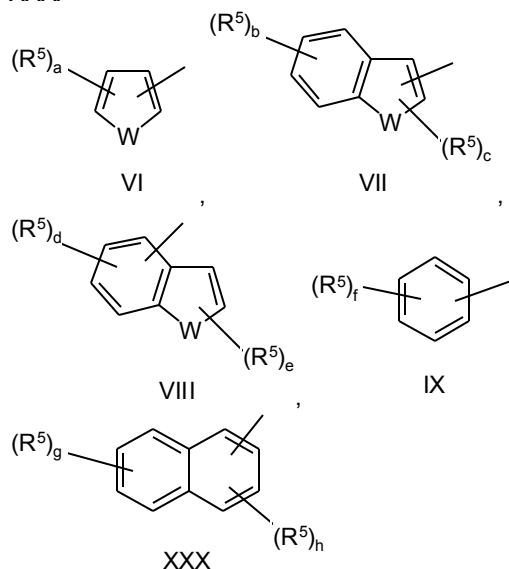


коли s дорівнює 1 і U являє собою NR^2 , тоді R^2 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar , Ar - C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar - C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, ацилу, гідроксі- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу; або R^2 і R^2 разом утворюють 5-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом; R^3 вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar , Ar - C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar - C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, гідроксі- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу;

та

Y являє собою групу формули VI, VII, VIII, IX або XXX:



де

лінія є зв'язком, що з'єднує групу, представлену Y , з атомом азоту;

W являє собою O або S ;

a дорівнює 0, 1, 2 або 3;

b дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

c дорівнює 0 або 1;

d дорівнює 0, 1, 2 або 3;

e дорівнює 0, 1 або 2;

f дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

g дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

h дорівнює 0, 1, 2 або 3; і

кожен R^5 незалежно вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, Ar , C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar - C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, ацилу, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси, галогену, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, $-CO-NR^6R^6$, ціано, нітро $-NR^7R^7$, $-SR^8$, $-SO_2R^8$ і SO_2OR^8 , або два замісники разом утворюють 5-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми;

R^6 і R^6 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і Ar ;

R^7 і R^7 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar і ацилу; і

R^8 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar і $-NR^9R^9$; де R^9

і R^9 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу; за умови, що коли R^5 являє собою SO_2OR^8 , тоді R^8 не є $-NR^9R^9$, і коли R^5 являє собою SO_2R^8 , тоді R^8 не є атомом водню;

або їхні солі;

за умови, що сполука формули I не є:

N-[4-[(4-амінофеніл)аміно]метил]феніл]ацетамідом;
N-[4-[(4-аміно-2-метилфеніл)аміно]метил]феніл]ацетамідом;
N-[4-[(4-аміно-3-метилфеніл)аміно]метил]феніл]ацетамідом;
2-[[4-(ацетиламіно)феніл]метил]аміно]-5-хлор-N-(5-хлор-2-піридиніл)бензамідом;
N-[4-[(3,4,5-триметоксифеніл)аміно]метил]феніл]ацетамідом;
N-[4-[(5,6,7,8-тетрагідро-5,5,8,8-тетраметил-2-нафталеніл)аміно]метил]феніл]ацетамідом;
N-[4-[[3-(1H-імідазол-1-ілметил)феніл]аміно]метил]феніл]ацетамідом;
N-[4-[[2-(1H-імідазол-1-ілметил)феніл]аміно]метил]феніл]ацетамідом;
N-[4-[(4-аміно-3,5-дихлорфеніл)аміно]метил]феніл]ацетамідом;
N-[4-[(2,4-діаміно-6-хіназолініл)аміно]метил]феніл]ацетамідом або
N-[4-[(2,4-діаміно-6-хіназолініл)аміно]метил]феніл]ацетамідом.

2. Сполука за п. 1, де R^1 і R^1 незалежно вибрані з групи, що складається з водню і C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу.

3. Сполука за п. 2, де принаймні один з R^1 і R^1 є атомом водню.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де s дорівнює 1.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де s дорівнює 0.

6. Сполука за будь-яким з пп. 4-5, де R^2 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar і галогену, за умови, що коли R^2 є галогеном, тоді s дорівнює 0.

7. Сполука за п. 4, де U являє собою NR^2 і принаймні один з R^2 і R^2 є атомом водню.

8. Сполука за п. 7, де обидва R^2 і R^2 є атомами водню.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, де X являє собою CO .

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, де q дорівнює 0.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, де q дорівнює 1.

12. Сполука за п. 11, де Z є атомом кисню.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, де R^3 є C_{1-6} -алк(ен/ін)ілом.

14. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, де Y являє собою групу формули IX або XXX.

15. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, де кожен R^5 незалежно вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, Ar , ціано, галогену, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і C_{1-6} -алк(ан/ен/ін)ілокси, або два замісники разом утворюють 5-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми.

16. Сполука за будь-яким з пп. 1-15, де зазначена сполука вибрана з групи, що складається з:

етилового естеру {2-аміно-4-[(4-трет-бутилфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;
 етилового естеру (2-аміно-4-феніламінометилфеніл)карбамінової кислоти;
 етилового естеру [2-аміно-4-(нафтален-2-іламінометил)феніл]карбамінової кислоти;
 етилового естеру [2-аміно-4-(п-толіламінометил)феніл]карбамінової кислоти;
 етилового естеру {2-аміно-4-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;
 етилового естеру {2-аміно-4-[(4-хлорфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;
 етилового естеру {2-аміно-4-[(3-фторфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;
 етилового естеру {2-аміно-4-[(4-фторфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;
 етилового естеру {2-аміно-4-[(4-фторфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;
 етилового естеру {2-аміно-4-[(2-фторфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;
 етилового естеру [2-аміно-4-(біфеніл-4-іламінометил)феніл]карбамінової кислоти;
 етилового естеру {2-аміно-4-[(2,4-дифторфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;
 етилового естеру {2-аміно-4-[(4-метоксифеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;
 етилового естеру {2-аміно-4-[(4-циклогексилфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;
 етилового естеру [2-аміно-4-[(індан-5-іламінометил)феніл]карбамінової кислоти];
 етилового естеру {2-аміно-4-[(4-ізопропілфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етилового естеру {2-аміно-4-[(4-бутилфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етилового естеру {2-аміно-4-[(4-хлор-3-фторфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етилового естеру {2-аміно-4-[(2,4-дихлорфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етилового естеру {2-аміно-4-[(2,3-дихлорфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етилового естеру {2-аміно-4-[(3,5-дихлорфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етилового естеру {2-аміно-4-[(3,4-дихлорфеніламіно)метил] феніл }карбамінової кислоти;

етилового естеру {2-аміно-4-[(3-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етилового естеру {2-аміно-4-[(3-фтор-4-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етилового естеру {2-аміно-4-[(3,4-дифторфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етилового естеру {2-аміно-4-[(4-ціанофеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етилового естеру {2-аміно-4-[(4-фтор-3-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етилового естеру {2-аміно-4-[(3-хлор-4-метилфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етилового естеру {2-аміно-4-[(3-хлорфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етилового естеру {2-аміно-4-(м-толіламінометил)феніл}карбамінової кислоти;

етилового естеру {2-аміно-4-[1-(4-хлорфеніламіно)етил]феніл}карбамінової кислоти;

етилового естеру {2-аміно-4-[1-(4-трифторметилфеніламіно)етил]феніл}карбамінової кислоти;

N -{2-аміно-4-[(3-фторфеніламіно)метил]феніл}-2,2-диметилпропіонамід;

етилового естеру {4-[(4-хлорфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етилового естеру {4-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етилового естеру {4-[1-(4-хлорфеніламіно)етил]феніл}карбамінової кислоти;

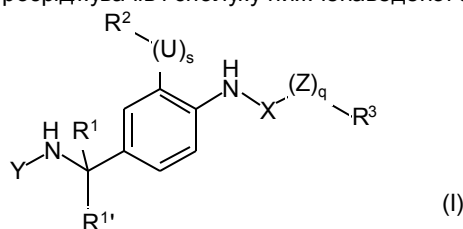
етилового естеру {4-[(4-фторфеніламіно)метил]-2-метилфеніл}карбамінової кислоти;

етилового естеру {2-метил-4-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етилового естеру {4-[(3,4-дифторфеніламіно)метил]-2-метилфеніл}карбамінової кислоти;
 етилового естеру {4-[(3-фторфеніламіно)метил]-2-метилфеніл}карбамінової кислоти;
 етилового естеру {2-хлор-4-[(4-хлорфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;
 етилового естеру {2-хлор-4-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;
 етилового естеру {2-хлор-4-[(4-фторфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;
 етилового естеру {2-хлор-4-[(3-фторфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;
 етилового естеру {2-хлор-4-[(3,4-дихлорфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;
 етилового естеру {2-хлор-4-[(4-хлор-3-фторфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;
 етилового естеру {4-[(4-хлорфеніламіно)метил]-2-фторфеніл}карбамінової кислоти;
 етилового естеру {4-[(4-хлор-3-фторфеніламіно)метил]-2-фторфеніл}карбамінової кислоти;
 етилового естеру {2-фтор-4-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;
 етилового естеру {4'-диметиламіно-5-[(3-фторфеніламіно)метил]біфеніл-2-іл}карбамінової кислоти;
 етилового естеру {4'-диметиламіно-5-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]біфеніл-2-іл}карбамінової кислоти;
 етилового естеру {4'-хлор-5-[(3-фторфеніламіно)метил]біфеніл-2-іл}карбамінової кислоти;
 етилового естеру {4'-хлор-5-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]біфеніл-2-іл}карбамінової кислоти;
 N-{4-[(4-хлорфеніламіно)метил]феніл}бутирамід;
 N-{4-[(3,4-дихлорфеніламіно)метил]феніл}бутирамід;
 N-{4-[(4-хлор-3-фторфеніламіно)метил]феніл}бутирамід;
 N-{4[(4-фторфеніламіно)метил]-2-метилфеніл}бутирамід;
 N-{4[(3-фторфеніламіно)метил]-2-метилфеніл}бутирамід;
 N-{4[(4-хлорфеніламіно)метил]-2-метилфеніл}бутирамід;
 N-{4[(3,4-дихлорфеніламіно)метил]-2-метилфеніл}бутирамід;
 N-{4[(4-хлор-3-фторфеніламіно)метил]-2-метилфеніл}бутирамід;
 N-{2-хлор-4-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}бутирамід;
 ;
 N-{2-хлор-4-[(4-фторфеніламіно)метил]феніл}бутирамід;
 N-{2-хлор-4-[(3-фторфеніламіно)метил]феніл}бутирамід;

N-{2-хлор-4-[(4-хлорфеніламіно)метил]феніл}бутирамід;
 N-{2-хлор-4-[(3,4-дихлорфеніламіно)метил]феніл}бутирамід;
 N-{2-хлор-4-[(4-хлор-3-фторфеніламіно)метил]феніл}бутирамід;
 N-{2-фтор-4-[(3-фторфеніламіно)метил]феніл}бутирамід;
 N-{4[(4-хлорфеніламіно)метил]-2-фторфеніл}бутирамід;
 N-{2-фтор-4-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}бутирамід;
 ;
 N-{4-[(3,4-дихлорфеніламіно)метил]-2-фторфеніл}бутирамід і
 N-{4[(4-хлор-3-фторфеніламіно)метил]-2-фторфеніл}бутирамід або їхніх солей.

17. Фармацевтична композиція, що містить один або більше фармацевтично прийнятних носіїв або розріджувачів і сполуку нижченаведеної формули I



де

U являє собою O, S або NR²;

s дорівнює 0 або 1;

X являє собою CO або SO₂;

Z являє собою O, S або NR⁴, де R⁴ вибраний з групи, що складається з водню, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідроксі-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу і гідрокси-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу;

q дорівнює 0 або 1;

R¹ і R^{1'} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ацилу, гідроксі-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу і галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу;

R² вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ag, Ag-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ag-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, ацилу, гідроксі-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і ціано;

за умови, що коли R² є галогеном або ціано, тоді s дорівнює 0;

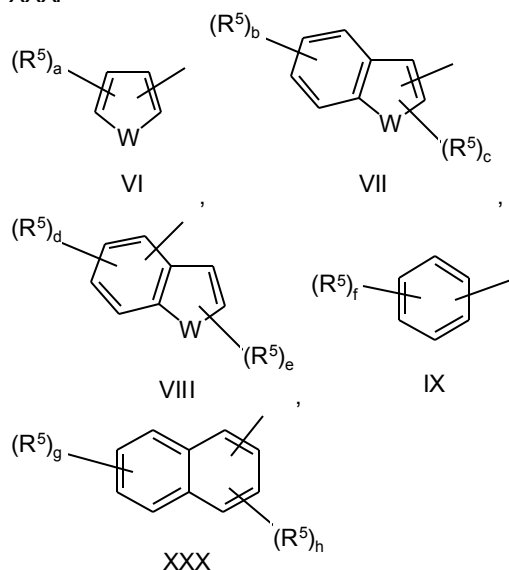
коли s дорівнює 1 та U являє собою NR², тоді R² вибраний з групи, що складається з водню, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ag, Ag-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ag-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, ацилу, гідроксі-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу і галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу;

або R^2 і R^2 разом утворюють 5-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом;

R^3 вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar , Ar - C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar - C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, гідроксі- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гідроксі- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу;

та

Y являє собою групу формули VI, VII, VIII, IX або XXX:



де

лінія є зв'язком, що з'єднує групу, представлену Y , з атомом азоту;

W являє собою O або S ;

a дорівнює 0, 1, 2 або 3;

b дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

c дорівнює 0 або 1;

d дорівнює 0, 1, 2 або 3;

e дорівнює 0, 1 або 2;

f дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

g дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

h дорівнює 0, 1, 2 або 3; і

кожен R^5 незалежно вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, Ar , C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar - C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, ацилу, C_{1-6} -алк(ан/ен/ін)ілокси, галогену, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу $-CO-NR^6R^6$, ціано, нітро, $-NR^7R^7$, $-SR^8$, $-SO_2R^8$ і SO_2OR^8 , або два замісники разом утворюють 5-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми;

R^6 і R^6 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і Ar ;

R^7 і R^7 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar і ацилу; і

R^8 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar і $-NR^9R^9$; де R^9

і R^9 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу і C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу;

за умови, що коли R^5 являє собою SO_2OR^8 , тоді R^8 не є $-NR^9R^9$, і коли R^5 являє собою SO_2R^8 , тоді R^8 не є атомом водню; або її солі;

за умови, що сполука формули I не є:

2-[[[4-(ацетиламіно)феніл]метил]аміно]-5-хлор-N-(5-хлор-2-піридиніл)бензамідом;

N-[4-[[[3,4,5-

триметоксифеніл]аміно]метил]феніл]ацетамідом;

N-[4-[[[5,6,7,8-тетрагідро-5,5,8,8-тетраметил-2-нафталеніл]аміно]метил]феніл]ацетамідом;

N-[4-[[[3-(1H-імідазол-1-ілметил)феніл]аміно]метил]феніл]ацетамідом;

N-[4-[[[2-(1H-імідазол-1-ілметил)феніл]аміно]метил]феніл]ацетамідом;

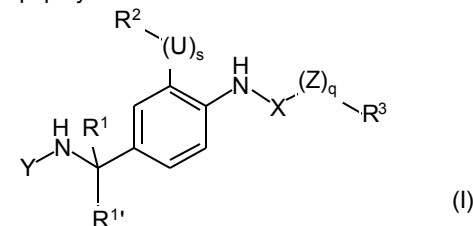
N-[4-[[[4-(1H-імідазол-1-ілметил)феніл]аміно]метил]феніл]ацетамідом;

N-[4-[[[4-аміно-3,5-дихлорфеніл]аміно]метил]феніл]ацетамідом;

N-[4-[[[2,4-діаміно-6-хіназолініл]аміно]метил]феніл]ацетамідом або

N-[4-[[[2,4-діаміно-6-хіназолініл]аміно]метил]феніл]ацетамідом.

18. Застосування фармацевтичної композиції одного або більше фармацевтично прийнятних носіїв або розріджувачів і сполуки нижченаведеної формули I



де

U являє собою O , S або $NR^{2'}$;

s дорівнює 0 або 1;

X являє собою CO або SO_2 ;

Z являє собою O , S або NR^4 , де R^4 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гідроксі- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і гідроксі- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу;

q дорівнює 0 або 1;

R^1 і R^1 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, ацилу, гідроксі- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гідроксі- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу;

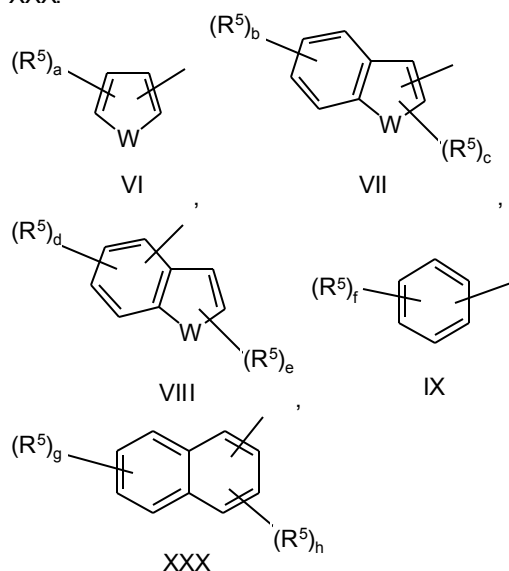
R^2 вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar , Ar - C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar - C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, ацилу, гідроксі- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гідроксі- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, галоген-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

за умови, що коли R^2 є галогеном або ціано, тоді s дорівнює 0;

коли s дорівнює 1 та U являє собою NR^2 , тоді R^2 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar , Ar - C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar - C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, ацилу, гідроксі- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу; або R^2 і R^2 разом утворюють 5-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом; R^3 вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar , Ar - C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar - C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, гідроксі- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу;

та

Y являє собою групу формули VI, VII, VIII, IX або XXX:



де

лінія є зв'язком, що з'єднує групу, представлену Y , з атомом азоту;

W являє собою O або S ;

a дорівнює 0, 1, 2 або 3;

b дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

c дорівнює 0 або 1;

d дорівнює 0, 1, 2 або 3;

e дорівнює 0, 1 або 2;

f дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

g дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

h дорівнює 0, 1, 2 або 3; і

кожен R^5 незалежно вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, Ar , C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar - C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, ацилу, C_{1-6} -алк(ан/ен/ін)ілокси, галогену, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, $-CO-NR^6R^6$, ціано, нітро, $-NR^7R^7$, $-SR^8$, $-SO_2R^8$ і SO_2OR^8 , або два замісники разом утворюють 5-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми;

R^6 і R^6 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і Ar ;

R^7 і R^7 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar і ацилу; та

R^8 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar і $-NR^9R^9$; де R^9 і R^9 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу і C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу;

за умови, що коли R^5 являє собою SO_2OR^8 , тоді R^8 не є $-NR^9R^9$, і коли R^5 являє собою SO_2OR^8 , тоді R^8 не є атомом водню;

або її солей для збільшення іонного потоку в калієвому каналі ссавця, такого як людина.

19. Застосування за п. 18 для профілактики, лікування або інгібування розладу або стану, чутливого до збільшеного іонного потоку в калієвому каналі, причому такий розлад або стан є переважно розладом або станом центральної нервової системи.

20. Застосування за п. 19, яке **відрізняється** тим, що розлад або стан вибраний з групи, що складається з судомних нападів, таких як конвульсії, епілепсія та епілептичний статус.

21. Застосування за п. 19, яке **відрізняється** тим, що розлад або стан вибраний з групи, що складається з розладів, пов'язаних з невропатичним болем і з мігренню, таких як алодинія, гіпералгічний біль, фантомний біль, невропатичний біль, пов'язаний з діабетичною невропатією, і невропатичний біль, пов'язаний з мігренню.

22. Застосування за п. 19, яке **відрізняється** тим, що розлад або стан вибраний з групи, що складається з тривожних розладів, таких як тривога, генералізований тривожний розлад, панічна тривога, обсессивно-компульсивний розлад, соціальна фобія, страх діяльності, посттравматичний стресовий розлад, гостра стресова реакція, розлади адаптації, іпохондричні розлади, страх розлуки, агорафобія, специфічні фобії, тривожний розлад, пов'язаний із загальним станом здоров'я, та тривожний розлад, викликаний речовинами.

23. Застосування за п. 19, яке **відрізняється** тим, що розлад або стан вибраний з групи, що складається з нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, хорея Гентінгтона, розсіяний склероз, аміотрофічний бічний склероз, індуковані СНІДом енцефалопатії та інші пов'язані з інфекціями енцефалопатії, викликані вірусами корової краснухи, герпесвірусами, бореліями і невідомими патогенами, хвороба Крейтцфельда-Якоба, хвороба Паркінсона, викликані травмою нейродегенерації.

24. Застосування за п. 19, яке **відрізняється** тим, що розлад або стан вибраний з групи, що складається із станів нейрональної

гіперчутливості, таких як ті, що виникають при синдромі медикаментозного скасування або при інтоксикації.

Цей винахід відноситься до нових заміщених похідних аніліну, які відкривають іонні калієві канали сімейства KCNQ. Дані сполуки застосовуються для профілактики, лікування або інгібування розладів і захворювань, чутливих до відкриття іонних калієвих каналів сімейства KCNQ, одним з таких захворювань є епілепсія.

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

У людей є більше 70 субодиниць калієвих каналів [Jentsch Nature Reviews Neuroscience 2000,1,21-30] з великою різноманітністю відносно структури і функції. Калієві канали нейронів, які виявляють в мозку, в основному відповідні за підтримку негативного потенціалу спокою мембран, а також регуляцію реполяризації мембран після потенціалу дії.

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

Вважають, що ген KCNQ4 кодує молекулярний корелят калієвих каналів, виявлених в зовнішніх волосних клітинах завивки вуха і у волосних клітинах типу I вестибулярного апарату, мутації в якому приводять до спадкової глухоти.

KCNQ1 (KvLQT1) пов'язаний з продуктом гена KCNE1 (мінімальний K(+)-білок каналу) у серці з утворенням напрути випрямляча K(+). Мутації в цьому каналі можуть обумовлювати як одну з форм спадкового синдрому подовженого QT 1-го типу (LQT1), так і бути пов'язаними з формою глухоти [Robbins Pharmacol. Ther. 2001, 90, 1-19].

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

KCNQ2 і KCNQ3 є двома субодиницями калієвих каналів, які утворюють "М-струми" ("M-current") при експресії in vitro. М-струм є неінактивуючим калієвим струмом, виявленим в багатьох типах нейронів. У кожному типі клітин він є домінантним в регуляції збудливості мембран, будучи єдиним постійним струмом при ініціації

потенціалу дії [Marrion Annual Review Physiology 1997, 59,483-504]. Модуляція М-струму значно впливає на збудливість нейронів, наприклад, активація струму буде призводити до зниження збудливості нейронів. Речовини, що відкривають дані канали KCNQ, або активатори М-струму, знижуватимуть надмірну активність нейронів і можуть, таким чином, бути застосовані в лікуванні, профілактиці або інгібуванні судомних нападів і інших захворювань і розладів, що характеризуються надмірною нейрональною активністю, таких як нейрональна гіперчутливість, включаючи конвульсивні розлади, епілепсію і невропатичний біль.

Ретигабін (D-23129; етиловий естер N-(2-аміно-4-(4-фторбензиламіно)феніл)-карбамінової кислоти) та його аналоги описані в EP 554543. Ретигабін є антиконвульсивною сполукою широкого спектра дії та з сильними антиконвульсивними властивостями як в умовах in vitro, так і in vivo. Він є активним при пероральному і внутрішньочеревинному введенні щуром і мишам у ряді антиконвульсивних тестів, включаючи електрично індуковані судомні напади, судомні напади, хімічно індуковані пентилентетразолом, пікротоксиком і N-метил-D-аспаратом (NMDA), і в генетичній моделі на тваринах, мишах DBA/2 [Rostock et al. Epilepsy Research 1996,23,211-223]. Крім того, ретигабін є активним на моделі складних парціальних нападів, викликаних стимуляцією мигдалини, що додатково вказує на те, що дані сполуки мають потенційну можливість для застосування в антиконвульсивній терапії. У нещодавно проведених клінічних випробуваннях було показано, що ретигабін виявляє ефективність в зниженні частоти судомних нападів у пацієнтів з епілепсією [Bialer et al. Epilepsy Research 2002, 51, 31-71].

Було показано, що ретигабін активує K(+)-струм в нейронах, і фармакологія даного індукованого струму узгоджується з опублікованими даними по фармакології М-каналу, що свідчать про кореляцію з гетеромультимером KCNQ2/3 K(+) каналу. На підставі цього можна припустити, що активація каналів KCNQ2/3 може бути відповідальна за антиконвульсивну активність даного засобу [Wickenden et al. Molecular Pharmacology 2000, 58, 591-600] і що інші засоби, які діють за таким же механізмом, можуть мати аналогічні застосування.

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

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

Описана локалізація мРНК каналів KCNQ в мозку та інших зонах центральної нервової системи, пов'язаних з болем [Goldstein et al. *Society for Neuroscience Abstracts* 2003, 53, 8].

У доповнення до ролі при невропатичному болю, експресія мРНК KCNQ 2-5 в гангліях тригемінального і дорсального кореня і в тригемінальному хвостатому ядрі свідчить про те, що речовини, які відкривають дані канали, можуть також впливати на сенсорний процесинг болю при мігрені [Goldstein et al. *Society for Neuroscience Abstracts* 2003, 53, 8].

У недавно опублікованих повідомленнях було показано, що мРНК KCNQ 3 і 5, в доповнення до KCNQ2, експресується в астроцитах і гліальних клітинах. Таким чином, канали KCNQ 2, 3 і 5 можуть модулювати синаптичну активність в ЦНС і вносити свій внесок в нейропротекторну дію речовин, які відкривають канали KCNQ [Noda et al., *Society for Neuroscience Abstracts* 2003, 53, 9].

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

Таким чином, винахідники вважають, що дані властивості ретигабіну та інших модуляторів KCNQ можуть запобігти поразці нейронів, що індукується надмірною активацією нейронів, і можуть застосовуватися при лікуванні нейродегенеративних захворювань і модифікувати захворювання (або бути антиепілептогенними) у пацієнтів з епілепсією.

З урахуванням того, що антиконвульсивні сполуки, такі як бензодіазепіни і хлорметазол, клінічно застосовуються для лікування синдрому відміни вживання етанолу, і що інші антиконвульсивні препарати, наприклад, габапентин, є дуже ефективними на тваринних моделях даного синдрому [Watson et al. *Neuropharmacology* 1997, 36, 1369-1375], винахідники припустили, що інші антиконвульсивні сполуки, такі як речовини, що відкривають KCNQ, будуть також ефективними при даному стані.

мРНК субодиниць KCNQ2 і 3 виявлені в ділянках мозку, пов'язаних з тривогою і емоційною поведінкою, такою як біполярний розлад, наприклад, в гіпокампі і мигдалині [Saganich et al.

Journal of Neuroscience 2001, 21, 4609-4624], і повідомлялося, що ретигабін є активним на деяких тваринних моделях поведінки, подібній тривозі [Harts et al. *Journal of Psychopharmacology* 2003, 17 suppl. 3 A28, B16], та інші клінічно використовувані антиконвульсивні сполуки застосовуються для лікування біполярного розладу.

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

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

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

[У заявці WO97/15300] розкривається застосування ретигабіну для лікування нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, хорея Гентінгтона; склероз, такого як розсіяний склероз, аміотрофічний бічний склероз; хвороба Крейтцфельда-Якоба (кортико-стриоспінальна дегенерація); хвороба Паркінсона; індукована СНІДом енцефалопатія та інші пов'язані з інфекціями енцефалопатії, викликані вірусами коревої краснухи (rubella вірусами), герпесвірусами, бореліями і невідомими патогенами, викликані травмою нейродегенерації, стани нейрональної гіперчутливості, такі як ті, що виникають при синдромі медикаментозного скасування або при інтоксикації, та нейродегенеративних захворювань периферичної нервової системи, таких як поліневропатії і поліневрити.

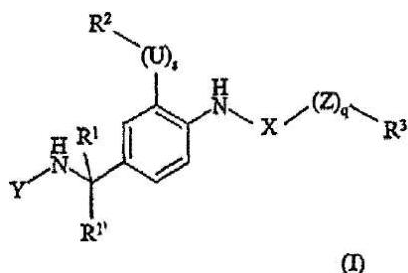
Отже, існує величезна потреба в нових сполуках, які є потенційними агентами, що відкривають сімейство калієвих каналів KCNQ.

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

- поліпшений режим дозування за рахунок зниження числа необхідних доз на день;
- простота введення пацієнтам при багатократному застосуванні;
- знижені побічні ефекти;
- підвищений терапевтичний індекс;
- підвищена переносність або
- поліпшене сприйняття.

Одним предметом цього винаходу є забезпечення новими сполуками, які є ефективними агентами, що відкривають калієві канали сімейства KCNQ.

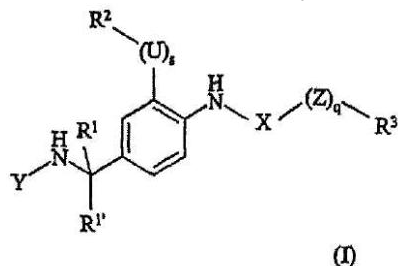
Сполуки даного винаходу є заміщеними похідними аніліну загальної формули I або їхніми солями



де Y, U, X, Z, s, q, R¹, R^{1'}, R² і R³ є такими, як визначено нижче

Винахід додатково відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить одну або декілька сполук формули I, і до її застосування.

Відповідно, цей винахід відноситься до заміщених похідних аніліну загальної формули I



де

U являє собою O, S або NR²;

s дорівнює 0 або 1;

X являє собою CO або SO₂;

Z являє собою O, S або NR⁴, де R⁴ вибраний з групи, що складається з водню, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу і гідрокси-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу;

q дорівнює 0 або 1;

R¹ і R^{1'} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ацилу, гідрокси-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу і галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу;

R² вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ag, Ag-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ag-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, ацилу, гідрокси-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу,

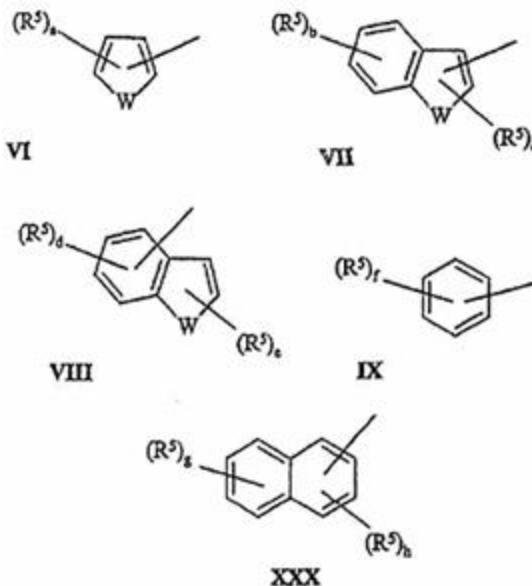
галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і ціано; за умови, що коли R² є галогеном або ціано, тоді s дорівнює 0;

коли s дорівнює 1 і U являє собою NR², тоді R² вибраний з групи, що складається з водню, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ag, Ag-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ag-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, ацилу, гідрокси-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу і галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу; або

R² і R² разом утворюють 5-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом;

R³ вибраний з групи, що складається з C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ag, Ag-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ag-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, гідрокси-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу; галоген-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу і галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу;

Y являє собою групу формули VI, VII, VIII, IX або XXX:



де лінія є зв'язком, що з'єднує групу, представлену Y, з атомом азоту;

W являє собою O або S;

a дорівнює 0, 1, 2 або 3;

b дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

c дорівнює 0 або 1;

d дорівнює 0, 1, 2 або 3;

e дорівнює 0, 1 або 2;

f дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

g дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

h дорівнює 0, 1, 2 або 3; і

кожен R⁵ незалежно вибраний з групи, що складається з C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, Ag, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ag-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ацилу, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, галогену, галоген-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, -CO-NR⁶R⁶, ціано, нітро-NR⁷R⁷, -S-R⁸, -SO₂R⁸ і SO₂OR⁸, або два замісники разом утворюють 5-8-членне насичене або ненасичене

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де s дорівнює 0 і R² є атомом водню.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де s дорівнює 0 і R^2 відмінний від атома водню.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де s дорівнює 1, U являє собою O і R^2 відмінний від атома водню, C_{1-6} -алкілу і ацилу.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули I, де s дорівнює 1, U являє собою S або NR^2 і R^2 є атомом водню.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де s дорівнює 0 і R^2 являє собою ціано.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де s дорівнює 0 і R^2 є атомом галогену, таким як атом фтору або хлору.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де s дорівнює 1 і U являє собою O або S .

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де s дорівнює 1 і U являє собою NR^2 .

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де s дорівнює 1 і U не є NR^2 .

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де s дорівнює 1, U являє собою NR^2 , а R^2 і R^2 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і Ar .

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули I, де s дорівнює 1, U являє собою NR^2 , а R^2 вибраний з групи, що складається з Ar , ацилу, гідрокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули I, де s дорівнює 1, U являє собою NR^2 , а R^2 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar - C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і Ar - C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули I, де s дорівнює 1, U являє собою NR^2 , а R^2 і R^2 разом утворюють 5-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить додатковий гетероатом.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де R^2 і R^2 разом утворюють піролідін, піперидін, піперазин, морфолін, пірол, оксазолідін, тіазолідін або імідазолідін.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де s дорівнює 1, U являє собою NR^2 , а жоден з R^2 і R^2 не є атомом водню.

У переважному іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де s дорівнює 1, U являє собою NR^2 і принаймні один з R^2 і R^2 є атомом водню.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де s дорівнює 1, U являє собою NR^2 , а R^2 є атомом водню.

У переважному іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де s дорівнює 1, U являє собою NR^2 , а обидва R^2 і R^2 є атомами водню.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де s дорівнює 1, U являє собою NR^2 , а принаймні один з R^2 і R^2 є відмінним від Ar , Ar - C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і Ar - C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де X являє собою SO_2 .

У переважному варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де X являє собою CO .

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де q дорівнює 0.

У переважному варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де q дорівнює 1.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де Z являє собою S або NR^4 .

У переважному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули I, де Z являє собою O .

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де R^3 вибраний з групи, що складається з Ar , гідрокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де R^3 вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar - C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і Ar - C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу.

Один варіант здійснення даного винаходу стосується сполук загальної формули I, де R^3 являє собою Ar ; за умови, що Ar відмінний від необов'язково заміщеного фенілу, необов'язково заміщеного сконденсованого фенілу, такого як нафтил, і необов'язково заміщеного тієнілу.

Один варіант здійснення даного винаходу стосується сполук загальної формули I, де R є Ar - C_{1-6} -алк(ен/ін)ілом; за умови, що Ar - C_{1-6} -алк(ен/ін)іл відмінний від необов'язково заміщеного феніл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і необов'язково заміщеного сконденсованого феніл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, такого як необов'язково заміщений нафтил- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл.

Інший варіант здійснення даного винаходу стосується сполук загальної формули I, де R^3 вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -пиклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar - C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar - C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, гідрокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули I, де Y

відмінний від необов'язково заміщеного тієнілу або фенілу, коли R^3 є $Ar-C_{1-6}$ -алкілом, де Ar є необов'язково заміщеним нафтолом і C_{1-6} -алк(ен/ін)іл є вініленом, 1-пропеніленом, метиленом або етиленом.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули I, де Y є необов'язково заміщеним тієнілом або фенілом, коли R відмінний від $Ar-C_{1-6}$ -алкілу, де Ar є необов'язково заміщеним нафтилом і C_{1-6} -алкіл є вініленом, 1-пропеніленом, метиленом або етиленом.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де X являє собою CO , q дорівнює 0 і R відмінний від C_{1-4} -алкілу, ацилу і феніл необов'язково заміщений гідроксилом або C_{1-4} -алканілокси.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де X являє собою CO , q дорівнює 0 і R^3 є C_{1-6} -алк(ен/ін)ілом, за умови, що R^3 відмінний від метальної групи.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де R^3 є C_{1-6} -алк(ен/ін)ілом, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілом або C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілом.

У переважному варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де R^3 є C_{1-6} -алк(ен/ін)ілом.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де R^3 не є CH_3 -групою.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де R^3 є CH_3 -групою.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де R^3 є етилом.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де R^3 є ізопропілом.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де R^3 є ізопропілметилом.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де R^3 є трет-бутилметилом.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де R^3 є $Ar-C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілом.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де R^3 є Ar -метилом.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де Y є групою формули IX або XXX.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де кожен R^5 незалежно вибраний з групи, що складається з $Ar-C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілу, ацилу, $-CO-NR^6R^6$, ціано, нітро, $-NR^7R^7$, $-S-R^8$, $-SO_2R^8$ і SO_2OR^8 .

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули I, де кожен R^5 незалежно вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar , галогену, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси; або два R^5 разом утворюють 5-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми.

У переважному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули I, де кожен R^5 незалежно вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, Ar , галогену, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і C_{1-6} -алк(ан/ен/ін)ілокси; або два R^5 разом утворюють 5-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми.

У іншому переважному варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де кожен R^5 незалежно вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, Ar , галогену, ціано, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і C_{1-6} -алк(ан/ен/ін)ілокси; або два суміжні замісники разом утворюють 5-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де кожен R^5 незалежно вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, Ar , галогену, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і C_{1-6} -алк(ан/ен/ін)ілокси.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де кожен R^5 незалежно вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, Ar , галогену, ціано, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і C_{1-6} -алк(ан/ен/ін)ілокси.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де два суміжні R^5 разом утворюють 5-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де два суміжні R^5 разом утворюють 5-8-членне насичене або ненасичене карбоциклічне кільце.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули I, де два суміжні R^5 разом утворюють $-(CH_2)_n-CH_2-$, $-CH=CH-(CH_2)_{m^*}-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_{p^*}-$, $-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_{m^*}-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_{p^*}-O-$, $-CH_2O-CH_2-O-CH_3-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-S-(CH_2)_{m^*}-S-$, $-CH_2-S-(CH_2)_{p^*}-S-$, $-CH_2-S-CH_2-S-CH_2-$, $-(CH_2)_n-NH-$, $-NH-(CH_2)_{m^*}-NH-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_{p^*}-NH-$, $-CH=CH-NH-$, $-O-(CH_2)_{m^*}-NH-$, $-CH_2-O-(CH_2)_{p^*}-NH-$ або $-O-(CH_2)_{p^*}-NH-CH_2-$, $-S-(CH_2)_{m^*}-NH-$, $-N=CH-NH-$, $-N=CH-O-$ або $-N=CH-S-$,

де m^* дорівнює 1, 2 або 3, n^* дорівнює 2, 3 або 4 і p^* дорівнює 1 або 2.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де два суміжні R^5 разом утворюють $-(CH_2)_n-CH_2-$, $-CH=CH-(CH_2)_{m^*}-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_{p^*}-$,

де m^* дорівнює 1, 2 або 3, n^* дорівнює 2, 3 або 4 і p^* дорівнює 1 або 2.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де два суміжні R^5 разом утворюють $-(CH_2)_n-CH_2-$,

де n дорівнює 2, 3 або 4.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де два суміжні R^5 разом утворюють $-(CH_2)_3-$.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де один R^5 є атомом галогену, звичайно атомом фтору або хлору.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де два замісники R^5 незалежно вибрані з атомів галогенів. Такі атоми галогенів звичайно вибирають з групи, що складається з атомів фтору і хлору.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де один R^5 являє собою ціано.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де один R^5 є C_{1-6} -алк(ен/ін)ілом.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де один R^5 є галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілом, звичайно трифторметилом.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де один R^5 є C_{3-8} -циклоалк(ен)ілом.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де один R^5 є Ag, звичайно фенілом.

У іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули I, де один R є C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, де два суміжні R^5 утворюють 5-8-членне насичене карбоциклічне кільце.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, за умови, що коли X являє собою CO, q дорівнює 0 і R^3 є C_{1-6} -алк(ен/ін)ілом, наприклад, металльною групою, коли R^2 є атомом водню, тоді s не дорівнює 0.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, за умови, що X являє собою CO, q дорівнює 0 і R^3 є C_{1-6} -алк(ен/ін)ілом, наприклад, метильною групою, коли s дорівнює 1, тоді R^2 відмінний від атома водню.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули I, за умови, що коли s дорівнює 0 і R^2 є атомом водню, тоді $NH-X-(Z)_q-R^3$ не є ацетамідом.

У іншому варіанті здійснення сполука формули I не є:

N-[4-[[4-амінофеніл]аміно]метил]феніл]ацетамідом;
N-[4-[[4-аміно-2-метилфеніл]аміно]метил]феніл]ацетамідом;
N-[4-[[4-аміно-3-метилфеніл]аміно]метил]феніл]ацетамідом;
2-[[4-(ацетиламіно)феніл]метил]аміно]-5-хлор-N-(5-хлор-2-піридиніл)бензамідом;
N-[4-[[3,4,5-триметоксифеніл]аміно]метил]феніл]ацетамідом;
N-[4-[[5,6,7,8-тетрагідро-5,5,8,8-тетраметил-2-нафталеніл]аміно]метил]феніл]ацетамідом;
N-[4-[[3-(1H-імідазол-1-ілметил]феніл]аміно]метил]феніл]ацетамідом;
N-[4-[[2-(1H-імідазол-1-ілметил]феніл]аміно]метил]феніл]ацетамідом;
N-[4-[[4-(1H-імідазол-1-ілметил]феніл]аміно]метил]феніл]ацетамідом;
N-[4-[[4-аміно-3,5-дихлорфеніл]аміно]метил]феніл]ацетамідом;

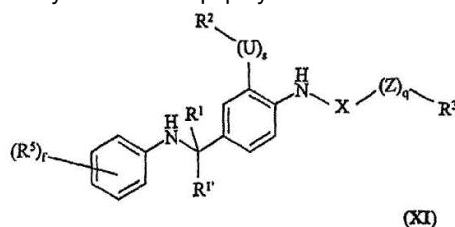
N-[4-[[2,4-діаміно-6-хіназолініл]аміно]метил]феніл]ацетамідом; або
N-[4-[[2,4-діаміно-6-хіназолініл]аміно]метил]феніл]ацетамідом.

У іншому варіанті здійснення, сполука формули I не є:

2-[[4-(ацетиламіно)феніл]метил]аміно]-5-хлор-N-(5-хлор-2-піридиніл)бензамідом;
N-[4-[[3,4,5-триметоксифеніл]аміно]метил]феніл]ацетамідом;
N-[4-[[5,6,7,8-тетрагідро-5,5,8,8-тетраметил-2-нафталеніл]аміно]метил]феніл]ацетамідом;
N-[4-[[3-(1H-імідазол-1-ілметил]феніл]аміно]метил]феніл]ацетамідом;
N-[4-[[2-(1H-імідазол-1-ілметил]феніл]аміно]метил]феніл]ацетамідом;
N-[4-[[4-(1H-імідазол-1-ілметил]феніл]аміно]метил]феніл]ацетамідом;
N-H-[4-[[4-аміно-3,5-дихлорфеніл]аміно]метил]феніл]ацетамідом;
N-[4-[[2,4-діаміно-6-хіназолініл]аміно]метил]феніл]ацетамідом; або
N-[4-[[2,4-діаміно-6-хіназолініл]аміно]метил]феніл]ацетамідом.

Молекулярна маса сполук даного винаходу може варіюватися від сполуки до сполуки. Молекулярна маса сполуки формули I звичайно більше ніж 200 і менше ніж 600 і, більш типово, більше ніж 250 і менше ніж 550.

Один аспект даного винаходу стосується сполук загальної формули XI і їхніх солей:



де f, s, q, U, X, Z, R^1 , R^1 , R^2 , R^3 і R^5 є такими, як визначено вище, відповідно будь-які з f, s, q, U, X, Z, R^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 і R^9 є такими, як визначено для формули I. Будь-які варіанти здійснення, що стосуються формули I, є також варіантами здійснення формули XI.

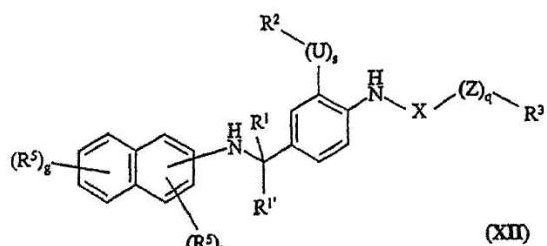
У одному варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XI, не заміщених R^5 .

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XI, монозаміщених R^5 , наприклад, в орто-, мета- або пара-положенні.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XI, двоаміщених R^5 , наприклад, в орто- і пара-положенні, в мета- і пара-положенні та в орто- і мета-положенні.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XI, триаміщених R^5 .

Інший аспект даного винаходу стосується сполук загальної формули XII або їхніх солей:



де $g, h, s, q, U, X, Z, R^1, R^1', R^2, R^3$ і R^5 є такими, як визначено вище, відповідно будь-які з $g, h, s, q, U, X, Z, R^1, R^1', R^2, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ і R^9 є такими, як визначено для формули I. Будь-які варіанти здійснення, що стосуються формули I, є також варіантами здійснення для формули XII.

У одному варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XII, де атом азоту приєднаний до положення 1 нафтильної групи.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XII, де атом азоту приєднаний до положення 2 нафтильної групи.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XII, де g дорівнює 0, 1, 2 або 3, звичайно 0, 1 або 2.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XII, де h дорівнює 0, 1 або 2, звичайно 0 або 1.

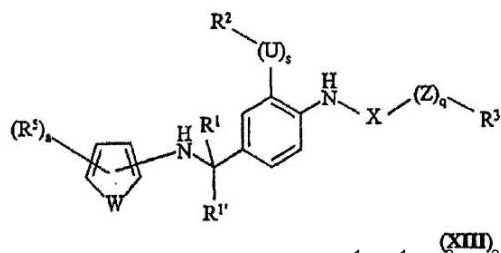
У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XII, які не заміщені R^5 .

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XII, монозаміщених R^5 .

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XII, двозаміщених R^5 .

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XII, тризаміщених R^5 .

Ще інший аспект даного винаходу стосується сполук загальної формули XIII або їх солей:



де $a, s, q, U, W, X, Z, R^1, R^1', R^2, R^3$ і R^5 є такими, як визначено вище, відповідно будь-які з $a, s, q, U, W, X, Z, R^1, R^1', R^2, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ і R^9 є такими, як визначено для формули I. Будь-які варіанти здійснення, що стосуються формули I, є також варіантами здійснення для формули XIII.

У одному варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XIII, де атом азоту приєднаний до положення 2 гетероароматичної групи.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XIII, де атом азоту приєднаний до положення 3 гетероароматичної групи.

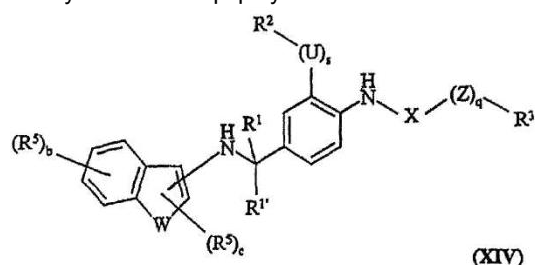
У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XIII, де a дорівнює 0, 1 або 2.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XIII, які не заміщені R^5 .

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XIII, монозаміщених R^5 .

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XIII, двозаміщених R^5 .

Ще інший аспект даного винаходу стосується сполук загальної формули XIV або їхніх солей:



де $b, c, s, q, U, W, X, Z, R^1, R^1', R^2, R^3$ і R^5 є такими, як визначено вище, відповідно будь-які з $b, c, s, q, U, W, X, Z, R^1, R^1', R^2, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ і R^9 є такими, як визначено для формули I. Будь-які варіанти здійснення, що стосуються формули I, є також варіантами здійснення для формули XIV.

У одному варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XIV, де атом азоту приєднаний до положення 2 гетероароматичної групи.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XIV, де атом азоту приєднаний до положення 3 гетероароматичної групи.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XIV, де b дорівнює 0, 1, 2 або 3, звичайно 0, 1 або 2.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XIV, де c дорівнює 0 або 1, звичайно 0.

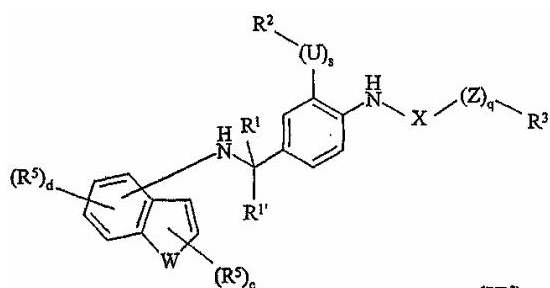
У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XIV, які не заміщені R^5 .

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XIV, монозаміщених R^5 .

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XIV, двозаміщених R^5 .

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XIV, тризаміщених R^5 .

Ще інший аспект даного винаходу стосується сполук загальної формули XV або їхніх солей:



де d, e, s, q, U, W, X, Z, R¹, R², R³ і R⁵ є такими, як визначено вище, відповідно d, e, s, q, U, W, X, Z, R¹, R¹, R², R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁷, R⁸, R⁹ і R⁹ є такими, як визначено для формули I. Будь-які варіанти здійснення, що стосуються формули I, є також варіантами здійснення для формули XV.

У одному варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XV, де атом азоту приєднаний до положення 4 гетероароматичної групи.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XV, де атом азоту приєднаний до положення 5 гетероароматичної групи.

У одному варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XV, де атом азоту приєднаний до положення 6 гетероароматичної групи.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XV, де атом азоту приєднаний до положення 7 гетероароматичної групи.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XV, де d дорівнює 0, 1 або 2, звичайно 0 або 1.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XV, де e дорівнює 0 або 1.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XV, які не заміщені R⁵.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XV, монозаміщених R⁵.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XV, двозаміщених R⁵.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук загальної формули XV, тризаміщених R⁵.

Сполуки наступного переліку та їхні солі є переважними:

етиловий естер {2-аміно-4-[(4-трет-бутилфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етиловий естер (2-аміно-4-феніламінометил-феніл)карбамінової кислоти;

етиловий естер [2-аміно-4-(нафтален-2-іламінометил)феніл]карбамінової кислоти;

етиловий естер [2-аміно-4-(п-толіламінометил)феніл]карбамінової кислоти;

етиловий естер {2-аміно-4-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етиловий естер {2-аміно-4-[(4-хлорфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етиловий естер {2-аміно-4-[(3-фторфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етиловий естер {2-аміно-4-[(4-фторфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етиловий естер {2-аміно-4-[(2-фторфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етиловий естер [2-аміно-4-(біфеніл-4-іламінометил)феніл]карбамінової кислоти;

етиловий естер {2-аміно-4-[(2,4-дифторфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етиловий естер {2-аміно-4-[(4-метоксифеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етиловий естер {2-аміно-4-[(4-циклогексилфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етиловий естер [2-аміно-4-[(індан-5-іламінометил)феніл]карбамінової кислоти];

етиловий естер {2-аміно-4-[(4-ізопропілфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

i
етиловий естер {2-аміно-4-[(4-бутилфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

У іншому варіанті здійснення переважними є сполуки наступного переліку і їхні солі:

етиловий естер {2-аміно-4-[(4-трет-бутилфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етиловий естер (2-аміно-4-феніламінометилфеніл)карбамінової кислоти;

етиловий естер [2-аміно-4-(нафтален-2-іламінометил)феніл]карбамінової кислоти;

етиловий естер {2-аміно-4-(п-толіламінометил)феніл}карбамінової кислоти;

етиловий естер {2-аміно-4-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етиловий естер {2-аміно-4-[(4-хлорфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етиловий естер {2-аміно-4-[(3-фторфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етиловий естер {2-аміно-4-[(4-фторфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етиловий естер {2-аміно-4-[(2-фторфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти;

етиловий естер [2-аміно-4-(біфеніл-4-іламінометил)феніл]карбамінової кислоти;

N-{4[(4-фтор-феніламіно)метил]-2-метилфеніл}бутирамід;

$N\text{-}\{4\text{-}[(3\text{-фторфеніламіно)метил}\text{-}2\text{-метилфеніл}]\text{бутирамід};$
 $N\text{-}\{4\text{-}[(4\text{-хлорфеніламіно)метил}\text{-}2\text{-метилфеніл}]\text{бутирамід};$
 $N\text{-}\{4\text{-}[(3,4\text{-дихлорфеніламіно)метил}\text{-}2\text{-метилфеніл}]\text{бутирамід};$
 $N\text{-}\{4\text{-}[(4\text{-хлор}\text{-}3\text{-фторфеніламіно)метил}\text{-}2\text{-метилфеніл}]\text{бутирамід};$
 $N\text{-}\{2\text{-хлор}\text{-}4\text{-}[(4\text{-трифторметилфеніламіно)метил}]\text{феніл}]\text{бутирамід};$
 $N\text{-}\{2\text{-хлор}\text{-}4\text{-}[(4\text{-фторфеніламіно)метил}]\text{феніл}]\text{бутирамід};$
 $N\text{-}\{2\text{-хлор}\text{-}4\text{-}[(3\text{-фторфеніламіно)метил}]\text{феніл}]\text{бутирамід};$
 $N\text{-}\{2\text{-хлор}\text{-}4\text{-}[(4\text{-хлорфеніламіно)метил}]\text{феніл}]\text{бутирамід};$
 $N\text{-}\{2\text{-хлор}\text{-}4\text{-}[(3,4\text{-дихлорфеніламіно)метил}]\text{феніл}]\text{бутирамід};$
 $N\text{-}\{2\text{-хлор}\text{-}4\text{-}[(4\text{-хлор}\text{-}3\text{-фторфеніламіно)метил}]\text{феніл}]\text{бутирамід};$
 $N\text{-}\{2\text{-фтор}\text{-}4\text{-}[(3\text{-фторфеніламіно)метил}]\text{феніл}]\text{бутирамід};$
 $N\text{-}\{4\text{-}[(4\text{-хлорфеніламіно)метил}\text{-}2\text{-фторфеніл}]\text{бутирамід};$
 $N\text{-}\{2\text{-фтор}\text{-}4\text{-}[(4\text{-трифторметилфеніламіно)метил}]\text{феніл}]\text{бутирамід};$
 $N\text{-}\{4\text{-}[(3,4\text{-дихлорфеніламіно)метил}\text{-}2\text{-фторфеніл}]\text{бутирамід};$
 $N\text{-}\{4\text{-}[(4\text{-хлор}\text{-}3\text{-фторфеніламіно)метил}\text{-}2\text{-фторфеніл}]\text{бутирамід}.$

Відповідно до одного варіанта здійснення, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що включає один або більше фармацевтично прийнятних носіїв або розріджувачів і сполуку формули I, де U , X , Z , s , q , R^1 , R^2 і R^3 є такими, як визначено вище, відповідно будь-які з s , q , U , X , Z , W , R^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 і R^9 є такими, як визначено для формули I, або її солі.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть, таким чином, включати одну або більше сполук формули I або їхні солі, наприклад, одну сполуку формули I або її сіль; або дві сполуки формули I або їхні солі; або три сполуки формули I або їхні солі.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що включає один або більше фармацевтично прийнятних носіїв або розріджувачів і сполуку формули XI, де f , s , q , U , X , Z , R^1 , R^2 , R^3 і R^5 є такими, як визначено вище, відповідно будь-які з f , s , q , U , X , Z , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 і R^9 є такими, як визначено для формули XI, або її солі.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть, таким чином, включати одну або більше сполук формули XI або їхні солі, наприклад, одну сполуку формули XI або її сіль; або дві сполуки формули XI або їхні солі; або три сполуки формули XI або їхні солі.

Відповідно до ще іншого варіанта здійснення, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що включає один або більше фармацевтично прийнятних носіїв або розріджувачів і сполуку формули XII, де g , h , s , q ,

U , X , Z , R^1 , R^1 , R^2 , R^3 і R^5 є такими, як визначено вище, відповідно будь-які з g , h , s , q , U , X , Z , R^1 , R^1 , R^2 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 і R^9 є такими, як визначено для формули XII, або її солі.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть, таким чином, включати одну або більше сполук формули XII або їхні солі, наприклад, одну сполуку формули XII або її сіль; або дві сполуки формули XII або їхні солі; або три сполуки формули XII або їхні солі.

Відповідно до ще іншого варіанту здійснення, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що включає один або більше фармацевтично прийнятних носіїв або розріджувачів і сполуку формули XIII, де a , s , q , U , W , X , Z , R^1 , R^1 , R^2 , R^3 і R^5 є такими, як визначено вище, відповідно будь-які з a , s , q , U , X , Z , W , R^1 , R^1 , R^2 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 і R^9 є такими, як визначено для формули XIII, або її солі.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть, таким чином, включати одну або більше сполук формули XIII або їхні солі, наприклад, одну сполуку формули XIII або її сіль; або дві сполуки формули XIII або їхні солі; або три сполуки формули XIII або їхні солі.

Відповідно до ще іншого варіанту здійснення, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що включає один або більше фармацевтично прийнятних носіїв або розріджувачів і сполуку формули XIV, де b , c , s , q , U , W , X , Z , R^1 , R^1 , R^2 , R^3 і R^5 є такими, як визначено вище, відповідно будь-які з b , c , s , q , U , X , Z , W , R^1 , R^1 , R^2 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 і R^9 є такими, як визначено для формули XIV, або її солі.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть, таким чином, включати одну або більше сполук формули XIV або їхні солі, наприклад, одну сполуку формули XIV або її сіль; або дві сполуки формули XIV або їхні солі; або три сполуки формули XIV або їхні солі.

Відповідно до ще іншого варіанта здійснення, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що включає один або більше фармацевтично прийнятних носіїв або розріджувачів і сполуку формули XV, де d , e , s , q , U , W , X , Z , R^1 , R^1 , R^2 , R^3 і R^5 є такими, як визначено вище, відповідно d , e , s , q , U , X , Z , W , R^1 , R^1 , R^2 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 і R^9 є такими, як визначено для формули XV, або її солі.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть, таким чином, включати одну або більше сполук формули XV або їхні солі, наприклад, одну сполуку формули XV або її сіль; або дві сполуки формули XV або їхні солі; або три сполуки формули XV або їхні солі.

Даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію для перорального або парентерального введення, при цьому вказана фармацевтична композиція містить принаймні одну сполуку формули I або її сіль в терапевтично ефективній кількості разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами.

У одному варіанті здійснення сполуки за винаходом можна вводити як тільки одну терапевтично ефективну сполуку.

У іншому варіанті здійснення сполуки за винаходом можна вводити як частину комбінованої терапії, тобто сполуки за винаходом можна вводити в комбінації з іншими терапевтично ефективними сполуками, що мають, наприклад, антиконвульсивні властивості. Ефекти таких інших сполук, що мають антиконвульсивні властивості, можуть включати, але не обмежуватися тільки ними, активність у відношенні:

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

Антиконвульсивні препарати, що є в даний час, включають, але не обмежуються тільки ними, тіагабін, карбамазепін, вальпроат натрію, ламотригін, габапентин, прегабалін, етосуксимід, леветирацетам, фенітоїн, топірамат, зонісамід, а також члени класів бензодіазепіну і барбітуратів.

У іншому аспекті, як було виявлено, сполуки даного винаходу впливають на калієві канали сімейства KCNQ, зокрема, на субодиницю KCNQ2.

У одному варіанті здійснення, даний винахід стосується застосування однієї або більше сполук згідно з винаходом в способі лікування. Розлад або стан, який потребує профілактики, лікування або пригнічення, є чутливим до іонного потоку в калієвих каналах, таких як іонні калієві канали сімейства KCNQ. Такий розлад або стан, є, переважно, розладом або станом центральної нервової системи.

Сполуки даного винаходу вважаються корисними для збільшення іонного потоку у потенціалозалежному калієвому каналі у ссавця, наприклад, людини.

Сполуки даного винаходу вважаються корисними для профілактики, лікування або пригнічення розладу або стану, чутливого до збільшеного іонного потоку в калієвих каналах, наприклад, в калієвих іонних каналах сімейства KCNQ. Такий розлад або стан є переважно розладом або станом центральної нервової системи.

Сполуки даного винаходу, таким чином, вважаються корисними для профілактики, лікування або пригнічення розладів або станів, таких як судомні напади, розладів, пов'язаних з невропатичним болем і мігренню, розладів, пов'язаних зі страхом, і нейродегенеративних розладів.

Відповідно, сполуки даного винаходу вважаються корисними для профілактики, лікування або пригнічення розладів або станів, таких як конвульсії, епілепсія, розлади, пов'язані зі страхом, невропатичний біль і нейродегенеративні розлади.

Відповідно до приватного аспекту, сполуки даного винаходу вважаються корисними для профілактики, лікування або пригнічення судомних нападів, таких як конвульсії, епілепсія і епілептичний статус.

У одному варіанті здійснення, сполуки даного винаходу вважаються корисними для профілактики, лікування або пригнічення конвульсій.

У іншому варіанті здійснення, сполуки даного винаходу вважаються корисними для профілактики, лікування або пригнічення епілепсії, епілептичних синдромів і епілептичних нападів.

У іншому варіанті здійснення, сполуки даного винаходу вважаються корисними для профілактики, лікування або пригнічення тривожних розладів, таких як тривога та атака і розлади, пов'язані з панічною атакою, агорафобією, панічним розладом з агорафобією, панічним розладом без агорафобії, агорафобією без історії панічного розладу, специфічною фобією, соціальною фобією та іншими специфічними фобіями, obsесивно-компульсивний розлад, посттравматичний стресовий розлад, гострий стресовий розлад, генералізований тривожний розлад, тривожний розлад, пов'язаний із загальним станом здоров'я, тривожний розлад, викликаний речовинами, тривожний розлад, пов'язаний зі страхом розлуки, розлади адаптації, страх діяльності, іпохондричні розлади і тривожний розлад, якщо інакше не визначено.

У іншому варіанті здійснення, сполуки даного винаходу вважаються корисними для профілактики, лікування або пригнічення невропатичного болю і мігрені, наприклад, алодинії, гіпералгічного болю, фантомного болю, невропатичного болю, пов'язаного з діабетичною невропатією, і невропатичного болю, пов'язаного з мігренню.

У іншому варіанті здійснення, сполуки даного винаходу вважаються корисними для профілактики, лікування або пригнічення нейродегенеративних розладів, таких як хвороба Альцгеймера; хорея Гентінгтона; розсіяний склероз; бічний аміотрофічний склероз; хвороба Крейтцфельда-Якоба; хвороба Паркінсона; індукована СНІДом енцефалопатія та інші пов'язані з інфекціями енцефалопатії, викликані вірусами коревої краснухи, герпесвірусами, бореліями і невідомими патогенами; викликані травмою нейродегенерації; стани нейрональної гіперчутливості, наприклад, при синдромі медикаментозної відміни препаратів або інтоксикації; і нейродегенеративних розладів периферичної нервової системи, наприклад, поліневропатії і поліневритів.

У іншому варіанті здійснення, сполуки даного винаходу вважаються корисними для профілактики, лікування або пригнічення нейродегенеративних розладів, таких як хвороба Альцгеймера; хорея Гентінгтона; розсіяний склероз; бічний аміотрофічний склероз; хвороба Крейтцфельда-Якоба; хвороба Паркінсона; енцефалопатії, що індукуються СНІДом або

інфікуванням вірусом коревої краснухи, герпесвірусом, бореліями і невідомими патогенами; та нейродегенерацій, викликаних травмою.

У іншому варіанті здійснення, сполуки даного винаходу вважаються корисними для профілактики, лікування або пригнічення станів нейрональної гіперчутливості, таких як ті, що виникають при синдромі медикаментозного скасування або інтоксикації.

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

- "відносний потік через канал KCNQ2", який є показником активності сполуки відносно каналу-мішені;

- "максимальний електрошок", який є показником судомних нападів, індукованих неспецифічною стимуляцією ЦНС електричними засобами;

- "індуковані пілокарпіном судомні напади", індуковані пілокарпіном судомні напади часто важко лікувати багатьма наявними протисудомними препаратами і, таким чином, вони є моделлю "стійких до препаратів судомних нападів";

- "пороговий тест електрично індукованого судомного нападу" та "пороговий тест хімічно індукованого судомного нападу"

На даних моделях визначають поріг, при якому ініціюються судомні напади, таким чином, на даних моделях визначають, наскільки сполуки можуть відстрочити початок судом;

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

Згідно з одним конкретним аспектом винаходу, сполуки є активними у відношенні KCNQ2 із значенням EC_{50} менше 1500нМ, наприклад менше 1000нМ, за даними тесту "відносний потік через канал KCNQ2", який описаний нижче.

Згідно з одним конкретним аспектом винаходу, сполуки є активними у відношенні KCNQ2 із значенням EC_{50} менше 2000нМ, наприклад менше 1500нМ, за даними тесту "відносний потік через канал KCNQ2", який описаний нижче.

Згідно з іншим конкретним аспектом винаходу, сполуки є активними у відношенні KCNQ2 із значенням EC_{50} менше 200нМ, наприклад менше 150нМ, за даними тесту "відносний потік через канал KCNQ2", який описаний нижче.

Згідно з іншим конкретним аспектом винаходу, сполуки мають значення ED_{50} менше 15 мг/кг за тестом "максимальний електрошок", який описаний нижче.

Згідно з ще іншим конкретним аспектом винаходу, сполуки мають значення ED_{50} менше 5мг/кг за тестом "максимальний електрошок", який описаний нижче.

Згідно з одним конкретним аспектом винаходу, сполуки мають значення ED_{50} менше 5мг/кг за "пороговим тестом електрично індукованого судомного нападу" та "пороговим тестом хімічно

індукованого судомного нападу", які описані нижче.

Деякі сполуки мають незначні або клінічно малозначимі побічні ефекти. Таким чином, деякі сполуки протестовані на моделях стосовно небажаної седативної, гіпотермічної і атаксичної дії цих сполук.

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

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

Галоген означає фтор, хлор, бром або йод.

Вирази "C₁₋₆-алк(ен/ін)іл" і "C₁₋₆-алк(ан/ен/ін)іл" означають C₁₋₆-алкіл, C₂₋₆-алкеніл або C₂₋₆-алкілну групу.

Термін "C₁₋₆-алкіл" відноситься до розгалуженого або нерозгалуженого алкілу, що містить 1-6 атомів вуглецю включно, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропіл, 2,2-диметил-1-пропіл і 2-метил-1-пропіл.

Аналогічно "C₂₋₆-алкеніл" і "C₂₋₆-алкініл" відповідно означають такі групи, які містять 2-6 атомів вуглецю, що включають один подвійний зв'язок і один потрійний зв'язок, відповідно, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, етеніл, пропеніл, бутеніл, етиніл, попініл і бутиніл.

Вирази "C₁₋₄-алкіл" і "C₁₋₄-алканіл" відносяться до розгалуженого або нерозгалуженого алкілу, що має від одного до чотирьох атомів вуглецю включно, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропіл і 2-метил-1-пропіл.

Вираз "C₁₋₃-алк(ен/ін)іл" означає C₁₋₃-алкіл, C₂₋₃-алкеніл або C₂₋₃-алкілну групу.

Термін "C₁₋₃-алкіл" відноситься до розгалуженого або нерозгалуженого алкілу, що має від одного до трьох атомів вуглецю включно, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, метил, етил, 1-пропіл і 2-пропіл.

Аналогічно "C₂₋₃-алкеніл" і "C₂₋₃-алкініл" відповідно означають такі групи, які містять 2-3 атоми вуглецю, що включають один подвійний зв'язок і один потрійний зв'язок, відповідно, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, етеніл, пропеніл, етиніл і попініл.

Вирази "C₃₋₈-циклоалк(ен)іл" і "C₃₋₈-циклоалк(ан/ен)іл" означають C₃₋₈-циклоалкіл-, або циклоалкенільну групу.

Термін "C₃₋₈-циклоалкіл" означає моноциклічний або біциклічний карбоцикл, що має від трьох до восьми C-атомів, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, циклопропіл, циклопентил, циклогексил тощо.

Вирази "С₃₋₆-циклоалк(ен)іл" і "С₃₋₆-циклоалк(ан/ен)іл" означають С₃₋₆-циклоалкіл-, або циклоалкенільну групу.

Термін "С₃₋₆-циклоалкіл" означає моноциклічний або біциклічний карбоцикл, що має від трьох до шести С-атомів, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, циклопропіл, циклопентил, циклогексил тощо.

Термін "С₃₋₆-циклоалкеніл" означає моноциклічний або біциклічний карбоцикл, що має від трьох до восьми С-атомів і що містить один подвійний зв'язок.

Вираз "С₅₋₈-циклоалк(ен)іл" означає С₅₋₈-циклоалкіл-, або циклоалкенільну групу.

Термін "С₅₋₈-циклоалкіл" означає моноциклічний або біциклічний карбоцикл, що має від п'яти до восьми С-атомів, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, циклопентил, циклогексил тощо.

Термін "С₅₋₈-циклоалкеніл" означає моноциклічний або біциклічний карбоцикл, що має від п'яти до восьми С-атомів і що включає один або два подвійні зв'язки.

У терміні "С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл" вирази "С₃₋₈-циклоалк(ен)іл" і "С₁₋₆-алк(ен/ін)іл" є такими, як визначено вище.

Термін "Аг" стосується необов'язково заміщених ароматичних систем з 5-10 атомами вуглецю, де 0,1,2, 3 або 4 атоми вуглецю можуть бути заміщені незалежно вибраними гетероатомами. Прикладами таких Аг груп є необов'язково заміщені феніл, необов'язково заміщений нафтил, необов'язково заміщений тіофен, необов'язково заміщений фуран, необов'язково заміщений тіазол, необов'язково заміщений піридин, необов'язково заміщений піримідин, необов'язково заміщений пірол і необов'язково заміщений оксазол. Аг може бути заміщений одним або більше замісниками, що незалежно є гідрокси, галогеном, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілом, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілом, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілом, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілом, С₁₋₆-алк(ан/ен/ін)ілокси, С₃₋₈-алк(ан/ен/ін)ілокси, ацилом, ціано-, -CO-NH-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілом, -CO-N(С₁₋₆-алк(ен/ін)іл)₂-, -NH-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілом, -N(С₁₋₆-алк(ен/ін)іл)₂-, -NH₂-, -S-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілом, -SO₂-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілом, -SO₂N(С₁₋₆-алк(ен/ін)іл)₂-, -SO₂NH-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілом і -SO₂O-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілом; або два замісники можуть разом утворювати 5-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми. Такі два замісники, що формують кільце, можуть бути суміжними і можуть разом утворювати: -(CH₂)_m---CH₂-, -CH=CH-(CH₂)_m---, -CH₂-CH=CH-(CH₂)_p*, -(CH₂)_n*---O-, -O-(CH₂)_m*---O-, -CH₂-O-(CH₂)_p*---O-, -CH₂-O-CH₂-O-CH₂-, -(CH₂)_n*---S-, -S-(CH₂)_m*---S-, -CH₂-S-(CH₂)_p*---S-, -CH₂-S-CH₂-S-CH₂-, -(CH₂)_n*---NH-, -NH-(CH₂)_m*---NH-, -CH₂-NH-(CH₂)_p*---NH-, -CH=CH-NH-, -O-(CH₂)_m*---NH-, -CH₂-O-(CH₂)_p*---NH- або -O-(CH₂)_p*---NH-CH₂-, -S-(CH₂)_m*---NH-, -N=CH-NH-, -N=CH-O- або -N=CH-S-,

де m* дорівнює 1, 2 або 3, n* дорівнює 2, 3 або 4 та p* дорівнює 1 або 2.

Використовуваний тут термін "ацил" відноситься до формули, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілкарбонілу,

С₃₋₈-циклоалк(ен)ілкарбонілу, Аг-карбонілу, Аг-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілкарбонілу або до С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілкарбонільної групи, де С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл і Аг є такими, як визначено вище.

Термін "галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл" означає С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, заміщений одним або більше атомами галогену, включаючи, але не обмежуючись тільки ним, трифторметил. Так само, "галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл" означає С₃₋₈-циклоалк(ен)іл, заміщений одним або більше атомами галогену, а "галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл" означає С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, заміщений одним або більше атомами галогену.

Терміни "гідрокси-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл", "гідрокси-С₃₋₈-алк(ен/ін)іл", "гідрокси-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл", "Аг-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл", "Аг-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл", "С₁₋₆-алк(ан/ен/ін)ілокси", "С₁₋₄-алканілокси", "С₂₋₆-алкенілокси", "С₂₋₆-алкінілокси", "С₃₋₈-алк(ан/ен/ін)ілокси", "С₁₋₆-алк(ен/ін)ілкарбоніл", "С₃₋₈-алк(ен/ін)ілкарбоніл", "Аг-карбоніл", "Аг-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілкарбоніл", "С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілкарбоніл" тощо означають такі групи, в яких С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, С₂₋₆-алкеніл, С₂₋₆-алкініл, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл і Аг є такими, як визначено вище.

Вираз "два замісники разом утворюють 5-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми" відноситься до аліфатичної або ароматичної, карбоциклічної або гетероциклічної систем, де кільце утворене 5-8 атомами, які можуть бути заміщені одним або більше замісниками, що незалежно є С₁₋₆-алк(ен/ін)ілом, С₃₋₈-алк(ен/ін)ілом, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілом, галогеном, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілом, галоген-С₃₋₈-алк(ен/ін)ілом або С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілом. Атоми, що утворюють кільце, вибирають з 3-8 атомів вуглецю і 0-2 гетероатомів, вибраних з N, S або O. Коли два замісники, що утворюють кільце, пов'язані з одним атомом азоту, тоді вказаний атом азоту стає одним з атомів, що утворює це кільце. Коли два замісники, що утворюють кільце, пов'язані з аліфатичною або ароматичною карбоциклічною або гетероциклічною групою, тоді два замісники, що утворюють кільце, розташовані в суміжних по відношенню один до одного положеннях, і кільце, утворене цими двома замісниками, сконденсовано з аліфатичною або ароматичною карбоциклічною або гетероциклічною групою.

Два замісники, що утворюють кільце, можуть разом бути представлені: -(CH₂)_n---CH₂-, -CH=CH-(CH₂)_m---, -CH₂-CH=CH-(CH₂)_p*, -CH=CH-CH=CH-, -(CH₂)_n*---O-, -O-(CH₂)_m*---O-, -CH₂-O-(CH₂)_p*---O-, -CH₂-O-CH₂-O-CH₂-, -(CH₂)_n*---S-, -S-(CH₂)_m*---S-, -CH₂-S-(CH₂)_p*---S-, -CH₂-S-CH₂-S-CH₂-, -(CH₂)_n*---NH-, -NH-(CH₂)_m*---NH-, -CH₂-NH-(CH₂)_p*---NH-, -CE=CH-NH-, -O-(CH₂)_m*---NH-, -CH₂-O-(CH₂)_p*---NH- або -O-(CH₂)_p*---NH-CH₂-, -S-(CH₂)_m*---NH-, -N=CH-NH-, -N=CH-O- або -N=CH-S-,

де m* дорівнює 1,2 або 3, n* дорівнює 2, 3 або 4 і p* дорівнює 1 або 2.

Солі даного винаходу є фармацевтично прийнятними солями. Такі солі включають фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі,

фармацевтично прийнятні солі металів, амонієві солі і солі алкілованого амонію.

Фармацевтично прийнятними солями даного винаходу є переважно кислотно-адитивні солі.

Кисотно-адитивні солі включають як солі неорганічних кислот, так і органічних кислот.

Кисотно-адитивні солі даного винаходу є, переважно, фармацевтично прийнятними солями сполук даного винаходу, утвореними нетоксичними кислотами.

Типові приклади відповідних неорганічних кислот включають хлористоводневу, бромистоводневу, йодистоводневу, сірчану, сульфанілову, сульфамову, фосфорну і азотну кислоти і тому подібні. Такі кислотно-адитивні солі можуть бути утворені за способами, відомими фахівцям в даній галузі. Додаткові приклади фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей неорганічних і органічних кислот включають фармацевтично прийнятні солі, перелічені в J. Pharm. Sci. 1977,66,2, що включено в даний опис шляхом посилання.

Типові приклади відповідних органічних кислот включають мурашину, оцтову, трихлороцтову, трифтороцтову, пропіонову, бензойну, коричну, лимонну, фумарову, гліколеву, молочну, малеїнову, яблучну, малонову, мигдалеву, щавлеву, пікринову, піровиноградну, саліцилову, бурштинову, етансульфонову, виннокаменну, аскорбінову, памову, глюконову, цитраконову, аспарагінову, стеаринову, пальмітинову, EDTA, гліколеву, п-амінобензойну, глютамінову, біс-метиленсаліцилову, метансульфонову, етандисульфонову, ітаконову, бензолсульфонову, п-толуолсульфонову кислоти, теофілін-оцтові кислоти, а також 8-галогентеофіліни, наприклад, 8-бромтеофілін і тому подібні. Додаткові приклади фармацевтично прийнятних неорганічних або органічних кислотно-адитивних солей включають фармацевтично прийнятні солі, перелічені в J. Pharm. Sci. 1977, 66,2, що включено в даний опис шляхом посилання.

Приклади солей металів включають літєві, натрієві, калієві, магнієві солі і тому подібні.

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

Також призначеними як фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі є гідрати, які здатні утворити ці сполуки.

Сполуки цього винаходу можуть мати один або більше центрів асиметрії і пердбачається, що будь-які оптичні ізомери, як розділені, чисті або частково очищені оптичні ізомери або їх рацемічні суміші, включені в обсяг даного винаходу.

Крім того, якщо в молекулі є подвійний зв'язок або повністю або частково насичена кільцева система, то можуть бути одержані геометричні ізомери. Мається на увазі, що будь-які геометричні ізомери, виділені, чисті або частково очищені геометричні ізомери або їх суміші включені в обсяг цього винаходу. Аналогічно молекули, що мають зв'язок з обмеженим обертанням, можуть

утворювати геометричні ізомери. Вони також призначені до включення в обсяг цього винаходу.

Крім того, деякі сполуки за цим винаходом можуть знаходитися в різних таутомерних формах, і мається на увазі, що будь-які таутомерні форми, які здатні утворити сполуки, включені в обсяг цього винаходу.

Сполуки за даним винаходом можуть знаходитися в несольватованих, а також в сольватованих формах з розчинниками, такими як вода, етанол і тому подібне. Як правило, сольватовані форми розглядаються як рівноцінні з несольватованими формами для цілей цього винаходу.

Деякі зі сполук за цим винаходом містять хіральні центри, і такі сполуки знаходяться у формі ізомерів (тобто енантіомерів). Винахід включає всі такі ізомери та їх будь-які суміші, включаючи рацемічні суміші.

Рацемічні форми можна розділити на оптичні антиподи за відомими способами, наприклад, розділенням їхніх діастереоізомерних солей за допомогою оптично активної кислоти і виділенням оптично активного аміну обробкою основою. Інший метод розділення рацематів на оптичні антиподи заснований на хроматографії на оптично активній матриці. Рацемічні сполуки за цим винаходом можна також розділити на їхні оптичні антиподи, наприклад, фракційною кристалізацією d- або l-солей (тартратів, манделатів або камфорсульфонатів). Сполуки цього винаходу можуть бути також розділені утворенням діастереомерних похідних.

Можуть бути використані додаткові способи розділення оптичних ізомерів, відомі фахівцям в даній галузі. Такі способи включають ті, що [описані у J. Jaques, A. Collet і S. Wilen в "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981)].

Оптично активні сполуки можуть бути також одержані з оптично активних початкових матеріалів.

Даний винахід також охоплює проліки цих сполук, які при введенні зазнають хімічне перетворення в процесах метаболізму до того, як стануть фармакологічно активними субстанціями. В основному такі проліки є функціональними похідними сполук загальних формул I, XI, XII, XIII, XIV або XV, які легко перетворюються *in vivo* в необхідну сполуку формули I, XI, XII, XIII, XIV або XV. Звичайні методики для відбору і приготування відповідних похідних проліків описані, наприклад, в ["Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985].

Даний винахід також охоплює активні метаболіти цих сполук.

Всякий раз при згадці у зв'язку із сполуками формули I, XI, XII, XIII, XIV або XV, терміни "епілепсія" і "епілепсія" включають епілепсії, епілептичні синдроми і епілептичні напади, які [вказані в International League Against Epilepsy: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Commission on Classification, і в Terminology of the International League Against

Epilepsy (Міжнародна ліга проти епілепсії: Проект уточненої клінічної і електроенцефалографічної класифікації епілептичних нападів. Комісія з класифікації і термінології Міжнародної ліги проти епілепсії), *Epilepsia* 1981,22: 489-501, і в International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (Міжнародна ліга проти епілепсії: Проект уточненої класифікації епілепсій і епілептичних синдромів. Комісія з класифікації і термінології Міжнародної ліги проти епілепсії), *Epilepsia* 1989 30 (4): 389-399.].

Всякий раз при згадці у зв'язку із сполуками формули I, XI, XII, XIII, XIV або XV, термін "тривожний розлад" охоплює стани і захворювання, що пов'язані з панічною атакою, агорафобією, панічним розладом з агорафобією, панічним розладом без агорафобії, агорафобією без історії панічного розладу, специфічною фобією, соціальною фобією, обсесивно-компульсивним розладом, посттравматичним стресовим розладом, гострим стресовим розладами, генералізованим тривожним розладом, тривожним розладом, пов'язаним із загальним станом здоров'я, тривожним розладом, викликаним речовинами, розладом, пов'язаним зі страхом розлуки, розладами адаптації і тривожними розладами, якщо інакше не визначено American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4ed 1994: 110-113, 393-444 і 623-627.

Фармацевтичні композиції

Сполуки за цим винаходом в основному застосовуються у вигляді вільної основи або у вигляді її фармацевтично прийнятної солі. Типові приклади згадані вище.

Якщо бажано, то фармацевтична композиція за винаходом може містити сполуку формули I в комбінації з додатковими фармакологічно активними сполуками, такими як описані нижче.

Сполуки даного винаходу можуть бути введені самі по собі або в комбінації з фармацевтично прийнятними носіями або ексципієнтами, в разовий або в багаторазовій дозі.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть бути приготовані з фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами, а також з будь-якими іншими відомими ад'ювантами і ексципієнтами, відповідно до звичайних методик, таких як ті, що [описані в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.].

Фармацевтичні композиції можуть бути спеціально складені для введення будь-яким відповідним шляхом, таким як пероральний, ректальний, інтраназальний, інгаляційний, місцевий (включаючи букальний і сублінгвальний), трансдермальний, інтрацестернальний, внутрішньочеревинний, інтравагінальний і парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, інтратекальний, внутрішньовенний і внутрішньошкірний) шляхи,

переважним є пероральний шлях введення. Фахівцям зрозуміло, що переважний шлях залежатиме від загального стану і віку суб'єкта, який піддається лікуванню, природи стану, який лікується, і вибраного активного інгредієнта.

Фармацевтичні композиції для перорального введення включають тверді дозовані форми, такі як капсули, пігулки, драже, пілюлі, пастилки, порошки і гранули. У відповідному випадку вони можуть бути виготовлені з покриттями, такими як ентérosолубільне покриття, або вони можуть бути виготовлені так, щоб забезпечити регульоване вивільнення активного інгредієнта, таке як безперервне або пролонговане вивільнення, за способами, добре відомими в даній галузі.

Рідкі дозовані форми для перорального введення включають розчини, емульсії, суспензії, сиропи і еліксири.

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

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

Фармацевтичні композиції цього винаходу або ті, що виготовлені відповідно до цього винаходу, можуть бути введені будь-яким придатним шляхом, наприклад, перорально у формі пігулок, капсул, порошків, сиропів тощо або парентерально у формі розчинів для ін'єкцій. Для приготування таких композицій, можуть бути використані способи, відомі в даній галузі, і будь-які фармацевтично прийнятні носії, розріджувачі, ексципієнти і інші добавки, звичайно використовувані в даній галузі.

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

Препарати можуть бути придатним чином представлені в стандартній дозованій лікарській формі за способами, відомими фахівцям в даній галузі. Стандартна дозована лікарська форма для перорального введення один або кілька разів на день, наприклад 1-3 рази на день, може містити від 0,05 до приблизно 1000мг, переважно від приблизно 0,1 до приблизно 500мг і найбільш

переважно від приблизно 0,5мг до приблизно 200мг.

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

Сполуки даного винаходу звичайно застосовують у вигляді вільної речовини або у вигляді її фармацевтично прийнятої солі. Одним прикладом є основно-адитивна сіль сполуки, що має застосування у вигляді вільної кислоти. Коли сполука винаходу містить вільну кислоту, такі солі можуть бути одержані за звичайним способом обробкою розчину або суспензії вільної кислоти сполуки винаходу з хімічним еквівалентом фармацевтично прийнятої основи. Репрезентативні приклади зазначені вище.

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

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

Відповідні фармацевтичні носії включають інертні тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильний водний розчин і різні органічні розчинники.

Прикладами твердих носіїв є лактоза, сульфат кальцію, сахароза, циклодекстрин, тальк, агар, пектин, аравійська камедь, стеаринова кислота і нижчі алкілові етери целюлози, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, тальк, стеарат магнію, желатин, лактоза, камеді тощо.

Будь-які інші ад'юванти або добавки, звичайно використовувані для таких цілей, наприклад, барвники, ароматизатори, консерванти тощо, можуть бути використані за умови, що вони сумісні з активними інгредієнтами.

Прикладами рідких носіїв є сироп, арахісова олія, оливкова олія, фосфоліпіди, жирні кислоти, аміни жирних кислот, поліоксіетилен і вода. Аналогічно цьому, носій або розріджувач може включати будь-який матеріал для тривалого вивільнення, відомий в даній галузі, такий як

гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат, окремо або в суміші з воском.

Фармацевтичні композиції, утворені поєднанням нових сполук цього винаходу і фармацевтично прийнятних носіїв, потім легко вводять в різні лікарські форми, відповідні описаним шляхам введення. Препарати можуть придатним чином представлені в стандартній дозованій лікарській формі за способами, відомими у галузі фармації.

Фармацевтичні композиції даного винаходу, відповідні для перорального введення, можуть бути представлені у вигляді окремих одиниць, наприклад, капсул або пігулок, причому кожна містить визначену наперед кількість активного інгредієнта, та яка може включати один або більше відповідних ексципієнтів. Крім того, придатні для перорального введення препарати можуть бути у формі порошку або гранул, розчину або суспензії у водній або неводній рідині або рідкій емульсії типу олія-в-воді або вода-в-олії.

Якщо твердий носій застосовують для перорального введення, препарат може бути пігулкою, або він може бути поміщеним в тверду желатинову капсулу у формі порошку або гранул, або він може бути у формі коржика або пастилки.

Кількість твердого носія може варіюватися в широких межах, але звичайно вона складає від приблизно 25мг до приблизно 1г.

Якщо застосовують рідкий носій, препарат може бути у формі сиропу, емульсії, м'якої желатинової капсули або придатної для ін'єкції стерильної рідини, такої як водна або неводна рідка суспензія або розчин.

Якщо потрібно, фармацевтична композиція даного винаходу може включати сполуку формули I, XI, XII, XIII, XIV або XV в комбінації з додатковими фармакологічно активними речовинами, такими як ті, що описані вище.

Типовими прикладами прописів для лікарської форми даного винаходу є:

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

| | |
|---------------------------------------|--------|
| сполука формули I, XI, XII, XIII, XIV | |
| або XV | 5,0мг |
| лактоза | 60мг |
| кукурудзяний крохмаль | 30мг |
| гідроксипропілцелюлоза | 2,4мг |
| мікрористалічна целюлоза | 19,2мг |
| натрієва сіль кроскармелози типу А | 2,4мг |
| стеарат магнію | 0,84мг |

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

| | |
|---------------------------------------|--------|
| сполука формули I, XI, XII, XIII, XIV | |
| або XV | 0,5мг |
| лактоза | 46,9мг |
| кукурудзяний крохмаль | 23,5мг |
| повідон | 1,8мг |
| мікрористалічна целюлоза | 14,4мг |
| натрієва сіль кроскармелози типу А | 1,8мг |
| стеарат магнію | 0,63мг |

3) сироп, що містить на мілілітр:

| | |
|---------------------------------------|-------|
| сполука формули I, XI, XII, XIII, XIV | |
| або XV | 25мг |
| сорбіт | 500мг |

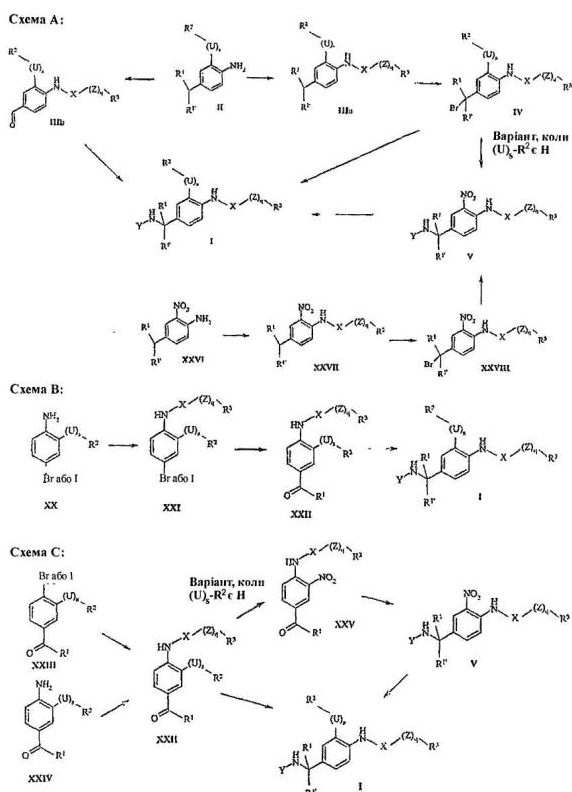
| | |
|---------------------------------|---------|
| гідроксипропілцелюлоза | 15мг |
| гліцерин | 50мг |
| метилпарабен | 1мг |
| пропілпарабен | 0,1мг |
| етанол | 0,005мг |
| смаковий і ароматичний коригент | 0,05мг |
| натрієва сіль сахарину | 0,5мг |
| вода | до 1мл |

4) розчин для ін'єкцій, що містить на мілілітр:
 сполука формули I, XI, XII, XIII, XIV
 або XV 0,5мг
 сорбіт 5,1мг
 оцтова кислота 0,05мг
 натрієва сіль сахарину 0,5мг
 вода до 1мл

Одержання сполук даного винаходу

Сполуки даного винаходу загальної формули I,
 де $R^1, R^1, R^2, R^2, R^3, U, Y, X, Z, q$ і s

є такими, як визначено вище, можуть бути
 одержані за способами, представленими на
 схемах і описаними нижче:



R^2 є воднем, за стандартних умов нітрації, таких як ангідрид оцтової кислоти/азотна кислота, сірчана кислота/азотна кислота, сірчана кислота/нітрат натрію або калію, трифтороцтова кислота/нітрат натрію або калію, при відповідній температурі, наприклад при 0°C або кімнатній температурі.

Сполуки загальної формули XXVII можуть бути одержані взаємодією сполук формули XXVI з відповідними електрофільними реагентами, такими як відповідним чином заміщені хлорангідриди, бромангідриди, йодангідриди, сульфонілхлориди, карбамоїлхлориди, хлорформіати, ізоціанати, без додавання основ або з додаванням основ, таких як піридин, триалкіламіни, карбонат калію, оксид магнію або алкоголяти літію, натрію або калію, у відповідному розчиннику, такому як етилацетат, діоксан, тетрагідрофуран, ацетонітрил або діетиловий етер, при відповідній температурі, такій як кімнатна температура або температура флегми.

Сполуки загальної формули XXVIII можуть бути одержані із сполук загальної формули XXVII реакціями радикального галогенування, відомими кваліфікованому в даній галузі хіміку, такими як реакція з N-бромсукцинїмідом і дибензоїлпероксидом, у відповідному розчиннику, такому як тетрахлорметан або бензол, при відповідній температурі, такій як температура флегми.

Деякі сполуки загальної формули V можуть бути одержані реакціями відновного амінування сполук загальної формули XXV, відомими кваліфікованому в цій галузі хіміку, з амінами типу $Y-NH_2$, використовуючи відновлювальні агенти, такі як борогідрид натрію або ціаноборогідрид натрію, у відповідному розчиннику, такому як метанол, етанол, тетрагідрофуран, вода, діоксан або їх суміші, без додавання або з додаванням каталітичної кількості кислоти, такої як оцтова кислота або хлористоводнева кислота, при відповідній температурі.

Альтернативно, сполуки загальної формули XXV можуть бути піддані взаємодії з амінами типу $Y-NH_2$, у відповідному розчиннику, такому як метанол, етанол, тетрагідрофуран, діоксан, ксилен або їх сумішах, без додавання або з додаванням каталітичної кількості кислоти, такої як оцтова кислота, при відповідній температурі, з утворенням імінів, які можуть бути виділені кристалізацією або випаровуванням розчинника. Іміни можуть бути потім відновлені, використовуючи відновлювальні агенти, такі як борогідрид натрію або ціаноборогідрид натрію, у відповідному розчиннику, такому як метанол, етанол, тетрагідрофуран, вода, діоксан, або їх суміші, без додавання або з додаванням каталітичної кількості кислоти, такої як оцтова кислота, при відповідній температурі, з одержанням сполук загальної формули V.

Альтернативно, деякі сполуки загальної формули V можуть бути одержані взаємодією сполук загальної формули XXVIII з амінами типу $Y-NH_2$, наприклад, з 4-трет-бутиланіліном, у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, діоксан або N,N-

диметилформамід, без додавання або з додаванням основ, таких як триалкіламіни або карбонат калію, при відповідній температурі.

Альтернативно, сполуки загальної формули V можуть бути одержані нітрацією сполук загальної формули IV, де $(U)_s-R^2$ є воднем, за стандартних умов нітрації, таких як ангідрид оцтової кислоти/азотна кислота, сірчана кислота/азотна кислота, сірчана кислота/нітрат натрію або калію, трифтороцтова кислота/нітрат натрію або калію, при відповідній температурі, такій як 0°C або кімнатна температура, з подальшою взаємодією з амінами типу $Y-NH_2$, наприклад, з 4-трет-бутиланіліном, у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, діоксан або N,N-диметилформамід, без додавання або з додаванням основ, таких як триалкіламіни або карбонат калію, при відповідній температурі.

Альтернативно, відповідні карбонові кислоти відновлюють відповідними відновлювальними агентами, такими як борогідрид, і естери карбонової кислоти відновлюють відповідними відновлювальними агентами, такими як діізобутилалюмінійгідрид. Одержані бензильові спирти піддають взаємодії з відповідним окиснювальним агентом, таким як перутенат тетрапропіламонію/N-метилморфолін-N-оксид, хлорхромат піридину або диметилсульфоксид/оксалілхлорид, з одержанням сполук загальної формули IIIb.

Крім того, для подальших варіантів R^2 , сполуки загальної формули IIIa, де R^2 =метил, U =кисень і $s=1$, можуть бути деметилізовані за способами, відомими хімікам, кваліфікованим в даній галузі, такими як обробка трибромистим бором у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан, при відповідній температурі, такій як 0°C або кімнатна температура. Одержані феноли можуть бути потім трансформовані в сполуки загальної формули IIIa, де U =кисень і $s=1$, за способами, відомими кваліфікованим хімікам в даній галузі. Такі способи включають: (a) взаємодію з електрофілами, такими як алкілхлориди, алкілброміди, алкілйодиди, бензилхлориди, бензилброміди, бензилйодиди, хлорангідриди карбонових кислот, бромангідриди карбонових кислот або ангідриди карбонових кислот, у присутності відповідних основ, таких як карбонат калію, у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, N,N-диметилформамід або 1,2-дихлоретан, при відповідних температурах, таких як кімнатна температура або температура флегми; (b) взаємодію з алкільними, бензильними або гетероарилалкільними спиртами за умов, відомих під назвою реакція Міцунобу [O. Mitsunobu Synthesis 1981, 1].

Альтернативно, сполуки загальної формули IIIa можуть бути одержані взаємодією сполук загальної формули II з відповідними електрофільними реагентами, такими як відповідним чином заміщені хлорангідриди, бромангідриди, йодангідриди, сульфонілхлориди, карбамоїлхлориди, хлорформіати, ізоціанати, без додавання або з додаванням основ, таких як піридин, триалкіламіни, карбонат калію, оксид

магнію або алкоголяти літію, натрію або калію, у відповідному розчиннику, такому як етилацетат, діоксан, тетрагідрофуран, ацетонітрил або діетиловий етер, при відповідній температурі, такій як кімнатна температура або температура флегми.

Сполуки загальної формули IV можуть бути одержані із сполук загальної формули IIIa реакціями радикального галогенування, відомими кваліфікованому в цій галузі хіміку, такими як реакція з N-бромсукцинімідом і дибензоїлпероксидом, у відповідному розчиннику, такому як тетрахлорметан або бензол, при відповідній температурі, такій як температура флегми.

Деякі сполуки загальної формули I можуть бути одержані взаємодією сполук загальної формули IV з амінами типу Y-NH₂, наприклад з 4-трет-бутиланіліном, у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, діоксан або N,N-диметилформамід, без додавання або з додаванням основ, таких як триалкіламіни або карбонат калію, при відповідній температурі.

Сполуки загальної формули I можуть бути одержані реакціями відновного амінування сполук загальних формул IIIb і XXII, відомими кваліфікованому в цій галузі хіміку, з амінами типу Y-NH₂, використовуючи відновлювальні агенти, такі як борогідрид натрію або ціаноборогідрид натрію, у відповідному розчиннику, такому як метанол, етанол, тетрагідрофуран, вода, діоксан або їх суміші, без додавання або з додаванням каталітичної кількості кислоти, такої як оцтова кислота або хлористоводнева кислота, при відповідній температурі.

Альтернативно, сполуки загальних формул IIIb і XXII можуть бути піддані взаємодії з амінами типу Y-NH₂, у відповідному розчиннику, такому як метанол, етанол, тетрагідрофуран, діоксан, ксилол або їх суміші, без додавання або з додаванням каталітичної кількості кислоти, такої як оцтова кислота, при відповідній температурі, з утворенням імінів, які можуть бути виділені кристалізацією або випаровуванням розчинника. Іміни можуть бути потім відновлені, використовуючи відновлювальні агенти, такі як борогідрид натрію або ціаноборогідрид натрію, у відповідному розчиннику, такому як метанол, етанол, тетрагідрофуран, вода, діоксан або їх суміші, без додавання або з додаванням каталітичної кількості кислоти, такої як оцтова кислота, при відповідній температурі, з одержанням сполук загальної формули I.

Альтернативно, сполуки загальної формули I можуть бути одержані взаємодією сполук загальної формули V з відповідним відновлювальним агентом, таким як порошок заліза або цинку у водній хлористоводневій кислоті або в спиртному хлориді амонію або водному дитіоніті натрію, у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран або етанол.

Для одержання сполук загальної формули I, де U є NR² і s дорівнює 1, а R² і необов'язково R² не є воднями, захисну групу, таку як третбутилоксикарбоніл, приєднують до азоту

бензильної групи в сполуках загальної формули V, до відновлення нітрогрупи, за способами, відомими кваліфікованому в цій галузі хіміку. Цю захисну групу відщеплюють за відомими способами після введення R² і необов'язково R², при цьому вказане введення здійснюють використанням одного або більше з наступних способів.

Введення R² за допомогою операції відновного алкілювання, використовуючи відповідні альдегіди і відновлювальні агенти, такі як борогідрид натрію або ціаноборогідрид натрію, у відповідному розчиннику, такому як метанол, етанол, тетрагідрофуран, вода, діоксан або їх суміші, без додавання або з додаванням каталітичної кількості кислоти, такої як оцтова кислота, при відповідній температурі, як описано вище.

Необов'язкове введення R² за допомогою додаткового відновного алкілювання, використовуючи відповідні альдегіди і відновлювальні агенти, такі як борогідрид натрію або ціаноборогідрид натрію, у відповідному розчиннику, такому як метанол, етанол, тетрагідрофуран, вода, діоксан або їх суміші, без додавання або з додаванням каталітичної кількості кислоти, такої як оцтова кислота, при відповідній температурі, як описано вище.

Альтернативно R² або R² можуть бути введені реакцією ацилювання, використовуючи відповідні електрофільні реагенти, такі як хлорангідриди, бромангідриди, йодангідриди, сульфонілхлориди і алкілформіати, без додавання або з додаванням основ, таких як триалкіламіни, карбонат калію, оксид магнію або алкоголяти літію, натрію або калію, у відповідному розчиннику, такому як етилацетат, діоксан, тетрагідрофуран, ацетонітрил або діетиловий етер, при відповідній температурі, як описано вище.

Приклади

Дані аналітичної PX/MC одержували на устаткованні PE Sciex API 150EX, забезпеченому джерелом іонного потоку IonSpray і PX-системою Shimadzu LC-8A/SLC-10A. Колонка: 30×4,6мм Waters Symmetry C18 з розміром частинок 3,5мкм; система розчинників: А - суміш вода/трифтороцтова кислота (100:0,05) і В - суміш вода/ацетонітрил/трифтороцтова кислота (5:95:0,03); метод: елювання в лінійному градієнті від 90% А до 100% В протягом 4 хвилин і з витратою 2мл/хв. Чистота виражалася в % і була визначена інтеграцією УФ-(254нм) і ELSD сліду. Час утримування (RT) виражений в хвилинах.

Спектри ¹H ЯМР записували при 500,13МГц і спектри ¹³C ЯМР записували при 125,76МГц, на приладі Braker Avance DRX500. Дейтерований хлороформ (99,8% D) або диметилсульфоксид (99,8% D) використовували як розчинник. TMS (TMS) використовували як внутрішній стандарт. Значення хімічних зсувів виражали в млн.⁻¹ (ppm). Для різноманітних ЯМР-сигналів застосовували наступні скорочення: с - синглет, д - дублет, т - триплет, кв. - квартет, кві. - квінтет, г - гептет, пд - подвійний дублет, пт - подвійний триплет, пкв. - подвійний квартет, тт - триплет триплетів, м - мультиплет і уш. - уширений.

Отримання проміжних сполук
Етиловий естер (4-метил-2-нітрофеніл)карбамінової кислоти

4-метил-2-нітроанілін (45,7г, 0,30моль) розчиняли в тетрагідрофурані (350мл) і додавали K_2CO_3 (50г, 0,36моль). Додавали етилхлорформіат (39,1г, 0,36моль), розчинений у ТГФ (50мл) і розчин нагрівали із зворотним холодильником протягом 18 годин. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і тверді частинки відокремили фільтруванням. Розчин концентрували у вакуумі й одержану тверду речовину перекристалізували з етанолу з отриманням 47,1г (70%) сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді жовтих кристалів.

PX/MC (m/z) 224,9 (M^+); RT=3,08.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 1,35 (т, 3H); 2,38 (с, 3H); 4,28 (кв., 2H); 7,42 (д, 1H); 8,00 (с, 1H); 8,45 (д, 1H); 9,70 (с, 1H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 14,4, 20,4, 61,9, 120,7, 125,6, 132,4, 133,1, 135,9, 136,9, 153,3.

Наступні проміжні сполуки одержували аналогічно:

Етиловий естер (4-бром-2-хлорфеніл)карбамінової кислоти
PX/MC (m/z) 278,9 (M^+); RT=3,45.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 1,38 (т, 3H); 4,30 (кв., 2H); 7,10 (уш.с, 1H); 7,42 (д, 1H); 7,55 (с, 1H); 8,12 (д, 1H).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 14,9, 62,2, 115,5, 121,3, 123,0, 131,2, 131,8, 134,5, 153,4.

Етиловий естер (4-бром-2-фторфеніл)карбамінової кислоти
PX/MC (m/z) 262,8 (M^+); RT=3,21.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 1,35 (т, 3H); 4,27 (кв., 2H); 6,80 (уш.с, 1H); 7,30 (уш.м, 2H); 8,05 (уш.м, 1H).

Етиловий естер (4-бром-2-метилфеніл)карбамінової кислоти
PX/MC (m/z) 258,6 (M^+); RT=3,67.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 1,38 (т, 3H); 2,35 (с, 3H); 4,30 (кв., 2H); 7,05 (уш.с, 1H); 7,50 (д, 1H); 7,65 (с, 1H); 8,20 (д, 1H).

Етиловий естер (4-ацетилфеніл)карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 207,8 (M^+); RT=2,16.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 1,35 (т, 3H); 2,60 (с, 3H); 4,27 (кв., 2H); 7,00 (уш.с, 1H); 7,50 (д, 2H); 7,95 (д, 2H).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 14,9, 26,8, 62,0, 118,0, 130,3, 132,5, 142,9, 153,5, 197,4.

N-(4-бром-2-хлорфеніл)бутирамід

PX/MC (m/z) 277,8 (M^+); RT=3,00.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 0,95 (т, 3H); 1,70 (м, 2H); 2,35 (т, 2H); 7,32 (д, 1H); 7,45 (с, 1H); 7,50 (уш.с, 1H); 8,25 (д, 1H).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 14,1, 19,8, 40,3, 117,1, 122,9, 123,5, 131,2, 131,8, 134,3, 171,6.

N-(4-бромфеніл)бутирамід

1H ЯМР ($CDCl_3$): 1,05 (т, 3H); 1,80 (м, 2H); 2,35 (т, 2H); 7,15 (уш.с, 1H); 7,45 (уш.м, 4H).

N-(4-бром-2-фторфеніл)бутирамід

1H ЯМР ($CDCl_3$): 1,05 (т, 3H); 1,75 (м, 2H); 2,45 (т, 2H); 7,30 (уш.м, 3H); 8,30 (уш.м, 1H).

N-(4-бром-2-метилфеніл)бутирамід

PX/MC (m/z) 256,0 (M^+); RT=2,60.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 1,05 (т, 3H); 1,80 (м, 2H); 2,25 (с, 3H); 2,40 (т, 2H); 6,90 (уш.с, 1H); 7,35 (уш.м, 2H); 7,80 (уш.д, 1H).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 13,8, 17,6, 19,0, 39,5, 180,0, 124,9, 127,0, 130,5, 132,7, 133,1, 134,8, 171,3.

Етиловий естер (4-бромметил-2-нітрофеніл)карбамінової кислоти

Етиловий естер (4-метил-2-нітрофеніл)карбамінової кислоти (22,4г, 0,10моль) розчиняли в CCl_4 (300мл) і додавали N-бромсукцинімід (17,8г, 0,10ммоль) з подальшим додаванням дибензоїлпероксиду (0,73г, 0,003моль). Суміш перемішували при нагріванні із зворотним холодильником протягом 12 годин і потім охолоджували до температури навколишнього середовища. Суміш

профільтрували і розчин концентрували у вакуумі. Осад, що залишився, перекристалізували з метанолу з отриманням 17,0г (56%) сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді яскраво-жовтих кристалів. PX/MC (m/z) 304,3 (M^+); RT=3,22. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 1,38 (т, 3H); 4,29 (кв., 2H); 4,50 (с, 2H); 7,65 (д, 1H); 8,25 (с, 1H); 8,58 (д, 1H); 9,85 (с, 1H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 14,8, 31,5, 62,5, 121,6, 126,5, 132,4, 135,9, 136,0, 136,8, 153,4.

Етиловий естер (2-хлор-4-формілфеніл)карбамінової кислоти

До етилового естеру (4-бром-2-хлорфеніл)карбамінової кислоти (6,1г, 21,9ммоль), розчиненого в сухому тетрагідрофурані (100мл), що знаходиться в атмосфері аргону і охолодженому на льодяній бані, додавали дибутилмагній (11 мл 1,0М розчину в гептані, 11ммоль) і розчин перемішували протягом 30 хвилин. Розчин потім охолоджували до $-78^\circ C$, використовуючи баню ацетон/сухий лід і додавали н-бутиллітій (15мл 1,6М розчину в гексані) протягом більше 30 хвилин, при збереженні температури нижче $-70^\circ C$.

Суміш перемішували протягом 1 години і потім по краплях додавали ДМФ (3,2г, 43,8ммоль). Суміші дозволили нагрітися до температури навколишнього середовища, потім її перемішували протягом 1 години і гасили додаванням водного амонійхлориду (50мл). Фази розділяли і органічну фазу випаровували у вакуумі. Продукт очищали колоночною хроматографією, використовуючи силікагель, на системі Flashmaster з елюванням сумішшю гептан/етилацетат (лінійний градієнт від 1:0 до 5:1). Фракції, що містять продукти, об'єднували, і випаровування у вакуумі давало сполуку, вказану в заголовку, у вигляді твердої білої речовини (2,5г, 50%) PX/MC (m/z) 228,1 (M^+); RT=2,55. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 1,30 (т, 3H); 4,22 (кв., 2H); 7,45 (уш.с, 1H); 7,70 (д, 1H); 7,85 (с, 1H); 8,38 (д, 1H); 9,80 (с, 1H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): 14,4, 62,2, 118,9, 122,2, 129,9, 130,2, 131,7, 140,2, 152,7, 189,7.

Наступні проміжні сполуки одержували аналогічно:

Етиловий естер (2-фтор-4-формілфеніл)карбамінової кислоти
PX/MC (m/z) 211,9 (M^+); RT=2,24.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,38 (т, 3H); 4,32 (кв., 2H); 7,15 (уш.с, 1H); 7,60-7,72 (уш.м, 2H); 8,40 (уш.м, 1H); 9,90 (с, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 14,4, 62,1, 114,2, 119,1, 128,2, 131,5, 132,6, 150,7, 152,7, 190,0.

Етиловий естер (4-форміл-2-метилфеніл)карбаїнової кислоти

РХ/МС (m/z) 207,8 (M⁺); RT=2,18.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,38 (т, 3H); 2,40 (с, 3H); 4,30 (кв., 2H); 6,70 (уш.с, 1H); 7,70 (д, 1H); 7,80 (с, 1H); 8,25 (д, 1H); 9,93 (с, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 14,5, 17,5, 61,8, 118,6, 125,7, 130,1, 131,2, 131,4, 142,0, 153,1, 191,3.

N-(4-формілфеніл)бутирамід

РХ/МС (m/z) 192,0 (M⁺); RT=1,94.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,00 (т, 3H); 1,80 (м, 2H); 2,40 (т, 2H); 7,60 (уш.с, 1H); 7,72 (д, 2H); 7,85 (д, 2H); 9,95 (с, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 13,7, 18,9, 39,8, 119,2, 131,2, 132,2, 143,6, 171,7, 191,1.

N-(2-хлор-4-формілфеніл)бутирамід

РХ/МС (m/z) 225,7 (M⁺); RT=2,39.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,08 (т, 3H); 1,82 (м, 2H); 2,50 (т, 2H); 7,80 (д, 1H); 7,90 (уш.с, 1H); 7,95 (с, 1H); 8,70 (д, 1H); 9,90 (с, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 13,7, 18,8, 40,0, 120,6, 122,8, 129,6, 130,3, 132,2, 139,8, 171,5, 189,8.

N-(2-фтор-4-формілфеніл)бутирамід

РХ/МС (m/z) 210,0 (M⁺); RT=2,10.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,05 (т, 3H); 1,80 (м, 2H); 2,45 (т, 2H); 7,60 (м, 1H); 7,70 (уш.м, 3H); 8,65 (м, 1H); 9,90 (с, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 13,7, 18,8, 39,8, 113,9, 120,8, 128,3, 132,2, 151,0, 152,9, 171,7, 190,0.

N-(4-форміл-2-метилфеніл)бутирамід

РХ/МС (m/z) 206,0 (M⁺); RT=1,98.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,05 (т, 3H); 1,85 (м, 2H); 2,35 (с, 3H); 2,45 (т, 2H); 7,10 (уш.с, 1H); 7,70 (уш.м, 2H); 7,80 (уш.м, 1H); 8,35 (уш.м, 1H); 9,95 (с, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 13,7, 17,6, 19,0, 39,8, 121,1, 127,0, 129,9, 131,2, 132,2, 141,7, 171,3, 191,3.

Етиловий естер (4-формілфеніл)карбаїнової кислоти

4-бромбензальдегід (9,25г, 50ммоль), етилкарбамат (5,35г, 60ммоль), біс(добензиліденацетон)паладій (288мг, 1,0мол%), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (435мг, 1,5мол%) і карбонат цезію (23,0г, 70ммоль) суспендували в сухому тетрагідрофурані (100мл) в атмосфері аргону і суміш нагрівали протягом ночі до 80°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища, суміш розбавляли етилацетатом (100мл), фільтрували і очищали фільтрацією через коротку колонку силікагелю. Випаровування у вакуумі давало сполуку, вказану в заголовку, у вигляді жовтої твердої речовини (9,3г, 96,3%).

РХ/МС (m/z) 193,7 (M⁺); RT=2,12.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,28 (т, 3H); 4,20 (кв., 2H); 6,95 (уш.с, 1H); 7,50 (д, 2H); 7,78 (д, 2H); 9,85 (с, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 14,9, 62,2, 118,4, 131,7, 132,0, 144,2, 153,4, 191,4.

Наступну проміжну сполуку одержували аналогічно:

Трет-бутиловий естер (4-форміл-2-нітрофеніл)карбаїнової кислоти

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,55 (с, 9H); 8,12 (д, 1H); 8,70 (с, 1H); 8,82 (д, 1H); 9,90 (с, 1H); 10,05 (уш.с, 1H).

Етиловий естер (4-форміл-2-нітрофеніл)карбаїнової кислоти

Етиловий естер (4-формілфеніл)карбаїнової кислоти (6,34г, 32,8ммоль) розчиняли в концентрованій сірчаній кислоті (150 мл) при охолодженні до 0°C з використанням льодяної бані. Нітрат натрію (2,92г, 34,4ммоль) додавали маленькими порціями більше 20 хвилин. Після закінчення додавання суміш перемішували протягом 3 годин при 0°C і потім виливали на подрібнений лід. Жовтий преципітат відокремлювали фільтруванням, ретельно промивали водою і висушували у вакуумі з отриманням 7,11г (91%) сполуки, вказаної у заголовку.

РХ/МС (m/z) 238,5 (M⁺); RT=2,62.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,40 (т, 3H); 4,32 (кв., 2H); 8,15 (д, 1H); 8,75 (с, 1H); 8,85 (д, 1H); 9,95 (с, 1H); 10,15 (уш.с, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 14,7, 63,0, 121,2, 128,9, 130,5, 131,7, 135,6, 140,7, 153,0, 189,2.

Наступну проміжну сполуку одержували аналогічно:

Етиловий естер (4-ацетил-2-нітрофеніл)карбаїнової кислоти

РХ/МС (m/z) 252,8 (M⁺); RT=2,69.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,40 (т, 3H); 2,65 (с, 3H); 4,35 (кв., 2H); 8,22 (д, 1H); 8,75 (д, 1H); 8,85 (с, 1H); 10,10 (уш.с, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 14,7, 26,7, 62,9, 120,8, 127,0, 131,4, 135,4, 135,6, 139,6, 153,3, 195,2.

Етиловий естер (4'-диметиламіно-5-формілбіфеніл-2-іл)карбаїнової кислоти

Етиловий естер (2-бром-4-формілфеніл)карбаїнової кислоти (0,50г, 1,84ммоль), 4-диметиламінофенілборонову кислоту (0,90г, 5,52ммоль) і ацетат паладію(II) (0,040г, 0,18ммоль) суспендували в ацетоні (15мл) і додавали 5М карбонат калію (2мл, 10ммоль). Суміш нагрівали до 125°C протягом 10 хвилин в мікрохвильовій печі. Після охолодження до температури навколишнього середовища, суміш профільтрували, концентрували у вакуумі й очищали колоночною хроматографією на силікагелі на системі Flashmaster з елюванням сумішшю гептан/етилацетат (лінійний градієнт від 1:0 до 3:1). Фракції, що містять продукт, об'єднували, і випаровування у вакуумі давало сполуку, вказану в заголовку, у вигляді твердої жовтої речовини (260 мг, 45%).

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,25 (т, 3H); 3,05 (с, 6H); 4,20 (кв., 2H); 6,82 (д, 2H); 7,10 (уш.с, 1H); 7,21 (д, 2H); 7,70 (с, 1H); 7,82 (д, 1H); 8,40 (д, 1H); 9,95 (с, 1H).

Наступну проміжну сполуку одержували аналогічно:

Етиловий естер (4'-хлор-5-формілбіфеніл-2-іл)карбаїнової кислоти

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,28 (т, 3H); 4,20 (кв., 2H); 6,78 (уш.с, 1H); 7,30 (д, 2H); 7,50 (д, 2H); 7,70 (с, 1H); 7,88 (д, 1H); 8,45 (д, 1H); 9,95 (с, 1H).

Етиловий естер {4-[(4-трет-бутилфеніламіно)метил]-2-нітрофеніл}карбамінової кислоти

Етиловий естер (4-бромметил-2-нітрофеніл)карбамінової кислоти (0,5г, 1,65ммоль), 4-третбутиланілін (0,28г, 1,8ммоль) і K_2CO_3 (0,35г, 2,5ммоль) змішували в тетрагідрофурані (15мл) і нагрівали до температури флегми протягом 12 годин. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, профільтрували і випаровували насухо у вакуумі. Очищали хроматографією на силікагелі на системі Flashmaster з елюванням сумішшю гептан/етилацетат (лінійний градієнт від 1:0 до 5:1). Фракції, що містять продукт, об'єднували і випаровували у вакуумі з отриманням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді жовтої твердої речовини. (400мг, 65%). PX/MC (m/z) 372,2 (MH^+); $RT=3,58$. УФ чистота=97,9, ELS чистота=98,1.

Наступні проміжні сполуки одержували аналогічно:

Етиловий естер (2-нітро-4-феніламінометилфеніл)карбамінової кислоти PX/MC (m/z) 315,0 (M^+); $RT=3,12$, УФ чистота=92,1, ELS чистота=95,0.

Етиловий естер {2-нітро-4-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 383,1 (MH^+); $RT=3,62$, УФ чистота=86Д ELS чистота=98,2.

Етиловий естер {4-[(4-хлорфеніламіно)метил]-2-нітрофеніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 349,1 (M^+); $RT=3,58$, УФ чистота=96,0, ELS чистота=98,7.

Етиловий естер [4-(нафтаден-2-іламінометил)-2-нітрофеніл]карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 366,3 (MH^+); $RT=3,62$, УФ чистота=87,9, ELS чистота=92,3.

Етиловий естер [2-нітро-4-(п-толіламінометил)феніл]карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 330,1 (MH^+); $RT=2,87$, УФ чистота=97,1, ELS чистота=98,4.

Етиловий естер {4-[(3-фторфеніламіно)метил]-2-нітрофеніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 332,0 (M^+); $RT=3,33$, УФ чистота=84,8, ELS чистота=96,1.

Етиловий естер {4-[(4-фторфеніламіно)метил]-2-нітрофеніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 332,0 (M^+); $RT=3,10$, УФ чистота=98,2, ELS чистота=98,8.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 1,33 (т, 3H); 4,00 (уш.с, 1H, NH); 4,28 (кв, 2H); 4,33 (с, 2H); 6,52 (м, 2H); 6,88 (м, 2H); 7,65 (м, 1H); 8,20 (с, 1H); 8,55 (м, 1H); 9,78 (с, 1H, NH).

Етиловий естер {4-[(2-фторфеніламіно)метил]-2-нітрофеніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 333,8 (MH^+); $RT=3,41$, УФ чистота=93,8, ELS чистота=96,1.

Етиловий естер [4-(біфеніл-4-іламінометил)-2-нітрофеніл]карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 392,3 (MH^+); $RT=3,74$, УФ чистота=87,0, ELS чистота=94,5.

Етиловий естер {4-[(2,4-дифторфеніламіно)метил]-2-нітрофеніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 351,3 (M^+); $RT=3,45$, УФ чистота=96,1, ELS чистота=97,2.

Етиловий естер {4-[(4-метоксифеніламіно)метил]-2-нітрофеніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 346,1 (MH^+); $RT=2,16$, УФ чистота=87,3, ELS чистота=96,9.

Етиловий естер {4-[(4-циклогексилфеніламіно)метил]-2-нітрофеніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 397,2 (M^+); $RT=3,87$, УФ чистота=95,8, ELS чистота=98,6.

Етиловий естер [4-(індан-5-іламінометил)-2-нітрофеніл]карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 355,2 (M^+); $RT=2,97$, УФ чистота=97,1, ELS чистота=99,2.

Етиловий естер {4-[(4-ізопропілфеніламіно)метил]-2-нітрофеніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 358,1 (MH^+); $RT=3,33$, УФ чистота=98,1, ELS чистота=99,3.

Етиловий естер {4-[(4-бутилфеніламіно)метил]-2-нітрофеніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 371,8 (M^+); $RT=3,10$, УФ чистота=92,3, ELS чистота=94,1.

Етиловий естер {4-[2-(4-хлор-3-фторфеніл)етил]-2-нітрофеніл}карбамінової кислоти

Розчин етилового естеру (4-форміл-2-нітрофеніл)карбамінової кислоти (1,40г, 5,88ммоль) і 4-хлор-3-фтораніліну (0,86г, 5,88ммоль) в сухому толуолі (30мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 12 годин і толуол видаляли у вакуумі. Осади потім повторно розчиняли в етанолі (30мл) і оцтовій кислоті (3мл) і обробляли ціаноборогідридом натрію (1,50г, 23,8ммоль). Після перемішування протягом 1 години при температурі навколишнього середовища суміш обробляли другою порцією борогідриду натрію (1,50г, 23,8ммоль) і перемішували протягом 3 годин. Реакцію гасили водним гідрокарбонатом натрію (50мл) і осад відфільтрували, промивали водою і висушували у вакуумі з отриманням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді жовтої твердої речовини (1,84г, 85%).

PX/MC (m/z) 367,1 (M^+); $RT=3,70$, УФ чистота=94,2, ELS чистота=97,7.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 1,38 (т, 3H); 4,15 (кв., 2H); 4,28 (д, 2H); 4,65 (уш., 1H); 6,28 (м, 2H); 7,05 (м, 1H); 7,55 (д, 1H); 8,10 (с, 1H); 8,50 (д, 1H); 9,70 (с, 1H).

Наступні проміжні сполуки одержували аналогічно:

Етиловий естер {4-[(2,4-дихлорфеніламіно)метил]-2-нітрофеніл}карбамінової кислоти

1H ЯМР ($CDCl_3$): 1,35 (т, 3H); 4,25 (кв., 2H); 4,40 (д, 2H); 4,82 (уш.т, 1H); 6,45 (д, 1H); 7,02 (д, 1H); 7,22 (м, 1H); 7,60 (д, 1H); 8,15 (м, 1H); 8,55 (д, 1H); 9,75 (уш.с, 1H).

Етиловий естер {4-[(2,3-дихлорфеніламіно)метил]-2-нітрофеніл}карбамінової кислоти

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,33 (т, 3H); 4,25 (кв., 2H); 4,45 (д, 2H); 5,00 (уш.т, 1H); 6,40 (д, 1H); 6,80 (д, 1H); 6,98 (м, 1H); 7,60 (м, 1H); 8,17 (м, 1H); 8,55 (д, 1H); 9,70 (уш.с, 1H).

Етиловий естер {4-[(3,5-дихлорфеніламіно)метил]-2-нітрофеніл}карбамінової кислоти

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,35 (т, 3H); 4,20-4,40 (уш.м, 5H); 6,45 (с, 2H); 6,70 (м, 1H); 7,60 (д, 1H); 8,15 (м, 1H); 8,58 (д, 1H); 9,80 (уш.с, 1H).

Етиловий естер {4-[(3,4-дихлорфеніламіно)метил]-2-нітрофеніл}карбамінової кислоти

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,33 (т, 3H); 4,22-4,40 (м, 5H); 6,42 (пд, 1H); 6,65 (д, 1H); 7,20 (д, 1H); 7,58 (д, 1H); 8,15 (с, 1H); 8,55 (д, 1H); 9,80 (уш.с, 1H).

Етиловий естер {2-нітро-4-[(3-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}-карбамінової кислоти

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,35 (т, 3H); 4,27 (кв., 2H); 4,40 (уш.м, 3H); 6,70 (д, 1H); 6,82 (уш.с, 1H); 6,98 (д, 1H); 7,22 (м, 1H); 7,62 (д, 1H); 8,20 (с, 1H); 8,55 (д, 1H); 9,75 (уш.с, 1H).

Етиловий естер {4-[(3-фтор-4-трифторметилфеніламіно)метил]-2-нітрофеніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 401,5 (M^+); RT=3,74, УФ чистота=92,1, ELS чистота=98,5.

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,28 (т, 3H); 4,15 (кв., 2H); 4,25 (д, 2H); 4,60 (уш., 1H); 6,18-6,28 (уш.м, 2H); 7,32 (м, 1H); 7,50 (д, 1H); 8,05 (с, 1H); 8,45 (д, 1H); 9,70 (с, 1H).

Етиловий естер {4-[(3,4-дифторфеніламіно)метил]-2-нітрофеніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 351,1 (M^+); RT=3,53, УФ чистота=84,5, ELS чистота=98,2.

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,30 (т, 3H); 4,20 (уш., 1H); 4,28 (кв., 2H); 4,35 (с, 2H); 6,22 (м, 1H); 6,40 (м, 1H); 6,95 (м, 1H); 7,60 (д, 1H); 8,20 (с, 1H); 8,55 (д, 1H); 9,75 (с, 1H).

Етиловий естер {4-[(4-ціанофеніламіно)метил]-2-нітрофеніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 340,5 (M^+); RT=3,20, УФ чистота=85,6, ELS чистота=93,1.

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,35 (т, 3H); 4,05 (уш., 1H); 4,25 (кв., 2H); 4,40 (с, 2H); 6,60 (д, 2H); 7,40 (д, 2H); 7,55 (д, 1H); 8,15 (с, 1H); 8,55 (д, 1H); 9,77 (с, 1H).

Етиловий естер {4-[(4-фтор-3-трифторметилфеніламіно)метил]-2-нітрофеніл}-карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 401,0 (M^+); RT=3,74, УФ чистота=92,7, ELS чистота=99,6.

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,35 (т, 3H); 4,00 (уш., 1H); 4,25 (кв., 2H); 4,35 (с, 2H); 6,65 (м, 1H); 6,75 (м, 1H); 7,00 (м, 1H); 7,60 (д, 1H); 8,15 (с, 1H); 8,55 (д, 1H); 9,80 (с, 1H).

Етиловий естер {4-[(3-хлор-4-метилфеніламіно)метил]-2-нітрофеніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 364,1 (M^+); RT=3,87, УФ чистота=95,4, ELS чистота=99,2.

Етиловий естер {4-[(3-хлорфеніламіно)метил]-2-нітрофеніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 351,2 (M^+); RT=3,58. УФ чистота=92,3, ELS чистота=98,7.

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,35 (т, 3H); 4,18-4,30 (м, 3H); 4,38 (с, 2H); 6,45 (д, Ш); 6,55 (с, 1H); 6,70 (д, 1H); 7,05 (м, 1H); 7,65 (д, 1H); 8,20 (с, 1H); 8,55 (д, 1H); 9,80 (уш.с, 1H).

Етиловий естер [2-нітро-4-(м-толїламінометил)феніл]карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 330,1 (M^+); RT=3,20, УФ чистота=96,6, ELS чистота=98,2.

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,35 (т, 3H); 2,25 (с, 3H); 4,10 (м, 1H); 4,25 (кв., 2H); 4,38 (м, 2H); 6,40 (д, 1H); 6,45 (с, 1H); 6,60 (д, 1H); 7,05 (м, 1H); 7,65 (д, 1H); 8,20 (с, 1H); 8,55 (д, 1H); 9,80 (уш.с, 1H).

Етиловий естер {4-[1-(4-хлорфеніламіно)етил]-2-нітрофеніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 363,2 (M^+); RT=3,68. УФ чистота=93,6, ELS чистота=98,0.

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,35 (т, 3H); 1,55 (д, 3H); 4,10 (с, 1H); 4,22 (кв., 2H); 4,45 (кв., 1H); 6,38 (д, 2H); 7,05 (д, 2H); 7,60 (д, 1H); 8,15 (с, 1H); 8,55 (д, 1H); 9,72 (с, 1H).

Етиловий естер {2-нітро-4-[1-(4-трифторметилфеніламіно)етил]феніл}-карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 397,6 (M^+); RT=3,73, УФ чистота=97,7, ELS чистота=99,8.

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,35 (т, 3H); 1,50 (д, 3H); 4,10 (кв., 2H); 4,35 (д, 1H); 4,50 (м, 1H); 6,15 (д, 2H); 7,00 (д, 2H); 7,50 (д, 1H); 8,15 (с, 1H); 8,55 (д, 1H); 9,72 (с, 1H).

N-{4-[(3-фторфеніламіно)метил]-2-нітрофеніл}-2,2-диметилпропіонамід.

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,35 (с, 9H); 4,30 (уш.м, 1H); 4,40 (д, 2H); 6,25 (д, 1H); 6,35 (д, 1H); 6,42 (уш.м, 1H); 7,08 (м, 1H); 7,65 (д, 1H); 8,20 (с, 1H); 8,80 (д, 1H); 10,70 (уш.с, 1H).

Сполуки даного винаходу

Приклад 1

1а Етиловий естер {2-аміно-4-[(4-трет-бутилфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти

Етиловий естер {4-[(4-трет-бутилфеніламіно)метил]-2-нітрофеніл}карбамінової кислоти (400мг, 1,08ммоль) розчиняли в тетрагідрофурани (20мл) і нагрівали до 40°C. Додавали дитіоніт натрію (1,13г, 6,5ммоль), розчинений у воді (20мл). Суміш енергійно перемішували при 40°C доти, поки, судячи з ТШХ, увесь початковий матеріал не був витрачений. Після охолодження до температури навколишнього середовища додавали сольовий розчин (10 мл) і суміш екстрагували тетрагідрофураном (2×15мл). Об'єднані органічні фази висушували над MgSO_4 , фільтрували і випаровували насухо у вакуумі. Очищали хроматографією, використовуючи силікагель, на системі Flashmaster з елюванням сумішшю гептан/етилацетат (лінійний градієнт від 1:0 до 4:1). Фракції, що містять продукт, об'єднували і випаровували у вакуумі з отриманням сполуки, вказаної у заголовку, у вигляді не зовсім білої твердої речовини (230мг, 62%).

PX/MC (m/z) 341,1 (M^+); RT=2,12, УФ чистота=97,8, ELS чистота=99,1.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,27 (с, 9H); 1,32 (т, 3H); 3,75 (уш., 2H, NH₂); 3,80 (уш.с, 1H, NH); 4,22 (уш.м, 4H); 6,22 (уш.с, 1H, NH); 6,55 (д, 2H); 6,80 (м, 2H); 7,20 (уш.м, 3H).

Наступні сполуки одержували аналогічно:

1b Етиловий естер (2-аміно-4-феніламінометилфеніл)карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 285,1 (M⁺); RT=1,46, УФ чистота=98,2, ELS чистота=99,5.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,30 (т, 3H); 3,75 (уш.с, 2H, NH₂); 3,95 (уш.с, 1H, NH); 4,22 (уш.м, 4H); 6,25 (уш.с, 1H, NH); 6,60 (д, 2H); 6,72 (т, 1H); 6,82 (м, 2H); 7,15 (т, 2H); 7,22 (уш.м, 1H).

1c Етиловий естер [2-аміно-4-(нафтапен-2-іламінометил)феніл]карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 336,2 (MH⁺); RT=2,20, УФ чистота=98,2, ELS чистота=99,4.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,31 (т, 3H); 3,80 (уш., 3H, NH₂+NH); 4,25 (кв., 2H); 4,35 (с, 2H); 6,25 (уш.с, 1H, NH); 6,82 (м, 3H); 6,92 (м, 1H); 7,18 (м, 1H); 7,22 (уш.м, 1H); 7,35 (м, 1H); 7,65 (уш.м, 3H).

1d Етиловий естер [2-аміно-4-(п-толіламінометил)феніл]карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 298,1 (M⁺); RT=1,50, УФ чистота=98,3, ELS чистота=98,4.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,30 (т, 3H); 2,22 (с, 3H); 3,78 (уш., 3H, NH₂+NH); 4,22 (уш.м, 4H); 6,25 (уш.с, 1H, NH); 6,55 (д, 2H); 6,80 (м, 2H); 6,98 (д, 2H); 7,21 (уш.м, 1H).

1e Етиловий естер {2-аміно-4-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}-карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 353,1 (M⁺); RT=2,58, УФ чистота=97,9, ELS чистота=99,2.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,30 (т, 3H); 3,76 (уш.с, 2H, NH₂); 4,23 (уш.м, 4H); 4,40 (уш.с, 1H, NH); 6,28 (уш.с, 1H, NH); 6,60 (д, 2H); 6,75 (м, 2H); 7,20 (уш.м, 1H); 7,40 (д, 2H).

1f Етиловий естер {2-аміно-4-[(4-хлорфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 319,0 (MH⁺); RT=2,24, УФ чистота=98,9, ELS чистота=98,7.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,31 (т, 3H); 3,76 (уш.с, 2H, NH₂); 4,00 (уш.с, 1H, NH); 4,22 (уш.м, 4H); 6,23 (уш.с, 1H, NH); 6,52 (д, 2H); 6,76 (м, 2H); 7,10 (д, 2H); 7,22 (уш.м, 1H).

1g Етиловий естер {2-аміно-4-[(3-фторфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 303,1 (M⁺); RT=2,08, УФ чистота=98,5, ELS чистота=99,9.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,32 (т, 3H); 3,75 (уш.с, 2H, NH₂); 4,15 (уш.с, 1H, NH); 4,24 (уш.м, 4H); 6,20 (уш.с, 1H, NH); 6,30 (м, 1H); 6,38 (м, 2H); 6,78 (м, 2H); 7,08 (м, 1H); 7,22 (уш.м, 1H).

1h Етиловий естер {2-аміно-4-[(4-фторфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 304,2 (M⁺); RT=1,58, УФ чистота=96,1, ELS чистота=98,8.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,32 (т, 3H); 3,82 (уш.с, 3H, NH+NH₂); 4,18 (с, 2H); 4,23 (кв., 2H); 6,25 (уш.с, 1H, NH); 6,52 (м, 2H); 6,77 (м, 2H); 6,88 (м, 2H); 7,20 (уш.м, 1H).

1i Етиловий естер {2-аміно-4-[(2-фторфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 303,0 (M⁺); RT=2,16, УФ чистота=99,5, ELS чистота=99,8.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,30 (т, 3H); 3,75 (уш.с, 2H, NH₂); 4,21 (кв., 2H); 4,28 (с, 2H); 4,38 (уш.с, 1H, NH); 6,30 (уш.с, 1H, NH); 6,63 (м, 2H); 6,70 (м, 2H); 6,95 (м, 2H); 7,20 (уш.м, 1H).

1j Етиловий естер [2-аміно-4-(біфеніл-4-іламінометил)феніл]карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 361,2 (M⁺); RT=2,45, УФ чистота=97,0, ELS чистота=98,3.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,32 (т, 3H); 3,90 (уш.с, 3H, NH+NH₂); 4,21 (кв., 2H); 4,30 (с, 2H); 6,25 (уш.с, 1H, NH); 6,70 (м, 2H); 6,82 (м, 2H); 7,25 (м, 2H); 7,37 (м, 2H); 7,44 (м, 2H); 7,55 (м, 2H).

1k Етиловий естер {2-аміно-4-[(2,4-дифторфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 320,1 (M⁺); RT=2,24, УФ чистота=95,9, ELS чистота=99,9.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,31 (т, 3H); 3,75 (уш.с, 2H, NH₂); 4,12 (уш.с, 1H, NH); 4,23 (уш.м, 4H); 6,27 (уш.с, 1H, NH); 6,55 (м, 1H); 6,70 (м, Ш); 6,78 (м, 3H); 7,22 (уш.м, 1H).

1l Етиловий естер {2-аміно-4-[(4-метоксифеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 314,9 (M⁺); RT=1,29, УФ чистота=95,6, ELS чистота=99,9.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,31 (т, 3H); 3,72 (уш.м, 6H, OCH₃+NH+NH₂); 4,18 (с, 2H); 4,24 (кв., 2H); 6,30 (уш.с, 1H, NH); 6,60 (д, 2H); 6,78 (уш.м, 4H); 7,21 (уш.м, 1H).

1m Етиловий естер {2-аміно-4-[(4-циклогексилфеніламіно)метил]феніл}-карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 366,9 (MH⁺); RT=2,45, УФ чистота=96,2, ELS чистота=99,5.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,30 (уш.м, 9H); 1,82 (м, 4H); 2,40 (м, 1H); 3,78 (уш., 3H, NH₂+NH); 4,22 (уш.м, 4H); 6,25 (уш.с, 1H, NH); 6,57 (д, 1H); 6,62 (д, 1H); 6,80 (м, 2H); 7,02 (м, 2H); 7,20 (уш.м, 1H).

1n Етиловий естер [2-аміно-4-(індан-5-іламінометил)феніл]карбамінової кислоти PX/MC (m/z) 325,2 (MH⁺); RT=1,75, УФ чистота=96,1, ELS чистота=98,4.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,30 (т, 3H); 2,02 (м, 2H); 2,80 (м, 4H); 3,75 (уш., 3H, NH₂+NH); 4,22 (уш.м, 4H); 6,27 (уш.с, Ш, NH); 6,42 (д, 1H); 6,55 (с, 1H); 6,80 (м, 2H); 7,00 (д, 1H); 7,21 (уш.м, 1H).

1o Етиловий естер {2-аміно-4-[(4-ізопропілфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 326,2 (MH⁺); RT=1,91, УФ чистота=95,2, ELS чистота=98,5.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,20 (д, 6H); 1,32 (т, 3H); 2,80 (м, 1H); 3,75 (уш., 3H, NH₂+NH); 4,22 (уш.м, 4H); 6,25 (уш.с, 1H, NH); 6,57 (д, 2H); 6,81 (м, 2H); 7,05 (д, 2H); 7,20 (уш.м, 1H).

1p Етиловий естер {2-аміно-4-[(4-бутилфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 340,2 (M⁺); RT=2,16, УФ чистота=97,2, ELS чистота=99,5.

¹H ЯМР (CDCl₃): 0,90 (т, 3H); 1,32 (м, 5H); 1,55 (м, 2H); 2,52 (т, 2H); 3,72 (уш., 2H, NH₂); 3,88 (уш., 1H, NH); 4,21 (уш.м, 4H); 6,22 (уш.с, Ш, NH); 6,56 (д, 2H); 6,80 (м, 2H); 6,98 (д, 2H); 7,20 (уш.м, 1H).

Приклад 2

1q Етиловий естер {2-аміно-4-[(4-хлор-3-фторфеніламіно)метил]феніл}-карбаїнової кислоти

Суспензію етилового естеру {4-[2-(4-хлор-3-фторфеніл)етил]-2-нітрофеніл}карбаїнової кислоти (1,80г, 4,89ммоль), цинку (1,96г, 29,4ммоль) і хлориду амонію (2,60, 48,9ммоль) нагрівали в метанолі із зворотним холодильником (50мл) протягом 3 годин. Суміш профільтрували і очищали хроматографією на силікагелі на системі Flashmaster, з елююванням сумішшю гептан/етилацетат (лінійний градієнт від 1:0 до 5:1). Фракції, що містять продукт, об'єднували, і випаровування у вакуумі давало сполуку, вказану у заголовку, у вигляді не зовсім білої твердої речовини (1,27г, 77%).

PX/MC (m/z) 337,3 (M⁺); RT=2,58, УФ чистота=95,7, ELS чистота=98,3.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,30 (т, 3H); 3,80 (уш., 2H); 4,20 (кв., 2H); 4,35 (уш.м, 3H); 6,35 (уш.м, 3H); 6,75 (м, 2H); 7,10 (м, 1H); 7,22(м,1H).

Наступні сполуки одержували аналогічно:

1г Етиловий естер {2-аміно-4-[(2,4-дихлорфеніламіно)метил]феніл}карбаїнової кислоти

PX/MC (m/z) 355,1 (M⁺); RT=2,83, УФ чистота=99,5, ELS чистота=99,7.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,31 (т, 3H); 3,77 (уш.с, 2H); 4,20 (кв., 2H); 4,28 (уш.м, 2H); 4,68 (уш.т, 1H); 6,27 (уш.с, 1H); 6,50 (д, 1H); 6,75 (м, 2H); 7,05 (д, 1H); 7,22 (уш.м, 2H).

1s Етиловий естер {2-аміно-4-[(2,3-дихлорфеніламіно)метил]феніл}карбаїнової кислоти

PX/MC (m/z) 355,0 (M⁺); RT=2,79, УФ чистота=95,9, ELS чистота=99,8.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,30 (т, 3H); 3,75 (уш.с, 2H); 4,20 (кв., 2H); 4,30 (уш.м, 2H); 4,85 (уш.м, 1H); 6,30 (уш.с, 1H); 6,48 (д, 1H); 6,72-6,80 (м, 3H); 7,05 (м, 1H); 7,22 (уш.д, 1H).

1t Етиловий естер {2-аміно-4-[(3,5-дихлорфеніламіно)метил]феніл}карбаїнової кислоти

PX/MC (m/z) 354,9 (M⁺); RT=2,85, УФ чистота=98,5, ELS чистота=99,4.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,30 (т, 3H); 3,78 (уш.с, 2H); 4,15 (м, 2H); 4,25 (уш.м, 3H); 6,30 (уш.с, 1H); 6,45 (с, 2H); 6,65 (с, 1H); 6,75 (м, 2H); 7,22 (уш.д, 1H).

1u Етиловий естер {2-аміно-4-[(3,4-дихлорфеніламіно)метил]феніл}карбаїнової кислоти

PX/MC (m/z) 354,0 (M⁺); RT=2,66, УФ чистота=94,5, ELS чистота=99,9.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,30 (т, 3H); 3,75 (уш.с, 2H); 4,15 (уш.м, 3H); 4,22 (кв., 2H); 6,27 (уш.с, 1H); 6,45 (д, 1H); 6,65 (с, 1H); 6,75 (м, 2H); 7,12 (д, 1H); 7,20 (уш.д, 1H).

1v Етиловий естер {2-аміно-4-[(3-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}-карбаїнової кислоти

PX/MC (m/z) 353,1 (M⁺); RT=2,66, УФ чистота=98,8, ELS чистота=99,9.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,30 (т, 3H); 3,75 (уш.с, 2H); 4,18-4,28 (уш.м, 5H); 6,32 (уш.с, 1H); 6,70-6,80 (уш.м, 3H); 6,82 (с, 1H); 6,90 (д, 1H); 7,20 (уш.м, 2H).

1x Етиловий естер {2-аміно-4-[(3-фтор-4-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}карбаїнової кислоти

PX/MC (m/z) 371,1 (M⁺); RT=2,74, УФ чистота=95,2, ELS чистота=99,5.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,30 (т, 3H); 3,70 (уш., 2H); 4,10 (м, 4H); 4,50 (уш., 1H); 6,30 (уш.м, 3H); 6,60 (м, 2H); 7,20 (м, 2H).

1y Етиловий естер {2-аміно-4-[(3,4-дифторфеніламіно)метил]феніл}карбаїнової кислоти

PX/MC (m/z) 321,1 (M⁺); RT=2,24, УФ чистота=95,3, ELS чистота=98,0.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,30 (т, 3H); 3,80 (уш., 3H); 4,15 (с, 2H); 4,25 (кв., 2H); 6,22 (м, 1H); 6,40 (уш.с, 1H); 6,45 (м, 1H); 6,72 (м, 2H); 6,90 (м, 1H); 7,20 (д, 1H).

1z Етиловий естер {2-аміно-4-[(4-ціанофеніламіно)метил]феніл}карбаїнової кислоти

PX/MC (m/z) 310,0 (M⁺); RT=2,04, УФ чистота=97,8, ELS чистота=99,3.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,30 (т, 3H); 3,75 (уш., 2H); 4,20 (м, 4H); 4,65 (уш., 1H); 6,35 (уш., 1H); 6,55 (д, 2H); 6,72 (д, 2H); 7,20 (м, 1H); 7,50 (м, 2H).

1aa Етиловий естер {2-аміно-4-[(4-фтор-3-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}карбаїнової кислоти

PX/MC (m/z) 371,2 (M⁺); RT=2,70, УФ чистота=98,0, ELS чистота=98,8.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,30 (т, 3H); 3,90 (уш., 3H); 4,15 (с, 2H); 4,25 (кв., 2H); 6,40 (уш.с, 1H); 6,60 (м, 1H); 6,75 (м, 3H); 6,95 (м, 1H); 7,20 (д, 1H).

1ba Етиловий естер {2-аміно-4-[(3-хлор-4-метилфеніламіно)метил]феніл}карбаїнової кислоти

PX/MC (m/z) 334,0 (M⁺); RT=2,49, УФ чистота=97,0, ELS чистота=99,6.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,30 (т, 3H); 2,20 (с, 3H); 3,75 (уш., 3H); 4,15 (с, 2H); 4,25 (кв., 2H); 6,30 (уш., 1H); 6,40 (д, 1H); 6,65 (с, 1H); 6,72 (д, 2H); 6,98 (д, 1H); 7,20 (д, 1H).

1ca Етиловий естер {2-аміно-4-[(3-хлорфеніламіно)метил]феніл}карбаїнової кислоти

PX/MC (m/z) 320,0 (M⁺); RT=2,33, УФ чистота=97,5, ELS чистота=99,7.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,30 (т, 3H); 3,75 (уш., 3H); 4,15 (с, 2H); 4,20 (кв., 2H); 6,40-6,50 (уш., 2H); 6,55 (с, 1H); 6,65-6,80 (уш., 3H); 7,00 (м, 1H); 7,18 (д, 1H).

1da Етиловий естер [2-аміно-4-(м-толіламінометил)феніл]карбаїнової кислоти

PX/MC (m/z) 298,1 (M⁺); RT=1,66, УФ чистота=95,0, ELS чистота=99,9.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,30 (т, 3H); 2,22 (с, 3H); 3,75 (уш., 3H); 4,20 (м, 4H); 6,40 (уш., 3H); 6,50 (д, 1H); 6,72 (уш, 2H); 7,00 (м, 1H); 7,15 (д, 1H).

1ea Етиловий естер {2-аміно-4-[1-(4-хлорфеніламіно)етил]феніл}карбамінової кислоти
PX/MC (m/z) 333,5 (M⁺); RT=2,37, УФ чистота=98,1, ELS чистота=99,4.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,30 (т, 3H); 1,45 (д, 3H); 3,70 (уш., 2H); 3,95 (уш., 1H); 4,20 (кв., 2H); 4,40 (кв., 1H); 6,25 (уш., 1H); 6,40 (д, 2H); 6,75 (м, 2H); 7,00 (д, 2H); 7,20 (д, 1H).

1fa Етиловий естер {2-аміно-4-[1-(4-трифторметилфеніламіно)етил]феніл}-карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 368,2 (M⁺); RT=2,70, УФ чистота=99,8, ELS чистота=97,7.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,20 (т, 3H); 1,40 (д, 3H); 4,05 (кв., 2H); 4,30 (кв., 1H); 4,80 (уш., 2H); 6,55 (уш., 3H); 6,63 (с, 1H); 6,80 (д, 1H); 7,10 (д, 1H); 7,30 (д, 2H); 8,45 (уш., 1H).

1cd N-{2-аміно-4-[(3-фторфеніламіно)метил]феніл}-2,2-диметилпропіонамід

PX/MC (m/z) 316,5 (M⁺); RT=2,15, УФ чистота=94,6, ELS чистота=99,7

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,35 (с, 9H); 3,80 (уш.с, 2H); 4,15 (уш.с, 1H); 4,25 (уш.м, 2H); 6,28 (д, 1H); 6,40 (м, 2H); 6,78 (м, 2H); 7,08 (м, 1H); 7,15 (д, 1H); 7,30 (уш.с, 1H).

Приклад 3

1ga Етиловий естер {4-[(4-хлорфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти

Розчин етилового естеру (4-формілфеніл)карбамінової кислоти (0,50г, 2,59ммоль) і 4-хлораніліну (0,43г, 3,36ммоль) в сухому етанолі (10мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 12 годин, охолоджували на льодяній бані та імін, що осадився, відфільтрували. Один раз промивали холодною водою і суспендували в метанолі (10мл) і оцтовій кислоті (1мл). Додавали ціаноборогідрид натрію (0,42г, 6,75ммоль) і суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища. Додавали другу порцію ціаноборогідриду натрію (0,42г, 6,75ммоль) і суміш перемішували протягом 3 годин при температурі навколишнього середовища. Додавали насичений розчин гідрокарбонату натрію (50 мл) і осад відфільтрували і двічі промивали водою. Очищали хроматографією на силікагелі на системі Flashmaster з елюванням сумішшю гептан/етилацетат (лінійний градієнт від 1:0 до 5:1). Фракції, що містять продукт, об'єднували, і випаровування у вакуумі давало сполуку, вказану в заголовку, у вигляді білої твердої речовини (0,50 г, 73%).

PX/MC (m/z) 305,8 (M⁺); RT=2,95, УФ чистота=97,2, ELS чистота=99,5.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,35 (т, 3H); 4,05 (уш.с, 1H); 4,25 (уш.м, 4H); 6,60 (уш.м, 3); 7,15 (д, 2H); 7,35 (уш.м, 4H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 15,0, 48,3, 61,7, 114,3, 119,3, 122,5, 128,6, 129,5, 134,2, 137,6, 147,0, 154,0.

1ha Етиловий естер {4-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 339,4 (M⁺); RT=3,45, УФ чистота=97,2, ELS чистота=98,3.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,35 (т, 3H); 4,25 (кв., 2H); 4,35 (уш.м, 3H); 6,55 (уш.с, 1H); 6,65 (д, 2H); 7,30-7,45 (уш.м, 6H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 14,9, 47,7, 61,7, 112,4, 119,4, 122,5, 127,0, 128,5, 134,2, 137,6, 150,8, 154,0.

1ia Етиловий естер {4-[1-(4-хлорфеніламіно)етил]феніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 318,1 (M⁺); RT=3,03, УФ чистота=97,5, ELS чистота=98,1.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,28 (т, 3H); 1,47 (д, 3H); 4,00 (уш., 1H); 4,20 (кв., 2H); 4,40 (кв., 1H); 6,40 (д, 2H); 6,55 (уш., 1H); 7,00 (д, 2H); 7,20 (д, 2H); 7,33 (д, 2H).

1ja Етиловий естер {4-[(4-фторфеніламіно)метил]-2-метилфеніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 302,1 (M⁺); RT=2,20, УФ чистота=95,0, ELS чистота=97,3.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,30 (т, 3H); 2,25 (с, 3H); 4,0 (уш.с, 1H); 4,25 (уш.м, 4H); 6,35 (уш.с, 1H); 6,55 (уш.м, 2H); 6,87 (уш.м, 2H); 7,17 (уш.м, 2H); 7,75 (уш.д, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 14,6, 17,7, 48,6, 61,3, 113,8, 115,6, 126,1, 129,6, 135,1, 144,3, 156,9.

1ka Етиловий естер {4-[(4-хлорфеніламіно)метил]-2-метилфеніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 318,1 (M⁺); RT=3,12, УФ чистота=98,6, ELS чистота=99,8.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,30 (т, 3H); 2,25 (с, 3H); 4,10 (уш.с, 1H); 4,25 (уш.м, 4H); 6,35 (уш.с, 1H); 6,55 (д, 2H); 7,15 (уш.м, 4H); 7,75 (уш.д, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 14,6, 17,7, 48,1, 61,3, 114,1, 122,3, 126,0, 129,1, 129,5, 134,3, 135,2, 146,4, 153,9.

1la Етиловий естер {2-метил-4-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}-карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 352,5 (M⁺); RT=3,45, УФ чистота=96,7, ELS чистота=99,9.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,30 (т, 3H); 2,25 (с, 3H); 4,25 (уш.м, 4H); 4,40 (уш.с, 1H); 6,35 (уш.с, 1H); 6,62 (д, 2H); 7,15 (уш.м, 2H); 7,45 (д, 2H); 7,75 (уш.д, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 14,6, 17,7, 47,5, 61,4, 112,1, 123,9, 126,0, 126,6, 129,5, 135,3, 150,3, 153,9.

1ma Етиловий естер {4-[(3,4-дифторфеніламіно)метил]-2-метилфеніл}-карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 320,2 (M⁺); RT=3,12, УФ чистота=95,6, ELS чистота=99,1.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,30 (т, 3H); 2,25 (с, 3H); 4,00 (уш.с, 1H); 4,20 (уш.м, 4H); 6,20-6,35 (уш.м, 3H); 6,95 (м, 1H); 7,15 (уш.м, 2H); 7,75 (уш.д, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 14,6, 17,7, 48,3, 61,4, 101,5, 108,1, 117,4, 121,4, 126,0, 129,5, 129,9, 134,1, 135,3, 142,1, 144,9, 149,9, 153,9.

1na Етиловий естер {4-[(3-фтофеніламіно)метил]-2-метилфеніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 302,4 (M⁺); RT=3,08, УФ чистота=96,7, ELS чистота=98,0.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,30 (т, 3H); 2,25 (с, 3H); 4,25 (уш.м, 5H); 6,35 (уш.м, 4H); 7,00-7,20 (уш.м, 3H); 7,75 (уш.д, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 14,6, 17,7, 47,8, 61,3, 99,6, 104,1, 108,8, 121,4, 126,1, 129,6, 130,2, 130,3, 134,3, 135,2, 149,7, 153,9, 163,1, 165,0.

10a Етиловий естер {2-хлор-4-[(4-хлорфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 339,1 (M⁺); RT=3,58, УФ чистота=98,3, ELS чистота=99,9.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,35 (т, 3H); 4,10 (уш., 1H); 4,30 (уш., 4H); 6,55 (д, 2H); 7,10 (уш.м, 3H); 7,22 (д, 1H); 7,40 (с, 1H); 8,15 (д, 1H).

1ra Етиловий естер {2-хлор-4-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}-карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 372,3 (M⁺); RT=3,74, УФ чистота=96,5, ELS чистота=99,8.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,35 (т, 3H); 4,25 (кв., 2H); 4,35 (с, 2H); 4,45 (уш., 1H); 6,65 (д, 2H); 7,10 (уш., 1H); 7,22 (д, 1H); 7,35 (с, 1H); 7,45 (д, 2H); 8,20 (д, 1H).

1qa Етиловий естер {2-хлор-4-[(4-фторфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 323,1 (M⁺); RT=2,91, УФ чистота=99,7, ELS чистота=96,7.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,32 (т, 3H); 4,10 (уш.с, 1H); 4,25 (уш.м, 4H); 6,55 (м, 2H); 6,88 (м, 2H); 7,10 (уш.с, 1H); 7,22 (д, 1H); 7,47 (с, 1H); 8,15 (д, 1H).

1ga Етиловий естер {2-хлор-4-[(3-фторфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 322,6 (M⁺); RT=3,37, УФ чистота=99,9, ELS чистота=99,9.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,33 (т, 3H); 4,00 (уш.с, 1H); 4,25 (уш.м, 4H); 6,28 (д, 1H); 6,40 (м, 2H); 7,08 (м, 2H); 7,22 (д, 1H); 7,37 (с, 1H); 8,15 (д, 1H).

1sa Етиловий естер {2-хлор-4-[(3,4-дихлорфеніламіно)метил]феніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 374,0 (M⁺); RT=3,78, УФ чистота=99,9, ELS чистота=97,6.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,35 (т, 3H); 4,15 (уш.с, 1H); 4,25 (уш.м, 4H); 6,45 (д, 1H); 6,70 (с, 1H); 7,10 (уш.с, 1H); 7,15 (д, 1H); 7,20 (д, 1H); 7,35 (с, 1H); 8,15 (д, 1H).

1ta Етиловий естер {2-хлор-4-[(4-хлор-3-фторфеніламіно)метил]феніл}-карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 358,0 (M⁺); RT=3,62, УФ чистота=99,9, ELS чистота=96,4.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,32 (т, 3H); 4,15 (уш.с, 1H); 4,25 (уш.м, 4H); 6,35 (м, 2H); 7,10 (м, 2H); 7,22 (д, 1H); 7,35 (с, 1H); 8,15 (д, 1H).

1ua Етиловий естер {4-[(4-хлорфеніламіно)метил]-2-фторфеніл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 323,1 (M⁺); RT=3,24, УФ чистота=99,9, ELS чистота=99,9.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,32 (т, 3H); 4,15 (уш.с, 1H); 4,23 (уш.м, 4H); 6,50 (м, 2H); 6,78 (уш.с, 1H); 7,10 (м, 4H); 8,05 (уш.м, 1H).

1va Етиловий естер {4-[(4-хлор-3-фторфеніламіно)метил]-2-фторфеніл}-карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 340,6 (M⁺); RT=3,37, УФ чистота=96,8, ELS чистота=99,9.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,32 (т, 3H); 4,10 (уш.с, 1H); 4,25 (уш.м, 4H); 6,35 (м, 2H); 6,75 (уш.с, 1H); 7,10 (м, 3H); 8,07 (уш.м, 1H).

1xa Етиловий естер {2-фтор-4-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}-карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 356,2 (M⁺); RT=3,45, УФ чистота=97,1, ELS чистота=97,8.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,32 (т, 3H); 4,22 (кв., 2H); 4,32 (с, 2H); 4,40 (с, 1H); 6,60 (д, 2H); 6,78 (уш.с, 1H); 7,08 (м, 2H); 7,40 (д, 2H); 8,05 (уш.м, 1H).

1ya Етиловий естер {4'-диметиламіно-5-[(3-фторфеніламіно)метил]біфеніл-2-іл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 408,0 (M⁺); RT=2,49, УФ чистота=97,9, ELS чистота=99,7.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,25 (т, 3H); 3,00 (с, 6H); 4,10 (уш.м, 1H); 4,17 (кв., 2H); 4,28 (уш.с, 2H); 6,30 (д, 1H); 6,38 (м, 2H); 6,75 (уш.с, 1H); 6,83 (д, 2H); 7,08 (м, 1H); 7,17 (с, 1H); 7,22 (м, 2H); 7,30 (д, 1H); 8,10 (уш.м, 1H).

1za Етиловий естер {4'-диметиламіно-5-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]-біфеніл-2-іл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 458,0 (M⁺); RT=3,09, УФ чистота=97,2, ELS чистота=99,7.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,25 (т, 3H); 3,00 (с, 6H); 4,10 (уш.м, 1H); 4,17 (кв., 2H); 4,28 (уш.с, 2H); 6,38 (м, 2H); 6,62 (д, 2H); 6,75 (уш.с, 1H); 6,83 (д, 2H); 7,17 (с, 1H); 7,30 (д, 1H); 7,40 (д, 2H); 8,10 (уш.м, 1H).

1ab Етиловий естер {4'-хлор-5-[(3-фторфеніламіно)метил]біфеніл-2-іл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 397,4 (M⁺); RT=4,22, УФ чистота=97,3, ELS чистота=98,7.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,25 (т, 3H); 3,90 (уш.м, 1H); 4,15 (кв., 2H); 4,35 (уш.с, 2H); 6,30 (д, 1H); 6,36 (м, 2H); 6,50 (уш.с, 1H); 7,05 (м, 1H); 7,20 (с, 1H); 7,22 (с, 1H); 7,30 (д, 1H); 7,40 (д, 1H); 7,50 (д, 2H); 8,10 (уш.м, 1H).

1bb Етиловий естер {4'-хлор-5-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]біфеніл-2-іл}карбамінової кислоти

PX/MC (m/z) 449,2 (M⁺); RT=4,09, УФ чистота=97,7, ELS чистота=91,9.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,27 (т, 3H); 3,95 (уш.м, 1H); 4,15 (кв., 2H); 4,35 (уш.м, 2H); 6,47 (уш.с, 1H); 6,62 (д, 2H); 7,15 (с, 1H); 7,28 (д, 2H); 7,35 (д, 1H); 7,40 (д, 2H); 7,48 (д, 2H); 8,10 (уш.м, 1H).

1db N-{4-[(4-хлорфеніламіно)метил]феніл}бутирамід

PX/MC (m/z) 303,3 (M⁺); RT=2,73, УФ чистота=96,6, ELS чистота=99,9.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,00 (т, 3H); 1,75 (м, 2H); 2,32 (т, 2H); 4,19 (уш.с, 1H); 4,25 (с, 2H); 6,55 (д, 2H); 7,05 (уш.с, сH); 7,10 (д, 2H); 7,30 (д, 2H); 7,50 (д, 2H).

1eb N-{4-[(3,4-дихлорфеніламіно)метил]феніл}бутирамід
PX/MC (m/z) 337,6 (M⁺); RT=3,22, УФ чистота=96,0, ELS чистота=99,6.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,00 (т, 3H); 1,77 (м, 2H); 2,32 (т, 2H); 4,10 (уш.с, 1H); 4,25 (с, 2H); 6,45 (д, 1H); 6,70 (с, 1H); 7,10 (уш.с, 1H); 7,15 (д, 1H); 7,30 (д, 2H); 7,50 (д, 2H).

1fb N-{4-[(4-хлор-3-фторфеніламіно)метил]феніл}бутирамід
PX/MC (m/z) 320,9 (M⁺); RT=3,08, УФ чистота=96,9, ELS чистота=99,6.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,03 (т, 3H); 1,75 (м, 2H); 2,32 (т, 2H); 4,15 (уш.с, 1H); 4,22 (с, 2H); 6,32 (м, 1H); 6,40 (м, 1H); 7,10 (м, 2H); 7,30 (д, 2H); 7,55 (д, 2H).

1gb N-{4-[(4-фторфеніламіно)метил]-2-метилфеніл}бутирамід
PX/MC (m/z) 300,6 (M⁺); RT=1,89, УФ чистота=99,5, ELS чистота=99,9.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,05 (т, 3H); 1,78 (м, 2H); 2,22 (с, 3H); 2,38 (т, 2H); 4,00 (уш., 1H); 4,20 (с, 2H); 6,55 (м, 2H); 6,90 (уш.м, 3H); 7,18 (м, 2H); 7,80 (д, 1H).

1hb N-{4-[(3-фторфеніламіно)метил]-2-метилфеніл}бутирамід
PX/MC (m/z) 300,5 (M⁺); RT=2,79, УФ чистота=99,5, ELS чистота=99,9.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,05 (т, 3H); 1,78 (м, 2H); 2,22 (с, 3H); 2,38 (т, 2H); 4,15 (уш., 1H); 4,23 (с, 2H); 6,28 (м, 1H); 6,40 (м, 2H); 6,95 (уш.с, 1H); 7,10 (м, 1H); 7,18 (м, 2H); 7,80 (д, 1H).

1ib N-{4-[(4-хлорфеніламіно)метил]-2-метилфеніл}бутирамід
PX/MC (m/z) 317,2 (M⁺); RT=2,72, УФ чистота=99,4, ELS чистота=94,8.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,05 (т, 3H); 1,78 (м, 2H); 2,25 (с, 3H); 2,40 (т, 2H); 4,00 (уш., 1H); 4,23 (с, 2H); 6,55 (д, 2H); 6,90 (уш.с, 1H); 7,10 (д, 2H); 7,18 (д, 2H); 7,78 (д, 1H).

1jb N-{4-[(3,4-дихлорфеніламіно)метил]-2-метилфеніл}бутирамід
PX/MC (m/z) 351,6 (M⁺); RT=3,28, УФ чистота=98,4, ELS чистота=99,9.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,00 (т, 3H); 1,75 (м, 2H); 2,23 (с, 3H); 2,38 (т, 2H); 4,00 (уш., 1H); 4,20 (с, 2H); 6,45 (д, 1H); 6,70 (с, 1H); 6,95 (уш.с, 1H); 7,15 (м, 3H); 7,80 (д, 1H).

1kb N-{4-[(4-хлор-3-фторфеніламіно)метил]-2-метилфеніл}бутирамід
PX/MC (m/z) 334,7 (M⁺); RT=3,06, УФ чистота=99,7, ELS чистота=99,9.

¹H ЯМР¹ (CDCl₃): 1,05 (т, 3H); 1,78 (м, 2H); 2,25 (с, 3H); 2,40 (т, 2H); 4,00 (уш., 1H); 4,22 (с, 2H); 6,30 (м, 1H); 6,40 (м, 1H); 6,90 (уш.с, 1H); 7,10 (м, 1H); 7,15 (м, 2H); 7,80 (д, 1H).

1lb N-{2-хлор-4-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}бутирамід
PX/MC (m/z) 370,9 (M⁺); RT=3,37, УФ чистота=99,4, ELS чистота=99,2.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,05 (т, 3H); 1,80 (м, 2H); 2,40 (т, 2H); 4,32 (с, 2H); 4,45 (уш, 1H); 6,60 (д, 2H); 7,22 (д, 1H); 7,38 (с, 1H); 7,40 (д, 2H); 7,60 (уш.с, 1H); 8,40 (д, 1h).

1mb N-{2-хлор-4-[(4-фторфеніламіно)метил]феніл}бутирамід

PX/MC (m/z) 320,9 (M⁺); RT=2,66, УФ чистота=94,8, ELS чистота=99,2.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,05 (т, 3H); 1,80 (м, 2H); 2,40 (т, 2H); 4,10 (уш, 1H); 4,22 (с, 2H); 6,55 (м, 2H); 6,85 (м, 2H); 7,22 (д, 1H); 7,40 (с, 1H); 7,60 (уш.с, 1H); 8,45 (д, Ш).

1nb N-{2-хлор-4-[(3-фторфеніламіно)метил]феніл}бутирамід
PX/MC (m/z) 321,0 (M⁺); RT=3,03, УФ чистота=99,01, ELS чистота=99,8.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,05 (т, 3H); 1,80 (м, 2H); 2,43 (т, 2H); 4,15 (уш, 1H); 4,28 (с, 2H); 6,28 (м, 1H); 6,40 (уш.м, 2H); 7,08 (м, 1H); 7,22 (д, 1H); 7,38 (с, 1H); 7,55 (уш.с, 1H); 8,48 (д, 1H).

1ob N-{2-хлор-4-[(4-хлорфеніламіно)метил]феніл}бутирамід
PX/MC (m/z) 337,8 (M⁺); RT=3,11, УФ чистота=99,4, ELS чистота=99,9.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,05 (т, 3H); 1,80 (м, 2H); 2,40 (т, 2H); 4,10 (уш, 1h); 4,30 (с, 2H); 6,50 (д, 2H); 7,10 (д, 2H); 7,22 (д, 1H); 7,38 (с, 1H); 7,60 (уш.с, 1H); 8,40 (д, 1H).

1pb N-{2-хлор-4-[(3,4-дихлорфеніламіно)метил]феніл}бутирамід
PX/MC (m/z) 371,9 (M⁺); RT=3,45, УФ чистота=93,5, ELS чистота=95,7.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,05 (т, 3H); 1,80 (м, 2H); 2,40 (т, 2H); 4,12 (уш, 1H); 4,23 (с, 2H); 6,40 (м, 1H); 6,65 (с, 1H); 7,17 (д, 1H); 7,22 (д, 1H); 7,35 (с, 1H); 7,60 (уш.с, 1H); 8,38 (д, 1H).

1qb N-{2-хлор-4-[(4-хлор-3-фторфеніламіно)метил]феніл}бутирамід
PX/MC (m/z) 355,24 (M⁺); RT=3,34, УФ чистота=98,1, ELS чистота=99,5.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,05 (т, 3H); 1,80 (м, 2H); 2,42 (т, 2H); 4,25 (с, 2H); 4,35 (уш., 1H); 6,35 (уш.м, 2H); 7,10 (м, Ш); 7,22 (д, 1H); 7,35 (с, 1H); 7,60 (уш.с, Ш); 8,35 (д, Ш).

1rb N-{2-фтор-4-[(3-фторфеніламіно)метил]феніл}бутирамід
PX/MC (m/z) 305,0 (M⁺); RT=2,97, УФ чистота=99,4, ELS чистота=99,6.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,00 (т, 3H); 1,75 (м, 2H); 2,40 (т, 2H); 4,15 (уш., 1H); 4,30 (с, 2H); 6,27 (д, 1H); 6,40 (уш.м, 2H); 7,10 (уш.м, 3H); 7,30 (уш.с, 1H); 8,30 (м, 1H).

1sb N-{4-[(4-хлорфеніламіно)метил]-2-фторфеніл}бутирамід
PX/MC (m/z) 320,0 (M⁺); RT=2,94, УФ чистота=99,4, ELS чистота=99,9.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,00 (т, 3H); 1,80 (м, 2H); 2,40 (т, 2H); 4,15 (уш., 1H); 4,30 (с, 2H); 6,50 (д, 2H); 7,10 (уш.м, 4H); 7,30 (уш.с, 1H); 8,30 (м, 1H).

1tb N-{2-фтор-4-[(4-трифторметилфеніламіно)метил]феніл}бутирамід
PX/MC (m/z) 354,0 (M⁺); RT=3,20, УФ чистота=99,6, ELS чистота=99,9.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,00 (т, 3H); 1,78 (м, 2H); 2,40 (т, 2H); 4,15 (уш., 1H); 4,35 (с, 2H); 6,60 (д, 2H); 7,10 (м, 2H); 7,30 (уш.с, 1H); 7,40 (д, 2H); 8,30 (м, 1H).

1ub N-{4-[(3,4-дихлорфеніламіно)метил]-2-фторфеніл}бутирамід
PX/MC (m/z) 355,0 (M⁺); RT=3,29, УФ чистота=99,7, ELS чистота=99,9.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,00 (т, 3H); 1,78 (м, 2H); 2,40 (т, 2H); 4,20 (уш., 1H); 4,28 (с, 2H); 6,42 (д, 1H); 6,65 (с, 1H); 7,05 (м, 2H); 7,18 (д, 1H); 7,30 (уш.с, 1H); 8,30 (м, 1H).

1vb N-[4-[(4-хлор-3-фторфеніламіно)метил]-2-фторфеніл]бутирамід

РХ/МС (m/z) 339,0 (M⁺); RT=3,14, УФ чистота=99,4, ELS чистота=97,9.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,00 (т, 3H); 1,75 (м, 2H); 2,40 (т, 2H); 4,00 (уш., 1H); 4,25 (с, 2H); 6,30 (уш.м, 2H); 7,05 (уш.м, 3H); 7,30 (уш.с, 1H); 8,30 (м, 1H).

Тестування in vitro та in vivo

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

Відносний потік через канал KCNQ2

Тут представлений протокол скринінгу KCNQ2 для оцінки сполук даного винаходу.

Даний аналіз оцінює відносний потік через канал KCNQ2, і його проводили відповідно до способу, описаного Tang і ін. [Tang, W. et al., J. Biomol. Screen. 2001, 6, 325-331] для калієвих каналів hERG, з модифікаціями, описаними нижче.

Відповідну кількість клітин CHO, що стабільно експресують потенціал-залежні канали KCNQ2, висівали з щільністю достатньою для отримання моноконфлюентного шару на день експерименту. Клітини висівали за день до експерименту та вводили 1 мкКі/мл [⁸⁶Rb] протягом ночі. В день експерименту клітини промивали буфером, що містить HBSS. Клітини попередньо інкубували з лікарським засобом протягом 30 хвилин і потім ⁸⁶Rb⁺ стимулювали субмаксимальною концентрацією 15мМ КСІ при постійній присутності лікарського засобу протягом додаткових 30 хвилин. Після відповідного інкубаційного періоду, супернатант видаляли та підраховували в рідинному сцинтиляційному лічильнику (Tricarb). Клітини лізували 2мМ NaOH і визначали кількість ⁸⁶Rb⁺.

Розраховували відносний потік

$$\left(\frac{CPM_{\text{супернатант}} / CPM_{\text{супернатант}} + CPM_{\text{клітин}}}{CPM_{\text{супернатант}} / CPM_{\text{супернатант}} + CPM_{\text{клітин}}} \right) \times 100 - 100,$$

(де CPM - імпульси за хвилину).

Сполуки даного винаходу мають EC₅₀ менше, ніж 20000нМ, в більшості випадків менше, ніж 2000 нМ, і у багатьох випадках менше, ніж 200нМ. Відповідно, визнано, що сполуки даного винаходу корисні при лікуванні захворювань, пов'язаних із сімейством калієвих каналів KCNQ.

Дані по електрофізіологічній фіксації потенціалу

Потенціал-залежні струми KCNQ2 записували на CHO клітинах свавців з використанням традиційних методик фіксації потенціалу в загальноклітинній конфігурації фіксації потенціалу [Hamill OP et al. Pflügers Arch 1981; 391: 85-100]. CHO клітини із стабільною експресією потенціал-залежних каналів KCNQ2 вирощували у нормальних для клітинної культури умовах в CO₂ інкубаторах і використовували для отримання електрофізіологічних даних у 1-7 день після посіву. Калієві канали KCNQ2 активували поступово напругою до +80мВ з кроком в 5-20мВ

(або за протоколом швидкого лінійного зростання напруги) від початкового мембранного потенціалу між -100мВ і -40мВ [Tatlian L et al. JNeuroscience 2001; 21(15): 5535-5545]. Електрофізіологічні ефекти, що індукуються сполуками, оцінювали за декількома параметрами потенціал-залежного струму KCNQ2. Особливо вивчалися впливи на поріг активації для струму і на максимум індукованого струму.

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

Максимальний електрошок

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

Індуковані пілокарпіном судомні напади

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

Пороговий тест електрично індукованого судомного нападу

На групах мишей-самців застосовували модифікацію метода "більше-менше" (Kimball et al. Radiation Research 1957, 1-12) для визначення середнього порогу індукування тонічного витягнення задніх кінцівок у відповідь на корнеальний електрошок. Перша миша з кожної групи одержувала електрошок силою 14мА (0,4сек., 50Гц), а потім проводили спостереження за розвитком судомного нападу. Якщо судомні спостерігалися, то для наступної миші струм зменшували на 1мА, якщо судомні не спостерігалися, то струм збільшували на 1мА. Дану процедуру повторювали для всіх 15 мишей в дослідній групі.

Пороговий тест хімічно індукованого судомного нападу

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

Стимуляція мигдалини

Щурів піддавали оперативному втручанню з метою імплантації триполюсних електродів в дорсолатеральну мигдалину. Після операції тваринам давали відновитися перед введенням групам щурів або тестової сполуки в різних дозах, або носія лікарського засобу. Тварин стимулювали

первинним порогом розряду післядії +25мкА щодня протягом 3-5 тижнів і у кожному випадку реєстрували тяжкість судомних нападів, тривалість судомних нападів і тривалість розряду післядії [Racine. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1972, 32,281-294].

Побічні ефекти

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

Фармакокінетика

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