



УКРАЇНА

(19) UA (11) 85187 (13) C2
(51) МПК (2006)
C07C 225/00
C07C 67/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

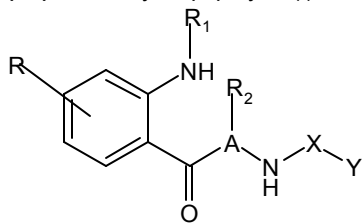
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ 2-АМІНОБЕНЗОЇЛУ

1

(21) а200600303
(22) 24.06.2004
(24) 12.01.2009
(86) РСТ/IL2004/000567, 24.06.2004
(31) 156669
(32) 26.06.2003
(33) IL
(46) 12.01.2009, Бюл.№ 1, 2009 р.
(72) ЗІСАПЕЛЬ НАВА, IL/IL, ЛАУДОН МОЙШЕ,
ДЕЙЛІ ДВОРАХ
(73) НЕУРІМ ФАРМАЦЕУТИКАЛС (1991) ЛТД.
(56) DATABASE CAPLUS [Online] 'Synthesis of 0-
acylamino-beta.aminopropiophenones',
XP002983979 Retrieved from STN Database
accession no. 1972:474963 & ARCHIV DER
PHARMAZIE UND BERICHT DES DEUTSCHEN
PHARMAZEUTISCHEN GESELLSCHAFT vol. 305,
no. 6, 1971, pages 448 - 455
GB 1334884 A, 24.10.1973
US 4018823, 19.04.1977
(57) 1. Сполука формули (I)

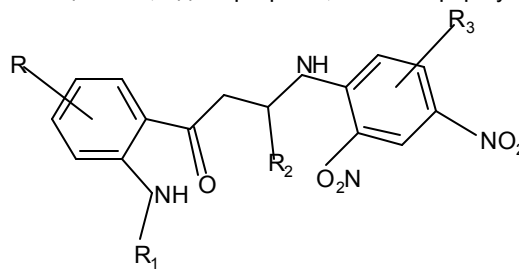


та її стереоізмери і фармацевтично прийнятні солі, де:

A - C₁₋₆-алкілен, R, R₁ та R₂ незалежно один від одного - водень, галоген, C₁₋₆-галоалкіл, феніл, C₁₋₆-алкіл, C₂₋₆-алкеніл, C₁₋₆-алкініл, феніл-C₂₋₆-алкіл, феніл-C₂₋₆-алкеніл, феніл-C₂₋₆-алкініл, гідроксі-C₁₋₆-алкіл, нітро, амін, ціан, ціанамід, гуанідин, амідин, C₁₋₆-ациламід, гідрокси, тіол, C₁₋₆-ацилокси, азид, C₁₋₆-алкокси, карбокси, карбоніламід, C₁₋₆-алкілтіо; і або X> C₁₋₆-алкілен, або >C=O, а Y - водень, або X> C₁₋₆-алкілен, або >C=O, або відсутній; а Y - галоген, C₁₋₆-галоалкіл, феніл, C₁₋₆-алкіл, C₂₋₆-алкеніл, C₂₋₆-алкініл, феніл-C₁₋₆-алкіл, феніл-C₂₋₆-алкеніл, феніл-C₂₋₆-алкініл, гідроксі-C₁₋₆-алкіл, нітро, амін, ціан, ціанамід, гуанідин, амідин, C₁₋₆-ациламід, гідрокси, тіол, C₁₋₆-ацилокси, азид, C₁₋₆-алкокси, карбокси, карбоніламід або 2,4-динітрофеніл, можливо заміщений галогеном, C₁₋₆-

2

галоалкілом, фенілом, C₁₋₆-алкілом, C₂₋₆-алкенілом, C₂₋₆-алкінілом, феніл-C₁₋₆-алкілом, феніл-C₂₋₆-алкенілом, феніл-C₂₋₆-алкінілом, гідроксі-C₁₋₆-алкілом, нітро, аміном, ціаном, ціанамідом, гуанідином, амідином, C₁₋₆-ациламідом, гідрокси, тіолом, C₁₋₆-ацилокси, азидом, C₁₋₆-алкокси, карбокси, карбоніламідом, C₁₋₆-алкілтіо, або 2-фурил, 2-дігідрофурил, 2-тетрагідрофурил або (2-R⁰-COO-) феніл, будь-який з котрих може бути заміщений 1-2 замісниками, вибраними з-поміж водню, C₁₋₄-алкілу, C₁₋₆-алкокси, OH, нітро, де R⁰ - C₁₋₄-алкіл або стиріл, який може бути заміщений у кільці щонайбільше чотирма замісниками, вибраними незалежно один від одного з-поміж водню, галогену, C₁₋₆-галоалкілу, фенілу, C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу, феніл-C₁₋₆-алкілу, феніл-C₁₋₆-алкенілу, феніл-C₂₋₆-алкінілу, гідроксі-C₁₋₆-алкілу, нітро, аміну, ціану, ціанаміду, гуанідину, амідину, C₁₋₆-ациламідом, гідрокси, тіолу, C₁₋₆-ацилокси, азиду, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкілтіо або -COO, де Q - гідрокси, C₁₋₆ алкокси, амін, моно-C₁₋₆-алкіламін, ді-C₁₋₆-алкіламін, гідроксиламін, C₁₋₆-алкоксиамін або феніл-C₁₋₆-алкоксиамін, за винятком сполук, де (a) одночасно X>C=O, Y - метил, A - CH₂CH(R₂), R - водень, 3-гідрокси або 5-метокси, R₁ - H або форміл, R₂ - H або карбокси, або (b) одночасно X відсутній, Y - феніл-C₁₋₆-алкіл, A - CH₂CH₂CH₂, R₁ та R₂ - обидва H, а R - 4-галоген.
2. Сполука за п. 1, де A - CH, X відсутній, а Y - R₃-заміщений 2,4-динітрофеніл, яка має формулу (II):



де R - водень, метил або метокси, R₁ - водень або форміл, R₂ - водень або карбоксил, а R₃ - водень, галоген, C₁₋₆-галоалкіл, феніл, C₁₋₆-алкіл, C₂₋₆-алкеніл, C₂₋₆-алкініл, феніл-C₁₋₆-алкіл, феніл-C₂₋₆-алкеніл, феніл-C₂₋₆-алкініл, гідроксі-C₁₋₆-алкіл, нітро, амін, ціан, ціанамід, гуанідин, амідин, C₁₋₆-ациламід, гідрокси, тіол, C₁₋₆-ацилокси, азид, C₁₋₆-

(13) C2

(11) 85187

(19) UA

алкокси, карбокси, карбоніламід, C_{1-6} -алкілтіо; та її стереоізомери та фармацевтично прийнятні солі.

3. Сполуки за п. 1, де R , R_1 , R_2 , A та X визначені у п. 1, а Y - 2-фурил, 2-дигідрофурил, 2-тетрагідрофурил або $(2-R^0-COO)$ -феніл, з котрих будь-який може бути заміщений 1-2 замісниками, вибраними з-поміж C_{1-4} -алкілу, C_{1-4} -алкокси, OH , нітро, або Y - водень або стирил, заміщений у кільці аж до двох замісниками, вибраними незалежно один від одного з-поміж галогену, C_{1-4} -алкілу, C_{1-4} -алкокси, OH , нітро, фенілу, феніл- C_{1-4} -алкілу або феніл- C_{1-4} -алкокси, та їх стереоізомери і фармацевтично прийнятні солі.

4. Сполуки за п. 1, їх стереоізомери і фармацевтично прийнятні солі, де у формулі (I) R_2 - водень і виконується принаймні одна з нижченаведених умов, а саме:

R_1 , A , X та Y визначені у п. 1, а R - 5-метокси; або R , R_1 , X та Y визначені у п. 1, а A - CH_2CH_2 або $CH_2CHCOOH$; або

R_1 , A , X та Y визначені у п. 1, а R_1 - водень; або R , R_1 та A визначені у п. 1, X відсутній, а Y - 2,4-динітрофенільна група.

5. Сполуки за п. 1, їх стереоізомери та фармацевтично прийнятні солі, де R , R_1 , R_2 та A визначені у п. 1, X та Y вибрані у таких сполученнях:

X - $-CO-$, а Y - 2-фурил; або

X - $-CO-$, а Y - 2-тетрагідрофурил; або

X - $-CH_2-$, а Y - 2-тетрагідрофурил; або

X - $-CO-$, а Y - 2-ацетоксифеніл; або

X - $-CO-$, а Y - 3,4-дигідроксистирил або 3,4-дигідроксинамтоїлокси.

6. Сполуки за п. 5, у яких виконується принаймні одна з нижченаведених умов, а саме:

R_1 , R_2 , A , X та Y визначені у п. 1, а R - 5-метокси; або

R , R_1 , R_2 , X та Y визначені у п. 1, а A - CH_2CH_2 або $CH_2CHCOOH$; або

R , R_2 , A , X та Y визначені у п. 1, а R_1 - водень.

7. Сполука за п. 1, де R - 2-амін, R_1 - H , A - R_2 - $CH_2CH(CO_2H)$, X відсутній, а Y - 2,4-динітрофеніл, яка являє собою 3-(2-амінобензоїл)-2-(2,4-динітроанілін)пропанову кислоту, її стереоізомери та фармацевтично прийнятні солі.

8. Сполука за п. 1, де R - 2-амін, R_1 - H , R_2 - H , A - CH_2CH_2 , X відсутній, а Y - 2,4-динітрофеніл, яка являє собою 2-(2-амінобензоїл)- N -(2,4-динітрофеніл)етиламін та його фармацевтично прийнятні солі.

9. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично діюву кількість принаймні однієї сполуки, що має формулу (I), наведену у п. 1, включаючи її стереоізомери та фармацевтично прийнятні солі, де: A - C_{1-6} -алкілен; R , R_1 та R_2 - незалежно один від одного водень, галоген, C_{1-6} -галоалкіл, феніл, C_{1-6} -алкіл, C_{2-6} -алкеніл, C_{2-6} -алкініл, феніл- C_{1-6} -алкіл, феніл- C_{2-6} -алкеніл, феніл- C_{2-6} -алкініл, гідроксі- C_{1-6} -алкіл, нітро, амін, ціан, ціанамід, гуанідин, амідин, C_{1-6} -ациламід, гідрокси, тіол, C_{1-6} -ацилокси, азид, C_{1-6} -алкокси, карбокси, карбоніламід, C_{1-6} -алкілтіо; і або X - C_{1-6} -алкілен, або $>C=O$, а Y - водень, або X - C_{1-6} -алкілен, або $>C=O$, або відсутній; а Y - галоген, C_{1-6} -галоалкіл, феніл, C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкеніл, C_{2-6} -алкініл, феніл- C_{1-6} -алкіл, феніл- C_{2-6} -алкеніл, феніл- C_{1-6} -алкініл, гідроксі- C_{1-6} -

алкіл, нітро, амін, ціан, ціанамід, гуанідин, амідин, C_{1-6} -ациламід, гідрокси, тіол, C_{1-6} -ацилокси, азид, C_{1-6} -алкокси, карбокси, карбоніламід або 2,4-динітрофеніл, можливо заміщений галогеном, C_{1-6} -галоалкілом, фенілом, C_{1-6} -алкілом, C_{2-6} -алкенілом, C_{2-6} -алкінілом, феніл- C_{1-6} -алкілом, феніл- C_{2-6} -алкенілом, феніл- C_{2-6} -алкінілом, гідроксі- C_{1-6} -алкілом, нітро, аміно, ціано, ціанамідом, гуанідино, амідино, C_{1-6} -ациламідом, гідрокси, тіолом, C_{1-6} -ацилокси, азидом, C_{1-6} -алкокси, карбокси, карбоніламідом, C_{1-6} -алкілтіо, або 2-фурил, 2-дигідрофурил, 2-тетрагідрофурил або $(2-R^0-COO)$ -феніл, будь-який з котрих може бути заміщений 1-2 замісниками, вибраними з-поміж водню, C_{1-4} -алкілу, C_{1-6} -алкокси, OH , нітро, де R^0 - C_{1-4} -алкіл або стирил, який може бути заміщений у кільці щонайбільше чотирма замісниками, вибраними незалежно один від одного з-поміж водню, галогену, C_{1-6} -галоалкілу, фенілу, C_{1-6} -алкілу, C_{2-6} -алкенілу, C_{2-6} -алкінілу, феніл- C_{1-6} -алкілу, феніл- C_{2-6} -алкенілу, феніл- C_{1-6} -алкінілу, гідроксі- C_{1-6} -алкілу, нітро, аміну, ціану, ціанаміду, гуанідину, амідину, C_{1-6} -ациламиду, гідрокси, тіолу, C_{1-6} -ацилокси, ази-ду, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкілтіо або $-COQ$, де Q - гідрокси, C_{1-6} -алкокси, амін, моно- C_{1-6} -алкіламін, ді- C_{1-6} -алкіламін, гідроксиламін, C_{1-6} -алкоксіамін або феніл- C_{1-6} -алкоксіамін, за винятком сполук, де (a) одночасно $X>C=O$, Y - метил, A - $CH_2CH(R_2)$, R - водень, 3-гідрокси або 5-метокси, R_1 - H або форміл, R_2 - H або карбокси, або (b) одночасно X відсутній, Y - феніл- C_{1-6} -алкіл, A - $CH_2CH_2CH_2$, R_1 та R_2 - обидва H , а R - 4-галоген, у поєднанні з принаймні одним фармацевтично прийнятним інгредієнтом, вибраним з-поміж розріджувачів, консервантів, солюбілізаторів, емульгаторів, ад'ювантів, наповнювачів та носіїв.

10. Фармаційна композиція за п. 9, яка далі **відрізняється** принаймні однією з наступних ознак:

(i) придатна для орального, ректального, парентерального, трансбукального, внутрішньолегеневого (наприклад, шляхом вдихання) або трансдермального введення;

(ii) вживається у вигляді одиничних доз, причому кожна доза містить принаймні одну із зазначених сполук у межах 0,0025-1000 мг;

(iii) є композицією уповільненої дії, тобто зазначена принаймні одна сплука виділяється із заданою контрольованою швидкістю;

(iv) додатково містить принаймні одну відому діючу речовину, вибрану з-поміж нейролептиків, тимолептиків, анкіолітичних засобів, транквілізаторів, анальгетиків та ліків проти хвороби Паркінсона.

11. Спосіб лікування або профілактики фізіологічного розладу, вибраного з-поміж інсульту, ішемії, травми ЦНС, гіпоглікемії та хірургічної операції, причому до розладів ЦНС належать нейродегенеративні захворювання, надмірна стимуляція збуджувальних амінокислот, психічні розлади, епілепсія та інші конвульсивні розлади, бентежність, психози, старече слабоумство, слабоумство внаслідок множинних інфарктів, хронічний біль (аналгезія), глаукома, цитомегаловірусний ретинит, недержание сечі, а також здійснення анестезії, поліпшення мислення, профілактики симптомів звикання до опіатів та абстиненції, імпотенції, сер-

цево-судинних захворювань, у тому числі гіпертензії, профілактики скипання крові, невротії, лікування запалень, хронобіологічних розладів, сезонних розладів, ендокринних проявів, контрацепції та безпліддя, раннього статевого дозрівання, передменструального синдрому, гіперпролактинемії та дефіциту гормону росту, новоутворень, інших проліферативних хвороб (доброякісного та пухлинного простатиту), розладів імунної системи, станів, пов'язаних із старінням, офтальмологічних захворювань, нападів головного болю, мігрені, захисту шкіри, стабілізації діабету та розладів зайвої ваги, або застосування у тваринництві, згідно з яким хворому вводять принаймні одну сполуку формули (I) за п. 9, включаючи її стереоізомери та фармацевтично прийнятні солі.

12. Спосіб за п. 11, де зазначену принаймні одну сполуку вводять у вигляді фармацевтичної композиції, що містить принаймні один інший фармацев-

тично прийнятний інгредієнт, вибраний з-поміж розріджувачів, консервантів, солюбілізаторів, емульгаторів, ад'ювантів, наповнювачів та носіїв.

13. Спосіб за п. 12, у якому зазначена фармацевтична композиція відрізняється принаймні однією з наступних ознак:

- (i) пристосована для орального, ректального, парентерального, трансбукального, внутрішньолегеневого або трансдермального введення;
- (ii) знаходиться у вигляді одиної дози, яка містить принаймні одну сполуку в межах 0,0025-1000мг;
- (iii) являє собою композицію уповільненого виділення, у якій зазначена принаймні одна сполука виділяється із заданою регульованою швидкістю;
- (iv) додатково містить принаймні один терапевтично діючий інгредієнт, вибраний з-поміж нейролептиків, тимолептиків, анксиолітиків, транквілізаторів, анагетиків та засобів проти хвороби Паркінсона.

Цей винахід стосується нових похідних 2-амінобензоїлу, фармацевтичних композицій, що їх містять, та застосування цих композицій у виготовленні медикаментів для лікування або профілактики різних хвороб.

Цей винахід загалом стосується нових сполук, їх застосування у терапії та фармацевтичних композицій, що їх містять.

Амінокислота триптофан зазнає біологічних перетворень "кінурениновим шляхом" [Beadle G.W., Mitchell H.K. and Nys J.F., Proc.Nat.Acad.Sc, 33, 155 (1948); див. Charles Heidelberger, Mary E.Gullberg, Agnes Fay Morgan and Samuel Lepkovsky, Tryptophan Metabolism. I. Concerning the Mechanism of the Mammalian Conversion of Tryptophan into Kynurenine, Kynurenine Acid and Nicotinic Acid, J.Biol.Chem. (1949) 179: 143-150]. Більше 95% триптофану, що надходить до організму з їжею, метаболізується у кінуреніні [Wolf H. Studies on tryptophan metabolism in man, Scand.J.Clin.Lab.Invest. 136 (suppl.): 1-186, 1974]. У периферійних тканинах, зокрема, у печінці, індольне кільце триптофану модифікується триптофандіоксигеназою або індоламін-2,3-діоксигеназою, що призводить до утворення формілінуреніну. Потім кінуренінформілаза швидко перетворює формілінуренін на L-кінуренін - найважливішу сполуку на кінурениновому шляху [W. Eugene Knox and Alan H.Mehler, The Conversion of Tryptophan to Kynurenine in Liver. I. The coupled tryptophan peroxidase-oxidase system forming formylkynurenine, J.Biol.Chem. (1950) 187: 419-430]. L-кінуренін у малих концентраціях присутній у крові, мозку та периферійних органах і легко перетинає бар'єр між кров'ю та мозком завдяки великому нейтральному амінокислотному носієві. L-кінуренін метаболізується трьома різними ферментами у тканинах ссавців: кінуренін-3-гідроксілазою з утворенням 3-гідроксікінуреніну (3-ГК); кінуренінази з утворенням антранілової кислоти і кінуренінамінотрансферази (КАТ), що веде до утворення кінуренової кислоти. 3-ГК метаболізу-

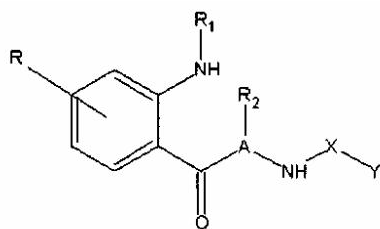
ється тією самою КАТ з утворенням ксантуренової кислоти, метаболічно інертного бічного продукту на шляху, або кінуреназою з утворенням 3-гідроксіантранілової кислоти, яка згодом перетворюється на хінолінову кислоту. Нарешті, хінолінова кислота метаболізується фосфорібосілтрансферазою хінолінової кислоти з утворенням монопуклеотиду нікотинової кислоти та наступних продуктів її розкладу, включаючи кінцевий продукт нікотинамід-аденін-динуклеотид (НАД⁺).

Кінуренова кислота, 3-гідроксікінуренін та хінолінова кислота є нейроактивними проміжними продуктами цього катаболічного каскаду. 3-гідроксікінуренін генерує вільні радикали, котрі, як відомо, спричинюють апоптоз, підсилюють токсичність при збудженні, призводять до катаракти, нейродегенеративних хвороб, інсультів, травматичних пошкоджень, нейровірусних захворювань та нервових запалень. Хінолінова кислота є агоністом рецептора N-метил-D-аспартату (НМДА) та генератором вільних радикалів, а сама по собі спричинює токсичність при збудженні, нейродегенеративні хвороби, інсульти, травматичні пошкодження мозку, епілепсію, церебральну малярію, перинатальну гіпоксію, нейровірусні захворювання та нервові запалення. Ендогенна хінолінова кислота може призводити до активації рецептора НМДА, яка сприяє токсичності при збудженні та нейротоксичності, що призводять до фізіологічних та патологічних процесів, медіаторами яких є рецептори НМДА. Серед трьох нейроактивних кінуренінів найбільшу увагу останнім часом привертає кінуренова кислота. Вперше описана як нейроінгібуюча сполука два десятиріччя тому, кінуренова кислота у великих, нефізіологічних концентраціях є антагоністом у широкому спектрі рецепторів йонотропного глутамату. У високих концентраціях кінуренова кислота чинить протиконвульсійну дію й добре захищає від травм при токсичності при збудженні. У набагато менших концентраціях кінуренова кислота конкурентно блокує сайт коагоніс-

та гліцину рецептора НМДА і неконкурентно інгібує рецептор $\alpha 7$ нікотинного ацетилхоліну. Та обставина, що спорідненість кінуренової кислоти до цих двох Ca^{2+} -проникних рецепторів має місце в інтервалі концентрацій кінуренової кислоти, що має місце у людському мозку, і наближається до нижньої межі вмісту кінуренової кислоти в мозку гризунів, дає підставу підозрювати її фізіологічну функцію у глутаматергійній та холінергійній нейротрансмісії. Прямими підтвердженнями такої функції є, наприклад, дослідження *in vivo* борозневого тіла у щурів, де зниження рівнів кінуренової кислоти підвищує вразливість до екситотоксичного інсульту, і навпаки, помірне збільшення цих рівнів інгібує виділення глутамату [Schwarcz R., Pellicciara R., Manipulation of brain kynurens: glial targets, neuronal effects and clinical opportunities, J.Pharmacol.Exp.Ther., 2002, 303: 1-10].

Оскільки припускається участь кінуренинів не лише у патофізіології нейродегенеративних та інсультних захворювань, але й у величезній кількості хвороб ЦНС різної етіології, важливо контролювати їх утворення. Ми пропонуємо похідні 2-амінобензоїлу (кінурениноподібної сполуки), що описуються тут, як корисні при такому терапевтичному втручанні. Запропонованими механізмами дії можуть бути, хоча не обов'язково, інгібування ферментів на кінурениновому шляху, та/або інгібування проміжних сполук, та/або інгібування утворення вільних радикалів.

Винахід стосується сполук формули (I)



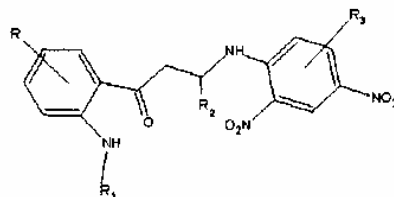
(I)

та їх стереоізомерів і фармацевтично прийнятних солей, де:

A - C_{1-6} алкілен, R, R_1 та R_2 незалежно один від одного - водень, галоген, галоалкіл, арил, гетероциклічна група, гетероарильна група, алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гідроксіалкіл, нітро, аміно, ціано, ціанамід, гуанідин, амідин, ациламід, гідроксі, тіол, ацилокси, азид, алкокси, карбокси, карбоніламід, S-алкіл або алкіліхіол; X - $>\text{C}_{1-6}$ алкілен, $>\text{C}=\text{O}$ або $>\text{C}=\text{S}$ або простий зв'язок; Y - водень, галоген, галоалкіл, арил, гетероциклічна група, гетероарильна група, алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гідроксіалкіл, нітро, аміно, ціано, ціанамід, гуанідин, амідин, ациламід, гідроксі, тіол, ацилокси, азид, алкокси, карбокси, карбоніламід, стиріл, які можуть бути заміщені у кільці аж до чотирьох замісниками, незалежно один від одного обраними з-поміж водню, галогену, галоалкілу, арилу, гетероциклічної групи, гетероарильної групи, алкілу, алкенілу, алкінілу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гідроксіалкілу, нітро, аміно, ціано, ціанаміду, гуанідину, амідину, ациламиду,

гідроксі, тіолу, ацилокси, азида, алкокси, S-алкілу, алкіліхіолу або $-\text{COQ}$, де Q - гідроксі, C_{1-6} алкокси, амін, моно- C_{1-6} -алкіламін, ді- C_{1-6} -алкіламін, гідроксіламін, C_{1-4} алкоксиамін або арил- C_{1-4} -алкоксиамін, але за винятком (a) сполук, де одночасно X - $>\text{C}=\text{O}$, Y - метил, A - CH_2CH_2 , R - 5-метоксі, R_1 - H або формил, а R_2 - H, (b) - сполук, де частина $-\text{A}(\text{R}_2)-\text{NH}-\text{X}-\text{Y}$ являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{COQ})-\text{NH}_2$ або $-\text{CH}(\text{галоалкіл})-\text{CH}(\text{COQ})-\text{NH}_2$ та (c) сполук, у яких одночасно X - простий зв'язок, Y - арилалкіл, A - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, R_1 та R_2 обидва - H, а R - 4-гало, де частина $-\text{CO}-\text{A}(\text{R}_2)-\text{NH}-\text{X}-\text{Y}$ мусить знаходитися у позиції 1 наведеного бензольного кільця.

Не обмежуючи загальний перелік сполук згідно з винаходом, підгрупа переважних за винаходом сполук (формула II) охоплює ті, де R - водень, метил або метоксі, R_1 - водень або формил, R_2 - водень або карбоксил, а R_3 - водень, галоген, галоалкіл, арил, гетероциклічна група, гетероарильна група, алкіл, алкеніл, алкініл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гідроксіалкіл, нітро, аміно, ціано, ціанамід, гуанідин, амідин, ациламід, гідроксі, тіол, ацилокси, азид, алкокси, карбокси, карбоніламід, S-алкіл або алкіліхіол, та їх стереоізомери та фармацевтично прийнятні солі.



(II)

Інша підгрупа сполук за винаходом обмежується тими сполуками формули (I), де Y - 2-фурил, 2-дігідрофурил, 2-тетрагідрофурил або $(2-\text{R}^{\circ}-\text{COO})$ -феніл, з котрих будь-який може бути заміщений 1-2 замісниками, обраними з-поміж C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, OH, нітро, або Y - водень або стиріл, заміщений у кільці аж до двох замісниками, обраними незалежно один від одного з-поміж галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, OH, нітро, арилу, арил- C_{1-4} -алкілу або арил- C_{1-4} -алкокси, та їх стереоізомерами та фармацевтично прийнятними солями.

"Арил" у цьому описі та формулі винаходу означає одновалентний радикал, одержаний з ароматичної сполуки шляхом видалення атому водню з ароматичного ядра.

Обсяг винаходу охоплює також фармацевтичні композиції, які містять у якості діючої речовини терапевтично ефективні кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, а також усі можливі ізомери або суміші ізомерів, охоплені формулою (I), у сполученні з одним або кількома фармацевтично прийнятними розріджувачами, консервантами, солубілізаторами, емульгаторами, ад'ювантами, наповнювачами та носіями з тих, що звичайно застосовуються у фармацевтичних та ветеринарних композиціях. Фармацевтичні композиції згідно з винаходом мо-

жуть бути пристосовані для введення людям та/або тваринам.

Сполуки формули (I) придатні для лікування, та/або профілактики, та/або для зведення до мінімуму втрат нейронів, спричинених інсультом, ішемією, травмою ЦНС, гіпоглікемією та хірургічними операціями, розладами ЦНС, включаючи нейродегенеративні захворювання, як хвороба Альцгеймера, аміотрофічний бічний склероз, хвороба Гантінгтона, хвороба Паркінсона та синдром Дауна, лікування або профілактики шкідливих наслідків перестимуляції збуджуючих амінокислот, психіатричних розладів, наприклад, розладів сну, епілепсії та інших конвульсійних захворювань, пригніченості, психічних хвороб, психозів, старечого недоумства, недоумства, спричиненого множинними інфарктами, хронічного болю (аналгезії), глаукоми, ретиніту, нетримання сечі та наведеної анестезії, а також для підсилення розсудку та попередження звикання до опитів та синдрому ломки.

За умови подальших розробок або роз'яснень сполуки за винаходом можуть виявитися корисними при лікуванні таких станів, як імпотенція; серцево-судинні розлади, в тому числі гіпертензія, при профілактиці нескипання крові, як протизапальний, невропатичний засіб, проти розладів хронобіологічного походження, як порушення біоритмів при перельотах, синдром порушеного сну, проблеми при позмінній праці, сезонний афективний розлад (САР); ендокринні негаразди, наприклад, контрацепція та безпліддя, передчасна статева зрілість, передменструальний синдром, гіперпролактинемія та дефіцит гормонів зростання; неопластичні захворювання, наприклад, рак та інші новоутворення (доброякісне зростання пухлини простати), розлади імунної системи, в тому числі СНІД, стані, пов'язані зі старінням, очні захворювання, кластерний головний біль, мігрень, захист шкіри, стабілізація діабету та проблеми з надлишковою вагою (лептин, опасистість), а також як добавка до корму тварин, наприклад, для регулювання плідності, статевої зрілості, кольору хутра.

Без обмеження кола сполук згідно з винаходом, на додаток до підгруп, наведених вище, ще одна підгрупа переважних сполук визначається тим, що у формулі (I) X - 2,4-динітрофенільна група, A -CH₂CH₂ або CH₂CHCOOH, а R₂ та Y кожний - водень.

Інша підгрупа сполук за винаходом визначається тим, що у формулі (I) R₂ - водень і виконується принаймні одна з нижченаведених умов, а саме: R - 5-метоксі та/або A - CH₂CH₂ або CH₂CHCOOH, а в межах цих підгруп переважно R₁ - також водень. Для ілюстрації наводимо типові сполучення X та Y у сполуках за винаходом, зокрема, там, де R₁=H:

X-CO-, а Y - 2-фурил;

X-CO-, а Y - 2-тетрагідрофурил;

X-CH₂-, а Y - 2-тетрагідрофурил;

X-CO-, а Y - 2-ацетоксифеніл;

X -CO-, а Y - 3,4-дігідроксистирил або 3,4-дігідроксинамфолікс.

Обсяг винаходу охоплює також фармацевтичні композиції, котрі містять у якості діючої речовини

терапевтично ефективні кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, а також усі можливі ізомери або суміші ізомерів, охоплені формулою (I), у сполученні з одним або кількома фармацевтично прийнятними розріджувачами, консервантами, солубілізаторами, емульгаторами, ад'ювантами, наповнювачами та носіями з тих, що звичайно застосовуються у фармацевтичних та ветеринарних композиціях. Фармацевтичні композиції згідно з винаходом можуть бути пристосовані для введення людям та/або тваринам.

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом переважно відрізняються принаймні однією з наступних ознак:

(i) вони придатні для орального, ректального, парентерального, трансбуккального, внутрішньолегового (наприклад, шляхом вдихання) або трансдермального введення;

(ii) вони вживаються у вигляді одиничних доз, причому кожна доза містить принаймні одну із зазначених сполук у межах 0,0025-1000мг;

(iii) є композиціями уповільненої дії, тобто зазначена принаймні одна сполука виділяється із завданняю контрольованою швидкістю.

Для орального застосування фармацевтичні композиції за винаходом можуть мати форму, наприклад, таблеток, капсул, емульсій, розчинів, сиропів або суспензій. Для парентерального введення композиції можна вживати в ампулах, або ж у вигляді суспензій, розчинів чи емульсій у водних або олійних носіях. Звичайно, необхідність суспендування, стабілізації та/або диспергування речовин визначається тим, чи є вони розчинними у носіях, що застосовуються у конкретних випадках. Композиції можуть додатково містити, наприклад, фізіологічно сумісні консерванти та антиоксиданти. У композиціях для зовнішнього нанесення, наприклад, кремах, лосьйонах або пастах, діючу речовину можна змішувати з відомими олійними або емульгуючими наповнювачами.

Фармацевтичні композиції можуть також вживатися у вигляді суппозиторіїв на таких звичайних основах, як олія какао або інші гліцериди. Або ж композиції можна виготовляти з уповільненою дією так, щоб діюча речовина повільно виділялася в організмі після певного часу витримки. Більш того, сполуки за винаходом можна вводити трансбуккальним, внутрішньолеговим або трансдермальним шляхом.

Можливі комбінації сполук формули I та їх солей з іншими діючими речовинами, зокрема, іншими нейролептиками, тимолептиками, анксіолітичними засобами, транквілізаторами, анальгетиками, ліками проти хвороби Паркінсона (допамінергічними та недопамінергічними) та подібними, залишаючись при цьому в межах обсягу винаходу.

Сполуки за винаходом придатні для лікування, та/або профілактики, та/або для зведення до мінімуму втрат нейронів, спричинених інсультом, ішемією, травмою ЦНС, гіпоглікемією та хірургічними операціями, розладами ЦНС, включаючи нейродегенеративні захворювання, як хвороба Альцгеймера, аміотрофічний бічний склероз, хвороба Гантінгтона, хвороба Паркінсона та синдром Дауна,

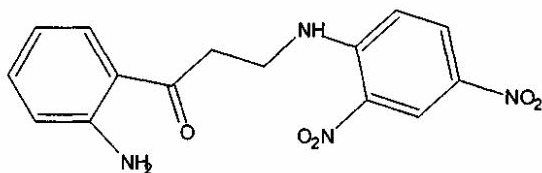
лікування або профілактики шкідливих наслідків перестимуляції збуджуючих амінокислот, психіатричних розладів, наприклад, розладів сну, епілепсії та інших конвульсійних захворювань, пригніченості, психічних хвороб, психозів, старечого недоумства, недоумства, спричиненого множинними інфарктами, хронічного болю (аналгезії), глаукоми, ретиніту, нетримання сечі та наведеної анестезії, а також для підсилення розсудку та попередження звикання до опіатів та синдрому ломки.

За умови подальших розробок або роз'яснень сполуки за винаходом можуть виявитися корисними при лікуванні таких станів, як імпотенція; серцево-судинні розлади, в тому числі гіпертензія, при профілактиці нескипання крові, як протизапальний, невропатичний засіб, проти розладів хронобіологічного походження, як порушення біоритмів при перельотах, синдром порушеного сну, проблеми при позмінній праці, сезонний афективний розлад (САР); ендокринні негаразди, наприклад, контрацепція та безпліддя, передчасна статева зрілість, передменструальний синдром, гіперпролактинемія та дефіцит гормонів зростання; неопластичні захворювання, наприклад, рак та інші новоутворення (доброякісне зростання пухлини простати), розлади імунної системи, в тому числі СНІД, стані, пов'язані зі старінням, очні захворювання, кластерний головний біль, мігрень, захист шкіри, стабілізація діабету та проблеми з надлишковою вагою (лептин, опасистість), а також як добавка до корму тварин, наприклад, для регулювання плідності, статевої зрілості, кольору хутра.

Далі винахід пояснюється прикладами, які носять суто ілюстративний характер і ніяким чином не обмежують обсяг винаходу.

Приклад 1

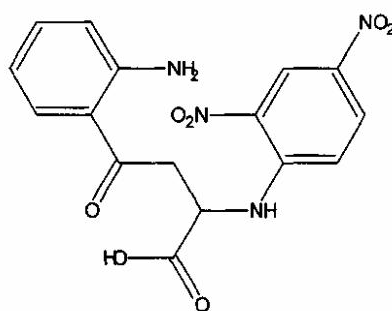
2-(2-амінобензоїл)-N-(2,4-дінітрофеніл)етиламін



125мг кінураміну 2НВг розчиняють у 5см³ абсолютного етанолу в колбі обсягом 50 см³. Далі додають розчин 71мг 2,4-дінітрофторбензолу в 5см³ EtOH з одержанням прозорого жовтого розчину. Через 5 хвилин по краплинах додають до колби 2см³ 10% розчину NaHCO₃. Реакційну суміш залишають на ніч при кімнатній температурі. Уранці одержаний жовтавий осад відфільтровують, промивають водою та етанолом та сушать у надвисокому вакуумі, одержуючи 80мг продукту (вихід приблизно 63%).

Приклад 2

3-(2-амінобензоїл)-2-(2,4-дінітроанілін)пропаноева кислота



125мг L-кінуреніну розчиняють у 5см³ абсолютного етанолу в колбі обсягом 50см³. Далі додають розчин 71мг 2,4-дінітрофторбензолу в 5см³ EtOH з одержанням прозорого жовтого розчину. Через 5 хвилин по краплинах додають до колби 2см³ 10% розчину NaHCO₃. Реакційну суміш залишають на ніч при кімнатній температурі. Уранці одержаний жовтавий осад відфільтровують, промивають водою та етанолом та сушать у надвисокому вакуумі, одержуючи 80мг продукту (вихід приблизно 71%).

Винахід охоплює також фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I), а також можливі ізомери, що підпадають під формулу (I), як нарізно, так і у всіляких сполученнях.

Біологічні випробування сполук за винаходом

Дослід 1:

Оцінка активності проти хвороби Паркінсона на оброблених МРТР мишах з субпороговою дозою L-допаміну та без неї.

Тварини: використовують самців мишей у віці 6 місяців вагою 22-25г. Після прибуття до лабораторії мишам дають два тижні на акліматизацію у приміщенні з регульованою температурою (21±1°C) та постійним режимом зміни світла й темряви (12/12 годин, світло ввімкнено з 6.00 до 18.00). Миші завжди мають вільний доступ до їжі та води. Їх тримають групами по 12 особень та досліджують лише у світлий час (08.00-15.00). Усі досліді проводять при нормальному освітленні. Кожна випробувальна камера (тобто клітка для дослідження активності) вміщується до звукопроникного дерев'яного ящика з товщиною стінок 12см та передньою панеллю при приглушеному освітленні.

Вимірювання поведінки та апаратура: Для вимірювання спонтанної та спричиненої ліками моторної активності МРТР та контрольних мишей використовують автоматизований пристрій, що складається з макролонових випробувальних клітин для гризунів (40×25×15см), кожна з яких піддається дії двох потоків інфрачервоного випромінювання - високого та низького, відповідно у 8 та 2см над поверхнею шару тирси глибиною 1см. Визначають наступні параметри: пересування вимірюють низьким потоком 14 проміння. Рахуються лише ті рухи, коли миша знаходиться у горизонтальній площині, бігаючи по підлозі клітини. Піднесення дибки реєструється кожного разу, коли перетинається хоча б один промінь високого потоку, тобто кількість рахунків пропорційна часу, коли миша стоїть дибки. Сумарна активність вимірюється датчиком (схожим на грамофонну голку,

встановлену на важелі з протитягою), який находитися у постійному контакті з клітиною. Датчик реєструє всі вібрації, що надходять від випробувальної клітини, спричинені як пересуванням та ставанням дибки, так і трясінням, тремтінням, чуханням та залицанням.

Вимірювання поведінки (пересування, ставання дибки та загальна активність): За 12 днів після ін'єкції МРТР (2×40мг/кг, підшкірно, з інтервалом 24 години) мишам вводять внутрішньовенно 2-(2-амінобензоїл)-N-(2,4-динітрофеніл)етиламш (0,3, 1, 3, 10мг/кг) або плацебо (10% ДМСО, 1% КМЦ) та негайно вміщують їх до випробувальних камер і контролюють їхню моторну діяльність протягом

60хв. Через 60 хвилин миші одержують 5мг/кг L-Допа підшкірно та знову вміщуються до камери, де вимірювання активності триває ще 240хв. Кожну дозу вводять з двохдобовим інтервалом, починаючи з найнижчої дози.

У табл.1 наведені середні (± стандартне відхилення) значення кількості актів пересування, ставання дибки та загальної активності оброблених МРТР та контрольних мишей, які одержували або 2-(2-амінобензоїл)-N-(2,4-динітрофеніл)етиламін, або плацебо з підпороговою дозою L-Допа. 1% рівень значущості представлений зірочкою (HSD тест за Тьюкі).

Таблиця 1

Лікування	Пересування	Ставання дибки	Загальна активність
Плацебо	1000±145	920±181	10937±2812
МРТР + плацебо	200±90	225±72	4530±937
МРТР + 0,3мг/кг 2-(2-амінобензоїл)-N-(2,4-динітрофеніл)етиламіну	273±64	290±73	5160±1093
МРТР + 1мг/кг 2-(2-амінобензоїл)-N-(2,4-динітрофеніл)етиламіну	473±108*	582±145*	6250±625*
МРТР + 3мг/кг 2-(2-амінобензоїл)-N-(2,4-динітрофеніл)етиламіну	510±107*	731±110*	6563±781*
МРТР + 10мг/кг 2-(2-амінобензоїл)-N-(2,4-динітрофеніл)етиламіну	470±110*	619±102*	6250±625*

2-(2-амінобензоїл)-N-(2,4-динітрофеніл)етиламін не справляє ніякої дії у перші 60 хвилин до введення L-Допа у порівнянні з мишами, які одержували МРТР та плацебо. Однак 2-(2-амінобензоїл)-N-(2,4-динітрофеніл)етиламін помітно поліпшує усі три параметри поведінки при введенні разом з підпороговою дозою L-Допа. 2-(2-амінобензоїл)-N-(2,4-динітрофеніл)етиламін (1, 3 або 10мг/кг) значно поліпшує показники пересування, ставання дибки та загальної активності мишей, оброблених МРТР, у порівнянні з тими, що одержували МРТР з плацебо.

2-(2-амінобензоїл)-N-(2,4-динітрофеніл)етиламін при введенні контрольним мишам, які одержували лише плацебо, не показав жодних змін цих параметрів.

Дослід 2:

Електрофізіологічна характеристика активованих NMDA струмів у щойно ізольованих нейронах гіпокампа щурів.

Виділення нейронів гіпокампа: Щурів лінії Вістар (12-14 діб) обезголовлюють без анестезії й видаляють гіпокамп. Його вручну нарізають на стрічки (0,2-0,4мм) у розчині, який містить (мМ): 150 NaCl; 5 KCl; 1,25 NaH₂PO₄; 2 CaCl₂; 2 MgCl₂; 26 NaHCO₃; 20 глюкози. Зрізи попередньо інкубують у цьому розчині 30хв при кімнатній температурі. Обробку ферментами провадять у тому ж розчині з пониженою концентрацією Ca²⁺ (0,5мм) з вмістом 0,4мг/мл протеази з *Aspergillus oryzae*. Інкубування у розчині ферменту відбувається при 32°C протягом 10хв. Після того зрізи витримують у вільному від ферменту розчині з нормальним вмістом Ca²⁺ і через 6-8 годин виділяють з них нейрони. Протя-

гом усієї процедури розчини безперервно підтримують насиченими газовою сумішшю 95% O₂ та 5% CO₂ так, щоб рН дорівнював 7,4. Для дисоціації клітин зрізи переносять до позаклітинного розчину з вмістом (мМ): 150 NaCl; 5 KCl; 2 CaCl₂; 10 N-2-гідроксietилпіперазин-N'-2-етансульфонові кислоти (Nepes); рН підтримують на рівні 7,4 за допомогою NaOH. Поодинокі клітини виділяють із зон СА та СА3 зрізів гіпокампа методом вібродисоціації. Вони мають 10-15мкм у діаметрі та зберігають невеличку частину дендритного дерева. Після виділення вони звичайно придатні для запису протягом 1-2 годин.

Розчини та хімікати: Позаклітинний розчин має наступний вміст (мМ): 130 NaCl; 5 KCl; 2 CaCl₂; 20 N-2-гідроксietилпіперазин-N'-2-етансульфонові кислоти (Nepes); 0,1мкМ ТТХ; 10мкМ гліцину, 300мкМ 1-аспартату; рН підтримують на рівні 7,4 за допомогою NaOH.

Склад внутрішньоклітинного розчину наступний (мМ): 110 CSF (спинномозкової рідини); 20 трис-НCl (рН=7,2). Розчини L-аспартату та гліцину готують у день досліду.

Випробувану речовину 2-(2-амінобензоїл)-N-(2,4-динітрофеніл)етиламін розчиняють у ДМСО.

Вимірювання струмів та аналіз даних: Розчини з вмістом лікарняних засобів випробують способом миттєвої "фіксації концентрацій" за допомогою пристрою "стіл підсвіку" (фірми Фарма-Робот, Київ). Струми реєструють методом фіксації латок у повномодульній конфігурації за допомогою підсилювача фіксації латок ЕРС-7.

Активовані NMDA струми Струми фільтрують при 3кГц (трёхполюсний активний фільтр Беселя)

з цифровим відбором на швидкості 6000мкс на точку для активованих NMDA струмів. Наведені NMDA трансмембранні струми вимірюють у присутності 10мкМ гліцину та 300мкМ L-аспартату у контрольному та дослідному розчинах. Струми реєструють при вихідному потенціалі - 70мВ.

Розрахунок Інгібування струму при різних концентраціях речовини усереднюють для принаймні

4 клітин. Дію речовини вимірюють як середнє співвідношення I/I_0 , де I - величина струму під дією речовини, а I_0 - струм за контрольних умов. SD - стандартне відхилення. Дія 2-(2-амінобензоїл)-N-(2,4-дінитрофеніл)етиламіну в концентрації 10мкМ на активовані NMDA струми:

2-(2-амінобензоїл)-N-(2,4-дінитрофеніл)етиламін, 10мкМ	Окремі клітини				
	1	2	3	середнє	±SD
	92,77	77,15	80,17	83,36	8,28

Цей експеримент доводить, що 2-(2-амінобензоїл)-N-(2,4-дінитрофеніл)етиламін чинить блокувальну дію на рецептори NMDA.