.01)**C07C 271/20** (2006.01)**C07D 213/40** (2006.01)**C07D 215/12** (2006.01)**C07D 217/18** (2006.01)**C07D 241/12** (2006.01)**C07D 261/08** (2006.01)**C07D 285/06** (2006.01)**C07D 307/91** (2006.01)**C07D 333/20** (2006.01)**C07D 333/58** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ АРИЛАЛКІЛКАРБАМАТИВ, ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ В ЛІКУВАННІ

1

2

(21) a200508210

(22) 22.01.2004

(24) 25.03.2009

(86) PCT/FR2004/000139, 22.01.2004

(31) 03/00704

(32) 23.01.2003

(33) FR

(46) 25.03.2009, Бюл.№ 6, 2009 р.

(72) АБУАБДЕЛЛА АХМЕД, АЛЬМАРІО ГАРСІЯ
АНТОНІО, ХОРНАРТ КРИСТІАН, РАВЕ АНТУАН

(73) САНОФІ-АВЕНТИС

(56) Chemical Abstract, vol. 73, no. 3, 07-20-1970

WO 02/087597; 07/11/2002

US 6462054; 08.10.2002

WO 03/065989; 14.08.2003

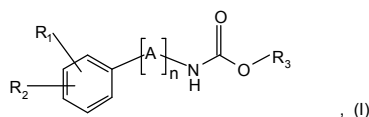
FR 02/10707; 29.08.2002

US 2954395; 27.09.1960

US 3600427; 17.08.1971

WO 02/087569; 07.11.2002

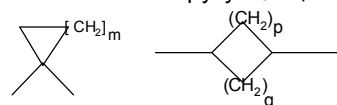
(57) 1. Сполука формулі (I):



в якій

n являє собою ціле число від 1 до 7;

A вибирається з однієї чи кількох груп X, Y і/або Z;

X являє собою групу C₁₋₁₂-алкілену, необов'язково, заміщену однією чи кількома групами C₁₋₁₂-алкілу, C₃₋₇-циклоалкілу чи C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілену;Y являє собою або групу C₂-алкенілену, необов'язково, заміщену однією чи кількома групами C₁₋₁₂-алкілу, C₃₋₇-циклоалкілу чи C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілену; або групу C₂-алкінілену;Z являє собою групу C₃₋₇-циклоалкілу формули:

m являє собою ціле число від 1 до 5;

(13) **C2**(11) **86013**(19) **UA**

p і q означають цілі числа і визначаються такими, щоб $p + q$ було числом від 1 до 5;

R_1 являє собою атом водню, галогену чи групу гідрокси, ціано, нітро, C_{1-4} -алкіл, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -тіоалкіл, C_{1-4} -фторалкіл, C_{1-4} -фторалкокси або C_{1-4} -фтортіоалкіл;

R_2 являє собою атом водню, галогену або групу ціано, нітро, гідрокси, C_{1-4} -алкіл, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -тіоалкіл, C_{1-4} -фторалкіл, C_{1-4} -фторалкокси, C_{1-4} -фтортіоалкіл, або

групу, що вибирається, зокрема, з фенілу, нафтілу, біфенілу, фенілетиленілу, нафтілетиленілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, триазинілу, інданілу, інденілу, хінолінілу, ізохінолінілу, хіназолінілу, хіноксалінілу, фталазинілу, цинолінілу, тієнілу, фуранілу, піролілу, імідазолілу, піразолілу, оксазолілу, тіазолілу, ізоксазолілу, ізо-тіазолілу, тіадіазолілу, оксадіазолілу, триазолілу, фенілімідазолілу, бензотієнілу, бензофуранілу, дибензофуранілу, бензімідазолілу, бензотриазолілу, індолілу, ізоіндолілу, індазолілу, бензоксазолілу, бензізоксазолілу, бензотіазолілу, бензізотіазолілу, дигідроіндолілу, піролопиридинілу, фуropіридинілу, тієнопіридинілу, імідазопіридинілу, оксазоліпиридинілу, тіазолопиридинілу, піразолопиридинілу, ізоксазоліпиридинілу, ізотіазолопиридинілу, тетрагідрохінолінілу, тетрагідроізохінолінілу, фенілокси, фенілтїо, фенілсульфонілу, бензоїлу, бензилокси, фенілетокси, фенілпропокси, нафтілокси, нафтілметокси, нафтілетокси, нафтілпропокси, хінолеїнокси, ізохінолеїнокси, і, необов'язково, заміщену одним або кількома замісниками, які вибирають з атома галогену або груп ціано, нітро, C_{1-4} -алкіл, гідрокси, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -тіоалкіл, C_{1-4} -фторалкіл, C_{1-3} -фторалкокси, C_{1-3} -фтортіоалкіл, фенілокси, бензилокси, піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, NR_6R_7 , $NHCOR_6$, COR_6 , CO_2R_6 , SO_2R_6 , $-O-(C_{1-3}$ -алкілен)-O-, 4-піперазиніл, необов'язково, заміщених C_{1-3} -алкілом або бензилом;

R_6 і R_7 означають, незалежно один від одного, групу C_{1-3} -алкіл, феніл; і

R_3 являє собою групу з загальною формулою CHR_4CONHR_5 , в якій

R_4 являє собою атом водню або групу C_{1-3} -алкіл, і

R_5 являє собою атом водню або групу C_{1-3} -алкіл, C_{3-5} -циклоалкіл, C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілен, у вигляді основи, кислотнo-адитивної солі, гідрату або сольвату;

за винятком 2-аміно-2-оксоетилу бензилкарбама-ту.

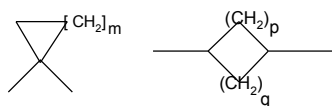
2. Сполука формули (I) за п.1, яка **відрізняється** тим, що:

n являє собою ціле число від 1 до 7;

A вибирається з однієї чи кількох груп X , Y і/або Z ; X являє собою групу C_{1-2} -алкілену, необов'язково, заміщену однією чи кількома групами C_{1-12} -алкілу, C_{3-7} -циклоалкілу чи C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілену;

Y являє собою або групу C_2 -алкенілену, необов'язково, заміщену однією чи кількома групами C_{1-12} -алкілу, C_{3-7} -циклоалкілу чи C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілену; або групу C_2 -алкінілену;

Z являє собою групу C_{3-7} -циклоалкілу формули:



m являє собою ціле число від 1 до 5;

p і q означають цілі числа і визначаються такими, щоб $p + q$ було числом від 1 до 5;

R_1 являє собою атом водню або атом галогену або групу гідрокси, ціано, нітро, C_{1-4} -алкіл, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -тіоалкіл, C_{1-4} -фторалкіл, C_{1-4} -фторалкокси, C_{1-4} -фтортіоалкіл;

R_2 являє собою атом водню або галогену або групу ціано, нітро, гідрокси, C_{1-4} -алкіл, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -тіоалкіл, C_{1-4} -фторалкіл, C_{1-4} -фторалкокси, C_{1-4} -фтортіоалкіл, або

групу, що вибирається, зокрема, з фенілу, нафтілу, біфенілу, фенілетиленілу, нафтілетиленілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, триазинілу, інданілу, інденілу, хінолінілу, ізохінолінілу, хіназолінілу, хіноксалінілу, фталазинілу, цинолінілу, тієнілу, фуранілу, піролілу, імідазолілу, піразолілу, оксазолілу, тіазолілу, ізоксазолілу, ізо-тіазолілу, тіадіазолілу, оксадіазолілу, триазолілу, фенілімідазолілу, бензотієнілу, бензофуранілу, дибензофуранілу, бензімідазолілу, бензотриазолілу, індолілу, ізоіндолілу, індазолілу, бензоксазолілу, бензізоксазолілу, бензотіазолілу, бензізотіазолілу, дигідроіндолілу, піролопиридинілу, фуropіридинілу, тієнопіридинілу, імідазопіридинілу, оксазоліпиридинілу, тіазолопиридинілу, піразолопиридинілу, ізоксазоліпиридинілу, ізотіазолопиридинілу, тетрагідрохінолінілу, тетрагідроізохінолінілу, фенілокси, фенілтїо, фенілсульфонілу, бензоїлу, бензилокси, фенілетокси, фенілпропокси, нафтілокси, нафтілметокси, нафтілетокси, нафтілпропокси, хінолеїнокси, ізохінолеїнокси, і, необов'язково, заміщена одним або кількома замісниками, які вибираються з атома галогену і груп ціано, нітро, C_{1-4} -алкіл, гідрокси, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -тіоалкіл, C_{1-3} -фторалкіл, C_{1-3} -фторалкокси, C_{1-3} -фтортіоалкіл, фенілокси, бензилокси, піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, NR_6R_7 , $NHCOR_6$, COR_6 , CO_2R_6 , SO_2R_6 , $-O-(C_{1-3}$ -алкілен)-O-, 4-піперазиніл, необов'язково, заміщених C_{1-3} -алкілом або бензилом;

R_6 і R_7 означають, незалежно один від одного, групу C_{1-3} -алкілу, феніл; і

R_3 являє собою групу з загальною формулою CHR_4CONHR_5 , в якій

R_4 являє собою атом водню або групу C_{1-3} -алкіл, і

R_5 являє собою атом водню або групу C_{1-3} -алкіл, C_{3-5} -циклоалкіл, C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілен; за умови, що, якщо R_1 і R_2 означають атом водню і A є групою X , причому X -метилен, то n не дорівнює 1;

у вигляді лужної, кислотнo-адитивної солі, гідрату або сольвату.

3. Сполука формули (I) за п.1 або 2, яка **відрізняється** тим, що:

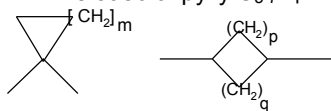
якщо n дорівнює 1:

A вибирається з однієї чи кількох груп X , Y і/або Z ; X являє собою групу C_{1-2} -алкілену, необов'язково, заміщену однією чи кількома групами C_{1-12} -алкілу, C_{3-7} -циклоалкілу чи C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілену;

Y являє собою або групу C_2 -алкенілену, необов'язково, заміщену однією чи кількома групами C_{1-12} -алкілу, C_{3-7} -циклоалкілу чи C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілену; або групу C_2 -алкінілену;

Z являє собою групу C_{3-7} -циклоалкілу формули:

Y являє собою або групу С₂-алкенілену, необов'язково, заміщену однією чи кількома групами С₁₋₁₂-алкілу, С₃₋₇-циклоалкілу чи С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₆-алкілену; або групу С₂-алкінілену;
Z являє собою групу С₃₋₇-циклоалкілу формули:



m являє собою ціле число від 1 до 5;

p і q означають цілі числа і визначаються такими, щоб p + q було числом від 1 до 5;

R₁ являє собою атом водню або атом галогену чи групу гідрокси, ціано, нітро, С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-тіоалкіл, С₁₋₄-фторалкіл, С₁₋₄-фторалкокси, С₁₋₄-фтортіоалкіл;

R₂ являє собою атом галогену або групу ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-тіоалкіл, С₁₋₄-фторалкіл, С₁₋₄-фторалкокси, С₁₋₄-фтортіоалкіл, або

групу, що вибирається, зокрема, з фенілу, нафтилу, біфенілу, фенілетиленілу, нафтилетиленілу, піридинілу, примідинілу, піразинілу, піридазинілу, триазинілу, інданілу, інденілу, хінолінілу, ізохінолінілу, хіназолінілу, хіноксалінілу, фталазинілу, цинолінілу, тієнілу, фуранілу, піролілу, імідазолілу, піразолілу, оксазолілу, тіазолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, оксадіазолілу, триазолілу, фенілімідазолілу, бензотієнілу, бензофуранілу, дибензофуранілу, бензімідазолілу, бензотриазолілу, індолілу, ізоіндолілу, індазолілу, бензоксазолілу, бензізоксазолілу, бензотіазолілу, бензізотіазолілу, дигідроіндолілу, піролопіридинілу, фуropyridинілу, тієнопіридинілу, імідазопіридинілу, оксазопіридинілу, тіазопіридинілу, піразопіридинілу, ізоксазопіридинілу, ізотіазопіридинілу, тетрагідрохінолінілу, тетрагідрізокхінолінілу, фенілокси, фенілітіо, фенілсульфонілу, бензоїлу, бензилокси, фенілетокси, фенілпропокси, нафтилокси, нафтилметокси, нафтилтокси, нафтилпропокси, хінолеїнокси, ізокхінолеїнокси, і, необов'язково, заміщена одним або кількома замісниками, що вибираються з атома галогену, групи ціано, нітро, С₁₋₄-алкіл, гідрокси, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-тіоалкіл, С₁₋₃-фторалкіл, С₁₋₃-фторалкокси, С₁₋₃-фтортіоалкіл, фенілокси, бензилокси, піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, NR₆R₇, NHCOR₆, COR₆, CO₂R₆, SO₂R₆, -O-(С₁₋₃-алкілен)-O-, 4-піперазиніл, необов'язково, заміщених С₁₋₃-алкілом або бензилом;

R₆ і R₇ означають, незалежно один від одного, групу С₁₋₃-алкілу, феніл; і

R₃ являє собою групу з загальною формулою CHR₄CONHR₅, в якій

R₄ являє собою атом водню або групу С₁₋₃-алкіл,

і R₅ являє собою атом водню або групу С₁₋₃-алкіл, С₃₋₅-циклоалкіл, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₆-алкілен; якщо n означає ціле число від 2 до 7:

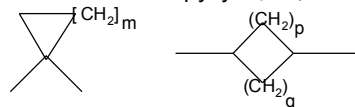
A вибирається з однієї чи кількох груп X, Y і/або Z;

X являє собою групу С₁₋₂-алкілену, необов'язково, заміщену однією чи кількома групами С₁₋₁₂-алкілу, С₃₋₇-циклоалкілу чи С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₆-алкілену;

Y являє собою або групу С₂-алкенілену, необов'язково, заміщену однією чи кількома групами

С₁₋₁₂-алкілу, С₃₋₇-циклоалкілу чи С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₆-алкілену; або групу С₂-алкінілену;

Z являє собою групу С₃₋₇-циклоалкілу формули:



m являє собою ціле число від 1 до 5;

p і q означають цілі числа і визначаються такими, щоб p + q було числом від 1 до 5;

R₁ являє собою атом водню або атом галогену чи групу гідрокси, ціано, нітро, С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-тіоалкіл, С₁₋₄-фторалкіл, С₁₋₄-фторалкокси, С₁₋₄-фтортіоалкіл;

R₂ являє собою атом водню або галогену або групу ціано, нітро, гідрокси, С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-тіоалкіл, С₁₋₄-фторалкіл, С₁₋₄-фторалкокси, С₁₋₄-фтортіоалкіл, або

групу, що вибирається, зокрема, з фенілу, нафтилу, біфенілу, фенілетиленілу, нафтилетиленілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, триазинілу, інданілу, інденілу, хінолінілу, ізохінолінілу, хіназолінілу, хіноксалінілу, фталазинілу, цинолінілу, тієнілу, фуранілу, піролілу, імідазолілу, піразолілу, оксазолілу, тіазолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, оксадіазолілу, триазолілу, фенілімідазолілу, бензотієнілу, бензофуранілу, дибензофуранілу, бензімідазолілу, бензотриазолілу, індолілу, ізоіндолілу, індазолілу, бензоксазолілу, бензізоксазолілу, бензотіазолілу, бензізотіазолілу, дигідроіндолілу, піролопіридинілу, фуropyridинілу, тієнопіридинілу, імідазопіридинілу, оксазопіридинілу, тіазопіридинілу, піразопіридинілу, ізоксазопіридинілу, ізотіазопіридинілу, тетрагідрохінолінілу,

тетрагідрізокхінолінілу, фенілокси, фенілітіо, фенілсульфонілу, бензоїлу, бензилокси, фенілетокси, фенілпропокси, нафтилокси, нафтилметокси, нафтилтокси, нафтилпропокси, хінолеїнокси, ізокхінолеїнокси, і, необов'язково, заміщену одним або кількома замісниками, що вибираються з атома галогену, групи ціано, нітро, С₁₋₄-алкіл, гідрокси, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-тіоалкіл, С₁₋₃-фторалкіл, С₁₋₃-фторалкокси, С₁₋₃-фтортіоалкіл, фенілокси, бензилокси, піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, NR₆R₇, NHCOR₆, COR₆, CO₂R₆, SO₂R₆, -O-(С₁₋₃-алкілен)-O-, 4-піперазиніл, необов'язково, заміщених С₁₋₃-алкілом або бензилом;

R₆ і R₇ означають, незалежно один від одного, групу С₁₋₃-алкілу, феніл; і

R₃ являє собою групу з загальною формулою CHR₄CONHR₅, в якій

R₄ являє собою атом водню або групу С₁₋₃-алкіл,

і R₅ являє собою атом водню або групу С₁₋₃-алкіл, С₃₋₅-циклоалкіл, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₆-алкілен;

у вигляді лужної, кислотної-адитивної солі, гідрату або сольвату.

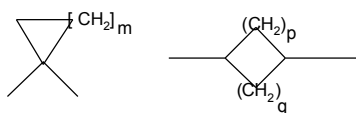
4. Сполука формули (I) за одним з пп.1-3, яка **відрізняється** тим, що:

n означає ціле число від 1 до 5;

A вибирається з однієї чи кількох груп X, Y і/або Z;

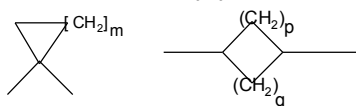
X являє собою групу С₁₋₂-алкілену, необов'язково, заміщену однією чи кількома групами С₁₋₃-алкілу;

Z означає групу С₃₋₇-циклоалкілу формули:



m означає ціле число від 1 до 5,
 p і q означають цілі числа і визначаються такими,
 щоб $p + q$ було числом від 1 до 5;
 R_1 являє собою водень або галоген, або групу C_{1-4} -алкокси;
 R_2 означає атом водню, галогену або групу гідрокси, C_{1-4} -алкіл, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -фторалкіл, C_{1-4} -фторалкокси, або групу, що вибирається, зокрема, з фенілу, нафтилу, біфенілу, фенілетиленілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, хінолінілу, ізохінолінілу, тієнілу, фуранілу, ізоксазолілу, тіадіазолілу, фенілімідазолілу, бензотієнілу, дибензофуранілу, бензімідазолілу, піролопіридинілу, фенілокси, фенілсульфонілу, бензоїлу, бензилокси або фенілпропокси, і, необов'язково, заміщену одним чи кількома замісниками, що вибираються з атома галогену, групи ціано, нітро, C_{1-4} -алкіл, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -тіоалкіл, C_{1-3} -фторалкіл, C_{1-3} -фторалкокси, фенілокси, бензилокси, NR_6R_7 , $NHCOR_6$, COR_6 , CO_2R_6 , SO_2R_6 , $-O-(C_{1-3}$ -алкілен)- $O-$;
 R_6 і R_7 означають, незалежно один від одного, групу C_{1-3} -алкілу;
 R_3 являє собою групу з загальною формулою CHR_4CONHR_5 , в якій
 R_4 являє собою атом водню або групу C_{1-3} -алкіл, і R_5 являє собою атом водню або групу C_{1-3} -алкіл, C_{3-5} -циклоалкіл, C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілен; у вигляді основи, кислотно-адитивної солі, гідрату або сольвату.
 5. Сполука формули (I) за одним з пп.1-4, яка **відрізняється** тим, що:

n означає ціле число від 1 до 5;
 А вибирається з однієї або кількох груп X і/або Z;
 X являє собою групу C_{1-2} -алкілену, необов'язково, заміщену однією або кількома групами C_{1-3} -алкілу;
 Z являє собою групу C_{3-7} -циклоалкілу формули:



m являє собою ціле число від 1 до 5;
 p і q означають цілі числа і визначаються такими,
 щоб $p + q$ було числом від 1 до 5;
 R_1 являє собою водень або галоген, або групу C_{1-4} -алкокси;
 R_2 являє собою атом водню або хлору, броду або фтору або групу гідрокси, метил, метокси, трифторметил або трифторметокси, або групу, що вибирається, зокрема, з фенілу, нафтилу, біфенілу, фенілетиленілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, хінолінілу, ізохінолінілу, тієнілу, фуранілу, ізоксазолілу, тіадіазолілу, фенілімідазолілу, бензотієнілу, дибензофуранілу, бензімідазолілу, піролопіридинілу, фенілокси, фенілсульфонілу, бензоїлу, бензилокси або фенілпропокси, і, необов'язково, заміщену одним або кількома замісниками, що вибираються з хлору або фтору або груп, групи ціано, нітро, метил, етил, ізопропіл, бутіл, трет-бутіл, метокси, етокси, тіометил, трифторме-

тил, трифторметокси, фенілокси, бензилокси, NR_6R_7 , $NHCOR_6$, COR_6 , CO_2R_6 , SO_2R_6 , $-O-(CH_2)-O-$; R_6 і R_7 означають, незалежно один від одного, групу C_{1-3} -алкілу;

R_3 являє собою групу з загальною формулою CHR_4CONHR_5 , в якій

R_4 являє собою атом водню або групу C_{1-3} -алкіл, і R_5 являє собою атом водню або групу C_{1-3} -алкіл, C_{3-5} -циклоалкіл, C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілен; у вигляді основи, кислотно-адитивної солі, гідрату або сольвату.

6. Сполука формули (I) за одним із пп.1-5, яка **відрізняється** тим, що:

n означає ціле число від 5 до 7;

А являє собою групу C_{1-2} -алкілену;

R_1 являє собою водень або галоген;

R_2 являє собою групу, що вибирається з фенілу, нафтилу, фенілокси, фенілсульфонілу, бензилокси, піридинілу, хінолінілу, ізохінолінілу, фенілімідазолу або піролопіридинілу, і, необов'язково, заміщену одним або кількома замісниками, що вибираються з атома галогену, групи ціано, C_{1-4} -алкіл, C_{1-4} -алкокси, C_{1-3} -фторалкіл, C_{1-3} -фторалкокси;

R_3 являє собою групу з загальною формулою CHR_4CONHR_5 , в якій

R_4 являє собою водень і R_5 являє собою атом водню або групу C_{1-3} -алкіл, C_{3-5} -циклоалкіл, C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілен;

у вигляді основи, кислотно-адитивної солі, гідрату або сольвату.

7. Спосіб формули (I) пунктом 6, яка **відрізняється** тим, що:

n являє собою ціле число від 1 до 5;

А являє собою групу C_{1-2} -алкілену;

R_1 являє собою водень або галоген;

R_2 являє собою групу, що вибирається з фенілу, нафтилу, фенілокси, фенілсульфонілу, бензилокси, піридинілу, хінолінілу, ізохінолінілу, фенілімідазолу або піролопіридинілу, і, необов'язково, заміщену одним або кількома замісниками, що вибираються з хлору або фтору, групи ціано, метил, метокси, трифторметил, трифторметокси;

R_3 являє собою групу з загальною формулою CHR_4CONHR_5 , в якій

R_4 являє собою водень і R_5 являє собою атом водню або групу C_{1-3} -алкіл, C_{3-5} -циклоалкіл, C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілен;

у вигляді основи, кислотно-адитивної солі, гідрату або сольвату.

8. Сполука формули (I) за одним із пп.1 і 7, яка **відрізняється** тим, що:

n являє собою ціле число від 5 до 7;

А являє собою групу C_{1-2} -алкілену;

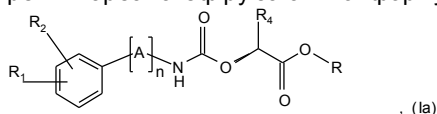
R_1 і R_2 означають, незалежно один від одного, атом водню або атом галогену, або групу ціано, гідрокси, C_{1-4} -алкіл, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -фторалкіл, C_{1-4} -фторалкокси;

R_3 являє собою групу з загальною формулою CHR_4CONHR_5 , в якій

R_4 являє собою водень і R_5 являє собою атом водню або групу C_{1-3} -алкіл, C_{3-5} -циклоалкіл, C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілен;

у вигляді основи, кислотно-адитивної солі, гідрату або сольвату.

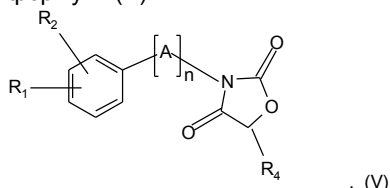
9. Спосіб отримання сполуки формули (I) за будь-яким з пп.1-8, в якому здійснюють стадію перетворення карбаматефіру загальної формули (Ia)



в якій A, n, R₁, R₂ і R₄ є такими, як визначено в формулі (I) за п.1, а R являє собою метильну або етильну групу,

амінолізом з використанням аміну з загальною формулою R₅NH₂, в якій R₅ є таким, як визначено в формулі (I) за п.1.

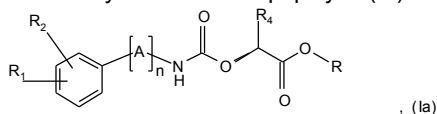
10. Спосіб отримання сполуки формули (I) за будь-яким з пп.1-8, в якому здійснюють стадію перетворення похідного оксазолідиндикетону загальної формули (V)



в якій A, n, R₁, R₂ і R₄ є такими, як визначені в формулі (I) за п.1,

амінолізом з використанням аміну з загальної формули R₅NH₂, в якій R₅ є таким, як визначено в формулі (I) за п.1.

11. Сполука загальної формули (Ia):

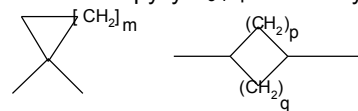


в якій

n означає ціле число від 1 до 7;

A вибирається з однієї чи кількох груп X, Y і/або Z;
X являє собою групу C₁₋₂-алкілену, необов'язково, заміщену однією чи кількома групами C₁₋₁₂-алкілу, C₃₋₇-циклоалкілу або C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілену;
Y означає або групу C₂-алкенілену, необов'язково, заміщену однією чи кількома групами C₁₋₁₂-алкілу, C₃₋₇-циклоалкілу або C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілену;
або групу C₂-алкінілену;

Z означає групу C₃₋₇-циклоалкілу формули:



m означає ціле число від 1 до 5;

p і q означають цілі числа і визначаються такими, щоб p + q було числом від 1 до 5;

R₁ являє собою атом водню або атом галогену або групу гідрокси, ціано, нітро, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-тіоалкіл, C₁₋₄-фторалкіл, C₁₋₄-фторалкокси, C₁₋₄-фтортіоалкіл;

R₂ являє собою водень або атом галогену або групу ціано, нітро, гідрокси, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-тіоалкіл, C₁₋₄-фторалкіл, C₁₋₄-фторалкокси, C₁₋₄-фтортіоалкіл, або

групу, що вибирається з фенілу, нафтилу, біфенілу, фенілетиленілу, нафтілетиленілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, триазинілу, інданілу, інденілу, хіноліну, ізохінолінілу, хіназолінілу, хіноксалінілу, фталазинілу, цинолінілу, тіе-

нілу, фуранілу, піролілу, імідазолілу, піразолілу, оксазолілу, тіазолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, оксадіазолілу, триазолілу, фенілімідазолілу, бензотієнілу, бензофуранілу, дибензофуранілу, бензімідазолілу, бензотриазолілу, індолілу, ізоіндолілу, індазолілу, бензоксазолілу, бензізоксазолілу, бензотіазолілу, бензізотіазолілу, дигідроіндолілу, піролопіридинілу, фуропіридинілу, тієнопіридинілу, імідазопіридинілу, оксазопіридинілу, тіазопіридинілу, піразопіридинілу, ізоксазопіридинілу, ізотіазопіридинілу, тетрагідрохінолінілу, тетрагідроізохінолінілу, фенілокси, фенілтїо, фенілсульфонілу, бензоїлу, бензилокси, фенілетокси, фенілпропокси, нафтілокси, нафтілметокси, нафтілетокси, нафтілпропокси, хінолеїнокси, ізохінолеїнокси, і, необов'язково, заміщену одним або кількома замісниками, що вибираються з атома галогену, групи ціано, нітро, C₁₋₄-алкіл, гідрокси, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-тіоалкіл, C₁₋₃-фторалкіл, C₁₋₃-фторалкокси, C₁₋₃-фтортіоалкіл, фенілокси, бензилокси, піперидинілу, піролідинілу, морфолінілу, NR₆R₇, NHCOR₆, COR₆, CO₂R₆, SO₂R₆, -O-(C₁₋₃-алкілен)-O-, 4-піперазинілу, необов'язково, заміщених C₁₋₃-алкілом або бензилом;

R₆ і R₇ означають, незалежно один від одного, групу C₁₋₃-алкілу, феніл;

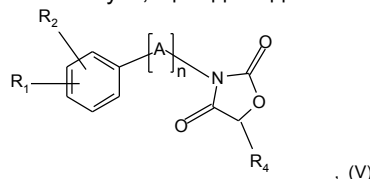
R₄ являє собою атом водню або групу C₁₋₃-алкіл;

і R являє собою метильну або етильну групу, за виключенням

2-етоксі-2-

оксоетилбензилкарбамату.

12. Сполука, що відповідає загальній формулі (V):

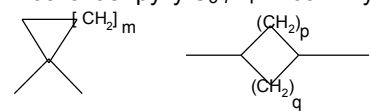


в якій

n означає ціле число від 1 до 7;

A вибирається з однієї чи кількох груп X, Y і/або Z;
X являє собою групу C₁₋₂-алкілену, необов'язково, заміщену однією чи кількома групами C₁₋₁₂-алкілу, C₃₋₇-циклоалкілу або C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілену;
Y означає або групу C₂-алкенілену, необов'язково, заміщену однією чи кількома групами C₁₋₁₂-алкілу, C₃₋₇-циклоалкілу або C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілену;
або групу C₂-алкінілену;

Z означає групу C₃₋₇-циклоалкілу формули:



m означає ціле число від 1 до 5;

p і q означають цілі числа і визначаються такими, щоб p + q було числом від 1 до 5;

R₁ являє собою водень або атом галогену або групу гідрокси, ціано, нітро, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-тіоалкіл, C₁₋₄-фторалкіл, C₁₋₄-фторалкокси, C₁₋₄-фтортіоалкіл;

R₂ означає атом водню, бром, йод або фтор або

групу ціано, нітро, гідрокси, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-тіоалкіл, C₁₋₄-фторалкіл, C₁₋₄-фторалкокси, C₁₋₄-фтортіоалкіл, або

групу, що вибирається з фенілу, нафтилу, біфенілу, фенілетиленілу, нафтилетиленілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, триазинілу, інданілу, інденілу, хінолінілу, ізохінолінілу, хіназолінілу, хіноксалинілу, фталазинілу, цинолінілу, тієнілу, фуранілу, піролілу, імідазолілу, піразолілу, оксазолілу, тiazолілу, ізоксазолілу, ізотiazолілу, тiadiazолілу, оксадіазолілу, триазолілу, фенілімідазолілу, бензотієнілу, бензофуранілу, дибензофуранілу, бензімідазолілу, бензотриазолілу, індолілу, ізоіндолілу, індазолілу, бензоксазолілу, бензізоксазолілу, бензотіазолілу, бензізотіазолілу, дигідроіндолілу, піролопіридинілу, фуропіридинілу, тієнопіридинілу, імідазопіридинілу, оксазопіридинілу, тiazолопіридинілу, піразолопіридинілу, ізоксазопіридинілу, ізотiazолопіридинілу, тетрагідрохінолінілу, тетрагідроізохінолінілу, фенілокси, фенілтіо, фенілсульфонілу, бензоїлу, бензилокси, фенілетокси, фенілпропокси, нафтилокси, нафтилметокси, нафтилетокси, нафтилпропокси, хінолениокси, ізохінолениокси, і, неонов'язково, заміщену одним або кількома замісниками, що вибираються з атома галогену, групи ціано, нітро, C₁₋₄-алкіл, гідрокси, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-тіоалкіл, C₁₋₃-фторалкіл, C₁₋₃-фторалкокси, C₁₋₃-фтортіоалкіл, фенілокси, бензилокси, піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, NR₆R₇, NHCOR₆, COR₆, CO₂R₆, SO₂R₆, -O-(C₁₋₃-алкілен)-O-, 4-піперазиніл, неонов'язково, заміщених C₁₋₃-алкілом або бензілом:

R₆ і R₇ означають, незалежно один від одного, групу C₁₋₃-алкілу, феніл; і

R₄ означає атом водню або групу C₁₋₃-алкіл.

13. Фармацевтична композиція, що містить принаймні одну сполуку формули (I) згідно з будь-яким з пп.1-8 у вигляді фармацевтично прийнятної основи, солі, гідрату або сольовату і, необов'язково, одного або кількох фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

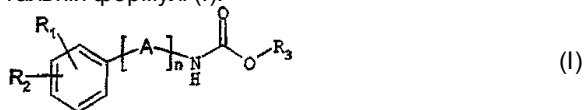
14. Сполука формули (I) за будь-яким з пп.1-8 у вигляді фармацевтично прийнятої основи, солі, гідрату або сольовату для використання як лікарського засобу.

15. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким з пп.1-8 у вигляді фармацевтично прийнятої основи, солі, гідрату або сольовату для приготування лікарського засобу, призначеного для профілактики і лікування патології, в якій беруть участь ендогенні канабіноїди і/або інші субстрати, що метаболізуються ферментом FAAH.

16. Застосування сполучи формули (I) за будь-яким з пп.1-8 у вигляді фармацевтично прийнятної основи, солі, гідрату або сольвату для приготування лікарського засобу, призначеного для профілактики і лікування гострих і хронічних болів, запаморочення, блювання, нудоти, порушень стану системи засвоєння їжі, неврологічних і психіатричних патологій, гострих і хронічних нейродегенеративних захворювань, епілепсії, порушень сну, серцево-судинних захворювань, ішемії серця, ішемії нирки, раку, порушень імунної системи, алергічних хвороб, хвороб інфекційних, паразитарних, вірусних і бактеріальних, запальних захворювань, остеопорозу, уражень очей, легенів, шлунково-кишкових хвороб і нетримання сечі.

Винахід стосується похідних арилалкілкарбаматів, їхнього одержання та застосування в лікуванні.

Сполуки згідно з винаходом відповідають загальній формулі (I):



В ЯКІЙ

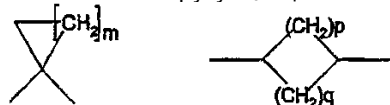
n означає ціле число від 1 до 7:

А вибирається з однієї чи кількох груп X, Y і/або Z:

Х означає групу С₁₋₂-алкілену, можливо, заміщену однією чи кількома групами С₁₋₁₂-алкілу, С₃₋₇-циклоалкілу чи С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₆-алкілену;

У означає або групу C_2 -алкенілену, можливо, заміщену однією чи кількома групами C_{1-12} -алкілу, C_{3-7} -циклоалкілу чи C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілену; або групу C_2 -алкінілену;

Z означає групу C₃₋₇-циклоалкілу, з формулою:



m означає ціле число від 1 до 5;

р і q означають цілі числа і визначаються такими, щоб $p+q$ було числом від 1 до 5;

R₁ означає атом водню, галогену чи групу гідрокси, ціано, нітро, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-

тіоалкіл, C₁₋₄-фторалкіл, C₁₋₄-фторалкокси, C₁₋₄-фтортіоалкіл;

R₂ означає атом водню, галогену чи групу ціано, нітро, гідрокси, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-тіоалкіл, C₁₋₄-фторалкіл, C₁₋₄-фторалкокси, C₁₋₄-фтортіоалкіл,

або групу, що вибирається головним чином з групи, що містить феніл, нафталініл, біфеніл, фенілетиленіл, нафтілетиленіл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, триазиніл, інданіл, інденіл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, фталазиніл, циннолініл, тієніл, фураніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, триазоліл, фенілімідазоліл, бензотієніл, бензофураніл, дибензофураніл, бензімідазоліл, бензотріазоліл, індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, дигідроіндоліл, піролопіридиніл, фуропіридиніл, тієнопіридиніл, імідазопіридиніл, оксазолопіридиніл, тіазолопіридиніл, піразолопіридиніл, ізоксазолопіридиніл, ізотіазолопіридиніл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, фенілокси, фенілтіо, фенілсульфоніл, бензоіл, бензилокси, фенілетокси, фенілпропокси, нафталінілокси, нафталінілметокси, нафталінілметокси, нафталінілпропокси, хінолеїнокси, ізохінолеїнокси, і, можливо, заміщену одним чи кількома замісниками, що вибирається з атому галогену, групи ціану, нітро, C₁₋₄-алкіл, гідрокси, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-тіоалкіл, C₁₋₃-фторалкіл,

C₁₋₃-фторалкокси, C₁₋₃-фтортіоалкіл, фенілокси, бензилокси, піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, NR₆R₇, NHCOR₆, COR₆, CO₂R₆, SO₂R₆, -O-(C₁₋₃-алкілен)-O-, 4-піперазиніл, можливо, заміщений C₁₋₃-алкілом або бензилом;

R₆ і R₇ означають, незалежно один від одного, групу C₁₋₃-алкіл, феніл; і

R₃ означає групу з загальною формулою CHR₄CONHR₅, в якій

R₄ означає атом водню або групу C₁₋₃-алкіл,

і R₅ означає атом водню або групу C₁₋₃-алкіл, C₃₋₅-циклоалкіл, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілен.

В будь-якому тексті заявки на патент нижчезначена сполука не є частиною винаходу: бензилкарбамат 2-аміно-2-оксоетилу.

Отже, в межах винаходу сполуки загальної формули (I) можуть містити кілька груп А, однакових або різних.

Серед сполук загальної формули (I) перше сімейство сполук, яким надають перевагу, складається з сполук, у яких:

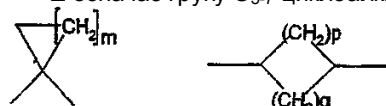
n означає ціле число від 1 до 7;

А вибирається з однієї чи кількох груп Х, Y і/або Z;

Х означає групу C₁₋₂-алкілену, можливо, заміщену однією чи кількома групами C₁₋₁₂-алкілу, C₃₋₇-циклоалкілу чи C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілену;

Y означає або групу C₂-алкенілену, можливо, заміщену однією чи кількома групами C₁₋₁₂-алкілу, C₃₋₇-циклоалкілу чи C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілену; або групу C₂-алкінілену;

Z означає групу C₃₋₇-циклоалкілу, з формулою:



m означає ціле число від 1 до 5;

p і q означають цілі числа і визначаються такими, щоб p+q було числом від 1 до 5;

R₁ означає атом водню, галогену чи групу гідрокси, ціано, нітро, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-тіоалкіл, C₁₋₄-фторалкіл, C₁₋₄-фторалкокси, C₁₋₄-фтортіоалкіл;

R₂ означає атом водню, галогену чи групу ціано, нітро, гідрокси, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-тіоалкіл, C₁₋₄-фторалкіл, C₁₋₄-фторалкокси, C₁₋₄-фтортіоалкіл,

або групу, що вибирається головним чином з фенілу, нафталінілу, біфенілу, фенілетиленілу, нафтилетиленілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, тріазинілу, інданілу, інденілу, хінолінілу, ізохінолінілу, хіназолінілу, хіноксалінілу, фталазинілу, циннолінілу, тієнілу, фуранілу, піролілу, імідазолілу, піразолілу, оксазолілу, тіазолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, оксадіазолілу, тріазолілу, фенілімідазолілу, бензотієнілу, бензофуранілу, дибензофуранілу, бензімідазолілу, бензотріазолілу, індолілу, ізоіндолілу, індазолілу, бензоксазолілу, бензізоксазолілу, бензотіазолілу, бензізотіазолілу, дигідроіндолілу, піролопиридинілу, фуропиридинілу, тієнопиридинілу, імідазопиридинілу, оксазопиридинілу, тіазопиридинілу, піразопиридинілу, ізоксазопиридинілу, ізотіазопиридинілу, тетрагідрохінолінілу, тетрагідроізохінолінілу, фенілокси, фенілітіо, фенілсульфонілу,

бензоїлу, бензилокси, фенілетокси, фенілпропокси, нафталінілокси, нафталінілметокси, нафталінілметокси, нафталінілпропокси, хінолеїнокси, ізохінолеїнокси, і, можливо, заміщену одним чи кількома замісниками, що вибираються з атому галогену, групи ціано, нітро, C₁₋₄-алкіл, гідрокси, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-тіоалкіл, C₁₋₃-фторалкіл, C₁₋₃-фторалкокси, C₁₋₃-фтортіоалкіл, фенілокси, бензилокси, піперидинілу, піролідинілу, морфолінілу, NR₆R₇, NHCOR₆, COR₆, CO₂R₆, SO₂R₆, -O-(C₁₋₃-алкілен)-O-, 4-піперазинілу, можливо, заміщений C₁₋₃-алкілом або бензилом;

R₆ і R₇ означають, незалежно один від одного, групу C₁₋₃-алкілу, феніл; і

R₃ означає групу з загальною формулою CHR₄CONHR₅, в якій

R₄ означає атом водню або групу C₁₋₃-алкіл,

і R₅ означає атом водню або групу C₁₋₃-алкіл, C₃₋₅-циклоалкіл, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілен;

за умови, що, якщо R₁ і R₂ означають атом водню і А - група Х, причому Х - метилен, то n не дорівнює 1.

Серед сполук загальної формули (I) друге сімейство сполук, яким надають перевагу, складається з сполук, у яких:

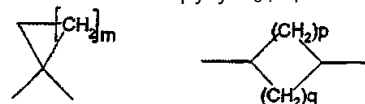
якщо n дорівнює 1;

А вибирається з однієї чи кількох груп Х, Y і/або Z;

Х означає групу C₁₋₂-алкілену, можливо, заміщену однією чи кількома групами C₁₋₁₂-алкілу, C₃₋₇-циклоалкілу чи C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілену;

Y означає або групу C₂-алкенілену, можливо, заміщену однією чи кількома групами C₁₋₁₂-алкілу, C₃₋₇-циклоалкілу чи C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілену; або групу C₂-алкінілену;

Z означає групу C₃₋₇-циклоалкілу, з формулою:



m означає ціле число від 1 до 5;

p і q означають цілі числа і визначаються такими, щоб p+q було числом від 1 до 5;

R₁ означає атом водню, галогену чи групу гідрокси, ціано, нітро, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-тіоалкіл, C₁₋₄-фторалкіл, C₁₋₄-фторалкокси, C₁₋₄-фтортіоалкіл;

R₂ означає атом галогену чи групу ціано, нітро, гідрокси, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-тіоалкіл, C₁₋₄-фторалкіл, C₁₋₄-фторалкокси, C₁₋₄-фтортіоалкіл, або групу, що вибирається головним чином з фенілу, нафталінілу, біфенілу, фенілетиленілу, нафтилетиленілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, тріазинілу, інданілу, інденілу, хінолінілу, ізохінолінілу, хіназолінілу, хіноксалінілу, фталазинілу, циннолінілу, тієнілу, фуранілу, піролілу, імідазолілу, піразолілу, оксазолілу, тіазолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, оксадіазолілу, тріазолілу, фенілімідазолілу, бензотієнілу, бензофуранілу, дибензофуранілу, бензімідазолілу, бензотріазолілу, індолілу, ізоіндолілу, індазолілу, бензоксазолілу, бензізоксазолілу, бензотіазолілу, бензізотіазолілу, дигідроіндолілу, піролопиридинілу, фуропиридинілу, тієнопиридинілу, імідазопиридинілу, оксазопиридинілу, тіазопиридинілу,

піразолопіридинілу, ізоксазолопіридинілу, ізотіазолопіридинілу, тетрагідрохінолінілу, тетрагідроізохінолінілу, фенілокси, фенілітіо, фенілсульфонілу, бензоїлу, бензилокси, фенілетокси, фенілпропокси, нафталінілокси, нафталінілметокси, нафталінілетокси, нафталінілпропокси, хінолеїнокси, ізохінолеїнокси, і, можливо, заміщену одним чи кількома замісниками, що вибираються з атому галогену, групи ціано, нітро, C_{1-4} -алкіл, гідрокси, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -тіоалкіл, C_{1-3} -фторалкілу, C_{1-3} -фторалкокси, C_{1-3} -фтортіоалкіл, фенілокси, бензилокси, піперидинілу, піролідинілу, морфолінілу, NR_6R_7 , $NHCOR_6$, COR_6 , CO_2R_6 , SO_2R_6 , $-O-(C_{1-3}$ -алкілен)-O-, 4-піперазинілу, можливо, заміщений C_{1-3} -алкілом або бензилом;

R_6 і R_7 означають, незалежно один від одного, групу C_{1-3} -алкілу, феніл; і

R_3 означає групу з загальною формулою CHR_4CONHR_5 , в якій

R_4 означає атом водню або групу C_{1-3} -алкіл,

і R_5 означає атом водню або групу C_{1-3} -алкіл, C_{3-5} -циклоалкіл, C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілен;

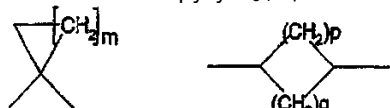
- якщо n означає ціле число від 2 до 7:

А вибирається з однієї чи кількох груп X, Y і/або Z;

X означає групу C_{1-2} -алкілену, можливо, заміщену однією чи кількома групами C_{1-12} -алкілу, C_{3-7} -циклоалкілу чи C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілену;

Y означає або групу C_2 -алкенілену, можливо, заміщену однією чи кількома групами C_{1-12} -алкілу, C_{3-7} -циклоалкілу чи C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілену; або групу C_2 -алкінілену;

Z означає групу C_{3-7} -циклоалкілу, з формулою:



m означає ціле число від 1 до 5;

p і q означають цілі числа і визначаються такими, щоб $p+q$ було числом від 1 до 5;

R_1 означає атом водню, галогену чи групу гідрокси, ціано, нітро, C_{1-4} -алкіл, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -тіоалкіл, C_{1-4} -фторалкіл, C_{1-4} -фторалкокси, C_{1-4} -фтортіоалкіл;

R_2 означає атом водню, галогену чи групу ціано, нітро, гідрокси, C_{1-4} -алкіл, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -тіоалкіл, C_{1-4} -фторалкіл, C_{1-4} -фторалкокси, C_{1-4} -фтортіоалкіл,

або групу, що вибирається головним чином з групи, що містить феніл, нафталініл, біфеніл, фенілетиленіл, нафтілетиленіл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, триазиніл, інданіл, інденіл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, фталазиніл, циннолініл, тієніл, фураніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, триазоліл, фенілімідазоліл, бензотієніл, бензофураніл, дибензофураніл, бензімідазоліл, бензотріазоліл, індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, дигідроіндоліл, піролопіридиніл, фуросоліпириніл, тієнопіридиніл, імідазопіридиніл, оксазоліпириніл, тіазолопіридиніл, піразолопіридиніл, ізоксазоліпириніл, ізотіазолопіридиніл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, фенілокси, фенілітіо,

фенілсульфоніл, бензоїл, бензилокси, фенілетокси, фенілпропокси, нафталінілокси, нафталінілметокси, нафталінілетокси, нафталінілпропокси, хінолеїнокси, ізохінолеїнокси, і, можливо, заміщену одним чи кількома замісниками, що вибираються з атому галогену, групи ціано, нітро, C_{1-4} -алкіл, гідрокси, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -тіоалкіл, C_{1-3} -фторалкіл, C_{1-3} -фторалкокси, C_{1-3} -фтортіоалкілу, фенілокси, бензилокси, піперидинілу, піролідинілу, морфолінілу, NR_6R_7 , $NHCOR_6$, COR_6 , CO_2R_6 , SO_2R_6 , $-O-(C_{1-3}$ -алкілен)-O-, 4-піперазиніл, можливо, заміщений C_{1-3} -алкілом або бензилом;

R_6 і R_7 означають, незалежно один від одного, групу C_{1-3} -алкілу, феніл; і

R_3 означає групу з загальною формулою CHR_4CONHR_5 , в якій

R_4 означає атом водню або групу C_{1-3} -алкіл

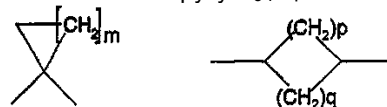
і R_5 означає атом водню або групу C_{1-3} -алкіл, C_{3-5} -циклоалкіл, C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілен.

Серед сполук загальної формули (I) третє сімейство сполук, яким надають особливу перевагу, складається з сполук, у яких:

n означає ціле число від 1 до 5; і/або А вибирається з однієї чи кількох груп X, Y і/або Z;

X означає групу C_{1-2} -алкілену, конкретніше - метилену, можливо, заміщену однією чи кількома групами C_{1-3} -алкілу, конкретніше - метилу;

Z означає групу C_{3-7} -циклоалкілу, з формулою:



m означає ціле число від 1 до 5, конкретніше - дорівнює 1;

p і q означають цілі числа і визначаються такими, щоб $p+q$ було числом від 1 до 5, конкретніше - дорівнювало 4; і/або

R_1 означає водень або галоген, конкретніше - хлор або фтор, або групу C_{1-4} -алкокси, конкретніше - метокси; і/або

R_2 означає атом водню, галогену, конкретніше - хлору, бромов чи фтору, або групу гідрокси, C_{1-4} -алкіл, конкретніше - метил, C_{1-4} -алкокси, конкретніше - метокси, C_{1-4} -фторалкіл, конкретніше - трифторметил, C_{1-4} -фторалкокси, конкретніше - трифторметокси, або групу, що вибирається головним чином з групи, що містить феніл, нафталініл, біфеніл, фенілетиленіл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, хінолініл, ізохінолініл, тієніл, фураніл, ізоксазоліл, тіадіазоліл, фенілімідазоліл, бензотієніл, дибензофураніл, бензімідазоліл, піролопіридиніл, фенілокси, фенілсульфоніл, бензоїл, бензилокси або фенілпропокси, і, можливо, заміщену одним чи кількома замісниками, що вибираються з атому галогену, конкретніше - хлору чи фтору, групи ціано, нітро, C_{1-4} -алкіл, конкретніше - метил, етил, ізопропіл, бутіл, третбутил, C_{1-4} -алкокси, конкретніше - метокси, етокси, C_{1-4} -тіоалкіл, конкретніше - тіометил, C_{1-3} -фторалкіл, конкретніше - трифторметил, C_{1-3} -фторалкокси, конкретніше - трифторметокси, фенілокси, бензилокси, NR_6R_7 , $NHCOR_6$, COR_6 , CO_2R_6 , SO_2R_6 , $-O-(C_{1-3}$ -алкілен)-O-, конкретніше - $-O-(CH_2)-O-$;

і/або

R_6 і R_7 означають, незалежно один від одного, групу C_{1-3} -алкіл, конкретніше - метил;
і/або

R_3 означає групу з загальною формулою CHR_4CONHR_5 , в якій

R_4 означає атом водню або групу C_{1-3} -алкіл,

і R_5 означає атом водню або групу C_{1-3} -алкіл, конкретніше - метил, етил, C_{3-5} -циклоалкіл, конкретніше - циклопропил, C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілен, конкретніше - циклопропилметил.

Серед сполук цього третього сімейства сполук, яким надають особливу перевагу, більша перевага надається сполукам, у яких: n означає ціле число від 1 до 5; і/або

A означає групу C_{1-2} -алкілену, конкретніше - метилену; і/або

R_1 означає водень або галоген, конкретніше - хлор або фтор; і/або

R_2 означає групу, що вибирається з групи, до якої входять феніл, нафталініл, фенілокси, фенілсульфоніл, бензилокси, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, фенілімідазол або піролопіридиніл, і, можливо, заміщену одним чи кількома замісниками, що вибираються з атому галогену, конкретніше - хлору чи фтору, групи ціано, C_{1-4} -алкіл, конкретніше - метил, C_{1-4} -алкокси, конкретніше - метокси, C_{1-3} -фторалкіл, конкретніше - трифторметил, C_{1-3} -фторалкокси, конкретніше - трифторметокси;
і/або

R_3 означає групу з загальною формулою CHR_4CONHR_5 , в якій R_4 означає водень і R_5 означає атом водню або групу C_{1-3} -алкіл, конкретніше - метил, етил, C_{3-5} -циклоалкіл, конкретніше - циклопропил, C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілен, конкретніше - циклопропилметил.

Серед сполук загальної формули (I) четверте сімейство сполук, яким надають особливу перевагу, складається з сполук, у яких:

n означає ціле число від 5 до 7; і/або

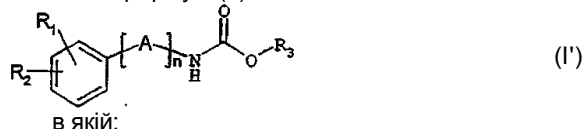
A означає групу C_{1-2} -алкілену, конкретніше - метилену; і/або

R_1 і R_2 означають, незалежно один від одного, атом водню, або галогену, або групу ціано, гідрокси, C_{1-4} -алкіл, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -фторалкіл, C_{1-4} -фторалкокси;
і/або

R_3 означає групу з загальною формулою CHR_4CONHR_5 , в якій

R_4 означає водень і R_5 означає атом водню або групу C_{1-3} -алкіл, конкретніше - метил, етил, C_{3-5} -циклоалкіл, конкретніше - циклопропил, C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілен, конкретніше - циклопропилметил.

Предметом винаходу також є, крім сполук загальної формули (I), сполуки, що відповідають загальній формулі (I'):



в якій:

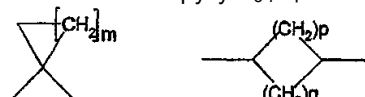
n означає ціле число між 1 і 6;

A вибирається з однієї чи кількох груп X , Y і/або Z ;

X означає групу C_{1-2} -алкілену, можливо, заміщену однією чи кількома групами C_{1-12} -алкілу, C_{3-7} -циклоалкілу чи C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілену;

Y означає або групу C_{2-} алкенілену, можливо, заміщену однією чи кількома групами C_{1-12} -алкілу, C_{3-7} -циклоалкілу чи C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілену;

Z означає групу C_{3-7} -циклоалкілу, з формулою:



m означає ціле число від 1 до 5;

p і q означають цілі числа і визначаються такими, щоб $p+q$ було числом від 1 до 5;

R_1 означає атом водню, галогену чи групу гідрокси, ціано, нітро, C_{1-3} -алкіл, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -тіоалкіл, C_{1-3} -фторалкіл, C_{1-3} -фторалкокси, C_{1-3} -фтортіоалкіл;

R_2 означає атом водню, галогену чи групу ціано, нітро, гідрокси, C_{1-3} -алкіл, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -тіоалкіл, C_{1-3} -фторалкіл, C_{1-3} -фторалкокси, C_{1-3} -фтортіоалкіл,

або групу, що вибирається головним чином з групи, до якої входять феніл, нафталініл, біфеніл, фенілетиленіл, нафтілетиленіл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, тріазиніл, інданіл, інденіл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, фталазиніл, циннолініл, тієніл, фураніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, тріазоліл, бензотієніл, бензофураніл, дибензофураніл, бензімідазоліл, бензотріазоліл, індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, дигідроіндоліл, піролопіридиніл, фуропіридиніл, тієнопіридиніл, імідазопіридиніл, оксазопіридиніл, тіазопіридиніл, піразопіридиніл, ізоксазопіридиніл, ізотіазопіридиніл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, фенілокси, фенілітій, фенілсульфоніл, бензоїл, бензилокси, фенілетокси, фенілпропокси, нафталінілокси, нафталінілметокси, нафталінілетокси, нафталінілпропокси, хінолеїнокси, ізохінолеїнокси, і, можливо, заміщену одним чи кількома замісниками, що вибираються з атому галогену, групи ціано, нітро, C_{1-4} -алкіл, гідрокси, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -тіоалкіл, C_{1-3} -фторалкіл, C_{1-3} -фторалкокси, C_{1-3} -фтортіоалкіл, фенілокси, бензилокси, піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, NR_6R_7 , $NHCOR_6$, COR_6 , CO_2R_6 , SO_2R_6 , $-O-(C_{1-3}$ -алкілен)- $O-$, 4-піперазиніл, можливо, заміщений C_{1-3} -алкілом або бензилом;

Re і R_7 означають, незалежно один від одного, групу C_{1-3} -алкілу, феніл; і

R_3 означає групу з загальною формулою CHR_4CONHR_5 , в якій

R_4 означає атом водню або групу C_{1-3} -алкіл,

і R_5 означає атом водню або групу C_{1-3} -алкіл, C_{3-5} -циклоалкіл, C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкілен.

Сполуки загальної формули (I) можуть містити один чи кілька асиметричних атомів вуглецю. Вони можуть перебувати або в формі енантіомерів (оптичних антиподів, дзеркальних ізомерів), або діастереоізомерів, а також їхніх сумішей, включно рацемічні суміші, є частиною винаходу.

Сполуки формули (I) можуть існувати в стані лужних або адитивних солей кислот. Такі адитивні солі є частиною винаходу.

Ці солі переважно готуються з фармацевтично прийнятних кислот, але солі інших корисних кислот, наприклад, для очищення чи ізоляції сполук формули (I), також є частиною винаходу.

Сполуки загальної формули (I) можуть перебувати в формі гідратів або сольватів, а саме в формі асоціацій чи поєднань з однією чи кількома молекулами води чи розчинника. Такі гідрати і сольвати також становлять частину винаходу.

В межах винаходу розуміють під:

- C_{t-z} , де t і z можуть приймати значення від 1 до 12, - вуглецевий ланцюг, що може мати від t до z атомів вуглецю, наприклад, C_{1-3} - вуглецевий ланцюг, що може мати від 1 до 3 атомів вуглецю;

- алкіл - насичену аліфатичну групу, лінійну або розгалужену; наприклад, C_{1-3} -алкіл означає вуглецевий ланцюг, що може мати від 1 до 3 атомів вуглецю, лінійний або розгалужений, конкретніше - метил, етил, пропил, 1-метилетил;

- алкілен - насичену двовалентну алкільну групу, лінійну або розгалужену, наприклад, група C_{1-3} -алкілен означає двовалентний вуглецевий ланцюг з 1-3 атомами вуглецю, лінійний або розгалужений, конкретніше - метилен, етилен, 1-метилетилен, пропілен;

- циклоалкіл - циклічну алкільну групу, наприклад, група C_{3-5} -циклоалкіл означає циклічну вуглецеву групу з 3-5 атомами вуглецю, конкретніше - циклопропіл, циклобутил, циклопентил;

- алкіленен - аліфатичну групу з 2 атомами вуглецю, ненасичену двовалентну, конкретніше - етилен;

- C_2 -алкіленен - групу $-C\equiv C-$;

- алкокси - групу $-O$ -алкілу з насиченим аліфатичним ланцюгом, лінійним або розгалуженим;

- тіоалкіл - групу $-S$ -алкілу з насиченим аліфатичним ланцюгом, лінійним або розгалуженим;

- фторалкіл - алкільну групу, в якій один чи кілька атомів водню було замінено атомом фтору;

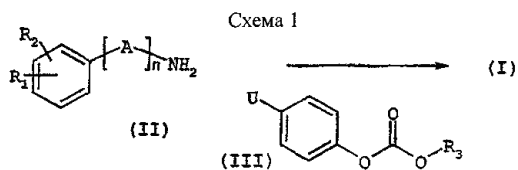
- фторалкокси - алкоксильну групу, в якій один чи кілька атомів водню було замінено атомом фтору;

- фтортіоалкіл - тіоалкільну групу, в якій один чи кілька атомів водню було замінено атомом фтору;

- атом галогену, фтору, хлору, бромов чи йоду.

Сполуки згідно з винаходом можуть бути отримані різними методами, які проілюстровані наведеними нижче схемами.

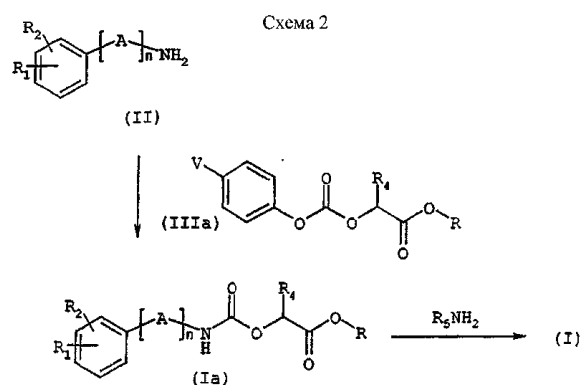
Так, перший метод (схема 1) полягає у проведенні реакції аміну загальної формули (II), в якій R_1 , R_2 , n і A є такими, як визначені вище, з карбонатом загальної формули (III), в якій U означає атом водню або нітрогрупу, а R_3 є таким, як визначено вище, в розчинникові, такому, як толуол або дихлорметан, за температури з проміжку між 0 і 80°C .



Карбонати загальної формули (III) можуть бути отримані будь-яким методом, описаним в літературі, наприклад, шляхом реакції спирту загальної формули HOR_3 з фенолхлорформіатом або 4-нітрофенолом, в присутності лугу, такого, як триетиламін або діізопропілетиламін.

Інший метод (схема 2) отримання сполук загальної формули (I) полягає у проведенні реакції аміну загальної формули (II), такого, як визначено вище, з карбонатом загальної формули (IIIa), в якій V означає атом водню або нітрогрупу, R_4 є таким, як визначено вище, а R означає метил- або етил групу. Карбамат-ефір загальної формули (Ia), таким чином отриманий, далі перетворюється в сполуку загальної формули (I) шляхом амінолізу під дією аміну загальної формули $R_5\text{NH}_2$; R_5 є таким, як визначено вище. Реакція амінолізу може бути проведена в розчинникові, такому, як метанол, або суміші розчинників, таких, як метанол і тетрагідрофуран.

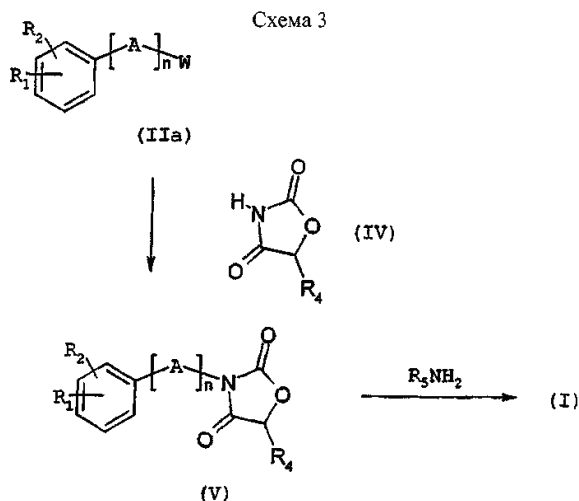
Карбонати загальної формули (IIIa) можуть бути отримані методом, аналогічним використаному для карбонатів формули (III).



Варіант отримання (схема 3) сполук загальної формули (I) полягає у проведенні реакції похідної загальної формули (IIa), в якій R_1 , R_2 , n і A є такими, як визначені вище, а W означає функціональну групу гідрокси, мезилат, тосилат, або атом хлору, бромов чи йоду, з оксазолідин-дикетоном загальної структури (IV), в якій R_4 є таким, як визначено вище для вироблення похідної оксазолідин-дикетону загальної структури (V).

У випадку, якщо W означає функціональну групу гідрокси, реакція може проводитись згідно з умовами Міцунобу [Mitsunobu, Synthesis 1981, 1-28], наприклад, шляхом дії азодикарбоксилатдіетилу чи діізопропілу в присутності трифенілфосфіну. У випадку, якщо X означає атом хлору, бромов чи йоду, або функціональну групу мезилат чи тосилат, реакція може проводитись в присутності лугу, такого, як 1,1,3,3-тетраметилгуанідин, гідрід натрію чи трет-бутоксид натрію в розчинникові, такому, як тетрагідрофуран, ацетонітрил чи диме-

тилформамід, за температури з проміжку між 0 і 80°C. Таким чином отримана похідна оксазолідин-дикетону загальної структури (V) потім перетворюється в сполуку загальної формули (I) шляхом амінолізу під дією аміну загальної формули R_5NH_2 , де R_5 є таким, як визначено вище.



Якщо R_2 являє собою групу типу арил чи гетероарил в сполуці формули (I), (Ia), (II), (IIa) або (V), то введення R_2 в цикл фенілу може бути здійснено шляхом реакції похідної сполуки загальної формули (I), (Ia), (II), (IIa) або (V), в якій цикл фенілу має атом хлору, бром, йоду, або функціональну групу трифталат в положенні, в яке хочуть ввести R_2 , з похідною боранової кислоти арилу чи гетероарилу згідно з умовами реакції Сузукі [Suzuki, Chem. Rev. (1995), 95, 2457-2483], або з похідною триалкіл арилу з двовалентним оловом або гетероарил ом, згідно з умовами реакції Стілля [Stille, Angew. Chem. (1986), 25, 508-524].

Якщо R_2 представляє групу типу арилокси чи типу імідазоліл, піролопіридиніл або індоліл в сполуці формули (I), (Ia), (II), (IIa) або (V), то введення R_2 в цикл фенілу може бути здійснено шляхом реакції О-арилування або N-арилування згідно з умовами реакції Бухвальда [Buchwald, Angew. Chem. (2003), 42, 5400-5449].

Сполуки формули (II), (IIa) і (IV), якщо спосіб їхнього отримання не описано, є доступними в торговій мережі або описані в літературі, або ж можуть бути отримані методами, описаними в літературі чи є відомими спеціалістам у цій галузі.

Сполуки загальної формули (Ia), в якій n , A , R_1 , R_2 і R_4 є такими, як визначені вище, в загальній формулі (I), і R означає групу метил або етил, є новими і також становлять частину винаходу. Вони є корисними як проміжні сполуки синтезу для отримання сполук загальної формули (I).

Сполуки загальної формули (V), в якій n , A , R_1 і R_4 є такими, як визначені в загальній формулі (I), і де

R_2 означає атом водню, бром, йоду чи фтору, або групу ціано, нітро, гідрокси, C_{1-4} -алкіл, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -тіоалкіл, C_{1-4} -фторалкіл, C_{1-4} -фторалкокси, C_{1-4} -фтортіоалкіл,

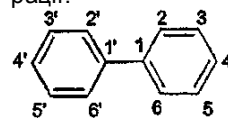
або групу, що вибирається з групи, що містить феніл, нафталініл, біфеніл, фенілетиленил, нафтілетиленил, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, тріазиніл, інданіл, інденіл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, фталазиніл, циннолініл, тієніл, фураніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, тріазоліл, фенілімідазоліл, бензотієніл, бензофураніл, дибензофураніл, бензімідазоліл, бензотріазоліл, індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, дигідроіндоліл, піролопіридиніл, фуропіридиніл, тієнопіридиніл, імідазопіридиніл, оксазолопіридиніл, тіазолопіридиніл, піразолопіридиніл, ізоксазолопіридиніл, ізотіазолопіридиніл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, фенілокси, фенілтїо, фенілсульфоніл, бензоїл, бензилокси, фенілетокси, фенілпропокси, нафталінілокси, нафталінілметокси, нафталінілетокси, нафталінілпропокси, хінолеїнокси, ізохінолеїнокси, і, можливо, заміщену одним чи кількома замісниками, що вибираються з атому водню, групи ціано, нітро, C_{1-4} -алкіл, гідрокси, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -тіоалкіл, C_{1-3} -фторалкіл, C_{1-3} -фторалкокси, C_{1-3} -фтортіоалкіл, фенілокси, бензилокси, піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, NR_6R_7 , $NHCOR_6$, COR_6 , CO_2R_6 , SO_2R_6 , $-O-(C_{1-3}\text{-алкілен})-O-$, 4-піперазиніл, можливо, заміщений C_{1-3} -алкілом або бензилом; і

R_6 і R_7 означають, незалежно один від одного, групу C_{1-3} -алкіл, феніл;

є також новими і становлять частину винаходу. Вони є корисними як проміжні сполуки синтезу для отримання сполук загальної формули (I).

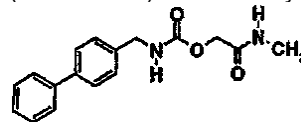
Приклади, наведені нижче, ілюструють отримання кількох сполук згідно з винаходом. Ці приклади не є обмежувальними наводяться лише для наочного пояснення винаходу. Мікроаналізи, спектри І.Р. (інфрачервоний) і R.M.N. (ядерного магнітного резонансу) та/або LS-MS (рідинна хроматографія з мас-спектрометрією) підтверджують структури і чистоту отриманих сполук. PF (°C) означає точку плавлення в градусах Цельсія. Нумери, зазначені в круглих дужках в заголовках прикладів відповідають номерам, проставленим в першому стовпчиків таблиці, наведеної нижче.

Для формування назв сполук в наведених нижче прикладах була використана номенклатура UICPA (Union Internationale de Chimie Pure et Appliquee (Міжнародний союз теоретичної і прикладної хімії) - англійською IUPAC). Наприклад, для біфенільної групи було дотримано такої нумерації:



Приклад 1 (Сполука №1)

1,1'-біфеніл-4-ілметилкарбамат (метиламіно)-2-оксоетилю



2-

До 0,1г (0,97ммоль) N-метил-2-гідроксіацетаміду краплями і за кімнатної температури додають розчин 0,196г (0,97ммоль) хлорформіату 4-нітрофенілу в 3мл хлорметилену і 0,166мл (0,97ммоль) N,N-діізопропілетиламіну. Збовтують суміш за кімнатної температури протягом 45 хвилин, потім додають краплями і за кімнатної температури розчин 0,195г (1,067ммоль) 4-фенілбензиламіну в 3мл хлорметилену і 0,166мл (0,97ммоль) N,N-діізопропілетиламіну. Збовтують суміш за кімнатної температури протягом 1 години. Промивають насиченим водним розчином хлориду амонію, 10%-м водним розчином карбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію. Розділяють фази і сушать органічну фазу на сульфаті натрію. Фільтрують, концентрують фільтрат під зниженим/приведеним тиском очищують залишок за допомогою хроматографії на силікагелі з етилацетатом.

Отримують 0,1г білої твердої речовини.

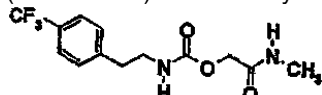
LS-MS: M+H=299

Точка плавлення (°C): 189-190°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (м.д.): 7,90 - 7,35 (m, 11H); 4,40 (с, 2H); 4,30 (д, 2H); 2,65 (д, 3H).

Приклад 2 (Сполука №125)

2-[4-(трифторметил)феніл]етилкарбамат 2-(метиламіно)-2-оксоетилю



2.1. 3-[2-[4-(трифторметил)феніл]етил]-1,3-оксазолідин-2,4-дикетон

До розчину 1,4г (7,36ммоль) 2-[4-(трифторметил)феніл]етанолу, 2,22г (8,47ммоль) трифенілфосфіну і 0,82г (8,1ммоль) 1,3-оксазолідин-2,4-дикетону [J. Med. Chem. 1991, 34, 1542-1543] в 25мл тетрагідрофурану, охолодженого приблизно до -10°C, додають краплями, в інертній атмосфері, розчин 1,7г (8,47ммоль) діізопропілазидокарбоксилату (DIAD) в 5мл тетрагідрофурану, утримуючи все це за температури реакційного середовища між -10°C і 0°C. Здійснюють збовтування при 0°C протягом 1 години, потім при 25°C протягом 20 годин.

Концентрують фільтрат під зниженим/приведеним тиском, збирають залишок з дихлорметаном і 5%-м водним розчином гідроксиду натрію (їдкого натру) (10мл). Відділяють водну фазу, потім 2 рази її екстрагують з дихлорметаном. Об'єднують органічні фази і промивають їх послідовно водним розчином соляної кислоти (1N), потім насиченим водним розчином гідрогенкарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію. Сушать органічну фазу на сульфаті натрію і концентрують фільтрат під зниженим/приведеним тиском. Очищують залишок за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 20/80 етилацетату і циклогексану.

Отримують 1,5г оксазолідин-дикетону в формі олій.

2.2. 2-[4-(трифторметил)феніл]етилкарбамат 2-(метиламіно)-2-оксоетилю

До розчину 0,75г (2,74ммоль) 3-[2-[4-(трифторметил)феніл]етил]-1,3-оксазолідин-2,4-дикетону, одержаного на етапі 2.1, в 10мл метано-

лу, додають 8мл (16,47ммоль) розчину метиламіну (2M) в тетрагідрофурані. Продовжують збовтування за кімнатної температури протягом 12 годин.

Після концентрації під зниженим/приведеним тиском, очищують отриманий залишок за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи з сумішшю 95/5 дихлорметану і метанолу. Отримують білу тверду речовину, яку рекристалізують в суміші етилацетату і діізопропілефіру. Одержують 0,530г чистого продукту.

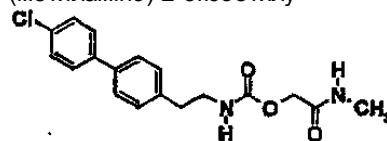
LS-MS: M+H=305

Точка плавлення (°C): 140-142°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (м.д.): 2,85 (д, 3H); 2,95 (т, 2H); 3,50 (кв, 2H); 4,60 (с, 2H); 4,90 (широкий s, 1H); 6,15 (ушир, с, 1H); 7,35 (д, 2H); 7,60 (д, 2H).

Приклад 3 (Сполука №150)

2-(4'-хлор-1,1'-біфеніл-4-іл)етилкарбамат 2-(метиламіно)-2-оксоетилю



3.1. 3-[2-(4-бромфеніл)етил]-1,3-оксазолідин-2,4-дикетон

Використовують порядок виконання роботи, описаний в прикладі 2 (етап 2.1); з 4г (19,89ммоль) 2-(4-бромфеніл)етанолу, 6,3г (23,87ммоль) трифенілфосфіну, 2,4г (23,87ммоль) 1,3-оксазолідин-2,4-дикетону і 4,8г (23,87ммоль) діізопропілазидокарбоксилату, отримують 4,6г чистого продукту в формі твердої речовини білого кольору, після хроматографії на силікагелі, з елюванням дихлорметаном.

Точка плавлення (°C): 122-124°C

3.2. 3-[2-(4'-хлор-1,1'-біфеніл-4-іл)етил]-1,3-оксазолідин-2,4-дикетон

В колбу з трьома шийками 250мл, уміщену в інертну атмосферу, вводять 2г (7,04ммоль) 3-[2-(4-бромфеніл)етил]-1,3-оксазолідин-2,4-дикетону, отриманого на етапі 3.1, 2,2г (14,08ммоль) 4-хлорфенілборанової кислоти, 6,5г (28,16ммоль) гідратованого фосфату калію в формі суспензії в 100мл 1,2-диметоксиетану. Потім додають 0,80г (0,70ммоль) тетракіс-паладію (трифенілфосфіну). Тоді витримують реакційну суміш зі зворотним холодильником протягом ночі.

Шляхом фільтрування на целіті відокремлюють солі, потім концентрують фільтрат під зниженим/приведеним тиском. Забирають залишок за допомогою етилацетату і води. Відокремлюють органічну фазу, промивають насиченим водним розчином хлориду натрію. Концентрують фільтрат під зниженим/приведеним тиском і очищують залишок за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи з дихлорметаном.

Отримують 1,22г чистого продукту в формі твердої речовини білого кольору.

Точка плавлення (°C): 182-184°C

3.3. 2-(4'-хлор-1,1'-біфеніл-4-іл)етилкарбамат 2-(метиламіно)-2-оксоетилю

Чинять так, як описано в прикладі 2 (етап 2.2). З 0,40г (1,27ммоль) 3-[2-(4'-хлор-1,1'-біфеніл-4-іл)етил]-1,3-оксазолідин-2,4-дикетону, отриманого на етапі 3.2, і 2,5мл (5,07ммоль) метиламіну (2M) в

тетрагідрофурані, отримують 0,250г чистого продукту в формі твердої речовини білого кольору, після хроматографії на силікагелі, з елююванням з сумішшю 98/2 дихлорметану і метанолу.

LS-MS: M+H=348

Точка плавлення (°C): 186-188°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (м.д.): 2,80 (д, 3H); 2,95 (т, 2H); 3,55 (кв, 2H); 4,60 (с, 2H); 4,90 (ушир, с, 1H); 6,15 (ушир, с, 1H); 7,33 (д, 2H); 7,40 - 7,70 (масивний, 6H).

Приклад 4 (Сполука №192)

2-(3'-хлор-4'-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл)етилкарбамат 2-(метиламіно)-2-оксоетилю

4.1. 2-(4-бромфеніл)етилкарбамат 2-(метиламіно)-2-оксоетилю

Чинять так, як описано в прикладі 2 (етап 2.2). З 2,6г (9,15ммоль) 3-[2-(4-бромфеніл)етил]-1,3-оксазолідин-2,4-дикетону, приготовленого в прикладі 3 (етап 3.1), і 18,3мл (36,6ммоль) метиламіну (2М) в тетрагідрофурані, і після повторного відбору діізопропілефіру отримують 2,6г чистого продукту в формі твердої речовини білого кольору.

Точка плавлення (°C): 122-124°C

4.2. 2-(3'-хлор-4'-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл)етилкарбамат 2-(метиламіно)-2-оксоетилю

Використовують порядок виконання роботи, описаний в прикладі 2 (етап 2.2). З 0,820г (2,6ммоль) 2-(4-бромфеніл)етилкарбамату 2-(метиламіно)-2-оксоетилю, отриманого на етапі 4.1, 0,4г (2,86ммоль) 3-хлор-4-фторфенілборанової кислоти, 2,86мл (5,72ммоль) водного розчину карбонату натрію (2М), 3мл етанолу і 0,15г (0,13ммоль) тетракіс-паладію (трифенілфосфіну), отримують 0,42г чистого продукту в формі твердої речовини білого кольору, після хроматографії на силікагелі, з елююванням з сумішшю 95/5 дихлорметану і метанолу, після рекристалізації в етилацетаті.

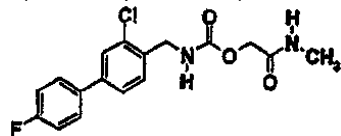
LS-MS: M+H=365

Точка плавлення (°C): 178-180°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (м.д.): 2,80 (д, 3H); 2,90 (т, 2H); 3,55 (кв, 2H); 4,60 (с, 2H); 4,90 (ушир, с, 1H); 6,15 (ушир, с, 1H); 7,10-7,30 (масивний, 3H); 7,40-7,55 (масивний, 3H); 7,65 (п.д., 1H).

Приклад 5 (Сполука №9)

(3-хлор-4'-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл)метилкарбамат 2-(метиламіно)-2-оксоетилю



5.1. 3-хлор-4'-фтор-1,1'-біфеніл-4-карбонова кислота

В інертній атмосфері вводять 5г (21,2ммоль) 4-бром-2-хлорбензойної кислоти, 2,96г (23,3ммоль) 4-фторфенілборанової кислоти, 31,8мл (63,6ммоль) водного розчину карбонату натрію (2М) в формі суспензії в 40мл толуолу. Потім додають 0,80г (0,70ммоль) тетракіс-паладію (трифенілфосфіну). Тоді витримують реакційну суміш зі зворотним холодильником протягом ночі.

Шляхом фільтрування на целіті відокремлюють солі, потім концентрують фільтрат під зниженим/приведеним тиском. Забирають залишок за

допомогою етилацетату і водного розчину соляної кислоти (4N). Відокремлюють органічну фазу, промивають її насиченим водним розчином хлориду натрію, і концентрують фільтрат під зниженим/приведеним тиском. Отримують 3,1г кислоти в формі твердої речовини бежевого кольору, що використовується як така на наступному етапі.

5.2. (3-хлор-4'-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл)метанол

До розчину 3,1г (12,4ммоль) 3-хлор-4'-фтор-1,1'-біфеніл-4-карбонової кислоти, підготовленої на етапі 5.1, в 50мл тетрагідрофурану, краплями за кімнатної температури, додають 9,3мл (18,56ммоль) розчину (2М) борано-диметилсульфідного комплексу в тетрагідрофурані. Проводять збовтування за кімнатної температури протягом 18 годин.

Концентрують під зниженим/приведеним тиском і забирають залишок за допомогою етилацетату і 100мл водного розчину соляної кислоти 0,1N. Відокремлюють водну фазу, потім двічі екстрагують її з етилацетатом. Збирають органічні фази і промивають їх послідовно насиченим водним розчином гідрогенкарбонату натрію, потім - насиченим водним розчином хлориду натрію. Висушують органічну фазу на сульфаті натрію і концентрують фільтрат під зниженим/приведеним тиском. Таким чином отриманий залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи з сумішшю 20/80 етилацетату і циклогексану.

Отримують 1,9г чистого продукту в формі твердої речовини білого кольору. Точка плавлення (°C): 86-88°C

5.3. 3-хлор-4-(хлор метил)-4'-фтор-1,1'-біфеніл

До розчину 1,9г (8ммоль) (3-хлор-4'-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл)метанолу, підготовленого на етапі 5.2., в 20мл хлороформу, краплями за кімнатної температури, додають 2,3мл (32ммоль) хлориду тіонілу. Збовтують за кімнатної температури протягом 18 годин і концентрують фільтрат до сухого під зниженим/приведеним тиском. Отриманий залишок випаровують з 50мл толуолу.

Отримують 2г хлориду в формі олії, що використовується як така на наступному етапі.

5.4. 3-[(3-хлор-4'-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл)метил]-1,3-оксазолідин-2,4-дикетон

Витримують зі зворотним холодильником протягом 18 годин розчин 0,5г (1,96ммоль) 3-хлор-4-(хлорметил)-4'-фтор-1,1'-біфенілу, приготовленого на етапі 5.3., 0,240г (2,35ммоль) 1,3-оксазолідин-2,4-дикетону і 0,45г (3,92ммоль) 1,1,3,3-тетраметилгуанідину, в 10мл тетрагідрофурану.

Залишають до повернення до кімнатної температури і концентрують під зниженим/приведеним тиском. Забирають залишок дихлорметаном і водою, відокремлюють водну фазу і двічі екстрагують її з дихлорметаном. Промивають зібрані органічні фази насиченим водним розчином хлориду натрію і висушують їх на сульфаті натрію. Після випаровування розчинника отриманий залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи з сумішшю 20/80 етилацетату і циклогексану.

Отримують 0,33г чистого продукту в формі твердої речовини білого кольору.

Точка плавлення (°C): 108-110°C

5.5. (3-хлор-4'-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл)метилкарбамат 2-(метиламіно)-2-оксоетилю

Чинять так, як описано в прикладі 2 (етап 2.2). З 0,33г (0,9ммоль) 3-[(3-хлор-4'-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл)метил]-1,3-оксазолідин-2,4-дикетону, отриманого на етапі 5.4., і з 1,35мл (2,7ммоль) розчину метиламіну (2М) в тетрагідрофурані, отримують 0,21г чистого продукту в формі твердої речовини білого кольору, після хроматографії на силікагелі, з елюванням з сумішшю 95/5 дихлорметану і метанолу, після рекристалізації в етилацетаті.

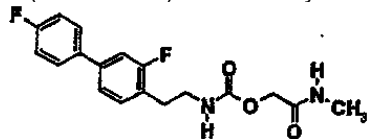
LS-MS: M+H=351

Точка плавлення (°C): 170-172°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (м.д.): 2,90 (д, 3H); 4,50 (д, 2H); 4,60 (с, 2H); 5,40 (ушир, с, 1H); 6,10 (ушир, с, 1H); 7,15 (т, 2H); 7,40-7,70 (масивний, 5H).

Приклад 6 (Сполука №141)

2-(3,4'-дифтор-1,1'-біфеніл-4-іл)етилкарбамат 2-(метиламіно)-2-оксоетилю



6.1. 3,4'-дифтор-1,1'-біфеніл-4-карбоксальдегід

Використовують метод, описаний в прикладі 3 (етап 3.2). З 5,3г (26ммоль) 4-бром-2-фторбензальдегід, 4г (28,6ммоль) 4-фторфенілборонової кислоти, 26мл (52ммоль) водного розчину карбонату натрію (2М) і 0,9г (0,78ммоль) тетракіс-паладію (трифенілфосфіну), отримують 3,4г чистого продукту в формі твердої речовини білого кольору, після хроматографії на силікагелі, з елюванням з сумішшю 10/90 етилацетату і циклогексану.

Точка плавлення (°C): 98°C

6.2. 3,4'-дифтор-4-[(Z/E)-2-нітровініл]-1,1'-біфеніл

Протягом ночі підігрівують до 50°C суспензію 3,4г (15,6ммоль) 3,4'-дифтор-1,1'-біфеніл-4-карбоксальдегід, підготовленого на етапі 6.1., 1,5мл (27,3ммоль) нітродетану і 0,9г (11,7ммоль) ацетату амонію.

Залишають до повернення до кімнатної температури і знову відбирають дихлорметаном і водою. Відокремлюють водну фазу і двічі екстрагують її з дихлорметаном, промивають зібрані органічні фази насиченим водним розчином хлориду натрію і висушують їх на сульфаті натрію. Після випаровування розчинника отриманий залишок очищається за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи з сумішшю 10/90 етилацетату і циклогексану.

Таким чином отримують 2г чистого продукту в формі жовтої олії.

6.3. 2-(3,4'-дифтор-1,1'-біфеніл-4-іл)етанамін

До суспензії 0,90г (23,7ммоль) гідрату літію і алюмінію в 20мл ефіру, охолодженої до приблизно 0°C, додають краплями розчин 2г (7,7ммоль) 3,4'-дифтор-4-[(Z/E)-2-нітровініл]-1,1'-біфенілу, отриманого на етапі 6.2., в 40мл суміші тетрагідрофурану і ефіру (1/1). Потім витримують реакційну суміш при 60°C протягом 2 годин.

Залишають до повернення до кімнатної температури, фільтрують через папір, потім обробля-

ють фільтрат 0,9мл води і 0,9мл 15%-ного водного розчину гідроксиду натрію, потім 2,7мл води. Залишають збівуватись за кімнатної температури протягом 1 години. Знову відбирають за допомогою етилацетатом, відділяють водну фазу і тричі здійснюють екстрагування з етилацетатом, промивають зібрані органічні фази насиченим водним розчином хлориду натрію, висушують їх на сульфаті натрію і концентрують фільтрат під зниженим/приведеним тиском. Отриманий залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи з 28%-ною сумішшю 97/3/0,3 дихлорметану, метанолу і амонію.

Отримують 0,31г продукту в формі безбарвної олії.

6.4. [(Фенілоксикарбоніл)окси]етилацетат

До розчину 25г (240ммоль) гліколат етилу і 55мл (315ммоль) діізопропілетиламіну в 500мл толуолу, повільно додають за кімнатної температури 32мл (256ммоль) фенілхлорформіату. Продовжують збівувати за кімнатної температури протягом 2 годин.

Відокремлюють сіль, що утворилась, і концентрують фільтрат під зниженим/приведеним тиском.

Отримують 53,7г олійного продукту, що використовується як такий на наступному етапі.

6.5. (((2-(3,4'-дифтор-1,1'-біфеніл-4-іл)-аміно)карбоніл)етилокси)ацетат

Підігрівують до 60°C протягом 18 годин, розчин 0,31г (1,33ммоль) 2-(3,4'-дифтор-1,1'-біфеніл-4-іл)етанаміну, підготовленого на етапі 6.3., і 0,33г (1,46ммоль) [(фенілоксикарбоніл)окси]етилацетату, отриманого на етапі 6.4., в 10мл толуолу.

Залишають до повернення до кімнатної температури, відокремлюють нерозчинний залишок шляхом фільтрування і концентрують фільтрат під зниженим/приведеним тиском. Забирають залишок дихлорметаном, промивають зібрані органічні фази насиченим водним розчином хлориду натрію і висушують їх на сульфаті натрію. Після випаровування розчинника отриманий залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи з сумішшю 30/70 етилацетату і циклогексану.

Таким чином отримують 0,33г чистого продукту в формі твердої речовини білого кольору.

Точка плавлення (°C): 73-75°C

6.6. 2-(3,4'-дифтор-1,1'-біфеніл-4-іл)етилкарбамат 2-(метиламіно)-2-оксоетилю

Чинять так, як в прикладі 2 (етап 2.2). З 0,33г (0,9ммоль) (((2-(3,4'-дифтор-1,1'-біфеніл-4-іл)-аміно)карбоніл)етилокси)ацетату, приготовленого на етапі 6.5., і 1,35мл (2,7ммоль) розчину метиламіну (2М) в тетрагідрофурані, отримують 0,210г чистого продукту в формі твердої речовини білого кольору, після рекристалізації в етилацетаті.

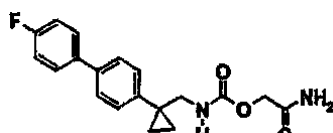
LS-MS: M+H=349

Точка плавлення (°C): 164-166°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (м.д.): 2,90 (д, 3H); 3,00 (т, 2H); 3,50 (кв, 2H); 4,60 (с, 2H); 5,0 (ушир, с, 1H); 6,10 (ушир, с, 1H); 7,10 - 7,40 (масивний, 5H); 7,55 (п.д., 2H).

Приклад 7 (Сполука №145)

1-(4'-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл)циклопропілметилкарбамат 2-аміно-2-оксоетилю



7.1. (4'-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл)ацетонітрил

Використовують метод, описаний в прикладі 3 (етап 3.2). З 4,12г (32,48ммоль) (4-бромфеніл)ацетонітрилу, 5г (35,73ммоль) 4-фторфенілборонової кислоти, 32,48мл (64,96ммоль) водного розчину карбонату натрію (2М) і 1,24г (1,07ммоль) тетракіс-паладію (трифенілфосфіну), отримують 3,3г чистого продукту в формі твердої речовини білого кольору, після хроматографії на силікагелі, з елююванням з сумішшю 15/85 етилацетату і циклогексану.

Точка плавлення (°C): 100-102°C

7.2. 1-(4'-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл)циклопропанкарбонітрил

До суспензії 3,1г (14,7ммоль) (4'-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл)ацетонітрилу, підготовленого на етапі 7.1, 2,4мл (29,4ммоль) 1-бром-2-хлоретану і 0,067г (0,294ммоль) хлориду N-триетилбензиламонію, що утримується приблизно при 50°C, додають краплями 6,7г (102,8ммоль) 60%-ного водного розчину гідроксиду калію. Збовтування продовжується при 50°C протягом 18 годин.

Залишають до повернення до кімнатної температури, відокремлюють нерозчинний залишок шляхом фільтрування і відбирають фільтрат етилацетатом. Відокремлюють водну фазу і тричі здійснюють екстрагування етилацетатом. Промивають зібрані органічні фази насиченим водним розчином хлориду натрію і висушують їх на сульфаті натрію. Після випаровування розчинника отриманий залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи з сумішшю 10/90 етилацетату і циклогексану.

Таким чином отримують 2,97г чистого продукту в формі твердої речовини білого кольору.

Точка плавлення (°C): 70-72°C

7.3. 1-[1-(4'-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл)циклопропіл]метанамін

До розчину 2,5г (10ммоль) 1-(4'-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл)циклопропілкарбонітрилу, підготовленого на етапі 7.2., в 50мл тетрагідрофурану, охолодженого приблизно до 0°C, краплями додають 10мл (10ммоль) розчину гідриду літію і алюмінію (1М) в тетрагідрофурани. Проводять збовтування за температури 0°C протягом 1 години, потім - за кімнатної температури протягом 18 годин.

Фільтрують через папір, потім обробляють фільтрат 0,4мл води і 0,4мл 15%-м водним розчином гідроксиду натрію, потім 1,2мл води. Залишають збовтуватись за кімнатної температури протягом 1 години. Здійснюють відбір етилацетатом, відокремлюють водну фазу і двічі екстрагують її з етилацетатом, промивають зібрані органічні фази насиченим водним розчином хлориду натрію, висушують їх на сульфаті натрію і концентрують фільтрат під зниженням/приведеним тиском.

Отримують 2,1г чистого продукту в формі твердої речовини білого кольору, що використовується як така на наступному етапі.

Точка плавлення (°C): 100-102°C

7.4. 1-((((4'-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл)циклопропіл)метил)аміно)карбоніл(окси)-етилацетат

Використовують порядок виконання роботи, описаний в прикладі 6 (етап 6.4). З 2,4г (10ммоль) 1-[1-(4'-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл)циклопропіл]метанаміну, підготовленого на етапі 7.3., і 2,7г (12ммоль) [(фенілоксикарбоніл)окси]етилацетату, підготовленого в прикладі 6 (етап 6.2.), отримують 2,7г чистого продукту в формі твердої речовини білого кольору, після хроматографії на силікагелі, з елююванням з сумішшю 15/85 етилацетату і циклогексану.

Точка плавлення (°C): 96°C

7.5. 1-(4'-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл)циклопропілметилкарбамат 2-аміно-2-оксоетилю

До розчину 1,4г (3,77ммоль) 1-((((4'-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл)циклопропіл)-метил)аміно)карбоніл(окси)етилацетату, отриманого на етапі 7.4., в 10мл суміші 1/1 метанолу і тетрагідрофурану, додають 11мл (75ммоль) розчину амонію (7N) в метанолі. Проводять збовтування за кімнатної температури протягом 12 годин.

Після концентрації під зниженням/приведеним тиском очищують отриманий залишок за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи з сумішшю 97/3 дихлорметану і метанолу, після чого здійснюється рекристалізація в етилацетаті.

Отримують 0,738г чистого продукту в формі твердої речовини білого кольору.

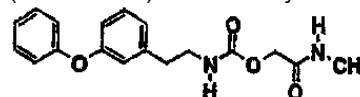
LS-MS: M+H=343

Точка плавлення (°C): 139-141°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (м.д.): 1,0 (с, 4H); 3,50 (д, 2H); 4,55 (с, 2H); 4,90 (ушир, с, 1H); 5,50 (ушир, с, 1H); 5,90 (ушир, с, 1H); 7,15 (т, 2H); 7,30-7,70 (масивний, 6H).

Приклад 8 (Сполука №197)

2-(3-фенілоксифеніл)етилкарбамат 2-(метиламіно)-2-оксоетилю



8.1. 2-(3-фенілоксифеніл)етанамін

Розчиняють 1,38г (6,59ммоль) 3-феноксифенілацетонітрилу і 1,57г (6,59ммоль) хлориду кобальту (II) гексагідрату в 25мл метанолу. Охолоджують на льодяній бані і додають порціями по 1,74г (46ммоль) боргідрид натрію. Збовтують реакційну суміш протягом ночі за кімнатної температури. Фільтрують через папір і ополіскують 2 рази 25мл метанолу. Концентрують фільтрат під зниженням/приведеним тиском і забирають залишок за допомогою 50мл водної соляної кислоти (1N) і 25мл ефіру. Відстоюють/зціджують. Промивають водну фазу 3 рази 25мл ефіру. Алкалізують водну фазу 10мл 36%-го водного розчину гідроксиду натрію і 3 рази екстрагують 50мл дихлорметану. Промивають екстракти насиченим водним розчином хлориду натрію, висушують на сульфаті натрію і концентрують фільтрат під зниженням/приведеним тиском.

Отримують 0,67г продукту в формі коричнево-оранжевої олії, що використовується як така на наступному етапі.

8.2. (((2-(3-фенілоксифеніл)етил аміно)карбоніл)окси)етилацетат

Протягом ночі нагрівають при 60°C суміш 0,66г (3,09ммоль) 2-(3-фенілоксифеніл)етан аміну, отриманого на етапі 8.1., і 0,96г (4,28ммоль) [(фенілоксикарбоніл)окси]етилацетату, описаного в прикладі 6, на етапі 6.4., в 15мл толуолу. Концентрують фільтрат під зниженим/приведеним тиском і очищують залишок за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 85/15, потім 70/30 циклогексану і етилацетату.

Отримують 0,80г чистого продукту в формі олії, що використовується як така на наступному етапі.

8.3. 2-(3-фенілоксифеніл)етилкарбамат 2-(метиламіно)-2-оксоетилю

Розчиняють 0,70г (2,30ммоль) (((2-(3-феніл оксифеніл)етил аміно)карбоніл)окси)-етилацетату, отриманого на етапі 8.2., в суміші з 4,5мл розчину (2М) метиламіну в тетрагідрофурані і 4,5мл метанолу. Залишають на ніч за кімнатної температури. Концентрують фільтрат під зниженим/приведеним тиском і очищують залишок за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 98/2, потім 96/4 дихлорметану і метанолу. Потім рекристалізують.

В суміші етилацетату і діізопропілефіру.

Отримують 0,51г дрібних кристалів білого кольору.

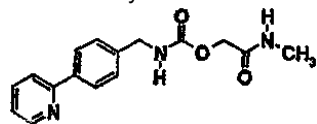
LS-MS: M+N=329

Точка плавлення (°C): 82-84°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (м.д.): 7,4-7,25 (м, 4H); 7,15 (т, 1H), 7,05-6,9 (м, 3H), 6,85 (с, 1H); 6,1 (м, 1H), 4,9 (м, 1H), 4,6 (с, 2H); 3,5 (кв, 2H); 2,9-2,85 (м, 5H).

Приклад 9 (Сполука №81)

4-піридин-2-ілбензилкарбамат 2-(метиламіно)-2-оксоетилю



9.1. 3-(4-бромбензил)-1,3-оксазолідин-2,4-дикетон

До розчину 1,50г (6ммоль) броміду 4-бромбензилу і 0,73г (7,2ммоль) 1,3-оксазолідин-2,4-дикетону в 6мл тетрагідрофурану краплями додають розчин 1,39г (12ммоль) 1,1,3,3-тетраметилгуанідину в 6мл тетрагідрофурану. Суміш збовтують за кімнатної температури протягом ночі. Додають 50мл водної льодяної соляної кислоти (1N) і 100мл етилацетату. Відстоюють/відціджують органічну фазу і промивають її послідовно 25мл води і 25мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Висушують на сульфаті натрію і концентрують фільтрат під зниженим/приведеним тиском. Очищують залишок за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи з сумішшю 80/20 циклогексану і етилацетату. Отримують 1,14г продукту в формі кристалів білого кольору. Точка плавлення (°C): 88-90°C

9.2. 3-(4-піридин-2-ілбензил)-1,3-оксазолідин-2,4-дикетон

В атмосфері аргону протягом ночі нагрівають зі зворотним холодильником суміш 0,59г

(2,18ммоль) 3-(4-бромбензил)-1,3-оксазолідин-2,4-дикетону, отриманого на етапі 9.1, 1,60г (4,35ммоль)г (піридин-2-три-п-бутилстаннат, 0,28г (6,6ммоль) хлориду літію і 0,125г (0,10ммоль) тетракіс-паладію (трифенілфосфіну) в 15мл толуолу. Охолоджують за кімнатної температури, фільтрують через папір і ополіскують послідовно 10мл толуолу, 10мл етилацетату і 10мл толуолу. Концентрують фільтрати під зниженим/приведеним тиском. Відбирають залишок в 50мл ацетонітрилу і промивають його 4 рази 25мл n-гексану. Концентрують під зниженим/приведеним тиском ацетонітрильну фазу і залишок очищують за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 70/30 циклогексану і етилацетату.

Отримують 0,428г продукту в формі порошку білого кольору.

Точка плавлення (°C): 166°C

9.3. 4-піридин-2-ілбензилкарбамат 2-(метиламіно)-2-оксоетилю

Розчиняють 0,42г (1,56ммоль) 3-(4-піридин-2-ілбензил)-1,3-оксазолідин-2,4-дикетону, отриманого на етапі 9.2, в суміші 3,5мл розчину (2М) метиламіну в тетрагідрофурані і 3,5мл метанолу. Залишають на ніч за кімнатної температури. Додають 1,5г двоокису кремнію, концентрують до сухого і очищують за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 94/6, потім 93/7 дихлорметану і метанолу. Рекристалізують продукт в суміші ізопропанолу і діізопропілефіру.

Отримують 0,30г продукту в формі лусочок білого кольору.

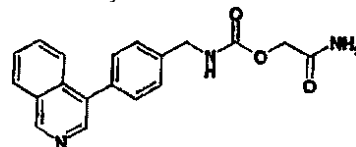
LS-MS: M+N=300

Точка плавлення (°C): 151-153°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (м.д.): 8,6 (д, 1H), 8,05 (д, 2H), 7,95-7,7 (м, 4H, 2 з яких можуть бути замінені на D₂O); 7,35 (д, 2H), 7,3 (м, 1H), 4,35 (с, 2H); 4,25 (д, 2H, s з обміном на D₂O), 2,6 (д, 3H, s з обміном на D₂O).

Приклад 10 (Сполука №98)

4-ізохінолін-4-ілбензилкарбамат 2-аміно-2-оксоетилю



10.1. (4-ізохінолін-4-ілфеніл)метанол

В атмосфері аргону протягом ночі нагрівають зі зворотним холодильником суміш 1,09г (7,2ммоль) (4-гідроксиметил)фенілборонової кислоти, 1,24г (6ммоль) 4-бромізохіноліну і 0,28г (0,24ммоль) тетракіс-паладію (трифенілфосфіну) в 50мл толуолу і 10мл водного розчину (2М) карбонату натрію. Концентрують фільтрат під зниженим/приведеним тиском і відбирають залишок в 150мл етилацетату і 40мл води. Відстоюють/проціджують і промивають органічну фазу послідовно 20мл води і 20мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Висушують на сульфаті натрію і концентрують фільтрат під зниженим/приведеним тиском. Очищують залишок за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 60/40, потім 40/60 циклогексану і етила-

цетату. Отримують 1,12г твердої речовини білого кольору.

Точка плавлення (°C): 130°C

10.2. 3-(4-ізохінолін-4-ілбензил)-1,3-оксазолідин-2,4-дикетон

Розчиняють 1,10г (4,67ммоль) (4-ізохінолін-4-ілфеніл)метанолу, отриманого на етапі 10.1, в 10мл хлороформу і додають краплями 1,4мл (19ммоль) тіоніл хлориду. Збовтують протягом ночі за кімнатної температури і концентрують фільтрат до сухого під зниженим/приведеним тиском. Здійснюють спільне випаровування залишку, 2 рази по 10мл дихлоретану. Відбирають залишок в 15мл тетрагідрофурану. Додають 0,56г (5,54ммоль) 1,3-оксазолідин-2,4 дикетону, потім краплями розчин 1,60г (13,9ммоль) 1,1,3,3-тетраметилгуанідину в 5мл тетрагідрофурану. Протягом ночі нагрівають зі зворотним холодильником. Охолоджують до кімнатної температури. Додають 20мл замороженої води і 100мл етилацетату. Відстоюють/відціджують. Промивають органічну фазу 3 рази по 10мл води і 20мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Висушують на сульфаті натрію і концентрують фільтрат під зниженим/приведеним тиском. Очищають залишок за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи з сумішшю 50/50, потім 40/60 циклогексану і етилацетату. Отримують 0,84г продукту в формі твердої піни жовтого кольору.

Точка плавлення (°C): 65°C

10.3. 4-ізохінолін-4-ілбензилкарбамат 2-аміно-2-оксоетилу

Розчиняють 0,34г (1,06ммоль) 3-(4-ізохінолін-4-ілбензил)-1,3-оксазолідин-2,4-дикетону, отриманого на етапі 10.2, в суміші 6мл розчину (7N) амонію в метанолі і 6мл тетрагідрофурану. Залишають на ніч за кімнатної температури. Додають 10мл дихлорметану, 1г двоокису кремнію, концентрують до сухого під зниженим/приведеним тиском і очищають за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 95/5, потім 92/8 дихлорметану і метанолу. Рекристалізують в суміші ізопропанолу і діізопропілефіру.

Отримують 0,26г продукту в формі вати/пушку білого кольору.

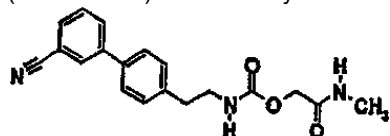
LS-MS: M+N=336

Точка плавлення (°C): 181-183°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (м.д.): 9,3 (с, 1H), 8,4 (с, 1H), 8,2 (д, 1H), 7,9-7 (т, 4H, 1 з яких може бути замінений на D₂O); 7,5 (с, 4H), 7,3 (с, 1H, що може бути замінений на D₂O), 7,2 (с, 1H); 4,4 (с, 2H), 4,35 (д, 2H, s з обміном на D₂O).

Приклад 11 (Сполука №171)

2-(3'-ціано-1,1'-біфеніл-4-іл)етилкарбамат 2-(метиламіно)-2-оксоетилу



11.1. 4'-(2-гідроксиетил)-3-біфенілкарбонітрил

Нагрівають до 100°C в атмосфері аргону протягом ночі суміш 3г (14,92ммоль) 2-(4-бромфеніл)етанолу, 2,85г (19,40ммоль) 3-

ціанофенілборонової кислоти, 5,15г (37,30ммоль) карбонату калію, 4,81г (14,92ммоль) броміду тетра-п-бутиламонію і 0,067г (0,30ммоль) діацетату паладію в 15мл води. Охолоджують до кімнатної температури, розбавляють водою і екстрагують з етилацетатом. Висушують органічну фазу на сульфаті натрію і випаровують. Потім очищають за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 70/30, потім 50/50 циклогексану і етилацетату, щоб отримати 2,909г продукту в формі олії, що використовується як така на наступному етапі.

11.2. 4'-[2-(2,4-діоксо-1,3-оксазолідин-3-іл)етил]-3-біфенілкарбонітрил

До розчину 2,90г (12,99ммоль) 4'-(2-гідроксиетил)-3-біфенілкарбонітрилу, приготовленого на етапі 11.1., 2,7мл (14,29ммоль) триетиламіну і 0,15г (1,30ммоль) 4-диметиламінопіридину в 30мл дихлорметану, охолоджують на льодяній бані, додають 1,1мл (14,29ммоль) хлориду метансульфонілу. Потім збовтують протягом 2 годин за кімнатної температури. Додають 100мл дихлорметану і 30мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Відстоюють/відціджують органічну фазу, висушують її на сульфаті натрію і випаровують до сухого, щоб отримати 3,5г продукту в формі олії.

Знову розчиняють продукт в 60мл тетрагідрофурану і додають 1,40г (13,94ммоль) 1,3-оксазолідин-2,4 дикетону і 2,87мл (23,23ммоль) 1,1,3,3-тетраметилгуанідину. Підігрівують до 70°C протягом ночі. Випаровують до сухого. Відбирають залишок в суміші етилацетату і насиченого водного розчину хлориду натрію. Відстоюють/відціджують органічну фазу, висушують її на сульфаті натрію і випаровують до сухого. Очищають залишок за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи з сумішшю 60/40, потім 50/50 циклогексану і етилацетату, щоб отримати 3,3г продукту в формі твердої речовини білого кольору.

Точка плавлення (°C): 121-123.

11.3. 2-(3'-ціано-1,1'-біфеніл-4-іл)етилкарбамат 2-(метиламіно)-2-оксоетилу

Розчиняють 2,0г (6,53ммоль) 4'-[2-(2,4-діоксо-1,3-оксазолідин-3-іл)етил]-3-біфенілкарбонітрилу, приготовленого на етапі 11.2., в суміші 13мл метанолу і 9,8мл розчину 2N метиламіну (19,6ммоль) в тетрагідрофурані. Залишають реагувати протягом ночі, потім випаровують до сухого і очищають за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи з сумішшю 96/4, потім 95/5 дихлорметану і метанолу. Рекристалізують в суміші етилацетату та діізопропілефіру, щоб отримати 1,07г продукту в формі порошку білого кольору.

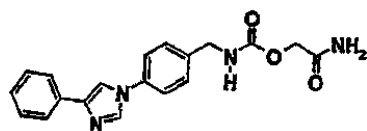
Точка плавлення (°C): 157-159.

LS-MS: M+N=338

RMN ¹H (CDCl₃) δ (м.д.): 7,85 (с, 1H), 7,80 (dt, 1H), 7,65-7,50 (т, 4H), 7,35 (д, 2H), 6,05 (s широкий, 1H), 4,95 (s широкий, 1H), 4,60 (с, 2H), 3,55 (т, 2H), 2,95 (т, 2H), 2,85 (д, 3H).

Приклад 12 (Сполука №84)

[4-(4-феніл-1H-імідазол-1-іл)феніл]метилкарбамат 2-аміно-2-оксоетилу



12.1. [4-(4-феніл-1H-імідазол-1-іл)феніл]метанол

Розчиняють в 20мл диметилформаміду 3,04г (20ммоль) (4-гідроксиметил)фенілборонової кислоти, 1,44г (10ммоль) 4-фенілімідазолу, 2,8мл (20ммоль) триетиламіну і 1,64мл (20ммоль) піридину. Додають 2,72г (15ммоль) діацетату міді і збовтують 24 години за кімнатної температури. Розбавляють 200мл дихлорметану і 200мл 28%-ною водною розчином амонію. Відстоюють/відціджують і екстрагують водну фазу 100мл дихлорметану. Промивають органічні фази 50мл насиченого водного розчину хлориду натрію, висушують їх на сульфаті натрію і випаровують їх до сухого. Очищають продукт за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 97/3, потім 95/5 дихлорметану і метанолу. Рекристалізують в суміші толуолу та діізопропілєфіру, щоб отримати 1,82г продукту в формі кристалів білого кольору.

Точка плавлення (°C): 137-139.

12.2. [4-(4-феніл-1H-імідазол-1-іл)феніл]метилкарбамат 2-аміно-2-оксоетилю

До розчину 1,0г (4ммоль) [4-(4-феніл-1H-імідазол-1-іл)феніл]метанолу, приготовленого на етапі 12.1., 0,485мл (4,80ммоль) 1,3-оксазолідин-2,4 дикетону і 1,15г (4,38ммоль) трифенілфосфіну в 16мл тетрагідрофурану, охолоджують за допомогою ацетонової і льодяної ванн, додають краплями 0,80г (4ммоль) азодикарбоксилат діізопропілу, розчиненого в 2мл тетрагідрофурану. Потім підігрівують до кімнатної температури і збовтують протягом ночі. Відбирають 9мл розчину і додають у нього 12мл розчину 7N амонію (84ммоль) в метанолі. Залишають реагувати на ніч, додають 4г двоокису кремнію і випаровують до сухого. Очищають продукт за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 95/5, потім 93/7 і 90/10 дихлорметану і метанолу. Рекристалізують в суміші метанолу та діізопропілєфіру, щоб отримати 0,429г продукту в формі кристалів білого кольору.

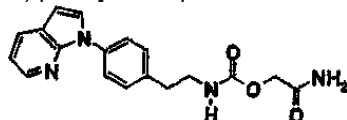
Точка плавлення (°C): 200-203.

LS-MS: M+H=351

RMN ¹H (DMSO) δ (м.д.): 8,30 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,80 (d+m, 3H), 7,65 (д, 2H), 7,45-7,20 (m, 7H), 4,35 (с, 2H), 4,25 (д, 2H).

Приклад 13 (Сполука №224)

2-[4-(1H-піролло[2,3-b]піридин-1-іл)феніл]етилкарбамат 2-аміно-2-оксоетилю



13.1. 2-[4-(1H-піролло[2,3-b]піридин-1-іл)феніл]етанол

Нагрівають до 80°C, за хорошого збовтування і в атмосфері аргону, протягом ночі суміш 1,24г (5ммоль) 2-(4-йодфеніл)етанолу, 0,62г (5,25ммоль) 7-азайнолу, 2,33г (11,0ммоль) фосфату калію, 0,082г (1,0ммоль) N,N'-

диметилетилєндіаміну і 0,95г (0,50ммоль) йодиду міді (I) в 4мл толуолу. Охолоджують до кімнатної температури і розбавляють 150мл етилацетату і 50мл води. Відстоюють/відціджують і промивають органічну фазу 25мл води і 25мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Висушують її на сульфаті натрію і випаровують до сухого. Очищають за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 70/30, потім 60/40 циклогексану і етилацетату, щоб отримати 1,05г продукту в формі олії.

13.2. 3-[2-[4-(1H-піролло[2,3-b]піридин-1-іл)феніл]етил]-1,3-оксазолідин-2,4-дикетон

До розчину 1,0г (4,20ммоль) 2-[4-(1H-піролло[2,3-b]піридин-1-іл)феніл]етанолу, приготовленого на етапі 13.1., 0,51г (5,04ммоль) 1,3-оксазолідин-2,4-дикетону і 1,21г (4,62ммоль) трифенілфосфіну в 16мл тетрагідрофурану, охолоджують на ацетонової та льодяній бані, додають краплями 0,84г (4,2ммоль) азодикарбоксилат діізопропілу, розчиненого в 2мл тетрагідрофурану. Потім знову підігрівують до кімнатної температури і збовтують протягом ночі. Додають 4г двоокису кремнію і випаровують до сухого. Очищають за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 70/30, потім 60/40, 50/50 і 40/60 циклогексану і етилацетату, щоб отримати 1,52г продукту в формі твердої клейкої речовини, що використовується як така на наступному етапі.

13.3. 2-[4-(1H-піролло[2,3-b]піридин-1-іл)феніл]етилкарбамат 2-аміно-2-оксоетилю

Розчиняють 0,80г (2,49ммоль) 3-[2-[4-(1H-піролло[2,3-b]піридин-1-іл)феніл]етил]-1,3-оксазолідин-2,4-дикетону, приготовленого на етапі 13.2., в 6мл тетрагідрофурану і додають 12мл розчину амонію 7N (84ммоль) в метанолі. Залишають реагувати протягом ночі за кімнатної температури. Додають 2,5г двоокису кремнію і випаровують до сухого. Очищають за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 98/2, потім 96/4 і 94/6 дихлорметану і метанолу. Рекристалізують в суміші етилацетату та діізопропілєфіру, щоб отримати 0,478г продукту в формі лусочок білого кольору.

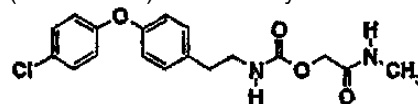
Точка плавлення (°C): 110-112.

LS-MS: M+H=339

RMN ¹H (DMSO) δ (м.д.): 8,30 (п.д., 1H), 8,05 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,80 (д, 2H), 7,30 (d+m, 3H), 7,25-7,10 (m, 3H), 6,70 (д, 1H), 4,30 (с, 2H), 3,25 (т широкий, 2H), 2,80 (т, 2H).

Приклад 14 (Сполука №196)

2-[4-[(4-хлорфеніл)окси]феніл]етилкарбамат 2-(метиламіно)-2-оксоетилю



14.1. 2-[4-[(4-хлорфеніл)окси]феніл]етанол

Нагрівають до 90°C, за хорошого збовтування і в атмосфері аргону, протягом 24 годин, суміш 1,14г (4,60ммоль) 2-(4-йодфеніл)етанолу, 0,88г (6,89ммоль) 4-хлорфенолу, 2,99г (9,20ммоль) карбонату цезію, 0,14г (1,38ммоль) N,N'-диметилетилєндіаміну і 0,087г (0,46ммоль) йодиду міді (I) в 4мл діоксану. Охолоджують до кімнатної температури і вилучають за допомогою 150мл етилацетату і 50мл води. Відстоюють/відціджують,

промивають органічну фазу 25мл води і 25мл насиченого водного розчину хлориду натрію, висушують її на сульфаті магнію і випаровують до сухого. Очищають за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 85/15, потім 75/25 циклогексану і етилацетату, щоб отримати 0,68г продукту в формі олії.

14.2. 3-(2-(4-[(4-хлорфеніл)окси]феніл)етил)-1,3-оксазолідин-2,4-дикетон

До розчину 1,0г (4,02ммоль) 2-(4-[(4-хлорфеніл)окси]феніл)етанолу, приготовленого на етапі 14.1., і 1,1мл (7,89ммоль) триетиламіну в 12мл дихлорметану, охолоджують на льодяній бані, додають розчин 0,60г (5,24ммоль) хлориду метансульфонілу в 2мл дихлорметану. Потім збовтують протягом 2 годин за кімнатної температури. Розбавляють 25мл води і 75мл дихлорметану. Відстоюють/віддіджують, промивають органічну фазу 25мл води, потім 25мл насиченого водного розчину хлориду натрію, висушують її на сульфаті натрію і випаровують до сухого, щоб отримати 1,32г продукту в формі олії.

Знову розчиняють продукт в 12мл тетрагідрофурану. Додають 0,50г (5ммоль) 1,3-оксазолідин-2,4 дикетону і розчин 0,92г (8,0ммоль) 1,1,3,3-тетраметилгуанідину в 4мл тетрагідрофурану. Потім підігрівують зі зворотним холодильником протягом ночі. Охолоджують на водяній базі і додають 25мл водного розчину 0,1N соляної кислоти і 100мл етилацетату. Відстоюють/віддіджують органічну фазу, промивають 2 рази 25мл води, потім 25мл насиченого водного розчину хлориду натрію, висушують її на сульфаті натрію і випаровують до сухого. Очищають за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи з сумішшю 85/15, потім 75/25 циклогексану і етилацетату, щоб отримати 1,20г продукту в формі твердої речовини білого кольору.

Точка плавлення (°C): 105-107.

14.3. 2-(4-[(4-хлорфеніл)окси]феніл)етилкарбамат (метиламіно)-2-оксоетилю

Розчиняють 0,46г (1,39ммоль) 3-(2-(4-[(4-хлорфеніл)окси]феніл)етил)-1,3-оксазолідин-2,4-дикетону, приготовленого на етапі 14.2., в суміші 3мл тетрагідрофурану і 6мл метанолу. Додають 3мл розчину 2М метиламіну (6ммоль) в тетрагідрофуран. Залишають реагувати протягом ночі за кімнатної температури, потім додають 2г двоокису кремнію і випаровують до сухого. Очищають за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 98/2, потім 96/4 і 94/6 дихлорметану і метанолу. Рекристалізують в суміші етилацетату та діізопропілефіру, щоб отримати 0,40г продукту в формі порошку білого кольору.

Точка плавлення (°C): 133-135.

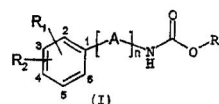
LS-MS: M+N=363

RMN ¹H (DMSO) δ (м.д.): 7,70 (m, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,25 (d+m, 3H), 6,95 (m, 4H), 4,30 (с, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,70 (т, 2H), 2,55 (д, 3H).

Наведена нижче таблиця 1 наочно показує хімічну будову і фізичні властивості деяких сполук згідно з винаходом. В цій таблиці:

- всі сполуки - в формі вільних лугів,
- і-пропіл, n-бутил і t-бутил означають відповідно групи ізопропіл, лінійний бутил і третбутил.

Таблиця 1



№	[A] _n	R ₁	R ₂	R ₃	Точка плавлення (°C)
1.	CH ₂	H	4-феніл	CH ₃ CONHCH ₃	189 - 190
2.	CH ₂	H	3-феніл	CH ₃ CONHCH ₃	128 - 129
3.	CH ₂	H	4-феніл	CH ₃ CONH ₂	222 - 223
4.	CH ₂	H	4-(2-F-феніл)	CH ₃ CONH ₂	176 - 177
5.	CH ₂	H	3-(2-F-феніл)	CH ₃ CONH ₂	113 - 114
6.	CH ₂	H	4-(3-F-феніл)	CH ₃ CONH ₂	201 - 202
7.	CH ₂	H	3-(3-F-феніл)	CH ₃ CONH ₂	89 - 90
8.	CH ₂	H	4-(4-F-феніл)	CH ₃ CONH ₂	226 - 227
9.	CH ₂	2-Cl	4-(4-F-феніл)	CH ₃ CONHCH ₃	170 - 172
10.	CH(CH ₃)	H	4-(4-F-феніл)	CH ₃ CONH ₂	179 - 181
11.	CH ₂	H	3-(4-F-феніл)	CH ₃ CONH ₂	100 - 101
12.	CH ₂	H	4-(2-Cl-феніл)	CH ₃ CONH ₂	148 - 149
13.	CH ₂	H	4-(2-F-феніл)	CH ₃ CONH ₂	187 - 188
14.	CH ₂	H	4-(2-Cl-феніл)	CH ₃ CONH ₂	216 - 218
15.	CH ₂	H	4-(2-CF ₃ -феніл)	CH ₃ CONH ₂	178 - 179
16.	CH ₂	H	4-(3-CF ₃ -феніл)	CH ₃ CONH ₂	153 - 154
17.	CH ₂	H	4-(4-CF ₃ -феніл)	CH ₃ CONH ₂	213 - 215
18.	CH ₂	H	4-(2-CF ₃ O-феніл)	CH ₃ CONH ₂	177 - 179
19.	CH ₂	H	4-(3-CF ₃ O-феніл)	CH ₃ CONH ₂	167 - 168
20.	CH ₂	H	4-(4-CF ₃ O-феніл)	CH ₃ CONH ₂	218 - 220
21.	CH ₂	H	4-(4-CN-феніл)	CH ₃ CONH ₂	221 - 222
22.	CH ₂	H	4-(3-CN-феніл)	CH ₃ CONH ₂	126 - 127
23.	CH ₂	H	4-(2-CH ₃ CO-феніл)	CH ₃ CONH ₂	184 - 185
24.	CH ₂	H	4-(3-CH ₃ CO-феніл)	CH ₃ CONH ₂	142 - 145
25.	CH ₂	H	4-(4-CH ₃ CO-феніл)	CH ₃ CONH ₂	231 - 233
26.	CH ₂	H	4-(2-CH ₃ SO-феніл)	CH ₃ CONH ₂	233 - 235
27.	CH ₂	H	4-(4-CH ₃ CONH-феніл)	CH ₃ CONH ₂	342*
28.	CH ₂	H	4-(3-CH ₃ CONH-феніл)	CH ₃ CONH ₂	189 - 190
29.	CH ₂	H	3-(3-CH ₃ CONH-феніл)	CH ₃ CONH ₂	144 - 145
30.	CH ₂	H	4-(3-CH ₃ -феніл)	CH ₃ CONH ₂	184 - 185
31.	CH ₂	H	4-(4-CH ₃ -феніл)	CH ₃ CONH ₂	229 - 231
32.	CH ₂	H	4-(4-C ₂ H ₅ -феніл)	CH ₃ CONH ₂	239 - 240
33.	CH ₂	H	4-(3-і-пропіл-феніл)	CH ₃ CONH ₂	154 - 155
34.	CH ₂	H	4-(4-і-пропіл-феніл)	CH ₃ CONH ₂	223 - 224
35.	CH ₂	H	4-(4-і-бутил-феніл)	CH ₃ CONH ₂	189 - 190
36.	CH ₂	H	4-(4-n-бутил-феніл)	CH ₃ CONH ₂	222 - 223
37.	CH ₂	H	4-(3-феніл-феніл)	CH ₃ CONH ₂	182 - 183
38.	CH ₂	H	4-(2-CH ₃ O-феніл)	CH ₃ CONH ₂	153 - 154
39.	CH ₂	H	4-(2-CH ₃ S-феніл)	CH ₃ CONH ₂	128 - 129
40.	CH ₂	H	3-(2-CH ₃ O-феніл)	CH ₃ CONH ₂	148 - 149
41.	CH ₂	H	4-(3-CH ₃ O-феніл)	CH ₃ CONH ₂	140 - 141
42.	CH ₂	H	3-(3-CH ₃ O-феніл)	CH ₃ CONH ₂	315*
43.	CH ₂	H	4-(4-CH ₃ O-феніл)	CH ₃ CONH ₂	229 - 230
44.	CH ₂	H	3-(4-CH ₃ O-феніл)	CH ₃ CONH ₂	134 - 135
45.	CH ₂	H	4-(3-C ₂ H ₅ O-феніл)	CH ₃ CONH ₂	234 - 236
46.	CH ₂	H	4-(4-C ₂ H ₅ O-феніл)	CH ₃ CONH ₂	233 - 234
47.	CH ₂	H	4-(3-бензилоксифеніл)	CH ₃ CONH ₂	175 - 176
48.	CH ₂	H	4-(4-бензилоксифеніл)	CH ₃ CONH ₂	229 - 231
49.	CH ₂	H	4-(2-F,5-F-феніл)	CH ₃ CONH ₂	180 - 182
50.	CH ₂	H	4-(3-F,4-F-феніл)	CH ₃ CONH ₂	236 - 237
51.	CH ₂	H	4-(3-F,5-F-феніл)	CH ₃ CONH ₂	174 - 176
52.	CH ₂	H	4-(2-Cl,3-Cl-феніл)	CH ₃ CONH ₂	170 - 171
53.	CH ₂	H	4-(2-Cl,4-Cl-феніл)	CH ₃ CONH ₂	116 - 117
54.	CH ₂	H	4-(2-Cl,5-Cl-феніл)	CH ₃ CONH ₂	119 - 122
55.	CH ₂	H	4-(3-Cl,4-Cl-феніл)	CH ₃ CONH ₂	173 - 176
56.	CH ₂	H	4-(3-Cl,5-Cl-феніл)	CH ₃ CONH ₂	161 - 162
57.	CH ₂	H	4-(2-F,3-CH ₃ O-феніл)	CH ₃ CONH ₂	114 - 115
58.	CH ₂	H	4-(2-F,4-CH ₃ O-феніл)	CH ₃ CONH ₂	225 - 226
59.	CH ₂	H	4-(4-F,3-CH ₃ -феніл)	CH ₃ CONH ₂	201 - 202
60.	CH ₂	H	4-(4-F,3-Cl-феніл)	CH ₃ CONH ₂	158 - 159
61.	CH ₂	H	4-(2,4-(CH ₃ O) ₂ -феніл)	CH ₃ CONH ₂	166 - 167
62.	CH ₂	H	4-(2,5-(CH ₃ O) ₂ -феніл)	CH ₃ CONH ₂	132 - 133
63.	CH ₂	H	4-(3,4-ОСН ₃ О-феніл)	CH ₃ CONH ₂	329*
64.	CH ₂	H	4-(3,4-(CH ₃) ₂ -феніл)	CH ₃ CONH ₂	190 - 191
65.	CH ₂	H	4-(3-CF ₃ ,5-CF ₃ -феніл)	CH ₃ CONH ₂	176 - 177
66.	CH ₂	H	4-(5-Cl,2-CH ₃ O-феніл)	CH ₃ CONH ₂	145 - 146
67.	CH ₂	H	4-фенілокси	CH ₃ CONH ₂	166 - 168
68.	CH ₂	H	4-фенілокси	CH ₃ CONHCH ₃	128 - 130
69.	CH ₂	H	4-(4-Cl-фенілокси)	CH ₃ CONH ₂	184 - 186
70.	CH ₂	H	4-(4-Cl-фенілокси)	CH ₃ CONHCH ₃	159 - 161
71.	CH ₂	H	3-фенілокси	CH ₃ CONH ₂	106 - 107
72.	CH ₂	H	3-фенілокси	CH ₃ CONHCH ₃	100 - 102
73.	CH ₂	H	3-(4-Cl-фенілокси)	CH ₃ CONH ₂	110 - 112
74.	CH ₂	H	3-(4-Cl-фенілокси)	CH ₃ CONHCH ₃	85 - 87
75.	CH ₂	H	4-бензоїл	CH ₃ CONH ₂	161 - 163
76.	CH ₂	H	4-бензоїл	CH ₃ CONHCH ₃	149 - 151
77.	CH ₂	H	3-бензоїл	CH ₃ CONHCH ₃	91 - 93
78.	CH ₂	H	4-фенілсульфоніл	CH ₃ CONH ₂	88 - 90
79.	CH ₂	H	4-фенілсульфоніл	CH ₃ CONHCH ₃	363*
80.	CH ₂	H	4-(піридин-3-іл)	CH ₃ CONH ₂	160 - 162

81.	CH ₂	H	4-(піридин-2-іл)	CH ₂ CONHCH ₃	151 – 153
82.	CH ₂	H	4-(піридин-2-іл)	CH ₂ CONHCH ₃	186 – 189
83.	CH ₂	H	4-(тієн-3-іл)	CH ₂ CONHCH ₃	311 – 312
84.	CH ₂	H	4-фенілімідазол-1-іл	CH ₂ CONH ₂	200 – 203
85.	CH ₂	H	4-фенілімідазол-1-іл	CH ₂ CONH ₂	191 – 193
86.	CH ₂	H	3-фенілімідазол-1-іл	CH ₂ CONHCH ₃	170 – 172
87.	CH ₂	H	4(4-CH ₃ -тієн-2-іл)	CH ₂ CONH ₂	203 – 204
88.	CH ₂	H	4-(бензо[b]тієн-3-іл)	CH ₂ CONH ₂	144 – 145
89.	CH ₂	H	4-(3,5-(CH ₃) ₂ -ізоксазол-4-іл)	CH ₂ CONH ₂	164 – 165
90.	CH ₂	H	4-(1,2,3-тіадізол-4-іл)	CH ₂ CONHCH ₃	185 – 187
91.	CH ₂	H	4-(добензо[b,d]фуран-2-іл)	CH ₂ CONH ₂	194 – 195
92.	CH ₂	H	4-(2-феніл-етилен-1-іл)	CH ₂ CONH ₂	236 – 238
93.	CH ₂	H	4-(нафталін-1-іл)	CH ₂ CONH ₂	154 – 156
94.	CH ₂	H	4(4CH ₃ -нафталін-1-іл)	CH ₂ CONH ₂	114 – 115
95.	CH ₂	H	4-(нафталін-2-іл)	CH ₂ CONH ₂	240 – 241
96.	CH ₂	H	4-(хінолін-8-іл)	CH ₂ CONH ₂	140 – 142
97.	CH ₂	H	4-(ізохінолін-1-іл)	CH ₂ CONH ₂	180 – 183
98.	CH ₂	H	4-(дізохінолін-4-іл)	CH ₂ CONH ₂	181 – 183
99.	CH ₂	H	4-(ізохінолін-4-іл)	CH ₂ CONHCH ₃	187 – 189
100.	CH ₂	H	4-(бензімідазол-1-іл)	CH ₂ CONH ₂	208 – 211
101.	CH ₂	H	4-(піроло[2,3-b]піридиніл)	CH ₂ CONH ₂	113 – 116
102.	CH ₂	H	3-(піроло[2,3-b]піридиніл)	CH ₂ CONH ₂	130 – 132
103.	CH ₂ CH ₂	H	H	CH ₂ CONH ₂	130 – 131
104.	(CH ₂) ₃	H	H	CH ₂ CONH ₂	113 – 114
105.	(CH ₂) ₃	H	4-феніл	CH ₂ CONH ₂	187 – 189
106.	(CH ₂) ₃	H	3-феніл	CH ₂ CONH ₂	151 – 153
107.	(CH ₂) ₄	H	H	CH ₂ CONH ₂	251*
108.	(CH ₂) ₄	H	4-феніл	CH ₂ CONH ₂	171 – 173
109.	(CH ₂) ₄	H	3-феніл	CH ₂ CONH ₂	127 – 129
110.	(CH ₂) ₅	H	H	CH ₂ CONHCH ₃	86 – 88
111.	(CH ₂) ₅	H	4-феніл	CH ₂ CONH ₂	225 – 227
112.	(CH ₂) ₅	H	3-феніл	CH ₂ CONH ₂	135 – 137
113.	(CH ₂) ₆	H	H	CH ₂ CONH ₂	109 – 111
114.	(CH ₂) ₆	H	H	CH ₂ CONHCH ₃	70 – 72
115.	(CH ₂) ₇	H	H	CH ₂ CONHCH ₃	83 – 85
116.	3-цикло-гексил-(CH ₂) ₂	H	H	CH ₂ CONH ₂	141 – 142
117.	CH ₂ CH ₂	H	2-Cl	CH ₂ CONH ₂	89 - 90
118.	CH ₂ CH ₂	H	3-Cl	CH ₂ CONH ₂	79 - 90
119.	CH ₂ CH ₂	H	4-Cl	CH ₂ CONH ₂	124 – 125
120.	CH ₂ CH ₂	2-Cl	4-Cl	CH ₂ CONH ₂	104 – 105
121.	CH ₂ CH ₂	H	4-F	CH ₂ CONH ₂	132 – 133
122.	CH ₂ CH ₂	H	4-CH ₃	CH ₂ CONH ₂	159 – 160
123.	CH ₂ CH ₂	H	4-Br	CH ₂ CONH ₂	162 – 163
124.	CH ₂ CH ₂	H	3-CF ₃	CH ₂ CONHCH ₃	96 – 98
125.	CH ₂ CH ₂	H	4-CF ₃	CH ₂ CONHCH ₃	140 – 142
126.	CH ₂ CH ₂	H	4-CF ₃ O	CH ₂ CONHCH ₃	126 – 127
127.	CH ₂ CH ₂	H	4-OH	CH ₂ CONHCH ₃	98 – 99
128.	CH ₂ CH ₂	H	4-CH ₃ O	CH ₂ CONH ₂	133 – 134
129.	CH ₂ CH ₂	H	4-CH ₃ O	CH ₂ CONHCH ₃	101 – 102
130.	CH ₂ CH ₂	H	4-CH ₃ O	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₃	95 – 96
131.	CH ₂ CH ₂	H	3-CH ₃ O	CH ₂ CONH ₂	86 – 87
132.	CH ₂ CH ₂	4-CH ₃ O	3-CH ₃ O	CH ₂ CONH ₂	110 – 111
133.	CH ₂ CH ₂	5-CH ₃ O	2-CH ₃ O	CH ₂ CONH ₂	140 – 141
134.	CH ₂ CH ₂	H	2-CH ₃ O	CH ₂ CONH ₂	100 – 101
135.	CH ₂ CH ₂	H	4-феніл	CH ₂ CONH ₂	187 – 188
136.	CH ₂ CH ₂	H	4-феніл	CH ₂ CONHCH ₃	158 – 159
137.	CH ₂ CH ₂	H	4-феніл	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₃	152 – 153
138.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-F-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	106 – 107
139.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-F-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	157 – 158
140.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-F-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	182 – 184
141.	CH ₂ CH ₂	2-F	4-(4-F-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	164 – 166
142.	CH ₂ CH ₂	2-Cl	4-(4-F-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	141 – 143
143.	C(CH ₃) ₂	H	4-(4-F-феніл)	CH ₂ CONH ₂	134 – 136
144.	C(CH ₃) ₂		4-(4-F-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	112 – 114
145.	C[CH ₂ CH ₂] - CH ₂	H	4-(4-F-феніл)	CH ₂ CONH ₂	139 – 141
146.	C[CH ₂ CH ₂] - CH ₃	H	4-(4-F-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	152 – 154
147.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-Cl-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	148 – 149
148.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-Cl-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	181 – 182
149.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-Cl-феніл)	CH ₂ CONH ₂	198 – 200
150.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-Cl-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	186 – 188
151.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-CH ₃ -феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	108 – 109
152.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CH ₃ -феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	126 – 127
153.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-CH ₃ -феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	171 – 172
154.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-CH ₃ CH ₂ -феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	166 – 167
155.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-і-пропіл-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	355*
156.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-і-пропіл-феніл)	CH ₂ CONHCH ₂	103 – 104

				CH ₃	
157.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-n-бутил-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	168 – 169
158.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-t-бутил-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	174 – 175
159.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-CH ₃ S-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	359*
160.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-CH ₃ O-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	111 – 112
161.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CH ₃ O-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	343*
162.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-CH ₃ O-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	182 – 183
163.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CH ₃ CH ₂ O-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	105 – 106
164.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-фенілокси-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	405*
165.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-бензілокси-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	112 – 113
166.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-CF ₃ O-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	170 – 171
167.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CF ₃ -феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	131 – 132
168.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-CF ₃ -феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	198 – 199
169.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-CN-феніл)	CH ₂ CONH ₂	196 – 198
170.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CN-феніл)	CH ₂ CONH ₂	184 – 186
171.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CN-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	157 – 159
172.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CH ₃ CO-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	102 – 103
173.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CH ₃ O ₂ C-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	184 – 185
174.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-NO ₂ -феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	163 – 164
175.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-(CH ₃) ₂ N-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	170 – 171
176.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-Cl, 3-Cl-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	149 – 150
177.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-Cl, 4-Cl-феніл)	CH ₂ CONH ₂	132 – 134
178.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-Cl, 4-Cl-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	147 – 149
179.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-Cl, 4-Cl-феніл)	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₃	164 – 166
180.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-Cl, 4-Cl-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	163 – 164
181.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-CH ₃ O, 4-CH ₃ O-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	134 – 135
182.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-CH ₃ O, 5-CH ₃ O-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	373*
183.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-CH ₃ O, 6-CH ₃ O-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	148 – 149
184.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CH ₃ O, 4-CH ₃ O-феніл)	CH ₂ CONH ₂	108 – 109
185.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CH ₃ O, 4-CH ₃ O-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	132 – 133
186.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3,4-(OCH ₂ O)-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	165 – 166
187.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CH ₃ , 4-CH ₃ -феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	144 – 145
188.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CF ₃ , 5-CF ₃ -феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	136 – 137
189.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-F, 3-CH ₃ O-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	130 – 131
190.	CH ₂ CH ₂	H	4-(5-Cl, 2-CH ₃ O-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	106 – 107
191.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-Cl, 4-F-феніл)	CH ₂ CONH ₂	151 – 153
192.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-Cl, 4-F-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	178 – 180
193.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CH ₃ , 4-F-феніл)	CH ₂ CONHCH ₃	155 – 156
194.	CH ₂ CH ₂	H	4-фенілокси	CH ₂ CONHCH ₃	111 – 113
195.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-Cl-фенілокси)	CH ₂ CONH ₂	156 – 158
196.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-Cl-фенілокси)	CH ₂ CONHCH ₃	133 – 135
197.	CH ₂ CH ₂	H	3-фенілокси	CH ₂ CONHCH ₃	82 – 84
198.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-F-бензілокси)	CH ₂ CONHCH ₃	112 – 113
199.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-F-бензілокси)	CH ₂ CONHCH ₃	127 – 128
200.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-F-бензілокси)	CH ₂ CONHCH ₃	129 – 130
201.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-CH ₃ -бензілокси)	CH ₂ CONHCH ₃	103 – 104
202.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CH ₃ -бензілокси)	CH ₂ CONHCH ₃	112 – 113
203.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-CH ₃ -бензілокси)	CH ₂ CONHCH ₃	135 – 136
204.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-CF ₃ -бензілокси)	CH ₂ CONHCH ₃	110 – 111
205.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CF ₃ -бензілокси)	CH ₂ CONHCH ₃	103 – 104
206.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-CF ₃ -бензілокси)	CH ₂ CONHCH ₃	127 – 128
207.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CH ₃ O-бензілокси)	CH ₂ CONHCH ₃	92 - 93
208.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-CH ₃ O ₂ C-бензілокси)	CH ₂ CONHCH ₃	145 – 146
209.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-фенілпропіл-окс)	CH ₂ CONHCH ₃	110 - 111
210.	CH ₂ CH ₂	H	4-(піридин-2-іл)	CH ₂ CONH ₂	140 - 142
211.	CH ₂ CH ₂	H	4-(піридин-3-іл)	CH ₂ CONH ₂	134 – 136
212.	CH ₂ CH ₂	H	4-(піридин-4-іл)	CH ₂ CONH ₂	206 – 208
213.	CH ₂ CH ₂	H	4-(піримідин-5-іл)	CH ₂ CONH ₂	240 - 242
214.	CH ₂ CH ₂	H	4-(фуран-2-іл)	CH ₂ CONHCH ₃	150 - 151
215.	CH ₂ CH ₂	H	4-(тієн-2-іл)	CH ₂ CONHCH ₃	157 - 158
216.	CH ₂ CH ₂	H	4-(тієн-3-іл)	CH ₂ CONHCH ₃	174 - 175
217.	CH ₂ CH ₂	H	4-(бензо[b]тієн-3-іл)	CH ₂ CONHCH ₃	124 - 125
218.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-CH ₃ O, 4-CH ₃ O-піримідин-5-іл)	CH ₂ CONHCH ₃	142 – 143
219.	CH ₂ CH ₂	H	4-(хінолін-2-іл)	CH ₂ CONH ₂	214 – 216
220.	CH ₂ CH ₂	H	4-(хінолін-4-іл)	CH ₂ CONH ₂	181 – 183
221.	CH ₂ CH ₂	H	4-(хінолін-8-іл)	CH ₂ CONHCH ₃	130 – 131
222.	CH ₂ CH ₂	H	4-(ізохінолін-1-іл)	CH ₂ CONH ₂	138 – 140
223.	CH ₂ CH ₂	H	4-(ізохінолін-4-іл)	CH ₂ CONH ₂	193 - 195
224.	CH ₂ CH ₂	H	4-(пірроло[2,3-b]піридиніл)	CH ₂ CONH ₂	110 – 112
225.	CH ₂ CH ₂	H	4-(пірроло[2,3-b]піридиніл)	CH ₂ CONHCH ₃	124 - 126

Інгібуюча дія була чітко продемонстрована в межах радіоферментативного тестування, що ґрунтується на вимірюванні продукту гідролізу (етаноламін $[1-^3\text{H}]$ анандамід [етаноламін $1-^3\text{H}]$ за допомогою FAAH [Life Sciences (1995), 56, 1999-2005 і Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics (1997), 283, 729-734]. Так, мозок мишей (менше мозочок) відбирався і зберігався при -80°C . Мембранні гомогенати готувались безпосередньо перед самим використанням тканин в Polytron в буферному розчині Tris-HCl 10mM (pH8,0), що містить 150mM NaCl і 1mM EDTA. Потім проводиться ферментативна реакція в 70мкл буферного розчину, що містив білок великої рогатої худоби без жирних кислот (1мг/мл). Послідовно додаються сполуки, протестовані за різних концентрацій, анандамід [етаноламін $1-^3\text{H}]$ (специфічна дія 15-20Сі/моль), розведений в 10мкМ холодного анандамиду, і мембранний препарат (400мкг замороженої тканини на дослідження). Через 15 хвилин при 25°C , ферментативна реакція зупиняється додаванням 140мкл хлороформу/метанолу (2:1). Суміш збовтується протягом 10 хвилин, потім центрифугується протягом 15 хвилин при 3500g. Аліквотна частина (30мкл) водної фази, що містить етаноламін $[1-^3\text{H}]$, відноситься на рідинну сцинтиляцію.

В цих умовах найактивніші сполуки з винаходу показують IC_{50} (концентрацію, що інгібує 50% контрольної ферментативної активності FAAH) між 0,001 і 1мкМ.

Наведена нижче таблиця 2 показує IC_{50} кількох сполук згідно з винаходом.

Таблиця 2

Сполука №	IC_{50}
192	0,102мкМ
171	0,108мкМ
194	0,142мкМ
150	0,063мкМ
178	0,140мкМ

Отже, виявляється, що сполуки згідно з винаходом справляють інгібуючу дію на фермент FAAH.

Дія сполук з винаходу *in vivo* була оцінена при перевірці обезболювання.

Так, внутрішньопарентеральне введення (i.p.) PBQ (фенілбензохінону, 2мг/кг в 0,9%-ному розчині хлориду натрію, що містить 5% етанолу) мишам - самцям OF1 від 25 до 30г, викликає розтягнення черевних стінок, в середньому 30 скручувань чи скорочень протягом періоду від 5 до 15 хвилин після ін'єкції. Сполуки, що тестувались, вводились оральним шляхом в формі 0,5%-ної суспензії в Tween 80, за 60 або 120 хвилин перед введенням PBQ. За цих умов найпотужніші сполуки з винаходу на 35-70% зменшують кількість розтягнень, викликаних PBQ, в межах доз від 1 до 30мг/кг.

Таблиця 3

Сполука №	Зменшення кількості розтягнень (%)
192	- 43% (a)
171	-51% (a)

194	- 55% (b)
150	- 57% (b)
178	- 53% (b)

(a) 1мг/кг p.o. на 2 години

(b) 3мг/кг p.o. на 1 годину

Фермент FAAH [Chemistry and Physics of Lipids, (2000), 108, 107-121] є каталізатором гідролізу ендogenousних похідних амідів та ефірів різних жирних кислот, таких, як TV-арахідоноїлетаноламін (анандамід), N-пальмітоїлетаноламін, N-олеоїлетаноламін, олеамід або 2-арахідоноїлгліцерол. Ці похідні справляють різні фармакологічні дії, взаємодіючи, між іншими, з канабіноїдними та ванілоїдними рецепторами.

Сполуки з винаходу блокують цей шлях деградації і підвищують концентрацію цих ендogenousних речовин в тканинах. Вони можуть на цій підставі використовуватись у профілактиці та лікуванні патологій, в яких беруть участь ендogenousні канабіноїди і/або будь-які інші субстрати, що метаболізуються ферментом FAAH.

Наприклад, можна навести такі хвороби і порушення:

Болі, головним чином гострі або хронічні болі неврогенного типу: мігрень, невралгічні болі, включно форми, що супроводжують вірус герпесу і діабет; гострі або хронічні болі, що супроводжують хвороби, викликані запаленням: артрит, ревматоїдний артрит, остеоартрит, спондиліт, подагра, васкуліт, хвороба Крона (регіонарний ентерит), синдром подразнення товстої кишки;

периферійні гострі або хронічні болі; запаморочення, блювання, нудота, зокрема такі, що виникли внаслідок хіміотерапії;

порушення стану системи засвоєння їжі, зокрема анорексії і кахексії різного характеру;

неврологічні і психіатричні патології: тремтіння, дискінезії, дистонії, спастичність, компульсивна і маніакальна поведінка (стан), синдром Турета (Tourette), усі форми депресії і стану тривоги (страху) будь-якого характеру і походження, порушення настрою, психози; гострі і хронічні нейродегенеративні захворювання; хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, старече слабоумство, хорея Хантінгтона (Huntington), ураження, пов'язані з мозковою ішемією і черепно-мозковими травмами;

епілепсія;

порушення сну, включно апное (зупинка дихання) під час сну;

серцево-судинні захворювання, зокрема гіпертонія, серцева аритмія, артеріосклероз, серцевий криз, ішемія серця;

ішемія нирки;

рак: доброякісні пухлини шкіри, папіломи і пухлини мозку, пухлини простати, пухлини мозку (гліобластома, медуло-епітеліома, медулобластоми, нейробластоми, пухлини ембріонального походження, астроцити, астробластоми, епендіоми, олігодендрогліоми, пухлини сплетіння (нервових чи судинних), нейроепітеліоми, пухлина епіфізу, епендіобластоми, злоякісні менінгіоми, саркоматози, злоякісні меланоми, невриноми);

порушення імунної системи, головним чином аутоімунні хвороби: псоріаз, червоний вовчак, хвороби сполучної тканини, синдром Шегрена, анкілозний спондилоартрит, недиференційований спондилоартрит, хвороба Behcet's, аутоімунні гемолітичні анемії, розсіяний склероз, боковий аміотрофічний склероз (Б.А.С.), амілози, відторгнення трансплантатів, хвороби, що стосуються плазмоцитарної лінії;

алергічні хвороби: надчутливість (алергічна реакція негайного чи уповільненого типу, алергічні риніти і кон'юнктивіти, контактні дерматити;

хвороби інфекційні, паразитарні, вірусні чи бактеріальні: СНІД, менінгіти; запальні захворювання, головним чином хвороби суглобів: артрит, ревматоїдний артрит, остеоартрит, спондиліт, подагра, васкуліт, хвороба Крона (регіонарний ентерит), синдром подразнення товстої кишки; остеопороз; ураження очей: гіпертензія ока, глаукома;

хворобливі стани легень: хвороби дихальних шляхів, бронхоспазми, кашель, астма, хронічний бронхіт, закупорка дихальних шляхів, емфізема;

шлунково-кишкові хвороби: синдром подразнення товстої кишки, запальні процеси в кишечнику, виразки, діареї;

нетримання сечі і запалення сечового міхура.

Використання сполуки формули (I), в стані/формі фармацевтично прийнятного лугу, солі, гідрату чи сольвату, для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування вищезазначених патологій, є складовою частиною винаходу.

Предметом винаходу є також лікарські засоби, до складу яких входять сполуки формули (I), або фармацевтично прийнятна сіль, або ж гідрат чи сольват сполуки формули (I). Ці лікарські засоби знаходять своє застосування в терапії, особливо у лікуванні вищезазначених патологій.

Згідно з іншою з його ознак, цей винахід стосується фармацевтичних сумішей, до складу яких в якості активної речовини входить принаймні одна сполука згідно з винаходом. Ці фармацевтичні суміші містять ефективну дозу сполуки згідно з винаходом, або фармацевтично прийнятну сіль, або ж гідрат чи сольват вищезазначеної сполуки, і, можливо, один чи кілька або фармацевтично прийнятних ексципієнтів (індиферентних речовин для приготування ліків).

Вищезазначені ексципієнти вибираються, в залежності від фармацевтичної форми і бажаного

способу введення, з звичайних ексципієнтів, відомих спеціалістам в цій галузі.

В фармацевтичних сумішах з цього винаходу для введення оральним, сублінгвальним, підшкірним, внутрішньом'язовим, внутрішньовенним, місцевим, міжоболонковим способом, для введення в ніс, крізь шкіру, в легені, очі чи ректально, активна речовина вищезазначеної формули (I), або, можливо, її сіль, сольват чи гідрат, може призначатись як моно засіб, в суміші з класичними фармацевтичними ексципієнтами, тваринам і людям для профілактики та лікування вищезазначених порушень і хвороб.

До форм для призначення як єдиного засобу віднесено форми для прийому перорально, такі, як таблетки, капсули, м'які або тверді, порошки, гранули, жуйки і оральні розчини чи суспензії, форми для введення під язик, через рот, через трахеї, очі, ніс, шляхом інгаляцій, форми для введення під шкіру, внутрішньом'язовим чи внутрішньовенним шляхом і форми для ректального чи вагінального введення. Для місцевого застосування можна використовувати сполуки згідно з винаходом у вигляді кремів, помад чи лосьйонів.

Як приклад форми для призначення як єдиного засобу - сполуки згідно з винаходом - таблетка, що може містити такі складові:

Сполука згідно з винаходом 50,0мг

Маннітол 223,75мг

Натрієвий кроскармеллоз 6,0мг

Кукурудзяний крохмаль 15,0мг

Гідроксипропіл-метилцелюлоза 2,25мг

Стеарат магнію 3,0мг

Вищезазначені форми для призначення як єдиного засобу дозуються таким чином, щоб забезпечити щоденний прийом 0,01-20мг активної речовини на кілограм ваги тіла, залежно від галенової форми.

Можуть бути окремі випадки, коли більш відповідним буде вище або нижче дозування, такі дозування також є частиною винаходу. Згідно зі звичною практикою, відповідне дозування для кожного пацієнта визначається лікарем в залежності від способу прийому (введення), ваги і реакції даного пацієнта.

Винахід, згідно з іншою з його ознак, стосується також методу лікування вищезазначених патологій, що містить призначення ефективної дози сполуки згідно з винаходом, однієї з її фармацевтично прийнятних солей, сольватів чи гідратів.