



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92340 (13) C2

(51) МПК

C07D 413/04 (2006.01)

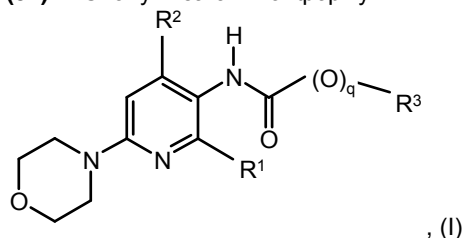
A61K 31/5377 (2006.01)

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

(54) ПОХІДНІ ЗАМІЩЕНИХ ПІРИДИНІВ

1

- (21) a200710648
(22) 02.03.2006
(24) 25.10.2010
(86) PCT/DK2006/000123, 02.03.2006
(31) PA 200500321
(32) 03.03.2005
(33) DK
(46) 25.10.2010, Бюл.№ 20, 2010 р.
(72) ТОРНЬОЕ КРИСТИАН ВЕНСЕЛЬ, ДК, ХАНЖИН
НІКОЛАЙ, ДК, РОТТЛОНДЕР МАРІО, ДК, ВАТСОН
ВІЛЬЯМ ПАТРИК, ДК, ГРЕВЕ ДАНІЕЛЬ РОДРІГЕС,
ДК
(73) Х. ЛУННБЕК А/С, ДК
(56) WO02066036 A 29.08.2002
WO0110380 A 15.02.2001
WO2004082677 A 30.09.2004
WO2005087754 A 22.09.2005
(57) 1. Сполуки загальної формули I:



де
q дорівнює 0 або 1;
кожний з R¹ і R² незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси і C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси; і
R³ вибраний з групи, що складається з C₁₋₈-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, необов'язково заміщеного арил-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, необов'язково заміщеного арил-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, необов'язково заміщеного арил-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₁₋₆-алк(ен/ін)іл-C₃₋₈-гетероциклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-гетероциклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₁₋₆-алк(ен/ін)іл-C₃₋₈-гетероциклоалк(ен)іл-C₁₋₆-

2

алк(ен/ін)ілу, гетероарил-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гетероарил-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, гетероарил-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, NR⁴R⁵-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, NR⁴R⁵-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, NR⁴R⁵-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу;
де кожний з R⁴ і R⁵ незалежно вибраний з групи, що складається з водню, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу;
у вигляді вільної основи або її солей.
2. Сполука за п. 1, де q дорівнює 0.
3. Сполука за п. 1, де q дорівнює 1.
4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де кожний з R¹ і R² незалежно вибраний з групи, що складається з C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси і галогену.
5. Сполука за п. 4, де як R¹, так і R² являє собою C₁₋₆-алк(ен/ін)іл.
6. Сполука за п. 4, де R¹ являє собою C₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси і R² являє собою галоген або де R¹ являє собою галоген і R² являє собою C₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси.
7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де R³ вибраний з групи, що складається з C₁₋₈-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, необов'язково заміщеного арил-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, необов'язково заміщеного арил-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, необов'язково заміщеного арил-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гетероарил-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гетероарил-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, гетероарил-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу.
8. Сполука за п. 7, де R³ вибраний з групи, що складається з C₁₋₈-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, необов'язково заміщеного арил-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, необов'язково заміщеного арил-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і гетероарил-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу.
9. Сполука за будь-яким з пп. 1, 7 і 8, де необов'язково заміщений арил може бути заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибрани-

(13) C2

(11) 92340

(19) UA

ми з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілокси і C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси.

10. Сполука за п. 9, де необов'язково заміщений арил може бути заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, причому згадана сполука вибрана з групи, що складається з бензилового естеру (2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)карбамінової кислоти;

2-хлорбензилового естеру (2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)карбамінової кислоти;

2-(4-хлорфеніл)-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)ацетаміду;

(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)аміду 2-фенілциклопропанкарбонової кислоти;

N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-2-тіофен-2-ілацетаміду;

3-циклогексил-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)пропіонаміду;

ізобутилового естеру (2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)карбамінової кислоти;

3-(3-хлорфеніл)-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)пропіонаміду;

N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-2-(3,5-диметилфеніл)ацетаміду;

N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-3-п-толілпропіонаміду;

2-(3-хлорфеніл)-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)ацетаміду;

2-(3,4-дихлорфеніл)-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)ацетаміду;

N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-2-тіофен-3-ілацетаміду;

N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-2-п-толілацетаміду;

2-(3-бромфеніл)-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)ацетаміду;

N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-2-(3-трифторметилфеніл)ацетаміду;

N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-2-фенілацетаміду;

(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)аміду 3,5,5-триметилгексанової кислоти;

(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)аміду октанової кислоти;

N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-2-нафталін-2-ілацетаміду;

(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)аміду гептанової кислоти;

N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-2-(3,4-диметилфеніл)ацетаміду;

2-циклогекс-1-еніл-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)ацетаміду;

N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-2-(4-метокси-3-метилфеніл)ацетаміду;

N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-2-(4-метоксифеніл)ацетаміду;

N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-3-(4-метоксифеніл)пропіонаміду;

N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-2-м-толілацетаміду;

N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-2-(4-фторфеніл)ацетаміду;

N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-3,3-диметилбутирамід;

N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-2-(3-фторфеніл)ацетаміду;

2-біцикло[2.2.1]гепт-2-ил-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)ацетаміду;

2-(3,4-дифторфеніл)-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)ацетаміду;

(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)аміду 4-метилпентанової кислоти;

2-циклопент-2-еніл-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)ацетаміду;

2-циклогексил-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)ацетаміду;

(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)аміду 5-метилгексанової кислоти;

2-циклопентил-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)ацетаміду;

3-циклопентил-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)пропіонаміду;

(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)аміду гексанової кислоти;

N-(4-хлор-2-метокси-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-2-циклопентилацетаміду;

N-(2-хлор-4-метокси-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-2-циклопентилацетаміду;

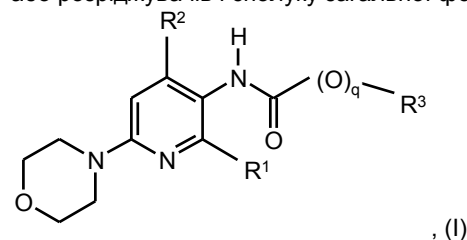
N-(2-хлор-4-метокси-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-3,3-диметилбутирамід;

N-(4-хлор-2-метокси-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-3,3-диметилбутирамід;

N-(4-хлор-2-метокси-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)пропіонаміду;

у вигляді вільної основи або її солей.

12. Фармацевтична композиція, яка містить один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв або розріджувачів і сполуку загальної формули I:



де

q дорівнює 0 або 1;

кожний з R^1 і R^2 незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілокси і C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси; і

R^3 вибраний з групи, що складається з C_{1-8} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, необов'язково заміщеного арил- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, необов'язково заміщеного арил- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, необов'язково

ково заміщеного арил-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гетероарил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гетероарил-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, NR⁴R⁵-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, NR⁴R⁵-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу і галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу; де кожний з R⁴ і R⁵ незалежно вибраний з групи, що складається з водню, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу;

у вигляді вільної основи або її солей.

13. Застосування фармацевтичної композиції за п. 12 для збільшення іонного потоку в калієвому каналі ссавця, такого як людина.

14. Застосування за п. 13 для лікування розладу або захворювання, чутливого до збільшеного іонного потоку в калієвому каналі, причому такий розлад або захворювання є переважно розладом або захворюванням центральної нервової системи.

15. Застосування за п. 14, де розлад або захворювання, що піддається лікуванню, вибране з групи, що складається з епілептичних розладів, тривожних розладів, розладів, пов'язаних з невропатичним болем і болем при мігрені, нейродегенеративних розладів, інсульту, кокаїнової залежності, ніотинової абстиненції, алкогольної абстиненції або шуму у вухах.

16. Застосування за п. 15, де епілептичні розлади вибрані з групи, що складається з гострих епілептичних випадків, конвульсій, епілептичного статусу, епілепсії, такої як епілептичні синдроми і епілептичні напади.

17. Застосування за п. 15, де тривожні розлади вибрані з групи, що складається з тривоги та роз-

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

18. Застосування за п. 15, де розлади, пов'язані з невропатичним болем і болем при мігрені, вибрані з групи, що складається з алодинії, гіпералгічного болю, фантомного болю, невропатичного болю, пов'язаного з діабетичною невропатією, невропатичного болю, пов'язаного з тригемінальною невралгією, та невропатичного болю, пов'язаного з мігренню.

19. Застосування за п. 15, де нейродегенеративні розлади вибрані з групи, що складається з хвороби Альцгеймера, хореї Гентінгтона, розсіяного склерозу, бічного аміотрофічного склерозу, хвороби Крейтцфельда-Якоба, хвороби Паркінсона, енцефалопатій, викликаних СНІДом або інфікуванням вірусом коров'я краснухи, герпесвірусом, бореліями і невідомими патогенами, нейродегенерацій, викликаних травмою, станів нейрональної гіперчутливості, наприклад, при синдромі медикаментозної відміни або при інтоксикації, та нейродегенеративних захворювань периферичної нервової системи, таких як поліневропатії і поліневрити.

20. Застосування за п. 14, де розлад або захворювання, що піддається лікуванню, вибране з групи, що складається з біполярних розладів.

21. Застосування за п. 14, де розлад або захворювання, що піддається лікуванню, вибране з групи, що складається з розладів сну, таких як інсомнія.

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

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

Людина має понад 70 генів, що кодують підтип калієвих каналів (Jentsch Nature Reviews Neuroscience 2000, 1,21-30), що відрізняються ве-

ликою різноманітністю як за структурою, так і за функцією. Калієві канали нейронів, які виявляють в мозку, в основному відповідні за підтримку негативного потенціалу спокою мембран, а також за регуляцію реполяризації мембран, що слідує після потенціалу дії.

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

Вважається, що ген KCNQ4 кодує молекулярний корелят калієвих каналів, виявлених в зовнішніх волосних клітинах завивка вуха і у волосних

клітинах типу I вестибулярного апарату, мутації в якому можуть привести до утворення спадкової глухоти.

KCNQ1 (KvLQT1) спільно збирається з продуктом гена KCNE1 (мінімальним білком K(+)-канала) у серці з утворенням серцевого, сповільненого, подібного очищувачу K(+)-струму. Мутації в цьому каналі можуть обумовлювати як одну з форм спадкового синдрому подовженого QT 1-го типу (LQT1), так і бути пов'язаними з формою глухоти (Robbins Pharmacol. Ther. 2001, 90, 1-19).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таким чином, вважають, що ці властивості ретигабіну та інших модуляторів KCNQ можуть запо-

бігати пошкодженню нейронів, викликаному надмірною активацією нейронів, і такі сполуки можуть застосовуватися при лікуванні нейродегенеративних захворювань і змінювати перебіг захворювання (або бути антиепілептогенними) у пацієнтів, страждаючих епілепсією.

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

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

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

У заявці WO 01/022953 розкривається застосування ретигабіну для профілактики і лікування невропатичного болю, такого як алодинія, гіпералгічний біль, фантомний біль, невропатичний біль, пов'язаний з діабетичною невропатією, і невропатичний біль, пов'язаний з мігренню.

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

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

захворювання периферичної нервової системи, такі як поліневропатії і поліневрити.

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

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

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

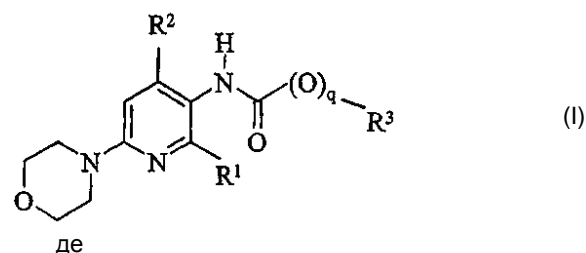
Таким чином, існує величезна потреба в нових сполуках, які є ефективними речовинами для відкриття калієвих каналів сімейства KCNQ.

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

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

Однією з задач винаходу є створення сполук, які є ефективними речовинами для відкриття калієвих каналів сімейства KCNQ.

Сполуки винаходу є похідними заміщених піридинів вказаної нижче формули I у вигляді вільної основи або її солі



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

Винахід пропонує сполуки формули I для застосування як лікарський засіб.

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

Винахід відноситься до застосування сполуки формули I для одержання лікарського засобу для лікування епілептичних розладів, тривожних розладів, розладів, пов'язаних з невропатичним болем і болем при мігрені, або нейродегенеративних розладів.

Крім того, винахід відноситься до застосування сполуки формули I в способі лікування епілептичних розладів, тривожних розладів, розладів, пов'язаних з невропатичним болем і болем при мігрені, або нейродегенеративних розладів.

Визначення замісників

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

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

"Ціано" означає $C\equiv N$, який приєднаний до решти молекули через атом вуглецю.

Вираз " C_{1-6} -алк(ен/ін)іл" означає C_{1-6} -алкіл, C_{2-6} -алкеніл або C_{2-6} -алкініл.

Термін " C_{1-6} -алкіл" відноситься до розгалуженої або нерозгалуженої алкільної групи, що містить від одного до шести атомів вуглецю, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, метил, етил, проп-1-іл, проп-2-іл, 2-метилпроп-1-іл, 2-метилпроп-2-іл, 2,2-диметилпроп-1-іл, бут-1-іл, бут-2-іл, 3-метилбут-1-іл, 3-метилбут-2-іл, пент-1-іл, пент-2-іл, пент-3-іл, гекс-1-іл, гекс-2-іл і гекс-3-іл.

Термін " C_{2-6} -алкеніл" відноситься до розгалуженої або нерозгалуженої алкенільної групи, що містить від двох до шести атомів вуглецю і один подвійний зв'язок, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, етеніл, пропеніл і бутеніл.

Термін " C_{2-6} -алкініл" відноситься до розгалуженої або нерозгалуженої алкінільної групи, що містить від двох до шести атомів вуглецю і один потрійний зв'язок, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, етиніл, пропініл і бутініл.

Вираз " C_{1-8} -алк(ен/ін)іл" означає C_{1-8} -алкіл, C_{2-8} -алкеніл або C_{2-8} -алкініл.

Термін " C_{1-8} -алкіл" відноситься до розгалуженої або нерозгалуженої алкільної групи, що містить від одного до восьми атомів вуглецю, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, метил, етил, проп-1-іл, проп-2-іл, 2-метилпроп-1-іл, 2-метилпроп-2-іл, 2,2-диметилпроп-1-іл, бут-1-іл, бут-2-іл, 3-метилбут-1-іл, 3-метилбут-2-іл, пент-1-іл, пент-2-іл, пент-3-іл, гекс-1-іл, гекс-2-іл, гекс-3-іл, 2-метил-4,4-диметилпент-1-іл і геп-1-іл.

Термін " C_{2-8} -алкеніл" відноситься до розгалуженої або нерозгалуженої алкенільної групи, що містить від двох до восьми атомів вуглецю і один подвійний зв'язок, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, етеніл, пропеніл і бутеніл.

Термін " C_{2-8} -алкініл" відноситься до розгалуженої або нерозгалуженої алкінільної групи, що містить від двох до восьми атомів вуглецю і один

потрійний зв'язок, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, етиніл, пропініл і бутініл.

Вираз " C_{3-8} -циклоалк(ен)іл" означає C_{3-8} -циклоалкіл або C_{3-8} -циклоалкеніл.

Термін " C_{3-8} -циклоалкіл" означає моноциклічний або біциклічний карбоцикл, що містить від трьох до восьми атомів вуглецю, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, циклопропіл, циклопентил, циклогексил, біциклогептил, такий як 2-біцикло[2.2.1]гептил.

Термін " C_{3-8} -циклоалкеніл" означає моноциклічний або біциклічний карбоцикл, що містить від трьох до восьми атомів вуглецю і один подвійний зв'язок, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, циклопентеніл і циклогексеніл.

Термін " C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)іл" означає C_{3-8} -гетероциклоалкіл або C_{3-8} -гетероциклоалкеніл.

Термін " C_{3-8} -гетероциклоалкіл" означає моноциклічну або біциклічну кільцеву систему, де кільце утворене 3-8 атомами, вибраними з 2-7 атомів вуглецю, і 1 або 2 гетероатомами, незалежно вибраними з атомів азоту, кисню і сірки. Прикладами C_{3-8} -гетероциклоалкілів є піролідін, азепан, морфолін, піперидин, піперазин і тетрагідрофуран.

Термін " C_{3-8} -гетероциклоалкеніл" означає моноциклічну або біциклічну кільцеву систему з одним подвійним зв'язком, де кільце утворене 3-8 атомами, вибраними з 2-7 атомів вуглецю, і 1 або 2 гетероатомами, незалежно вибраними з атомів азоту, кисню і сірки. Прикладами C_{3-8} -гетероциклоалкенілів є дигідропірол, дигідрофуран і дигідротіофен.

Коли C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)іл включає атом азоту, тоді C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)іл приєднаний до решти молекули через атом вуглецю або атом азоту гетероциклічного кільця.

Коли C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)іл не включає атом азоту, тоді C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)іл приєднаний до решти молекули через атом вуглецю гетероциклічного кільця.

Термін "галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл" означає C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, заміщений галогеном, включаючи, але не обмежуючись тільки ним, трифторметил.

Аналогічно цьому, термін "галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл" означає C_{3-8} -циклоалк(ен)іл, заміщений галогеном, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, хлорциклопропан і хлорциклогексан.

Аналогічно цьому, термін "галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл" означає галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл, приєднаний до решти молекули через C_{1-6} -алк(ен/ін)іл.

Термін " C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси" означає C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, приєднаний до решти молекули через атом кисню.

Аналогічно цьому, " C_{3-8} -циклоалк(ен)ілокси" означає C_{3-8} -циклоалк(ен)іл, приєднаний до решти молекули через атом кисню.

У виразах " C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл", "арил- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл", "арил- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл", "арил- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл", " C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл", " C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл", "гетероарил- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл", "гетероарил- C_{3-8} -

циклоалк(ен)іл", "гетероарил-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл", "NR⁴R⁵-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл", "NR⁴R⁵-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл", "NR⁴R⁵-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл", "С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси", "С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл", "С₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл" і "С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл" терміни "С₁₋₆-алк(ен/ін)іл", "С₃₋₈-циклоалк(ен)іл", "арил", "С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)іл", "гетероарил", "С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси" і "С₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси" є такими, як вказано вище.

Термін "гетероарил" відноситься до моноциклічних або біциклічних гетероароматичних систем, вибраних з групи, що складається з піридину, тіофену, фурану, піролу, піразолу, триазолу, тетразолу, оксазолу, імідазолу, тiazолу, бензофурану, бензотіофену і індолу.

Термін "арил" означає моноциклічні або біциклічні ароматичні системи, вибрані з групи, що складається з фенілу і нафтилу.

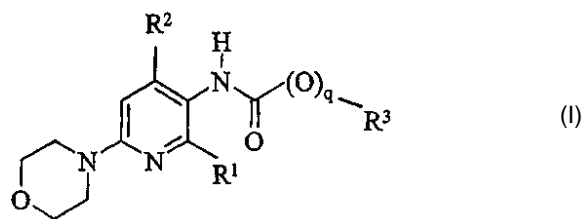
Вираз "необов'язково заміщений арил-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл" означає арил-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, де арильна частина необов'язково заміщена, наприклад, 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси і С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси.

Аналогічно цьому, вираз "необов'язково заміщений арил-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл" означає арил-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл, де арильна частина необов'язково заміщена, наприклад, 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси і С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси.

Аналогічно цьому, вираз "необов'язково заміщений арил-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл" означає арил-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, де арильна частина необов'язково заміщена, наприклад, 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси і С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси.

Цей винахід відноситься до похідних заміщених піридинів, які є речовинами для відкриття калієвих каналів сімейства KCNQ.

Цей винахід відноситься до сполук, представлених загальною формулою I:



де

q дорівнює 0 або 1;

кожний з R¹ і R² незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу,

10 РСТ/DK2006/000123

С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси і С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси; і

R³ вибраний з групи, що складається з С₁₋₈-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, необов'язково заміщеного арил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, необов'язково заміщеного арил-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, необов'язково заміщеного арил-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-С₃₋₈-гетероциклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гетероарил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гетероарил-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, гетероарил-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, NR⁴R⁵-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, NR⁴R⁵-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, NR⁴R⁵-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу;

де

кожний з R⁴ і R⁵ незалежно вибраний з групи, що складається з водню, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу;

у вигляді вільної основи або її солей.

У одному варіанті здійснення сполуки формули I q дорівнює 0; у іншому варіанті здійснення сполуки формули I q дорівнює 1.

У наступному варіанті здійснення сполуки формули I кожний з R¹ і R² незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси і С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси;

у іншому варіанті здійснення кожний з R¹ і R² незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси і С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси;

у іншому варіанті здійснення кожний з R¹ і R² незалежно вибраний з групи, що складається з

галогену, ціано, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси;

у іншому варіанті здійснення кожний з R^1 і R^2 незалежно вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу і C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу;

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

у іншому варіанті здійснення R^2 являє собою C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, такий як метил;

у іншому варіанті здійснення R^1 являє собою C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси, такий як метокси, і R^2 являє собою галоген;

у іншому варіанті здійснення R^1 являє собою галоген і R^2 являє собою C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси, такий як метокси.

Звичайно, як R^1 , так і R^2 , являє собою C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, такий як метил.

У наступному варіанті здійснення сполуки формули I R^3 вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- C_{3-8} -гетероциклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, NR^4R^5 - C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, NR^4R^5 - C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу і галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу;

у іншому варіанті здійснення R^3 вибраний з групи, що складається з C_{1-8} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, необов'язково заміщеного арил- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, необов'язково заміщеного арил- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, необов'язково заміщеного арил- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гетероарил- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гетероарил- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, гетероарил- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, NR^4R^5 - C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, NR^4R^5 - C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу і NR^4R^5 - C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу;

у іншому варіанті здійснення R^3 вибраний з групи, що складається з C_{1-8} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, необов'язково заміщеного арил- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, необов'язково заміщеного арил- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, гетероарил- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і NR^4R^5 - C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу;

у іншому варіанті здійснення R^3 вибраний з групи, що складається з C_{1-8} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, необов'язково заміщеного арил- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, необов'язково заміщеного арил- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, необов'язково заміщеного арил- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гетероарил- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гетероарил- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу і гетероарил- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу.

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

Для подальшої ілюстрації винаходу, але без його обмеження, в одному варіанті здійснення R^3 являє собою C_{1-8} -алк(ен/ін)іл;

у іншому варіанті здійснення R^3 являє собою C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл;

у іншому варіанті здійснення R^3 являє собою необов'язково заміщений арил- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл;

у іншому варіанті здійснення R^3 являє собою необов'язково заміщений арил- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл;

у іншому варіанті здійснення R^3 являє собою гетероарил- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл.

У наступному варіанті здійснення сполуки формули I кожний з R^4 і R^5 незалежно вибраний з групи, що складається з C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу і C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу;

у іншому варіанті здійснення кожний з R^4 і R^5 незалежно вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і водню;

у іншому варіанті здійснення, як R^4 , так і R^5 , являє собою C_{1-6} -алк(ен/ін)іл;

у іншому варіанті здійснення як R^4 , так і R^5 , являє собою водень.

У наступному варіанті здійснення винаходу в сполуці формули I будь-який гетероарил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, вибраний з групи, що складається з піридину, фурану, піролу, піразолу, триазолу, тетразолу, оксазолу, імідазолу, тіазолу, бензофурану, бензотіофену і індолу; у іншому варіанті здійснення будь-який гетероарил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, являє собою тіофен.

У наступному варіанті здійснення винаходу в сполуці формули I будь-який арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, являє собою феніл;

у іншому варіанті здійснення будь-який арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, являє собою нафтил.

У наступному варіанті здійснення винаходу в сполуці формули I будь-який необов'язково заміщений арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, може бути заміщений 1 або 2 замісниками.

Для подальшої ілюстрації винаходу, але без його обмеження, варіант здійснення відноситься до таких сполук формули I, у яких будь-який необов'язково заміщений арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, є незаміщеним;

у іншому варіанті здійснення будь-який необов'язково заміщений арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, заміщений 1 замісником;

у іншому варіанті здійснення будь-який необов'язково заміщений арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, заміщений 2 замісниками.

У наступному варіанті здійснення винаходу в сполуці формули I будь-який необов'язково заміщений арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, може бути заміщений замісниками, вибраними з групи, що складається з ціано, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, гало-

ген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси і С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси;

у іншому варіанті здійснення будь-який необов'язково заміщений арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, може бути заміщений замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу і С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси.

У наступній ілюстрації, що не обмежує винахід, варіант здійснення відноситься до таких сполук формули I, у яких будь-який необов'язково заміщений арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, заміщений галогеном;

у іншому варіанті здійснення будь-який необов'язково заміщений арил, який вказаний або сам

по собі, або як частина більшого замісника, заміщений С₁₋₆-алк(ен/ін)ілом;

у іншому варіанті здійснення будь-який необов'язково заміщений арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, заміщений галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілом;

у іншому варіанті здійснення будь-який необов'язково заміщений арил, який вказаний або сам по собі, або як частина більшого замісника, заміщений С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси.

Наступний варіант здійснення відноситься до сполуки формули I у вигляді вільної основи або її солі; причому вказана сполука вибрана із сполук, представлених в наступній

№ прикладу	Назва сполуки
1aa	Бензиловий естер (2,4-диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)карбамінової кислоти
1ab	2-Хлорбензиловий естер (2,4-диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)карбамінової кислоти
1ac	2-(4-Хлорфеніл)-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)ацетамід
1ad	(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)амід 2-фенілциклопропанкарбонової кислоти
1ae	N-(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-2-тіофен-2-ілацетамід
1af	3-Циклогексил-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)пропіонамід
1ag	Ізобутиловий естер (2,4-диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)карбамінової кислоти
1ah	3-(3-Хлорфеніл)-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)пропіонамід
1ai	N-(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-2-(3,5-диметилфеніл)ацетамід
1aj	N-(2,4-Диметил-6-морфолін-4-іл-піридин-3-іл)-3-п-толілпропіонамід
1ak	2-(3-Хлорфеніл)-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іл-піридин-3-іл)ацетамід
1al	2-(3,4-Дихлорфеніл)-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)ацетамід
1am	N-(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-2-тіофен-3-ілацетамід
1an	N-(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-2-п-толілацетамід
1ao	2-(3-Бромфеніл)-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)ацетамід
1ap	N-(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-2-(3-трифторметилфеніл)ацетамід
1aq	N-(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-2-фенілацетамід
1ar	(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)амід 3,5,5-триметилгексанової кислоти
1as	(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)амід октанової кислоти
1at	N-(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-2-нафталін-2-ілацетамід
1au	(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)амід гептанової кислоти
1av	N-(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-2-(3,4-диметилфеніл)ацетамід
1aw	2-(Циклогекс-1-еніл)-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)ацетамід

1ax	<i>N</i> -(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-2-(4-метокси-3-метилфеніл)ацетамід
1ay	<i>N</i> -(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-2-(4-метоксифеніл)ацетамід
1az	<i>N</i> -(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-3-(4-метоксифеніл)пропіонамід
1ba	<i>N</i> -(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-2-м-толілацетамід
1bb	<i>N</i> -(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід
1bc	<i>N</i> -(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-3,3-диметилбутирамід
1bd	<i>N</i> -(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-2-(3-фторфеніл)ацетамід
1be	2-Біцикло[2.2.1]гепт-2-ил- <i>N</i> -(2,4-диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)ацетамід
1bf	2-(3,4-Дифторфеніл)- <i>N</i> -(2,4-диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)ацетамід
1bg	(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)амід 4-метилпентанової кислоти
1bh	2-(Циклопент-2-еніл)- <i>N</i> -(2,4-диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)ацетамід
1bi	2-Циклогексил- <i>N</i> -(2,4-диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)ацетамід
1bj	(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)амід 5-метилгексанової кислоти
1bk	2-Циклопентил- <i>N</i> -(2,4-диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)ацетамід
1bl	3-Циклопентил- <i>N</i> -(2,4-диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)пропіонамід
1bm	(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)амід гексанової кислоти
1bn	<i>N</i> -(4-Хлор-2-метокси-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-2-циклопентилацетамід
1bo	<i>N</i> -(2-Хлор-4-метокси-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-2-циклопентилацетамід
1bp	<i>N</i> -(2-Хлор-4-метокси-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-3,3-диметилбутирамід
1bq	<i>N</i> -(4-Хлор-2-метокси-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-3,3-диметилбутирамід
1br	<i>N</i> -(4-Хлор-2-метокси-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)пропіонамід

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

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

Солі за винаходом є переважно кислотно-адитивними солями. Кислотно-адитивні солі цього винаходу переважно є фармацевтично прийнятними солями сполук за винаходом, утвореними нетоксичними кислотами. Кислотно-адитивні солі включають як солі неорганічних кислот, так і органічних кислот. Приклади відповідних неорганічних кислот включають хлористоводневу, бромистоводневу, йодистоводневу, фосфорну, сірчану, сульфамінову, азотну кислоти і тому подібні. Приклади відповідних органічних кислот включають мурашину, оцтову, трихлороцтову, трифтороцтову, пропіонову, бензойну, коричну, лимонну, фумарову, гліколеву, ітаконову, молочну, метансульфонову, малеїнову, яблучну, малонову, мигдалеву, щавлеву, пікринову, піровиноградну, саліцилову, бурштинову, метансульфонову, етансульфонову, вин-

ну, аскорбінову, памову, бісметиленсаліцилову, етандисульфонову, глюконову, цитраконову, аспарагінову, стеаринову, пальмітинову, EDTA, гліколеву, *p*-амінобензойну, глутамінову, бензолсульфонову, *p*-толуолсульфонову кислоти, теофіліноцтові кислоти, а також 8-галогентеофіліни, наприклад, 8-бромтеофілін і тому подібні. Додаткові приклади фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей неорганічних і органічних кислот включають фармацевтично прийнятні солі, перелічені в J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, яку включено в даний опис шляхом посилання.

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

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

Приклади солей амонію або солей алкілового амонію включають солі амонію, солі метил-, диметил-, триметил-, етил-, гідроксietил-, діетил-, *n*-бутил-, втор-бутил-, трет-бутил-, тетраметиламонію і тому подібні.

Крім того, сполуки за даним винаходом можуть існувати у вигляді несольватованих, а також у вигляді сольватованих форм з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол і

тому подібне. В основному, для завдань цього винаходу сольватовані форми розглядаються як еквівалентні несольватованим формам.

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

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

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

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

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

Винахід також відноситься до активних метаболітів сполук за цим винаходом.

Сполуки за винаходом мають афінність до підтипу рецептора KCNQ2 із значенням EC_{50} менше, ніж 1500нМ, наприклад, менше, ніж 1000нМ, що підтверджується описаним далі тестом "відносний

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

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

Один з варіантів здійснення стосується таких сполук формули I, які мають ED_{50} менше, ніж 5мг/кг в описаних далі тестах "пороговий тест електрично індукованого судомного нападу" і "пороговий тест хімічно індукованого судомного нападу".

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

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

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

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

У іншому аспекті, сполуки за винаходом можуть вводитися як частина комбінованої терапії, тобто, сполуки за винаходом можуть вводитися в комбінації з іншими терапевтично ефективними сполуками, що мають, наприклад, протисудомні властивості. Ефекти таких інших сполук, що мають

протисудомні властивості, можуть включати, але не обмежуватися тільки ними, активність у відношенні:

- іонних каналів, таких як натрієвий, калієвий або кальцієвий канали;
- збудливих амінокислотних систем, наприклад, блокадою або модуляцією NMDA-рецепторів;
- інгібіторних систем нейромедіаторів, наприклад, при посиленні вивільнення ГАМК або блокаді поглинання ГАМК або
- ефектів стабілізації мембрани.

Сучасні протисудомні лікарські засоби включають, але не обмежуються тільки ними, тіагабін, карбамазепін, вальпроат натрію, ламотригін, габапентин, прегабалін, етосукцимід, леветирacetам, фенітоїн, топірамат, зонісамід, а також члени класів бензодіазепінів і барбітуратів.

Винахід відноситься до застосування сполуки формули I у вигляді вільної основи або її солі як лікарський засіб.

У одному варіанті здійснення винахід відноситься до застосування сполуки формули I у вигляді вільної основи або її солі в способі лікування.

Варіантом здійснення винаходу є фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули I у вигляді вільної основи або її солі та фармацевтично прийнятний носій або розріджувач. Композиція може містити будь-який з варіантів здійснення формули I, яка описана вище.

Наступний варіант здійснення винаходу відноситься до застосування сполуки формули I у вигляді вільної основи або її солі для приготування фармацевтичної композиції для лікування захворювання або розладу, при якому корисною є речовина для відкриття калієвого каналу KCNQ, така як речовина для відкриття калієвого каналу KCNQ2. У типовому випадку такий розлад або захворювання вибрано з групи, що складається з епілептичних розладів, тривожних розладів, розладів, пов'язаних з невропатичним болем і болем при мігрені, нейродегенеративних розладів, інсульту, кокаїнової залежності, ніотинової абстиненції, алкогольної абстиненції або шуму у вухах.

Наступний варіант здійснення винаходу відноситься до застосування сполуки формули I у вигляді вільної основи або її солі для приготування фармацевтичної композиції для лікування епілептичних розладів.

У типовому випадку, епілептичні розлади, що піддаються лікуванню, вибрані з групи, що складається з гострих епілептичних випадків, конвульсій, епілептичного статусу та епілепсії, наприклад, епілептичних синдромів і епілептичних нападів.

Наступний варіант здійснення винаходу відноситься до застосування сполуки формули I у вигляді вільної основи або її солі для приготування фармацевтичної композиції для лікування тривожних розладів.

У типовому випадку тривожні розлади, що піддаються лікуванню, вибрані з групи, що складається з тривоги і розладів і захворювань, пов'язаних з панічною атакою, агорафобії, панічного розладу з агорафобією, панічного розладу без агорафобії, агорафобії без історії панічного розладу, специфі-

чної фобії, соціальної фобії та інших специфічних фобій, obsесивно-компульсивного розладу, посттравматичного стресового розладу, гострих стресових розладів, генералізованого тривожного розладу, тривожного розладу унаслідок загального медичного стану, тривожного розладу, викликаного прийомом різних речовин, тривожного розладу у зв'язку з розлукою, адаптаційних розладів, страху перед можливою невдачею (страх діяльності), іпохондричних розладів, тривожного розладу унаслідок загального медичного стану і тривожного розладу, викликаного прийомом різних речовин, і тривожного розладу, інакше не визначеного.

Наступний варіант здійснення винаходу відноситься до застосування сполуки формули I у вигляді вільної основи або її солі для приготування фармацевтичної композиції для лікування розладів, пов'язаних з невропатичним болем і болем при мігрені.

У типовому випадку розлади, пов'язані з невропатичним болем і болем при мігрені, що піддаються лікуванню, вибрані з групи, що складається з алодинії, гіпералгічного болю, фантомного болю, невропатичного болю, пов'язаного з діабетичною невропатією, невропатичного болю, пов'язаного з тригемінальною невралгією, та невропатичного болю, пов'язаного з мігренню.

Наступний варіант здійснення винаходу відноситься до застосування сполуки формули I у вигляді вільної основи або її солі для приготування фармацевтичної композиції для лікування нейродегенеративних розладів.

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

Наступний варіант здійснення винаходу відноситься до застосування сполуки формули I у вигляді вільної основи або її солі для приготування фармацевтичної композиції для лікування біполярних розладів.

Наступний варіант здійснення винаходу відноситься до застосування сполуки формули I у вигляді вільної основи або її солі для приготування фармацевтичної композиції для лікування розладів сну, таких як інсомнія.

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

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

- "відносний потік через канал KCNQ2",

який є показником активності сполуки відносно каналу-мішені;

- "максимальний електрошок",

який є показником судомних нападів, індукованих неспецифічною стимуляцією ЦНС електричними засобами;

- "індуковані пілокарпіном судомні напади",

індуковані пілокарпіном судомні напади часто важко лікувати багатьма наявними протисудомними препаратами і, таким чином, вони є моделлю "стійких до препаратів епілептичних випадків".

- "пороговий тест електрично індукованого судомного нападу" та "пороговий тест хімічно індукованого судомного нападу". Ці моделі визначають поріг, при якому ініціюються судомні напади, таким чином, на даних моделях визначають, наскільки сполуки можуть відстрочити початок судом;

- "стимуляція мигдалини",

який використовується як показник прогресування захворювання, оскільки у здорових тварин судоми на даній моделі стають більш суворими при додатковій стимуляції тварин.

"Електрофізіологічні петч-кламп-реєстрації даних в клітинах СНО" і "електрофізіологічні реєстрації даних каналів KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 або KCNQ5 у ооцитах".

У цих випробуваннях реєструють струми активованих напругою каналів KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 або KCNQ5.

Фармацевтичні композиції

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

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

Фармацевтичні композиції, приготовані об'єднанням сполуки за винаходом і фармацевтично прийнятних носіїв, легко вводяться в різних дозованих формах, придатних для описаних способів введення. Композиції можуть зручно бути пригото-

вані в одиничній дозованій формі за способами, відомими у галузі фармацевтики.

Сполуки за даним винаходом звичайно використовуються як вільна основа або як її фармацевтично прийнятна сіль. Прикладом є кислотна адитивна сіль сполуки, що має властивість вільної основи. Коли сполука за винаходом є вільною основою, такі солі одержують за звичайним способом обробкою розчину або суспензії вільної основи за винаходом хімічним еквівалентом фармацевтично прийнятної кислоти. Типові приклади наведені вище.

Фармацевтичні композиції для перорального введення можуть бути твердими або рідкими. Тверді дозовані форми для перорального введення включають, наприклад, капсули, пігулки, драже, пілюлі, пастилки, порошки, гранули і пілюлі, наприклад поміщені в тверду желатинову капсулу у формі порошку або гранул, або, наприклад, у формі пастилки або коржика. Коли це доцільно, фармацевтичні композиції для перорального введення можуть бути виготовлені з покриттями, такими як ентросоліюбильні покриття, або вони можуть бути виготовлені так, щоб забезпечити регульоване вивільнення активного інгредієнта, таке як безперервне або пролонговане вивільнення, за способами, добре відомими в даній галузі. Рідкі дозовані форми для перорального введення включають, наприклад, розчини, емульсії, суспензії, сиропи і еліксири.

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

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

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

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

Кількість твердого носія може змінюватися, але звичайно складає від близько 25мг до близько 1г. Якщо застосовують рідкий носій, препарат може бути у формі сиропу, емульсії, м'якої желатино-

вої капсули або придатної для ін'єкції стерильної рідини, такої як водна або неводна рідка суспензія або розчин.

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

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

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

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

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

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

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

0,05 до приблизно 500мг і більш переважно від приблизно 0,5мг до приблизно 200мг.

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

Типовими прикладами прописів для композиції цього винаходу є наступні:

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

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

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

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

3) сироп, що містить на мілілітр:

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

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

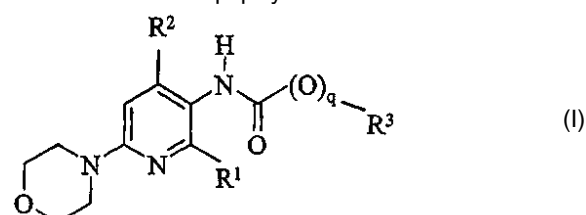
сполука за винаходом	0,5мг
сорбіт	5,1мг
оцтова кислота	0,05мг
натрієва сіль сахарину	0,5мг
вода	до 1мл

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

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

Одержання сполук за винаходом

Цей винахід відноситься до сполук, представлених загальною формулою I:



де

q дорівнює 0 або 1;

кожний з R¹ і R² незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, C₁₋₆-

алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси і C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси; і

R³ вибраний з групи, що складається з C₃₋₈-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, необов'язково заміщеного арил-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, необов'язково заміщеного арил-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, необов'язково заміщеного арил-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₁₋₆-алк(ен/ін)іл-C₃₋₈-гетероциклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-гетероциклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₁₋₆-алк(ен/ін)іл-C₃₋₈-гетероциклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гетероарил-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, гетероарил-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, NR⁴R⁵-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, NR⁴R⁵-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, NR⁴R⁵-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₁₋₆-

алк(ен/ін)ілокси-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу; де кожний з R⁴ і R⁵ незалежно вибраний з групи, що складається з водню, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу;

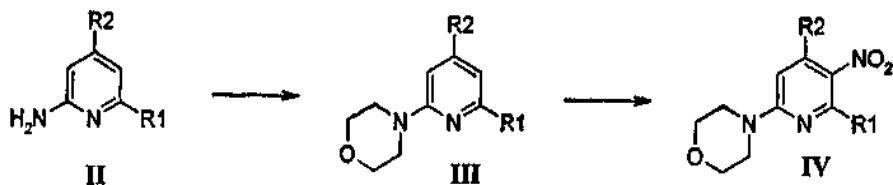
у вигляді основи або її солей.

Сполуки винаходу загальної формули I, де R¹, R², R³ і q є такими, як вказано вище, можна одержати за способами, представленими на схемах і описаними нижче.

У сполуках загальних формул I-XV R¹, R², R³ і q є такими, як вказано для формули I.

Сполуки загальних формул II, VII, VIII, IX, X, XI і XII або одержують з комерційних джерел, або одержують за стандартними методами, відомими кваліфікованим хімікам в даній галузі.

Схема 1

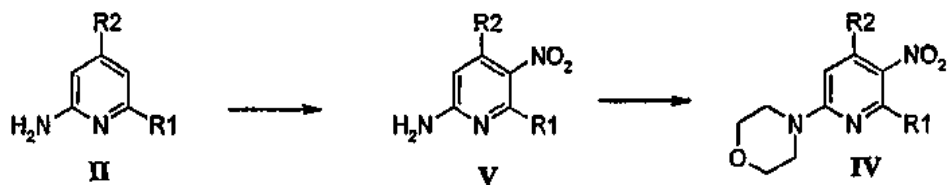


Сполуки загальної формули III (схема 1) можна одержати реакцією сполук загальної формули II з біс-(2-галогенетиловими)етерами з додаванням або без додавання основ, таких як триалкіламіни, карбонат калію або алкоголяти літію, натрію або калію, з додаванням або без додавання каталізаторів, таких як йодид натрію, у відповідному розчиннику, такому як диметилсульфоксид, і/або диметилформамід або етанол, при відповідній температурі, такий як кімнатна температура або температура дефлегмації.

Сполуки загальної формули IV (схема 1) можна одержати із сполук загальної формули III шля-

хом реакцій нітрації, відомих хімікам, фахівцям в даній галузі, таких як реакція з концентрованою азотною кислотою, нітритом натрію або нітратом натрію, у відповідному розчиннику, такому як льодяна оцтова кислота, оцтовий ангідрид, трифтороцтова кислота, концентрована сірчана кислота або їх суміші, при відповідних температурах, наприклад, як описано у P.B.D. de la Mare and J.H. Ridd, "Preparative methods of nitration", Aromatic substitutions, pp. 48-56, Butterworths Scientific Publications, London, 1959.

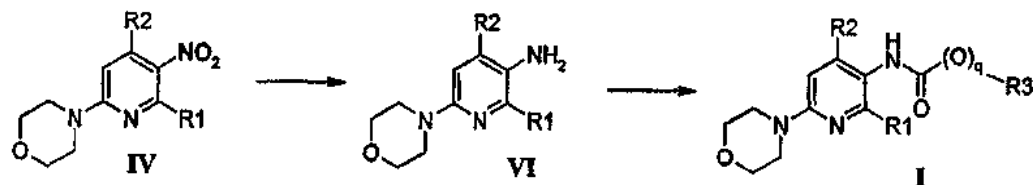
Схема 2



Сполуки загальної формули V (схема 2) можна одержати із сполук загальної формули II за реакціями нітрації, відомими кваліфікованим хімікам в даній галузі, як описано в схемі 1 для одержання сполук формули IV.

Сполуки загальної формули IV (схема 2) можна одержати реакцією сполук загальної формули V з відповідним чином заміщеними біс-(2-галогенетиловими)етерами, як описано на схемі 1 для одержання сполук загальної формули III.

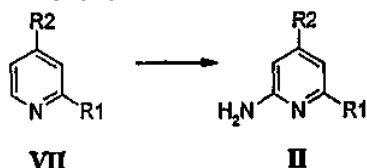
Схема 3



Сполуки загальної формули VI (Схема 3) можна одержати із сполук загальної формули IV відновленням нітрогрупи в аміногрупу відповідними відновниками, такими як порошок цинку або заліза, у присутності кислоти, такої як оцтова кислота або водна хлористоводнева кислота, або газоподібним воднем, або форміатом амонію у присутності відповідного каталізатора гідрювання, такого як палладій на активованому вуглецю, у відповідних розчинниках, таких як метанол, етанол, етилацетат або тетрагідрофуран, при відповідних температурах або при ультразвуковому опромінюванні. Альтернативно, як відновники можуть бути використані хлорид олова(II) або дитіоніт натрію, в умовах добре відомих хімікам, фахівцям в даній галузі.

Сполуки загальної формули I (схема 3) можна одержати реакцією сполук загальної формули VI з відповідними електрофільними реагентами, такими як, але не обмежуючись тільки ними, фторангідриди відповідним чином заміщених карбонових кислот, хлорангідриди карбонових кислот, бромангідриди карбонових кислот, йодангідриди карбонових кислот, активовані естери, хлорформіати, з додаванням або без додавання основ, таких як піридин, триалкіламіни, карбонат калію, оксид магнію або алкоголяти літію, натрію або калію, у відповідному розчиннику, такому як етилацетат, діоксан, тетрагідрофуран, ацетонітрил або діетиловий етер, при відповідних температурах, таких як кімнатна температура або температура дефлегмації. Активовані естери та ангідриди карбонових кислот можна одержати з відповідним чином заміщених карбонових кислот в умовах, відомих кваліфікованим хімікам в даній галузі, наприклад, як описано у F. Albericio and L.A. Carpino, "Coupling reagents and activation" in *Methods in enzymology: Solid-phase peptide Synthesis*, pp. 104-126, Academic Press, New York, 1997. Галогенангідриди карбонових кислот можна одержати з відповідним чином заміщених карбонових кислот активацією реагентами, такими як, але не обмежуючись тільки ними, тіонілхлорид, оксалілхлорид, трибромід фосфору або трійодид фосфору, в умовах, добре відомих кваліфікованим хімікам в даній галузі.

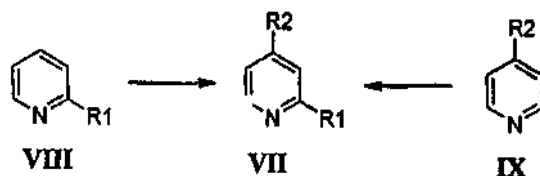
Схема 4



Сполуки загальної формули II (схема 4) можна одержати реакцією сполук загальної формули VII з амідом натрію у відповідному розчиннику, такому як ксилол, при відповідній температурі, такий як

температура дефлегмації, як описано, наприклад, у J. Lecocq, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1950. 188.

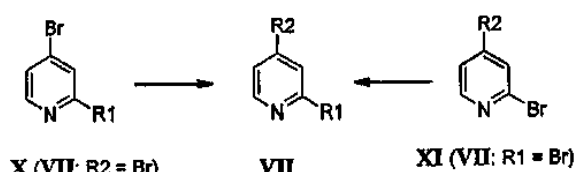
Схема 5



Сполуки загальної формули VII, де R^2 являє собою F, Cl, Br або I (схема 5), можна одержати із сполук загальної формули VIII за допомогою металування і подальшої реакції з відповідним електрофілом, відомих кваліфікованим хімікам в даній галузі, із застосуванням відповідних основ, таких як бутиллітій або ди-трет-бутил-(2,2,6,6-тетраметилпіперидино)цинкат літію, з подальшим додаванням відповідного електрофілу, такого як фтор, хлор, бром, йод, йод, тетрабромід вуглецю або гексахлоретан, у відповідних розчинниках, таких як гептан або тетрагідрофуран, при відповідних температурах, таких як -78°C або кімнатна температура, наприклад, як описано у F. Mongin and G. Queguiner, *Tetrahedron*, 2001, 57, 4059.

Сполуки загальної формули VII, де R^2 являє собою F, Cl, Br або I (схема 5), можна одержати із сполук загальної формули IX за допомогою металування і подальшого електрофільного ароматичного заміщення, як описано вище.

Схема 6



X (VII: $R^2 = \text{Br}$)

VII

XI (VII: $R^1 = \text{Br}$)

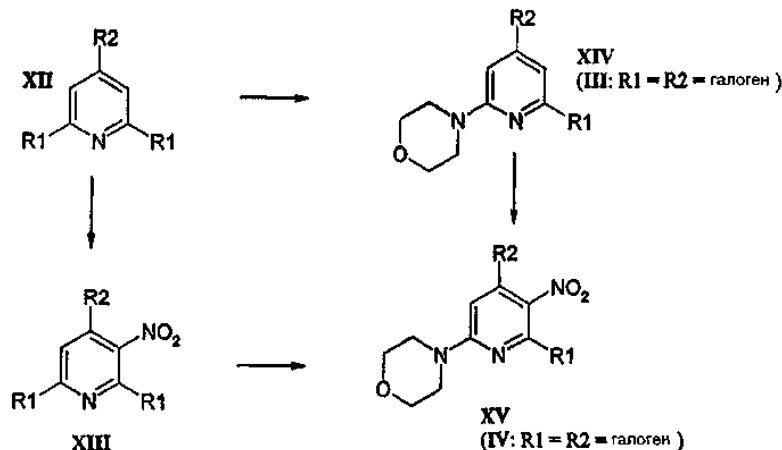
Сполуки загальної формули VII, де R^2 являє собою C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл або галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл (схема 6), можна одержати із сполук загальної формули X за допомогою реакцій крос-сполучання, відомих кваліфікованим хімікам в даній галузі, таких як сполучання за Negishi (E.-I. Negishi, A.O. King and N. Okukado, *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 1821), сполучання за Соногашира (K. Sonogashira, Y. Tohda and N. Hagihara, *Tet. Lett.*, 1975, 16, 4467) або інші реакції крос-сполучання, що каталізуються перехідними металами, такі як реакції, що каталізуються міддю (W. Dohle, D.M. Lindsay and P. Knochel, *Org. Lett.*, 2001, 3, 2871).

Сполуки загальної формули VII, де R^1 являє собою C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, галоген- C_{1-6} -

алк(ен/ін)іл, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл або галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл (схема 6), можна одержати із сполук загальної формули XI за допомогою реакцій крос-сполучання, як описано вище.

Крім того, сполуки загальної формули VII, де R² являє собою ціано (схема 6), можна одержати із сполук загальної формули X за допомогою реакцій ціанування, що каталізуються нікелем, відомих кваліфікованим хімікам в даній галузі, наприклад, як описано у L. Cassar, J. Organomet. Chem., 1973, 54 C57-C58.

Схема 7



Крім того, сполуки формули XIII (схема 7), де R¹ і R² являють собою галоген, можна одержати з 2,4,6-тригалогенпіридинів загальної формули XII, де R¹ і R² являє собою галоген, шляхом реакцій нітрації, відомих кваліфікованим хімікам в даній галузі, як описано на схемі 1 для одержання сполук загальної формули IV.

Сполуки загальної формули XIV (схема 7), де R¹ і R² являють собою галоген, можна одержати із сполук загальної формули XII, де R¹ і R² являють собою галоген, реакцією з морфоліном у відповідному розчиннику, такому як диметилсульфоксид або N-метилпіролідион, з додаванням або без додавання основ, таких як піридин, триалкіламіни, карбонат калію, оксид магнію, при відповідних температурах, таких як кімнатна температура або температура дефлегмації.

Сполуки загальної формули XV можна одержати із сполук загальної формули XIII реакцією з морфоліном у відповідному розчиннику, такому як диметилсульфоксид або N-метилпіролідион, з додаванням або без додавання основ, таких як піридин, триалкіламіни, карбонат калію, оксид магнію, при відповідних температурах, таких як кімнатна температура або температура дефлегмації. Крім того, сполуки загальної формули XV можна одержати із сполук загальної формули XIV реакціями нітрації, відомих кваліфікованим хімікам в даній галузі, як описано на схемі 1 для одержання сполук загальної формули IV.

Крім того, сполуки загальної формули IV, де R¹ або R² або як R¹, так і R² являють собою ціано (схема 7), можна одержати із сполук загальної формули XV із застосуванням реакцій ціанування,

Сполуки загальної формули VII, де R¹ являє собою ціано (схема 6), можна одержати із сполук загальної формули XI за допомогою реакцій ціанування, що каталізуються нікелем, як описано вище.

Сполуки загальної формули VII, де R¹=R² (схема 6), можна одержати із сполук загальної формули X, де R¹=R²=Br, за допомогою реакцій крос-сполучання або реакцій ціанування, як описано вище.

як описано вище. Сполуки загальної формули III, де R¹ або R² або як R¹, так і R² являють собою ціано, можна одержати із сполук загальної формули XIV із застосуванням реакцій ціанування, як описано вище.

Сполуки загальної формули III, де R¹ являє собою С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл або галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл (схема 6), можна одержати із сполук загальної формули XIV за допомогою реакцій крос-сполучання, як описано вище (схема 6).

Сполуки загальної формули III, де R² являє собою С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл або галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл (схема 6), можна одержати із сполук загальної формули XIV за допомогою реакцій крос-сполучання, як описано вище (схема 6).

Сполуки загальної формули IV, де R¹ являє собою С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл або галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл (схема 6), можна одержати із сполук загальної формули XV за допомогою реакцій крос-сполучання, як описано вище (схема 6).

Сполуки загальної формули IV, де R² являє собою С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл або галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл (схема 6),

можна одержати із сполук загальної формули XV за допомогою реакцій крос-сполучання, як описано вище (схема 6).

Сполуки загальної формули IV, де R^1 або R^2 або як R^1 , так і R^2 являють собою C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілокси або C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси, можна одержати із сполук загальної формули XV реакцією з відповідними алкоголями літію, натрію або калію або із спиртами у присутності основи, такої як гідроксид літію, натрію або калію, гідрид літію, натрію або калію, і з додаванням або без додавання каталізатора, такого як сульфат міді, у відповідному розчиннику, такому як діоксан, при відповідних температурах, таких як кімнатна температура або температура дефлегмації.

Сполуки загальної формули III, де R^1 або R^2 або як R^1 , так і R^2 являють собою C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілокси або C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси, можна одержати із сполук загальної формули XIV реакцією з відповідними алкоголями літію, натрію або калію або із спиртами у присутності основи, такої як гідроксид літію, натрію або калію, гідрид літію, натрію або калію, і з додаванням або без додавання каталізатора, такого як сульфат міді, у відповідному розчиннику, такому як діоксан, при відповідних температурах, таких як кімнатна температура або температура дефлегмації.

Крім того, для наступного варіанта R^1 і R^2 , сполуки, що містять метоксигрупу, можна деметилувати за методами, відомими кваліфікованим хімікам в даній галузі, такими як обробка трибромідом бору у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан, при відповідних температурах, таких як 0°C або кімнатна температура. Феноли, що утворилися, можна потім алкілювати за методами, відомими кваліфікованим хімікам в даній галузі. Такі методи включають: (а) реакцію з електрофілами, такими як алкілхлориди, алкілброміди, алкілйодиди, хлорангідриди вугільних кислот, бромангідриди вугільних кислот або ангідриди вугільних кислот, у присутності відповідних основ, таких як карбонат калію, у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, N,N-диметилформамід або 1,2-дихлоретан, при відповідних температурах, таких як кімнатна температура або температура дефлегмації; (б) реакцію з алкіловими спиртами в умовах, відомих як реакція Міцунобу (O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1).

Сполуки, що містять функціональні групи, такі як гідроксигрупи, несумісні з передбачуваними реакційними умовами, можуть бути захищені та піддані видаленню захисних груп за способами, відомими хімікам, фахівцям в даній галузі, як описано у T. W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, 2nd edition, Wiley Interscience, 1991. Зокрема, гідроксигрупи можуть бути захищені у вигляді, але не обмежуючись тільки ними, метиловим, трет-бутиловим, триалкілсиліловим, триарилсиліловим, аліловим або тритиловим етерами.

Алкини, одержані за реакціями Соноґашіра (Sonogashira), можуть бути відновлені до алкенів або алканів шляхом відновлення газоподібним

воднем або форміатом амонію у присутності відповідного каталізатора гідрування, такого як паладій на активованому вуглеці або платина на активованому вуглеці, у відповідних розчинниках, таких як метанол, етанол або тетрагідрофуран, при відповідній температурі, як описано, наприклад, у S. Siegel, "Heterogeneous catalytic hydrogenation of C=C and alkynes", в *Comprehensive Organic Synthesis*, v.8, pp.417-442, Pergamon Press, 1991.

Одержання сполук винаходу

Приклади

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

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

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

Дані GC-MS (ГХ-МС) одержували за допомогою газового хроматографа Varian CP 3800, обладнаному колонкою Phenomenex (Zebron ZB-5, довжина: 15 метрів, внутрішній діаметр: $0,25\text{мм}$), сполученого з мас-спектрометром з іонною пасткою Varian Saturn 2000. Метод: тривалість аналізу 15 хвилин, витрата в колонці $1,4\text{мл/хвилину}$ (газом-носієм був гелій), градієнт нагріву: 0-1 хвилини, 60°C ; 1-13 хвилин, $60-300^\circ\text{C}$; 13-15 хвилин, 300°C .

Сpektри ^1H ЯМР реєстрували при $500,13\text{МГц}$ на апараті Bruker Avance DRX500. Дейтерований диметилсульфоксид (99,8% D) використовували як розчинник. Тетраметилсилан використовували як внутрішній стандарт. Значення хімічних зсувів виражали в млн^{-1} (ppm) відносно тетраметилсилану. Для позначення мультиплетних ЯМР-сигналів застосовували наступні скорочення: s - синглет, d - дублет, t - триплет, kv - квартет, kvі - квінтет, g - гептет, dd - дублет дублетів, ddd - подвійний дуб-

лет дублетів, дт -дублет триплетів, дкв. - дублет квартетів, тт - триплет триплетів, м - мультиплет і шир.с -широкий синглет.

Одержання проміжних сполук

4-(4,6-Диметилпіридин-2-іл)морфолін

2-Аміно-4,6-диметилпіридин (50г), біс-(2-хлоретил)етер (57,5мл), йодид натрію (6,13г) і триетиламін (137мл) змішують в сухому N,N-диметилформаміді (1л) у атмосфері аргону і суміш нагрівають до 150°C протягом 16 годин. До охолодженої реакційної суміші додають суміш вода/насичений розчин солі/насичений водний бікарбонат натрію (2:1:1, 750мл) і її екстрагують етилацетатом (5×200мл). Об'єднані органічні фази концентрують у вакуумі приблизно до 500мл. Додають воду (500мл) і концентровану водну хлористоводневу кислоту (35мл), фази розділяють і водну фазу промивають етилацетатом (200мл). Водну фазу підлучують додаванням концентрованого водного гідроксиду натрію (50мл) і екстрагують ізопропілацетатом (5×200мл). Органічні фази сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі з одержанням 44,0г (вихід 56%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді чорної оливи. Неочищений продукт застосовують без додаткового очищення. ГХ-МС (m/z) 192 (M⁺); t_R=5,60. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 2,08 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 3,39 (м, 4H), 3,68 (м, 4H), 6,05 (с, 1H), 6,44 (с, 1H).

4-(4,6-Диметил-5-нітропіридин-2-іл)морфолін

До 4-(4,6-диметилпіридин-2-іл)морфоліну (9,4г), розчиненого в трифтороцтовій кислоті (250мл), охолодженій до 0°C, додають нітрит натрію (3,54г) протягом 15 хвилин і реакційну суміш потім перемішують протягом 15 хвилин при 0°C. Реакційну суміш концентрують у вакуумі приблизно до 100мл і рН доводять до 11 концентрованим водним гідроксидом натрію (150мл). Додають насичений розчин солі (200мл) і суміш екстрагують діетиловим етером (4×150мл), органічну фазу сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт піддають очищенню флеш-хроматографією (SiO₂, гептан/етилацетат, 4:1), одержуючи при цьому 2,01г (вихід 17%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. ГХ-МС (m/z) 237 (M⁺); t_R=7,69. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 2,28 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 3,60 (м, 4H), 3,67 (м, 4H), 6,72 (с, 1H).

2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іламін

Льодяну оцтову кислоту (25мл) поволі додають до суміші цинкового пилу (2,76г) і 4-(4,6-диметил-5-нітропіридин-2-іл)морфоліну (2,01г) в тетрагідрофурані (100мл), охолодженої до 0°C. Реакційну суміш потім перемішують протягом 16 годин при 25°C, фільтрують через Celite, підлучують 25% водним аміаком і екстрагують тетрагідрофураном (3×75мл). Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому 1,76г (100%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді темно-червоної твердої речовини. ГХ-МС (m/z) 207 (M⁺); t_R=7,27. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 2,07 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 3,16 (м, 4H), 3,67 (м, 4H), 4,10 (шир. с, 2H), 6,38 (с, 1H).

4-(4,6-Дихлорпіридин-2-іл)морфолін

Морфолін (5,0г) додають до суспензії 2,4,6-трихлорпіридину (10,0г) і карбонату натрію (5,9г) в ацетонітрилі (100мл). Реакційну суміш потім перемішують при 70°C протягом 16 годин, охолоджують до температури навколишнього середовища, фільтрують через Celite і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт піддають очищенню флеш-хроматографією (SiO₂, гептан/етилацетат, 4:1), одержуючи при цьому 3,90г (вихід 30%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини. РХ-МС (m/z) 323,8 (M⁺); t_R=3,10, (УФ, ELSD) 98,5%, 98,9%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 3,50 (м, 4H), 3,80 (м, 4H), 6,45 (с, 1H), 6,67 (с, 1H).

4-(4,6-Дихлор-5-нітропіридин-2-іл)морфолін

До розчину 4-(4,6-дихлорпіридин-2-іл)морфоліну (3,90г) в концентрованій сірчаній кислоті (40мл) додають нітрат калію (1,80г) протягом 10 хвилин. Реакційну суміш перемішують протягом 16 годин при температурі навколишнього середовища і потім виливають в подрібнений лід (500г). Реакційну суміш підлучують концентрованим гідроксидом натрію і екстрагують етилацетатом (2×100мл). Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт піддають очищенню флеш-хроматографією (SiO₂, гептан/етилацетат, 3:1), одержуючи при цьому 2,26г (вихід 49%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (m/z) 278,0 (M⁺); t_R=3,10, (УФ, ELSD) 96,5%, 98,8%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 3,62 (м, 4H), 3,80 (м, 4H), 6,50 (с, 1H).

4-(4-Хлор-6-метокси-5-нітропіридин-2-іл)морфолін і 4-(6-хлор-4-метокси-5-нітропіридин-2-іл)морфолін

До розчину 4-(4,6-дихлор-5-нітропіридин-2-іл)морфоліну (2,02г) в метанолі (15мл) додають метоксид натрію (0,98г) і суміш нагрівають протягом 16 годин при 65°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш концентрують у вакуумі. Неочищений продукт піддають очищенню флеш-хроматографією (SiO₂, гептан/етилацетат, 3:1), одержуючи при цьому 0,89г (вихід 45%) 4-(4-хлор-6-метокси-5-нітропіридин-2-іл)морфоліну (смуга, що швидко елюється) і 0,38г (19%) 4-(6-хлор-4-метокси-5-нітропіридин-2-іл)морфоліну (смуга, що пізно елюється), причому обидві сполуки одержують у вигляді жовтих твердих речовин.

4-(4-Хлор-6-метокси-5-нітропіридин-2-іл)морфолін: РХ-МС (m/z) 273 (M⁺); t_R=2,77, (УФ, ELSD) 95%, 97%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 3,60 (м, 4H), 3,80 (м, 4H), 3,96 (с, 1H), 6,17 (с, 1H).

4-(6-Хлор-4-метокси-5-нітропіридин-2-іл)морфолін: РХ-МС (m/z) 273 (M⁺); t_R=2,39, (УФ, ELSD) 93%, 95%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 3,57 (м, 4H), 3,80 (м, 4H), 3,95 (с, 3H), 5,95 (с, 1H).

4-Хлор-2-метокси-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іламін

До розчину 4-(4-хлор-6-метокси-5-нітропіридин-2-іл)морфоліну (0,82г) в концентрованій хлористоводневій кислоті (50мл) додають розчин дихлориду олова(II) (3,38г) в концентрованій хлористоводневій кислоті (80мл). Реакційну суміш нагрівають до 75°C протягом 1 години і потім виливають на подрібнений лід (400г) і екстра-

гують етилацетатом (2×100мл). Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому 0,45г (вихід 61%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини. РХ-МС (m/z) 244 (M⁺); t_R=1,48, (УФ, ELSD) 89%, 94%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 3,30 (м, 4H), 3,65 (шир. с, 2H), 3,85 (м, 4H), 3,97 (с, 3H), 6,20 (с, 1H).

2-Хлор-4-метокси-6-морфолін-4-іпіридин-3-іламін

До розчину 4-(6-хлор-4-метокси-5-нітропіридин-2-іл)морфоліну (0,38г) в концентрованій хлористоводневій кислоті (20мл) додають розчин дихлориду олова(II) (1,57г) в концентрованій хлористоводневій кислоті (60мл). Реакційну суміш нагрівають до 75°C протягом 5 хвилин і потім виливають на подрібнений лід (100г) і екстрагують етилацетатом (2×20мл). Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому 0,28г (вихід 83%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 3,35 (м, 4H), 3,65 (шир. с, 2H), 3,80 (м, 4H), 3,90 (с, 3H), 6,10 (с, 1H).

Сполуки винаходу

Кислотно-адитивні солі сполук винаходу можна легко одержати за методами, відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі.

Приклад 1

1аа Бензиловий естер (2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)карбамінової кислоти

Бензилхлорформіат (18мг) додають до 0,085М розчину 2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іламіну і 0,17М розчину N,N-діізопропілетиламіну у 1,2-дихлоретані (1мл).

Реакційну суміш в ампулі струшують протягом 16 годин в атмосфері аргону і вміст її концентрують у вакуумі. Додають водний гідроксид натрію (1М, 1мл) і сиру суміш екстрагують сумішшю ізопропілацетат/тетрагідрофуран (4:1, 2×1мл). Органічну фазу промивають насиченим розчином солі (1мл), концентрують у вакуумі та знову розчиняють в суміші 1-пропанол/диметилсульфоксид (1:1, 0,4мл), причому 0,2мл розчину піддають очищенню препаративною РХ-МС, одержуючи при цьому 4,5мг (вихід 31%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді оливи. РХ-МС (m/z) 342 (M⁺); t_R=1,58, (УФ, ELSD), 99%, 99%.

Аналогічно одержують нижченаведені сполуки:

1аб 2-Хлорбензиловий естер (2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)карбамінової кислоти

Вихід: 18%. РХ-МС (m/z) 376 (M⁺); t_R=1,78, (УФ, ELSD), 99%, 100%.

1ас 2-(4-Хлорфеніл)-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)ацетамід

Вихід: 4%. РХ-МС (m/z) 360 (M⁺); t_R=1,59, (УФ, ELSD), 96%, 100%.

1ад (2,4-Диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)амід 2-фенілциклопропанкарбонової кислоти

Вихід: 24%. РХ-МС (m/z) 352 (M⁺); t_R=1,64, (УФ, ELSD), 96%, 100%.

1ае N-(2,4-Диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-2-тіофен-2-ілацетамід

Вихід: 16%. РХ-МС (m/z) 332 (M⁺); t_R=1,20, (УФ, ELSD), 93%, 99%.

1af 3-циклогексж-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)пропіонамід

Вихід: 15%. РХ-МС (m/z) 346 (M⁺); t_R=1,81, (УФ, ELSD), 91%, 100%.

1ag Ізобутиловий естер (2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)карбамінової кислоти

Вихід: 29%. РХ-МС (m/z) 308 (M⁺); t_R=1,44, (УФ, ELSD), 97%, 99%.

1ah 3-(3-Хлорфеніл)-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)пропіонамід

3-(3-Хлорфеніл)пропіонову кислоту (20мг) перемішують при 25°C протягом 2 годин в атмосфері аргону в оксалілхлориді (2М розчин в дихлорметані, 1мл). Розчинник видаляють у вакуумі і до реакційної суміші додають 0,085М розчин 2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іламіну і 0,17М розчин N,N-діізопропілетиламіну у 1,2-дихлоретані (1мл). Реакційну суміш в ампулі струшують протягом 16 годин в атмосфері аргону і концентрують у вакуумі. Додають водний гідроксид натрію (1М, 1мл) і неочищену суміш екстрагують сумішшю ізопропілацетат/тетрагідрофуран (4:1, 2×1мл). Органічну фазу промивають насиченим розчином солі (1мл), концентрують у вакуумі і знову розчиняють в суміші 1-пропанол/диметилсульфоксид (1:1, 0,4мл), причому 0,2мл одержаного розчину піддають очищенню препаративною РХ-МС, одержуючи при цьому 2,3мг (вихід 14%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді оливи. РХ-МС (m/z) 374 (M⁺); t_R=1,71, (УФ, ELSD), 99%, 99%.

Аналогічно одержують нижченаведені сполуки:

1ai N-(2,4-Диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-2-(3,5-диметилфеніл)ацетамід

Вихід: 19%. РХ-МС (m/z) 354 (M⁺); t_R=1,69, (УФ, ELSD), 99%, 99%.

1aj N-(2,4-Диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-3-n-толілпропіонамід

Вихід: 20%. РХ-МС (m/z) 354 (M⁺); t_R=1,64, (УФ, ELSD), 99%, 100%.

1ak 2-(3-Хлорфеніл)-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)ацетамід

Вихід: 14%. РХ-МС (m/z) 360 (M⁺); t_R=1,58, (УФ, ELSD), 97%, 99%.

1al 2-(3,4-Дихлорфеніл)-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)ацетамід

Вихід: 9%. РХ-МС (m/z) 395 (M⁺); t_R=1,84, (УФ, ELSD), 97%, 99%.

1am N-(2,4-Диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-2-тіофен-3-ілацетамід

Вихід: 18%. РХ-МС (m/z) 332 (M⁺); t_R=1,18, (УФ, ELSD), 97%, 99%.

1an N-(2,4-Диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-2-n-толілацетамід

Вихід: 16%. РХ-МС (m/z) 340 (M⁺); t_R=1,50, (УФ, ELSD), 96%, 99%.

1ao 2-(3-Бромфеніл)-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)ацетамід

Вихід: 12%. РХ-МС (m/z) 405 (M⁺); t_R=1,63, (УФ, ELSD), 96%, 99%.

1ар N-(2,4-Диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-2-(3-трифторметилфеніл)ацетамід

Вихід: 20%. РХ-МС (m/z) 394 (M⁺); t_R=1,77, (УФ, ELSD), 94%, 99%.

1aq N-(2,4-Диметил-6-морфолін-4-іпіридин-3-іл)-2-фенілацетамід

Вихід: 11%. PX-MC (m/z) 326 (MH⁺); t_R=1,29, (УФ, ELSD), 93%, 99%.

1ar (2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)амід 3,5,5-триметилгексанової кислоти

Вихід: 20%. PX-MC (m/z) 348 (MH⁺); t_R=1,97, (УФ, ELSD), 93%, 99%.

1as (2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)амід октанової кислоти

Вихід: 44%. PX-MC (m/z) 334 (MH⁺); t_R=1,92, (УФ, ELSD), 92%, 99%.

1at N-(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-2-нафталін-2-ілацетамід

Вихід: 4%. PX-MC (m/z) 376 (MH⁺); t_R=1,73, (УФ, ELSD), 92%, 99%.

1au (2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)амід гептанової кислоти

Вихід: 24%. PX-MC (m/z) 320 (MH⁺); t_R=1,56, (УФ, ELSD), 90%, 99%.

1av N-(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-2-(3,4-диметилфеніл)ацетамід

Вихід: 26%. PX-MC (m/z) 354 (MH⁺); t_R=1,65, (УФ, ELSD), 77%, 99%.

1aw 2-циклогекс-1-еніл-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)ацетамід

Вихід: 13%. PX-MC (m/z) 330 (MH⁺); t_R=1,50, (УФ, ELSD), 72%, 99%.

1ax N-(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-2-(4-метокси-3-метилфеніл)ацетамід

Вихід: 16%. PX-MC (m/z) 370 (MH⁺); t_R=1,56, (УФ, ELSD), 94%, 99%.

1ay N-(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-2-(4-метоксифеніл)ацетамід

Вихід: 19%. PX-MC (m/z) 356 (MH⁺); t_R=1,35, (УФ, ELSD), 96%, 99%.

1az N-(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-3-(4-метоксифеніл)пропіонамід

Вихід: 15%. PX-MC (m/z) 370 (MH⁺); t_R=1,48, (УФ, ELSD), 76%, 99%.

1ba N-(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-2-м-толілацетамід

м-Толілоцтову кислоту (0,33г) N,N-діізопропілетиламін (0,90мл) і N-оксид гексафторфосфату N-[(диметиламіно)-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридин-1-ілметиле]-N-метилметанамінію (1,00г) змішують в сухому N,N-диметилформаміді (3мл) і суміш перемішують в атмосфері аргону протягом 2 хвилин. До реакційної суміші додають 2,4-диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іламін (0,30г), розчинений в сухому N,N-диметилформаміді (2мл), і суміш перемішують при 25°C в атмосфері аргону протягом 16 годин. Додають етилацетат (20мл) і органічну фазу промивають сумішшю насичений водний хлорид амонію/вода (1:1, 20мл), водою (20мл), сумішшю насичений розчин солі/вода (1:1, 20мл), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі та очищають флеш-хроматографією (SiO₂, суміш гептан/етилацетат, 3:1), одержуючи при цьому 0,069г (вихід 14%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-MC (m/z) 340 (MH⁺); t_R=1,42, (УФ, ELSD) 96%, 100%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 2,00 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 3,37 (м, 4H), 3,56 (с, 2H), 3,67 (м, 4H), 6,52 (с, 1H), 7,06 (д, 1H), 7,15 (м, 2H), 7,21 (т, 1H), 9,30 (с, 1H).

Аналогічно одержують нижченаведені сполуки:
1bb N-(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід

Вихід: 14%. PX-MC (m/z) 344 (MH⁺); t_R=1,34, (УФ, ELSD), 99%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 1,99 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 3,37 (м, 4H), 3,60 (с, 2H), 3,66 (м, 4H), 6,52 (с, 1H), 7,16 (дд, 2H), 7,38 (дд, 2H), 9,33 (с, 1H).

1bc N-(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-3,3-диметилбутирамід

Вихід: 53%. PX-MC (m/z) 306 (MH⁺); t_R=1,26, (УФ, ELSD), 99%, 98%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 1,05 (с, 9H), 2,07 (с, 3H), 2,18 (с, 2H), 2,19 (с, 3H), 3,37 (м, 4H), 3,67 (м, 4H), 6,54 (с, 1H), 9,01 (с, 1H).

1bd N-(2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-2-(3-фторфеніл)ацетамід

Вихід: 15%. PX-MC (m/z) 344 (MH⁺); t_R=1,54, (УФ, ELSD), 100%, 100%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 2,00 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 3,37 (м, 4H), 3,64 (с, 2H), 3,66 (м, 4H), 6,52 (с, 1H), 7,08 (дт, 1H), 7,18 (м, 2H), 7,38 (м, 1H), 9,34 (с, 1H).

1be 2-Біцикло[2.2.1]гепт-2-ил-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)ацетамід

Вихід: 62%. PX-MC (m/z) 344 (MH⁺); t_R=1,58, (УФ, ELSD), 99%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 1,14 (м, 4H), 1,42 (м, 4H), 1,90 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 2,04 (с, 3H), 2,10 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 2,21 (м, 2H), 3,37 (м, 4H), 3,67 (м, 4H), 6,53 (с, 1H), 9,04 (с, 1H).

1bf 2-(3,4-Дифторфент)-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)ацетамід

Вихід: 9%. PX-MC (m/z) 362 (MH⁺); t_R=1,52, (УФ, ELSD), 95%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 2,00 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 3,37 (м, 4H), 3,63 (с, 2H), 3,66 (м, 4H), 6,52 (с, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,39 (м, 2H), 9,32 (с, 1H).

1bg (2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)амід 4-метилпентанової кислоти

Вихід: 34%. PX-MC (m/z) 306 (MH⁺); t_R=1,33, (УФ, ELSD), 100%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 0,91 (д, 6H), 1,49 (дт, 2H), 1,58 (м, 1H), 2,04 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,28 (т, 2H), 3,37 (м, 4H), 3,67 (м, 4H), 6,53 (с, 1H), 9,07 (с, 1H).

1bh 2-Циклопент-2-еніл-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)ацетамід

Вихід: 13%. PX-MC (m/z) 316 (MH⁺); t_R=1,25, (УФ, ELSD), 97%, 94%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 1,51 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 2,06 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,26 (м, 2H), 2,35 (м, 2H), 3,07 (м, 1H), 3,38 (м, 4H), 3,68 (м, 4H), 5,73 (м, 1H), 5,77 (м, 1H), 6,54 (с, 1H), 9,09 (с, 1H).

1bi 2-Циклогексил-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)ацетамід

Вихід: 12%. PX-MC (m/z) 332 (MH⁺); t_R=1,50, (УФ, ELSD), 99%, 95%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 0,98 (м, 2H), 1,20 (м, 3H), 1,71 (м, 6H), 2,05 (с, 3H), 2,15 (д, 2H), 2,16 (с, 3H), 3,37 (м, 4H), 3,67 (м, 4H), 6,53 (с, 1H), 9,05 (с, 1H).

1bj (2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)амід 5-метилгексанової кислоти

Вихід: 40%. PX-MC-TOF (m/z) 320 (MH⁺); t_R=1,51, (УФ, ELSD), 97%, 100%. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆): 0,87 (д, 6H), 1,21 (м, 2H), 1,60 (м, 3H),

2,05 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,25 (т, 2H), 3,37 (м, 4H), 3,67 (м, 4H), 6,53 (с, 1H), 9,05 (с, 1H).

1bk 2-циклопентил-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)ацетамід

2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іламін (0,22г) і циклопентилацетилхлорид (0,19мл) розчиняють в ацетонітрилі (5мл) і розчин нагрівають до 150°C протягом 10 хвилин в запаяній ампулі при мікрохвильовому опромінюванні. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищають флеш-хроматографією (SiO₂, гептан/етилацетат, 3:1), одержуючи при цьому 0,17г (вихід 49%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-MC (m/z) 318 (MH⁺); t_R=1,40, (УФ, ELSD), 97%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆): 1,21 (м, 2H), 1,52 (м, 2H), 1,61 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 2,05 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,24 (м, 1H), 2,26 (м, 2H), 3,37 (м, 4H), 3,67 (м, 4H), 6,53 (с, 1H), 9,05 (с, 1H).

Аналогічно одержують наступні сполуки, за винятком сполук 1bl і 1bm, які перекристалізують з етилацетату після флеш-хроматографії:

1bl 3-Циклопентил-N-(2,4-диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)пропіонамід

Вихід: 34%. PX-MC (m/z) 332 (MH⁺); t_R=1,57, (УФ, ELSD), 99%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆): 1,11 (м, 2H), 1,49 (м, 2H), 1,60 (м, 4H), 1,77 (м, 3H), 2,04 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,28 (т, 2H), 3,37 (м, 4H), 3,67 (м, 4H), 6,53 (с, 1H), 9,06 (с, 1H).

1bm (2,4-Диметил-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)амід гексанової кислоти

Вихід: 51%. PX-MC (m/z) 306 (MH⁺); t_R=1,39, (УФ, ELSD), 99%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆): 0,88 (т, 3H), 1,31 (м, 4H), 1,60 (м, 2H), 2,05 (с,

3H), 2,16 (с, 3H), 2,27 (т, 2H), 3,37 (м, 4H), 3,67 (м, 4H), 6,53 (с, 1H), 9,03 (с, 1H).

1bn N-(4-Хлор-2-метокси-6-морфолін-4-ілтридин-3-іл)-2-циклопентилацетамід

Вихід: 53%. PX-MC (m/z) 354 (MH⁺); t_R=2,68, (УФ, ELSD), 98%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 1,25 (м, 2H), 1,50-1,65 (м, 4H), 1,90 (м, 2H), 2,45 (м, 3H), 3,45 (м, 4H), 3,77 (м, 4H), 3,90 (с, 3H), 6,20 (с, 1H), 6,50 (с, 1H).

1bo N-(2-Хлор-4-метокси-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-2-циклопентилацетамід

Вихід: 69%. PX-MC (m/z) 354 (MH⁺); t_R=2,39, (УФ, ELSD), 99%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 1,25 (м, 2H), 1,50-1,70 (м, 4H), 1,90 (м, 2H), 2,35 (м, 3H), 3,50 (м, 4H), 3,80 (м, 4H), 3,85 (с, 3H), 6,00 (с, 1H), 6,45 (с, 1H).

1bp N-(2-Хлор-4-метокси-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-3,3-диметилбутирамід

Вихід: 56%. PX-MC (m/z) 342 (MH⁺); t_R=2,31, (УФ, ELSD), 99%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 1,10 (с, 9H), 2,25 (с, 2H), 3,50 (м, 4H), 3,77 (м, 4H), 3,85 (с, 3H), 6,00 (с, 1H), 6,45 (с, 1H).

1bq N-(4-Хлор-2-метокси-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-3,3-диметилбутирамід

Вихід: 68%. PX-MC (m/z) 342 (MH⁺); t_R=1,39, (УФ, ELSD), 99%, 99%. ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆): 1,10 (с, 9H), 2,15 (с, 2H), 3,45 (м, 4H), 3,70 (м, 4H), 3,80 (с, 3H), 6,45 (с, 1H), 8,95 (с, 1H).

1br N-(4-Хлор-2-метокси-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)пропіонамід

Вихід: 71%. PX-MC (m/z) 300 (MH⁺); t_R=0,97, (УФ, ELSD), 98%, 98%. ¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆): 1,05 (т, 3H), 2,25 (кв., 2H), 3,45 (м, 4H), 3,70 (м, 4H), 3,80 (с, 3H), 6,45 (с, 1H), 9,00 (с, 1H).

Таблиця

Реагенти, використані для одержання сполук у Прикладі 1

Назва	Постачальник	№ CAS	№ за каталогом
1-циклогексенілоцтова кислота	Alfa	18294-87-6	19462
3,4-Дифторфенілоцтова кислота	ABCR	658-93-5	F02874E
3-Бромфенілоцтова кислота	Aldrich	1878-67-7	28,886-1
3-Хлорфенілоцтова кислота	Aldrich	1878-65-5	C6,335-9
3-(Трифторметил)фенілоцтова кислота	Aldrich	351-35-9	19,335-6
2-Аміно-4,6-диметилпіридин	Aldrich	5407-87-4	A5,180-7
2-Хлорбензилхлорформіат	Aldrich	39545-31-8	49,379-1
2-Циклопентен-1-оцтова кислота	Aldrich	13668-61-6	C11,285-2
2-Нафтілоцтова кислота	Aldrich	581-96-4	31,791-8
2-Фенілоцтова кислота	Aldrich	103-82-2	P1,662-1
2,4,6-Трихлорпіридин	Aldrich	16063-69-7	63,353-4
3-(3-Хлорфеніл)пропіонова кислота	ABCR	21640-48-2	TWC2925
3-(4-Метоксифеніл)пропіонова кислота	Aldrich	1929-29-9	M2,352-7
3-(4-Метилфеніл)пропіонова кислота	Aldrich	1505-50-6	11,826-5
3,4-Дихлорфенілоцтова кислота	Aldrich	5807-30-7	28,000-3
3,4-Диметилфенілоцтова кислота	Vitas-M	17283-16-8	TBB000367
3,5,5-Триметилгексанова кислота	Acros	3302-10-1	26944-0250
3,5-Диметилфенілоцтова кислота	ABCR	42288-46-0	C-42288-46
3-Циклогексилпропіонілхлорид	Acros	39098-75-4	35071-0250
3-Циклопентилпропіонілхлорид	Aldrich	104-97-2	26,859-3
3-Фторфенілоцтова кислота	Aldrich	331-25-9	24,804-5
4-Хлорфенілацетилхлорид	Lancaster	25026-34-0	6317

Продовження таблиці

4-Фторфенілоцтова кислота	Aldrich	405-50-5	Fl,330-4
4-Метокси-3-метилфенілоцтова кислота	Vitas-M	4513-73-9	TBB000371
4-Метоксифенілоцтова кислота	Aldrich	104-01-8	M1,920-1
4-Метилпентанова кислота	Aldrich	646-07-1	27,782-7
5-Метилгексанова кислота	Matrix	628-46-6	3527
Бензилхлорформіат	Aldrich	501-53-1	11,993-8
Біцикло[2.2.1]гепт-2-илоцтова кислота	Aldrich	1007-01-8	12,726-4
Біс-(2-хлоретилловий)етер	Aldrich	111-44-4	C4,113-4
Циклогексилоцтова кислота	Aldrich	5292-21-7	C10,450-7
Циклопентилацетилхлорид	Lancaster	1122-99-2	14562
Гептанова кислота	Aldrich	111-14-8	14,687-0
Гексаноїлхлорид	Aldrich	142-61-0	29,465-9
Ізобутилхлорформіат	Aldrich	543-27-1	17,798-9
m-Толілоцтова кислота	Aldrich	621-36-3	T3,809-1
N-оксид гексафторфосфату N-[(диметиламіно)-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридин-1-ілметиле]-N-метилметанамінію	Fluka	148893-10-1	11373
Октанова кислота	Aldrich	124-07-2	15,375-3
Оксалілхлорид	Aldrich	79-37-8	32,042-0
n-Толілоцтова кислота	Aldrich	622-47-9	T3,810-5
Йодид натрію	Aldrich	7681-82-5	32,245-8
Нітрит натрію	Aldrich	7632-00-0	51,091-2
трет-Бутилоцтова кислота	Aldrich	1070-83-3	B8,840-3
Тіофен-2-ацетилхлорид	Aldrich	39098-97-0	19,599-5
Тіофен-3-оцтова кислота	Aldrich	6964-21-2	22,063-9
транс-2-Феніл-1-циклопропанкарбонілхлорид	Aldrich	939-87-7	13,430-9
Цинк	Aldrich	52374-36-4	20,998-8

Тестування in vitro та in vivo

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

Відносний потік через канал KCNQ2

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

Відповідну кількість клітин CHO, що стабільно експресують потенціалозалежні канали KCNQ2, висівали з щільністю, достатньою для одержання моноконфлюентного шару на день експерименту. Клітини навантажували 1мкКі/мл [⁸⁶Rb] протягом ночі. В день експерименту клітини промили буфером, що містить HBSS (збалансованим сольовим розчином Хенкса, одержаним від Invitrogen, cat# 14025-050). Клітини попередньо інкубували з лікарським засобом протягом 30 хвилин і потім ⁸⁶Rb⁺ стимулювали субмаксимальною концентрацією 15мМ хлориду калію при постійній присутності лікарського засобу протягом додаткових 30 хвилин. Після відповідного інкубаційного періоду супернатант видаляли та підраховували в рідинному сцинтиляційному лічильнику (Tricarb). Клітини лізували 2мМ гідроксиду натрію і визначали кількість ⁸⁶Rb⁺. Розраховували відносний потік наступним чином
$$\left(\frac{\text{CPM}_{\text{супернатант}}}{\text{CPM}_{\text{супернатант}} + \text{CPM}_{\text{клітин}}} \right) \frac{\text{Сполуки}}{\left(\frac{\text{CPM}_{\text{супернатант}}}{\text{CPM}_{\text{супернатант}} + \text{CPM}_{\text{клітин}}} \right)_{15\text{мМ КСІ}}}^*$$
 100-100,

(де CPM - імпульси за хвилину).

Сполуки даного винаходу мають EC50 менше, ніж 20000нМ, в більшості випадків менше, ніж

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

Електрофізіологічні петч-кламп-реєстрації в клітинах CHO

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

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

Електрофізіологічні реєстрації каналів KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 або KCNQ5 у ооцитах

Потенціалозалежні струми KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 або KCNQ5 реєстрували в ооцитах Хепорус, яким ін'єктували мРНК, що кодує іонні канали KCNQ2, KCNQ2+KCNQ3 або KCNQ5 (Wang et al., Science 1998, 282, 1890-1893; Lerche et al., J. Biol Chem 2000, 275, 22395-400). Калієві канали KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 або KCNQ5 активували покроковою напругою від початкового мембранного потенціалу (між -100мВ і -40мВ) аж до +40мВ з кроком 5-20мВ (або за протоколом швидкого лінійного зростання напруги). Електрофізіологічні ефекти, що індукуються сполуками, оцінювали за декількома параметрами потенціалозалежних струмів KCNQ2, KCNQ2/KCNQ3 або KCNQ5. Особливо вивчалися впливи на поріг активації для струму і на максимум індукованого струму.

Ефекти гіперполяризації деяких сполук випробовували також безпосередньо на потенціал мембран під час фіксації струму.

Максимальний електрошок

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

Індуковані пілокарпіном судомні напади

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

Пороговий тест електрично індукованого судомного нападу

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

для наступної миші струм зменшували на 1мА, якщо судомні не спостерігалися, то струм збільшували на 1мА. Дану процедуру повторювали для всіх 15 мишей в дослідній групі.

Пороговий тест хімічно індукованого судомного нападу

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

Стимуляція мигдалини

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

Побічні ефекти

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

Фармакокінетика

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