



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 85711

(13) C2

(51) МПК (2009)

C07C 211/00

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

## (54) ЗАМІЩЕНІ ЄНАМІНОНИ, ЇХ ПОХІДНІ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

(21) а200612755

(22) 05.05.2005

(24) 25.02.2009

(86) PCT/US2005/015869, 05.05.2005

(31) 60/569,465

(32) 06.05.2004

(33) US

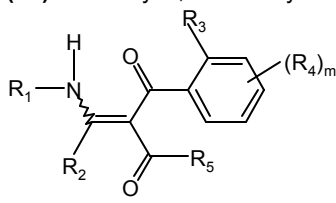
(46) 25.02.2009, Бюл.№ 4, 2009 р.

(72) ХОГЕНКАМП ДЕРК ДЖ., ДЖОНСТОН ТІМОТІ  
Б.С., ДЖІ КЕЛВІН В.(73) ЗЕ РЕГЕНТС ОФ ЗЕ ЮНІВЕРСИТІ ОФ КАЛІ-  
ФОРНІЯ

(56) ES 2049640

Database CAPLUS on STN, Acc. No. 2000:429756,  
SAYYED et al., An efficient synthesis of N-alkyl-1,4-  
dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acids via ethyl 2-  
(2,2,2-trichloroethylidene)-3-oxo-3-(2-  
chlorophenyl)propionate. Synthetic Communications  
(2000), vol.30. No.14, pages 2533-2540

(57) 1. Сполука, яка описується формулою I:



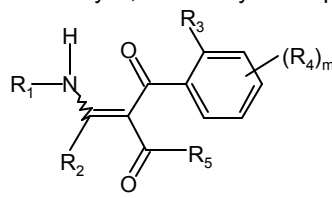
або її фармацевтично прийнятна сіль, проліки або сольват, у якій:

R<sub>1</sub> вибраний із групи, яка включає арил, гетероарил, арилалкіл і R<sub>16</sub>R<sub>17</sub>N-, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;R<sub>2</sub> вибраний із групи, яка включає водень і незаміщений або заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл;R<sub>3</sub> вибраний із групи, яка включає фтор, хлор, бром, йод, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, нітрогрупу, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, пергалогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл і незаміщений або заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл;кожний R<sub>4</sub> незалежно вибраний із групи, яка включає галоген, нітрогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилалкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл і гетероциклоалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або в якій R<sub>3</sub> і сусідній R<sub>4</sub> спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5- або 6-членне циклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце;R<sub>5</sub> вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіламіногрупу, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкіламіногрупу й арил;R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> кожний незалежно означає C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкіл, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене 4-, 5- або 6-членне кільце; і

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

за умови, що, якщо R<sub>5</sub> означає -OEt, то R<sub>4</sub> не означає галоген, і сполука формули I не є сполуками етил-α-[(бензил)амінометиле]-2-хлор-β-оксобензолпропіонатом і 1-(2,4-дихлор-5-фторфеніл)-2-[[[(2,4-дифторфеніл)аміно]метиле]-1,3-пентандіоном.

2. Сполука, яка описується формулою Ia:



, Ia

або її фармацевтично прийнятна сіль, проліки або сольват, у якій:

R<sub>1</sub> вибраний із групи, яка включає арил, гетероарил, арилалкіл і R<sub>16</sub>R<sub>17</sub>N-, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;R<sub>2</sub> вибраний із групи, яка включає водень і незаміщений або заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл;R<sub>3</sub> вибраний із групи, яка включає фтор, хлор, бром, йод, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, нітрогрупу, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, пергалогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл і незаміщений або заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл;кожний R<sub>4</sub> незалежно вибраний із групи, яка включає галоген, нітрогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилалкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл і гетероциклоалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або в якій R<sub>3</sub> і сусідній R<sub>4</sub> спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5- або 6-членне циклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце;R<sub>5</sub> вибраний із групи, яка включає C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, CH<sub>3</sub>O-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, -NH<sub>2</sub>,

(13) C2

(11) 85711

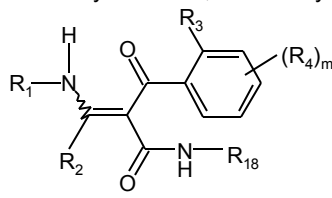
(19) UA

С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіламіногрупу, ді(С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>)алкіламіногрупу й арил, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> кожний незалежно означає С<sub>3</sub>-С<sub>12</sub>циклоалкіл, арил, гетероарил, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене 4-, 5- або 6-членне кільце; i

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

3. Сполука за п. 1, яка описується формулою Ib:



або її фармацевтично прийнятна сіль, проліки або сольват, у якій:

R<sub>1</sub> вибраний із групи, яка включає арил, гетероарил, арилалкіл і R<sub>16</sub>R<sub>17</sub>N-, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

R<sub>2</sub> вибраний із групи, яка включає водень і незаміщений або заміщений С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл;

R<sub>3</sub> вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галогенС<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, пергалогенС<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>20</sub>алкіл, С<sub>2</sub>-С<sub>10</sub>алкеніл, С<sub>2</sub>-С<sub>10</sub>алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною;

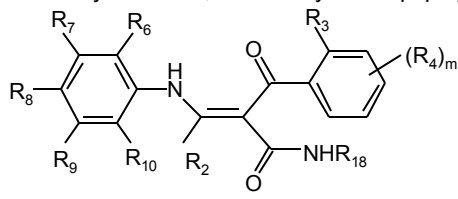
кожний R<sub>4</sub> незалежно вибраний із групи, яка включає водень, галоген, нітрогрупу, галогенС<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, пергалогенС<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>20</sub>алкіл, С<sub>2</sub>-С<sub>10</sub>алкеніл, С<sub>2</sub>-С<sub>10</sub>алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною, або в якій R<sub>3</sub> і сусідній R<sub>4</sub> спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5- або 6-членне циклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце;

R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> кожний незалежно означає С<sub>3</sub>-С<sub>12</sub>циклоалкіл, арил, гетероарил, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене 4-, 5- або 6-членне кільце; i

R<sub>18</sub> вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, арилалкіл і гетероциклоалкіл; i

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

4. Сполука за п. 3, яка описується формулою Ic:



або її фармацевтично прийнятна сіль, проліки або сольват, у якій:

R<sub>2</sub> вибраний із групи, яка включає водень, метил і етил;

R<sub>3</sub> вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галогенС<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, пергалогенС<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>20</sub>алкіл, С<sub>2</sub>-С<sub>10</sub>алкеніл, С<sub>2</sub>-С<sub>10</sub>алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною;

кожний R<sub>4</sub> незалежно вибраний із групи, яка включає водень, галоген, нітрогрупу, галогенС<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, пергалогенС<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>20</sub>алкіл, С<sub>2</sub>-С<sub>10</sub>алкеніл, С<sub>2</sub>-С<sub>10</sub>алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною, або в якій R<sub>3</sub> і сусідній R<sub>4</sub> спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5- або 6-членне циклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце;

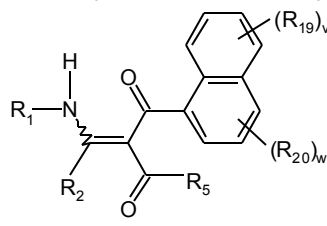
R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> і R<sub>10</sub> всі незалежно вибрані із групи, яка включає водень, галоген, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, С<sub>2</sub>-С<sub>10</sub>алкініл, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилалкіл, циклоалкіл, арилС<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл і гетероарилС<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл;

або R<sub>6</sub> і R<sub>7</sub>, або R<sub>7</sub> і R<sub>8</sub>, або R<sub>8</sub> і R<sub>9</sub>, або R<sub>9</sub> і R<sub>10</sub>, узяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене конденсоване 5- або 6-членне насичене, частково ненасичене арильне або гетероарильне кільце;

R<sub>18</sub> вибраний із групи, яка включає С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, арилалкіл і гетероциклоалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним; i

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

5. Сполука за п. 1, яка описується формулою II:



або її фармацевтично прийнятна сіль, проліки або сольват, у якій:

R<sub>1</sub> вибраний із групи, яка включає арил, гетероарил, арилалкіл і R<sub>16</sub>R<sub>17</sub>N-, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

R<sub>2</sub> вибраний із групи, яка включає водень і незаміщений або заміщений С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл;

R<sub>5</sub> вибраний із групи, яка включає С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкоксигрупу, -NH<sub>2</sub>, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіламіногрупу, ді(С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>)алкіламіногрупу й арил, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> кожний незалежно означає С<sub>3</sub>-С<sub>12</sub>циклоалкіл, арил, гетероарил, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене 4-, 5- або 6-членне кільце;



еднані, утворюють незаміщене або заміщене конденсоване 5- або 6-членне насичене, частково ненасичене арильне або гетероарильне кільце;

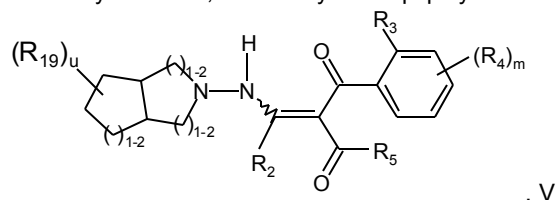
R<sub>11</sub> означає водень або означає незаміщений або заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл;

R<sub>18</sub> вибраний із групи, яка включає C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, арилалкіл і гетероциклоалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним; і

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5.

9. Сполука за п. 1, яка описується формулою V:



або її фармацевтично прийнятна сіль, проліки або сольват, у якій:

R<sub>3</sub> вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, пергалогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною;

кожний R<sub>4</sub> незалежно вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, пергалогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною, або в якій R<sub>3</sub> і сусідній R<sub>4</sub> спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5- або 6-членне циклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце;

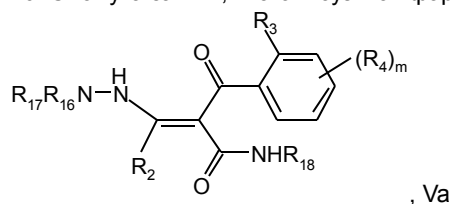
R<sub>5</sub> вибраний із групи, яка включає алкіл, алкоксигрупу, аміногрупу, алкіламіногрупу, діалкіламіногрупу й арил, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

кожний R<sub>19</sub> незалежно вибраний із групи, яка включає галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилалкіл і циклоалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

u дорівнює 0, 1 або 2.

10. Сполука за п. 1, яка описується формулою Va:



або її фармацевтично прийнятна сіль, проліки або сольват, у якій:

R<sub>2</sub> вибраний із групи, яка включає водень і незаміщений або заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл;

R<sub>3</sub> вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, пергалогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною;

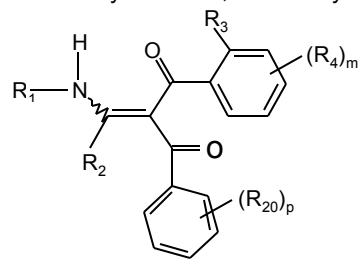
кожний R<sub>4</sub> незалежно вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, пергалогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною, або в якій R<sub>3</sub> і сусідній R<sub>4</sub> спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5- або 6-членне циклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце;

R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> кожний незалежно означає C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкіл, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене 4-, 5- або 6-членне кільце;

R<sub>18</sub> вибраний із групи, яка включає C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, арилалкіл і гетероциклоалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним; і

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

11. Сполука за п. 1, яка описується формулою VI:



або її фармацевтично прийнятна сіль, проліки або сольват, у якій:

R<sub>1</sub> вибраний із групи, яка включає арил, гетероарил, арилалкіл і R<sub>16</sub>R<sub>17</sub>N-, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

R<sub>2</sub> вибраний із групи, яка включає водень і незаміщений або заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл;

R<sub>3</sub> вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, пергалогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною;

кожний R<sub>4</sub> незалежно вибраний із групи, яка включає галоген, нітрогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилалкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл і гетероциклоалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або в якій R<sub>3</sub> і сусідній R<sub>4</sub> спільно утворюють конденсоване незаміщене

не або заміщене 5- або 6-членне циклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце;  
 $R_{16}$  і  $R_{17}$  кожний незалежно означає  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або  $R_{16}$  і  $R_{17}$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене 4-, 5- або 6-членне кільце;

кожний  $R_{20}$  незалежно вибраний із групи, яка включає галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, галоген( $C_1$ - $C_{10}$ )алкіл, пергалоген( $C_1$ - $C_5$ )алкіл, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, арил( $C_1$ - $C_{10}$ )алкіл, алкокс( $C_1$ - $C_{10}$ )алкіл, аміногрупу, гідроксигрупу, тіогрупу й  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксигрупу, й  $m$  і  $p$  обидва незалежно дорівнюють 0, 1, 2, 3 або 4.

12. Сполука за п. 6, у якій  $R_8$  вибраний із групи, яка включає  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, галоген і  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксигрупу; і  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_9$  і  $R_{10}$  означають водень.

13. Сполука за п. 12, у якій  $R_3$  вибраний із групи, яка включає метил, трифторметил і хлор; і  $m$  дорівнює 0.

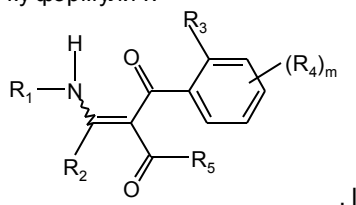
14. Сполука за п. 1, яка являє собою:

етил-2-хлор- $\beta$ -оксо- $\alpha$ -[[[4-(1,2,3,4-тетрагідронафтил-1-аміно)феніл]аміно]метиле]н]бензолпропіонат;  
 етил-2-хлор-5-нітро- $\beta$ -оксо- $\alpha$ -[[[4-(1,2,3,4-тетрагідронафтил-1-аміно)-феніл]аміно]метиле]н]бензолпропіонат;  
 етил-2-хлор- $\alpha$ -[(циклогексиламіно)метиле]н]- $\beta$ -оксобензолпропіонат;  
 етил-2-хлор- $\alpha$ -[(4-йодфеніл)амінометиле]н]- $\beta$ -оксобензолпропіонат;  
 етил- $\alpha$ -[(4-бромфеніл)амінометиле]н]-2-хлор- $\beta$ -оксобензолпропіонат;  
 етил-2-хлор- $\alpha$ -[(4-метоксифеніл)амінометиле]н]- $\beta$ -оксобензолпропіонат;  
 етил-2-хлор- $\alpha$ -[(3-хлор-4-фторфеніл)амінометиле]н]- $\beta$ -оксобензолпропіонат;  
 етил-2-хлор- $\alpha$ -[(4-фторфеніл)амінометиле]н]- $\beta$ -оксобензолпропіонат;  
 етил- $\alpha$ -[(4-йодфеніл)амінометиле]н]- $\beta$ -оксо-1-нафталінпропіонат;  
 етил- $\alpha$ -[(4-фторфеніл)амінометиле]н]- $\beta$ -оксо-1-нафталінпропіонат;  
 етил- $\alpha$ -[(бензил)амінометиле]н]- $\beta$ -оксо-1-нафталінпропіонат;  
 етил- $\beta$ -оксо- $\alpha$ -[(2-фенілетил)амінометиле]н]-1-нафталінпропіонат;  
 етил- $\beta$ -оксо- $\alpha$ -[(3-фенілпропіл)амінометиле]н]-1-нафталінпропіонат;  
 етил- $\beta$ -оксо- $\alpha$ -[(4-фенілбутил)амінометиле]н]-1-нафталінпропіонат;  
 етил-2-хлор- $\alpha$ -[(3-фенілпропіл)амінометиле]н]- $\beta$ -оксобензолпропіонат;  
 етил-2-хлор- $\alpha$ -[(3,3-дифенілпропіл)амінометиле]н]- $\beta$ -оксобензолпропіонат;  
 етил-2-хлор- $\beta$ -оксо- $\alpha$ -[(4-фенілбутил)амінометиле]н]-бензолпропіонат;  
 етил-2-бром- $\alpha$ -[(4-фторфеніл)амінометиле]н]- $\beta$ -оксобензолпропіонат;  
 етил- $\alpha$ -[(4-фторфеніл)амінометиле]н]-2-нітро- $\beta$ -оксобензолпропіонат;  
 етил- $\alpha$ -[(4-фторфеніл)амінометиле]н]-2-метил- $\beta$ -оксобензолпропіонат;

етил-2-метил- $\beta$ -оксо- $\alpha$ -[(4-фенілбутил)амінометиле]н]-бензолпропіонат;  
 етил-2-нітро- $\beta$ -оксо- $\alpha$ -[(4-фенілбутил)амінометиле]н]-бензолпропіонат;  
 етил-2-етоксі- $\beta$ -оксо- $\alpha$ -[(4-фенілбутил)амінометиле]н]-бензолпропіонат;  
 метил-2-хлор- $\alpha$ -[(4-йодфеніл)амінометиле]н]- $\beta$ -оксобензолпропіонат;  
 етил- $\alpha$ -[(4-йодфеніл)амінометиле]н]- $\beta$ -оксо-2-трифторметилбензолпропіонат;  
 етил- $\alpha$ -[(4-йодфеніл)амінометиле]н]-2-метил- $\beta$ -оксобензолпропіонат;  
 етил- $\alpha$ -[(4-метоксифеніл)амінометиле]н]- $\beta$ -оксо-2-трифторметилбензолпропіонат;  
 етил-2-бром- $\alpha$ -[(4-йодфеніл)амінометиле]н]- $\beta$ -оксобензолпропіонат;  
 етил-2-хлор- $\alpha$ -[(4-метилфеніл)амінометиле]н]- $\beta$ -оксобензолпропіонат;  
 етил- $\alpha$ -[(4-бутилфеніл)амінометиле]н]-2-хлор- $\beta$ -оксобензолпропіонат;  
 етил-2-хлор- $\alpha$ -[(4-ізопропілфеніл)амінометиле]н]- $\beta$ -оксобензолпропіонат;  
 етил-2-бром- $\alpha$ -[(4-йодфеніл)амінометиле]н]- $\beta$ -оксобензолпропіонат;  
 2-хлор- $\alpha$ -[[[4-ціанфеніл)аміно]метиле]н]-N-етил- $\beta$ -оксобензолпропанамід;  
 2-хлор-N-етил- $\alpha$ -[[[4-йодфеніл)аміно]метиле]н]- $\beta$ -оксобензолпропанамід;  
 2-хлор- $\alpha$ -[[[4-йодфеніл)аміно]метиле]н]- $\beta$ -оксо-N-(2-пропініл)-бензолпропанамід;  
 2-хлор- $\alpha$ -[[[4-етинілфеніл)аміно]метиле]н]- $\beta$ -оксо-N-пропілбензолпропанамід;  
 $\alpha$ -[[[4-етинілфеніл)аміно]метиле]н]-2-метил- $\beta$ -оксо-N-пропілбензолпропанамід;  
 $\alpha$ -[[[4-ціанфеніл)аміно]метиле]н]-2-метил- $\beta$ -оксо-N-пропілбензолпропанамід;  
 $\alpha$ -[[[4-етинілфеніл)аміно]метиле]н]-2-метил- $\beta$ -оксо-N-(2-пропініл)-бензолпропанамід;  
 2-хлор- $\alpha$ -[[[4-ціанфеніл)аміно]метиле]н]- $\beta$ -оксо-N-пропілбензолпропанамід;  
 етил- $\alpha$ -[(4-йодфеніл)амінометиле]н]-2-метил- $\beta$ -оксобензолпропіонат;  
 2-хлор-N-етил- $\alpha$ -[(ізоксазоліл-3-аміно)метиле]н]- $\beta$ -оксобензолпропанамід;  
 $\alpha$ -[[[4-етинілфеніл)аміно]метиле]н]- $\beta$ -оксо-N-пропіл-1-нафталінпропанамід;  
 2-хлор- $\alpha$ -[(ізоксазоліл-3-аміно)метиле]н]- $\beta$ -оксо-N-пропілбензолпропанамід;  
 2-хлор-N-етил- $\beta$ -оксо- $\alpha$ -[(1,2,4-триазоліл-4-аміно)метиле]н]бензолпропанамід;  
 етил- $\alpha$ -[(4-етинілфеніл)амінометиле]н]-2-фтор- $\beta$ -оксобензолпропіонат;  
 $\alpha$ -[[[4-етинілфеніл)аміно]метиле]н]- $\beta$ -оксо-N-пропіл-1-нафталінпропанамід;  
 2-хлор-N-етил- $\beta$ -оксо- $\alpha$ -[(піразиніл)аміно]-бензолпропанамід;  
 $\alpha$ -[[[4-хлор феніл)аміно]метиле]н]-N-ізопропіл- $\beta$ -оксобензолпропанамід;  
 2-хлор- $\alpha$ -[[[4-хлор феніл)аміно]метиле]н]-N-ізопропіл- $\beta$ -оксобензолпропанамід;  
 2-хлор- $\alpha$ -[[[4-хлор феніл)аміно]метиле]н]-N-етил- $\beta$ -оксобензолпропанамід;  
 2-хлор- $\alpha$ -[[[4-етоксифеніл)аміно]метиле]н]-N-етил- $\beta$ -оксобензолпропанамід;

2-хлор- $\alpha$ -[[4-хлорфеніл]аміно]метиле]-N-пропіл- $\beta$ -оксобензолпропанамід;  
 2-хлор- $\alpha$ -[[4-хлорфеніл]аміно]метиле]-N-(1-метилпропіл)- $\beta$ -оксобензолпропанамід;  
 2-хлор-N-етил- $\alpha$ -[[ $\alpha$ -метил-4-фторбензил]аміно]метиле]- $\beta$ -оксобензолпропанамід;  
 2-хлор-N-етил- $\alpha$ -[[ $\alpha$ -метилбензил]аміно]метиле]- $\beta$ -оксобензолпропанамід;  
 2-хлор-N-пропіл- $\alpha$ -[[2-метил-1-фенілгідазино]метиле]- $\beta$ -оксобензолпропанамід;  
 2-хлор- $\alpha$ -[[4-йодфеніл]аміно]метиле]-N-метил- $\beta$ -оксобензолпропанамід;  
 2-хлор- $\alpha$ -[[4-хлорфеніл]аміно]метиле]-N-метил- $\beta$ -оксобензолпропанамід і  
 2-хлор- $\alpha$ -[[4-хлорфеніл]аміно]метиле]-N-( $\alpha$ -метилбензил)- $\beta$ -оксобензолпропанамід.

15. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули I:



або її фармацевтично прийнятну сіль, проліки або сольват, у якій:

R<sub>1</sub> вибраний із групи, яка включає арил, гетероарил, арилалкіл і R<sub>16</sub>R<sub>17</sub>N-, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

R<sub>2</sub> вибраний із групи, яка включає водень і незаміщений або заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл;

R<sub>3</sub> вибраний із групи, яка включає фтор, хлор, бром, йод, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, нітрогрупу, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, пергалогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл і незаміщений або заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл;

кожний R<sub>4</sub> незалежно вибраний із групи, яка включає галоген, нітрогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилалкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл і гетероциклоалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або в якій R<sub>3</sub> і сусідній R<sub>4</sub> спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5- або 6-членне циклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце;

R<sub>5</sub> вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіламіногрупу, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкіламіногрупу й арил;

R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> кожний незалежно означає C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкіл, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене 4-, 5- або 6-членне кільце; і

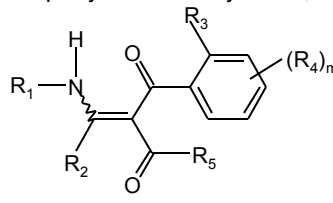
m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

за умови, що, якщо R<sub>5</sub> означає -OEt, то R<sub>4</sub> не означає галоген, і сполука формули I не є сполуками етил- $\alpha$ -[[бензил]амінометиле]-2-хлор- $\beta$ -оксобензолпропанамід і 1-(2,4-дихлор-5-фторфеніл)-2-[[2,4-дифторфеніл]аміно]метиле]-1,3-пентандіоном; і

фармацевтично прийнятний носій, вибраний із групи, яка включає інертні наповнювачі й допоміжні речовини.

16. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 14 і фармацевтично прийнятний носій, вибраний із групи, яка включає інертні наповнювачі й допоміжні речовини.

17. Спосіб лікування розладів центральної нервової системи (ЦНС), на які впливає модуляція комплексу рецептора гаммааміномасляної кислоти (ГАМК<sub>A</sub>), який включає введення пацієнтові, який потребує такого лікування, сполуки формули I:



або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольват, у якій:

R<sub>1</sub> вибраний із групи, яка включає арил, гетероарил, арилалкіл і R<sub>16</sub>R<sub>17</sub>N-, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

R<sub>2</sub> вибраний із групи, яка включає водень і незаміщений або заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл;

R<sub>3</sub> вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, пергалогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною;

кожний R<sub>4</sub> незалежно вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, пергалогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною, або в якій R<sub>3</sub> і сусідній R<sub>4</sub> спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5- або 6-членне циклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце;

R<sub>5</sub> вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіламіногрупу, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкіламіногрупу й арил;

R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> кожний незалежно означає C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкіл, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене 4-, 5- або 6-членне кільце; і

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

18. Спосіб за п. 17, у якому розлад ЦНС вибраний із групи, яка включає тривожний розлад, інсомнію, великий депресивний і біполярний розлад.

19. Спосіб за п. 17, у якому розладом ЦНС є судороги або судороги, викликані синдромом відміни наркотиків.

20. Спосіб за п. 17, у якому розладом ЦНС є гострий або хронічний біль.

21. Спосіб за п. 17, у якому розлад ЦНС вибраний із групи, яка включає неврози, фобію, панічний розлад, генералізований тривожний розлад, обесивно-компульсивний розлад і біполярний маніакальний розлад.

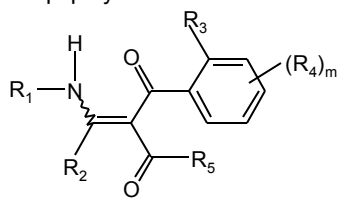
22. Спосіб за п. 17, у якому розладом ЦНС є посттравматичний й гострий стресовий розлад.

23. Спосіб за п. 17, у якому розладом ЦНС є мігрень.

24. Спосіб за п. 17, у якому розладом ЦНС є розлад пізнавальної здатності.

25. Спосіб за п. 17, у якому розлад ЦНС вибраний із групи, яка включає тривожні й пов'язані зі стресом розлади, депресю й інші афективні розлади, епілепсію й інші розлади, що супроводжуються судомними, інсомнією й пов'язані з нею розлади сну, гострий і хронічний біль і кашель.

26. Спосіб лікування розладів, пов'язаних з навчанням і пам'яттю, який включає стадії введення пацієнтові, який потребує такого лікування, сполуки формули I:



або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, у якій:

R<sub>1</sub> вибраний із групи, яка включає арил, гетероарил, арилалкіл і R<sub>16</sub>R<sub>17</sub>N-, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

R<sub>2</sub> вибраний із групи, яка включає водень і незаміщений або заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл;

R<sub>3</sub> вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, пергалогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною;

кожний R<sub>4</sub> незалежно вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, пергалогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною, або в якій R<sub>3</sub> і сусідній R<sub>4</sub> спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5- або 6-членне циклоалکیلне, арилне або гетероарилне кільце;

R<sub>5</sub> вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіламіногрупу, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкіламіногрупу й арил;

R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> кожний незалежно означає C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкіл, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> разом з атомом азоту, до якого вони приєдна-

ні, утворюють незаміщене або заміщене 4-, 5- або 6-членне кільце; і

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

27. Спосіб за п. 26, у якому розлад, пов'язаний з навчанням і пам'яттю, вибраний із групи, яка включає слабке порушення пізнавальної здатності, вікове ослаблення пізнавальної здатності, старече слабоумство, хвороба Альцгеймера, порушення сну, які включають скорочення періодів неспання.

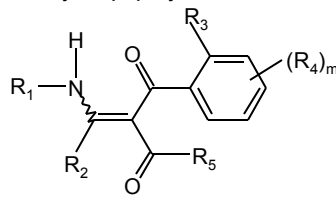
28. Спосіб за п. 25, у якому порушення сну, яке включає скорочення періодів неспання, вибрано із групи, яка включає нарколепсію й ідіопатичну гіперсомнію.

29. Спосіб за п. 17, у якому сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль впливають шляхом зв'язування із сайтом, які не є сайтом, що зв'язує [<sup>3</sup>H]-флунітрозепам, барбітурати, лореклезол, [<sup>3</sup>H]-мусцимол або 3α,20α-прегнандіол, тим самим змінюючи проникність для хлорид-іона за допомогою комплексу рецептора ГАМК<sub>A</sub> терапевтично сприятливим чином.

30. Спосіб лікування розладів ЦНС, на які впливає модуляція комплексу рецептора ГАМК<sub>A</sub>, який включає введення пацієнтові, який потребує такого лікування, сполуки за п. 1.

31. Спосіб лікування розладів ЦНС, на які впливає модуляція комплексу рецептора ГАМК<sub>A</sub>, який включає введення пацієнтові, який потребує такого лікування, сполуки за п. 2.

32. Спосіб лікування розладів ЦНС, на які впливає модуляція комплексу nAChR, який включає введення пацієнтові, який потребує такого лікування, сполуки формули I:



або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, у якій:

R<sub>1</sub> вибраний із групи, яка включає арил, гетероарил, арилалкіл і R<sub>16</sub>R<sub>17</sub>N-, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

R<sub>2</sub> вибраний із групи, яка включає водень і незаміщений або заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл;

R<sub>3</sub> вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, пергалогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною;

кожний R<sub>4</sub> незалежно вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, пергалогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною,

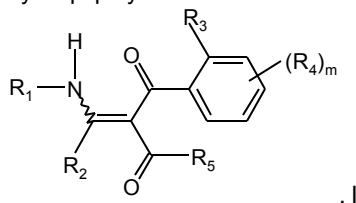
або в якій  $R_3$  і сусідній  $R_4$  спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5-або 6-членне циклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце;

$R_5$  вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл,  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксигрупу,  $-NH_2$ ,  $C_1$ - $C_{10}$ алкіламіногрупу, ді( $C_1$ - $C_{10}$ )алкіламіногрупу й арил;

$R_{16}$  і  $R_{17}$  кожний незалежно означає  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або  $R_{16}$  і  $R_{17}$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене 4-, 5- або 6-членне кільце; і

$m$  дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

33. Спосіб лікування нейродегенеративних розладів, який включає введення пацієнтові, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули I:



або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, у якій:

$R_1$  вибраний із групи, яка включає арил, гетероарил, арилалкіл і  $R_{16}R_{17}N$ -, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

$R_2$  вибраний із групи, яка включає водень і незаміщений або заміщений  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл;

$R_3$  вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галоген $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, пергалоген $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу,  $C_1$ - $C_{20}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил,  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною;

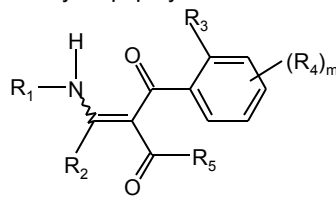
кожний  $R_4$  незалежно вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галоген $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, пергалоген $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу,  $C_1$ - $C_{20}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил,  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною, або в якій  $R_3$  і сусідній  $R_4$  спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5-або 6-членне циклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце;

$R_5$  вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл,  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксигрупу,  $-NH_2$ ,  $C_1$ - $C_{10}$ алкіламіногрупу, ді( $C_1$ - $C_{10}$ )алкіламіногрупу й арил;

$R_{16}$  і  $R_{17}$  кожний незалежно означає  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або  $R_{16}$  і  $R_{17}$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене 4-, 5- або 6-членне кільце; і

$m$  дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

34. Спосіб лікування різних типів старечого слабоумства, який включає введення пацієнтові, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули I:



або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, у якій:

$R_1$  вибраний із групи, яка включає арил, гетероарил, арилалкіл і  $R_{16}R_{17}N$ -, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

$R_2$  вибраний із групи, яка включає водень і незаміщений або заміщений  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл;

$R_3$  вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галоген $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, пергалоген $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу,  $C_1$ - $C_{20}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил,  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною;

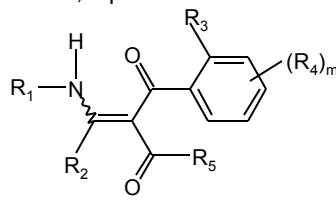
кожний  $R_4$  незалежно вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галоген $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, пергалоген $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу,  $C_1$ - $C_{20}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил,  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною, або в якій  $R_3$  і сусідній  $R_4$  спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5- або 6-членне циклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце;

$R_5$  вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл,  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксигрупу,  $-NH_2$ ,  $C_1$ - $C_{10}$ алкіламіногрупу, ді( $C_1$ - $C_{10}$ )алкіламіногрупу й арил;

$R_{16}$  і  $R_{17}$  кожний незалежно означає  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або  $R_{16}$  і  $R_{17}$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене 4-, 5- або 6-членне кільце; і

$m$  дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

35. Спосіб лікування шизофренії, який включає введення пацієнтові, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули I:



або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, у якій:



$R_1$  вибраний із групи, яка включає арил, гетероарил, арилалкіл і  $R_{16}R_{17}N-$ , кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

$R_2$  вибраний із групи, яка включає водень і незаміщений або заміщений  $C_1-C_{10}$ алкіл;

$R_3$  вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галоген $C_1-C_{10}$ алкіл, пергалоген $C_1-C_{10}$ алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу,  $C_1-C_{20}$ алкіл,  $C_2-C_{10}$ алкеніл,  $C_2-C_{10}$ алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил,  $C_1-C_{10}$ алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною;

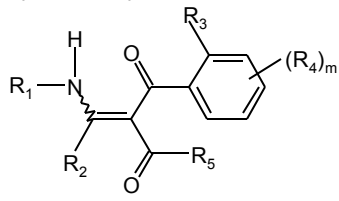
кожний  $R_4$  незалежно вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галоген $C_1-C_{10}$ алкіл, пергалоген $C_1-C_{10}$ алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу,  $C_1-C_{20}$ алкіл,  $C_2-C_{10}$ алкеніл,  $C_2-C_{10}$ алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил,  $C_1-C_{10}$ алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною, або в якій  $R_3$  і сусідній  $R_4$  спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5-або 6-членне циклоалکیلне, арилне або гетероарилне кільце;

$R_5$  вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений  $C_1-C_{10}$ алкіл,  $C_1-C_{10}$ алкоксигрупу,  $-NH_2$ ,  $C_1-C_{10}$ алкіламіногрупу, ді( $C_1-C_{10}$ )алкіламіногрупу й арил;

$R_{16}$  і  $R_{17}$  кожний незалежно означає  $C_3-C_{12}$ циклоалкіл, арил, гетероарил,  $C_1-C_{10}$ алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або  $R_{16}$  і  $R_{17}$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене 4-, 5- або 6-членне кільце; і

$m$  дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

36. Спосіб лікування порушень пізнавальної здатності, який включає введення пацієнтові, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули I:



або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, у якій:

$R_1$  вибраний із групи, яка включає арил, гетероарил, арилалкіл і  $R_{16}R_{17}N-$ , кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

$R_2$  вибраний із групи, яка включає водень і незаміщений або заміщений  $C_1-C_{10}$ алкіл;

$R_3$  вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галоген $C_1-C_{10}$ алкіл, пергалоген $C_1-C_{10}$ алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу,  $C_1-C_{20}$ алкіл,  $C_2-C_{10}$ алкеніл,  $C_2-C_{10}$ алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил,  $C_1-C_{10}$ алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною;

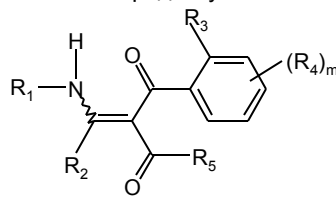
кожний  $R_4$  незалежно вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галоген $C_1-C_{10}$ алкіл, пергалоген $C_1-C_{10}$ алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу,  $C_1-C_{20}$ алкіл,  $C_2-C_{10}$ алкеніл,  $C_2-C_{10}$ алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил,  $C_1-C_{10}$ алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною, або в якій  $R_3$  і сусідній  $R_4$  спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5-або 6-членне циклоалکیلне, арилне або гетероарилне кільце;

$R_5$  вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений  $C_1-C_{10}$ алкіл,  $C_1-C_{10}$ алкоксигрупу,  $-NH_2$ ,  $C_1-C_{10}$ алкіламіногрупу, ді( $C_1-C_{10}$ )алкіламіногрупу й арил;

$R_{16}$  і  $R_{17}$  кожний незалежно означає  $C_3-C_{12}$ циклоалкіл, арил, гетероарил,  $C_1-C_{10}$ алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або  $R_{16}$  і  $R_{17}$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене 4-, 5- або 6-членне кільце; і

$m$  дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

37. Спосіб лікування розладів, пов'язаних з навчанням і пам'яттю, таких як слабе порушення пізнавальної здатності, вікове ослаблення пізнавальної здатності, старече слабоумство, хвороба Альцгеймера, шляхом інгібування проникності для одно- і двовалентного катіона за допомогою сайта, який опосередковує вплив сполуки формули I:



або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, у якій:

$R_1$  вибраний із групи, яка включає арил, гетероарил, арилалкіл і  $R_{16}R_{17}N-$ , кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

$R_2$  вибраний із групи, яка включає водень і незаміщений або заміщений  $C_1-C_{10}$ алкіл;

$R_3$  вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галоген $C_1-C_{10}$ алкіл, пергалоген $C_1-C_{10}$ алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу,  $C_1-C_{20}$ алкіл,  $C_2-C_{10}$ алкеніл,  $C_1-C_{10}$ алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил,  $C_1-C_{10}$ алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною;

кожний  $R_4$  незалежно вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галоген $C_1-C_{10}$ алкіл, пергалоген $C_1-C_{10}$ алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу,  $C_1-C_{20}$ алкіл,  $C_2-C_{10}$ алкеніл,  $C_2-C_{10}$ алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил,  $C_1-C_{10}$ алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною, або в якій  $R_3$  і сусідній  $R_4$  спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5-або 6-

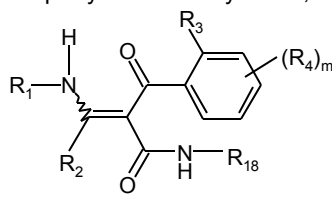
членне циклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце;

$R_5$  вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл,  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксигрупу,  $-NH_2$ ,  $C_1$ - $C_{10}$ алкіламіногрупу, ді( $C_1$ - $C_{10}$ )алкіламіногрупу й арил;

$R_{16}$  і  $R_{17}$  кожний незалежно означає  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або  $R_{16}$  і  $R_{17}$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене 4-, 5- або 6-членне кільце; і

$m$  дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

38. Спосіб лікування розладів центральної нервової системи (ЦНС), на які впливає модуляція комплексу рецептора гаммааміномасляної кислоти (ГАМК<sub>A</sub>), який включає введення пацієнтові, який потребує такого лікування, сполуки формули Ib:



Ib

або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, у якій:

$R_1$  вибраний із групи, яка включає арил, гетероарил, арилалкіл і  $R_{16}R_{17}N$ -, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

$R_2$  вибраний із групи, яка включає водень і незаміщений або заміщений  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл;

$R_3$  вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галоген $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, пергалоген $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогру-

пу,  $C_1$ - $C_{20}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил,  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною;

кожний  $R_4$  незалежно вибраний із групи, яка включає водень, галоген, нітрогрупу, галоген $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, пергалоген $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу,  $C_1$ - $C_{20}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил,  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною, або в якій  $R_3$  і сусідній  $R_4$  спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5- або 6-членне циклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце;

$R_{16}$  і  $R_{17}$  кожний незалежно означає  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або  $R_{16}$  і  $R_{17}$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене 4-, 5- або 6-членне кільце; і

$R_{18}$  вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, арилалкіл і гетероциклоалкіл; і

$m$  дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

39. Спосіб за п. 38, у якому розлад ЦНС вибраний із групи, яка включає тривожний розлад, інсомнію, великий депресивний і біполярний розлад.

40. Спосіб за п. 39, у якому розлад ЦНС являє собою тривожний розлад.

За даною заявкою заявляється пріоритет за попередньою заявкою U.S. №60/569465, поданою 6 травня 2004р., об'єкт якої у всій своїй повноті включений у дану заявку як посилання.

Даний винахід стосується галузі медичної хімії. Точніше, даний винахід стосується заміщених енаміонів і їх похідних, які модулюють вплив  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК) на комплекс рецептора ГАМК<sub>A</sub> терапевтично сприятливим чином і можуть застосовуватися для зменшення інтенсивності симптомів розладів ЦНС (центральна нервова система), на які впливає модуляція комплексу рецептора ГАМК<sub>A</sub>.

ГАМК є найпоширенішим інгібіторним нейромедіатором у головному мозку ссавців. ГАМК регулює збудливість головного мозку, виявляючи інгібуючий вплив на нейронні мембрани в шляхом зміни їх проникності для специфічних іонів. Зв'язування ГАМК із рецептором типу ГАМК<sub>A</sub> (ГАМК<sub>A</sub>) збільшує проникність нейронних мембран для хлорид-іонів (Cl<sup>-</sup>). У більшості нейронів відносна концентрація іона Cl<sup>-</sup> зовні від мембрани більше, ніж усередині. Таким чином, селективна проникність для Cl<sup>-</sup>, ініційована зв'язуванням ГАМК, призводить до надходження Cl<sup>-</sup> у клітину. Більшість

швидких інгібіторних синаптичних передач є результатом зв'язування ГАМК із рецепторами ГАМК<sub>A</sub>. Рецептори ГАМК<sub>A</sub> експресуються по всій ЦНС і майже всі нейрони фарбуються через їх присутність. Рецептор ГАМК<sub>A</sub> є гетеропентамерною білковою структурою суперсімейства нікотинінових ацетилхолінових рецепторів. Нативні рецептори ГАМК<sub>A</sub> утворюються принаймні з 19 споріднених субодиниць. Субодиниці розділені на сімейства  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$  і  $\rho$ . Найпоширенішою комбінацією рецепторів ГАМК<sub>A</sub> є стехіометрична комбінація субодиниць  $2\times\alpha$ ,  $2\times\beta$  і  $1\times\gamma$ , а інші субодиниці стосуються заміни субодиниць у при специфічному експресуванні розвитку або у високоспецифічних ділянках головного мозку. Головний мозок дорослих в основному експресує комбінацію субодиниць  $\alpha_1\beta_2\delta_2$  (60%), а субодиниці  $\alpha_2\beta_3\delta_2$  і  $\alpha_3\beta_1\delta_2$  становлять більшість (35%) інших рецепторів. На відносний вплив ГАМК впливає субодиниця рецептора ГАМК<sub>A</sub>, експресована на специфічній ділянці головного мозку або в нейронному ланцюзі.

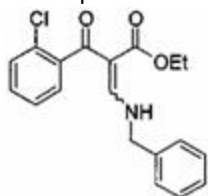
Нейрофізіологічні впливи ГАМК обумовлені зміною конформації, яка відбувається, коли ГАМК зв'язується з рецептором ГАМК<sub>A</sub>. Рецептор ГАМК<sub>A</sub>

і відповідний комплекс іонного каналу (ГРК) розпізнають багато сполук, які алостерично підсилюють здатність ГАМК зв'язуватися з рецептором ГАМК<sub>A</sub>. Для алостеричних модулаторів у ГРК є спеціальні сайти. Ці сайти відділені від сайтів, які розпізнають ГАМК, і відрізняються від них. Найбільш докладно дослідженим і охарактеризованим класом алостеричних модулаторів ГРК є ті, які взаємодіють із бензодіазепіновим (БЗ) сайтом.

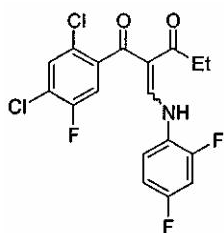
Описано альтернативні сайти для модуляції ГРК. Наприклад, нейроактивні стероїди є негормональними стероїдами, які зв'язують і функціонально модулюють ГРК. У цей час є дуже велика кількість даних про роль нейроактивних стероїдів у фармакології рецептора ГАМК<sub>A</sub>. Електрофізіологічні й біохімічні методики підтвердили здатність нейроактивних стероїдів модулювати ГРК за допомогою спеціального сайту взаємодії. За експериментальними даними нейроактивні стероїди мають фармакологічний профіль, який подібний до профілю бензодіазепінів, але не співпадає з ним. Нейроактивні стероїди мають анксиолітичну, протисудомну і седативно-гіпнотичну здатність.

Документально підтверджено, що ГРК забезпечує опосередкування тривоги, припадків і заспокоєння. Так, ГАМК і лікарські засоби, які діють аналогічно до ГАМК або сприяють впливу ГАМК (наприклад, барбітурати й бензодіазепіни (БЗ), такі як валіум, які застосовуються при лікуванні) здійснюють свій терапевтично сприятливий вплив шляхом взаємодії зі специфічними модулюючими сайтами комплексу рецептора ГРК.

Sayyed, I. A. et al. [Synthetic Comm. 2000, 30(14), 2533] розкрили синтез наступної сполуки, яка є проміжним продуктом для синтезу:



Palomo Coll, A., патент Іспанії 2049640 (1994) розкрили наступну сполуку, яка є проміжним продуктом для синтезу:



Даний винахід стосується деяких заміщених енаміонів, які описуються формулою I, які діють, як підсилювачі потоку СГ, що полегшується впливом ГАМК, опосередкованого комплексом рецептора ГАМК<sub>A</sub> (ГРК).

Даний винахід стосується лікування розладів, які реагують на посилення впливу ГАМК на рецептори ГАМК у ссавців, шляхом введення ефективної кількості сполуки формули I, описаної в даному винаході.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, є лігандами рецепторів ГАМК<sub>A</sub> і тому застосовні для лікування й/або попередження різних розладів центральної нервової системи (ЦНС). В одному варіанті здійснення сполуки застосовні для лікування й/або попередження розладів ЦНС, включаючи нейронну гіперзбудливість. Такі розлади включають, але не обмежуються тільки ними, тривожні розлади, такі як панічний розлад з агарофобією або без неї, агорафобія з панічним розладом в анамнезі, страх тварин і інші фобії, включаючи соціофобії, obsесивно-компульсивний розлад, стресові розлади, включаючи посттравматичний й гострий стресові розлади, і генералізований або викликаний наркоманією тривожний розлад, неврози, судороги й депресивні або біполярні розлади, наприклад однократний або рецидивуючий великий депресивний розлад, дистимічний розлад, біполярний I і біполярний II маніакальні розлади й циклотимічний розлад.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується застосування сполук формули I як підсилювачів потоку СГ, що полегшується впливом ГАМК, опосередкованого комплексом рецептора ГАМК<sub>A</sub>. Крім того, об'єктом даного винаходу є фармацевтична композиція, застосовна для лікування розладів, які реагують на посилення потоку СГ, що полегшується впливом ГАМК, опосередкованого за допомогою ГРК, яка містить ефективну кількість сполуки формули I у суміші з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних носіїв або розріджувачів.

Сполуки, застосовні в даному винаході, раніше не описані. Таким чином, даний винахід також стосується нових заміщених енаміонів, які мають структуру, яка описується формулою I. Якщо не обмежуватися теорією, то

передбачається, що сполука формули I або її фармацевтично прийнятні солі впливають шляхом зв'язування із сайтом, які не є сайтом, який зв'язує [<sup>3</sup>H]-флунітрозепам, барбітурати, лореклезол, [<sup>3</sup>H]-мусцимол або 3α,20α-прегнандіол, тим самим змінюючи проникність для хлорид-іона за допомогою комплексу рецептора ГАМК<sub>A</sub> терапевтично сприятливим способом.

Крім того, даний винахід стосується мічених радіоізотопами <sup>3</sup>H, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>Cl, <sup>14</sup>C і <sup>125</sup>I сполук формули I і їх застосування як радіолігандів для зв'язувальних їх сайтів у ГРК.

Додаткові варіанти здійснення й переваги даного винаходу частково будуть викладені в наведеному нижче описі й частково повинні бути очевидні з опису або можуть бути встановлені при практичному здійсненні даного винаходу. Варіанти здійснення й переваги даного винаходу повинні бути зрозумілі й освоєні за допомогою елементів і комбінацій, спеціально відзначених у доданій формулі винаходу.

Слід розуміти, що наведене вище загальний опис, і наведений нижчий докладний опис наведені тільки для прикладу й роз'яснення й не обмежують даний винахід, заявлений у формулі винаходу.

Фіг.1: Вплив дози етил-2-хлор-α-[[[4-етинілфеніл)аміно]метиле]н]-β-оксобензолпропіонату, α-[[[4-етинілфеніл)-

аміно]метиле́н]-2-хлор-β-оксо-N-пропілбензолпропанаміду, 5α-прегнан-3α-ол-20-ону й клоназепаму на зв'язування 0,2нМ [<sup>3</sup>H]флунітразепаму в корі головного мозку щурів.

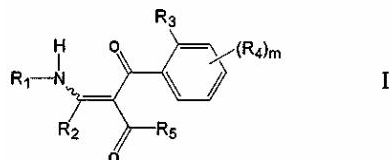
Фіг.2: Вплив дози 5α-прегнан-3α, 20α-діолу при відсутності й у присутності 30нМ етил-2-хлор-α-[[[4-етинілфеніл)аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропіонату або 100нМ α-[[[4-етинілфеніл)аміно]метиле́н]-2-хлор-β-оксо-N-пропілбензолпропанаміду на зв'язування 2нМ [<sup>35</sup>S]ТБФТ у корі головного мозку щурів.

Фіг.3: Вплив дози етил-2-хлор-α-[[[4-етинілфеніл)аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропіонату, α-[[[4-етинілфеніл)аміно]метиле́н]-2-хлор-β-оксо-N-пропілбензолпропанаміду й γ-аміномасляної кислоти на зв'язування 5нМ [<sup>3</sup>H]мусцимолу в корі головного мозку щурів.

Фіг.4: Вплив дози лореклезолу в присутності й при відсутності 300нМ етил-2-хлор-α-[[[4-етинілфеніл)аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропіонату на зв'язування 0,2нМ [<sup>3</sup>H]флунітразепаму в корі головного мозку щурів.

Фіг. 5: Вплив дози пентобарбіталу в присутності й при відсутності 300 нМ етил-2-хлор-α-[[[4-етинілфеніл)аміно]метиле́н]-Р-оксобензолпропіонату на зв'язування 0,2 нМ [<sup>3</sup>H]флунітразепаму в корі головного мозку щурів.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується заміщених єнамініонів, які описуються формулою I:



або їх фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, у якій:

R<sub>1</sub> вибраний із групи, яка включає арил, гетероарил, арилалкіл і R<sub>16</sub>R<sub>17</sub>N-, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

R<sub>2</sub> вибраний із групи, яка включає водень і незаміщений або заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл;

R<sub>3</sub> вибраний із групи, яка включає фтор, хлор, бром, йод, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, нітрогрупу, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, пергалогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл і незаміщений або заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл;

кожний R<sub>4</sub> незалежно вибраний із групи, яка включає галоген, нітрогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилалкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл і гетероциклоалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або в якій R<sub>3</sub> і сусідній R<sub>4</sub> спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5- або 6-членне циклоалکیلне, арильне або гетероарильне кільце;

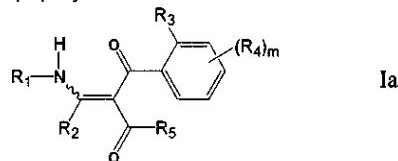
R<sub>5</sub> вибраний із групи, яка включає C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіламіногрупу, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкіламіногрупу й арил, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> кожний незалежно означає C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкіл, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або R<sub>16</sub> і

R<sub>17</sub> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене 4-, 5- або 6-членне кільце; і

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; за умови, що, якщо R<sub>5</sub> означає -OEt, то R<sub>4</sub> не означає галоген, і сполука формули I не є сполуками етил-α-[[[бензил)амінометиле́н]-2-хлор-β-оксобензолпропіонату і 1-(2,4-дихлор-5-фторфеніл)-2-[[[2,4-дифторфеніл)аміно]метиле́н]-1,3-пентандіоном.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується заміщених єнамініонів, які описуються формулою Ia:



або до їх фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, у якій:

R<sub>1</sub> вибраний із групи, яка включає арил, гетероарил, арилалкіл і R<sub>16</sub>R<sub>17</sub>N-, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

R<sub>2</sub> вибраний із групи, яка включає водень і незаміщений або заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл;

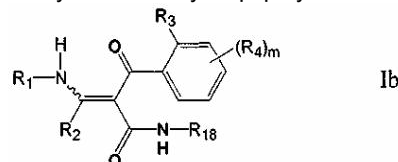
R<sub>3</sub> вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, пергалогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною; кожний R<sub>4</sub> незалежно вибраний із групи, яка включає галоген, нітрогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилалкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл і гетероциклоалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або в якій R<sub>3</sub> і сусідній R<sub>4</sub> спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5- або 6-членне циклоалکیلне, арильне або гетероарильне кільце;

R<sub>5</sub> вибраний із групи, яка включає C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, CH<sub>3</sub>O-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіламіногрупу, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкіламіногрупу й арил, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> кожний незалежно означає C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкіл, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене 4-, 5- або 6-членне кільце; і

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4. У переважному варіанті вказаної вище сполуки формули Ia сполука є сполукою, у якій R<sub>5</sub> не означає CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули Ib:



або до їх фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, у якій:

$R_1$  вибраний із групи, яка включає арил, гетероарил, арилалкіл і  $R_{16}R_{17}N$ -, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

$R_2$  вибраний із групи, яка включає водень і незаміщений або заміщений  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл;

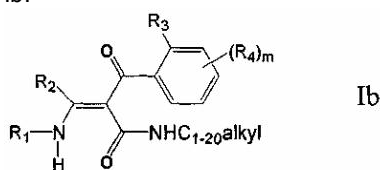
$R_3$  вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галоген $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, пергалоген  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу,  $C_1$ - $C_{20}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил,  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною;

кожний  $R_4$  незалежно вибраний із групи, яка включає водень, галоген, нітрогрупу, галоген $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, пергалоген $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу,  $C_1$ - $C_{20}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил,  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною, або в якій  $R_3$  і сусідній  $R_4$  спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5- або 6-членне циклоалکیلне, арильне або гетероарильне кільце;  $R_{16}$  і  $R_{17}$  кожний незалежно означає  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або  $R_{16}$  і  $R_{17}$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене 4-, 5- або 6-членне кільце; і

$R_{18}$  вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, арилалкіл і гетероциклоалкіл; і

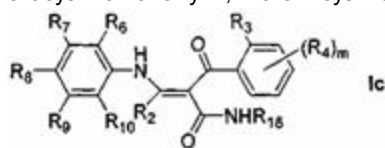
$m$  дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

В іншому варіанті здійснення сполуки формули I, якщо  $R_5$  означає  $C_1$ - $C_{10}$ алкіламіногрупу, то стереохімічна конфігурація енамінону така, що  $-NHR_i$  знаходиться в син-положенні по відношенню до групи  $-COR_5$ , як це показано нижче у формулі Ib.



В іншому варіанті здійснення сполуки формули Ib група  $-NHC_1$ - $C_{20}$ алкіл вибраний із групи, яка включає  $-NHC_2$ - $C_{10}$ алкіл. В іншому варіанті здійснення група  $C_2$ - $C_{10}$ алкіл означає ізопропіл, пропіл, втор-бутил, трет-бутил, 2-метил-1-бутил або 3-метил-1-бутил.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки, яка описується формулою Ic:



або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, у якій:

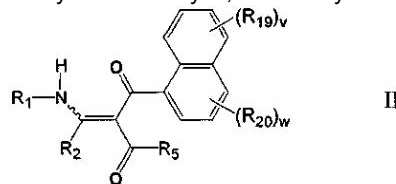
$R_2$  вибраний із групи, яка включає водень, метил і етил;

$R_3$  вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галоген $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, пергалоген $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу,  $C_1$ - $C_{20}$ аліші,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил,  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною; кожний  $R_4$  незалежно вибраний із групи, яка включає водень, галоген, нітрогрупу, галоген $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, пергалоген $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу,  $C_1$ - $C_{20}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил,  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною, або в якій  $R_3$  і сусідній  $R_4$  спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5- або 6-членне циклоалکیلне, арильне або гетероарильне кільце;

$R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  і  $R_{10}$  всі незалежно вибрані із групи, яка включає водень, галоген,  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл,  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксигрупу, арилалкіл, циклоалкіл, арил $C_1$ - $C_{10}$ алкіл і гетероарил $C_1$ - $C_{10}$ алкіл; або  $R_6$  і  $R_7$ , або  $R_7$  і  $R_8$ , або  $R_8$  і  $R_9$ , або  $R_9$  і  $R_{10}$ , узяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене конденсоване 5- або 6-членне насичене, частково ненасичене кільце, арильне або гетероарильне;

$R_{18}$  вибраний із групи, яка включає  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, арилалкіл і гетероциклоалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним; і  $m$  дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки, яка описується формулою II:



або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, у якій:

$R_1$  вибраний із групи, яка включає арил, гетероарил, арилалкіл і  $R_{16}R_{17}N$ -, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

$R_2$  вибраний із групи, яка включає водень і незаміщений або заміщений  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл;

$R_5$  вибраний із групи, яка включає  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл,  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксигрупу,  $-NH_2$ ,  $C_1$ - $C_{10}$ алкіламіногрупу, ди( $C_1$ - $C_{10}$ )алкіламіногрупу й арил, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

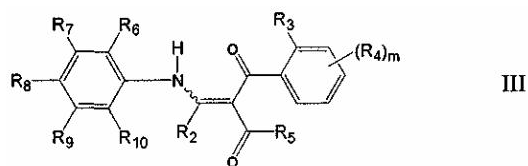
$R_{16}$  і  $R_{17}$  кожний незалежно означає  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкіл, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або  $R_{16}$  і  $R_{17}$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене 4-, 5- або 6-членне кільце;

$R_{19}$  і  $R_{20}$  всі незалежно вибрані із групи, яка включає галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, гало-

ген(С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>)алкіл, пергалоген(С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>)алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, арил(С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>)алкіл, циклоалкіл(С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>)алкіл, гідрокси(С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>)алкіл, аміно(С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>)алкіл, алкокси(С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>)алкіл, аміногрупу, гідроксигрупу, тіогрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкоксигрупу й С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкілтіогрупу; і

у і w все незалежно рівні 0, 1, 2 або 3.

У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки, яка описується формулою III:



або її фармацевтично прийнятної солі, пролінів або сольвату, у якій:

R<sub>2</sub> вибраний із групи, яка включає водень і незаміщений або заміщений С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл;

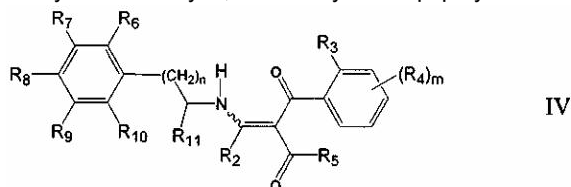
R<sub>3</sub> вибраний із групи, яка включає фтор, хлор, бром, йод, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкоксигрупу, нітрогрупу, галогенС<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, пергалогенС<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл і незаміщений або заміщений С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл;

кожний R<sub>4</sub> незалежно вибраний із групи, яка включає галоген, нітрогрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, С<sub>2</sub>-С<sub>10</sub>алкініл, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилалкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл і гетероциклоалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або в якій R<sub>3</sub> і сусідній R<sub>4</sub> спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5- або 6-членне циклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце;

R<sub>5</sub> вибраний із групи, яка включає С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкоксигрупу, -NH<sub>2</sub>, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіламіногрупу, ди(С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>)алкіламіногрупу й арил, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> і R<sub>10</sub> всі незалежно вибрані із групи, яка включає водень, галоген, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, С<sub>2</sub>-С<sub>10</sub>алкініл, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилалкіл, циклоалкіл, арилС<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл і гетероарилС<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл; або R<sub>6</sub> і R<sub>7</sub>, або R<sub>7</sub> і R<sub>8</sub>, або R<sub>8</sub> і R<sub>9</sub>, або R<sub>9</sub> і R<sub>10</sub>, узяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене конденсоване 5- або 6-членне насичене, частково ненасичене кільце, арильне або гетероарильне; і m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки, яка описується формулою IV:



або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, у якій:

R<sub>2</sub> вибраний із групи, яка включає водень і незаміщений або заміщений С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл;

R<sub>3</sub> вибраний із групи, яка включає фтор, хлор, бром, йод, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкоксигрупу, нітрогрупу, галогенС<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, пергалогенС<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл і незаміщений або заміщений С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл;

кожний R<sub>4</sub> незалежно вибраний із групи, яка включає галоген, нітрогрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, С<sub>2</sub>-

С<sub>10</sub>алкініл, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилалкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл і гетероциклоалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або

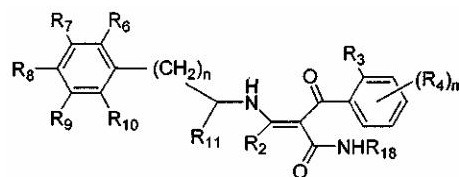
в якій R<sub>3</sub> і сусідній R<sub>4</sub> спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5- або 6-членне циклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце;

R<sub>5</sub> вибраний із групи, яка включає С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкоксигрупу, -NH<sub>2</sub>, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіламіногрупу, ди(С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>)алкіламіногрупу й арил, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> і R<sub>10</sub> всі незалежно вибрані із групи, яка включає водень, галоген, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, С<sub>2</sub>-С<sub>10</sub>алкініл, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилалкіл, циклоалкіл, арилС<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл і гетероарилС<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл; або R<sub>6</sub> і R<sub>7</sub>, або R<sub>7</sub> і R<sub>8</sub>, або R<sub>8</sub> і R<sub>9</sub>, або R<sub>9</sub> і R<sub>10</sub>, узяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене конденсоване 5- або 6-членне насичене, частково ненасичене кільце, арильне або гетероарильне;

R<sub>11</sub> означає водень або означає незаміщений або заміщений С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл; n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і p дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5.

У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки, яка описується формулою IVa:



або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, у якій:

R<sub>2</sub> вибраний із групи, яка включає водень, метил і етил;

R<sub>3</sub> вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галогенС<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, пергалогенС<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>20</sub>алкіл, С<sub>2</sub>-С<sub>10</sub>алкеніл, С<sub>2</sub>-С<sub>10</sub>алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною; кожний R<sub>4</sub> незалежно вибраний із групи, яка включає галоген, нітрогрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, С<sub>2</sub>-С<sub>10</sub>алкініл, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилалкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл і гетероциклоалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або в якій R<sub>3</sub> і сусідній R<sub>4</sub> спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5- або 6-членне циклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце;

R<sub>5</sub> вибраний із групи, яка включає С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкоксигрупу, -NH<sub>2</sub>, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіламіногрупу, ди(С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>)алкіламіногрупу й арил, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

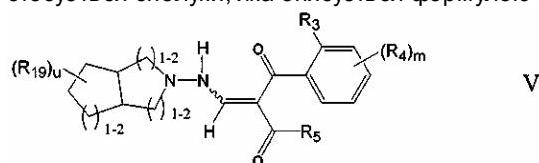
R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> і R<sub>10</sub> всі незалежно вибрані із групи, яка включає водень, галоген, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл, С<sub>2</sub>-С<sub>10</sub>алкініл, С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилалкіл, циклоалкіл, арилС<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл і гетероарилС<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкіл; або R<sub>6</sub> і R<sub>7</sub>, або R<sub>7</sub> і R<sub>8</sub>, або R<sub>8</sub> і R<sub>9</sub>, або R<sub>9</sub> і R<sub>10</sub>, узяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене кон-

денсоване 5- або 6-членне насичене, частково ненасичене кільце, арильне або гетероарильне;

R<sub>11</sub> означає водень або означає незаміщений або заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл;

R<sub>18</sub> вибраний із групи, яка включає C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, арилалкіл і гетероциклоалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним; i m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; i n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки, яка описується формулою V:



або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, у якій:

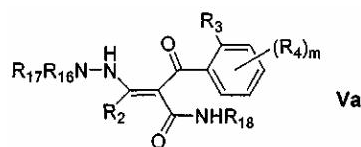
R<sub>3</sub> вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, пергалогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною;

кожний R<sub>4</sub> незалежно вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, пергалогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною, або в якій R<sub>3</sub> і сусідній R<sub>4</sub> спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5- або 6-членне циклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце;

R<sub>5</sub> вибраний із групи, яка включає алкіл, алкоксигрупу, аміногрупу, алкіламіногрупу, діалкіламіногрупу й арил, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

кожний R<sub>19</sub> незалежно вибраний із групи, яка включає галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилалкіл і циклоалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним; m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; i u дорівнює 0, 1 або 2.

У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки, яка описується формулою Va:



або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, у якій:

R<sub>2</sub> вибраний із групи, яка включає водень і незаміщений або заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл;

R<sub>3</sub> вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, пергалогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл,

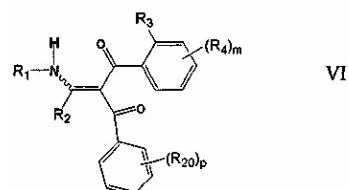
циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною;

кожний R<sub>4</sub> незалежно вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, пергалогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною, або в якій R<sub>3</sub> і сусідній R<sub>4</sub> спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5- або 6-членне циклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце;

R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> кожний незалежно означає C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкіл, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене 4-, 5- або 6-членне кільце;

R<sub>18</sub> вибраний із групи, яка включає C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, арилалкіл і гетероциклоалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним; i m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки, яка описується формулою VI:



або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, у якій:

R<sub>1</sub> вибраний із групи, яка включає арил, гетероарил, арилалкіл і R<sub>16</sub>R<sub>17</sub>N-, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

R<sub>2</sub> вибраний із групи, яка включає водень і незаміщений або заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл;

R<sub>3</sub> вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, пергалогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною;

кожний R<sub>4</sub> незалежно вибраний із групи, яка включає галоген, нітрогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилалкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл і гетероциклоалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або в якій R<sub>3</sub> і сусідній R<sub>4</sub> спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5- або 6-членне циклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце;

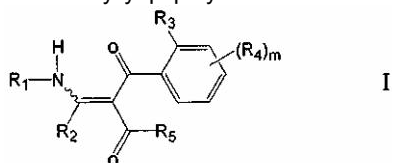
R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> кожний незалежно означає C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкіл, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або R<sub>16</sub> і

R<sub>17</sub> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене 4-, 5- або 6-членне кільце; і

кожний R<sub>20</sub> незалежно вибраний із групи, яка включає галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкіл, пергалоген(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкіл, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, арил(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкіл, алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкіл, аміногрупу, гідроксигрупу, тіогрупу й C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, і m і p все незалежно рівні 0, 1, 2, 3 або 4.

В одному варіанті вказаної вище сполуки R<sub>8</sub> вибраний із групи, яка включає C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, галоген і C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу; і R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> і R<sub>10</sub> означають водень. В іншому варіанті вказаної вище сполуки R<sub>3</sub> вибраний із групи, яка включає метил, трифторметил і хлор; і m дорівнює 0.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка включає сполуку формули I:



або її фармацевтично прийнятну сіль, проліки або сольват, у якій:

R<sub>1</sub> вибраний із групи, яка включає арил, гетероарил, арилалкіл і R<sub>16</sub>R<sub>17</sub>N-, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

R<sub>2</sub> вибраний із групи, яка включає водень і незаміщений або заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл;

R<sub>3</sub> вибраний із групи, яка включає фтор, хлор, бром, йод, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, нітрогрупу, галоген C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, пергалоген C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл і незаміщений або заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл;

кожний R<sub>4</sub> незалежно вибраний із групи, яка включає галоген, нітрогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилалкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл і гетероциклоалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або в якій R<sub>3</sub> і сусідній R<sub>4</sub> спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5- або 6-членне циклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце;

R<sub>5</sub> вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіламіногрупу, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкіламіногрупу й арил;

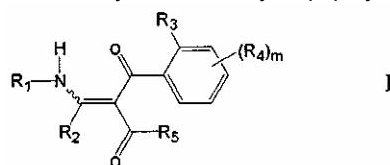
R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> кожний незалежно означає C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкіл, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене 4-, 5- або 6-членне кільце; і m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; за умови, що, якщо R<sub>5</sub> означає -OEt, то R<sub>4</sub> не означає галоген, і сполука формули I не є сполуками етил-α-[(бензил)амінометил]-2-хлор-β-оксобензолпропіонатом і 1-(2,4-дихлор-5-фторфеніл)-2-[[[(2,4-дифторфеніл)амінометил]-1,3-пентандіон]м] і фармацевтично прийнятний носій, вибраний із групи, яка включає інертні наповнювачі й допоміжні речовини.

Даний винахід також стосується вказаних вище сполук, коли ці сполуки містяться у вигляді од-

ного стереоізомеру або суміші стереоізомерів і їх фармацевтично прийнятних солей. Крім того, даний винахід стосується фармацевтичних композицій вказаних вище сполук, коли композиції приготувані для перорального введення, парентерального, внутрішньовенного, черезшкірного, сублінгвального, внутрішньом'язового, ректального, назального, очного або підшкірного введення.

У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка включає кожну із вказаних вище сполук і фармацевтично прийнятний носій, вибраний із групи, яка включає інертні наповнювачі й допоміжні речовини.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування розладів ЦНС, на які впливає модуляція комплексу рецептора ГАМК<sub>A</sub>, який включає введення пацієнтові, який потребує такого лікування, сполуки формули I:



або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, у якій всі змінні є такими, як визначено вище. В одному варіанті здійснення вказаного вище способу розладом ЦНС є тривожний розлад. В іншому варіанті здійснення розладом ЦНС є судороги. В іншому варіанті здійснення розладом ЦНС є інсомнія. У ще одному варіанті здійснення розладом ЦНС є великий депресивний або біполярний розлад. У ще одному варіанті здійснення розладом ЦНС є гострий або хронічний біль. В іншому варіанті здійснення розладом ЦНС є неврози. У переважному варіанті здійснення розладом ЦНС є судороги, викликані синдромом скасування наркотиків. У ще одному переважному варіанті здійснення розладом ЦНС є фобія. В іншому варіанті здійснення вказаного вище способу розладом ЦНС є панічний розлад.

В одному варіанті здійснення вказаного вище способу розладом ЦНС є генералізований тривожний розлад. В іншому варіанті здійснення розладом ЦНС є obsесивно-компульсивний розлад. У ще одному варіанті здійснення розладом ЦНС є посттравматичний й гострий стресовий розлад. В іншому варіанті здійснення розладом ЦНС є мігрень. У переважному варіанті здійснення способу розладом ЦНС є біполярний маніакальний розлад; або розлад пізнавальної здатності. У переважному варіанті здійснення вказаного вище способу розладом ЦНС вибраний із групи, яка включає тривожні й зв'язані зі стресом розлади, депресію й інші афективні розлади, епілепсію й інші розлади, які супроводжуються судорогами, інсомнією й зв'язані з нею розлади сну, гострий і хронічний біль і кашель.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування розладів, зв'язаних з навчанням і пам'яттю, включає стадії введення пацієнтові, який потребує такого лікування, сполуки формули I, наведеної вище. В одному варіанті

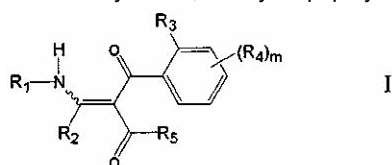


здійснення способу розлад, зв'язаний з навчанням і пам'яттю, вибраний із групи, яка включає слабке порушення пізнавальної здатності, вікове ослаблення пізнавальної здатності, старече слабоумство, хворобу Альцгеймера, порушення сну, які включають скорочення періодів неспання. В іншому варіанті здійснення порушення сну, що включає скорочення періодів неспання, вибрано із групи, яка включає нарколепсію й ідіопатичну гіперсомнію. Ще один варіант здійснення стосується способу, у якому сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль впливають шляхом зв'язування із сайтом, які не є сайтом, що зв'язує [<sup>3</sup>H]-флунітрозепам, барбітурати, лореклезол, [<sup>3</sup>H]-мусцимол або 3 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -прегнандіол, тим самим змінюючи проникність для хлорид-іона за допомогою комплексу рецептора ГАМК<sub>A</sub> терапевтично сприятливим чином. У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування розладів ЦНС, на які впливає модуляція комплексу рецептора ГАМК<sub>A</sub>, який включає введення пацієнтові, який потребує такого лікування, сполуки формули I.

Модулятори нікотинного ацетилхолінового рецептора  $\alpha 7$ :

Даний винахід також стосується застосування деяких заміщених єнаміонів, що описуються формулами I-VI, які діють, як нові модулятори нікотинних ацетилхолінових рецепторів  $\alpha 7$  (nAChR). Даний винахід стосується лікування розладів, які реагують на посилення впливу ацетилхоліну на  $\alpha 7$  nAChR у ссавців, шляхом введення ефективної кількості сполуки I-VI, описаної в даному винаході. Сполуки, запропоновані в даному винаході, є лігандами  $\alpha 7$  nAChR і тому застосовні для лікування й/або попередження різних розладів центральної нервової системи. Такі розлади включають нейродегенеративні захворювання, різні типи старечого слабоумства й шизофренію. В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується застосування сполук формул I-VI як підсилювачів потоку одновалентних і двовалентних катіонів, що полегшується впливом ацетилхоліну, опосередкованого за допомогою  $\alpha 7$  nAChR. Об'єктом даного винаходу також є фармацевтична композиція, застосовна для лікування розладів, які реагують на посилення потоку одновалентних і двовалентних катіонів, що полегшується впливом ацетилхоліну, за допомогою nAChR, яка містить ефективну кількість сполуки формул I-VI у суміші з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних носіїв або розріджувачів.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування розладів ЦНС, на які впливає модуляція комплексу рецептора ГАМК<sub>A</sub>, який включає введення пацієнтові, який потребує такого лікування, сполуки формули I:



або їх фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольвату, у якій:

R<sub>1</sub> вибраний із групи, яка включає арил, гетероарил, арилалкіл і R<sub>16</sub>R<sub>17</sub>N-, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним;

R<sub>2</sub> вибраний із групи, яка включає водень і незаміщений або заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл;

R<sub>3</sub> вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, пергалогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною;

кожний R<sub>4</sub> незалежно вибраний із групи, яка включає водень, галоген, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, пергалогенC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, аміногрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, гідроксигрупу, тіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, карбонільну групу, сульфонільну групу, сульфінільну групу, іміногрупу, кожна з яких є незаміщеною або заміщеною, або в якій R<sub>3</sub> і сусідній R<sub>4</sub> спільно утворюють конденсоване незаміщене або заміщене 5- або 6-членне циклоалکیلне, арилне або гетероарильне кільце;

R<sub>5</sub> вибраний із групи, яка включає необов'язково заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіламіногрупу, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкіламіногрупу й арил;

R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> кожний незалежно означає C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкіл, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, або R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють незаміщене або заміщене 4-, 5- або 6-членне кільце; і m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування нейродегенеративних розладів, який включає введення пацієнтові, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формул I-VI. У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування різних типів старечого слабоумства, який включає введення пацієнтові, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формул I-VI. В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування шизофренії, який включає введення пацієнтові, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формул I-VI. У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування порушень пізнавальної здатності, який включає введення пацієнтові, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формул I-VI. В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування розладів, зв'язаних з навчанням і пам'яттю, таких як слабке порушення пізнавальної здатності, вікове ослаблення пізнавальної здатності, старече слабоумство, хвороба Альцгеймера, шляхом інгібування проникності для одно- і двовалентного катіона за допомогою сайту, який опосередковує вплив сполук вказаних вище формул I-VI.

Сполуки формул I-VI включають:

етил-2-хлор-β-оксо-α-[[[4-(1,2,3,4-тетрагідронафтил-1-аміно)феніл]аміно]-метилен]бензолпропіонат;  
 етил-2-хлор-5-нітро-β-оксо-α-[[[4-(1,2,3,4-тетрагідронафтил-1-аміно)-феніл]аміно]метилен]бензолпропіонат;  
 етил-2-хлор-α-[(циклогексиламіно)метилен]-β-оксобензолпропіонат;  
 етил-2-хлор-α-[(4-йодфеніл)амінометилен]-β-оксобензолпропіонат;  
 етил-α-[(4-бромфеніл)амінометилен]-2-хлор-β-оксобензолпропіонат;  
 етил-2-хлор-α-[(4-метоксифеніл)амінометилен]-β-оксобензолпропіонат;  
 етил-2-хлор-α-[(3-хлор-4-фторфеніл)амінометилен]-β-оксобензолпропіонат;  
 етил-2-хлор-α-[(4-фторфеніл)амінометилен]-β-оксобензолпропіонат;  
 етил-α-[(4-йодфеніл)амінометилен]-β-оксо-1-нафталінпропіонат;  
 етил-α-[(4-фторфеніл)амінометилен]-β-оксо-1-нафталінпропіонат;  
 етил-α-[(бензил)амінометилен]-β-оксо-1-нафталінпропіонат;  
 етил-β-оксо-α-[(2-фенілетил)амінометилен]-1-нафталінпропіонат;  
 етил-β-оксо-α-[(3-фенілпропіл)амінометилен]-1-нафталінпропіонат;  
 етил-β-оксо-α-[(4-фенілбутил)амінометилен]-1-нафталінпропіонат;  
 етил-2-хлор-α-[(3-фенілпропіл)амінометилен]-β-оксобензолпропіонат;  
 етил-2-хлор-α-[(3,3-дифенілпропіл)амінометилен]-β-оксобензолпропіонат;  
 етил-2-хлор-β-оксо-α-[(4-фенілбутил)амінометилен]-бензолпропіонат;  
 етил-2-бром-α-[(4-фторфеніл)амінометилен]-β-оксобензолпропіонат;  
 етил-α-[(4-фторфеніл)амінометилен]-2-нітро-β-оксобензолпропіонат;  
 етил-α-[(4-фторфеніл)амінометилен]-2-метил-β-оксобензолпропіонат;  
 етил-2-метил-β-оксо-α-[(4-фенілбутил)амінометилен]-бензолпропіонат;  
 етил-2-нітро-β-оксо-α-[(4-фенілбутил)амінометилен]-бензолпропіонат;  
 етил-2-етокси-β-оксо-α-[(4-фенілбутил)амінометилен]-бензолпропіонат;  
 метил-2-хлор-α-[(4-йодфеніл)амінометилен]-β-оксобензолпропіонат;  
 етил-α-[(4-йодфеніл)амінометилен]-β-оксо-2-трифторметилбензолпропіонат;  
 етил-α-[(4-йодфеніл)амінометилен]-2-метил-β-оксобензолпропіонат;  
 етил-α-[(4-метоксифеніл)амінометилен]-β-оксо-2-трифторметилбензолпропіонат;  
 етил-2-бром-α-[(4-йодфеніл)амінометилен]-β-оксобензолпропіонат;  
 етил-2-хлор-α-[(4-метилфеніл)амінометилен]-β-оксобензолпропіонат;

етил-α-[(4-бутилфеніл)амінометилен]-2-хлор-β-оксобензолпропіонат;  
 етил-2-хлор-α-[(4-ізопропілфеніл)амінометилен]-β-оксобензолпропіонат;  
 етил-2-бром-α-[(4-йодфеніл)амінометилен]-β-оксобензолпропіонат;  
 2-хлор-α-[[[4-ціанфеніл]аміно]метилен]-N-етил-β-оксобензолпропанамід;  
 2-хлор-N-етил-α-[[[4-йодфеніл]аміно]метилен]-β-оксобензолпропанамід;  
 2-хлор-α-[[[4-йодфеніл]аміно]метилен]-β-оксо-N-(2-пропіл)-бензолпропанамід;  
 2-хлор-α-[[[4-етинілфеніл]аміно]метилен]-β-оксо-N-пропілбензолпропанамід;  
 α-[[[4-етинілфеніл]аміно]метилен]-2-метил-β-оксо-N-пропілбензолпропанамід;  
 α-[[[4-ціанфеніл]аміно]метилен]-2-метил-β-оксо-N-пропілбензолпропанамід;  
 α-[[[4-етинілфеніл]аміно]метилен]-2-метил-β-оксо-N-(2-пропіл)-бензолпропанамід;  
 2-хлор-α-[[[4-ціанфеніл]аміно]метилен]-β-оксо-N-пропілбензолпропанамід;  
 етил-α-[(4-йодфеніл)амінометилен]-2-метил-β-оксобензолпропіонат;  
 2-хлор-N-етил-α-[(ізоксазоліл-3-аміно)метилен]-β-оксобензолпропанамід;  
 α-[(4-етинілфеніл)амінометилен]-β-оксо-N-пропіл-1-нафталінпропанамід;  
 2-хлор-α-[(ізоксазоліл-3-аміно)метилен]-β-оксо-N-пропілбензолпропанамід;  
 2-хлор-N-етил-β-оксо-α-[(1,2,4-триазоліл-4-аміно)метилен]бензолпропанамід;  
 етил-α-[(4-етинілфеніл)амінометилен]-2-фтор-β-оксобензолпропіонат;  
 α-[(4-етинілфеніл)амінометилен]-β-оксо-N-пропіл-1-нафталінпропанамід; і  
 2-хлор-N-етил-β-оксо-α-[(піразиніл)аміно]-бензолпропанамід.

Для застосування в медицині солі сполук формул I-VI повинні бути фармацевтично прийнятними солями. Однак для одержання сполук, запропонованих у даному винаході, або їх фармацевтично прийнятних солей можна використувати інші солі. Підходящі фармацевтично прийнятні солі сполук, запропонованих у даному винаході, включають молекулярні солі з кислотами, які, наприклад, можна одержати змішуванням розчину сполуки, запропонованої в даному винаході, з розчином фармацевтично прийнятої кислоти, такої як хлористоводнева кислота, сірчана кислота, метансульфонова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, янтарна кислота, оцтова кислота, бензойна кислота, щавлева кислота, лимонна кислота, виннокам'яна кислота або фосфорна кислота. Крім того, якщо сполуки, запропоновані в даному винаході, містять кислотну групу, то їх підходящі фармацевтично прийнятні солі можуть включати солі лужних металів, наприклад, солі натрію або калію; солі лужноземельних металів, наприклад, солі кальцію або магнію; і солі, утворені з підходящими органічними лігандами, наприклад, четвертинні амонієві солі. Стандартні мето-

дики одержання фармацевтично прийнятих солей і їх композицій добре відомі в даній галузі техніки й описані в різних публікаціях, включаючи, наприклад, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", A. Gennaro, ed., 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

Даний винахід включає у свій обсяг проліки сполук формул I-VI, наведених вище. Звичайно такі проліки є похідними сполук формул I-VI, що містять функціональні групи, які *in vivo* легко перетворюються в необхідну сполуку формул I-VI. Звичайні методи вибору й одержання підходящих похідних проліків описані, наприклад, у публікації Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Якщо сполуки, запропоновані в даному винаході, містять принаймні один асиметричний центр, то вони можуть існувати у вигляді енантіомерів. Якщо сполуки, запропоновані в даному винаході, містять два або більшу кількість асиметричних центрів, то вони додатково можуть існувати у вигляді діастереоізомерів. Слід розуміти, що всі такі ізомери і їх суміші в будь-яких співвідношеннях входять в обсяг даного винаходу.

"Захворювання" означає будь-який патологічний стан тварини або будь-який патологічний стан тварини, який може бути викликаний медикаментозним лікуванням. Приклади захворювання, викликаного лікуванням, включають, наприклад, побічні ефекти, які можуть бути викликані лікуванням.

"Галоген" означає фтор, бром, хлор або йод. Застосовні галогени включають фтор, бром, хлор або йод.

"Алкіл" означає лінійний або розгалужений, насичений аліфатичний радикал, який містить вказану кількість атомів вуглецю. Алкільна група може містити гетероатом, такий як кисень, азот або сірку, включений у ланцюг алкільної групи. Застосовні алкільні групи включають  $C_1$ - $C_{10}$ алкільні групи, які мають лінійний і розгалужений ланцюгом. В одному варіанті здійснення алкільна група, запропонована в даному винаході, включає  $C_1$ - $C_{20}$ алкільні групи. Типові  $C_5$ - $C_{20}$ алкільні групи включають н-пентильну, н-гексильну, н-гептильну, н-октільну, н-нонільну, н-децильну, н-ундецильну, н-додєцильну, н-тридєцильну, н-тетрадєцильну, н-пентадєцильну, н-гексадєцильну, н-гептадєцильну, н-октадєцильну, н-нонадєцильну й ейкозанільну групи. Алкільна група також може міститися в іншій групі, такий як "арилалкільна" група, така як бензильна група. Див. нижче.

"Арильна" група може являти собою моноциклічну, біциклічну або поліциклічну кільцеву систему, у якій кожне кільце є ароматичним, або при конденсації або зв'язуванні з одним або більшою кількістю кілець утворює поліциклічну кільцеву систему. Арильна група також може бути сконденсована з неароматичним кільцем. Арильне кільце також може містити гетероатом і тим самим утворити гетероарильне кільце. Застосовні арильні групи включають  $C_6$ - $C_{14}$ арил, переважно  $C_6$ - $C_{10}$ арил. Типові  $C_6$ - $C_{14}$ арильні групи включають фенільну, нафтильну, антраценільну, інденільну й бифенільну групи.

"Арилалкільна" група включає кожну із вказаних вище  $C_1$ - $C_{20}$ алкільних груп, заміщену будь-якою із вказаних вище  $C_6$ - $C_{10}$ арильних груп. Аналогічним чином, заміщений  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл також може бути арилалкільною групою (або гетероарилалкільною групою й т.п.), якщо  $C_1$ - $C_{10}$ алкільна група заміщена арильною групою. Застосовні арилалкільні групи включають бензил, фенетил і фенілпропіл. Якщо міститься комбінована група, така як арилалкільна група, то вона приєднана до іншої частини молекули за допомогою останньої із вказаних груп. Наприклад, "арил $C_1$ - $C_{10}$ алкільна" група, така як бензильна група, наприклад, приєднана так, що в даному винаході вона являє собою арил $C_1$ - $C_{10}$ алкіл- або бензил-.

Застосовні циклоалкілалкільні групи включають вказані вище  $C_1$ - $C_{20}$ алкільні групи, заміщені будь-якою із вказаних вище циклоалкільних груп. Циклоалкільна група також може містити один або більшу кількість гетероатомів у циклічній групі. Приклади застосовних циклоалкільних груп включають циклогексилметильну й циклопропілметильну групи.

Застосовні галогенметильні групи включають  $C_1$ - $C_{20}$ алкільні групи, заміщені одним або більшою кількістю атомів фтору, хлору, броду або йоду, включаючи фторметильну, дифторметильну, трифторметильну й 1,1-дифторетильну групи. Пергалогеналкільні групи включають, наприклад, трифторметильну й пентафторетильну групи.

Застосовні гідроксіалкільні групи включають  $C_1$ - $C_{20}$ алкільні групи, заміщені гідроксигрупою, включаючи гідроксиметильну, 1- і 2-гідроксіетильні й 1-гідроксипропілну групи.

Застосовні алкоксигрупи включають кисень, заміщений однією з  $C_1$ - $C_{20}$ алкільних груп, описаних вище. Приклади таких алкоксигруп включають метокси-, етокси-, пропокси-, бутоксигрупи й т.п.

Застосовні алкілтіогрупи включають сірку, заміщену однією з  $C_1$ - $C_{20}$ алкільних груп, описаних вище, включаючи, наприклад, тіометильну, тіобутильну, децил- і гексадецилтіогрупи.

"Аміногрупа" означає  $-NH_2$ . Алкіл аміно- і діалкіл аміногрупи включають, наприклад, групи  $-NHR_{12}$  і  $-NR_{12}R_{13}$ , у яких кожний  $R_{12}$  і  $R_{13}$  є незалежно заміщеним або незаміщеним  $C_1$ - $C_{20}$ алкільними групами. Приклади таких груп включають  $-NHMe$ ,  $-NHEt$ ,  $-NH$ циклогексил,  $-NHCH_2$ фешл,  $-N(Me)_2$  і т.п. Застосовні діалкіламіноалкільні групи включають кожну із вказаних вище  $C_1$ - $C_{10}$ алкільних груп, кожна з яких є заміщеною або незаміщеною. Крім того, заміщені аміногрупи можуть включати, наприклад,  $-NHMe$ ,  $-NHEt$ ,  $-NH$ циклогексил,  $-N(Me)_2$  і т.п. і  $-NHCOMe$ ,  $-NHCOEt$ ,  $-NHCONHMe$  і т.п.

"Іміногрупа" означає групу  $-C(=N)-$ , яка може бути приєднана до іншого ліганду, такого як група  $-NR_aR_b$  або  $-OR_a$ , наприклад, з утворенням  $-C(=N)NR_aR_b$  або  $-C(=N)OR_a$  відповідно.

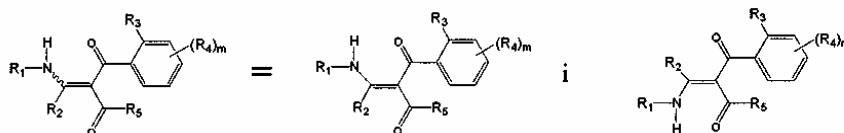
Застосовні алкілтіольні групи включають будь-яку із вказаних вище  $C_1$ - $C_{10}$ алкільних груп, заміщених групою  $-SH$ .

"Карбоніл" означає групу  $-C(O)-$ , яка може бути приєднана до іншого ліганду, такого як група  $-NR_aR_b$  або  $-OR_a$ , наприклад, з утворенням  $-C(=O)NR_aR_b$  або  $-C(=O)OR_a$  відповідно.

$C(O)NR_aR_b$  або  $-C(O)OR_a$  відповідно. Додаткові приклади карбонільних груп включають карбоксильну групу, альдегідну групу, галогенангідридну й кетонну. Карбоксил або карбоксигрупа означає  $-COOH$ .

"Гетероцикл" означає насичену або частково ненасичену 3- -7-членну моноциклічну або 7- -10-членну біциклічну кільцеву систему, яка складається з атомів вуглецю й 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із групи, яка включає O, N і S, у якій гетероатоми азоту й сірки необов'язково можуть бути окиснені, атом азоту необов'язково може бути кватернізований і які включають будь-яку біциклічну групу, у якій будь-яке із вказаних вище гетероциклічних кілець сконденсоване з бензольним кільцем, і в якій гетероциклічне кільце може бути заміщене за атомом вуглецю або азоту, якщо сполука, що утворюється, є стабільною. Приклади включають, але не обмежуються тільки ними, піролідин, піперидин, піперазин, морфолін, хінолін і 1,2,3,4-тетрагідрохінолін і т.п.

"Гетероарил" означає повністю ненасичену, наприклад, 5- і 6-членну моноциклічну або 9- і 10-членну біциклічну кільцеву систему, яка складається з атомів вуглецю й 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із групи, яка включає O, N і S, у якій гетероатоми азоту й сірки необов'язково можуть бути окиснені, атом азоту необов'язково може бути кватернізований і які включають будь-яку біциклічну групу, у якій будь-яке із вказаних вище гетероциклічних кілець сконденсоване з бензольним кільцем, і у якій гетероциклічне кільце може бути заміщене за атомом вуглецю або азоту, якщо сполука, що утворюється, є стабільною. Приклади включають, але не обмежуються тільки ними, тіофен, бензотіофен, імідазол, піридин, піримідин, хінолін, нафтиридин, пурин і т.п. Гетероарильні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними.



"Проліки" означає сполуку, яка *in vivo* може метаболітично перетворюватися в сполуку, запропоновану в даному винаході. Наприклад, проліків сполуки, запропонованої в даному винаході може мати або не мати біологічну активність як агоніст. Приклади проліків відомі в даній галузі техніки. Приклади проліків наведені в публікаціях T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; і Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обидві публікації включені в даний винахід як посилання. Проліки також можна вважати аналогами або похідними сполук, запропонованих у даному винаході.

Одержання сполук, запропонованих у даному винаході можна проводити за стандартними методами, відомими в галузі органічного синтезу. Реакції перетворення з використанням сполук, які

"Заміщена або незаміщена" означає, що група може містити тільки замісники, які є атомами водню (незаміщена), або може додатково містити один або більшу кількість замісників, що не є атомами водню (незаміщена), які не описані інакше. Наприклад, трет-бутильна група може бути прикладом пропільної групи, яка заміщена метильною групою. Приклади замісників включають, але не обмежуються тільки ними,  $(C_1-C_{10})$ алкіл,  $(C_2-C_{10})$ алкілен, амідну групу, аміногрупу, арил, карбамоїл, карбонільну групу, циклоалкіл, складноефірну групу, галоген, гетероарил, оксогрупу, гідроксигрупу або нітрогрупу, кожна з яких може бути незаміщеною або заміщеною, якщо це допускає валентність. Необов'язкові замісники груп  $R_1-R_{20}$  включають один або більшу кількість галогенів, ціаногруп, нітрогруп, галоген $(C_1-C_{20})$ алкілів, пергалоген $(C_1-C_{20})$ алкілів, арилів, циклоалкілів,  $C_1-C_{20}$ алкілів, арил $(C_1-C_{20})$ алкілів, циклоалкіл $(C_1-C_{20})$ алкілів, гідрокси $(C_1-C_{20})$ алкілів, аміно $(C_1-C_{20})$ алкілів, алкокси $(C_1-C_{20})$  алкілів, аміногруп, гідроксигруп, тіогруп, алкоксигруп і  $C_1-C_{20}$ алкілтіогруп, вказаних вище. В одному варіанті здійснення переважні необов'язкові замісники включають галоген,  $(C_1-C_6)$ алкіл, галоген $(C_1-C_6)$ алкіл, аміно $(C_1-C_6)$ алкіл,  $C_1-C_{20}$ алкоксигрупу й аміногрупу.

"Ізмери" означають будь-які сполуки, які мають однакові молекулярні формули, але які відрізняються за характером послідовності зв'язків або розташуванням атомів у просторі. Приклади таких включають, наприклад, E і Z ізомери щодо подвійних зв'язків, енантіомери й діастереоізомери. Мається на увазі, що сполуки, запропоновані в даному винаході, у яких зв'язок зображений хвилястою лінією, як це показано нижче, включають один ізомер і/або обидва ізомери щодо подвійних зв'язків.

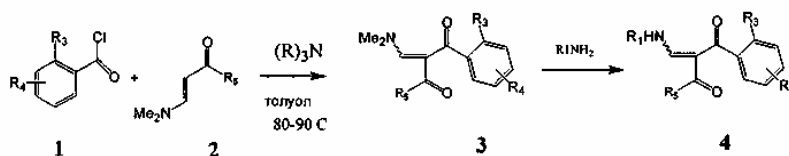
містять функціональні групи, можна проводити зі сполуками, функціональні групи яких можуть бути захищені. "Захищена" сполука або похідне означає похідне сполуки, у якому один або більша кількість реакційноздатних центрів або функціональних груп заблоковано захисними групами. Захищені похідні застосовні для одержання сполук, запропонованих у даному винаході, або вони самі можуть бути біологічно активними агентами. Прикладом публікації, що містить великий перелік підходящих захисних груп, є T.W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Синтез сполук формул II і III представлений на схемі 1. Сполуку 2, у якій  $R_5=OEt$ , продає фірма Acros. Сполуку 2, у якій  $R_5=OMe$ , можна одержати з диметиламіну й метилпропіонату за методикою Navarre-Vazquez et al. J. Org. Chem. 2002, 67(10), 3220. Відповідні амідни можна одержати так, як це

описано в публікаціях Nuvole, A. et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1989, 1007-1011 і Dabrowski,

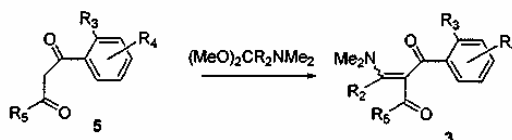
J. et al. Tetrahedron, 1976, 32, 1025-1029.

**Схема 1:**



Проміжний продукт 3 також можна одержати так, як це показано на схемі 2:

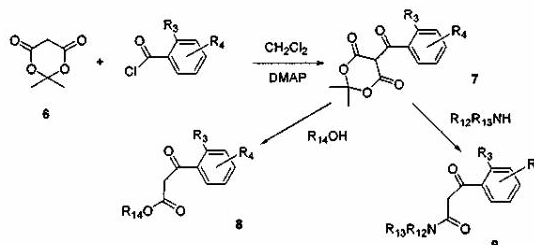
**Схема 2:**



У випадку  $R_5$  = алкіл сполуку 5 можна одержати так, як це описано в публікації Collins, J.L. et al., в US 6498174 або за методикою, описаною в публікаціях Atkins, R.J., et al. Organic Process Research & Development 1997, 1, 185-197 або Popic, et al. Synthesis 1991, 195-198. При  $R_5$  = алкоксигрупа сполуку 5 одержують за методикою, описаною в публікації Oikawa, Y. et al. J. Org. Chem. 1978, 43(10), 2087-2088. При  $R_5$ =NMe<sub>2</sub> сполуку 3 одержують із 2 ( $R_5$ =NMe<sub>2</sub>) методикою, описаною в публікації Grohe, K. патент U.S. 4699992. Сполуку 5

при  $R_5$  = аміногрупа або алкоксигрупа одержують так, як це показано на схемі 3, використовуючи як вихідну речовину кислоту Мельдрума (6), шляхом синтезу ацилпохідного кислоти Мельдрума (7): Yamamoto, Y. et al. Chem. Pharm. Bull. 1987, 35, 1860-70; за реакцією ацилпохідного кислоти Мельдрума з амінами: Andrews, I.P. et al. Tetrahedron Lett. 1995, 36(42), 7743-46; Pak, C.S. et al. Synthesis 1992, 1213-1214; Moya, P. et al. J. Org. Chem. 1998, 63, 8530-35.

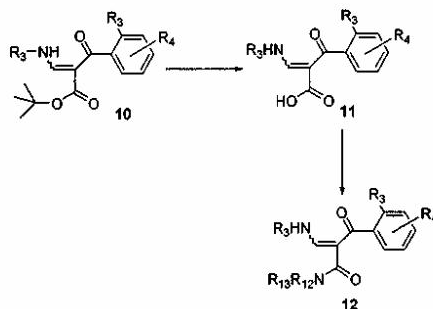
**Схема 3**



Аміди (12, схема 4) також можна одержати з відповідного трет-бутилового ефіру (10), отриманого так, як показано вище на схемі 3 ( $R_{14}OH$  = трет-бутанол). Реакція трет-бутилового ефіру із трифтороцтовою кислотою в присутності тіоанізо-

лу дає кислоту (11). Потім використовують стандартні методики утворення амідного зв'язку (із застосуванням ізобутилхлорформіату й триетиламіну; карбонілдіімідазолу, дициклогексилкарбодііміду й т.п. etc.).

**Схема 4**



#### Аналіз зв'язування in vitro 1

Аналіз зв'язування [ $^{35}$ S]ТБФТ (трет-бутилбіциклофосфотріонат). Кору головного мозку самців щурів Sprague-Dawley (масою 160-200г) витягали відразу ж після обезголовлення й препарували на льоді. Гомогенат Рг готували для аналізу зв'язування за описаною раніше методикою (Gee, Mol. Pharmacol. 30: 218-225, 1986.). Тканину гомогенізували в 0,32М сахарозі (J.T. Baker Chemical Co., Phillipsburg, NJ, USA) товкачиком, покритим тефлоном, а потім центрифугували при 1000g протягом 10хв. Надосадову рідину збирали й центрифугували при 9000g протягом 20хв. Отриману таблетку Р<sub>2</sub> повторно суспендували в охолоджену льодом 50мМ натрій-калій-фосфатному (J.T. Baker) буфері (pH 7,4), що містить 200мМ NaCl (J.T. Baker), і відразу ж використовували для аналізів зв'язування. [ $^{35}$ S]ТБФТ при концентрації 2нМ (86Ки/ммоль; New England Nuclear, Boston, MA, USA) інкубували з 100мкл гомогенату тканини (10% мас/об.) у присутності або при відсутності 5мкМ ГАМК<sub>A</sub> (Sigma Chem. Co., St. Louis, MO) і аліквоти по 5мкл досліджуваного лікарського засобу розчиняли в диметилсульфоксиді (Sigma Chem. Co.) (при всіх аналізах використовували <10мкл розчинника). При використанні концентрації (<1%) диметилсульфоксид не впливав на специфічне зв'язування [ $^{35}$ S]ТБФТ. Всі аналізовані суміші доводили до кінцевого об'єму, що дорівнює 1мл, за допомогою 50мМ натрій-калій-фосфатного буфера (pH 7,4), що містить 200мМ NaCl. Неспецифічне зв'язування визначали, як зв'язування в присутності 2мкМ ТБФТ (NEN, Boston, MA) і воно становило -30% від повного зв'язування. Аналізи завершували після 90-хвилинної інкубації в стаціонарному стані при 25°C шляхом швидкого фільтрування через скловоконні фільтри (no.32; Schleicher & Schuell, Keene, N.H.). Радіоактивність зв'язаної з фільтром речовини кількісно визначали за допомогою рідинної сцинтиляційної спектрофотометрії. Дані обробляли за допомогою нелінійного регресійного аналізу (GraphPad, Inc., San Diego, CA) і одержували значення IC<sub>50</sub> (концентрація, при якій відбувалося інгібування радіоліганду, що дорівнює половині максимального).

#### Електрофізіологічний аналіз 1:

Вагітних щурів Sprague-Dawley з ембріонами на 17-19 днях вагітності умертвляли шляхом перелому шийного відділу хребта. Ембріони витягали в асептичних умовах і поміщали в збалансований сольовий розчин Хенкса (CCPX, Gibco) при кімнатній температурі (18-22°). Гіпокамп вирізали й нарізали на шматочки (~2мм<sup>3</sup>) і переносили в розчин ферменту, що містить (у мМ): NaCl 116, KCl 5,4, NaHCO<sub>3</sub> 26, Na<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1, CaCl<sub>2</sub> 1,5, MgSO<sub>4</sub> 1, ЕДТК (етиленадіамінтетраоцтова кислота) 0,5, глюкоза 25, цистеїн 1 і папаїн 20Од/мл (Sigma) і протягом 1год інкубували при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, при 100% відносній вологості. Фрагменти тканини промивали в CCPX, що містить 1мг/мл бичачого сироваткового альбуміну (BSA) і 1мг/мл овомукоїд (обидва випускаються фірмою Sigma). Тканини переносили в ще 3-4мл цього розчину й обережно

розтирали в одноклітинну суспензію за допомогою оплавленої пастерівської піпетки. Одноклітинну суспензію нашаровували на 5мл CCPX, що містить 10мг/мл БСА й 10мг/мл овомукоїду й центрифугували при 100g протягом 10хв. Надосадову рідину відкидали й клітини повторно суспендували в 3-4мл мінімального підтримуючого середовища, яке не містить глутаміну (МПС, Gibco), до якого додавали інактивовану нагріванням фетальна теляча сироватка (5% об./об. Gibco), інактивовану нагріванням кінська сироватка (5% об./об. Gibco), стрептоміцин і пеніцилін (50мкг/мл і 5000 МО/мл відповідно), глутамін і глюкоза (кінцеві концентрації дорівнюють 2мМ і 20мМ [Gibco і BDH] відповідно). Приблизно 1-2×10<sup>5</sup> клітин поміщали в кожну чашку для культивування тканин діаметром 35мм (Falcon "Primafla"), що містила ~ 1мл збагаченого сироваткою МПС. До проведення електрофізіологічних досліджень чашки витримували при 37°C в 5% CO<sub>2</sub> і при 100% відносній вологості. Фонову проліферацію ненейронних елементів пригнічували цитозинарабінозидом (10мкМ, Sigma) протягом 48год через 7 днів після початкового розділення тканин.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, які збуджують мембранні струми, вивчали за допомогою гіпокампальних нейронів за методикою фіксації потенціалів клітин. На нейрони подавали постійний потенціал, що дорівнює - 60мВ, за допомогою підсилювача-перетворювача першого ступеня List electronics L/M EPC-7. Клітини обливали зовнішнім реєструючим розчином, що містить (у мМ): NaCl - 140, KCl - 2,8, MgCl<sub>2</sub> - 2, CaCl<sub>2</sub> - 1 і ГЕПЕС-NaOH - 10 (ГЕПЕС = N-2-гідроксипіперазин-N-2-етансульфонова кислота) (pH 7,2). Для пригнічення синаптичної активності в реєструючий розчин додавали тетродотоксин (TTX, 0, 3мкМ). Зовнішній розчин подавали (зі швидкістю ~ 2мл/хв) за допомогою помпи з постійною витратою Watson-Marlow через нестерильну трубку, з'єднану із пластмасовою канюлею (діаметр наконечника дорівнює 1 мм). Подавальну канюлю монтували на мікроманіпуляторі Prior<sup>®</sup> і розташовували поблизу (<1мм) від досліджуваної клітини. Зовнішній розчин видаляли із чашки за допомогою голки 19G, яка гнучкою трубкою з'єднана з відсмоктувальною помпою для акваріумів. Реєструючий електрод заповнювали внутрішнім розчином, що містить (у мМ): CsCl або KCl - 140, MgCl<sub>2</sub> - 2, CaCl<sub>2</sub> - 0,1, ЕГТК (етиленглікольтетраоцтова кислота) -1,1 (вільний Ca<sup>2+</sup> ~ 10-8М), ГЕПЕС-NaOH 10 і АТФ-Mg 2. Реєструючі електроди виготовляли зі скляних гематокритних пробірок (пробірки з вапняно-натрієвого скла Kimble 73811) і використовували у двоступінчатому штовхачі електродів Narishige PB7. Наконечники електродів покривали шаром "Sylgard" (Dow Corning) товщиною 100мкм і безпосередньо перед використанням оплавляли. Сполуки наносили на сому нейрону з фіксованим потенціалом під тиском (1,4кПа, 10-80мс, 0,1-0,033Гц) з наконечника модифікованої реєструючої піпетки за допомогою пристрою Picospritzer II (General Valve Corporation). Піпетку, яка містить сполуку, позиціювали на відстані не

більше 0,1мм від клітини за допомогою мікроманіпулятора Leitz. Мікроскоп і мікроманіпулятори монтували на амортизованій підставці із пневмоподачею (Wentworth) усередині клітини Фарадея. Струми, збуджені сполуками в клітині, досліджували за допомогою запам'ятовувального осцилографа (Tektronix 2212) і записували після імпульсної цифрової модуляції (частотна характеристика 14кГц, Sony PCM 701) і виводили на пір'яний самописець Multitrace (Electromed) (частотна характеристика 0,5кГц). Всі лікарські засоби, які не є сполуками, запропонованими в даному винаході, наносили на клітини за допомогою системи заливання. Струми, збуджені сполуками в клітині, вимірювали в максимумах. Сигнали в присутності лікарських засобів виражали у вигляді середнього арифметичного значення  $\pm$ СПС (стандартна похибка середнього) сигналів при відсутності (контроль) або в присутності лікарських засобів.

#### Електрофізіологічний аналіз 2

Клітини НЕК, трансфіковані субодиноцею ГАМК<sub>A</sub>, витримували при 37°C і 5% CO<sub>2</sub> з використанням модифікованого Дюльбекко середовища Ігла з додаванням L-глутаміну й при відсутності пірвати натрію (Irvine Scientific #9031, Irvine CA) з додаванням 10% фетальної бичачої сироватки (Irvine Scientific #3000), 10Од/мл гідроміцину В (Calbiochem #400051) і суміші антибіотиків, що містить 100мкг/мл стрептоміцинсульфату, 0,25мкг/мл амфотерицину В, 100Од/мл пеніциліну G (Gibco 15240-096, Gaithersburg MD). Клітини 2× промивали забуференим фосфатом фізіологічним розчином (ЗФФ) р 7,4 і активували за допомогою розчину їх трипсин/ЕДТК у ЗФФ (0,5мг/мл трипсину, 0,2мг/мл ЕДТК, Irvine Scientific #9342) до злиття ~ 90%.

Клітини НЕК, трансфіковані субодиноцею ГАМК<sub>A</sub>, вирощували на предметному склі до злиття ~ 70%. Клітини переносили у ванну, у яку безперервно подавали позаклітинний фізіологічний розчин. Позаклітинне середовище містило 145мМ NaCl, 3мМ KCl, 1,5мМ CaCl<sub>2</sub>, 1мМ MgCl<sub>2</sub>, 5,5мМ d-глюкози й 10мМ ГЕПЕС, рН 7,4 при осмолярності, що дорівнює 320-330мОсМ. Реєстрацію проводили при кімнатній температурі за методикою фіксації потенціалів клітин. Петч-піпеткою подавали розчин, що містить 147мМ N-метил-D-покамінгідрохлориду, 5мМ CsCl, 5мМ K<sub>2</sub>АТФ, 5мМ ГЕПЕС, 1мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,1мМ CaCl<sub>2</sub> і 1,1мМ ЕГТК, рН 7,2 при осмолярності, що дорівнює 315мОсМ. Опір між піпеткою й ванною звичайно дорівнював 3-5мОсМ. На клітини подавали потенціал, що дорівнював - 60мВ, і рівноважний потенціал хлориду дорівнював приблизно 0мВ. Лікарські засоби розчиняли в позаклітинному середовищі й швидко наносили на клітину шляхом локального заливання. Багатоканальна перемикаюча система з електроприводом замінювала розчини приблизно за 20мс.

#### Фармакологічні дослідження in vivo

Дослідження протисудомного впливу: У цьому дослідженні використовували дорослих самців мишей-альбіносів non-Swiss (NSA) (25-30г). Час збільшення протисудомного впливу до максимального значення. Мишам шляхом ін'єкції вводили

пікротоксин (3,15мг/кг підшкірно) у різні моменти часу в період до 60хв після ін'єкції лікарського засобу (30мг/кг внутрішньоочеревинно) і момент часу, у який спостерігався максимальний захисний вплив вважали часом максимального ефекту. Кожну дозу досліджуваного лікарського засобу випробовували на 6 тварин. Мишам шляхом ін'єкції (внутрішньоочеревинно) вводили різні дози лікарського засобу, розчиненого в ДМСО (диметилсульфоксид), або розчинник (ДМСО 5мкл/(г маси тіла)) у момент часу максимального ефекту перед введенням (підшкірно) CD<sub>97</sub> дози метразолу (85мг/кг), (+)-бікукуліну (2,7мг/кг), або пікротоксину (3,15мг/кг), або розчинника (0,9% фізіологічного розчину 5мкл/(г маси тіла)). Відразу ж після введення мишей досліджували протягом 45-60хв. Реєстрували кількість мишей, у яких проявлялися тонічні/клонічні судоми.

#### Конфліктний тест Фогеля

Дорослих самців щурів випадковим чином розділяли на групи по 6 щурів у групі. Тваринам не давали води протягом ночі (16год). При наявності спраги необмежено давали корм. Через 30хв після ін'єкції (внутрішньоочеревинно) досліджуваного лікарського засобу, контрольного лікарського засобу (діазепаму), або розчиннику (контролю) щурів поміщали у квадратний ящик із плексигласу зі сталевим дном, який з одного боку був з'єднаний з ланцюгом для пиття води. З іншого боку ланцюга для пиття води закріплений флакон з водою і його трубкою для пиття виступає в ящик із плексигласу. Коли тварина п'є, ланцюг замикається й після того, як буде зареєстровано 7 хлебтань, на трубку подається розряд електричного струму. Реєструється кількість хлебтань за сеанс тривалістю 10хв.

#### Перехід від освітлення до темряви

Використовували самців мишей NSA (25-30г). Прилад являє собою відкритий зверху ящик, розділений на невелике й велике відділення перегородкою, у якій на рівні підлоги є отвір. Невелике відділення пофарбоване в чорні кольори, а велике - у білий. Біле відділення освітлене світлом, а чорне відділення - червоною лампою. Протягом сеансу тривалістю 3хв реєструється час знаходження в освітленому відділенні й кількість переходів між відділеннями. За 30хв до дослідження вводять розчинник або досліджувані сполуки. Діазепам вводять (внутрішньоочеревинно) у дозі 2мг/кг.

#### Приклад 1

Етил-2-хлор- $\alpha$ -[(диметиламіно)метиле]- $\beta$ -оксобензолпропаноат

Суміш етил-3,3-диметиламіноакрилату (4,68г, 32,7ммоль) і N,N-диізопропілетиламіну (12мл, 8,9г, 69ммоль) перемішували при кімнатній температурі й протягом 5хв додавали розчин 2-хлорбензоїлхлориду (5,72г, 32,7ммоль) в 30мл толуолу. Утворений жовтий розчин поміщали на масляну баню при 85-90°C. Через 3год утворену суміш фільтрували й тверду речовину промивали толуолом (4×25мл). Об'єднані толуольні промивні розчини екстрагували водою (3×50мл) і розсолом (1×30мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували й концентрували. Темний фільтрат концентрували олієподібний залишок розтирали з гексанами (100мл). Утворену тверду речовину виділяли фільтруван-

ням і промивали гексанами (25мл). Неочищений продукт розчиняли в мінімальному об'ємі EtOAc і додавали до 16,5см силікагелю для флеш-хроматографії в колонці діаметром 5см. Елюювання за допомогою 100% EtOAc давало масло, яке затвердівало після розтирання з гексанами. Тверда речовина масою 5,68г (62%) мала т.пл. (температура плавлення) 70-71,5°C.

За описаною вище методикою одержували наступні сполуки: етил-4-хлор- $\alpha$ -[(диметиламіно)метилен]- $\beta$ -оксобензолпропаноат; етил-2-хлор- $\alpha$ -[(диметиламіно)метилен]-4-фтор-3-метил- $\beta$ -оксобензолпропаноат, т.пл. 104,5-106,5°C;

етил- $\alpha$ -[(диметиламіно)метилен]- $\beta$ -оксо-1-нафталінпропаноат, масло після флеш-хроматографії при елюванні сумішшю 4:1 гексани/EtOAc;

етил-2-хлор- $\alpha$ -[(диметиламіно)метилен]-5-нітро- $\beta$ -оксобензолпропаноат (03DJH60B);

етил- $\alpha$ -[(диметиламіно)метилен]-2-метил- $\beta$ -оксобензолпропаноат масло після флеш-хроматографії;

етил-2-бром- $\alpha$ -[(диметиламіно)метилен]- $\beta$ -оксобензолпропаноат;

етил- $\alpha$ -[(диметиламіно)метилен]- $\beta$ -оксо-2-трифторметил бензолпропаноат; і

етил- $\alpha$ -[(диметиламіно)метилен]-2-нітро- $\beta$ -оксобензолпропаноат.

#### Приклад 2

Метил-2-хлор- $\alpha$ -[(диметиламіно)метилен]- $\beta$ -оксобензолпропаноат

Суміш метил-2-хлорбензоїлацетату (Acros; 266мг, 1,25ммоль) і N,N-диметилформаміддиметилацеталу (161мг, 1,35ммоль) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub> протягом 2 тижнів. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі й залишок адсорбували на силікагелі й хроматографували. Елюювання сумішшю 3:1 EtOAc/гексани давало 193мг шуканої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

#### Приклад 3

1,1-Диметилетил-2-хлор- $\alpha$ -[(4-йодфеніл)аміно]метилен]- $\beta$ -оксобензолпропаноат

1,1-Диметилетил-2-хлорбензоїлацетат. Розчин 5-(2-хлорбензоїл)-2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону (539мг, 1,91ммоль) в 17мл толуолу обробляли за допомогою 0,6мл (465мг, 6,27ммоль) 2-метил-2-пропанолу й нагрівали при 80-85°C. Через 4,5год, реакційній суміші давали охолонути й концентрували у вакуумі. Неочищений продукт адсорбували на 2г силікагелі для флеш-хроматографії й додавали до 22,5см силікагелю для флеш-хроматографії в колонці діаметром 2см. Елюювання сумішшю 9:1 гексани/EtOAc давало 416мг (86%) складного  $\beta$ -кетоефіру у вигляді масла.

#### 1,1-Диметилетил-2-хлор- $\alpha$ -

[(диметиламіно)метилен]- $\beta$ -оксобензолпропаноат. 1,1-Диметилетил-2-хлорбензоїлацетат (87мг, 0,342ммоль) і N,N-диметилформаміддиметилацеталь (50мкл, 45мг, 0,375ммоль) перемішували в 1мл толуолу. Через 6 днів реакційну суміш концентрували у вакуумі й

залишок обробляли за допомогою флеш-хроматографії. Елюювання сумішшю 1:1 гексани/EtOAc давало 61мг (58%) шуканої сполуки у вигляді масла, яке після витримання затвердівало, т.пл. 97-99°C.

1,1-Диметилетил-2-хлор- $\alpha$ -[(4-йодфеніл)аміно]метилен]- $\beta$ -оксобензолпропаноат. Розчин 1,1-диметилетил-2-хлор- $\alpha$ -[(диметиламіно)метилен]- $\beta$ -оксобензолпропаноату (25,5мг, 0,082ммоль) в 1мл толуолу обробляли 4-йоданіліном (17,9мг, 0,082ммоль), доданого у вигляді твердої речовини однією порцією. Після перемішування протягом ночі реакційну суміш концентрували у вакуумі й залишок адсорбували на силікагелі й додавали до 19,5см силікагелю для флеш-хроматографії в колонці діаметром 2см. Елюювання сумішшю 5:1 гексани/EtOAc давало шукану сполуку у вигляді твердої речовини.

#### Приклад 4

2-хлор- $\alpha$ -[(4-йодфеніл)аміно]метилен]- $\beta$ -оксо-N-пропілбензолпропанамід

5-(2-Хлорбензоїл)-2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діон. Розчин 4-(диметиламіно)піридину (33,96г; 278ммоль) і 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону (20,0г, 139ммоль) в 50мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> охолоджували на ланзі із солі з льодом до -10°C. За допомогою краплинної лійки протягом 1год по краплях додавали розчин 2-хлорбензоїлхлориду (29,2г, 167ммоль) в 20мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Після перемішування в холодному вигляді протягом 1год реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури й перемішували протягом ще 3год. Потім отриманий жовтогогарчий розчин екстрагували водним розчином 10% HCl (200мл) і 200мл розсолу. Після сушіння над MgSO<sub>4</sub> суміш фільтрували й розчинник видаляли у вакуумі. Отримане жовтогогарче масло розтирали з гексанами (3×50мл) і одержували шукану сполуку (20г) у вигляді жовтої твердої речовини.

2-Хлор- $\beta$ -оксо-N-пропілбензолпропанамід. Суспензію 5-(2-хлорбензоїл)-2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону (2,06г, 7,30ммоль) в 100мл толуолу обробляли нерозбавленим пропіламіном (550мкл, 395мг, 6,70ммоль), який по краплях додавали за допомогою шприца. Потім реакційну суміш нагрівали при 80-90° протягом 4год. Реакційну суміш концентрували досуха при кімнатній температурі. Залишок адсорбували на силікагелі для флеш-хроматографії й додавали до 19см силікагелю для флеш-хроматографії в колонці діаметром 5см. Елюювання сумішшю 4:1 гексани/EtOAc давало 851мг (53%) шуканої сполуки у вигляді жовтого масла.

2-хлор- $\alpha$ -[Сдиметиламіно]метилен]- $\beta$ -оксо-N-пропілбензолпропанамід.

Розчин 789мг (3,29ммоль) 2-хлор- $\beta$ -оксо-N-пропілбензолпропанаміду в 5мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> обробляли нерозбавленим N,N-диметилформаміддиметилацеталем (450мкл, 402мг, 3,38ммоль), який по краплях додавали за допомогою шприца. Реакційну суміш перемішували протягом ночі й потім концентрували у вакуумі. Флеш-хроматографія (11см у колонці діаметром 5см) при елюванні сумішшю 2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> давала 756мг (79%) шуканої сполуки у вигляді жо-



вотї спіненої речовини. Розтирання з гексанами давало жовту тверду речовину, т.пл. 76-78°C.

2-хлор-β-оксо-N-пропіл-α-[[[4-трифторметил]феніл]аміно]метиле́н]-бензолпропанамід. До 2-хлор-α-[(диметиламіно)метиле́н]-β-оксо-N-пропілбензолпропанаміду (63,5мг, 0,215ммоль) додавали 4-(трифторметил)анілін (27мкл, 34,6мг, 0,215ммоль) і толуол (3мл). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі при кімнатній температурі. Залишок адсорбували на силікагелі для флеш-хроматографії й додавали до 20см силікагелю для флеш-хроматографії в колонці діаметром 2см. Елюювання сумішшю 6:1 гексани/EtOAc давало 57мг шуканого продукту у вигляді твердої речовини, т.пл. 96-97,5°C.

За описаною вище методикою одержували наступні сполуки: 5-(2-хлор-4-фтор-3-метилбензоїл)-2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діон, жовтогаряча тверда речовина після розтирання з гексанами; 2-хлор-β-оксо-N-пропілбензолпропанамід, ясно-жовте масло після хроматографії при елююванні сумішшю 4:1 гексани/EtOAc; 2-хлор-N-етил-β-оксобензолпропанамід, ясно-жовте масло після хроматографії при елююванні сумішшю 4:1 гексани/EtOAc;

4-хлор-β-оксо-N-пропілбензолпропанамід, ясно-жовта тверда речовина після хроматографії при елююванні сумішшю 1.5:1 гексани/EtOAc;

2-фтор-β-оксо-N-пропілбензолпропанамід, ясно-коричневе масло після хроматографії при елююванні сумішшю 1.5:1 гексани/EtOAc;

2-хлор-α-[(диметиламіно)метиле́н]-N-етил-β-оксо-N-бензолпропанамід, ясно-жовта тверда речовина, т.пл. 97,5-100°C після хроматографії при елююванні сумішшю 2,5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>;

2,2-диметил-5-(2-метилбензоїл)-1,3-діоксан-4,6-діон, червоно-жовтогаряча напіврідка речовина після розтирання з гексанами;

2-метил-β-оксо-N-пропілбензолпропанамід, ясно-жовте масло після хроматографії при елююванні сумішшю 2:1 гексани/EtOAc;

2-метил-β-оксо-N-(2-пропініл)-бензолпропанамід, ясно-жовте масло після хроматографії при елююванні сумішшю 2:1 гексани/EtOAc;

α-[(диметиламіно)метиле́н]-2-метил-β-оксо-N-пропілбензолпропанамід, ясно-жовте масло після хроматографії при елююванні сумішшю 2,5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>;

α-[(диметиламіно)метиле́н]-2-метил-β-оксо-N-(2-пропініл)-бензолпропанамід, ясно-жовте масло після хроматографії при елююванні сумішшю 2,5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>;

MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>) (8,97 (br s, 1H), 7,29-7,14 (m, 5H), 4,16 (dd, 2H, J=5,3, 2,5Гц), 3,03 (br s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (t, 1H, J=2,5Гц);

2-хлор-α-[[[4-йодфеніл]аміно]метиле́н]-β-оксо-N-пропілбензолпропанамід;

2-хлор-N-етил-α-[[[4-йодфеніл]аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропанамід; <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>) (12,96 (d, 1H, J=12,2Гц), 9,52 (br s, 1H), 7,66 (d, 1H, J=12,5Гц), 7,60 (d, 2H, J=8,5Гц), 7,47 (d, 1H, J=7,9Гц), 7,41 (dt, 1H, J=7,6, 1,5Гц), 7,37 (dt, 1H,

J=7,4, 0,7Гц), 7,31 (d, 1H, J=7,4, 1,7Гц), 6,66 (d, 2H, J=8,6Гц), 3,46 (br s, 2H), 1,29 (t, 3H, J=7,3Гц);

α-[[[4-етинілфеніл]аміно]метиле́н]-2-метил-β-оксо-N-пропілбензолпропанамід, т.пл. 160-161,5°C після хроматографії при елююванні сумішшю 7:1 гексани/EtOAc (R<sub>f</sub> 0,36). <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,90 (d, 1H, J=12,6Гц), 9,73 (br s, 1H), 7,77 (d, 1H, J=12,5Гц), 7,40 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,36 (dt, 1H, J=7,5, 1,4Гц), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,21 (d, 1H, J=6,3Гц), 6,79 (d, 2H, J=8,7Гц), 3,40 (q, 2H, J=6,5Гц), 3,07 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,69 (секстет, 2H, J=7,3Гц), 1,04 (t, 3H, J=7,4Гц). Аналіз: Розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 76,28; H, 6,40; N, 8,09. Знайдено: C, 76,09; H, 6,45; 7,91;

α-[[[4-етинілфеніл]аміно]метиле́н]-2-метил-β-оксо-N-(2-пропініл)-бензолпропанамід;

α-[[[4-ціанфеніл]аміно]метиле́н]-2-метил-β-оксо-N-пропілбензолпропанамід;

α-[[[1-азабіцикло[3.3.0]октил]-1-аміно]метиле́н]-2-хлор-β-оксо-N-пропілбензолпропанамід, т.пл. 111,5-113°C після хроматографії при елююванні сумішшю 5:1 гексани/EtOAc (R<sub>f</sub> 0,34);

2-хлор-α-[[[4-етинілфеніл]аміно]метиле́н]-β-оксо-N-пропілбензолпропанамід;

2-хлор-α-[[[4-фторфеніл]аміно]метиле́н]-β-оксо-N-пропілбензолпропанамід, т.пл. 95-96°C;

2-хлор-α-[[[4-йодфеніл]аміно]метиле́н]-β-оксо-N-(2-пропініл)-бензолпропанамід;

2-хлор-N-етил-β-оксо-α-[(піразиніл)аміно]-бензолпропанамід, біла тверда речовина, т.пл. 134,5-137°C після хроматографії при елююванні сумішшю 2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (R<sub>f</sub> 0,6);

2-хлор-α-[(ізоксазоліл-3-аміно)метиле́н]-β-оксо-N-пропілбензолпропанамід, біла тверда речовина, т.пл. 116,5-118,5°C після хроматографії при елююванні сумішшю 1% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>;

2-хлор-N-етил-β-оксо-α-[(1,2,4-триазоліл-4-аміно)метиле́н]-бензолпропанамід, біла тверда речовина, що обложена з толуолу, двічі промивали толуолом, т.пл. 189,5-190°C;

2-хлор-N-етил-α-[(ізоксазоліл-3-аміно)метиле́н]-β-оксобензолпропанамід, біла тверда речовина, т.пл. 139-140°C після хроматографії при елююванні сумішшю 2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (R<sub>f</sub> 0,7);

2-хлор-α-[[[4-етинілфеніл]аміно]метиле́н]-β-оксо-N-пропіл-1-нафталінпропанамід, майже біла тверда речовина, т.пл. 155-156°C після хроматографії при елююванні сумішшю 8:1 гексани/EtOAc (R<sub>f</sub> 0,25).

#### Приклад 5

Етил-2-хлор-α-[[[3-хлор-4-фторфеніл]аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропіонат Розчин етил-2-хлор-α-[(диметиламіно)метиле́н]-β-оксобензолпропананоату (50мг, 0,177ммоль) в 1мл EtOH обробляли нерозбавленим 3-хлор-4-втораніліном (25,8мг, 0,177ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі до завершення реакції за даними ТШХ (тонкошарова хроматографія) реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок обробляли за допомогою флеш-хроматографії (1:1 EtOAc/гексани) і одержували 42,6мг (63%) продук-

ту у вигляді білої твердої речовини, т.пл. 96-102°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$  співвідношення ізомерних алкенів 9:1, наведені дані ЯМР для ізомеру, який міститься в найбільшій кількості)  $\delta$  12,66 (d, 1H,  $J=12,8\text{Гц}$ ), 8,50 (d, 1H,  $J=13,2\text{Гц}$ ), 7,37-7,16 (m, 7H), 4,01 (q, 2H,  $J=7,1\text{Гц}$ ), 0,93 (t, 2H,  $J=7,1\text{Гц}$ ).

#### Приклад 6

Етил-2-хлор- $\beta$ -оксо- $\alpha$ -[[4-фенілбутил)аміно]метиле́н]-бензолпропіонат  
Розчин 4-фенілбутиламіну (24,5мг, 0,164ммоль) в 1мл EtOH обробляли твердим етил-2-хлор- $\alpha$ -[(диметиламіно)метиле́н]- $\beta$ -оксобензолпропаноатом (46,5мг, 0,165ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5хв реакційну суміш концентрували у вакуумі й залишок обробляли за допомогою флеш-хроматографії (10см силікагелю в колонці діаметром 2см; елювання за допомогою 100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) і одержували 60,4мг (96%) шуканої сполуки у вигляді білої твердої речовини, т.пл. 90-92°C. За даними  $^1\text{H}$  ЯМР сполука є сумішшю ізомерів щодо подвійного зв'язку сполуки 4,5:1.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц) ізомер, який міститься в найбільшій кількості  $\delta$  11,06 (br m, 1H), 8,11 (d, 1H,  $J=14,0\text{Гц}$ ), 7,34-7,17 (m, 9H), 3,94 (q, 2H,  $J=7,1\text{Гц}$ ), 3,43 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 1,73 (m, 4H), 0,88 (t, 3H,  $J=7,1\text{Гц}$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц) ізомер, який міститься в невеликій кількості (наведені тільки піки, які зрушені щодо піків ізомеру, який міститься в найбільшій кількості)  $\delta$  9,52 (br m, 1H), 8,17 (d, 1H,  $J=9,4\text{Гц}$ ), 3,89 (q, 2H,  $J=7,1\text{Гц}$ ), 0,77 (t, 3H,  $J=7,1\text{Гц}$ ).

#### Приклад 7

Етил-2-хлор- $\beta$ -оксо- $\alpha$ -[[4-(1,2,3,4-тетрагідронафтил-1-аміно)феніл]аміно]метиле́н]-бензолпропіонат  
4-(1,2,3,4-Тетрагідронафтил-1-аміно)нітробензол. Розчин 4-фтору-1-нітробензолу (2,82г, 20,0ммоль) в 10мл ДМСО обробляли нерозбавленим 1,2,3,4-тетрагідро-1-амінонафталіном (3,0мл, 3,08г, 20,9ммоль), який по краплях додавали за допомогою шприца. Отриманий жовтогогарячий розчин перемішували при кімнатній температурі. Через 6 днів реакційну суміш додавали до суміші холодна вода/EtOAc. Водний шар промивали за допомогою EtOAc (3×50мл) і об'єднані органічні шари промивали за допомогою 100мл 0,7М водного розчину HCl, водою й розсоллом. Після сушіння ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) суміш фільтрували й розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розтирали з 100мл гексанов і одержували 2,35г шуканого продукту у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини.

4-(1,2,3,4-Тетрагідронафтил-1-аміно)анілін.  
Суспензію нітросполуки (1,06г, 3,93ммоль) в 115мл льодяної HOAc обробляли твердим металевим Zn (1,32г, 20,2ммоль), що додавали порціями. Через 25хв додавали ще 1,14г Zn. Через 30хв суміш фільтрували. Тверду речовину промивали за допомогою HOAc (2×25мл). Після цього HOAc видаляли у вакуумі й залишок піддавали розподілу між EtOAc і розведеним удвічі насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (по 50мл кожного). Органічний шар відокремлювали, промивали порціями по 25мл розведеного удвічі насиченого водного розчину

$\text{NaHCO}_3$  і розсоллом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували й концентрували досуха. Анілін (891мг, 95%) виділяли у вигляді чутливого до впливу повітря твердої речовини.

Етил-2-хлор- $\beta$ -оксо- $\alpha$ -[[4-(1,2,3,4-тетрагідронафтил-1-аміно)феніл]аміно]метиле́н]-бензолпропіонат. До розчину етил-2-хлор- $\alpha$ -[(диметиламіно)метиле́н]- $\beta$ -оксобензолпропаноату (1,027г, 3,65ммоль) в EtOH (10мл) у вигляді твердої речовини однією порцією додавали 4-(1,2,3,4-тетрагідронафтил-1-аміно)анілін (869мг, 3,65ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 днів утворений твердий осад відокремлювали фільтруванням і промивали за допомогою EtOH (3×10мл). Отриману жовто-зелену тверду речовину адсорбували на силікагелі для флеш-хроматографії й хроматографували на колонку. Елювання сумішшю 6:1 гексани/EtOAc давало жовте масло. Розтирання з гексанами давало 623мг (36%) жовтої твердої речовини, т.пл. 118-121°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$  співвідношення ізомерних алкенів 4,6:1, наведені дані ЯМР для ізомеру, який міститься в найбільшій кількості)  $\delta$  12,87 (d, 1H,  $J=13,7\text{Гц}$ ), 8,54 (d, 1H,  $J=13,7\text{Гц}$ ), 7,38-7,17 (m, 8H), 7,14 (d, 2H,  $J=8,8\text{Гц}$ ), 6,69 (d, 2H,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 4,63 (m, 1H), 4,04-3,94 (m, 4H), 2,90-2,74 (m, 2H), 2,01-1,80 (m, 4H), 0,92 (t, 3H,  $J=7,1\text{Гц}$ ).

Відповідно до опису у попередніх прикладах одержували наступні сполуки:

етил-2-хлор- $\alpha$ -[[4-етинілфеніл]аміно]метиле́н]- $\beta$ -оксобензолпропіонат, т.пл. 128,5-133°C;  
етил-2-бром- $\alpha$ -[[4-фторфеніл]аміно]метиле́н]- $\beta$ -оксобензолпропіонат, т.пл. 83,5-84,5°C;  
етил- $\alpha$ -[(бензил)аміно]метиле́н]- $\beta$ -оксо-1-нафталінпропіонат, т.пл. 142-143,5°C;  
етил- $\beta$ -оксо- $\alpha$ -[(2-фенілетил)аміно]метиле́н]-1-нафталінпропіонат, т.пл. 131-133°C;  
етил- $\beta$ -оксо- $\alpha$ -[(3-фенілпропіл)аміно]метиле́н]-1-нафталінпропіонат, т.пл. 86-88°C;  
етил- $\alpha$ -[(октил)аміно]метиле́н]- $\beta$ -оксо-1-нафталінпропіонат, т.пл. 88-89°C;  
етил- $\alpha$ -[(октил)аміно]метиле́н]- $\beta$ -оксо-1-нафталінпропіонат, т.пл. 72-73°C;  
етил-2-метил- $\beta$ -оксо- $\alpha$ -[[4-фенілбутил)аміно]метиле́н]-бензолпропіонат, т.пл. 87-88°C;  
етил-2-нітро- $\beta$ -оксо- $\alpha$ -[[4-фенілбутил)аміно]метиле́н]-бензолпропіонат, т.пл. 120-121,5°C;  
етил- $\alpha$ -[[4-фторфеніл]аміно]метиле́н]-2-нітро- $\beta$ -оксобензолпропіонат, т.пл. 109-110°C;  
етил- $\alpha$ -[[4-йодфеніл]аміно]метиле́н]- $\beta$ -оксо-2-триформетилбензолпропіонат, т.пл. 110-111°C;  
етил- $\alpha$ -[[4-метоксифеніл]аміно]метиле́н]- $\beta$ -оксо-2-триформетилбензолпропіонат, т.пл. 80-83°C;  
етил-2-хлор- $\beta$ -оксо- $\alpha$ -[[4-фенілбутил)аміно]метиле́н]-бензолпропіонат, т.пл. 91-92°C;  
етил-2-бром- $\beta$ -оксо- $\alpha$ -[[4-фенілбутил)аміно]метиле́н]-бензолпропіонат, т.пл. 96-97°C;

етил-β-оксо-α-[[[4-фенілбутил)аміно]метиле́н]-2-трифторметилбензолпропіонат, т.пл. 104-106°C;

етил-2-хлор-α-[[[2-нафтил)аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропіонат, т.пл. 121-122°C;

етил-2-хлор-α-[[[3,4-метилendioкси)феніл)аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропіонат, т.пл. 99-101°C;

етил-2-хлор-α-[[[4-йодфеніл)аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропіонат (05DJH133A; RMG 20062). Отриманий у вигляді суміші сполуки 23:1 ізомерів щодо подвійного зв'язку, т.пл. 152-153°C. <sup>1</sup>HЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) ізомер, який міститься в найбільшій кількості δ 12,65 (d, 1H, J=13,1Гц), 8,58 (d, 1H, J=13,4Гц), 7,73 (d, 2H, J=8,5Гц), 7,37-7,24 (m, 4H), 7,04 (d, 2H, J=8,6Гц), 4,01 (q, 2H, J=7,1Гц), 0,93 (d, 3H, J=7,1Гц);

метил-2-хлор-α-[[[4-йодфеніл)аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропіонат, т.пл. 159,5-160,5°C;

етил-2-хлор-β-оксо-α-[[[2-фенокси)етил)аміно]метиле́н]-бензолпропіонат, т.пл. 134,5-135,5°C;

етил-2-хлор-α-[[[1-метил-3-фенілпропіл)аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропіонат, т.пл. 82,5-85°C;

етил-2-хлор-β-оксо-α-[[[2-феніламіно)етил)аміно]метиле́н]-бензолпропіонат (05DJH151C);

етил-2-хлор-α-[[[4-гідроксифеніл)аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропіонат, т.пл. 197,5-198,5°C;

етил-2-хлор-α-[[[4-хлорфеніл)аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропіонат, т.пл. 121,5-122,5°C;

етил-2-хлор-α-[[[3-хлорфеніл)аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропіонат (05DJH110A);

етил-2-хлор-α-[[[2-хлорфеніл)аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропіонат (05DJH110A);

етил-2-хлор-α-[[[4-метилфеніл)аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропіонат, т.пл. 106-108°C;

етил-2-хлор-α-[[[4-метоксифеніл)аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропіонат, т.пл. 96-97°C;

етил-2-хлор-α-[[[4-ізопропілфеніл)аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропіонат, т.пл. 83-85°C;

етил-α-[[[4-бутилфеніл)аміно]метиле́н]-2-хлор-β-оксобензолпропіонат (05DJH108D);

етил-2-хлор-β-оксо-α-[[[4-трифторметилфеніл)аміно]метиле́н]-бензолпропіонат, т.пл. 127-131°C;

етил-2-хлор-α-[[[4-етилфеніл)аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропіонат, т.пл. 80-84°C;

етил-2-хлор-α-[[[4-метилтіо)феніл)аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропіонат, т.пл. 127-128°C;

етил-2-хлор-α-[[[4-(метилсульфініл)феніл)аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропіонатом і етил-2-хлор-α-[[[4-(метилсульфоніл)феніл)аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропіонат.

Реакція етил-2-хлор-α-[[[4-метилтіо)феніл)аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропіонату з 1,5екв. 3-хлорпероксибензойної кислоти давала суміш від-

повідних сульфоксиду й сульфону, яку розділяли за допомогою хроматографії (2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

етил-2-хлор-α-[[[4-пропілфеніл)аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропіонат;

етил-2-хлор-β-оксо-α-[[[4-трифторметоксифеніл)аміно]метиле́н]-бензолпропіонат, т.пл. 98,5-103,5°C; і етил-α-[[[4-бутилфеніл)аміно]метиле́н]-2-нітро-β-оксобензолпропіонат.

#### Приклад 8

2-хлор-α-[[[4-йодфеніл)аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропанова кислота

Розчин 1,1-диметил етил-2-хлор-α-[[[4-йодфеніл)аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропанової кислоти (17,9мг, 0,037ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> обробляли тіоанізо-лом (17,5мкл, 18,5мг, 0,15ммоль) і трифтороцто-вою кислотою (35мкл, 52мг, 0,454ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній тем-пературі протягом 45хв і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (2,5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) і одержували 13 мг кислоти у вигляді білої твердої речовини, т.пл. 202,5-205°C. МС (мас-спектроскопія) 450 (M+Na<sup>+</sup>) 100,428 (M<sup>+</sup>) 27.

#### Приклад 9

2-хлор-N,N-диметил-α-[[[4-

йодфеніл)аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропанамід

До суспензії 2-хлор-α-[[[4-йодфеніл)аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропанової кислоти (43мг, 0,10ммоль) в 1мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> додавали N,N'-дициклогексилкарбодіімід (21мг, 0,10ммоль). Суміш охолоджували в бані з льодом і додавали 50мкл (0,10ммоль) 2М розчини диметиламіну в ТГФ (тетрагідрофуран). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16год. Утворений N,N-дихлоруретан видаляли фільтру-ванням. Фільтрат промивали водою й випарювали досуха. Шукану сполуку (22мг, 50%) виділяли за допомогою хроматографії на колонку (5% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); МС 410 (M-45), 455 (M+1), 477 (M+Na<sup>+</sup>).

Відповідно до опису в попередніх прикладах одержували наступні сполуки:

2-хлор-N-[(2-диметиламіно)етил]-α-[[[4-йодфеніл)аміно]метиле́н]-β-оксобензолпропанамід, т.пл. 145-147°C, МС: 497 (100); 520 (22).

#### Приклад 10

1,3-дифеніл-2-[(4-йодфеніл)аміно]метиле́н]-1,3-пропандіон

2-[(Диметиламіно)метиле́н]-1,3-дифеніл-1,3-пропандіон: До розчину дибензоїлметану (1,072г, 4,78ммоль) в 6мл толуолу за допомогою шприца по краплях додавали нерозбавлений N,N-диметилформаміддиметилацеталь (0,7мл, 630мг, 5,25ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1год і потім кип'я-тили зі зворотним холодильником протягом 16год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі при кім-натній температурі. Залишок розчиняли в мініма-льній кількості CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і додавали до 13см силіка-гелю для флеш-хроматографії в колонці діаметром 5см. Елювання за допомогою 1л 1%, 500мл 2% і 300мл 3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> давало 975мг

шуканого продукту у вигляді напіврідкої речовини. Розтирання з 50 мл гексани давало 772 мг шуканої сполуки у вигляді ясно-жовтої твердої речовини, т.пл. 123-124°C (літературне значення т.пл. 120°C, Schenone, P. et al. J. Het. Chem. 1982, 19(6), 1355-61).

1,3-дифеніл-2-[[[4-йодфеніл)аміно]метиле]н]-1,3-пропандіон: Розчин 1,3-дифеніл-2-[[[диметиламіно]метиле]н]-1,3-пропандіону (317мг, 1,13ммоль) в 5,5мл MeOH обробляли твердим 4-йоданіліном (245мг, 1,12ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Отриманий осад виділяли фільтруванням і промивали за допомогою MeOH. Шукану сполуку виділяли у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Додатковими отриманими сполуками були наступні:

$\alpha$ -[[[4-хлорфеніл)аміно]метиле]н]-N-ізопропіл- $\beta$ -оксобензолпропанамід;

4-хлор- $\alpha$ -[[[4-етоксифеніл)аміно]метиле]н]-N-пропіл- $\beta$ -оксобензолпропанамід;

$\alpha$ -[[[4-хлорфеніл)аміно]метиле]н]-N-ізопропіл- $\beta$ -оксобензолпропанамід;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) (12,83 (d, 1H, J=12,4Гц), 9,50 (d, 1H, J=6,5Гц), 7,93 (d, 1H, J=12,4Гц), 7,53-7,44 (m, 5H), 7,25 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,85 (d, 2H, J=8,7Гц), 4,19 (octet, 1H, J=6,7Гц), 1,28 (d, 6H, J=6,4Гц).

2-хлор- $\alpha$ -[[[4-хлорфеніл)аміно]метиле]н]-N-ізопропіл- $\beta$ -оксобензолпропанамід;

ВГР (часопролітна) МС ЕР+ (з іонізацією електророзпиленням) m/z 399, 401 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ );

2-хлор- $\alpha$ -[[[4-хлорфеніл)аміно]метиле]н]-N-етил- $\beta$ -оксобензолпропанамід; ВГР МС ЕР+ m/z 285, 287 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ );

2-хлор- $\alpha$ -[[[4-етоксифеніл)аміно]метиле]н]-N-етил- $\beta$ -оксобензолпропанамід;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) (12,89 (d, 1H, J=12,5Гц), 9,59 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J=12,7Гц), 7,46-7,29 (m, 4H), 6,82 (m, 4H), 3,96 (q, 2H, J=7,0Гц), 3,45 (br m, 2H), 1,38 (t, 3H, J=6,9Гц), 1,28 (t, 3H, J=7,2Гц);

2-хлор- $\alpha$ -[[[4-хлорфеніл)аміно]метиле]н]-N-пропіл- $\beta$ -оксобензолпропанамід; ВГР МС ЕР+ m/z 399, 401 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ );

2-хлор- $\alpha$ -[[[4-хлорфеніл)аміно]метиле]н]-N-(1-метилпропіл)- $\beta$ -оксобензолпропанамід; (07TBCJ71)  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13,00 (d, 1H, J=12,2Гц), 9,46 (d, 1H, J=7,6Гц), 7,64 (d, 1H, J=12,4Гц), 7,48-7,24 (m, 6H), 6,83 (d, 2H, J=8,8Гц), 4,04 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,27 (d, 3H, J=6,6Гц), 1,00 (t, 3H, J=7,6Гц). ВГР МС ЕР+ m/z 413, 415 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ );

2-хлор-N-етил- $\alpha$ -[[[(-метил-4-фторбензил)аміно]метиле]н]- $\beta$ -оксобензолпропанамід;

2-хлор-N-етил- $\alpha$ -[[[(-метилбензил)аміно]метиле]н]- $\beta$ -оксобензолпропанамід;

2-хлор-N-пропіл- $\alpha$ -[[[2-метил-1-фенілгидразино]метиле]н]- $\beta$ -оксобензолпропанамід;

2-хлор- $\alpha$ -[[[4-йодфеніл)аміно]метиле]н]-N-метил- $\beta$ -оксобензолпропанамід;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) (12,94 (d, 1H, J=12,4Гц), 9,48 (br s, 1H), 7,65 (d, 1H, J=12,4Гц), 7,60 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,65 (d, 2H, J=8,7Гц), 2,97 (d, 3H, J=4,6Гц);

2-хлор- $\alpha$ -[[[4-хлорфеніл)аміно]метиле]н]-N-метил- $\beta$ -оксобензолпропанамід; ВГР МС ЕР+ m/z 371, 373 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ );

2-хлор- $\alpha$ -[[[4-хлорфеніл)аміно]метиле]н]-N-((-метилбензил)- $\beta$ -оксобензолпропанамід;

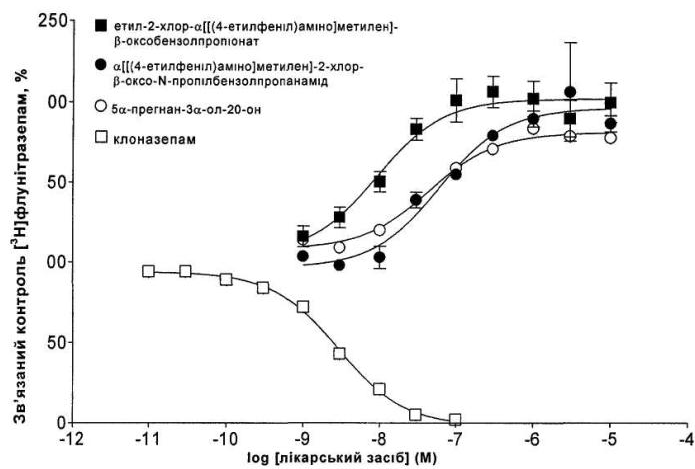
$\alpha$ -[[[4-хлорфеніл)аміно]метиле]н]-N-ізопропіл- $\beta$ -оксобензолпропанамід;  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) (12,83 (d, 1H, J=12,4Гц), 9,50 (d, 1H, J=6,5Гц), 7,93 (d, 1H, J=12,4Гц), 7,53-7,44 (m, 5H), 7,25 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,85 (d, 2H, J=8,7Гц), 4,19 (octet, 1H, J=6,7Гц), 1,28 (d, 6H, J=6,4Гц).

4-хлор- $\alpha$ -[[[4-етоксифеніл)аміно]метиле]н]-N-пропіл- $\beta$ -оксобензолпропанамід.

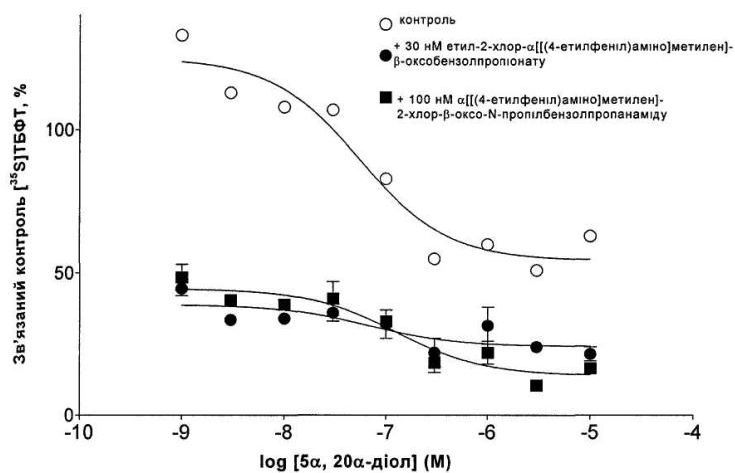
Таблиця 1

Інгібування зв'язування [ $^{35}\text{S}$ ]ТБФТ енаміноами

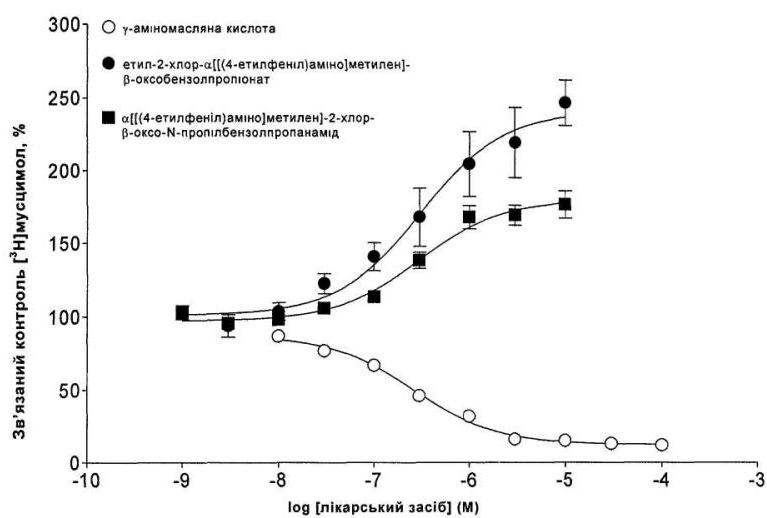
Сполука	[ $^{35}\text{S}$ ]ТБФТ $\text{IC}_{50}$ (мкМ)	$\text{I}_{\text{max}}$ (%)
етил-2-хлор- $\alpha$ -[[[4-етинілфеніл)аміно]метиле]н]- $\beta$ -оксобензолпропіонат	0,01	95
етил-2-хлор- $\alpha$ -[[[4-йодфеніл)аміно]метиле]н]- $\beta$ -оксобензолпропіонат	0,02	86
$\alpha$ -[[[4-етинілфеніл)аміно]метиле]н]-2-метил- $\beta$ -оксо-N-пропілбензолпропанамід	0,02	95
етил-2-хлор- $\alpha$ -[[[4-ціанфеніл)аміно]метиле]н]- $\beta$ -оксобензолпропіонат	0,06	100
2-метил- $\alpha$ -[[[4-метилфеніл)аміно]метиле]н]- $\beta$ -оксо-N-пропілбензолпропанамід	0,10	100
етил- $\alpha$ -[[[4-фторфеніл)аміно]метиле]н]- $\beta$ -оксо-1-нафталінпропіонат	0,20	81
етил-2-хлор- $\alpha$ -[[[2-хлорфеніл)аміно]метиле]н]- $\beta$ -оксобензолпропіонат	0,42	100



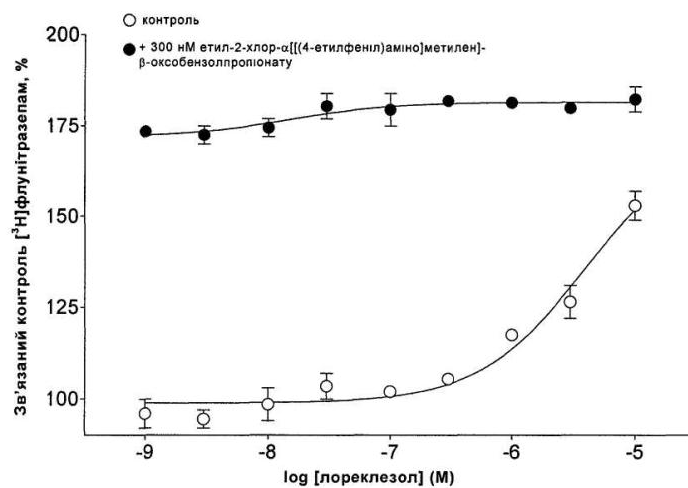
Фиг. 1



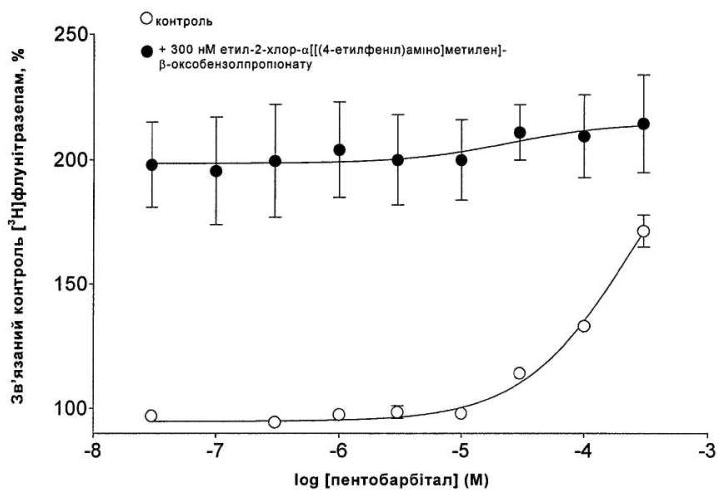
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5