



УКРАЇНА

(19) UA (11) 80012 (13) C2

(51) МПК

C07D 211/70 (2007.01)

C07D 401/06 (2007.01)

C07D 405/06 (2007.01)

C07D 409/06 (2007.01)

C07D 417/06 (2007.01)

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

(54) ПОХІДНІ ДІАРИЛМЕТИЛІДЕН ПІПЕРИДИНУ, ЇХ ОТРИМАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

(21) a200506380

(22) 13.01.2004

(24) 10.08.2007

(86) PCT/GB2004/000099, 13.01.2004

(31) 0300105-4

(32) 16.01.2003

(33) SE

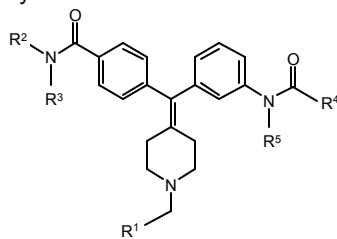
(46) 10.08.2007, Бюл. № 12, 2007 р.

(72) Браун Віл'ям, СА, Гріффін Ендрю, СА, Вол-  
поул Крістофер, СА

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(56) WO 02094786 A

US 6130222

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

.(I)

де

R<sup>1</sup> вибрано з групи: C<sub>6-10</sub>арил та C<sub>2-6</sub>гетероарил, де вказані C<sub>6-10</sub>арил та C<sub>2-6</sub>гетероарил, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R та -NRC(=O)-OR, де R, незалежно, представляє гідроген або C<sub>1-6</sub>алкіл; а R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup>, незалежно, вибрано з групи: гідроген, C<sub>1-6</sub>алкіл та C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, де вказані C<sub>1-6</sub>алкіл та C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R та

-NRC(=O)-OR, де R, незалежно, представляє гідроген або C<sub>1-6</sub>алкіл.

2. Сполука за п.1,

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

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

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

3. Сполука за п.1,

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

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

R<sup>5</sup> - гідроген.

4. Сполука за п.1,

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

R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> представляють етил;R<sup>4</sup> - C<sub>1-3</sub>алкіл; аR<sup>5</sup> - гідроген.

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

4-[[3-(ацетиламіно)феніл][1-(тієн-2-ілметил)піперидин-4-іліден]метил]-N,N-діетилбензамід;

4-[[3-(ацетиламіно)феніл][1-(2-фурилметил)піперидин-4-іліден]метил]-N,N-діетилбензамід;

4-[[3-(ацетиламіно)феніл][1-(фенілметил)-4-піперидиніліден]метил]-N,N-діетилбензамід;

(13) C2

(11) 80012

(19) UA

4-[[3-(ацетиламіно)феніл][1-(3-тієнілметил)-4-піперидиніліден]метил]-N,N-діетилбензамід;  
 4-[[3-(ацетиламіно)феніл][1-(3-піридилметил)-4-піперидиніліден]метил]-N,N-діетилбензамід;  
 4-[[3-(ацетиламіно)феніл][1-(4-піридинілметил)-4-піперидиніліден]метил]-N,N-діетилбензамід;  
 4-[[3-(ацетиламіно)феніл][1-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іліден]метил]-N,N-діетилбензамід;  
 4-[[3-(ацетиламіно)феніл][1-(1,3-тіазол-4-ілметил)піперидин-4-іліден]метил]-N,N-діетилбензамід;  
 4-[[3-(ацетиламіно)феніл][1-(1,3-тіазол-5-ілметил)піперидин-4-іліден]метил]-N,N-діетилбензамід; та

її фармацевтично прийнятні солі.

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

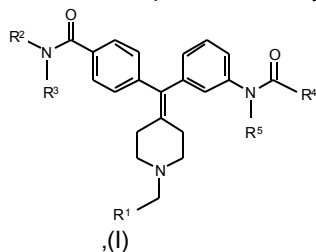
7. Застосування сполуки за будь-яким з пп.1-5 у виробництві медикаменту для терапії болю, тривожності або функціональних шлунково-кишкових розладів.

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

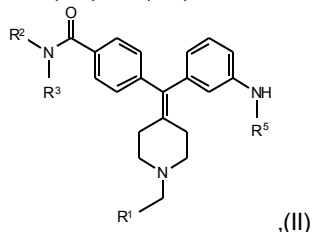
9. Спосіб терапії болю у теплокровних тварин, що передбачає введення вказаній тварині, що потребує такої терапії, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп.1-5.

10. Спосіб терапії функціональних шлунково-кишкових розладів у теплокровних тварин, що передбачає введення вказаній тварині, що потребує такої терапії, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп.1-5.

11. Спосіб отримання сполуки формули I



в якому проводять:  
 реакцію сполуки формули II з  $X-C(=O)-R^4$  або  $R^4C(=O)-OC(=O)R^4$

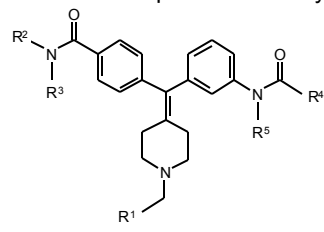


де  $R^1$  вибрано з групи:  $C_{6-10}$ арил та  $C_{2-6}$ гетероарил, де вказані  $C_{6-10}$ арил та  $C_{2-6}$ гетероарил, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR,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

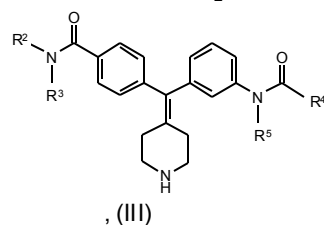
$R^2, R^3, R^4$  та  $R^5$ , незалежно, вибрано з групи: гідроген,  $C_{1-6}$ алкіл та  $C_{3-6}$ циклоалкіл, де вказані  $C_{1-6}$ алкіл та  $C_{3-6}$ циклоалкіл, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R,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

$X \in Cl, Br$  чи  $I$ .

12. Спосіб отримання сполуки формули I



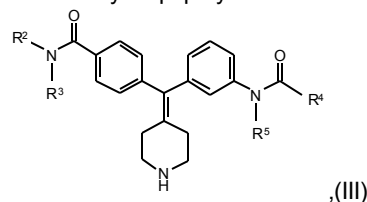
в якому проводять реакцію сполуки формули III з  $R^1-CHO$  або  $R^1CH_2-X$ :



де  $R^1$  вибрано з групи:  $C_{6-10}$ арил та  $C_{2-6}$ гетероарил, де вказані  $C_{6-10}$ арил та  $C_{2-6}$ гетероарил, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R та -NRC(=O)-OR, де R, незалежно, представляє гідроген або  $C_{1-6}$ алкіл; а  $R^2, R^3, R^4$  та  $R^5$ , незалежно, вибрано з групи: гідроген,  $C_{1-6}$ алкіл та  $C_{3-6}$ циклоалкіл, де вказані  $C_{1-6}$ алкіл та  $C_{3-6}$ циклоалкіл, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R та -NRC(=O)-OR, де R, незалежно, представляє гідроген або  $C_{1-6}$ алкіл, а

$X \in Cl, Br$  або  $I$ .

13. Сполука формули III:



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

$C(=O)OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-SH$ ,  $-NHR$ ,  $-NR_2$ ,  $-SR$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_2R$ ,  $-S(=O)R$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(=O)OR$ ,  $-C(=O)NR_2$ ,  $-NRC(=O)R$  та

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

Представлений винахід стосується нових сполук, способів їх отримання, їх застосування та фармацевтичних композицій, що містять нові сполуки. Нові сполуки є корисними у терапії, а зокрема для лікування болю, тривожності та функціональних шлунково-кишкових розладів.

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

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

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

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

[Патент США № 6 130 222, Roberts et al], описує деякі  $\delta$ -агоністи. Однак, все ще є необхідність у поліпшених  $\delta$ -агоністах.

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

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

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

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

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

Термін "алкілен", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується двовалентних лінійних або розгалужених вуглеводневих радикалів, що містять приблизно 1-12 атомів карбону, котрий слугує для зв'язування двох структур разом.

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

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

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

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

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

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

Термін "арилен", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується двовалентного вуглеводневого радикалу, що має одне або більше поліненасичених карбонових кілець та має ароматичний характер, (наприклад,  $4n+2$  делокалізо-

ваних електронів) та містить приблизно 5-14 атомів карбону, котрий слугує для зв'язування двох структур разом.

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

Термін "гетероалкіл" застосований поодинокі або як суфікс або префікс, стосується радикалу, що утворюється в результаті заміщення одного або більше атомів карбону алкілу з одним або більше гетероатомами, вибраними з N, O та S.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Термін "заміщений", застосований як префікс, стосується структур, молекул або груп, де один або більше гідрогенів заміщено одною або більше ("вуглеводневими групами, або одною або більше хімічними групами, що містять один або більше гетероатомів, вибраних з N, O, S, F, Cl, Br, I, та P. Приклади хімічних груп, що містять один або більше гетероатомів, охоплюють -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R, OKCO (=O), іміно (=NR), тіо (=S), та оксимино (=N-OR), де кожний "R" представляє C<sub>1</sub>-гідрокарбон. Наприклад, заміщений феніл може стосуватися групи: нітрофеніл, метоксифеніл, хлорфеніл, амінофеніл, тощо, де нітро, метоксил, хлор, та аміногрупи можуть заміщувати будь-який придатний гідроген на фенільному кільці.

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

Термін "як варіант, заміщений" стосується груп, структур, або молекул, що є заміщеними та не заміщеними.

Гетероцикл охоплює, наприклад, моноциклічні гетероцикли, як-то: азиридин, ок-сиран, тіран, азетидин, оксетан, тіетан, піролідін, піролін, імідазолідін, піразолідін, піразолін, діоксолан, сульфолан, 2,3-дигідрофуран, 2,5-дигідрофуран, тетрагідрофуран, тіофан, піперидин, 1,2,3,6-тетрагідропіридин, піперазин, морфолін, тіоморфолін, піран, тіопіран, 2,3-дигідропіран, тетрагідропіран, 1,4-дигідропіридин, 1,4-діоксан, 1,3-діоксан, діоксан, гомопіперидин, 2,3,4,7-тетрагідротетрагідропіперидин, 1,3-діоксепан, 4,7-дигідро-1,3-діоксепан, та гексаметиленоксид.

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

оксадіазол, 1,3,4-триазол, 1,3,4-тіадіазол, та 1,3,4-оксадіазол.

На додаток, гетероцикл охоплює поліциклічні гетероцикли, наприклад, індол, ін-долін, ізоіндолін, хінолін, тетрагідрохінолін, ізохінолін, тетрагідрізохінолін, 1,4-бензодіоксап, кумарин, дигі дрокумарин, бензофуран, 2,3-дигідробензофуран, ізобензофуран, хромен, хроман, ізохроман, ксантен, феноксатін, тіантрен, індолізін, ізоіндол, індазол, пурин, фталазін, нафтиридин, хіноксалін, хіназолін, цинолін, птеридин, фена-нтридин, перимідин, фенантролін, феназін, фенотіазін, феноксазін, 1,2-бензізоксазол, бензотіофен, бензоксазол, бензтіазол, бензімідазол, бензтриазол, тіо-ксантин, карбазол, карболін, акридин, піролізидин та хінолізидин.

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

Гетероциклілі охоплює, наприклад, моноциклічні гетероциклілі, як-то: азиридиніл, оксираніл, тііраніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, піролініл, імідазолідиніл, піразолідиніл, піразолініл, діоксоланіл, сульфоланіл, 2,3-дигідрофураніл, 2,5-дигідрофураніл, тетрагідрофураніл, тіофаніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піраніл, тіопіраніл, 2,3-дигідропіраніл, тетрагідропіраніл, 1,4-дигідропіридиніл, 1,4-діоксаніл, 1,3-діоксаніл, діоксаніл, гомопіперидиніл, 2,3,4,7-тетрагідро-1Н-азепініл, гомопіперазиніл, 1,3-діоксепаніл, 4,7-дигідро-1,3-діоксепініл, та гексаметиленоксидил.

На додаток, гетероциклілі охоплює ароматичні гетероциклілі або гетероарили, наприклад, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, тієніл, фурил, фуразаніл, піро-ліл, імідазоліл, тіазоліл, оксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-триазоліл, тетразоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-триазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл та 1,3,4-оксадіазоліл.

На додаток, гетероциклілі охоплює поліциклічні гетероциклілі (залучаючи як ароматичні, так і неароматичні), наприклад, індоліл, індолініл, ізоіндолініл, хінолініл, тетра-гідрохінолініл, ізохінолініл, тетрагідрізохінолініл, 1,4-бензодіоксаніл, кумариніл, дигідрокумариніл, бензофураніл, 2,3-дигідробензофураніл, ізобензофураніл, хроменіл, хроманіл, ізохроманіл, ксантеніл, феноксатиніл, тіантреніл, індолініл, ізоіндоліл, індазоліл, пуриніл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксалініл, хіназолініл, цинолініл, птеридиніл, фенантридиніл, перимідиніл, фенантролініл, феназініл, фенотіазиніл, феноксазиніл, 1,2-бензізоксазоліл, бензотіофеніл, бензоксазоліл, бензтіазоліл, бензімідазоліл, бензтриазоліл, тіоксантиніл, карбазоліл, карболініл, акридиніл, піролізидиніл, та хінолізидиніл.

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

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

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

"Ацил" застосований поодиноці, як префікс або суфікс, означає -C(=O)-R, де R як варіант, заміщено гідрокарбіл, гідроген, аміно або алкокси. Ацил-групи охоплюють, наприклад, ацетил, пропіоніл, бензоіл, фенілацетил, карбоетокси, та диметилкарбамоіл.

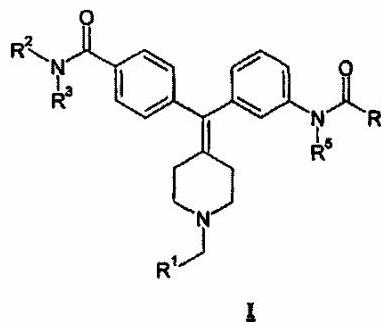
Галоген охоплює флуор, хлор, бром та йод.

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

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

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

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



де R¹ вибрано з групи: C<sub>6-10</sub>арил та C<sub>2-6</sub>гетероарил, де вказані C<sub>6-10</sub>арил та C<sub>2-6</sub>гетероарил, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -

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

R², R³, R⁴ та R⁵, незалежно, вибрано з групи: гідроген, C<sub>1-6</sub>алкіл та C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, де вказані C<sub>1-</sub>

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

В одному втіленні сполуки представленого винаходу є сполуками формули I, де R<sup>1</sup> вибрано з групи: феніл; піридил; тієніл; фурил; імідазоліл; триазоліл; піроліл; тіазоліл; та N-оксидо-піридил, де R<sup>1</sup>, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: C<sub>1-6</sub>алкіл, галогенований C<sub>1-6</sub>алкіл, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>алкоксил, хлор, флуор, бром, та йод;

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

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

У ще одному втіленні сполуки представленого винаходу є сполуками формули I, де R<sup>1</sup> вибрано з групи: феніл; піридил; тієніл; фурил; імідазоліл; піроліл; та тіазоліл, де R<sup>1</sup>, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: C<sub>1-6</sub>алкіл, галогенований C<sub>1-6</sub>алкіл, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>алкоксил, хлор, флуор, бром, та йод;

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

а R<sup>5</sup> - гідроген.

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

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

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

R<sup>5</sup> - гідроген.

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

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

Слід розуміти також, що певні сполуки представленого винаходу можуть існувати у сольватованих, наприклад гідратованих, а також несольватованих формах. Слід розуміти також, що

представлений винахід охоплює усі так сольватовані форми сполук формули I.

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

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

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

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

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

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

ми та для розладів симпатическої нервової системи, наприклад гіпертензії.

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

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

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

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

Згідно з наступним аспектом представлений винахід стосується застосування сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, що вищенаведено, у виробництві медикаменту для застосування у терапії.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

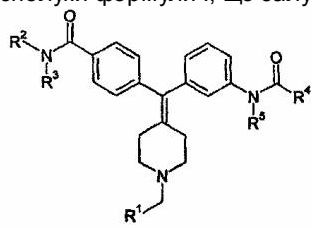
Наступним аспектом винаходу є спосіб терапії особи, що страждає від будь-якого з оговорених вище станів, в якому до пацієнта, що потребує такої терапії застосовують ефективну кількість сполуки формули I.

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

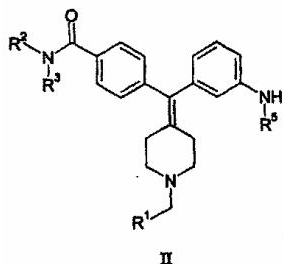
Особливо, запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль в асоціації з фармацевтично прийнятним носієм для терапії, конкретніше для терапії болю.

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

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



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



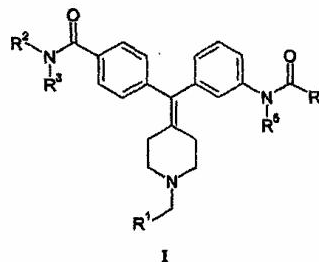
де

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

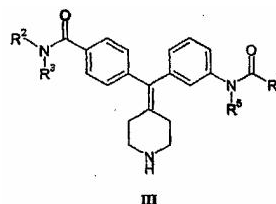
-R,  
-NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR,  
-SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -S(=O)R; -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R та -NRC(=O)-OR, де R, незалежно, представляє гідроген або  $C_{1-6}$ алкіл;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

X-Cl, Br чи I;

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



реакцію сполуки формули III з  $R^1-CHO$  або  $R^1CH_2-X$ :



де

$R^1$  вибрано з групи:  $C_{6-10}$ алкіл та  $C_{2-6}$ гетероарил, де вказані  $C_{6-10}$ алкіл та  $C_{2-6}$ гетероарил, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -S(=O)R; -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R та -NRC(=O)-OR, де R, незалежно, представляє гідроген або  $C_{1-6}$ алкіл; а  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  та  $R^5$ , незалежно, вибрано з групи: гідроген,  $C_{1-6}$ алкіл та  $C_{3-6}$ циклоалкіл, де вказані  $C_{1-6}$ алкіл та  $C_{3-6}$ циклоалкіл, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R та -NRC(=O)-OR, де R, незалежно, представляє гідроген або  $C_{1-6}$ алкіл.

X-Cl, Br або I;



Зокрема, сполуки представленого винаходу та інтермедіати, застосовані для їх отримання можна

отримувати шляхами синтезу, як представлено у схемах 1-3.

Схема 1

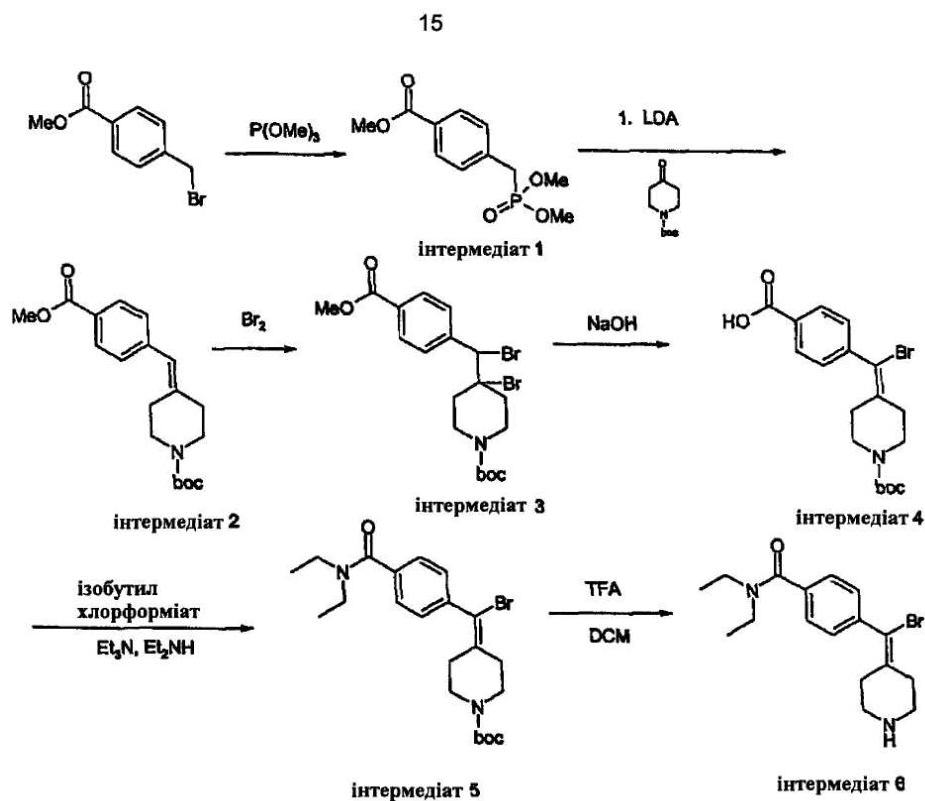
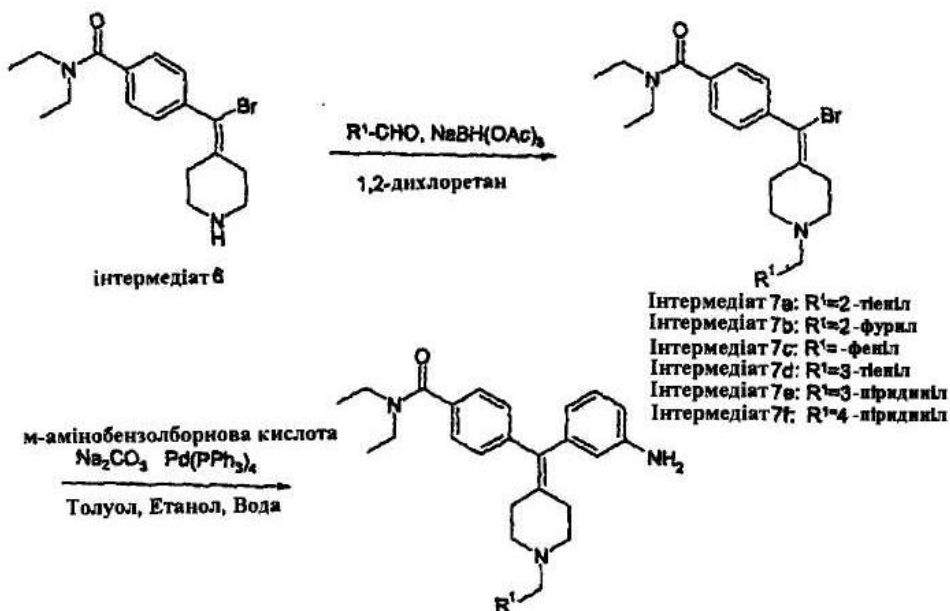
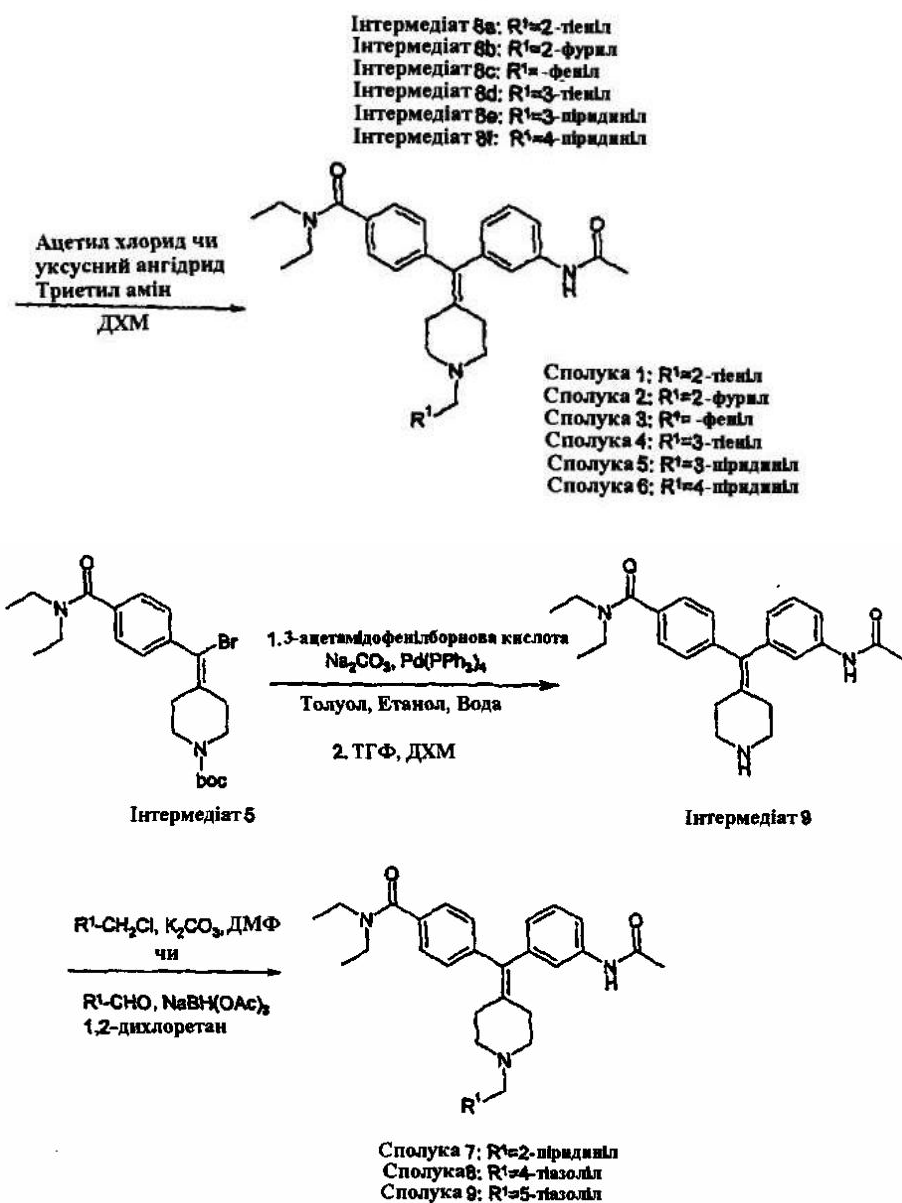
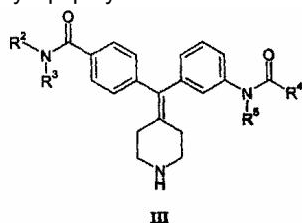


Схема 2





Відповідно, згідно з наступним аспектом, представлений винахід стосується проміжної сполук формули III:



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

NRC(=O)R та -NRC(=O)-OR, де R, незалежно, представляє гідроген або C<sup>1</sup>-алкіл.

#### БІОЛОГІЧНА ОЦІНКА

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

рецепторів. У цьому контексті,  $IK_{50}$  загалом стосується концентрації сполуки, при котрій спостережено 50% заміщення стандартного радіоактивного ліганду  $\delta$ -рецептору.

Активності сполуки стосовно  $\kappa$ - та  $\mu$ -рецепторів також вимірюють у подібних дослідженнях.

Модель *in vitro*

Культура клітин

Клітини 293S людини, що експресують клоновані ( $\mu$ -,  $\delta$ - та  $\kappa$ -рецептори людини та резистентні до неоміцину, вирощують у суспензії при 37°C та 5%  $CO_2$  у струшуваних колбах, що містять вільний від кальцію DMEM10% сироватки зародка теляти, 5% BCS, 0,1% Pluronic F-68, та 600мкг/мл генетичин.

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

Отримання мембран

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

-70°C до застосування. Концентрації білку визначено модифікованим способом Лоурі з натрій додецилсульфатом.

Дослідження зв'язування

Мембрани розморожують при 37°C, охолоджують на льоді, пропускають тричі через голку калібру 25 та розбавляють буфером для зв'язування (50мМ Трис, 3мМ  $MgCl_2$ , 1мг/мл бичачого сироваточного альбуміну (Sigma A-7888), pH 7,4, котрий зберігають при 4°C після фільтрування через фільтр 0,22м, до котрого тільки що додано 5мкг/мл аprotиніну, 10мкМ бестатину, 10мкМ дипротину А, без DTT). Аліквоти по 100мкл додають до охолоджених льодом поліпропіленових туб 12x75мм, що містять 100мкл підхожого радіоліганду та 100мкл тест-сполуки при різних концентраціях. Загальне (ТВ) та неспецифічне (НЗ) зв'язування визначено при відсутності чи присутності 10мкМ налоксону відповідно. Туби струшують та інкубують при 25°C протягом 60-75 хвилин, після чого

вміст фільтрують швидко під вакуумом та промивають приблизно 12мл/туб охолодженого льодом промивочного буферу (50мМ Трис, pH 7,0, 3мМ  $MdCl_2$ ) через фільтри GF/B (Whatman), попередньо просочені протягом щонайменше 2 годин у 0,1% поліетиленіміні. Радіоактивність (розпад/хвил) на фільтри вимірюють бета-лічильником після просочення фільтрів протягом щонайменше 12 годин у мінісклянках, що містять 6-7мл сцинтиляційної рідини. Якщо дослідження проводять у 96-коміркових планшетах з глибокими комірками, фільтрування проводять через 96-місцеві попередньо просочені поліетиленіміном уніфільтри, котрі промивають 3x1мл промивочним буфером, та сушать у шафі при 55°C протягом 2 годин. Фільтр-планшети підраховують у TopCount (Packard) після додавання 50мкл сцинтиляційної рідини MC-20 на комірку. У випадку дослідження, проведеного у 96-коміркових планшетах з глибокими комірками,  $IK_{50}$  сполук оцінюють за 10-точковими кривими заміщення у випадку дельта, та 5-точковими кривими заміщення у випадку мю та каппа. Дослідження проводять у 300 мкл з підхожою кількістю мембранного білку (2мкг, 35мкг та 1мкг у випадку дельта, мю та каппа, відповідно) та 50000-80000 розпад/хвил/комірк підхожої радіомітки ( $^{125}I$ -дельторфін II,  $^{125}I$ -FK33824, та  $^{125}I$ -DPDYN для дельта, мю, та капа, відповідно). Загальне зв'язування та неспецифічне зв'язування визначають у присутності та відсутності 10мкМ налоксону.

Функціональні дослідження

Агоністичну активність сполук вимірюють визначенням ступеню, до котрого комплекс сполуки-рецептор активує зв'язування GTP з G-білками, з котрими рецептори сполучаються. У дослідженні зв'язування GTP,  $GTP[\gamma]^{35}S$  комбінують з тест-сполуками та мембранами від клітин HEK-293S, що експресують клоновані опіоїдні рецептори людини або від гомогенізованого мозку щурів та мишей. Агоністи стимулюють зв'язування  $GTP[\gamma]^{35}S$  у цих мембранах. Значення  $EK_{50}$  та  $E_{макс}$  сполук визначено за кривими доза-реакція. Праві зсуви кривої доза-реакція дельта-антагоністом налтриндол проводять для перевірки, що агоністична активність опосередковано через дельта-рецептори. Для функціональних досліджень  $\delta$ -рецептору людини  $EK_{50}$  (низьке) вимірюють, коли  $\delta$ -рецептори людини, застосовані у дослідженні, експресовано при нижчих рівнях у порівнянні із застосованими у визначенні  $EK_{50}$  (високе). Значення  $E_{макс}$  визначено стосовно стандартного  $\delta$ -агоністу SNC80, тобто, більше 100% відповідає сполукам, що мають кращу ефективність, ніж SNC80.

Спосіб для GTP мозку щурів

Мембрани мозку щурів розморожують при 37°C, пропускають тричі через голку калібру 25 з тупим кінцем та розбавляють  $GTP\gamma S$  зв'язуванням (50мМ Гепес, 20мМ гідроксиду натрію, 100мМ хлориду натрію, 1мМ EDTA, 5мМ  $MdCl_2$ , pH 7,4. Додають свіжі: 1мМ DTT, 0,1% BSA). 120мкМ GDP кінцевих додають розбавлення мембран.  $EK_{50}$  та  $E_{макс}$  сполук оцінюють за 10-точковими кривими доза-реакція отриманими у 300 мкл з підхожою кількістю білку мембран (20мкг/комірку) та 100000-130000 розпад/хвил  $GTP\gamma^{35}S$  на комірку (0,11-

0,14нМ). Базове та максимальне стимульоване зв'язування визначено при відсутності чи присутності 3мкМ SNC-80. Дослідження, проведене на клітинах HEK 293s, що стабільно експресують клоновані дельта-рецептори, проводять у трохи відмінному буфері (50мМ Гепес, 20мМ NaOH, 200мМ NaCl, 1мМ EDTA, 5мМ MgCl<sub>2</sub>, рН 7,4, додають свіжі: 0,5% бичачого сироваточного альбуміну, без DTT) та 3мкМ кінцевої концентрації GDP.

Аналіз результатів

Специфічне зв'язування (СЗ) розраховують як 33-НЗ, а СЗ у присутності різних тест-сполук вира-

жено як процент від контролю СЗ. Значення ІК<sub>50</sub> та коефіцієнту Хілла (n<sub>h</sub>) для лігандів у заміщенні специфічно зв'язаного радіоліганду розраховують за логарифмічним графіком або програмами підгонки кривих, як-то Ligand, GraphPad Prism, SigmaPlot, або ReceptorFit Значення К, розраховують за рівнянням Ченга-Прусофа. Значення ± стандартне відхилення ІК<sub>50</sub>, К<sub>i</sub> та n<sub>h</sub> представлено для досліджень лігандів щонайменше у трьох кривих заміщення. Біологічну активність сполук представлено показано у таблицях 1 та 2.

Таблиця 1

Сполука №	Людини δ (нМ)			Людини κ	Людини μ	МОЗОК ЩУРІВ (нМ)	
	ІК <sub>50</sub>	ЕК <sub>50</sub> (висок)	% Е <sub>макс</sub> (висок)			ЕК <sub>50</sub>	%Е <sub>макс</sub>
3-4	0,34-0,59	1,46-2,65	95-98	2470-8000	344-368	7,2-15,8	126-137

Таблиця 2

Сполука №	Людини δ (нМ)			Людини κ	Людини μ
	ІК <sub>50</sub>	ЕК <sub>50</sub> (низьк)	% Е <sub>макс</sub>		
1-2, 5-9	0,19-1,49	15,7-274	80-112	5828-9074	106-4441

Експерименти з насичення рецепторів

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

ВИЗНАЧЕННЯ МЕХАНО-АЛОДИНІЇ. ЗАСТОСОВУЮЧИ ТЕСТУВАННЯ ВАН ФРЕЯ

Тестування виконують між 08:00 та 16:00 год. способом, описаним Капланом та інш. (1994). Щурів поміщали у клітку з плексигласу на поверхню дна із дрової сітки, котра дозволяє доступ до лапи, та залишали звикнути протягом 10-15 хвилин. Місце тестування є серединою підшви лівої задньої лапи, уникаючи менш чутливих подушечок підшви. Лапа торкалася комплектом із 8 ворсин Ван Фрея з логарифмічно зростаючою жорсткістю (0,41, 0,69, 1,20, 2,04, 3,63, 5,50, 8,51, та 15,14 грам; Stoelting, 111, USA). Ворсини Ван Фрея застосовували з-під поверхні сітки перпендикулярно

поверхні підшви з достатньою силою, щоб викликати легкий вигин лапи та утримати його приблизно 6-8 с Позитивну реакцію відзначають, якщо лапу різко відсмикують. Відсмикування негайно після видалення ворсин також вважається позитивною реакцією. Ходіння вважають неоднозначною реакцією, та у таких випадках стимулювання повторюють.

ПРОТОКОЛ ТЕСТУВАННЯ

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

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

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

$$50\% \text{ г поріг} = 10^{(X+ks)/10000}$$

де  $X$  = останнє значення застосованих ворсин Ван Фрея (log-одиниць);

$k$  = табличні значення (від Каплана та інш. (1994)) для системи позитивні/негативні реакції; а  $\delta$  = середня відмінність між стимулами (log-одиниць). Тут  $\delta=0,224$ .

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

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

#### ЗАСТОСУВАННЯ ТЕСТ-РЕЧОВИНИ

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

##### Тест на корчення

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

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

##### (i) Отримання розчинів

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

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

##### (ii) Застосування розчинів

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

$\text{AcOH}$  застосовують інтраперитонально (і.п.) 10мл/кг (з огляду на середню вагу тіла миші) у дві ділянки негайно перед тестуванням.

##### (iii) Тестування

Тварину (мишу) спостерігають протягом 20 хвилин і число випадків (рефлекс корчення) занотують та компілюють наприкінці експерименту.

Мишей розподіляють в окремі "бокси"-клітки з контактними підстилками. Усіх 4 мишей звичайно обстежують одночасно: один контроль та три дози ліків.

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

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

#### ДОДАТКОВІ ПРОТОКОЛИ ТЕСТУВАННЯ IN VIVO

##### Суб'єкти та розміщення

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

##### Зразок

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

##### Застосування ЛПС

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

Ділянку пункції визначають координатами: 0,8мм позаду (наступно за брегмою), 1,5мм збоку (зліва) від місця з'єднання ламбдовидного і стрілоподібного швів черепа (сагітальний шов), та 5мм нижче поверхні черепа (вертикальний) у боковому шлуночку. ЛПС ін'єктують стерильною голкою з нержавіючої сталі (26-G 3/8) 8 мм довжини, закріпленій на 100-мкл шприці Hamilton з поліетиленовим тюбінгом (PE20; 10-15см). 4мм стопор, виготовлений з обрізаної голки (20-G) поміщено над голкою та закріплено на ній силіконовим клеєм 26-G що створює потрібну глибину 5мм.

Після ін'єкції ЛПС, голку залишають на місці ще 10с, що дозволяє сполуці дифундувати, тоді її видаляють. Розріз закривають і щура повертають

до його вихідної клітки та дають відпочити мінімум 3,5 години перед тестуванням

Експериментальна установка для стимуляції ударом повітря

Щурів залишають в експериментальній лабораторії після наступної ін'єкції ЛПС та застосування сполуки (ліків). Під час тестування усіх щурів видаляють та поміщають зовні лабораторії. Одного щура у цей час переносять у лабораторію для тестування та поміщають у чистий бокс (9×9×18см), котрий тоді поміщають у кабінку з вентиляцією та ослабленим звуком розміром 62(ш)×35(д)×46(в)см (BRS/LVE, Div. Tech-Serv Inc). Удар повітря через форсунку повітряного отвору у 0,32см регулюють системою (AirStim, San Diego Intruments), здатною встановлювати тривалість повітряного удару (0,2с) та фіксувати інтенсивність із частотою 1 удар у 10с. Застосовують максимум 10 ударів або до появи звуку, котрий інколи з'являється першим. Перший удар повітря означає початок реєстрації.

Експериментальна установка для ультразвукової реєстрації.

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

Сполуки (ліки).

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

Аналіз

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

Визначення термічної гіпералгезії. застосовуючи плантарний тест Харгрівеса Застосування ПАФ або карагану

Повний ад'ювант Фрейнда (ПАФ): SIGMA cat.№ F 5881, Mycobacterium tuberculosis (H37Ra, ATCC 25177), 1мг/мл, вбито теплом, висушено, 0,85 мл парафін, 0,15 мл манід моноолеат. Або караган типу Lambda IV(Cg): SIGMA cat.№ C-3889, (Желатин, розсинний; Ірландський мох), (1,0% розчин) у NaCl.

Ін'єкції роблять шприцом Гамільтона зі стерильною голкою розміром 26G5/8". Щурів витримують та розміщають у камері для анестезії ізофлураном, коли досягнуто потрібної дії, щура видаляють та розміщають на животі (стерильна

позиція). Ліву задню лапу фіксують та голку вводять підшкірно, вентральна сторона, між подушечкою пальця №2 та №3 для досягнення середини лапи (метатарзальна зона). Кінцево, 100мкл ПАФ або 100мкл розчину карагану повільно ін'єктують у лапу та застосовують невеликий тиск протягом 3-4 секунд після видалення голки.

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

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

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

Ділянка тестування

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

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

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

Період часу

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

Перебіг тестування Недоторкані щури:

Для встановлення кривої доза-відгук, одну групу з 7 щурів застосовують як контрольну групу; їх анестезують з іншими 28 щурами, але не дають будь-якої ін'єкції. Тестування недоторканої групи можна робити перед початком або безпосередньо після експерименту з мінімумом можливого стресу, щурів розміщують в індивідуальних плексигласових боксах (14×21×9см) на кришці плантарного пристрою; їм дають звикнути протягом 30 хвилин., коли тварини є готовими доти протягом 30 хвилин., коли тварини є готовими до тестування, світло розміщують безпосередньо під ділянкою тестування та активують, та реєструють затримку відсмикування. Через 5-8 хвилин для можливості

температурі шкіри повернутися до нормальної роблять друге зчитування та щурів тоді видаляють та поміщають в їх клітку.

Основні значення:

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

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

Критерії тестування:

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

- Тварина є у локомоції, охоплюючи фирчання, наведення виду та дослідження.

- Тварина спить.

- Тварина ясно показує ознаки стресу (тонічну нерухомість, крики, прижаті вуха), якщо це не є можливим результатом побічної дії сполуки та не може бути попередженим.

- Тварина є у такій позиції, що лапа не є у безпосередньому контакті зі склом (лапа зверху хвоста);

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

При наявності сечі чи калу тварину видаляють, скляну поверхню очищають, та тоді тварину поміщають. Коли тварина спить або виявляє тонічну нерухомість, експериментатор може обережно рухати бокс або свою руку в напрямі боксу для виклику короткотермінової уваги. Тісний нагляд за поведінкою тварини повинен бути протягом тестування.

Повторні тестування:

У будь-який час протягом експерименту, якщо експериментатор не є впевненим, що відгуки відсмикування лапи не є відгуками на тепловий стимул, тварину можна повторно тестувати через 5-8

хвилин. Це може бути обумовленим несподіваним рухом тварини, або виділенням сечі чи калу, коли застосовують стимул.

Прийнятні відгуки:

будь-що з наступного є враховуваними відгуками на тепловий стимул

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

- Бічний рух тіла (протилежно стосовно стимульованої лапи)

- Пальці рухаються від скла

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

Аналіз

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

ПРИКЛАДИ

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

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

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

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

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

До розчину інтермедіату 1 у сухому ТГФ (200мл) додають краплями літій діізоп-ропіламід (32,7мл 1,5М у гексанах, 49ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$ . Реакційній суміші тоді дають нагрітися до кімнатної температури перед додаванням N-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидону (9,76г, 49ммоль у 100мл сухого ТГФ). Після 12 годин, реакційну суміш гасять водою (300мл) та екстрагують етилацетатом (3×300мл). Поєднані органічні фази сушать безводним магній сульфатом та випарюють, отримуючи продукт, котрий очищають флеш-хроматографією, отримуючи ІНТЕРМЕДІАТ 2 як білий твердий продукт (5,64г, 35%). ІЧ ( $\text{NaCl}$ ) 3424, 2974, 2855, 1718, 1 688, 1606, 1427, 1362, 1276  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,44 (s, 9H), 2,31 (t, J=5,5Гц, 2H), 2,42 (t, J=5,5Гц, 2H), 3,37 (t, J=5,5Гц, 2H), 3,48 (t, J=5,5Гц, 2H), 3,87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6,33 (s, 1H, CH), 7,20 (d J=6,7 Гц, 2H, Ar-H), 7,94 (d, J=6,7 Гц, 2H, Ar-H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28,3, 29,2, 36,19, 51,9,

123,7, 127,8, 128,7, 129,4, 140,5, 142,1, 154,6, 166,8.

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

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

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

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

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45 (s, 9H, <sup>1</sup>Bi), 2,22 (dd, J=5,5Гц, 6,1Гц, 2H), 2,64 (dd, J=5,5Гц, 6,1Гц, 2H), 3,34 (dd, J=5,5Гц, 6,1Гц, 2H), 3,54 (dd, J=5,5Гц, 6,1Гц, 2H), 7,35 (d, J=6,7Гц, 2H, Ar-H), 8,08 (d, J=6,7Гц, 2H, Ar-H); <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 28,3, 31,5,

34,2, 44,0, 115,3, 128,7, 129,4, 130,2, 137,7, 145,2, 154,6, 170,3;.

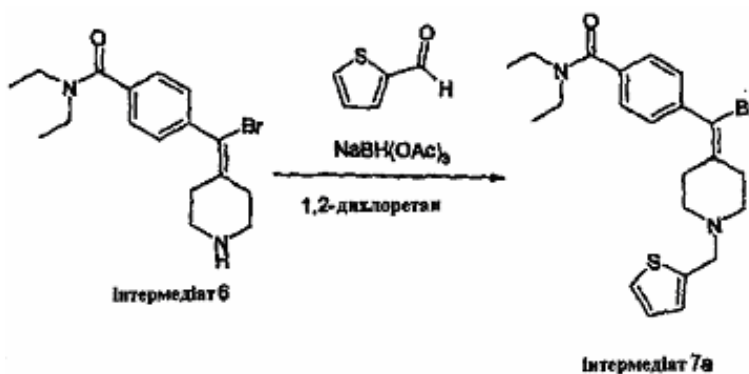
ІНТЕРМЕДІАТ 5: 4-[бром-(4-діетилкарбамоіл-феніл)-метил]піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

До розчину інтермедіату 4 (1,0г, 2,5ммоль) у сухому дихлорметані (10мл) при -20°C додають ізобутилхлорформіат (450мг, 3,3ммоль). Після 20 хвилин при -20°C діетиламін (4мл) додають та реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури. Після 1,5 годин розчинники випарюють та залишок розподіляють між етилацетатом та водою. Органічну фазу промивають розсол (200мл) та сушать безводним магній сульфатом. Видалення розчинників дає продукт, котрий очищають флеш-хроматографією, отримуючи інтермедіат 5 як білі голки (800мг, 73%): ІЧ (NaCl) 3051, 2975, 1694, 1633, 1416, 1281, 1168, 1115 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,13 (br, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,22 (br, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,44 (s, 9H, <sup>1</sup>Bi), 2,22 (t, J=5,5Гц, 2H), 2,62 (t, J=5,5Гц, 2H), 3,33 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 7,31 (d, J=8,0Гц, 2H, Ar-H), 7,36 (d, J=8,0Гц, 2H, Ar-H); <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 12,71, 14,13, 28,3, 31,5, 34,2, 39,1, 43,2, 79,7, 115,9, 126,3, 129,3, 136,8, 137,1, 140,6, 154,6, 170,5.

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

До розчину інтермедіату 5 (15,6г, 34,6ммоль) у дихлорметані (200мл) додають трифлуороцтову кислоту (30мл, 311ммоль). Розчин перемішують 16 годин при кімнатній температурі. Розчин тоді нейтралізують насиченим натрій гідрогенкарбонатом та водний шар екстрагують дихлорметаном (3×100мл) та поєднані органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують, отримуючи інтермедіат 6 як блідо-жовтий твердий продукт (12,05 г, 99%).

ІНТЕРМЕДІАТ 7а: 4-(бром[1-(тієн-2-ілметил)піперидин-4-іліден]метил)-N,N-діетилбензамід

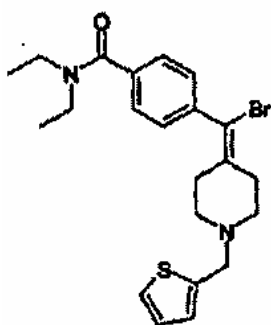


До розчину інтермедіату 6 (1,4г, 3,99ммоль) у 1,2-дихлоретані (30мл) додають 2-тієн карбоксальдегід (746мкл, 7,99ммоль) та натрій триацетоксиборгидрид (1,694г, 7,99ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі під азотом. Після 18 годин реакційну суміш розбавляють дихлорметаном та промивають насиченим водним натрій гідрогенкарбонатом. Водний шар екстрагують двома порціями дихлор-метану та

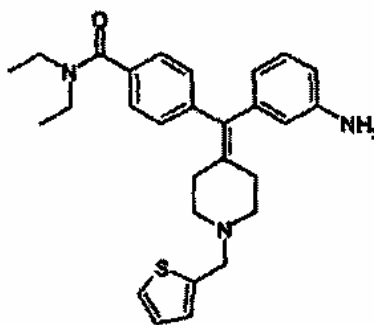
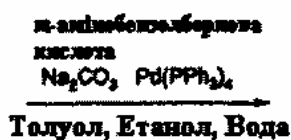
поєднані органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Отриманий матеріал очищають флеш-хроматографією, елюючи сумішшю етилацетат/гексани (7:3), отримуючи інтермедіат 7а (1,702г, 95%) як густе безбарвне масло.

ІНТЕРМЕДІАТ 8а: 4-((3-амінофеніл){1-[тієн-2-ілметил]піперидин-4-іліден}метил)-N,N-діетилбензамід





Інтермедіат 7a

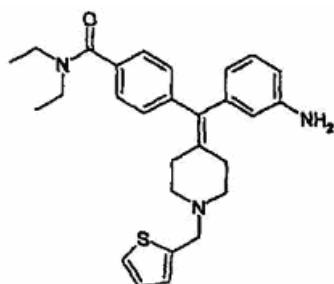


Інтермедіат 8a

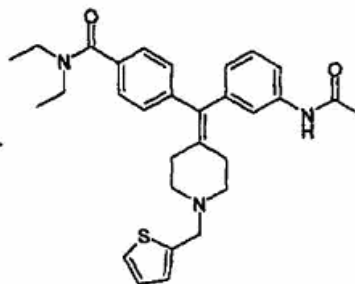
До розчину інтермедіату 7a (1,702г, 3,81ммоль) у суміші of толуолу (40мл) та етанолу (8мл) додають м-амінобензолборонової кислоти моногідрат (0,886г, 5,71ммоль) та водний натрій карбонат (2М, 4,76мл, 9,52ммоль). Азот тоді про-дувають у розчин протягом 25 хвилин перед дода-ванням паладій тетракістрифенілфосфіну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

екстрагують двома порціями етилацетату та поєд-нані органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Утво-рений матеріал очищують флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 5% метанол у дихлорметані, отримуючи інтермеді-ат 8a як жовту піну (1,605 г, 91%)

СПОЛУКА 1: 4-[[3-(ацетиламіно)фенілі[1-(тіен-2-ілметил)піперидин-4-іліден]метил]-N,N-діетилбензамід



інтермедіат 8a

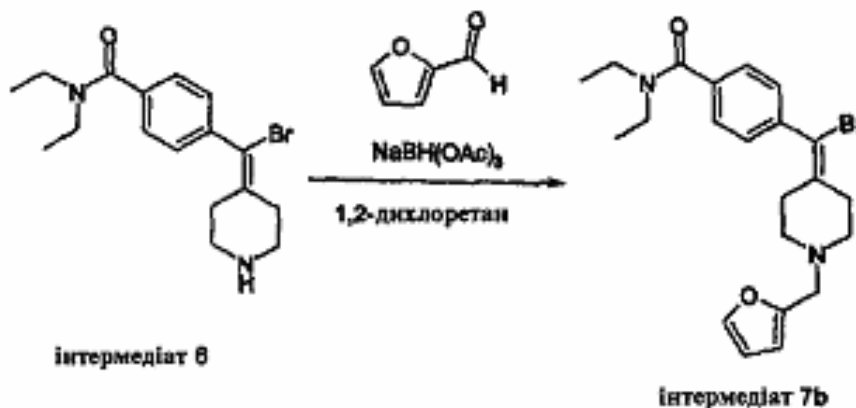


сполука 1

До розчину інтермедіату 8a (370мг, 0,8ммоль) у дихлорметані (10мл) додають триетиламін (345мкл, 2,48ммоль), а потім ацетил хлорид (63мкл, 0,89ммоль). Розчин перемішують протягом одної години та додають насичений натрій гідро-генкарбонат (10мл). Водний шар екстрагують дво-ма порціями дихлорметану та поєднані органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Залишок очищують зворотно-фазовою хроматографією, елюючи су-мішшю 10%-40% ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% трифлуороцтової кислоти. СПОЛУКУ 1 отри-мують як трифлуорацетат та ліофілізують, отри-муючи білий порошок (278мг; 52% виходу). ВЕРХ

Чистота: >99% (215нм); >99% (254нм); >99% (280 нм). виявлено: C, 57,87; H, 5,48; N, 6,26.  $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \times 1,5\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} \times 0,7\text{H}_2\text{O}$  має C, 57,83; H, 5,57; N, 6,13%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,11-1,16 (m, 3H), 1,20-1,29 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,66-2,75 (m, 6H), 3,25-3,30 (m, 2H), 3,52-3,60 (m, 4H), 4,42 (s, 2H), 6,77 (d,  $J=7,06\text{Гц}$ , 1H), 7,04-7,10 (m, 3H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,23 (br s, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,40 (d,  $J=8,16\text{Гц}$ , 1H), 7,44 (d,  $J=5,98\text{Гц}$ , 1H), 7,83 (br s, 1H).

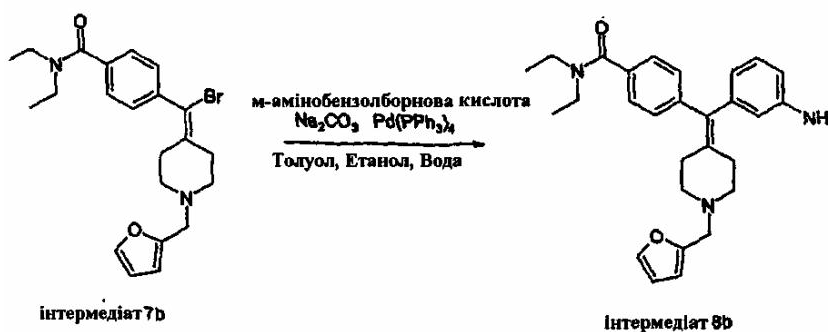
ІНТЕРМЕДІАТ 7b: 4-[[бром[1-(2-фурилметил)піперидин-4-іліден]метил]-N,N-діетилбензамід



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

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

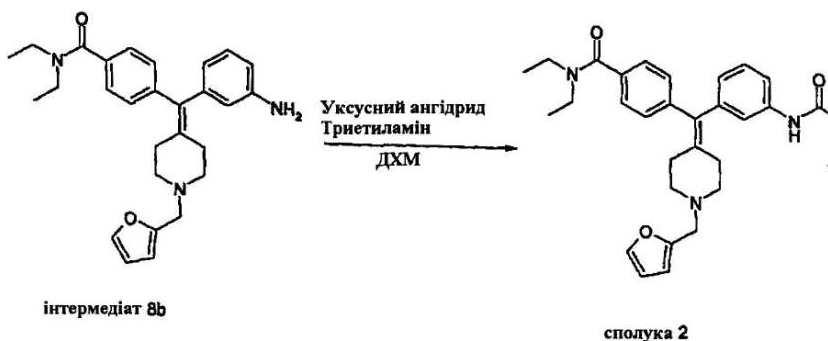
ІНТЕРМЕДІАТ 8b: 4-[(3-амінофеніл)[1-(2-фурилметил)піперидин-4-іліден]метил]-N, N-діетилбензамід



До розчину інтермедіату 7b (2,120г, 4,93ммоль) у суміші толуолу (50мл) та етанолу (10 мл) додають м-амінобензолборонової кислоти моногідрат (1,145г, 7,39ммоль) та водний натрій карбонат (2М, 6,15мл, 12,31ммоль). Азот тоді про-дувають у розчин протягом 25 хвилин перед дода-ванням паладій тетракістрифенілфосфіну (0,569г, 0,49ммоль). Розчин гріють протягом 5 годин при 90°C тоді охолоджують та додають насичений амоній хлорид (40мл) та етилацетат. Водний шар

екстрагують, двома порціями етилацетату та по-єднані органічні екстракти сушать безводним на-трій сульфатом, фільтрують та концентрують. Отриманий матеріал очищають флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 5% метанол у дихлорметані, отримуючи інтермеді-ат 8b як жовту піну (1,967 г, 90%).

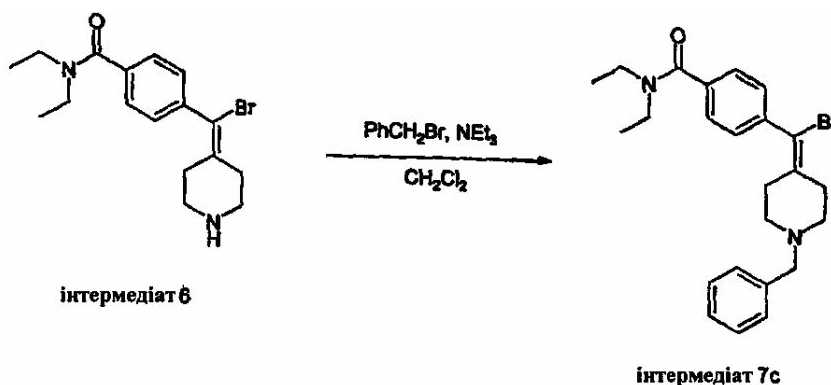
СПОЛУКА 2: 4-[(3-(ацетиламіно)феніл)[1-(2-фурилметил)піперидин-4-іліден]метил]-N,N-діетилбензамід



До розчину інтермедиату 8b (442мг, 0,99ммоль) у дихлорметані (10мл) додають триетиламін (431мкл, 3,08ммоль), а потім оцтовий ангідрид (103мкл, 1,09ммоль). Розчин перемішують протягом однієї години та додають насичений натрій гідрогенкарбонат (10 мл). Водний шар екстрагують двома порціями дихлорметану та поєднані органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Залишок очищають зворотно-фазовою хроматографією, елюючи сумішшю 10%-40% ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% трифлуороцтової кислоти. СПОЛУКУ 2 отримують як трифлуорацетат та ліофілізують, отримуючи білий порошок (264мг; 44% ви-

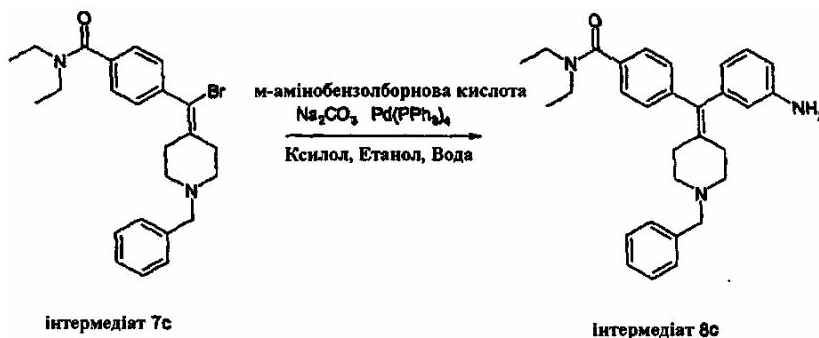
ходу). ВЕРХ Чистота: >99% (215нм); >99% (254нм); >99% (280нм). виявлено: C, 61,19; H, 5,75; N, 6,71.  $C_{30}H_{35}M_3O_3 \times 1,3CF_3CO_2H \times 0,3H_2O$  має C, 61,25; H, 5,82; N, 6,57%.  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,12 (br s, 3H), 1,24 (br s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,64-2,75 (m, 6H), 3,27 (br s, 2H), 3,53 (br s, 4H), 4,25 (s, 2H)<sub>3</sub> 6,43-6,47 (m, 1H), 6,57-6,62 (m, 1H), 6,77 (d, J=7,74Гц, 1H), 7,05 (d, J=8,71Гц, 2H), 7,21-7,29 (m, 4H), 7,43 (d, J=9,06Гц, 1H), 7,48 br s, 1H), 7,88 (br s, 1H).

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



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

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



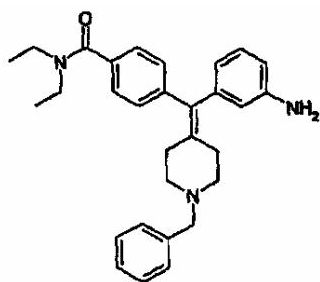
До розчину інтермедиату 7c (8,50г, 19,3ммоль) у суміші ксилолів (120мл) та етанолу (80мл) додають м-амінобензолборнову кислоту моногідрат (3,96г, 28,9ммоль) та водний натрій карбонат (2М, 29,0мл, 58ммоль). Азот тоді продувають у розчині протягом 25 хвилин перед додаванням паладій тетракістрифенілфосфіну (1,67г, 1,4ммоль). Розчин гріють протягом 18 годин при 90°C, тоді охолоджують та додають воду (60мл) та етилацетат. Водний шар екстрагують двома порціями етилацетату та поєднані органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Отриманий матеріал очищають флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 2%-4% метанол у дихлорметані, отримуючи інтермедиат 8c як оранжеву піну (8,14г, 93%).

СПОЛУКА 3: 4-[[3-(ацетиламіно)феніл][1-(фенілметил)піперидин-4-іліден]метил]-N,N-діетилбензамід

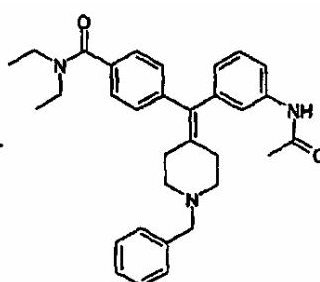
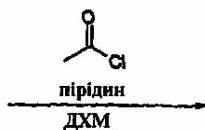
39

80012

40



Інтермедіат 8c

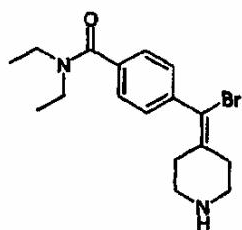


Сполука 3

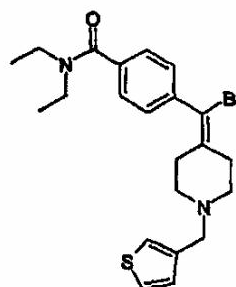
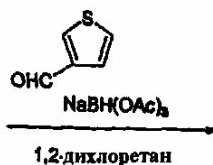
До розчину інтермедіату 8c (500мг, 1,1ммоль) у дихлорметані (10мл) додають піридин (262мг, 3,32ммоль), а потім ацетилхлорид (82мкл, 1,15ммоль). Розчин перемішують протягом 18 годин, тоді додають воду (10мл). Водний шар екстрагують двома порціями дихлорметану та поєднані органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 2%-10% метанолу у дихлорметані. Продукт перетворюють у відповідний гідрохлорид, застосовуючи 1N HCl в етері, отримуючи СПОЛУКУ 3 як

безбарвний твердий продукт (540мг, 92% виходу). ВЕРХ Чистота: >99% (215 нм); >98% (254нм); >98% (280нм).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,11 (t,  $J=6,7\text{Гц}$ , 3H), 1,23 (t,  $J=6,7\text{Гц}$ , 3H), 2,06-2,14 (m, 2H), 2,44-2,59 (m, 2H), 3,11 (t,  $J=12,3\text{Гц}$ , 2H), 3,25-3,30 (m, 2H), 3,43-3,58 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 6,80-6,91 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 3H), 7,32-7,40 (m, 3H), 7,42-7,58 (m, 6H).

ІНТЕРМЕДІАТ 7d: 4-[бром-[(3-тієнілметил)-4-піперидиніліден]метил]-N,N-діетилбензамід



Інтермедіат 6

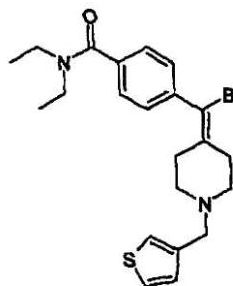


Інтермедіат 7d

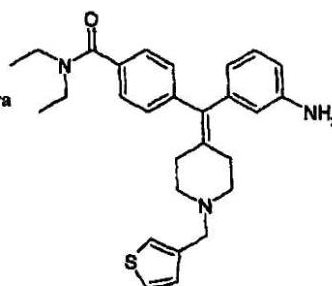
До розчину інтермедіату 6 (5,58г, 15,9ммоль) у 1,2-дихлоретані (100мл) додають 3-тієн карбоксальдегід (1,8мл, 20,6ммоль) та натрій триацетоксиборогідрид (4,72г, 22,3ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі під азотом. Після 18 годин реакційну суміш розбавляють дихлорметаном та промивають насиченим водним натрій гідрогенкарбонатом. Водний шар екстрагують двома порціями дихлорметану та поєднані

органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Утворений матеріал очищають флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 5% метанол у дихлорметані, отримуючи інтермедіат 7d як оранжеве масло (6,863 г, 97% виходу).

ІНТЕРМЕДІАТ 8d: 4-[(3-амінофеніл)[1-(3-тієнілметил)-4-піперидиніліден]метил]-N,N-діетилбензамід

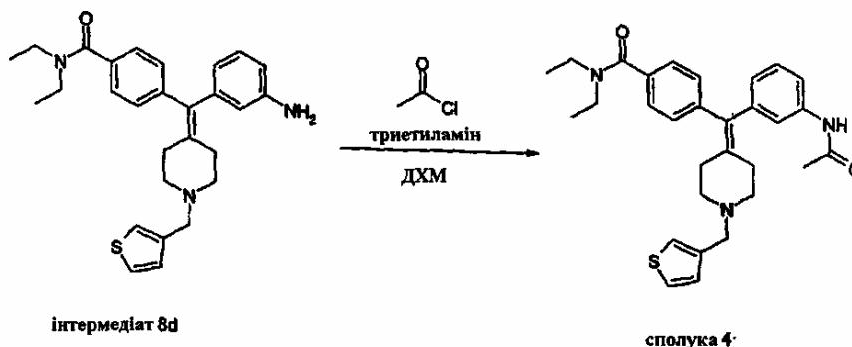


Інтермедіат 7d



Інтермедіат 8d

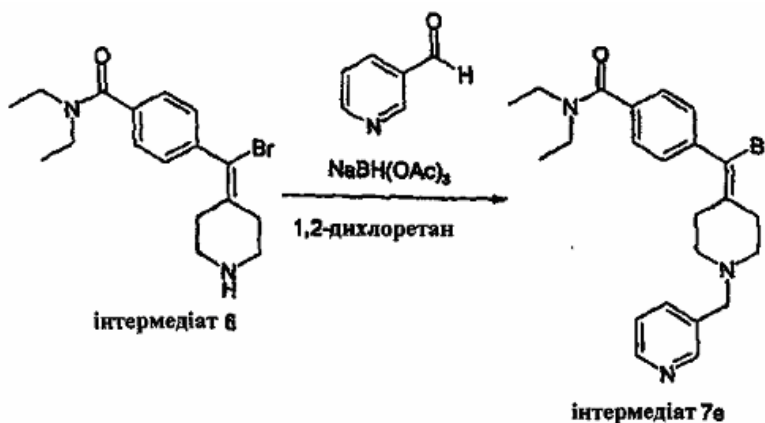
До розчину інтермедиату 7d (6,86г, 15,3ммоль) у суміші толуолу (150мл) та етанолу (30мл) додають м-амінобензолборонової кислоти моногідрат (3,6г, 23,2ммоль) та водний натрій карбонат (2М, 19,0мл, 38ммоль). Азот тоді продувають у розчин протягом 25 хвилин перед додаванням паладій тетракістрифенілфосфіну (1,8г, 1,6ммоль). Розчин гріють протягом 18 годин при 90°C тоді охолоджують та додають воду (60мл) та етилацетат. Водний шар екстрагують двома порціями етилацетату



До розчину інтермедиату 8d (1,05г, 2,1ммоль) у дихлорметані (25мл) додають триетиламін (450мкл, 3,23ммоль), а потім ацетилхлорид (210мкл, 2,95ммоль). Розчин перемішують протягом 3 діб при кімнатній температурі та додають насичений натрій гідрогенкарбонат (20мл). Водний шар екстрагують двома порціями дихлорметану та поєднані органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 5%-8% метанолу в етилацетаті, отримуючи СПОЛУКУ 4 як жовту піну (324,6мг, 28% виходу). СПОЛУКУ 4 перетворюють у відповідний гідрохлорид, застосовуючи 1М HCl в етері. ВЕРХ Чистота:

>97% (215нм); >97% (254нм); >97% (280нм). виявлено: C, 63,54; H, 6,69; N, 7,38.  $C_{30}H_{35}N_3O_2S \times 1,5HCl \times 0,6H_2O$  має C, 63,53; H, 6,70; N, 7,41%.  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,09 (t, J=13,7Гц, 3H), 1,18-1,25 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,43-2,56 (m, 2H), 2,69-2,85 (m, 2H), 3,01-3,12 (m, 2H), 3,21-3,31 (m, 2H), 3,46-3,57 (m, 4H), 4,36 (s, 2H), 6,81-6,87 (m, 1H), 7,19-7,28 (m, 4H), 7,29-7,35 (m, 3H), 7,50 (t, J=1,7Гц, 1H), 7,55 (dd, J=2,9,4,9Гц, 1H), 7,66-7,71 (m, 1H).

ІНТЕРМЕДІАТ 7e: 4-[бром[1-(3-піридинілметил)-4-піперидиніліден]метил]-N,N-діетилбензамід

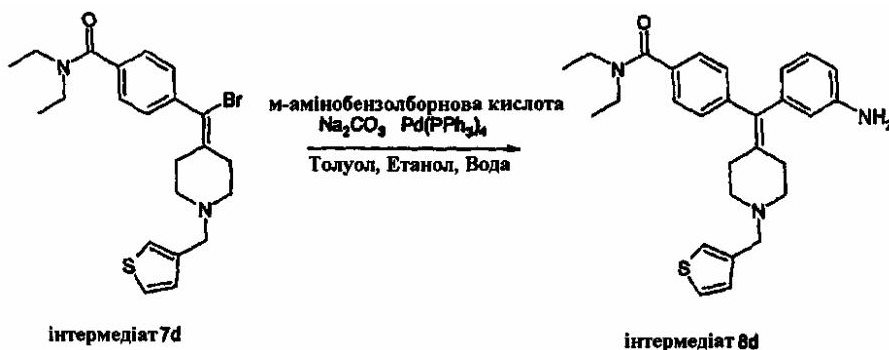


До розчину інтермедиату 6 (0,5г, 1,42ммоль) у 1,2-дихлоретані (15мл) додають 3-піридинкарбоксальдегід (160мкл, 1,71ммоль) та натрій триацетоксиборогідрид (392мг, 1,85ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі під азотом. Після 18 годин реакційну суміш розбавляють дихлорметаном та промивають

насиченим водним натрій гідрогенкарбонатом. Водний шар екстрагують двома порціями дихлорметану та поєднані органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Отриманий матеріал очищають флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 5% метанолу у

дихлорметані, отримуючи інтермедіат 7e (630мг, 100%) як жовте масло.

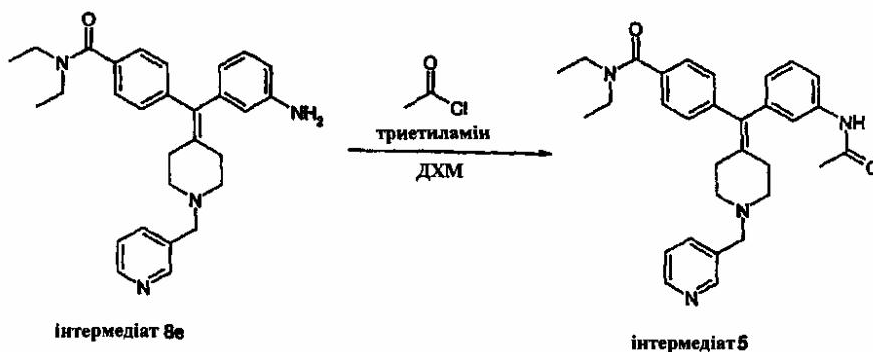
ІНТЕРМЕДІАТ 8e: 4-[(3-амінофеніл)][1-(3-піридинілметил)-4-піперидиніліден]метил-N,N-діетилбензамід



До розчину інтермедіату 7e (630мг, 1,42ммоль) у суміші толуолу (9мл) та етанолу (2мл) додають м-амінобензолборонової кислоти моногідрат (264мг, 1,70ммоль) та водний натрій карбонат (2М, 1,8мл, 3,55ммоль). Азот тоді продувають у розчин протягом 25 хвилин перед додаванням паладій тетракісфенілфосфіну (98мг, 0,09ммоль). Розчин гріють протягом 5 годин при 90°C, тоді охолоджують та додають насичений амоній хлорид (40мл) та етилацетат. Водний шар екстрагують

двома порціями етилацетату та поєднані органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Утворений матеріал очищають флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 3% - 5% метанолу у дихлорметані, отримуючи інтермедіат 8e як безбарвну піну (559 мг, 84%).

СПОЛУКА 5: 4-[(3-(ацетиламіно)фенілі][1-(3-піридинілметил)-4-піперидиніліден]метил-N,N-діетилбензамід



До розчину інтермедіату 8e (240мг, 0,53ммоль) у дихлорметані (10мл) додають три-етиламін (256мкл, 1,86ммоль), а потім ацетилхлорид (50мкл, 0,71ммоль). Розчин перемішують протягом 4 діб при кімнатній температурі та додають насичений натрій гідро-генкарбонат (20мл). Водний шар екстрагують двома порціями дихлорметану та поєднані органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Залишок очищають зворотно-фазовою хроматографією, елюючи сумішшю 10%-40% ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% трифлуороцтової кислоти. СПОЛУКУ 5 отримують як трифлуорацетат та ліофілізують, отримуючи білий порошок (148мг, 39% виходу). ВЕРХ Чистота: >99% (215нм); >99% (254нм); >99% (280нм). виявлено: С, 52,38; Н, 4,84; N, 6,79.  $C_{31}H_{36}N_4O_2 \cdot 0,9H_2O \cdot 2,9 TFOK$  має С, 52,40; Н, 4,86; N, 6,64%.  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,11 (t, J=6,7Гц, 3H), 1,23 (t, J=6,8Гц, 3H), 2,09 (s,

3H), 2,65 (br s, 4H), 3,26-3,55 (m, 8H), 4,47 (s, 2H), 6,81-6,91 (m, 1H), 7,24-7,36 (m, 6H), 7,55-7,56 (m, 1H), 7,69 (dd, J=5,0, 7,9Гц, 1H), 8,16 (d, J=7,8Гц, 1H), 8,66-8,82 (m, 2H).

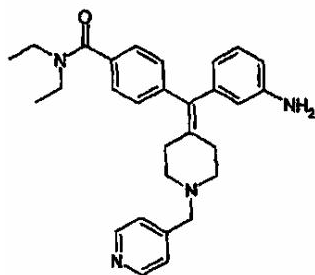
ІНТЕРМЕДІАТ 7f: 4-[бром[1-(4-піридинілметил)-4-піперидиніліден]метил]-N,N-діетилбензамід

Синтезовано, як показано для інтермедіату 7f, але застосовуючи 4-піридинкарбоксальдегід як альдегід.

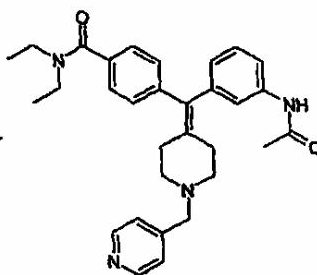
ІНТЕРМЕДІАТ 8f: 4-[(3-амінофеніл)][1-(4-піридинілметил)-4-піперидиніліден]метил-N,N-діетилбензамід

Синтезовано як показано для інтермедіату 8e, але застосовуючи інтермедіат 7f як вінілбромід.

СПОЛУКА 6: 4-[(3-(ацетиламіно)фенілі][1-(4-піридинілметил)-4-піперидиніліден]метил-N,N-діетилбензамід



інтермедіат 8f

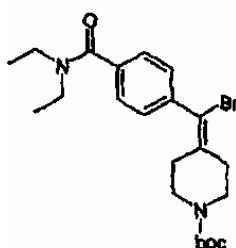


інтермедіат 8

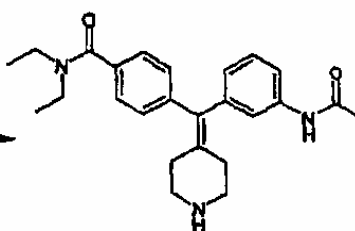
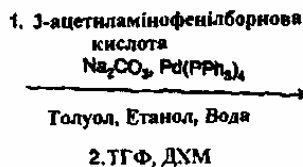
До розчину інтермедіату 8f (255мг, 0,56ммоль) у дихлорметані (10мл) додають триети-ламін (272 [й, 1,86ммоль), а потім ацетилхлорид (51мкл, 0,72ммоль). Розчин перемішують протягом 3 діб при кімнатній температурі та додають насичений натрій гідроген-карбонат (20мл). Водний шар екстрагують двома порціями дихлорметану та поєднані органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Залишок очищують зворотно-фазовою хроматографією, елюючи сумішшю 10%-35% ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% трифлуороцтової кислоти. СПО-ЛУКУ 6 отримують як трифлуорацетат та ліофілізують, отримуючи жовтий порошок (48 мг, 12%

виходу). ВЕРХ Чистота: >99% (215нм); >99% (254нм); >99% (280нм). виявлено: С, 53,16; Н, 5,14; N,6,74.  $C_{31}H_{36}N_4O_2 \times 2,6 \text{ ТФОК} \times 1,4H_2O$  має С, 53,13; Н, 5,10; N, 6,85%  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,11 (t, J=6,6Гц, 3H), 1,23 (t, J=6,8Гц, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,57-2,73 (m, 4H), 3,27-3,43 (m, 6H), 3,50-3,53 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 6,85-6,88 (m, ш), 7,20-7,31 (m, 4H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,69 (d, J=6,1Гц, 2H), 8,74 (d, J=5,5Гц, 2H).

ІНТЕРМЕДІАТ 9: 4-[[3-(ацетиламіно)феніл](піперидин-4-іліден)метил]-N,N-діетилбензамід



інтермедіат 5

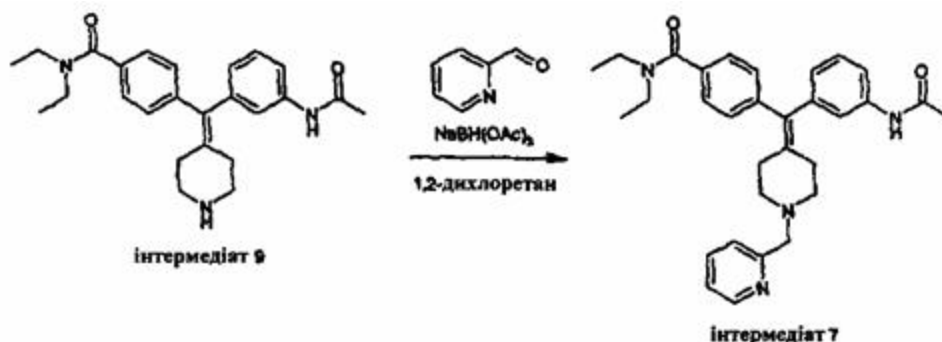


інтермедіат 9

До розчину інтермедіату 5 (5,00 г, 11,1 ммоль) у суміші толуолу (100 мл) та етанолу (100 мл) додають 3-ацетиламінофенілборонову кислоту (2,95 г, 16,5 ммоль) та водний натрій карбонат (2 М, 35 мл, 70 ммоль). Азот тоді продувають через розчин протягом 20 хвилин перед додаванням паладій тетракістрифенілфосфіну (1,28 г, 1,10 ммоль). Розчин гріють протягом 18 годин при 90°C та тоді концентрують під вакуумом. Залишок розбавляють розсолем та екстрагують двома порціями етилацетату. Поєднані органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Залишок очищують флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 5% метанолу у дихлорметані. Матеріал тоді розчиняють у дихлорметані (80 мл) та додають трифлуороцтову кислоту (10 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 18 годин при кімнатній температурі та тоді додають насичений

водний натрій гідрогенкарбонат. Шари розділяють та органічний шар промивають ще одною порцією насиченого водного натрій гідрогенкарбонату та одною порцією розсолу. Органічний шар сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують та отримують ІНТЕРМЕДІАТ 9 (4,38г, 97%) як коричневий твердий продукт.  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,12 (t, J=7,03Гц, 3H), 1,24 (t, J=6,05Гц, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,37-2,47 (m, 4H), 2,89-2,99 (m, 4H), 3,22-3,33 (m, 2H), 3,48-3,59 (m, 2H), 6,73-6,78 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 3H), 7,19 (t, J=8,01Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,20Гц, 2H), 7,58-7,63 (m, 1H).

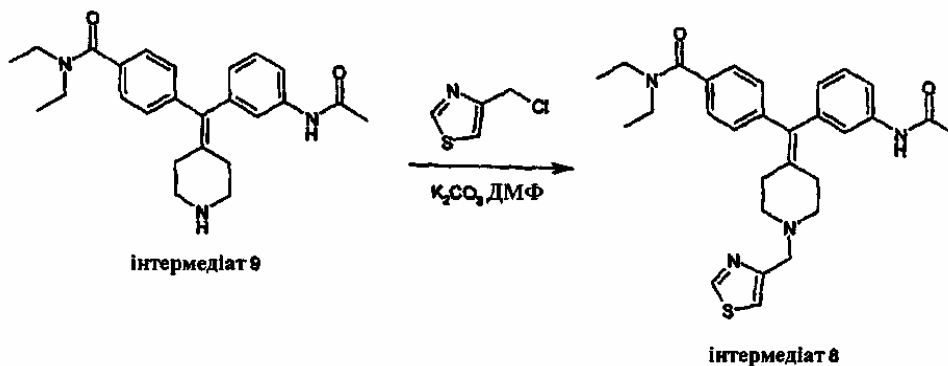
СПОЛУКА 7: 4-[[3-(ацетиламіно)феніл][1-(піридин-2-ілметил)піперидин-4-іліден]метил]-N,N-діетилбензамід



До розчину інтермедіату 9 (0,550г, 1,36ммоль) у 1,2-дихлоретані (50мл) додають 2-піридинкарбоксальдегід (0,21мл, 2,18ммоль) та натрій триацетоксиборогідрид (0,489г, 2,31ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі під азотом. Після 18 годин реакційну суміш промивають насиченим водним натрій гідрогенкарбонатом. Водний шар екстрагують двома порціями дихлорметану та поєднані органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Отриманий матеріал очищають зворотно-фазовою хроматографією, елюючи сумішшю 10%-45% ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% трифлуороцтової кислоти. СПОЛУКУ 7 отримують як трифлуорацетат та ліофілізують, отримуючи безбарвний твердий продукт

(0,339г, 41%). ВЕРХ Чистота: >99% (215нм); >99% (254нм); >99% (280нм). виявлено: С, 59,46; Н, 5,74; N, 8,06.  $C_{31}H_{36}N_4O_2 \times 1,6CF_3CO_2H \times 0,7H_2O$  має С, 59,39; Н, 5,68; N, 8,10%.  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ) 6 1,11 (brt,  $J=7,03$ Гц, 3H), 1,24 (brt,  $J=6,64$ Гц, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,64-2,77 (m, 4H), 3,24-3,34 (m, 2H), 3,35-3,47 (m, 4H), 3,48-3,60 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,88 (ddd,  $J=6,64, 1,95, 1,56$ Гц, 1H), 7,24-7,30 (m, 4H), 7,36 (d,  $J=8,40$ Гц, 2H), 7,45 (ddd,  $J=7,62, 4,88, 0,98$ Гц, 1H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,56-7,58 (m, 1H), 7,89 (td,  $J=7,81, 1,76$ Гц, 1H), 8,68 (ddd,  $J=4,88, 1,76, 0,98$ Гц, 1H).

СПОЛУКА 8: 4-[[3-(ацетиламіно)феніл][1-(1,3-тіазол-4-ілметил)піперидин-4-іліден]метил]-N,N-діетилбензамід

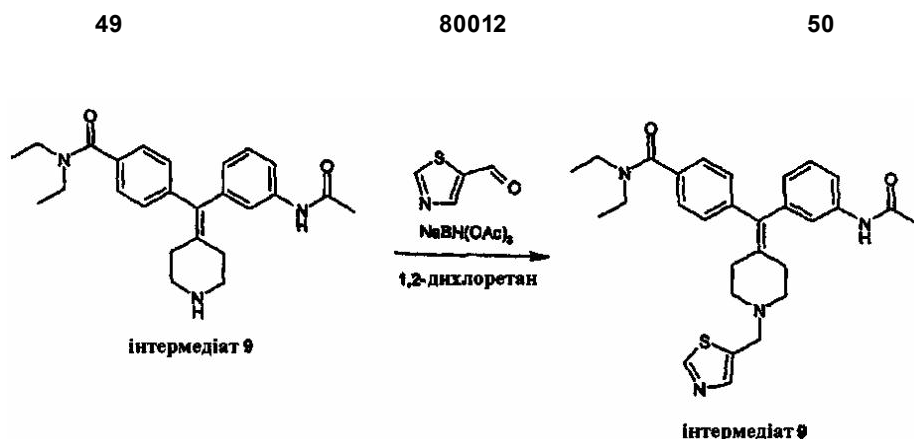


Дорозчину інтермедіату 9 (0,421г, 1,04ммоль); у сухому ДМФ (10мл; додають 4-хлорметилтіазол гідрохлорид (0,354г, 2,08ммоль) та калій карбонат (0,287г, 2,08ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 2 діб при кімнатній температурі та тоді концентрують під вакуумом. Залишок розбавляють дихлорметаном та промивають одною порцією насиченого водного натрій гідрогенкарбонату. Водний шар екстрагують двома порціями дихлорметану та поєднані органічні екстракти сушать безводним натрій сульфатом, фільтрують та концентрують. Отриманий матеріал очищають зворотно-фазовою хроматографією, елюючи сумішшю 10% - 40% ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% трифлуороцтової кислоти. СПОЛУКУ 8 отримують як трифлуорацетат та ліофілізують, отримуючи безбарвний твердий продукт (0,114г, 18%). ВЕРХ Чистота: >99% (215нм); >99% (254нм); >99% (280нм). виявлено: С, 56,13; Н, 5,26; N, 8,41.  $C_{29}H_{34}N_4O_2S \times 1,5CF_3CO_2H \times 0,6H_2O$  має С, 56,15; Н, 5,40; N, 8,18%.  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ) 5 1,12 (br t,  $J=7,23$ Гц, 3H), 1,23 (brt,  $J=7,62$ Гц, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,40-2,94 (m, 4H), 3,08-3,24 (m, 2H), 3,24-3,34 (m, 2H), 3,48-3,68 (m, 4H), 4,53 (s, 2H), 6,87 (dt,  $J=7,03, 1,56$ Гц, 1H), 7,25 (d,  $J=8,20$ Гц, 2H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,36 (d,  $J=8,40$ Гц, 2H), 7,53-7,56 (m, 1H), 7,86 (d,  $J=1,95$ Гц, 1H), 9,11 (d,  $J=1,95$ Гц, 1H).

СПОЛУКА 9: 4-[[3-(ацетиламіно)феніл][1-(1,3-тіазол-5-ілметил)піперидин-4-іліден]метил]-N,N-діетилбензамід

СПОЛУКА 9: 4-[[3-(ацетиламіно)феніл][1-(1,3-тіазол-5-ілметил)піперидин-4-іліден]метил]-N,N-діетилбензамід





Застосовуючи той же спосіб, що для СПОЛУКИ 7, та застосовуючи ІНТЕРМЕДІАТ 9 (0,440г, 1,08ммоль) та тіазол-5-карбоксальдегід (0,196г, 1,73ммоль) отримуємо СПОЛУКУ 9 (0,272г, 41%) як трифлуорацетат. Цей матеріал ліофілізують, отримуючи блідо-жовтий твердий продукт. ВЕРХ Чистота: >95% (215нм); >97% (254нм); >99% (280нм). виявлено: С, 55,04; Н, 5,33; N, 7,83.

$C_{29}H_{34}N_4O_2S \times 1,7CF_3CO_2H \times 0,6H_2O$  має С, 55,02; Н, 5,26; N, 7,92%.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,12 (br t,  $J=6,25$ Гц, 3H), 1,23 (br t,  $J=6,64$ Гц, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,46-2,90 (m, 4H), 3,23-3,35 (m, 4H), 3,37-3,65 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 6,87 (dt,  $J=6,83,1,76$ Гц, 1H), 7,23-7,33 (m, 4H), 7,36 (d,  $J=8,40$ Гц, 2H), 7,55-7,58 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,20 (s, 1H).