



(19) **UA** (11) **75 412** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2004010206, 31.05.2002

(24) Дата начала действия патента: 17.04.2006

(30) Приоритет: 12.06.2001 DE 101 28 331.8

(46) Дата публикации: 15.04.2006C07D 215/36
20060101AFI20060101RHUA C07D
401/12 20060101ALI20060101RHUA
C07D 333/34
20060101ALI20060101RHUA C07D
405/12 20060101ALI20060101RHUA
A61K 31/33
20060101CLI20060101RHUA A61P
9/06 20060101ALI20060101RHUA

(86) Заявка PCT:
PCT/EP02/05956, 20020531

(72) Изобретатель:

Брендель Йоахим, DE,
Беме Томас, DE,
Пойкерт Стефан, DE,
Клееманн Хайнц-Вернер, DE

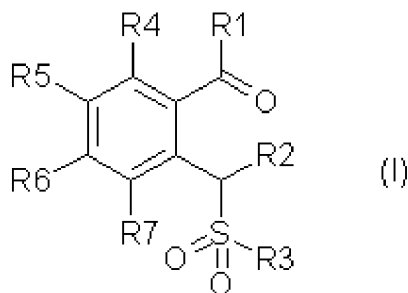
(73) Патентовладелец:

САНОФИ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ, DE

(54) АМИДЫ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ С ГЕТЕРОАРИЛСУЛЬФОНИЛЬНОЙ БОКОВОЙ ЦЕПЬЮ, ИХ ПРИМЕНЕНИЕ КАК ЛЕКАРСТВЕННОГО ИЛИ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, КОТОРАЯ ИХ СОДЕРЖИТ

(57) Реферат:

Соединения формулы (I), в которой R1-R7 имеют указанные в формуле изобретения значения, влияют на Kv1.5-калиевый канал и ингибируют известный как "сверхбыстро активированный очиститель замедленного действия" калиевый поток в человеческом предсердии. Поэтому они наиболее пригодны как новый тип антиаритмичных биологически активных веществ, особенно для лечения и профилактики предсердных аритмий, как, например, мерцание предсердий (предсердная фибрилляция, AF) или трепетание предсердий (предсердное трепетание).



Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2006, N 4, 15.04.2006. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **75 412** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2004010206, 31.05.2002

(24) Effective date for property rights: 17.04.2006

(30) Priority: 12.06.2001 DE 101 28 331.8

(46) Publication date: 15.04.2006C07D 215/36
20060101AFI20060101RHUA C07D
401/12 20060101ALI20060101RHUA
C07D 333/34
20060101ALI20060101RHUA C07D
405/12 20060101ALI20060101RHUA
A61K 31/33
20060101CLI20060101RHUA A61P
9/06 20060101ALI20060101RHUA

(86) PCT application:
PCT/EP02/05956, 20020531

(72) Inventor:

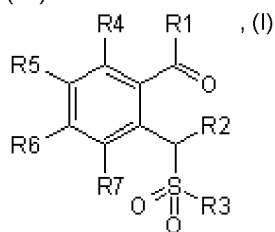
Brendel Joachim, DE,
Beme Thomas, DE,
Poikert Stefan, DE,
Kleiman Heinz-Werner, DE

(73) Proprietor:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, DE

(54) ANTHRANILIC ACID AMIDES WITH HETEROARYLSULFONYL LATERAL CHAIN, THEIR USE AS MEDICAL AND DIAGNOSTIC AGENT AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THEM

(57) Abstract:



The invention relates to compounds of formula (I), wherein R(1) - R(7) have the meanings cited in the claims. Said compounds act upon the Kvl.5-potassium channel and inhibit a potassium

flow in the atrium of the human heart, designated as an ultra-rapidly activating delayed rectifier. As a result they are particularly suitable for use as novel antiarrhythmic active substances, especially in the treatment and prophylaxis of atria] arrhythmia, e. g. atrial fibrillation (AF) or atrial flutter.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2006, N 4, 15.04.2006. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 75412 C2

UA 75412 C2



(19) **UA** (11) **75 412** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2004010206, 31.05.2002

(24) Дата набуття чинності: 17.04.2006

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 12.06.2001 DE 101 28 331.8

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.04.2006C07D 215/36
20060101AFI20060101RHUA C07D
401/12 20060101ALI20060101RHUA
C07D 333/34
20060101ALI20060101RHUA C07D
405/12 20060101ALI20060101RHUA
A61K 31/33
20060101CLI20060101RHUA A61P
9/06 20060101ALI20060101RHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
РСТ/EP02/05956, 20020531

(72) Винахідник(и):

Брендель Йоахім , DE,
Беме Томас , DE,
Пойкерт Стефан , DE,
Клєсманн Хайнц-Вернер , DE

(73) Власник(и):

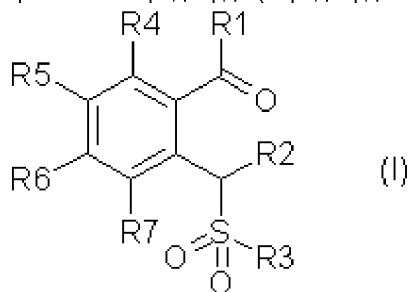
САНОФІ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ, DE

(54) АМІДИ АНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ З ГЕТЕРОАРИЛСУЛЬФОНІЛЬНИМ БІЧНИМ ЛАНЦЮГОМ, ЇХ ВИКОРИСТАННЯ ЯК ЛІКАРСЬКОГО АБО ДІАГНОСТИЧНОГО ЗАСОБУ І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ЇХ МІСТИТЬ

(57) Реферат:

Сполуки формули (I), в якій R1-R7 мають вказані в формулі винаходу значення, впливають на Kv1.5-калієвий канал і інгібують відомий як "надшвидко активований очищувач уповільненої дії" калієвий потік в людському передсерді. Тому вони найбільш придатні як новий тип антиаритмічних біологічно активних речовин, особливо для лікування і профілактики передсердних аритмій, як, наприклад, мерехтіння передсердь (передсердна фібриляція, AF) або

тріпотіння передсердь (передсердне тріпотіння).



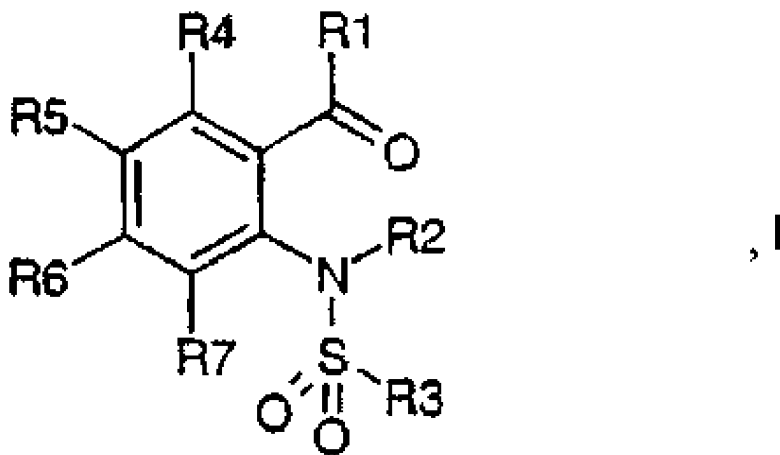
UA 75412 C2

UA 75412 C2

Опис винаходу

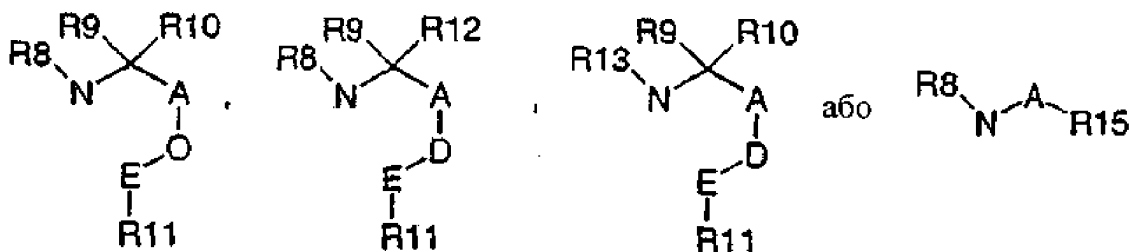
Винахід відноситься до сполук формули (I):

5
10
15
20



де R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(6) і R(7) мають нижчевказані значення: R (1) означає

25
30



A означає $-C_nH_{2n-}$;
 n означає 0, 1, 2, 3, 4 або 5;
 D означає зв'язок або $-O-$;
 E означає $-C_mH_{2m-}$;
 m означає 0, 1, 2, 3, 4 або 5;
 R(8) означає атом водню, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю або $C_pH_{2p}-R$ (14);
 p означає 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

40
45
50
55
60
65

R(14) означає феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, вибираними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN, $COOCH_3$, $CONH_2$, $COCH_3$, NH_2 , OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфаміолу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(9) означає атом водню або алкіл з 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю;

R(10) означає атом водню, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, вибираними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN, $COOCH_3$, $CONH_2$, $COCH_3$, NH_2 , OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфаміолу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(11) означає циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю, феніл, нафтил, тієніл, фурил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл, причому феніл, нафтил, тієніл, фурил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN, $COCH_3$, NH_2 , OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфаміолу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(12) означає алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкініл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю, феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN, $COOCH_3$, $CONH_2$, $COCH_3$, NH_2 , OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфаміолу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(13) означає $C_pH_{2p}-R$ (14);

p означає 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

R(15) означає циклоалкіл з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомами вуглецю;

R(2) означає атом водню або алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю;

U A 7 5 4 1 2 C 2

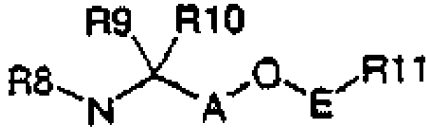
U A 7 5 4 1 2 C 2

R(3) означає гетероарил, причому гетероарил незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOCH₃, CONH₂, COCH₃, NH₂, OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфаміоїлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(4), R(5), R(6) і R(7), незалежно один від одного, означають атом водню, F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, OH, COOCH₃, CONH₂, COCH₃, NH₂, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксил з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупу, сульфаміол, метилсульфоніл і метилсульфоніламіногрупу;

а також до їх фармацевтично прийнятних солей;

і до їх застосування, особливо в лікарських засобах. Переважні сполуки формули (I), де: R(1) означає



A означає -C_nH_{2n}-;

n означає 0, 1, 2 або 3;

E означає -C_mH_{2m}-;

m означає 0, 1, 2 або 3;

R(8) означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю або C_pH_{2p}-R(14);

p означає 0, 1, 2 або 3;

R(14) означає феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOCH₃, CONH₂, COCH₃, NH₂, OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфаміоїлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(9) означає атом водню або алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю;

R(10) означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю, феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOCH₃, CONH₂, COCH₃, NH₂, OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфаміоїлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(11) означає феніл, нафтил, тієніл, фурил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл, причому феніл, нафтил, тієніл, фурил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, NH₂, OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфаміоїлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(2) означає атом водню або алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю;

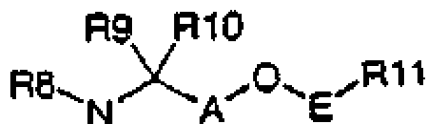
R(3) означає гетероарил, причому гетероарил незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOCH₃, CONH₂, COCH₃, NH₂, OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфаміоїлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(4), R(5), R(6) і R(7), незалежно один від одного, означають атом водню, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, OH, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупу, етоксигрупу, диметиламіногрупу, сульфаміол, метилсульфоніл і метилсульфоніламіногрупу;

а також їх фармацевтично прийнятні солі.

Особливо переважні сполуки формули (I), де:

R(I) означає



A означає -C_nH_{2n}-;

n означає 0 або 1;

E означає -C_mH_{2m}-;

m означає 0 або 1;

R(8) означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю або C_pH_{2p}-R(14);

p означає 0 або 1;

R(14) означає феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, алкілу з 1, 2, 3 або

4 атомами вуглецю, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(9) означає атом водню, метил або етил;

R(10) означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю, феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(11) означає феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл, причому феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(2) означає атом водню, метил або етил;

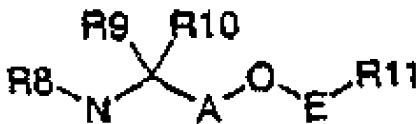
R(3) означає гетероарил, причому гетероарил незаміщений або заміщений 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(4), R(5), R(6) і R(7), незалежно один від одного, означають атом водню, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, OH, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупу, етоксигрупу, диметиламіногрупу, сульфамойл, метилсульфоніл і метилсульфоніламіногрупу;

а також їх фармацевтично прийнятні солі.

Найбільш переважні сполуки формули (I), де:

R(1) означає



A означає -C_nH_{2n}-;

n означає 0 або 1;

E означає -C_mH_{2m}-;

m означає 0 або 1;

R(8) означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю або C_pH_{2p}-R(14);

p означає 0 або 1;

R(14) означає феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу або метилсульфонілу;

R(9) означає атом водню, метил або етил;

R(10) означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю, феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу або метилсульфонілу;

R(11) означає феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл, причому феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу або метилсульфонілу;

R(2) означає атом водню;

R(3) означає гетероарил, причому гетероарил незаміщений або заміщений 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу або метилсульфонілу;

R(4) означає атом водню, F, Cl, CF₃, метил або метоксигрупу;

R(5) означає атом водню, F, Cl, CF₃, метил, метоксигрупу, COCH₃, OCF₃, CN або OH;

R(6) означає атом водню, F, Cl, CF₃, метил, метоксигрупу або OH;

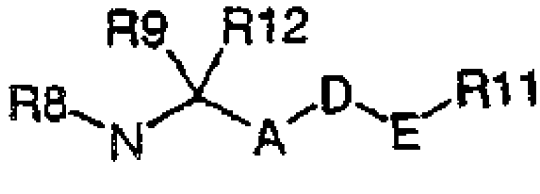
R(7) означає атом водню, F, Cl, CF₃, метил, етил, метоксигрупу або OH;

а також їх фармацевтично прийнятні солі.

Також переважні сполуки формули (I), де:

R(1) означає

5



10

A означає $-C_nH_{2n-}$;
 n означає 0, 1, 2 або 3;
 D означає зв'язок або $-O-$;
 E означає $-C_mH_{2m-}$;
 m означає 0, 1, 2 або 3;

15

R(8) означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю або $C_pH_{2p}-R(14)$;
 p означає 0, 1, 2 або 3;

20

R(14) означає феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, $COOCH_3$, $CONH_2$, $COCH_3$, NH_2 , OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

25

R(9) означає атом водню або алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю;
 R(11) означає феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл, причому феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, $COCH_3$, NH_2 , OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

30

R(12) означає алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю, алкініл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю, циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю, феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, $COOCH_3$, $CONH_2$, $COCH_3$, NH_2 , OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

35

R(2) означає атом водню або алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю;
 R(3) означає гетероарил, причому гетероарил незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, $COOCH_3$, $CONH_2$, $COCH_3$, NH_2 , OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

40

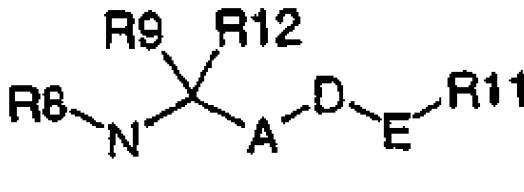
R(4), R(5), R(6) і R(7), незалежно один від одного, означають атом водню, F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, $COCH_3$, OH, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупу, етоксигрупу, диметиламіногрупу, сульфамойл, метилсульфоніл і метилсульфоніл аміногрупу;

і їх фармакологічно прийнятні солі.

Також особливо переважні сполуки формули (I), де:

R(1) означає

45



50

A означає $-C_nH_{2n-}$;
 n означає 0 або 1;
 D означає зв'язок або $-O-$;
 E означає $-C_mH_{2m-}$;
 m означає 0 або 1;

55

R(8) означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю або $C_pH_{2p}-R(14)$;
 p означає 0 або 1;

60

R(14) означає феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, $COCH_3$, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(9) означає атом водню, метил або етил;

65

R(11) означає феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл, причому феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або

цинолініл незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфаміоїлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(12) означає алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю, етиніл, циклопропіл, феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфаміоїлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(2) означає атом водню, метил або етил;

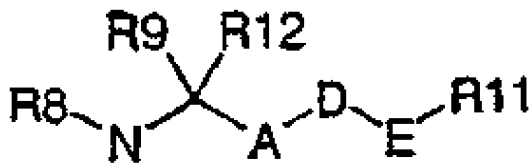
R(3) означає гетероарил, причому гетероарил незаміщений або заміщений 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфаміоїлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(4), R(5), R(6) і R(7), незалежно один від одного, означають атом водню, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, OH, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупу, етоксигрупу, диметиламіногрупу, сульфаміол, метилсульфоніл і метилсульфоніламіногрупу;

і їх фармакологічно прийнятні солі.

Також найбільш переважні сполуки формули (I), де:

R(1) означає



A означає -C_nH_{2n}-;

n означає 0 або 1;

D означає зв'язок або -O-;

E означає -C_mH_{2m}-; m означає 0 або 1;

R(8) означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю або C_pH_{2p}-R(14);

p означає 0 або 1;

R(14) означає феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфаміоїлу, метилсульфонілу і метилсульфоніл аміногрупи;

R(9) означає атом водню, етил або метил;

R(11) означає феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл, причому феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфаміоїлу і метилсульфонілу;

R(12) означає алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю, етиніл, циклопропіл, феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфаміоїлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(2) означає атом водню;

R(3) означає гетероарил, причому гетероарил незаміщений або заміщений 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфаміоїлу і метилсульфонілу;

R(4) означає атом водню, F, Cl, CF₃, метил або метоксигрупу;

R(5) означає атом водню, F, Cl, CF₃, метил, метоксигрупу, COCH₃, OCF₃, ON або OH;

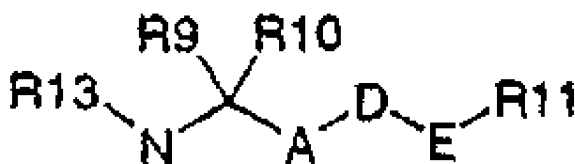
R(6) означає атом водню, F, Cl, CF₃, метил або метоксигрупу або OH;

R(7) означає атом водню, F, Cl, CF₃, метил, етил, метоксигрупу або OH;

і їх фармакологічно прийнятні солі.

Переважні також сполуки формули (I), де:

R(1) означає



A означає -C_nH_{2n}-;

n означає 0, 1, 2 або 3;

D означає зв'язок або -O-;

E означає $-C_mH_{2m}-$;

m означає 0, 1, 2 або 3;

R(9) означає атом водню або алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю;

R(10) означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю, феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, $COOCH_3$, $CONH_2$, $COCH_3$, NH_2 , OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(11) означає феніл, нафтил, тієніл, фураніл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл, причому феніл, нафтил, тієніл, фураніл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, $COCH_3$, NH_2 , OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(13) означає $C_pH_{2p}-R(14)$;

p означає 0,1,2 або 3;

R(14) означає феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, $COOCH_3$, $CONH_2$, $COCH_3$, NH_2 , OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

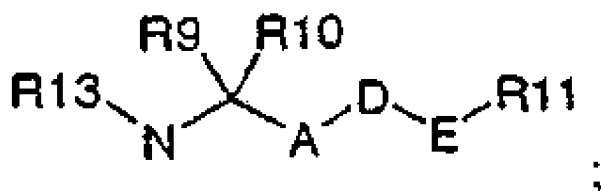
R(2) означає атом водню або алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю;

R(3) означає гетероарил, причому гетероарил незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, $COOCH_3$, $CONH_2$, $COCH_3$, NH_2 , OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(4), R(5), R(6) і R(7), незалежно один від одного, означають атом водню, F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, $COCH_3$, OH, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупу, етоксигрупу, диметиламіногрупу, сульфамойл, метилсульфоніл і метилсульфоніламіногрупу;

а також їх фармацевтично прийнятні солі.

Особливо переважні сполуки формули (I), де: R(1) означає



A означає $-C_nH_{2n}-$;

n означає 0 або 1;

D означає зв'язок або -O-;

E означає $-C_mH_{2m}-$;

m означає 0 або 1;

R(9) означає атом водню, метил або етил;

R(10) означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю, феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, $COCH_3$, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, NH_2 , OH, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(11) означає феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл, причому феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, $COCH_3$, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(13) означає $C_pH_{2p}-R(14)$;

p означає 0 або 1;

R(14) означає феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, $COCH_3$, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(2) означає атом водню, метил або етил;

R(3) означає гетероарил, причому гетероарил незаміщений або заміщений 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, $COCH_3$, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю,

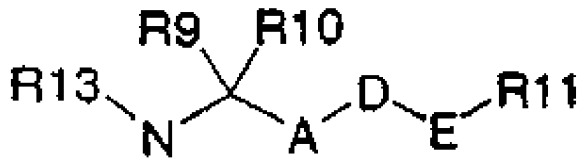
метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфаміоїлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(4), R(5), R(6) і R(7), незалежно один від одного, означають атом водню, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, OH, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупу, етоксигрупу, диметиламіногрупу, сульфаміоїл, метилсульфоніл і метилсульфоніламіногрупу;

а також їх фармацевтично прийнятні солі.

Найбільш переважні сполуки формули (I), де:

R(1) означає



A означає -C_nH_{2n}-;

n означає 0 або 1;

D означає зв'язок або -O-;

E означає -C_mH_{2m}-;

m означає 0 або 1;

R(9) означає атом водню, метил або етил;

R(10) означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю, феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфаміоїлу, метилсульфонілу, метилсульфоніламіногрупи;

R(11) означає феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл, причому феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфаміоїлу, метилсульфонілу;

R(13) означає C_pH_{2p}-R(14);

p означає 0 або 1;

R(14) означає феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфаміоїлу, метилсульфонілу;

R(2) означає атом водню;

R(3) означає гетероарил, причому гетероарил незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфаміоїлу, метилсульфонілу;

R(4) означає атом водню, F, Cl, CF₃, метил, метоксигрупу;

R(5) означає атом водню, F, Cl, CF₃, метил, метоксигрупу, COCH₃, OCF₃, CN, OH;

R(6) означає атом водню, F, Cl, CF₃, метил, метоксигрупу, OH;

R(7) означає атом водню, F, Cl, CF₃, метил, етил, метоксигрупу, OH;

а також їх фармацевтично прийнятні солі.

Також переважні сполуки формули (I), де:

R(1) означає



A означає -C_nH_{2n}-;

n означає 0, 1, 2 або 3;

R(8) означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю або C_pH_{2p}-R(14);

p означає 0, 1, 2 або 3;

R(14) означає феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOCH₃, CONH₂, COCH₃, NH₂, OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфаміоїлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи,

R(15) означає циклоалкіл з 3, 4, 5, 6 або 7 атомами вуглецю;

R(2) означає атом водню або алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю;

R(3) означає гетероарил, причому гетероарил незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOCH₃, CONH₂, COCH₃, NH₂, OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфаміоїлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(4), R(5), R(6) і R(7), незалежно один від одного, означають атом водню, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, OH,

алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупу, етоксигрупу, диметиламіногрупу, сульфамойл, метилсульфоніл і метилсульфоніл аміногрупу;

а також їх фармацевтично прийнятні солі.

Також особливо переважні сполуки формули (I), де:

R(1) означає



A означає $-\text{C}_n\text{H}_{2n-}$;

n означає 0 або 1;

R(8) означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю або $\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{R}(14)$;

p означає 0 або 1;

R(14) означає феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COCH_3 , алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(15) означає циклоалкіл з 3, 4, 5, 6 або 7 атомами вуглецю;

R(2) означає атом водню, метил або етил;

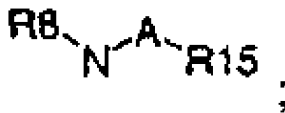
R(3) означає гетероарил, причому гетероарил незаміщений або заміщений 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COCH_3 , алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R(4), R(5), R(6) і R(7), незалежно один від одного, означають атом водню, F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COCH_3 , OH, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупу, етоксигрупу, диметиламіногрупу, сульфамойл, метилсульфоніл і метилсульфоніламіногрупу;

а також їх фармацевтично прийнятні солі.

Також найбільш переважні сполуки формули (I), де:

R(1) означає



A означає $-\text{C}_n\text{H}_{2n-}$;

n означає 0 або 1;

R(8) означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю або $\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{R}(14)$;

p означає 0 або 1;

R(14) означає феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COCH_3 , метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу і метилсульфонілу;

R(15) означає циклоалкіл з 3, 4, 5, 6 або 7 атомами вуглецю;

R(2) означає атом водню;

R(3) означає гетероарил, причому гетероарил незаміщений або заміщений 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COCH_3 , метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу або метилсульфонілу;

R(4) означає атом водню, F, Cl, CF_3 , метил або метоксигрупу;

R(5) означає атом водню, F, Cl, CF_3 , метил, метоксигрупу, COCH_3 , OCF_3 , CN або OH;

R(6) означає атом водню, F, Cl, CF_3 , метил, метоксигрупу або OH;

R(7) означає атом водню, F, Cl, CF_3 , метил, етил, метоксигрупу або OH;

а також їх фармацевтично прийнятні солі.

Під терміном "гетероарил" розуміють особливо залишки фенілу або нафтилу, в яких щонайменше дві сусідні CH-групи замінені на N і/або в яких щонайменше дві сусідні CH-групи (при утворенні п'ятичленного ароматичного циклу) замінені на S, NH або O. Далі, також один або обидва атоми на місці конденсації біциклічних залишків (як в індолізінілі) можуть бути атомами азоту.

Як гетероарил мають значення особливо фураніл, тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл, цинолініл.

Алкільні і алкіленові залишки можуть бути лінійними або розгалуженими. Це відноситься також до алкіленових залишків формул C_mH_{2m} , C_nH_{2n} і C_pH_{2p} . Алкільні і алкіленові залишки також можуть бути лінійними або розгалуженими, якщо вони заміщені або містяться в інших залишках, наприклад, в алкоксильному залишку або у фторованому алкільному залишку. Прикладами алкільних залишків є метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил, 3,3-диметилбутил, гептил, октил, ноніл, децил, ундецил, додецил, тридецил, тетрадецил, пентадецил, гексадецил, гептадецил, октадецил, нонадецил, ейкозил. Похідні від цих залишків двовалентні залишки,

наприклад, метилен, 1,1-етилен, 1,2-етилен, 1,1-пропіл, 1,2-пропіл, 2,2-пропіл, 1,3-пропілен, 1,1-бутилен, 1,4-бутилен, 1,5-пектилен, 2,2-диметил-1,3-пропіл, 1,6-гексилен і т.д. є прикладами алкіленових залишків.

Якщо сполуки формули (I) містять одну або декілька кислотних або основних груп, відповідно, один або декілька основних гетероциклів або гетероциклів кислотного характеру, то до винаходу відносяться також відповідні фізіологічно або токсикологічно прийнятні солі, особливо фармацевтично прийнятні солі. Так, сполуки формули (I), що включають кислотні групи, наприклад, одну або декілька COOH-груп, можна використати, наприклад, у вигляді солей лужних металів, переважно у вигляді натрієвих або калієвих солей, або у вигляді солей лужноземельних металів, наприклад, у вигляді кальцієвих або магнієвих солей, або у вигляді амонієвих солей, наприклад, у вигляді солей з аміаком або органічними амінами або амінокислотами. Сполуки формули (I), що включають одну або декілька основних, тобто груп, що можна протонувати, або один або декілька основних гетероциклів, можна використати також у вигляді їх фізіологічно прийнятних адитивних солей з неорганічними або органічними кислотами, наприклад, у вигляді гідрохлоридів, фосфатів, сульфатів, метансульфонатів, ацетатів, лактатів, малеїнатів, фумаратів, малатів, глюконатів і т.д. Якщо сполуки формули (I) містять в молекулі одночасно кислотні і основні групи, то до винаходу відносяться, нарівні з вказаними сольовими формами, також внутрішні солі, так звані бетаїни. Солі сполук формули (I) можна одержувати звичайними способами, наприклад, шляхом поєднання з кислотою або відповідно, основою в розчиннику або диспергаторі або шляхом аніонного обміну з інших солей.

Сполуки формули (I) при відповідному заміщенні можуть знаходитися в стереоізомерних формах. Якщо сполуки формули (I) містять один або декілька центрів асиметрії, то вони можуть мати, незалежно одна від одної, S- або R-конфігурацію. До винаходу відносяться всі можливі стереоізомери, наприклад, енантіомери або діастереомери, і суміші двох або більше стереоізомерних форм, наприклад, енантіомерів і/або діастереомерів, в будь-яких співвідношеннях. Енантіомери, наприклад, відносяться до винаходу в індивідуальній енантіомерній формі, як у вигляді ліво-, так і у вигляді правообертальних антиподів, а також в формі сумішей обох енантіомерів в різних співвідношеннях або в формі рацематів. Одержання індивідуальних стереоізомерів можна здійснювати, в бажаному випадку, шляхом розділення суміші звичайними способами або, наприклад, шляхом стереоселективного синтезу. При наявності рухомих атомів водню даний винахід включає також всі таутомерні форми сполук формули (I).

Сполуки формули (I), що пропонуються згідно з винаходом, і їх фізіологічно прийнятні солі можна використати у випадку тварини, переважно ссавця, і особливо у випадку людини, як лікарські засоби індивідуально, в сумішах одна з одною або у вигляді фармацевтичних композицій. Об'єктом даного винаходу є також сполуки формули (I) і їх фізіологічно прийнятні солі для застосування як лікарські засоби, їх застосування у разі терапії і профілактики вказаних картин захворювань і їх застосування для одержання лікарських засобів для цих цілей і лікарських засобів з дією, що блокує K⁺-канал. Далі, об'єктом даного винаходу є фармацевтичні композиції, які як активні компоненти містять ефективну дозу щонайменше однієї сполуки формули (I) і/або її фізіологічно прийнятної солі нарівні із звичайними, фармацевтично прийнятними носіями і допоміжними речовинами. Фармацевтичні композиції звичайно містять 0,1-90мас.% сполук формули (I) і/або їх фізіологічно прийнятних солей. Фармацевтичні композиції можна одержувати самі по собі відомим чином. Для цього сполуки формули (I) і/або їх фізіологічно прийнятні солі разом з одним або декількома твердими або рідкими галеновими носіями і/або допоміжними речовинами і, якщо бажано, в комбінації з іншими біологічно активними речовинами лікарських засобів переводять в придатну форму введення, відповідно, дозовану форму, яку потім можна застосовувати в медицині людини або тварини як лікарський засіб.

Лікарські засоби, що містять сполуки формули (I), які пропонуються згідно з винаходом і/або їх фізіологічно прийнятні солі, можна вводити орально, парентерально, наприклад, внутрішньовенно, ректально, шляхом інгаляції або локально, причому переважне введення залежить від конкретного випадку, наприклад, відповідної картини вияву захворювання, що лікується.

Які допоміжні речовини придатні для бажаної лікарської форми, фахівцеві відомо на основі його спеціального знання. Нарівні з розчинниками, гелеутворювачами, основами супозиторіїв, допоміжними речовинами для таблеток і іншими носіями біологічно активних речовин можна застосовувати, наприклад, антиоксиданти, диспергатори, емульгатори, протипінні агенти, поліпшувачі смаку речовини, консерванти, сприяючі розчиненню речовини, засоби для досягнення депо-ефекту, буферні речовини або барвники.

Для досягнення корисної терапевтичної дії сполуки формули (I) можна також комбінувати з іншими лікарськими біологічно активними речовинами. Так, при лікуванні серцево-судинних захворювань можливі комбінації з активними відносно серцево-судинної системи речовинами. Як такі, які корисні відносно серцево-судинних захворювань компоненти комбінацій використовують, наприклад, інші антиаритмічні засоби, а саме, антиаритмічні засоби класу I, класу II або класу III, як, наприклад, блокатори каналу IK_S або IK_r, наприклад, дофетилід, або, далі, знижуючі кров'яний тиск речовини, як інгібітори АСЕ (наприклад, еналаприл, каптоприл, рамприл), антагоністи ангіотензину, активатори K⁺-каналу, а також блокатори альфа- і бетарецепторів, а також симпатоміметичні і адренергічно діючі сполуки, інгібітори Ca²⁺/H⁺-обміну, антагоністи кальцієвого каналу, інгібітори фосфодіестерази і інші, діючі позитивно інотропно речовини, як, наприклад, глікозиди дигіталісу, або діуретичні засоби.

У випадку оральної форми застосування, активні сполуки змішують з придатними для цього домішками такими, як носії, стабілізатори або інертні розріджувачі, і звичайними способами доводять до придатних форм застосування таких, як таблетки, драже, рознімні капсули, водні, спиртові або масляні розчини. Як інертні носії можна використати, наприклад, гуміарабік, магнезю, карбонат магнію, фосфат калію, молочний цукор, глюкозу або крохмаль, особливо кукурудзяний крохмаль. При цьому приготування можна здійснювати як у

5 вигляді сухого, так і також у вигляді мокрого грануляту. Як масляні носії або як розчинники використовують, наприклад, рослинні або тваринні олії і масла такі, як соняшникова олія або рибіячий жир. Як розчинники для водних або спиртових розчинів використовують, наприклад, воду, етанол або розчини цукрів або їх суміші. Іншими допоміжними речовинами, також для інших форм застосування, є, наприклад, поліетиленгліколи і поліпропіленгліколи.

10 Для підшкірного або внутрішньовенного введення активні сполуки, в бажаному випадку із звичайними для такого вигляду введення речовинами, такими як сприяючі розчиненню речовини, емульгатори або інші допоміжні речовини, розчиняють, суспендують або емульгують. Сполуки формули (I) і їх фізіологічно прийнятні солі можна також ліофілізувати і одержані ліофілізати використати, наприклад, для приготування препаратів для ін'єкції або інфузії. Як розчинники використовують, наприклад, воду, фізіологічний розчин хлориду натрію або спирти, наприклад, етанол, пропанол, гліцерин, нарівні з ними також розчини цукрів такі, як розчини глюкози або маніту або суміші різних вказаних розчинників.

15 Як фармацевтичний препарат для введення в формі аерозолів або спреїв придатні, наприклад, розчини, суспензії або емульсії біологічно активних речовин формули (I) або їх фізіологічно прийнятних солей в фармацевтично прийнятному розчиннику такому, як, особливо, етанол або вода, або суміші таких розчинників. При необхідності препарат може також містити ще інші фармацевтичні допоміжні речовини, як поверхнево-активні речовини, емульгатори і стабілізатори, а також пропелент. Така композиція містить біологічно активну речовину звичайно в концентрації від приблизно 0,1мас.% до 10мас.%, особливо від

20 приблизно 0,3мас.% до 3мас.%.
Дозування біологічно активної речовини формули (I), що вводиться, або її фізіологічно прийнятних солей, залежить від конкретного випадку і, звичайно, повинна бути пристосована до оптимальної дії в умовах конкретного випадку. Так, вона залежить, природно, від частоти введення і від інтенсивності і тривалості дії, використовуваних в кожному випадку для лікування або профілактики сполук, а також від роду і інтенсивності захворювання, що лікується, від статі, віку, маси і індивідуальної чутливості людини, що піддається лікуванню або тварини і від того, чи лікують в гострих випадках захворювання або профілактично. Добова доза сполуки формули (I) при введенні пацієнту масою приблизно 75кг складає звичайно від 0,001мг/кг маси тіла до 100мг/кг маси тіла, переважно від 0,01мг/кг маси тіла до 20мг/кг маси тіла. Дозу можна вводити у вигляді разової дози або розділяти на декілька, наприклад, на дві, три або чотири разові дози. Особливо при лікуванні гострих

30 випадків порушень серцевого ритму, наприклад, у відділенні інтенсивної терапії, може виявитися корисним також парентеральне введення шляхом ін'єкції або інфузії, наприклад, шляхом тривалого внутрішньовенного вливання.
Сполуки формули (I), що пропонуються згідно з винаходом, впливають на так званий Kvl-5-калієвий канал і інгібують позначений як "надшвидко активований очищувач уповільненої дії" калієвий потік в людському передсерді. Сполуки тому найбільш придатні як новий тип антиаритмічних біологічно активних речовин, особливо для лікування і профілактики передсердних аритмій, як, наприклад, мерехтіння передсердь (передсердна фібриляція, AF) або трепетання передсердь (передсердне трепетання).

35 Мерехтіння передсердь (AF) і трепетання передсердь являють собою частіше за все тривалі мерехтливі аритмії. Виникнення їх підвищується із збільшенням віку і часто призводить до фатальних наслідків як, наприклад, крововилив в мозок. AF вражає приблизно 1 мільйон американців щорічно і приводить до більш ніж 80000 інсультів кожного року в США. Прийняті в цей час антиаритмічні засоби класу I і класу III зменшують швидкість повторного виникнення AF, однак, через їх потенційні проаритмічні побічні дії знаходять тільки обмежене застосування. Внаслідок цього в медицині існує велика необхідність в створенні кращих лікарських засобів для лікування передсердних аритмій [S. Nattel "Newer developments in the management of atrial fibrillation", Am. Heart. J., 130, 1094-1106 (1995)].

40 Виявлено, що більшість надшлуночкових аритмій зобов'язана так званим "зворотним" хвилям збудження. Таке повернення настає, коли серцева тканина володіє повільною провідністю і одночасно дуже короткими рефрактерними періодами. Збільшення міокардіального рефрактерного часу шляхом подовження потенціалу дії являє собою визнаний механізм припинення аритмій, відповідно, запобігання їх виникненню [T.J. Colatsky і інш., "Potassium channels as targets for antiarrhythmic drug action", Drug Dev. Res., 19, 129-140 (1990)].
50 Тривалість потенціалу дії по суті визначається об'ємом реполяризуючих K⁺-потоків, які витікають з клітини через різні K⁺-канали. При цьому особливо велике значення приписують так званому "очищувачу уповільненої дії" I_K, який складається з трьох різних компонентів: I_{Kr}, I_{Ks} і I_{Kur}.

55 Більшість відомих антиаритмічних засобів класу III (наприклад, дофетилід, E4031 і d-соталол) переважно або виключно блокують калієвий канал I_{Kr}, що швидко активується, який можна виявити як в клітинах людського шлуночка, так і також в передсерді. Однак, виявлено, що ці сполуки при незначних або нормальних частотах серцевих скорочень володіють підвищеним проаритмічним фактором ризику, причому спостерігають особливо аритмії, що позначаються як піруетна тахікардія [D.M. Roden "Current status of class III antiarrhythmic drug therapy", Am. J. Cardiol., 72, 44B-49B (1993)]. Нарівні з цим високим, частково смертельним фактором ризику при низькій частоті, для I_{Kr}-блокаторів встановлено зменшення ефективності в умовах тахікардії, при якій якраз необхідний вплив ("негативна залежність від використання").

60 У той час як деякі з цих недоліків по можливості можна подолати за рахунок блокаторів повільного активованого компонента (I_{Ks}), їх ефективність досі не доведена, оскільки невідомі клінічні дослідження з блокаторами I_{Ks}-каналу.

65 "Особливо швидко" активований і дуже повільно інактивований компонент очищувача уповільненої дії I_{Kur} (=надшвидко активований очищувач уповільненої дії), який відповідає Kvl.5-каналу, грає особливо велику роль відносно тривалості реполяризації в людському передсерді. Інгібування вихідного калієвого потоку I_{Kur} в

порівнянні з інгібуванням I_{K_r} , відповідно, I_{K_s} , являє собою, таким чином, особливо ефективний спосіб подовження передсердного потенціалу дії і разом з тим припинення, відповідно, запобігання передсердним аритміям. Математична модель людського потенціалу дії дозволяє зрозуміти, що позитивний ефект блокади $I_{K_{ur}}$ особливо повинен виявлятися саме в патологічних умовах хронічної передсердної фібриляції [M. Courtemanche, R.J. Ramirez, S. Mattel, "Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model", Cardiovascular Research, 42, 477-489 (1999)].

У протилежність I_{K_r} і I_{K_s} , які також існують в людському шлуночку, $I_{K_{ur}}$, правда, грає значну роль в людському передсерді, але не в шлуночку. На цій основі при інгібуванні $I_{K_{ur}}$ -потoku, в протилежність блокаді I_{K_r} або I_{K_s} , з самого початку виключається ризик проаритмічного впливу на шлуночок [Z. Wang і інш., "Sustained depolarisation-induced outward current in Human atrial myocytes", Circ. Res., 73, 1061-1076 (1993); G.-R. Li і інш., "Evidence for two components of delayed rectifier K^+ -current in human ventricular myocytes", Circ. Res., 78, 689-696 (1996); G.J. Amos і інш., "Differences between outward currents of human atrial and subepicardial ventricular myocytes", J. Physiol., 491, 31-50 (1996)].

Антиаритмічні засоби, які діють шляхом селективної блокади $I_{K_{ur}}$ -потoku, відповідно, $Kv1.5$ -каналу, досі, однак, відсутні в продажу. Для численних фармацевтичних біологічно активних речовин (як, наприклад, тедисаміл, бупивакаїн або сертиндол), правда, описано блокуючий вплив на $Kv1.S$ -канал, однак блокада $Kv1.5$ тут являє собою тільки побічну дію нарівні з іншими основними діями речовин.

У заявці WO 98/04521 описані аміноіндани як блокатори калієвого каналу, які блокують $Kv1.5$ -канал. У заявках WO 98/18475 і WO 98/18476 описано застосування різних піридазинонів і фосфіноксидів як антиаритмічних засобів, які повинні діяти через блокаду $I_{K_{ur}}$. Також описані подібні сполуки спочатку, однак як імукоsupресанти (заявка WO 96/25936). Описані в цих вказаних заявках сполуки мають структуру абсолютно іншого роду, ніж сполуки, що пропонуються у винаході згідно з даною заявкою.

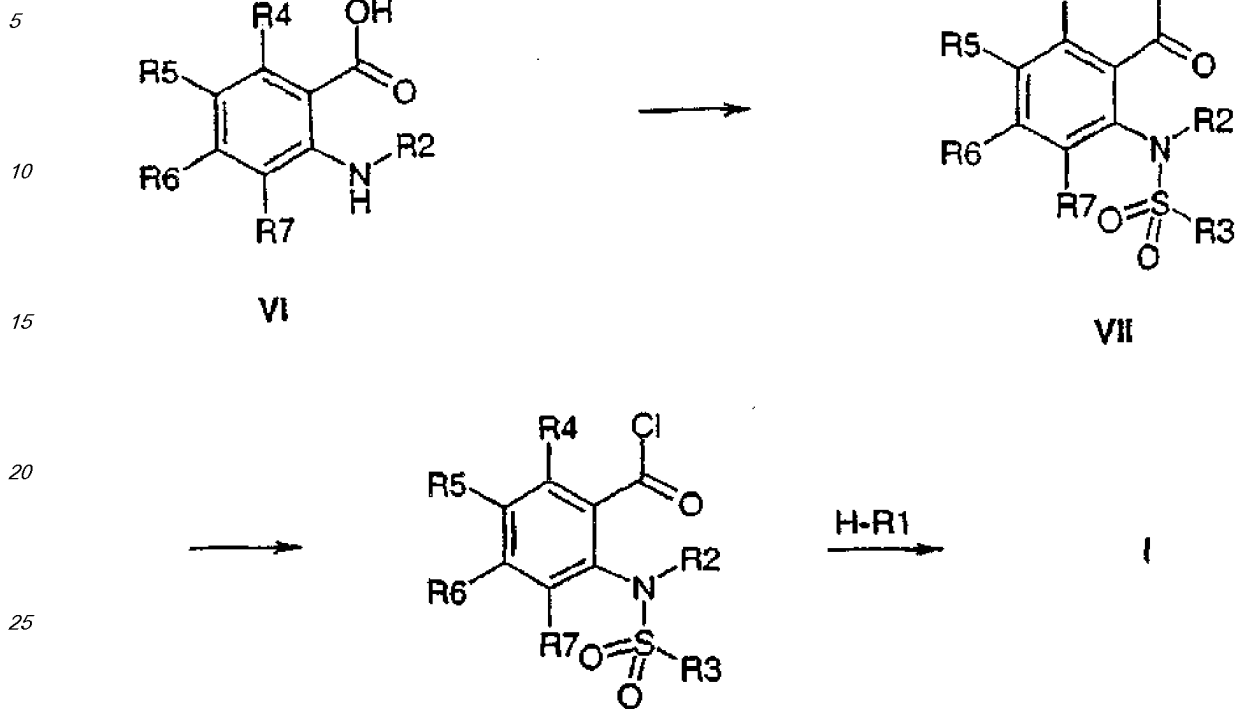
Несподівано було показано, що описані в даній заявці амідні гетероарилсульфонілантранілової кислоти є сильнодіючими блокаторами людського $Kv1.5$ -каналу. Тому їх можна застосовувати як новий рід антиаритмічних засобів з особливо корисним профілем безпеки. Сполуки особливо придатні для лікування надшлуночкових аритмій, наприклад, мерехтіння або трепетання передсердь.

Сполуки, що пропонуються згідно з винаходом, досі не були відомі. Деякі структурно родинні сполуки описуються в заявці WO 00/02851, заявках EP 0686625-A1 і EP 0947500-A1. Для описаних там похідних антранілової кислоти, однак, невідома блокуюча калієвий канал активність.

Згідно з схемою 1 сполуки, що пропонуються згідно з винаходом, можна одержувати, наприклад, тим, що спочатку амінокарбонovu кислоту формули (VI) в розчиннику, як вода, піридин або простий ефір, в присутності основи вводять у взаємодію з сульфонілхлоридом формули $R(3)-SO_2-Cl$ або ангідридом сульфокислоти. Як основу використовують неорганічні основи, як, наприклад, карбонат натрію, або органічні основи як, наприклад, піридин або триетиламін. Одержану сульфоніламінокарбонovu кислоту формули (VII) потім, наприклад, шляхом введення у взаємодію з хлоруючим агентом, як, наприклад, пентахлорид фосфору, оксихлорид фосфору або тіонілхлорид, в інертному розчиннику можна активувати до одержання хлорангідриду кислоти формули (VIII) і після цього вводити у взаємодію з аміном формули $H-R(1)$, одержуючи цільові сполуки формули (I). Активування карбоксильної групи в сполуці формули (VII), однак, можна здійснювати також іншим чином, наприклад, одним з численних, відомих фахівцеві способів, які використовують в хімії пептидів для утворення амідних зв'язків, наприклад, шляхом переведення в змішаний ангідрид або активований складний ефір або шляхом використання карбодііміду такого, як дициклогексилкарбодіілід.

Реакцію активованої сульфоніламінокарбоновой кислоти з аміном формули $H-R(1)$ проводять переважно в інертному розчиннику, як, наприклад, піридин, тетрагідрофуран або толуол, без додавання або при додаванні інертної допоміжної основи, наприклад, третинного аміну або піридину.

Схема 1



Список скорочень:

BuLi - бутиллітій;

GDI - карбонілдіімідазол;

DIC - діізопропілкарбодіімід;

DIP - діізопропіловий ефір;

DIPEA - діізопропілетиламін;

DMAP - 4-диметиламінопіридин;

DMF - N,N-диметилформамід;

EDAC - N-етил-N'-(3-диметиламінопропіл)карбодіімідгідрохлорид;

EE - етилацетат;

Т.пл. - температура плавлення (якщо не вказано нічого іншого, приведені температури плавлення неочищених сирих продуктів; температури плавлення відповідних чистих речовин цілком можуть бути явно вищими);

HOBT - 1-гідрокси-1Н-бензотриазол;

MTB - трет-бутилметиловий ефір;

THF - тетрагідрофуран;

26

TOTU - O-[(ціано(етоксикарбоніл)метил)аміно]-1,1,3,3-тетраметилуроній-тетрафторборат;

MS - мас-спектр;

ES, ESI - іонізація електронним розпиленням.

Загальна методика 1

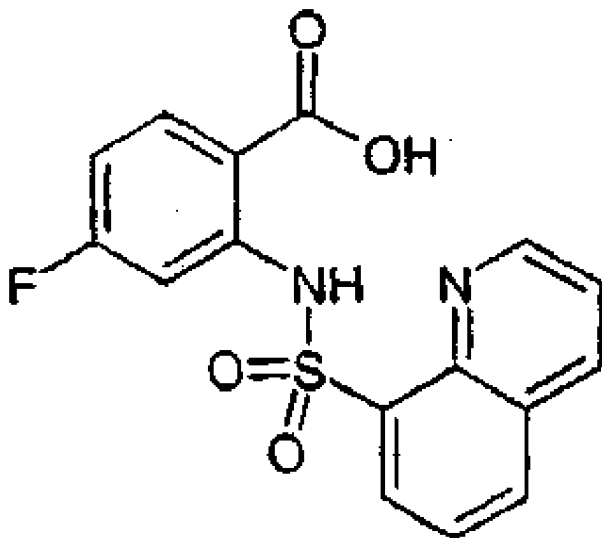
Взаємодія антранілових кислот з сульфонілхлоридами з утворенням о-сульфоніламінобензойних кислот [аналогічно Organic Syntheses, 32, 8 (1952)]

До розчину 260г (2,4моль) карбонату натрію і 1 моль відповідної антранілової кислоти в 1,5л води при температурі 60°C порціями додають 1,2моль відповідного хлорангіриду сульфокислоти. Реакційну суміш нагрівають аж до повного перетворення (приблизно 1-6 годин) при температурі 60-80 °С, причому, якщо необхідно, додатково вводять подальшу кількість хлорангіриду сульфокислоти. Після охолодження реакційну суміш виливають в 500мл 6М соляної кислоти, осад, що випав, відфільтровують під вакуумом і висушують в сушильній шафі при температурі 45°C. Якщо продукт осаджується не кристалічним, його виділяють шляхом екстракції за допомогою етилацетату.

Попередник 1a: 4-фтор-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензойна кислота

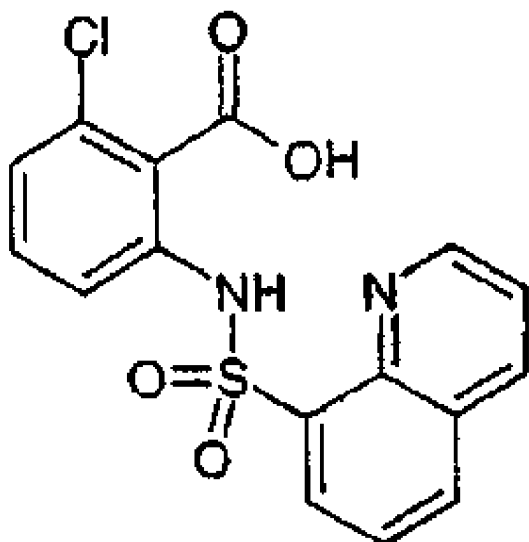
65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



Згідно із загальною методикою 1, з 5,0г 2-аміно-4-фторбензойної кислоти і 8,8г 8-хінолінсульфонілхлориду одержують 7,6г цільової сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.
Т.пл.: 248°C; MS (ES): 347 (M+1).

Попередник 1b: 6-хлор-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензойна кислота



Згідно із загальною методикою 1, з 5,0г 2-аміно-6-хлорбензойної кислоти і 8,0г 8-хінолінсульфонілхлориду одержують 8,3г цільової сполуки у вигляді твердої речовини.
Т.пл.: 88°C; MS (ES): 363 (M+1).

Попередник 1c: 3-хлор-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензойна кислота

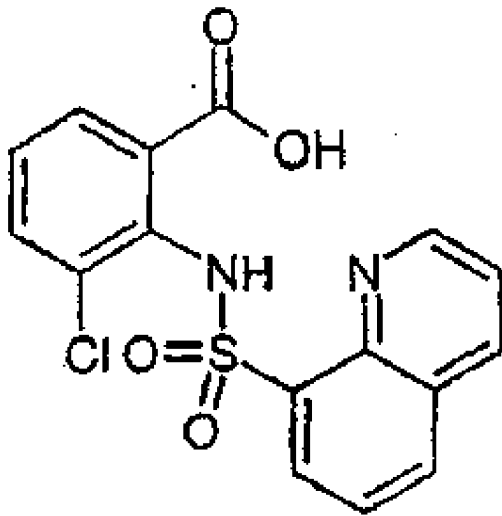
U A 7 5 4 1 2 C 2

U A 7 5 4 1 2 C 2

5

10

15



20 Згідно із загальною методикою 1, з 5,0г 2-аміно-6-хлорбензойної кислоти і 8,0г 8-хінолінсульфонілхлориду одержують 4,1г цільової сполуки.

MS (ES): 363 (M+1).

Згідно із загальною методикою 1 синтезують, зокрема, наступні попередники:

25

30

35

40

Попередник	Структура	Маса
1d		347 (M+1)

UA

75412

75412

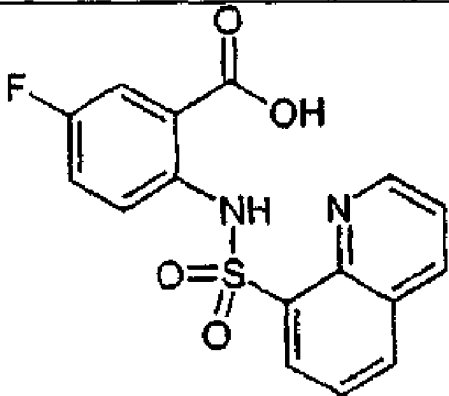
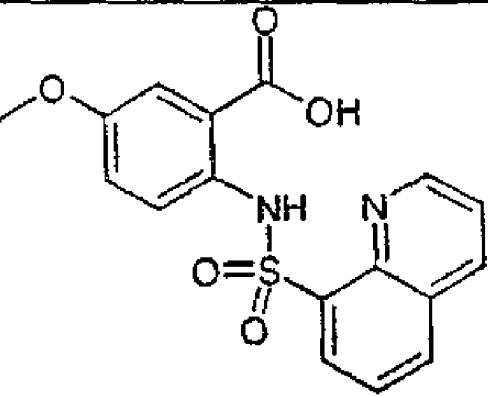
C2

60

65

UA 75412 C2

5
10
15
20
25
30

<p>le</p>		<p>347 (M+1)</p>
<p>lf</p>		<p>359 (M+1)</p>

Загальна методика 2

Перетворення сульфоніламінобензойних кислот у відповідні хлорангідриди кислот

A) за допомогою пентахлориду фосфору:

8ммоль сульфоніламінобензойної кислоти суспендують в 15мл безводного толуолу і при кімнатній температурі повільно вносять 9,6ммоль пентахлориду фосфору. Суміш перемішують протягом 3 годин при температурі 50°C, охолоджують до температури 0°C, хлорангідрид кислоти відфільтровують під вакуумом, промивають невеликою кількістю толуолу і висушують у вакуумній сушильній шафі при температурі 45°C.

B) за допомогою тіонілхлориду:

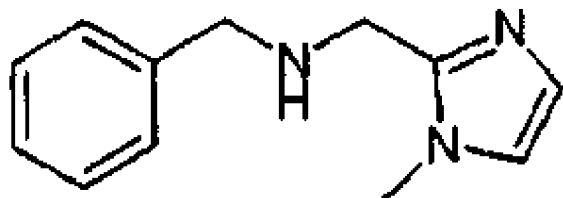
8ммоль сульфоніламінобензойної кислоти в 6мл тіонілхлориду нагрівають протягом 3 годин при температурі 60°C, концентрують і залишок двічі випаровують спільно з толуолом.

Загальна методика 3A

Одержання вторинних амінів шляхом відновного амінування

0,18ммоль первинного аміну розчиняють в 200 мл метанолу, змішують з 0,09ммоль альдегіду, 0,18ммоль ціаноборгідриду натрію, а також 0,18ммоль крижаної оцтової кислоти і перемішують при кімнатній температурі протягом 6 годин. Розчин концентрують, обробляють етилацетатом і двічі промивають розчином NaHCO₃. Органічну фазу концентрують і залишок переганяють у високому вакуумі. У випадку складнолетких вторинних амінів відганяють леткі компоненти, залишок розчиняють в діетиловому ефірі/тетрагідрофурані, змішують з розчином HCl в діетиловому ефірі і гідрохлорид, що випав в осад, відфільтровують під вакуумом, промивають діетиловим ефіром і висушують. Одержані вторинні аміни без подальшого очищення використовують в реакціях з сульфоніламінобензоїлхлоридами або сульфоніламінобензойними кислотами.

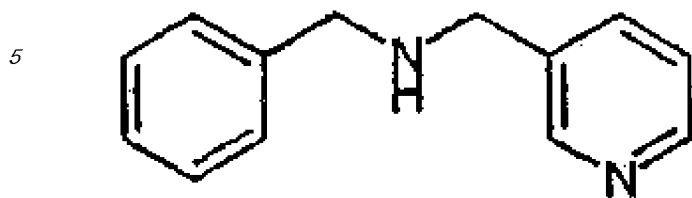
Попередник 3a: бензил-(1-метил-1H-імідазол-2-ілметил)амін



Згідно із загальною методикою роботи 3A, з 19,4г бензиламіну і 10г 2-форміл-1-метилімідазолу одержують 20,5г гідрохлориду.

MS(ES⁺): m/z=202 (M+1).

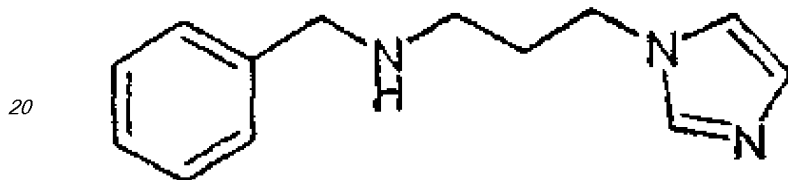
Попередник 3b: бензилпіридин-3-ілметиламін



Згідно із загальною методикою роботи 3А, з 4,32г 3-піридил метил аміну і 2,12г бензальдегіду, після перегонки в трубці з кульовим розширенням при тиску 0,1мбар і температурі 130°C, одержують 2,8г вторинного аміну.

MS(ES+): m/z-199 (M+1).

Попередник 3c: бензил-(3-імідазол-1-ілпропіл)амін



Згідно із загальною методикою роботи 3А, з 12,5г 3-імідазол-1-ілпропіламіну і 5,3г бензальдегіду, після перегонки в трубці з кульовим розширенням при тиску 0,1мбар і температурі 130°C, одержують 3,5г вторинного аміну.

MS(ES+): m/z=216 (M+1).

Згідно із загальною методикою роботи 3А одержують, зокрема, наступні попередники:

U A 7 5 4 1 2 C 2

U A 7 5 4 1 2 C 2

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

Попередник	Структура	Маса
3d		188 (M+1)
3e		199 (M+1)
3f		204 (M+1)
3g		202 (M+1)
3h		238 (M+1)
3i		162 (M+1)
3j		163 (M+1)
3k		177 (M+1)

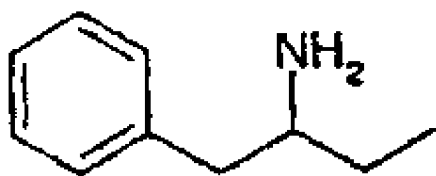
Загальна методика 3В

Одержання α -розгалужених амінів з кетонів

До розчину 200ммоль гідроксиламонійхлориду і 200мл ацетату натрію в 120мл води при температурі 30°C по краплях додають розчин 67ммоль відповідного кетону в 120мл етанолу і нагрівають аж до повного перетворення

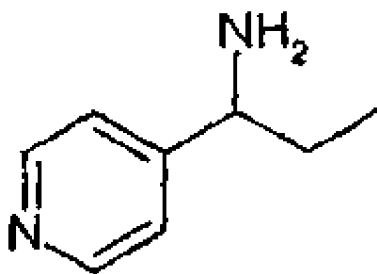
(1-3 години) при температурі 60°C. Після охолодження реакційну суміш розбавляють водою і оксим, що випав в осад, відфільтровують під вакуумом або, якщо необхідно, виділяють шляхом екстракції. Одержаний продукт розчиняють в 100мл метанолу, 100мл тетрагідрофурану і 10мл концентрованого розчину аміаку і в присутності нікелю Ренея при кімнатній температурі і нормальному тиску гідрують аж до припинення поглинання водню. Після відфільтрування катализатора і концентрування реакційної суміші одержують відповідний амін, який, якщо необхідно, очищають шляхом хроматографії.

Попередник 3l: 1-бензилпропіламін



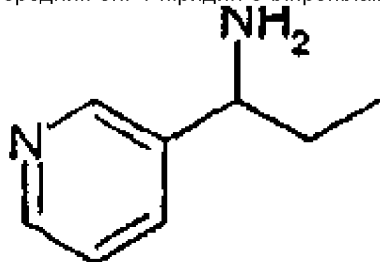
Згідно із загальною методикою 3В, з 10г 1-феніл-2-бутанону одержують 4,5г цільової сполуки.

Попередник 3m: 1-піридин-4-ілпропіламін



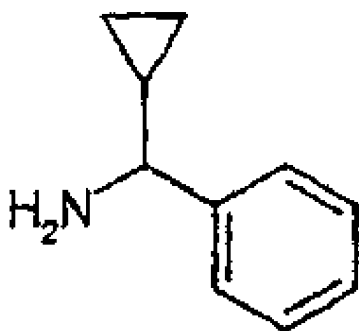
Згідно із загальною методикою 3В, з 10г 4-пропіонілпіридину одержують 10,2г цільової сполуки.

Попередник 3n: 1-піридин-3-ілпропіламін



Згідно із загальною методикою 3В, з 1г 1-піридин-3-ілпропан-1-ону одержують 0,9г цільової сполуки.

Попередник 3o: 1-циклопропіл-1-фенілметиламін гідрохлорид



а) N-(Циклопропілфенілметил)формамід

14,8г (0,1моль) циклопропілфенілкетону, 11,4мл (0,3моль) мурашиної кислоти і 20мл (0,5моль) формаміду нагрівають протягом 18 годин при температурі 160 °С. Після охолодження змішують зі 100мл води і екстрагують два рази по 50мл діетилового ефіру. Ефірну фазу промивають за допомогою 50мл 10%-ного розчину карбонату натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Одержують 13,6г (77,4ммоль) масла жовтого кольору.

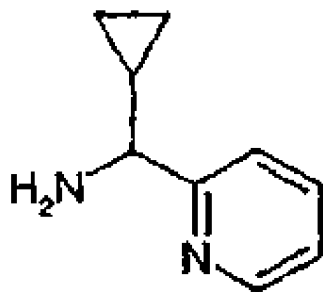
б) 1-Циклопропіл-1-фенілметиламін гідрохлорид

13,6г (77,4ммоль) N-(циклопропілфенілметил)формаміду (див. а) в 100мл 2н соляної кислоти кип'ятять із зворотним холодильником протягом 18 годин. Після охолодження екстрагують 2 рази по 50мл дихлорметану і водну фазу концентрують. Залишок обробляють з допомогою 30мл 2-пропанолу, нагрівають до кипіння і протягом ночі охолоджують в холодильнику. Кристали 1-циклопропіл-і-фенілметиламін гідрохлориду, що випали в осад, в кількості 3,85г (21ммоль) відфільтровують під вакуумом і висушують у вакуумній сушильній шафі.

Попередник 3р: циклопропілпіридин-2-ілметиламін гідрохлорид

5

10



а) Циклопропілпіридин-2-ілметиленамін

15

До 100мл (160ммоль) розчину n-BuLi в 300мл діетилового ефіру при температурі -70°C протягом 20 хвилин по краплях додають розчин 25г (157,5ммоль) 2-бромпіридину в 100мл діетилового ефіру. Розчин темно-червоного кольору перемішують протягом 5 годин і потім змішують з 8,8г (131ммоль) нітрилу циклопропанкарбонової кислоти в 100мл діетилового ефіру. Суміш перемішують при температурі -70°C протягом 30 хвилин, нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом наступних 30 хвилин. Потім додають 15г Na₂SO₄·10 H₂O і продовжують перемішування протягом 1 години. Розчин червоного кольору змішують з Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують. Продукт переганяють в трубці з кульовим розширенням при температурі 75-120°C і тиску 0,3мбар у вигляді ясно-жовтої олії (18,6г, 127ммоль) і зберігають при температурі -18°C.

20

б) Циклопропілпіридин-2-ілметиламін гідрохлорид

25

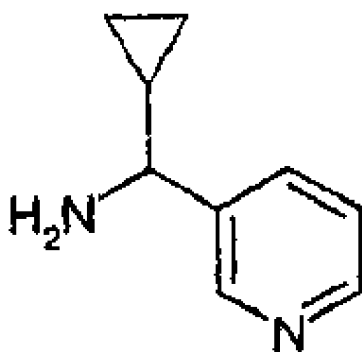
2,72г (18,6ммоль) циклопропілпіридин-2-ілметиленаміну (див. а) розчиняють в 35мл безводного метанолу. При температурі 0°C порціями додають 0,69г (18,6ммоль) NaBH₄. Після витримання протягом 30 хвилин при температурі 0°C, перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі, за допомогою 1М HCl встановлюють значення рН=3, метанол видаляють в ротаційному випарнику і залишок сушать виморожуванням. Одержують 8,8г циклопропілпіридин-2-ілметиламін гідрохлориду, який змішаний з неорганічними солями і борною кислотою.

30

Попередник 3q: циклопропілпіридин-3-ілметиламін гідрохлорид

35

40



45

а) Циклопропілпіридин-3-ілметиленамін

Відповідно до методики одержання попередника 3р, з 8,8г (131ммоль) нітрилу циклопропанкарбонової кислоти, 25г (157,5ммоль) 3-бромпіридину і 173ммоль n-BuLi у вигляді розчину, після перегонки в трубці з кульовим розширенням (температура 130 °C, тиск 0,2мбар), виділяють 7,5г (51ммоль) іміну у вигляді олії жовтого кольору.

50

б) Циклопропілпіридин-3-ілметиламін гідрохлорид

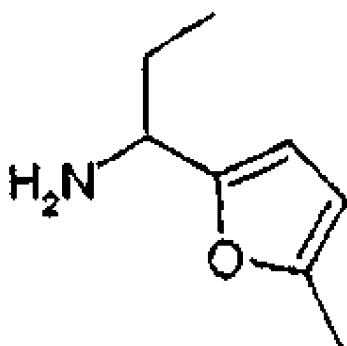
Відповідно до методики одержання попередника 3р, з 7,5г (51,5ммоль) іміну (див. а) і 1,9г (51,4ммоль) NaBH₄ одержують 16,6г циклопропілпіридин-3-ілметиламін гідрохлориду, який змішаний з неорганічними солями і борною кислотою.

Попередник 3г: 1-(5-метилфуран-2-іл)пропіламін

55

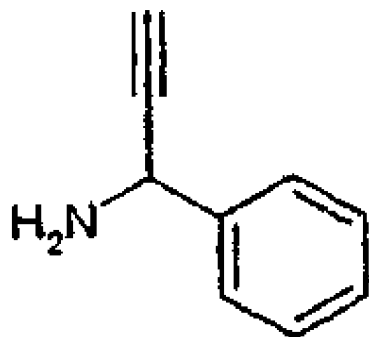
60

65



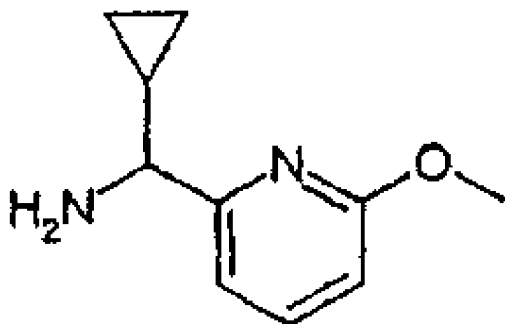
До 5г (36ммоль) 2-метил-5-пропіонілфурану і 28,2г (366ммоль) ацетату амонію в 300мл метанолу при перемішуванні порціями додають 11,35г (180ммоль) ціаноборгідриду натрію і піддають взаємодії протягом 18 годин при кімнатній температурі. Суміш, далі, концентрують, змішують з 200мл дихлорметану і органічну фазу промивають 3 рази по 50мл розчином гідрокарбонату натрію, сушать над Na_2SO_4 і концентрують. Одержують 3,9г (28ммоль) аміну у вигляді олії ясно-жовтого кольору.

Попередник 3s: 1-фенілпроп-2-ініламін гідрохлорид



Сполуку одержують відповідно до методики [Bjorn M. Nilsson і інш., J. Heterocycl. Chem., 26 (2), 269-275 (1989)], виходячи з 1-феніл-2-пропінілового спирту шляхом реакції Ріттера і подальшого гідролізу під дією соляної кислоти.

Попередник 3t: С-циклопропіл-С-(6-метоксипіридин-2-іл)метиламін



а) Циклопропанкарбальдегід-О-бензилоксим

6,7г (95,6ммоль) циклопропанкарбальдегіду разом з 15,3г (95,6ммоль) О-бензилгідроксиламіну і 15,7г (191,2ммоль) ацетату натрію в 250мл етанолу перемішують протягом 18 годин при кімнатній температурі, концентрують і змішують з Na_2SO_4 . Залишок екстрагують 3 рази по 50мл дихлорметану, органічну фазу концентрують і сирий продукт очищають шляхом хроматографії на силікагелі. Одержують 5г (28,6ммоль) безбарвної рідини.

б) О-Бензил-N-[циклопропіл(6-метоксипіридин-2-іл)метил]гідроксиламін

3,76г (20ммоль) 2-бром-6-метоксипіридину в 20мл тетрагідрофурану при температурі -78°C змішують з 8,8мл (22ммоль) n-BuLi (2,5М в толуолі). Через 30 хвилин цей розчин темно-червоного кольору додають до розчину 1,4г (8ммоль) циклопропанкарбальдегід-О-бензилоксиму (див. а) і 2,52мл (20ммоль) ефірату трифториду бору в 40мл толуолу, які перемішували при температурі -78°C протягом 15 хвилин. Перемішують протягом 4 годин при температурі -78°C , повільно нагрівають до кімнатної температури, змішують з водою і потім підлюговують за допомогою насиченого розчину Na_2CO_3 . Органічну фазу відділяють, водну фазу екстрагують толуолом і об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію і концентрують. Сирий продукт обробляють за допомогою 12мл ацетонітрилу, відділяють нерозчинні компоненти і продукт виділяють за допомогою препаративної високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) в кількості 650мг у вигляді олії червоного кольору.

в) С-циклопропіл-С-(6-метоксипіридин-2-іл)метиламін

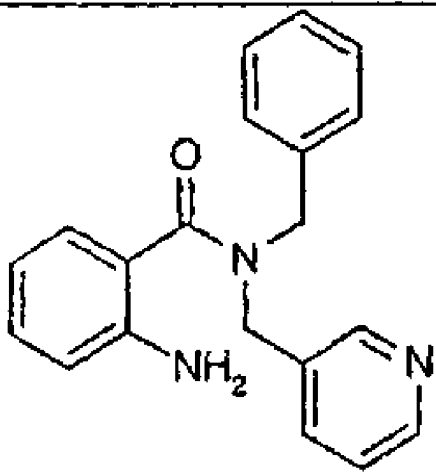
650мг (2,3ммоль) О-бензил-N-[циклопропіл(6-метоксипіридин-2-іл)метил]гідроксиламіну (див. б) розчиняють в 18мл крижаної оцтової кислоти і розбавляють за допомогою 18мл води. До цього розчину додають 3,3г цинкового пилу і суспензію піддають взаємодії протягом 24 годин в ультразвуковій бані. Суміш фільтрують через кізельгур, додатково промивають напівконцентрованою оцтовою кислотою, фільтрат частково концентрують і за допомогою насиченого розчину карбонату натрію доводять до значення $\text{pH}=11$. Екстрагують 3 рази по 100мл дихлорметану, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Одержують 0,4г (2,2ммоль) продукту у вигляді олії темно-червоного кольору.

Загальна методика 4А

Одержання амідів 2-амінобензойної кислоти з 2-нітробензойних кислот

Відповідну 2-нітробензойну кислоту спочатку, аналогічно до загальних методик 2 і 5, вводять у взаємодію з відповідним аміном з одержанням аміду 2-нітробензойної кислоти. Потім 4ммоль аміду 2-нітробензойної кислоти в 50мл тетрагідрофурану і 50мл метанолу в присутності в кількості на кінчику шпателя 10%-ного паладію-на-вугіллі гідрують при кімнатній температурі і нормальному тиску. Відфільтровують під вакуумом від

каталізатора, реакційну суміш концентрують і одержують відповідний амід 2-амінобензойної кислоти.
Таким чином синтезують, зокрема, наступний попередник:

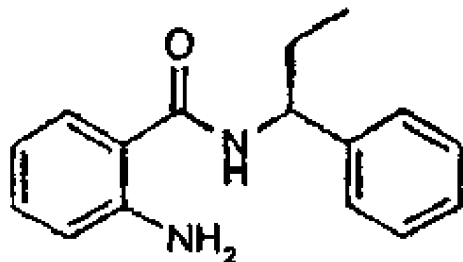
Попередник	Структура	Маса
4a		318 (M+1)

Загальна методика 4В

Одержання амідів 2-амінобензойної кислоти з ангідриду ізатинової кислоти

Розчин 20ммоль ангідриду ізатинової кислоти і 22ммоль відповідного аміну в 75мл диметилформаміду нагрівають при температурі 60°C аж до повного перетворення. Реакційну суміш змішують зі 100мл води і продукт відфільтровують під вакуумом або виділяють шляхом екстракції.

Попередник 4b: (S)-2-аміно-N-(1-фенілпропіл)бензамід



Згідно із загальною методикою 4В, з 3г (S)-1-фенілпропіламіну і 3,2г ангідриду ізатинової кислоти, після витримання протягом 2 годин при температурі 60°C, одержують 3,4г цільової сполуки.

Загальна методика 5

Взаємодія сульфоніламінобензоїлхлоридів з амінами

До розчину 0,66ммоль відповідного аміну і 0,9ммоль триетиламіну в 3мл дихлорметану додають 0,6ммоль відповідного сульфоніламінобензоїлхлориду і суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляють за допомогою 5мл води і 10мл дихлорметану і органічну фазу промивають послідовно за допомогою 1М розчину соляної кислоти і насиченого розчину гідрокарбонату натрію. Після висушування над сульфатом магнію розчин концентрують у вакуумі і продукт, якщо необхідно, очищують шляхом препаративної ВЕРХ або колонкової хроматографії.

Загальна методика 6

Взаємодія сульфоніламінобензойних кислот з амінами

До розчину 0,42ммоль відповідної сульфоніламінобензойної кислоти, 0,44ммоль НОВТ і 0,44ммоль EDAC в 5мл тетрагідрофурану при температурі 0°C додають по краплях 0,44ммоль відповідного аміну і перемішують протягом 4-12 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом і промивають розбавленою соляною кислотою і розчином гідрокарбонату натрію. Після висушування над сульфатом магнію і концентрування у вакуумі одержують відповідний амід, який, у разі необхідності, очищують шляхом препаративної ВЕРХ.

Загальна методика 7

Взаємодія амідів 2-амінобензойної кислоти з сульфонілхлоридами

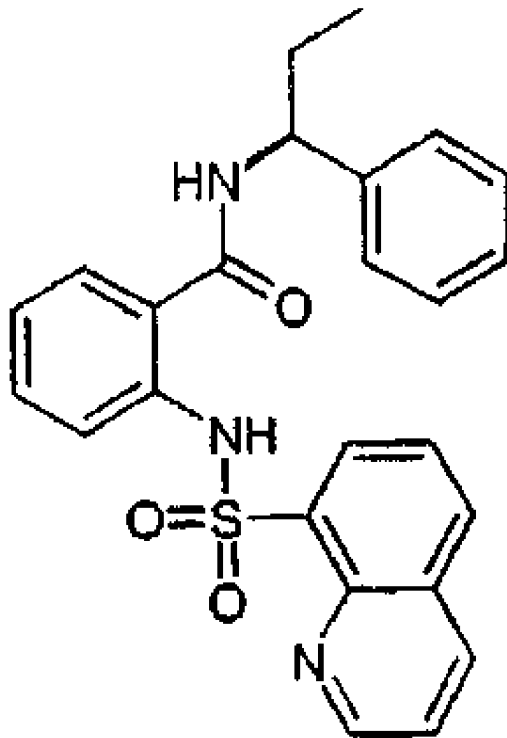
До розчину 0,2ммоль відповідного амиду 2-амінобензойної кислоти (попередник 4) і 0,6ммоль піридину в 5мл дихлорметану при температурі 0°C додають по краплях розчин 0,3ммоль відповідного сульфонілхлориду в 2мл дихлорметану, і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Органічну фазу промивають водою,

розбавленою соляною кислотою і розчином гідрокарбонату натрію і одержаний сирий продукт, якщо необхідно, очищають шляхом препаративної ВЕРХ.

Приклад 1

(S)-N-(1-Фенілпропіл)-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

а) 2-(Хінолін-8-сульфоніламіно)бензойна кислота



До розчину з 1,32г Na_2CO_3 в 10мл води при температурі 60°C порціями додають 690мг антранілової кислоти. Перемішують протягом 10 хвилин при цій температурі, потім при температурі 70°C порціями додають 1,25г 8-хінолінсульфонілхлориду. Перемішують протягом 5 годин при температурі 70°C, після чого додають наступні 230мг 8-хінолінсульфонілхлориду. Перемішують протягом 2 годин при температурі 70°C, потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури. За допомогою 2н водного розчину HCl встановлюють $\text{pH}=1$ і суспензію перемішують протягом години при кімнатній температурі. Після цього осад відфільтровують, висушують у високому вакуумі при температурі 60°C і одержують 1,57г безбарвної аморфної твердої речовини.

MS (ESI): 329 (M+H)+.

б) 2-(Хінолін-8-сульфоніламіно)бензоїлхлорид

100мг 2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензойної кислоти розчиняють в 1мл SOCl_2 і кип'ячать із зворотним холодильником протягом 4,5 годин. Леткі компоненти потім видаляють у вакуумі, залишок обробляють за допомогою 10мл толуолу і потім знов леткі компоненти видаляють у вакуумі. Одержують 120мг хлорангідриду кислоти, який без очищення вводять у взаємодію далі.

с) (S)-N-(1-Фенілпропіл)-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

120мг 2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензоїлхлориду суспендують в 4мл дихлорметану і при кімнатній температурі додають 85мл триетиламіну. Потім додають розчин 41мг (S)-1-фенілпропіламіну в 2мл дихлорметану і перемішують протягом 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляють за допомогою 50мл дихлорметану і промивають 2 рази по 20мл насиченого водного розчину карбонату натрію. Водну фазу потім екстрагують за допомогою 20мл дихлорметану, об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію і розчинники видаляють у вакуумі. Шляхом хроматографії залишку на силікагелі за допомогою суміші трет-бутилметилового ефіру і діізопропілового ефіру в співвідношенні 1:1 одержують 77мг аморфної твердої речовини.

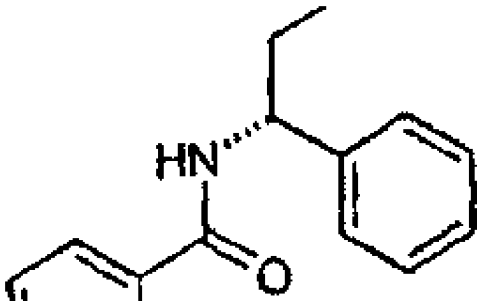
R_f (MTB/DIP=1:1)=0,31; MS (ES): 446 (M+H)+.

Цільові сполуки прикладів 2-11 синтезували аналогічно до сполуки прикладу 1:

Приклад 2

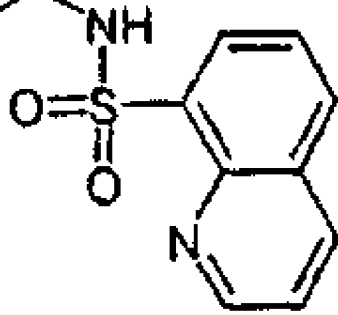
(R)-N-(1-Фенілпропіл)-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

5



10

15

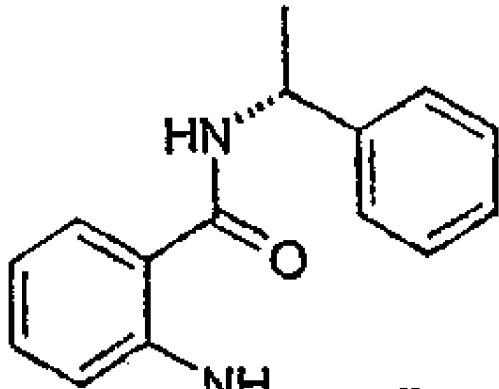


20

25

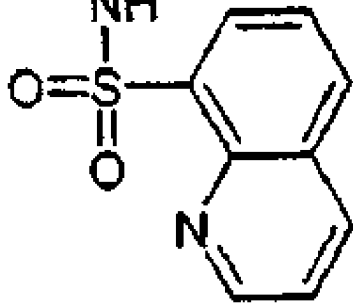
R_f (MTB/DIP=1:1)=0,31; MS (ES): 446 (M+H)⁺.
 Приклад 3
 (R)-N-(1-Фенілетил)-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

30



35

40



45

50

R_f (MTB/DIP=1:1)=0,25; MS (ES): 432 (M+H)⁺.
 Приклад 4
 (S)-N-(1-Фенілетил)-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

55

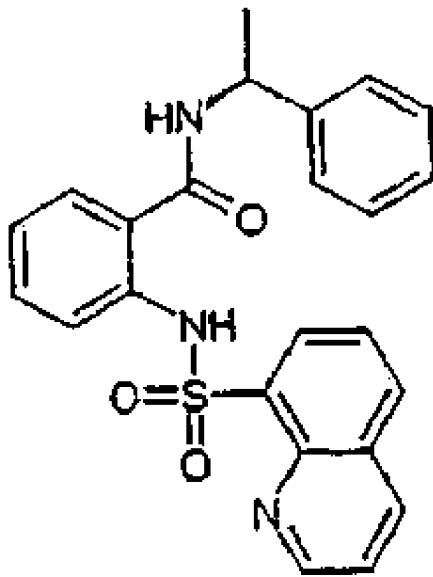
60

65

U A 7 5 4 1 2 C 2

U A 7 5 4 1 2 C 2

5



10

15

20

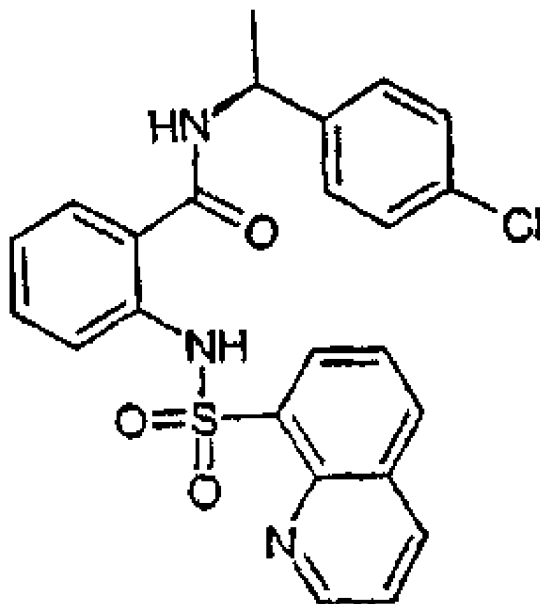
R_f (MTB/DIP=1:1)=0,25; MS (ES): 432 (M+H)⁺.

Приклад 5

25

(S)-N-[1-(4-Хлорфеніл)етил]-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

30



35

40

45

R_f (MTB/DIP=1:1)=0,23; MS (ES): 466 (M+H)⁺.

Приклад 6

50

(R)-N-[1-(4-Хлорфеніл)етил]-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

55

60

65

U A 7 5 4 1 2 C 2

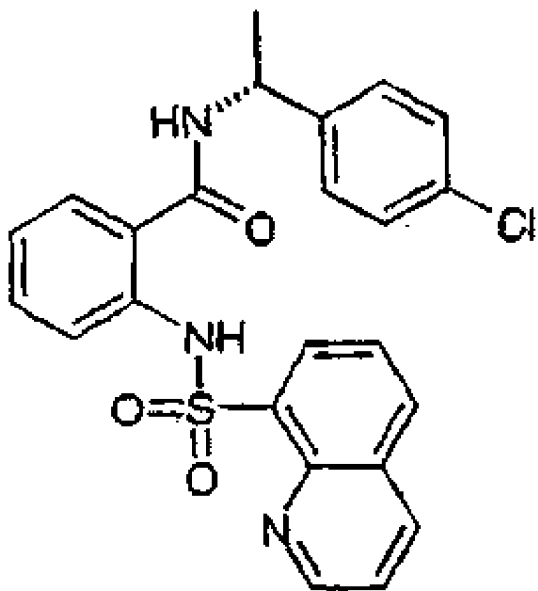
U A 7 5 4 1 2 C 2

5

10

15

20



25

R_f (MTB/DIP=1:1)=0,23; MS (ES): 466 (M+H)⁺.

Приклад 7

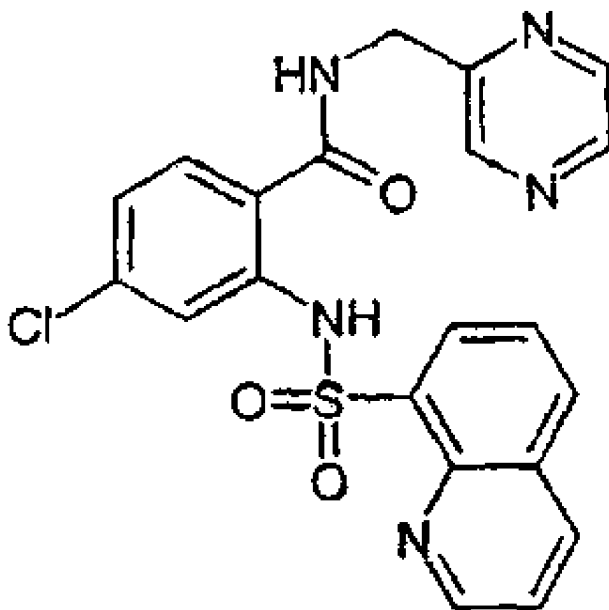
4-Хлор-N-піразин-2-ілметил-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

30

35

40

45



50

R_f (етилацетат)=0,10; MS (ES): 454 (M+H)⁺.

Приклад 8

N-(2-Бензілоксіетил)-5-фтор-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

55

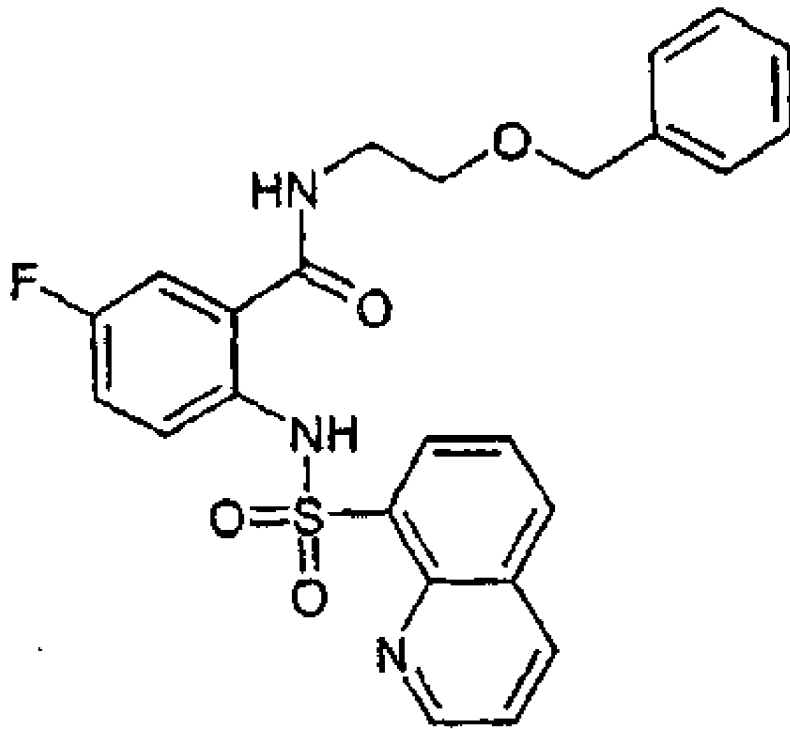
60

65

U A 7 5 4 1 2 C 2

U A 7 5 4 1 2 C 2

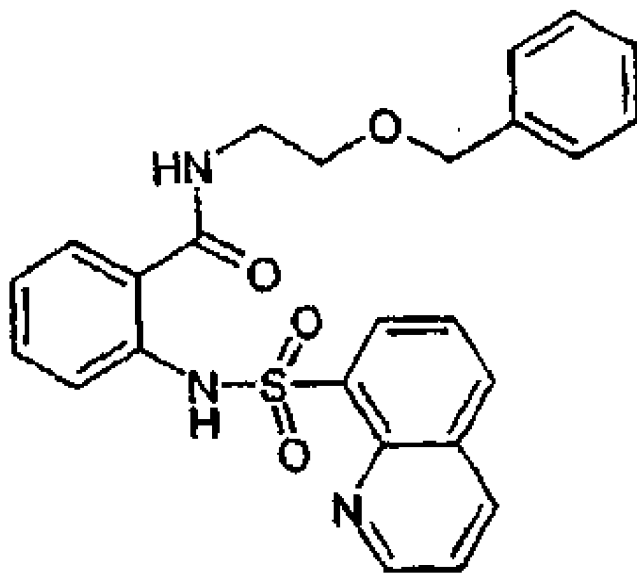
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



R_f (MTB/DIP=1:1)=0,24; MS (ES): 480 (M+H)⁺.

Приклад 9

N-(2-Бензилоксіетил)-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід



R_f (MTB)=0,36; MS (ES): 462 (M+H)⁺.

Приклад 10

N-(2-Бензилоксіетил)-5-метокси-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

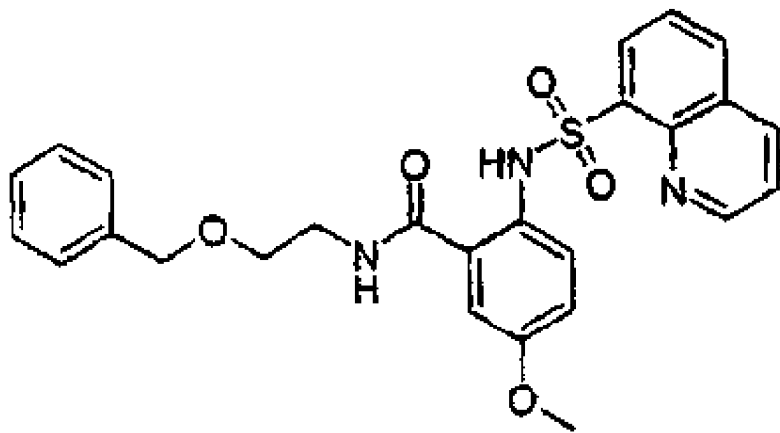
U A 7 5 4 1 2 C 2

U A 7 5 4 1 2 C 2

5

10

15



MS (ES): 492 (M+H)+.

20

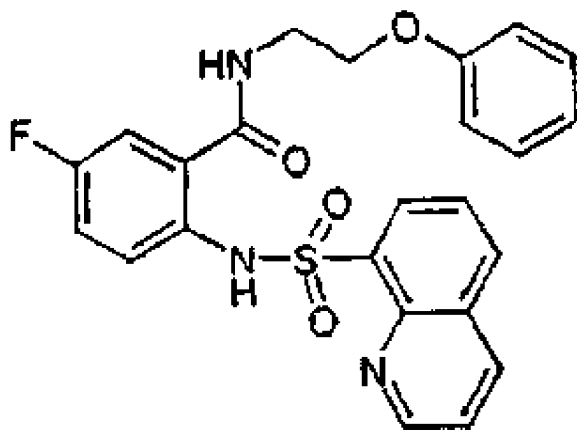
Приклад 11

5-фтор-N-(2-феноксіетил)-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

25

30

35

R_f (MTB/DIP=1:1)=0,29; MS (ES): 466 (M+H)+.

40

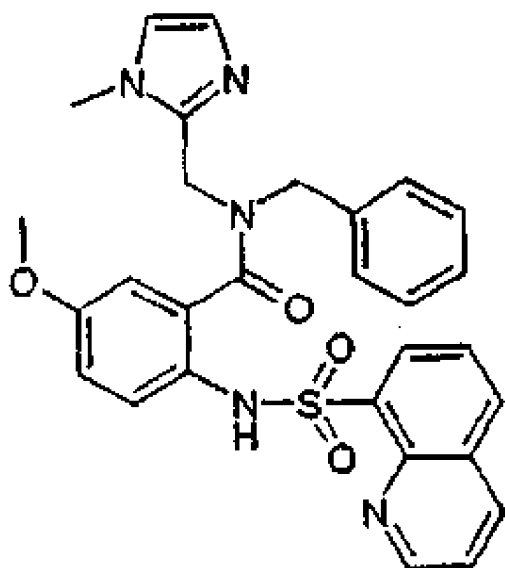
Приклад 12

N-Бензил-5-метокси-N-(1-метил-1H-імідазол-2-ілметил)-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

45

50

55



60

а) Бензил-(1-метил-1H-імідазол-2-ілметил)амін

19,4г (0,18моль) бензиламіну розчиняють в 200мл метанолу, змішують з 10г (0,09моль) 2-форміл-1-метилімідазолу, 11,4г (0,18моль) ціаноборгідриду натрію, а також 10,9г (0,18моль) крижаної оцтової кислоти і перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі. Розчин концентрують, обробляють етилацетатом і два рази промивають за допомогою розчину гідрокарбонату натрію. Органічну фазу сушать, концентрують і ще присутній бензиламін відганяють у високому вакуумі. Залишок розчиняють в суміші

65

діетилового ефіру і тетрагідрофурану в співвідношенні 1:1 і змішують з насиченим розчином HCl в діетиловому ефірі. Гідрохлорид, що випав в осад (20,5г), відфільтровують під вакуумом, промивають діетиловим ефіром і висушують у вакуумі.

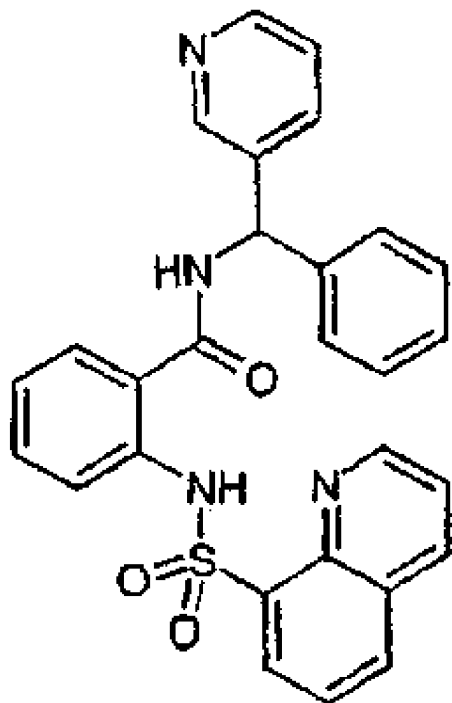
MS (ES): 202 (M+H)⁺.

b) N-Бензил-5-метокси-N-(1-метил-1H-імідазол-2-ілметил)-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід
66мг бензил-(1-метил-1H-імідазол-2-ілметил)аміну вводять у взаємодію згідно з описаною в 1с) методикою і одержують 78мг цільової сполуки у вигляді аморфної твердої речовини.

R_f (етилацетат)=0,09; MS (ES): 542 (M+H)⁺.

Приклад 13

N-(Фенілпіридин-3-ілметил)-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

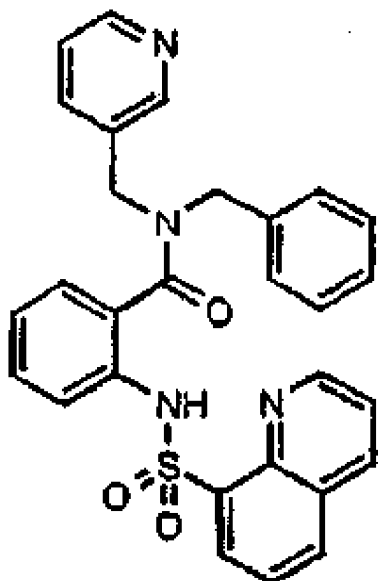


Аналогічно методиці прикладу 1, 120мг фенілпіридин-3-ілметиламіну [Synthesis, 593 (1976)] вводять у взаємодію з 450мг 2-(хінолін-8-сульфоніламіно) бензоїлхлориду і одержують: 130мг аморфної твердої речовини.

R_f (етилацетат)=0,29; MS (ES): 495 (M+H)⁺.

Приклад 14

N-Бензил-N-піридин-3-ілметил-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід



Аналогічно методиці прикладу 1, 99мг N-бензил-N-(3-піридилметил)аміну (попередник 3b) вводять у взаємодію з 87мг 2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензоїлхлориду і одержують 66мг аморфної твердої речовини білого кольору.

MS (ES): 509 (M+H)⁺.

Приклад 15

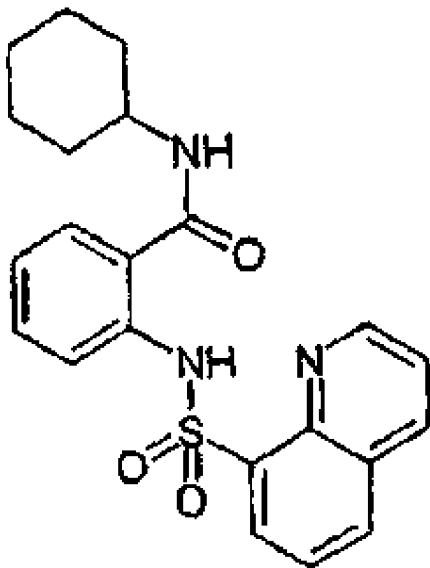
N-Циклогексил-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

5

10

15

20



25

Аналогічно методиці прикладу 1, 50мг циклогексиламіну вводять у взаємодію з 87мг 2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензоїлхлориду і одержують 59мг аморфної твердої речовини білого кольору.

MS (ES): 410 (M+H)⁺.

Цільові сполуки прикладів 16-44 синтезували аналогічно методиці прикладу 1.

Приклад 16

30

N-(1-Бензилпропіл)-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

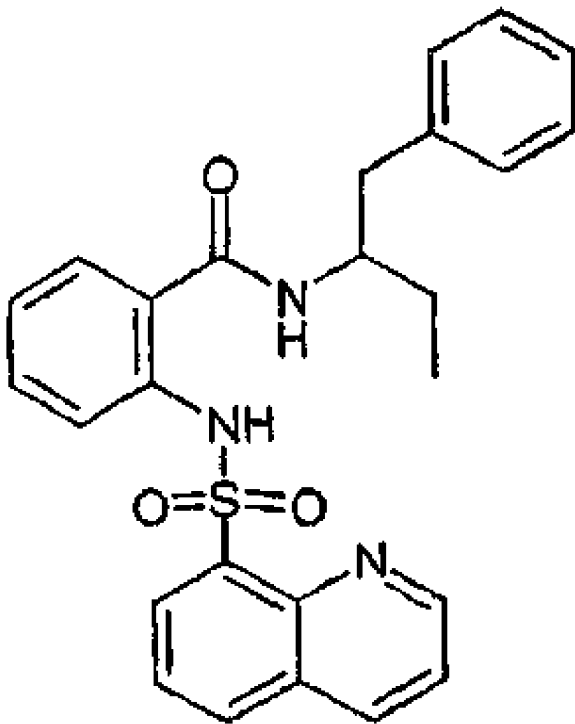
35

40

45

50

55



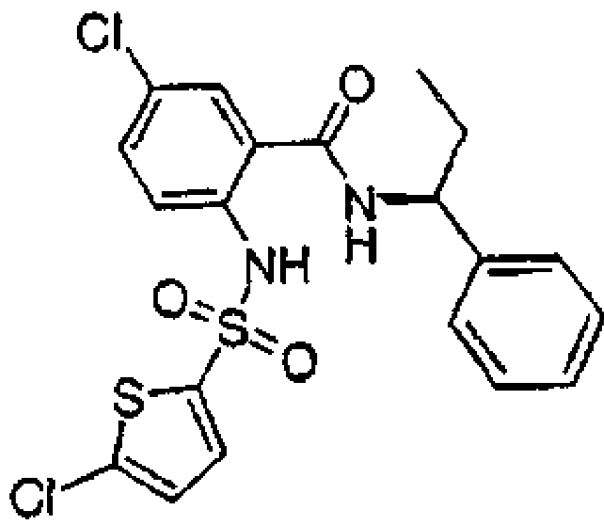
Цільову сполуку одержують з 2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензоїлхлориду (приклад 1b) і 1-бензил пропіл аміну (попередник 31).

MS (ES): 460 (M+H)⁺.

Приклад 17

(S)-5-Хлор-2-(5-хлортіофен-2-сульфоніламіно)-N-(1-фенілпропіл)бензамід

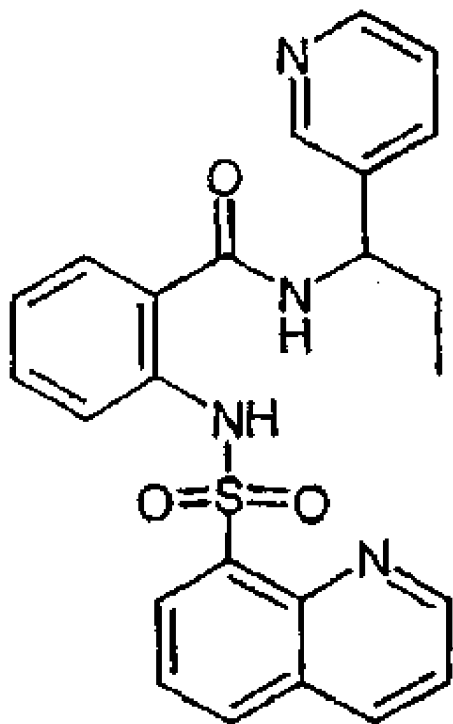
65



MS (ES): 469 (M+H)⁺.

Приклад 18

N-(1-Піридин-3-ілпропіл)-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід



50 Цільову сполуку одержують з 2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензоїлхлориду (приклад 1b) і 1-піридин-3-ілпропіламіну (попередник 3п).

MS (ES): 447 (M+H)⁺.

Приклад 19

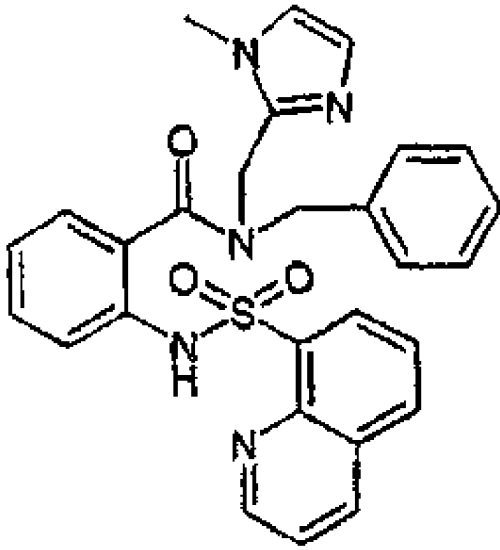
N-бензил-N-(1-метил-1H-імідазол-2-ілметил)-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

5

10

15

20



MS(ES): 512(M+H)⁺.

Приклад 20

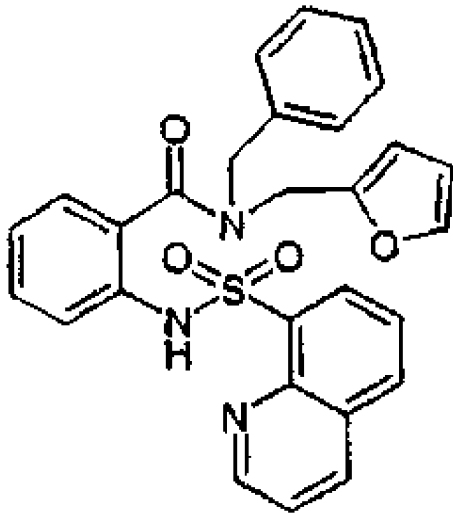
N-Бензил-N-фуран-2-ілметил-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

25

30

35

40



MS (ES): 498 (M+H)⁺.

Приклад 21

N-Циклопропіл-N-піридин-3-ілметил-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

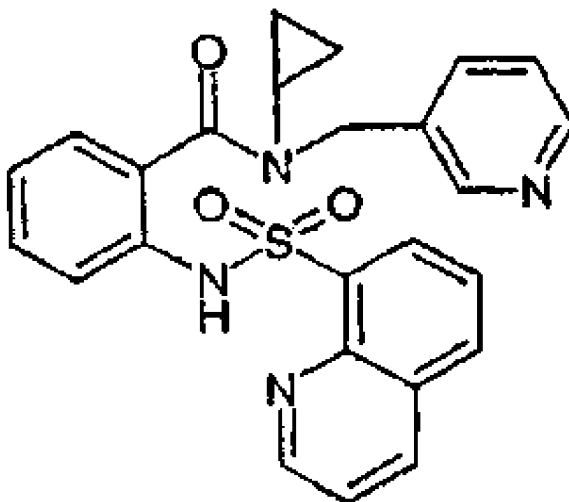
45

50

55

60

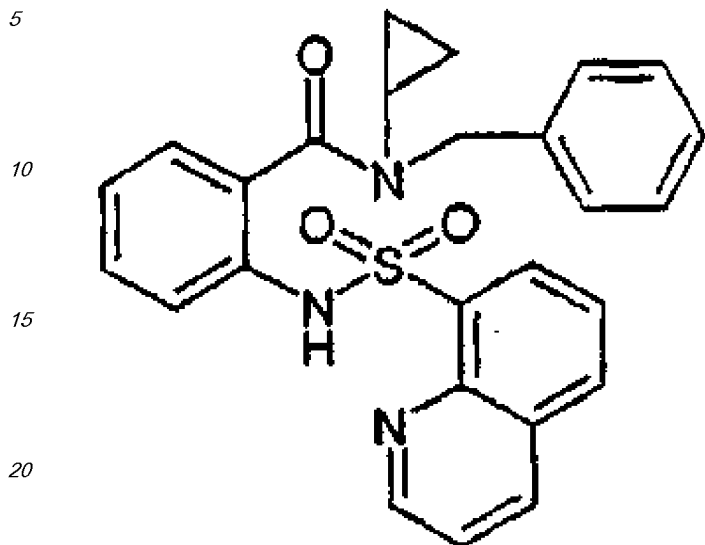
65



MS (ES): 459 (M+H)⁺.

Приклад 22

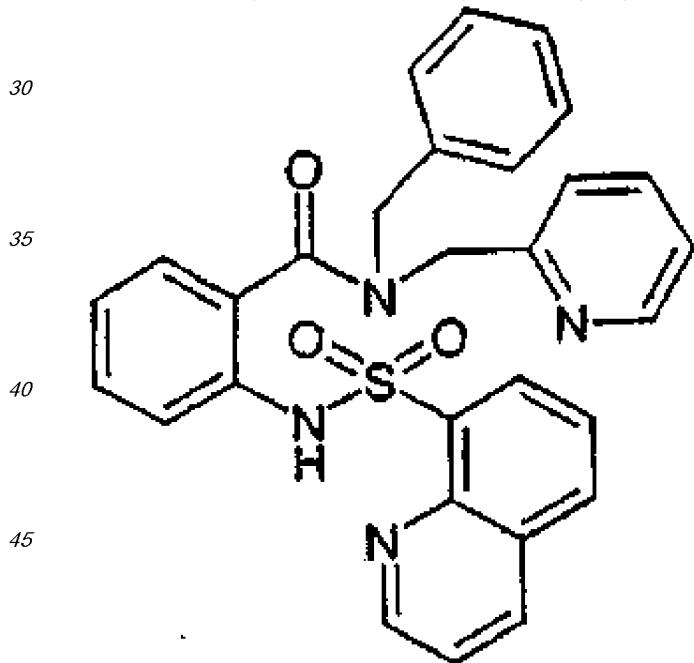
N-Бензил-N-циклопропіл-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід



MS (ES): 458 (M+H)⁺.

Приклад 23

N-Бензил-N-піридин-2-ілметил-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід



MS (ES): 509 (M+H)⁺.

Приклад 24

(R)-2-(Хінолін-8-сульфоніламіно)-N-(1-п-толілетил)бензамід

50

55

60

65

U A 7 5 4 1 2 C 2

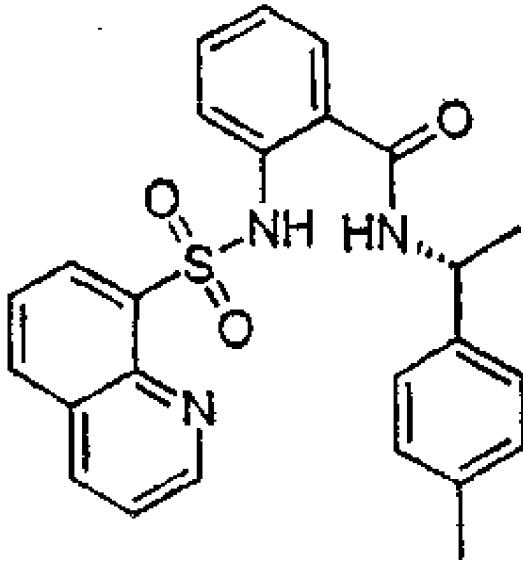
U A 7 5 4 1 2 C 2

5

10

15

20



MS (ES): 446 (M+H)⁺.

Приклад 25

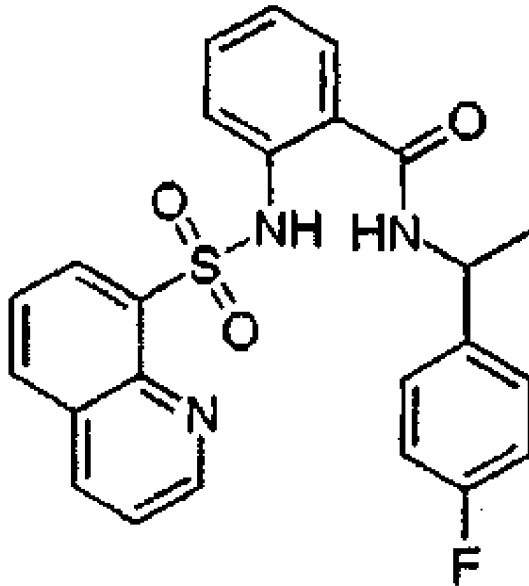
N-[1-(4-Фторфеніл)етил]-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

25

30

35

40



MS (ES): 450 (M+H)⁺.

Приклад 26

(R)-N-[1-(4-Метоксифеніл)етил]-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

45

50

55

60

65

U A 7 5 4 1 2 C 2

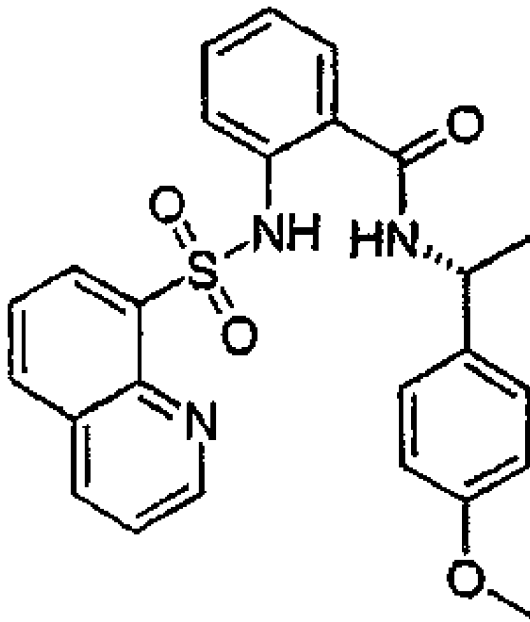
U A 7 5 4 1 2 C 2

5

10

15

20



MS (ES): 462 (M+H)⁺.

Приклад 27

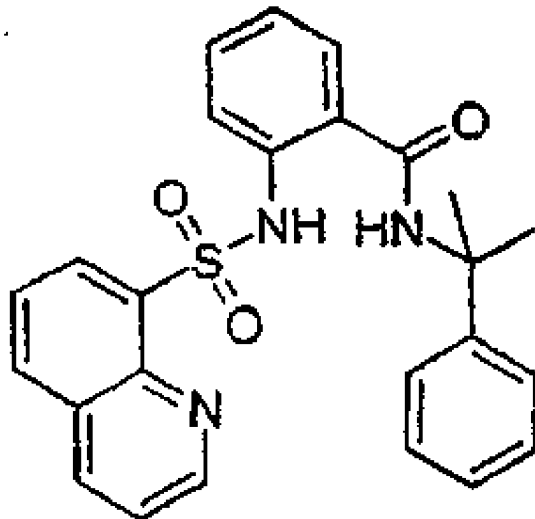
N-(1-Метил-1-фенілетил)-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

25

30

35

40



MS (ES): 446 (M+H)⁺.

Приклад 28

N-Індан-1-іл-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

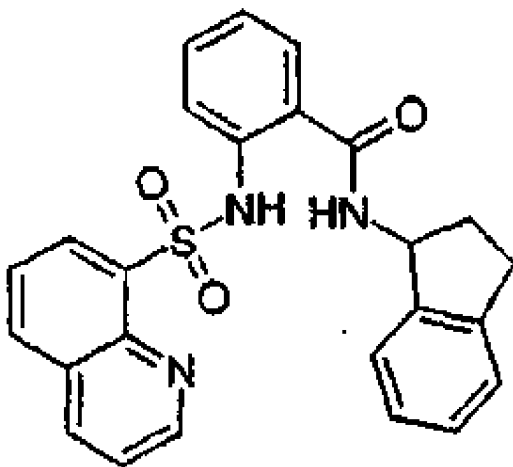
45

50

55

60

65



U A 7 5 4 1 2 C 2

U A 7 5 4 1 2 C 2

MS (ES): 444 (M+H)⁺.

Приклад 29

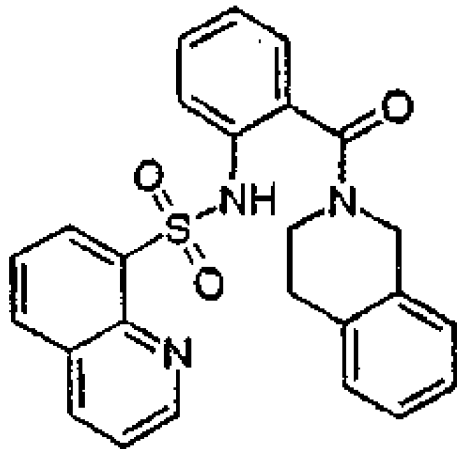
[2-(3,4-Дигідро-1H-ізохінолін-2-карбоніл)феніл]амід хінолін-8-сульфо кислоти

5

10

15

20



MS (ES): 444 (M+H)⁺.

Приклад 30

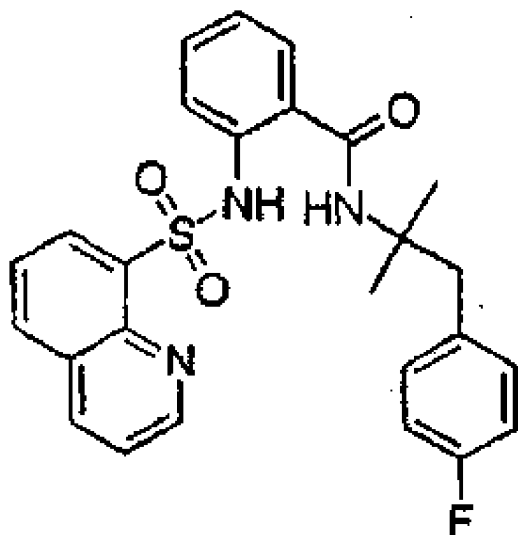
N-[2-(4-Фторфеніл)-1,1-диметилетил]-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

25

30

35

40



MS (ES): 478 (M+H)⁺.

Приклад 31

N-(1-Фенілбутил)-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

45

50

55

60

65

U A 7 5 4 1 2 C 2

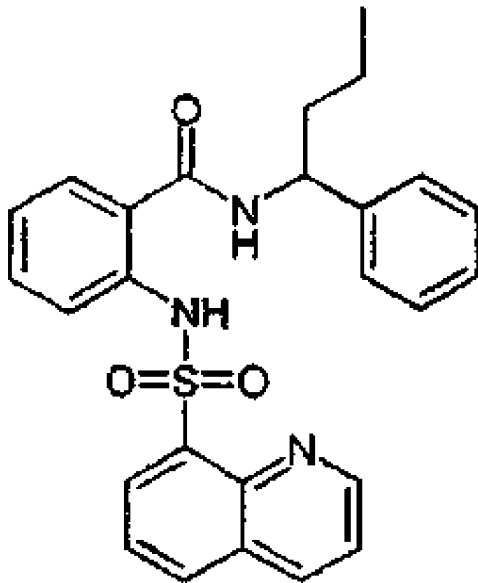
U A 7 5 4 1 2 C 2

5

10

15

20



MS (ES): 460 (M+H)⁺.

Приклад 32

25

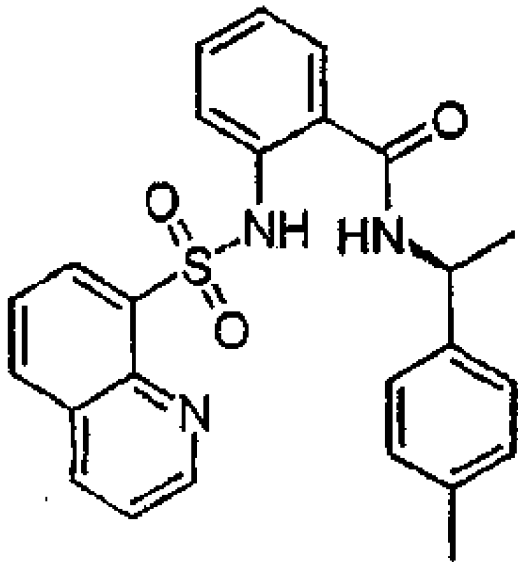
(S)-2-(Хінолін-8-сульфоніламіно)-N-(1-п-толілетил)бензамід

30

35

40

45



MS (ES): 446 (M+H)⁺.

Приклад 33

50

(S)-N-[1-(4-Метоксифеніл)етил]-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

55

60

65

U A 7 5 4 1 2 C 2

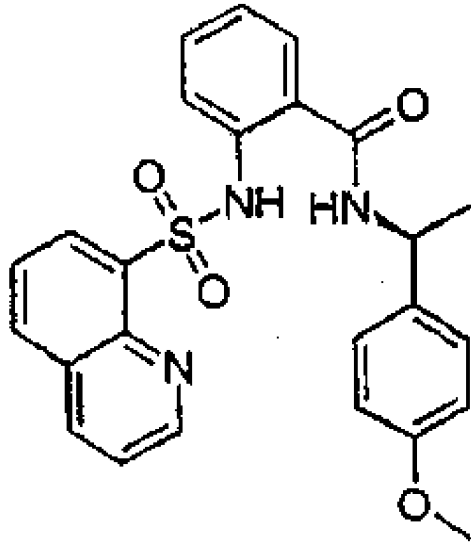
U A 7 5 4 1 2 C 2

5

10

15

20



MS (ES): 462 (M+H)⁺.

Приклад 34

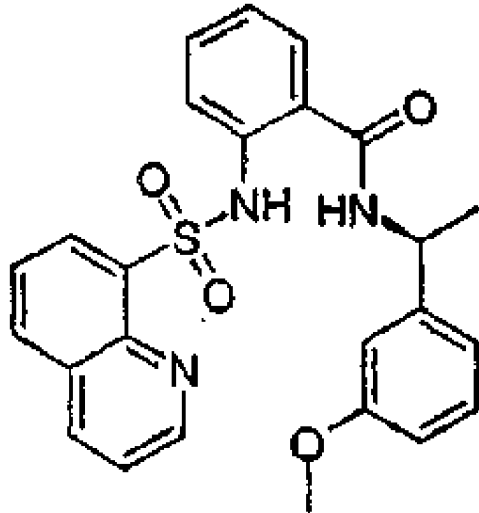
(S)-N-[1-(3-Метоксифеніл)етил]-2-(хинолін-8-сульфоніламіно)бензамід

25

30

35

40



MS (ES): 462 (M+H)⁺.

Приклад 35

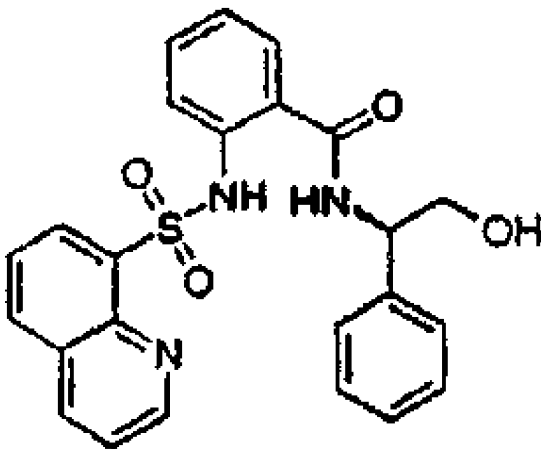
(R)-N-(2-Гідрокси-1-фенілетил)-2-(хинолін-8-сульфоніламіно)бензамід

45

50

55

60



MS (ES): 448 (M+H)⁺.

Приклад 36

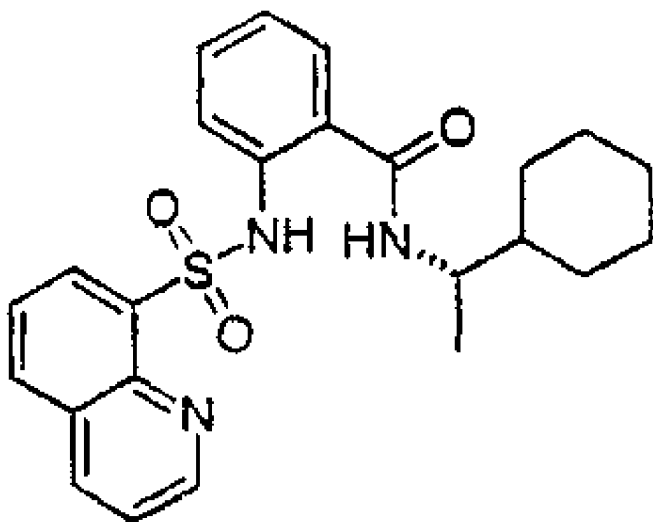
65

U A 7 5 4 1 2 C 2

U A 7 5 4 1 2 C 2

(S)-N-(1-(4-Циклогексилетил)-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

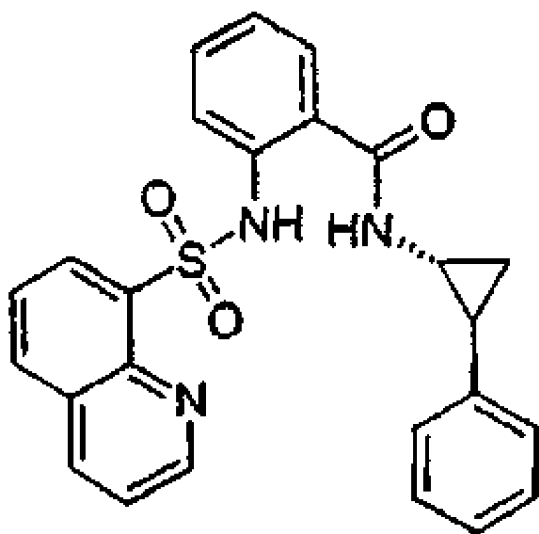
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



MS (ES): 438 (M+H)⁺.

Приклад 37

N-(2-Фенілциклопропіл)-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід



MS (ES): 444 (M+H)⁺.

Приклад 38

N-[1-(2-Фторфеніл)пропіл]-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

U A 7 5 4 1 2 C 2

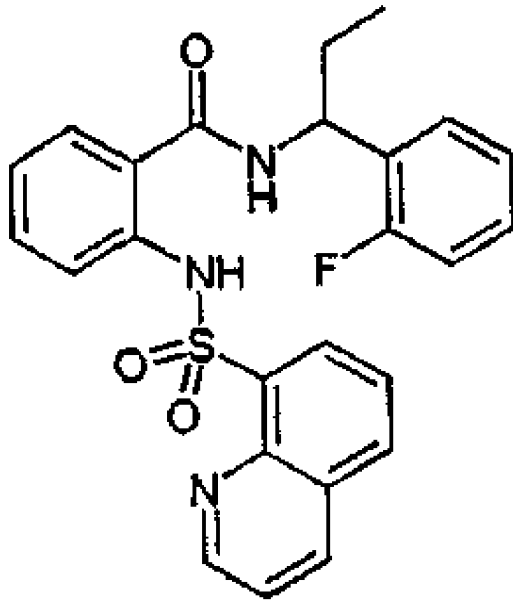
U A 7 5 4 1 2 C 2

5

10

15

20



MS (ES): 464 (M+H)⁺.

Приклад 39

N-(2-Метокси-1-фенілетил)-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

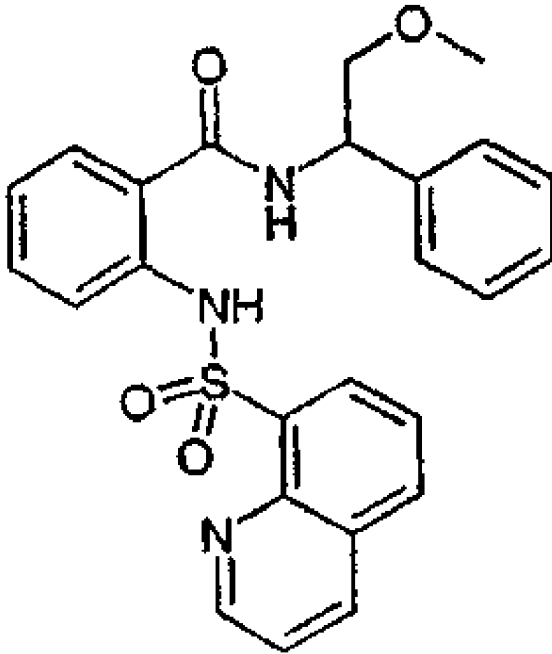
25

30

35

40

45



MS (ES): 462 (M+H)⁺.

Приклад 40

N-[1-(4-Хлорфеніл)пропіл]-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

50

55

60

65

U A

7 5 4 1 2

C 2

C 2

7 5 4 1 2

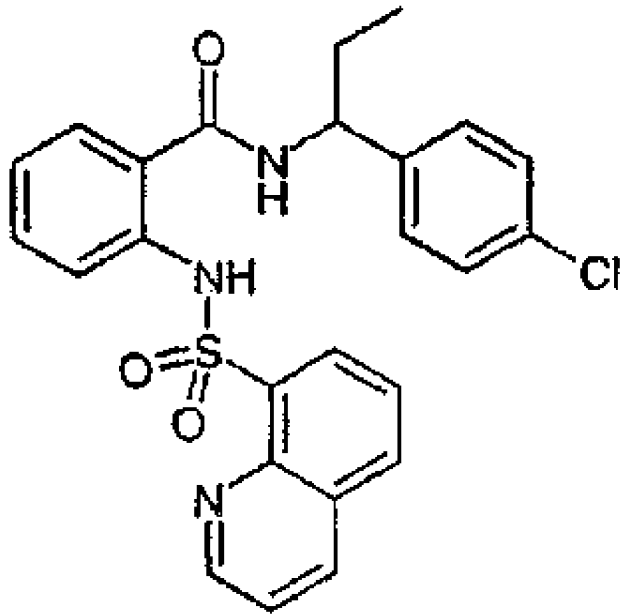
U A

5

10

15

20



25

⌞

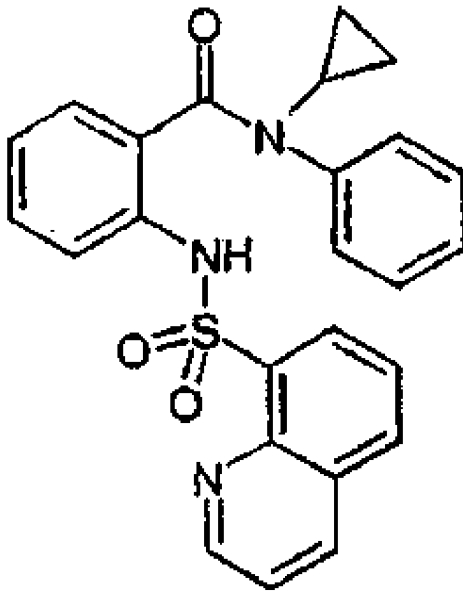
MS(ES):480(M+H)
 Приклад 41
 N-Циклопропіл-N-феніл-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

30

35

40

45



50

MS (ES): 444 (M+H)⁺.
 Приклад 42
 N-(2-Ізопропіл-5-метилциклогексил)-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

55

60

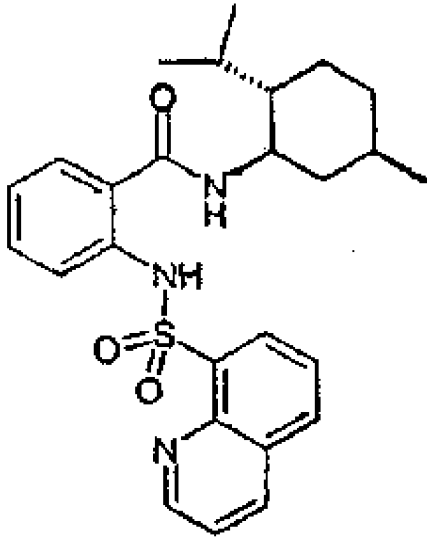
65

U A 7 5 4 1 2

C 2

U A 7 5 4 1 2 C 2

5



10

15

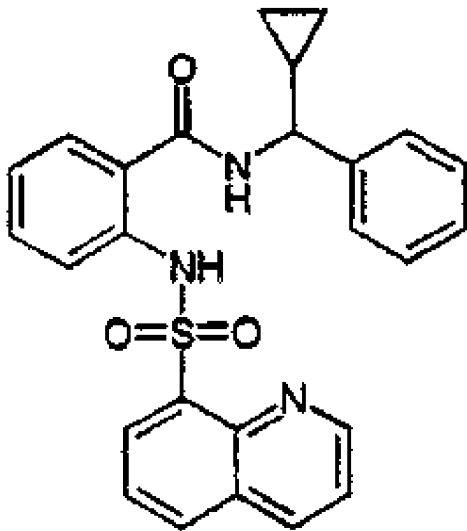
20

MS (ES): 466 (M+H)⁺.

Приклад 43

N-(Циклопропілфенілметил)-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

25



30

35

40

MS (ES): 458 (M+H)⁺.

Приклад 44

N-[1-(4-Фторфеніл)пропіл]-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

45

50

55

60

65

U A 7 5 4 1 2 C 2

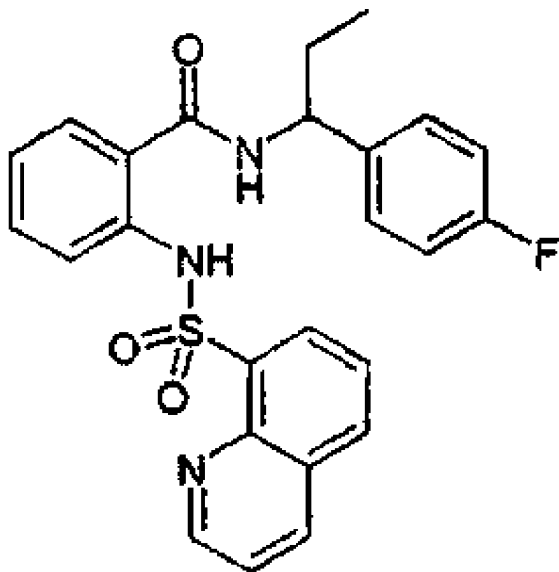
U A 7 5 4 1 2 C 2

5

10

15

20



MS (ES): 464 (M+H)⁺.

25 Цільові сполуки прикладів 45-51 одержували з (S)-2-аміно-N-(1-фенілпропіл)бензаміду (попередник 4b) згідно із загальною методикою 7:

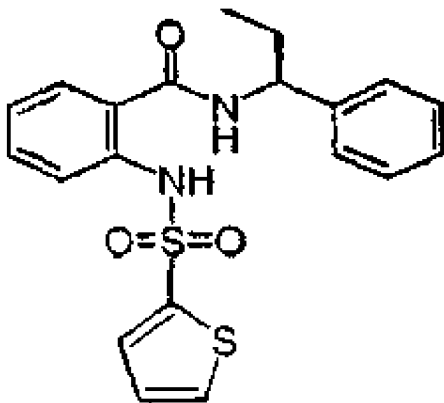
Приклад 45

(S)-N-(1-Фенілпропіл)-2-(тіофен-2-сульфоніламіно)бензамід

30

35

40



45

MS(ES):401(M+H)⁺.

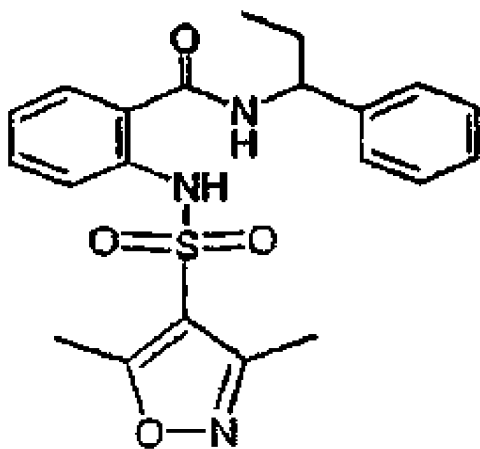
Приклад 46

2-(3,5-Диметилізоксазол-4-сульфоніламіно)-N-(1-фенілпропіл)бензамід

50

55

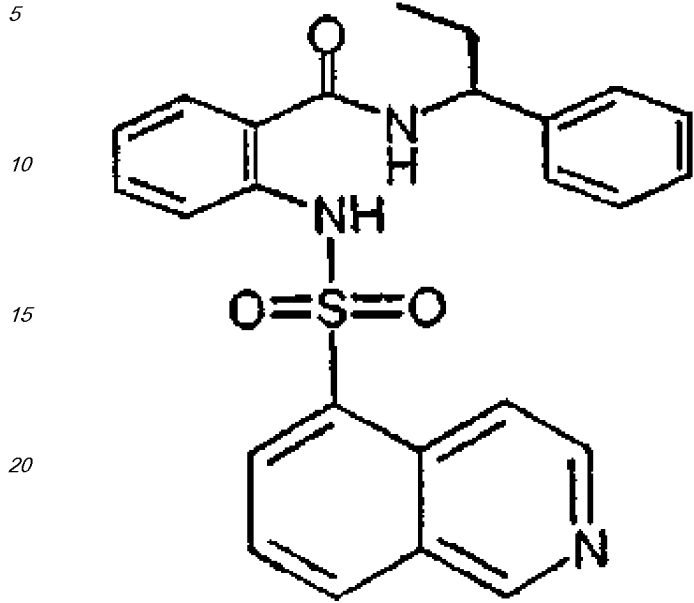
60



65

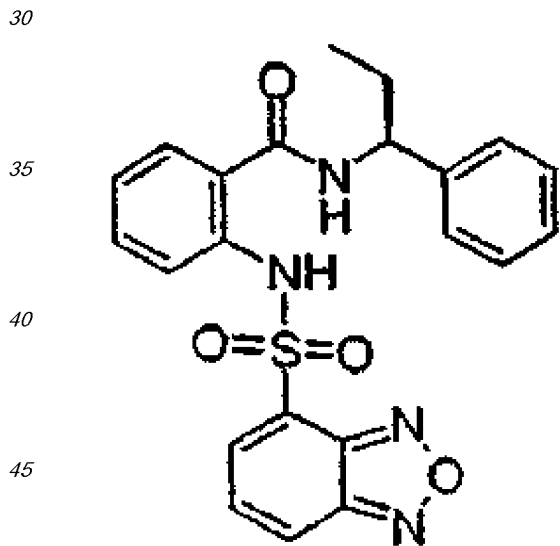
MS(ES):414(M+H)⁺.

Приклад 47
(S)-2-(Ізохінолін-5-сульфоніламіно)-N-(1-фенілпропіл)бензамід



MS (ES): 446 (M+H)⁺.

Приклад 48
2-(Бензо[1,2,5]оксадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(1-фенілпропіл)бензамід



MS (ES): 437 (M+H)⁺.

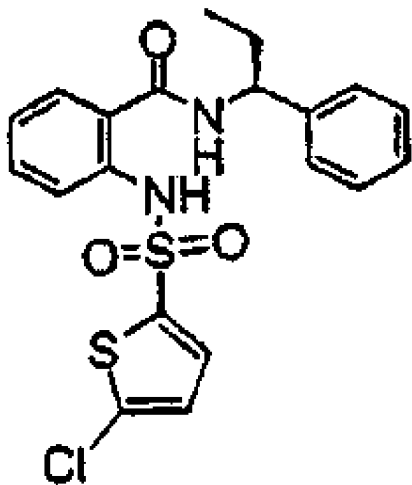
Приклад 49
2-(5-Хлортіофен-2-сульфоніламіно)-N-(1-фенілпропіл)бензамід

55

60

65

5



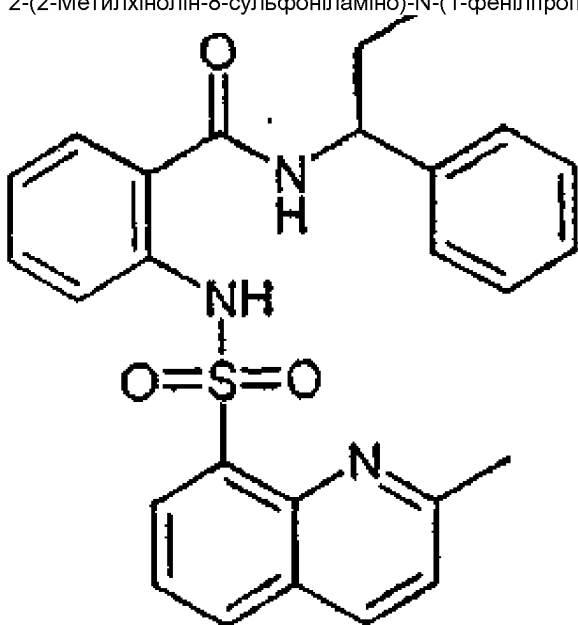
10

15

20

MS (ES): 435 (M+H)⁺.
 Приклад 50
 2-(2-Метилхінолін-8-сульфоніламіно)-N-(1-фенілпропіл)бензамід

25



30

35

40

45

MS (ES): 460 (M+H)⁺.
 Приклад 51
 (S)-2-(4-Хлорхінолін-8-сульфоніламіно)-N-(1-фенілпропіл)бензамід

50

55

60

65

U A 7 5 4 1 2 C 2

U A 7 5 4 1 2 C 2

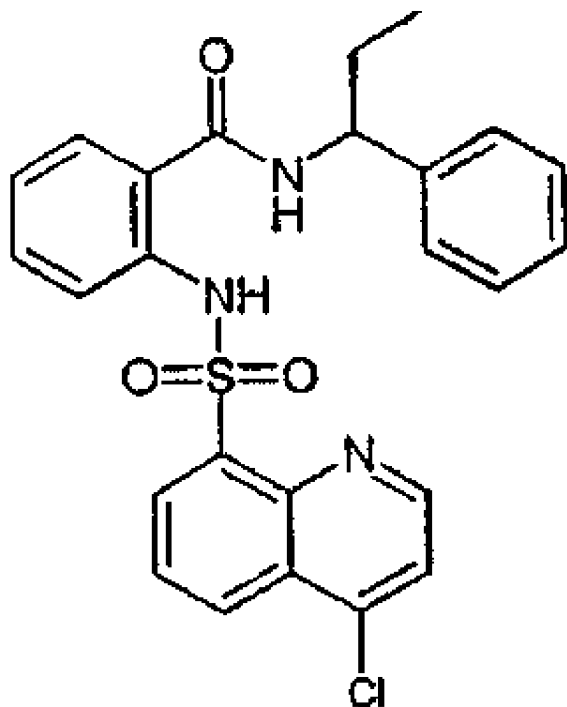
5

10

15

20

25



MS (ES): 480 (M+H)⁺.

Приклад 52

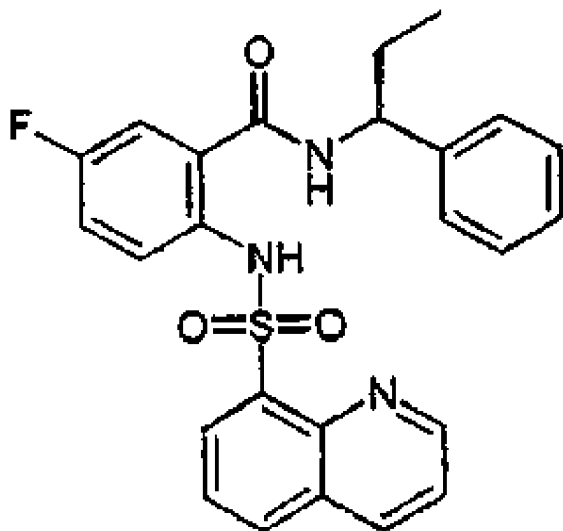
(S)-5-Фтор-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)-N-(1-фенілпропіл)бензамід

30

35

40

45



50

а) 5-Фтор-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензойна кислота

Реакційну суміш з 10,0г (64ммоль) 5-фтор-2-амінобензойної кислоти, 16,3г (193ммоль) гідрокарбонату натрію і 16,3г 8-хінолінсульфонілхлориду в 325мл води і 325мл етилацетату перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Водну фазу відділяють і екстрагують 1 раз за допомогою 50мл етилацетату. Потім водну фазу підкисляють концентрованою соляною кислотою і перемішують протягом 2 годин. Осад, що випав, відфільтровують під вакуумом, висушують у вакуумі і одержують 19,5г 5-фтор-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензойної кислоти.

55

б) 5-Фтор-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)-N-(1-фенілпропіл)бензамід

з 5,5г (15,9ммоль) 5-фтор-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензойної кислоти і 2,3г (16,7ммоль) (S)-фенілпропіламіну, згідно із загальною методикою 6, одержують 5,7г цільової сполуки.

60

Т.пл.: 163°C; MS (ES): 464 (M+H)⁺.

Натрієва сіль (S)-5-фтор-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)-N-(1-фенілпропіл)бензаміду

До розчину 5г сполуки прикладу 52 в 120мл етилацетату додають 2мл 30%-ного розчину метил ату натрію. Натрієву сіль, що випала в осад, відфільтровують під вакуумом і перекристалізують з 25мл етанолу і одержують 3,3г цільової сполуки.

65

Цільові сполуки прикладів 53-58 одержували з відповідних попередників 1 і (S)-фенілпропіламіну згідно із

загальною методикою 6:

Приклад 53

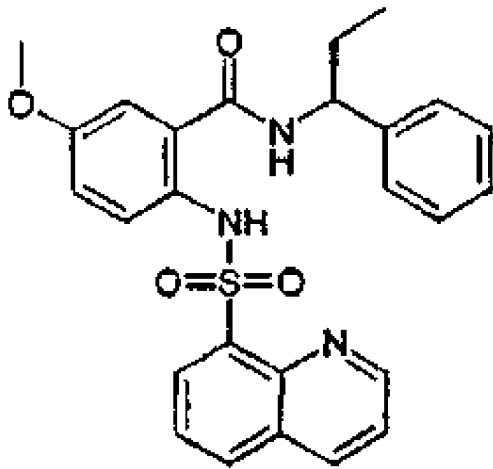
(S)-5-Метокси-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)-N-(1-фенілпропіл)бензамід

5

10

15

20



MS (ES): 476 (M+H)⁺.

Приклад 54

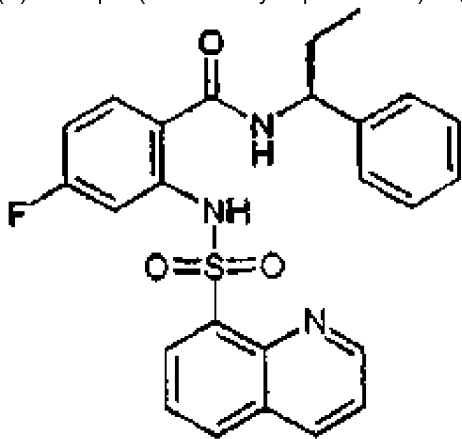
(S)-4-Фтор-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)-N-(1-фенілпропіл)бензамід

25

30

35

40



MS (ES): 464 (M+H)⁺.

Приклад 55

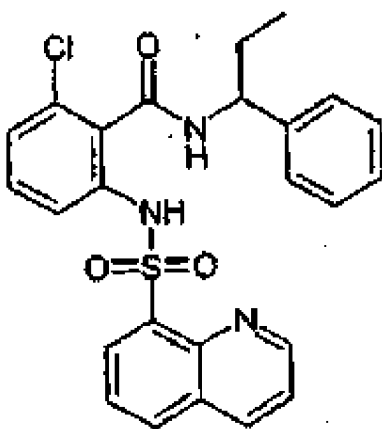
(S)-6-Хлор-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)-N-(1-фенілпропіл)бензамід

45

50

55

60



MS (ES): 480 (M+H)⁺.

Приклад 56

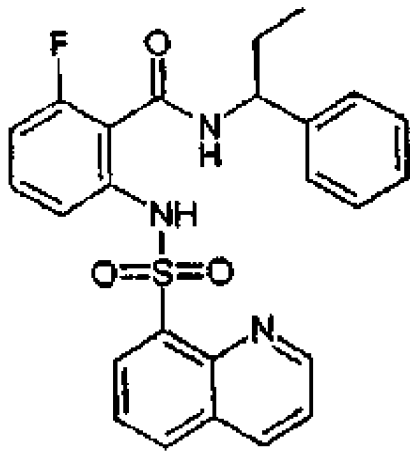
(S)-6-Фтор-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)-N-(1-фенілпропіл)бензамід

65

U A 7 5 4 1 2 C 2

U A 7 5 4 1 2 C 2

5



10

15

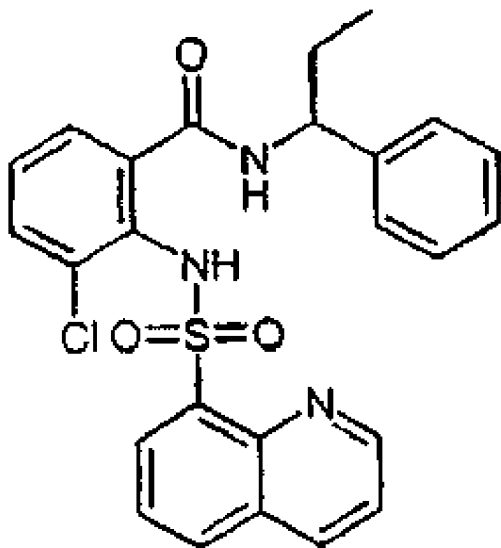
MS (ES): 464 (M+H)⁺.

20

Приклад 57

(S)-3-Хлор-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)-N-(1-фенілпропіл)бензамід

25



30

35

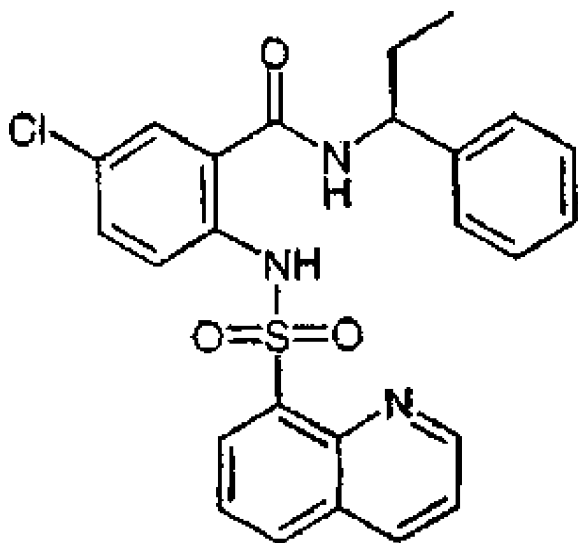
40

MS (ES): 480 (M+H)⁺.

Приклад 58

(S)-5-Хлор-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)-N-(1-фенілпропіл)бензамід

45



50

55

60

65

MS (ES): 480 (M+H)⁺.

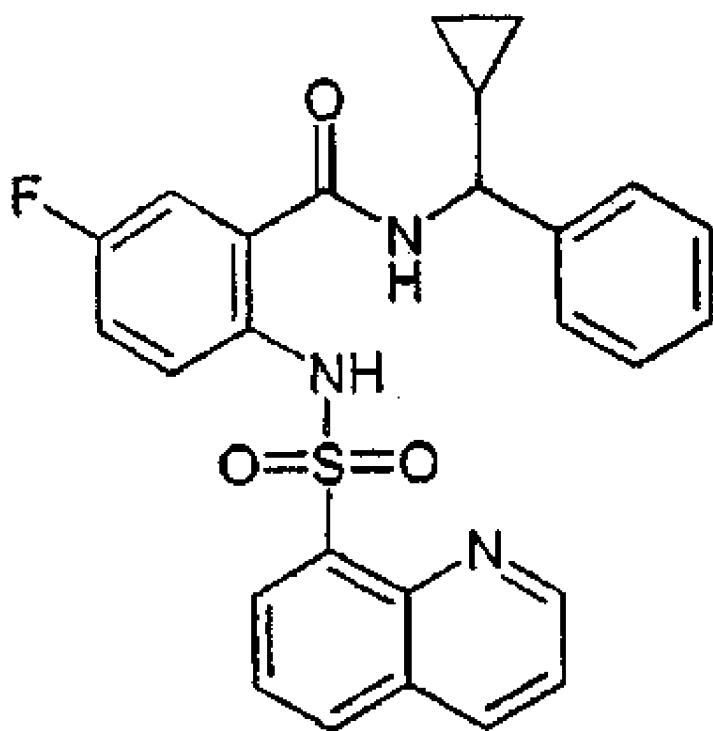
U A 7 5 4 1 2 C 2

U A 7 5 4 1 2 C 2

Цільові сполуки прикладів 59-60 одержували з відповідних попередників 1 і α -циклопропілбензиламіну (попередник 3o) згідно із загальною методикою 6:

Приклад 59

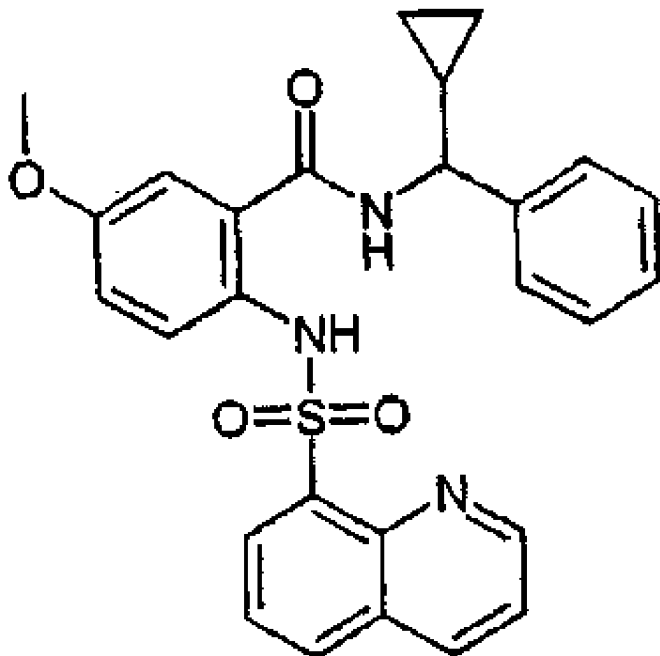
N-(Циклопропілфенілметил)-5-фтор-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід



MS (ES): 476 (M+H)⁺.

Приклад 60

N-(Циклопропілфенілметил)-5-метокси-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід



MS (ES): 488 (M+H)⁺.

Приклад 61

(R)-5-Фтор-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)-N-(1-фенілпропіл)бензамід

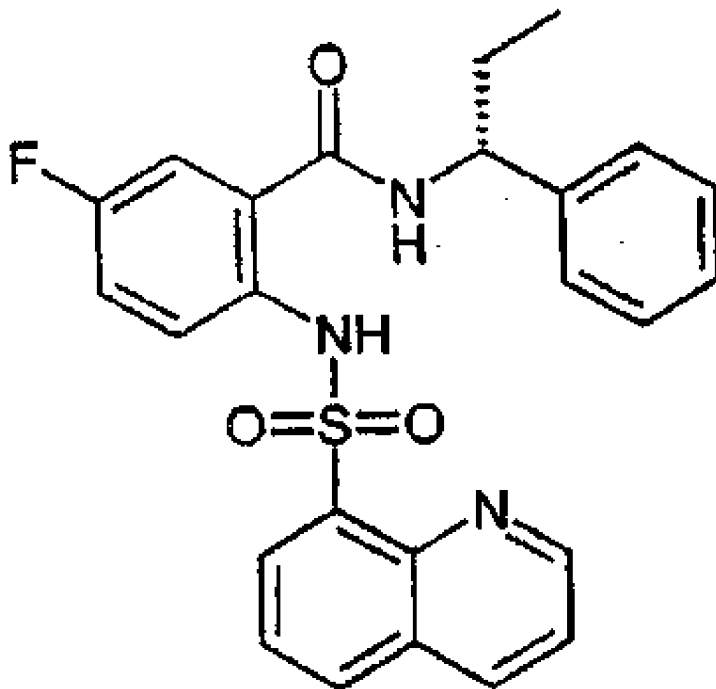
5

10

15

20

25



Цільову сполуку одержували аналогічно прикладу 52 з (R)-фенілпропіламіну.

MS (ES): 464 (M+H)⁺.

Цільові сполуки прикладів 62-63 одержували з відповідних попередників 1 і 1-
30 1-(5-метилфуран-2-іл)пропіламіну (попередник 3r) згідно із загальною методикою 5:

Приклад 62

N-[1-(5-Метилфуран-2-іл)пропіл]-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

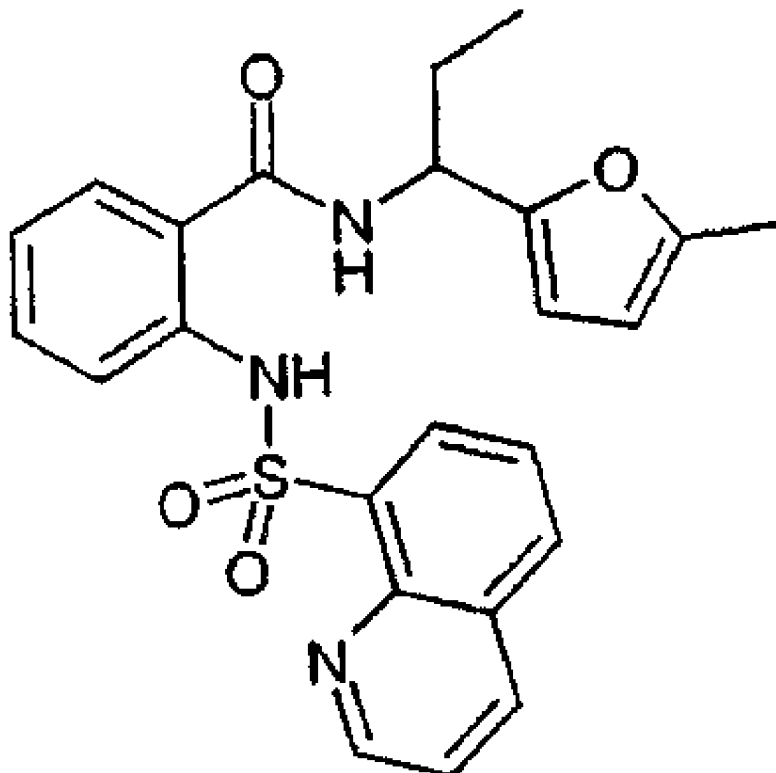
35

40

45

50

55



60

MS (ES): 450 (M+H)⁺.

Приклад 63

5-Фтор-N-[1-(5-метилфуран-2-іл)пропіл]-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

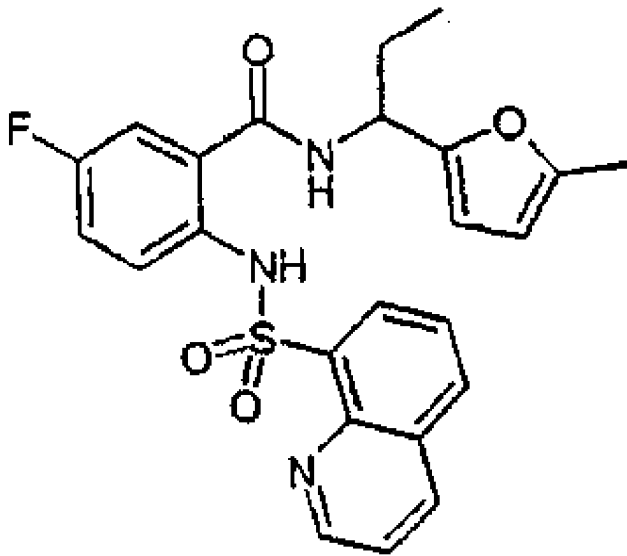
65

5

10

15

20



MS (ES): 468 (M+H)⁺.

25

Цільові сполуки прикладів 64-66 одержували з відповідних попередників 1 і 1-фенілпроп-2-ініламіну (попередник 3s) згідно із загальною методикою 5:

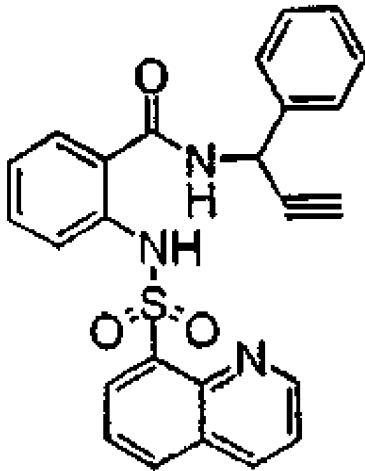
Приклад 64

N-(1-Фенілпроп-2-ініл)-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

30

35

40



45

MS (ES): 442 (M+H)⁺.

Приклад 65

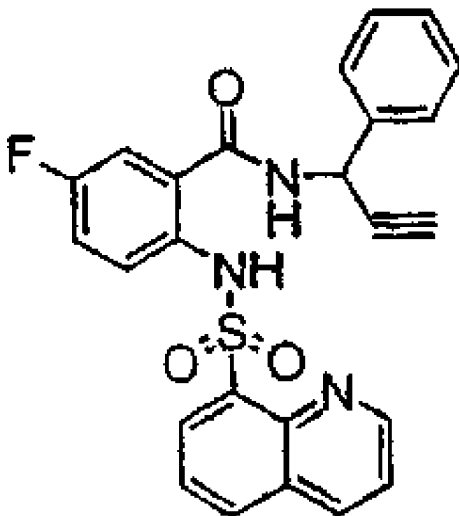
5-фтор-N-(1-фенілпроп-2-ініл)-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід

50

55

60

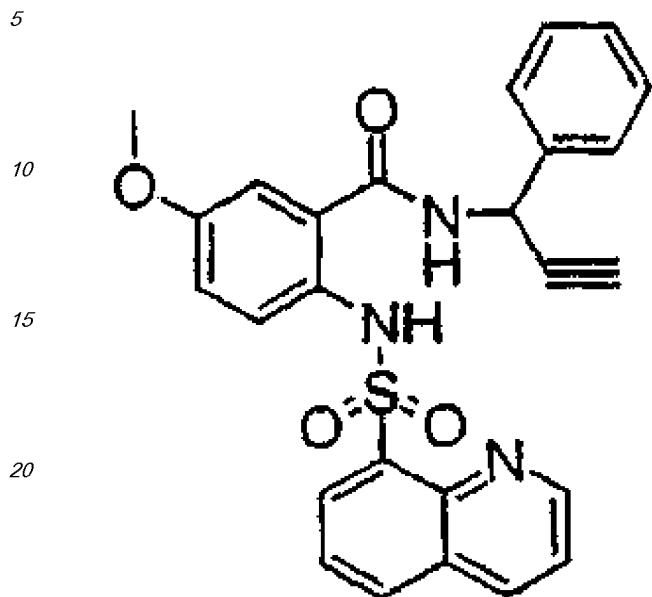
65



MS (ES): 460 (M+H)⁺.

Приклад 66

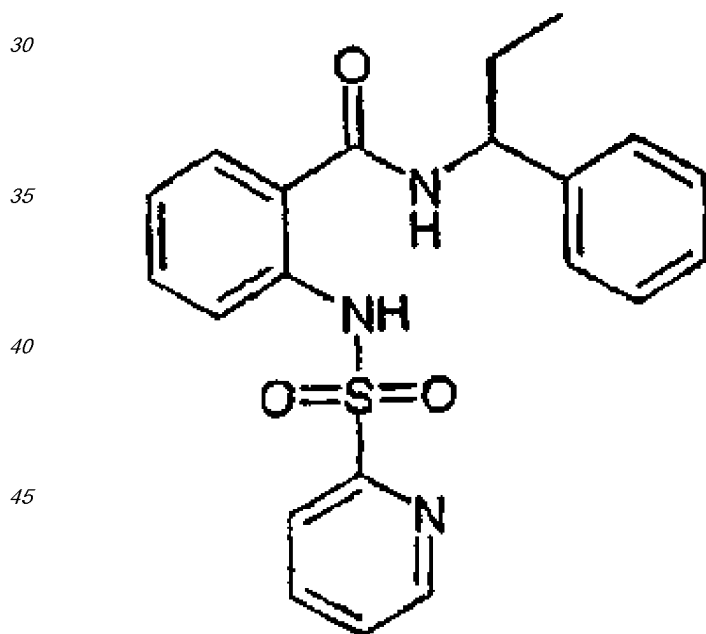
5-Метокси-N-(1-фенілпроп-2-ініл)-2-(хінолін-8-сульфоніламіно)бензамід



MS (ES): 472 (M+H)⁺.

Приклад 67

N-(1-Фенілпропіл)-2-(піридин-2-сульфоніламіно)бензамід



а) Хлорангідрид піридин-2-сульфокислоти [аналогічно J. Org. Chem. 54, 2, 389-393 (1989)]

60,4ммоль 2-меркаптопіридину розчиняють в 100мл 20%-ної соляної кислоти і охолоджують до температури 2-5°C. Потім через розчин протягом 30 хвилин пропускають газоподібний хлор так, що температура не перевищує 5°C. Потім додають подальші 50мл води. Водну фазу екстрагують 3 рази по 100мл діетилового ефіру, промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Вихід: 4,52г (42%).

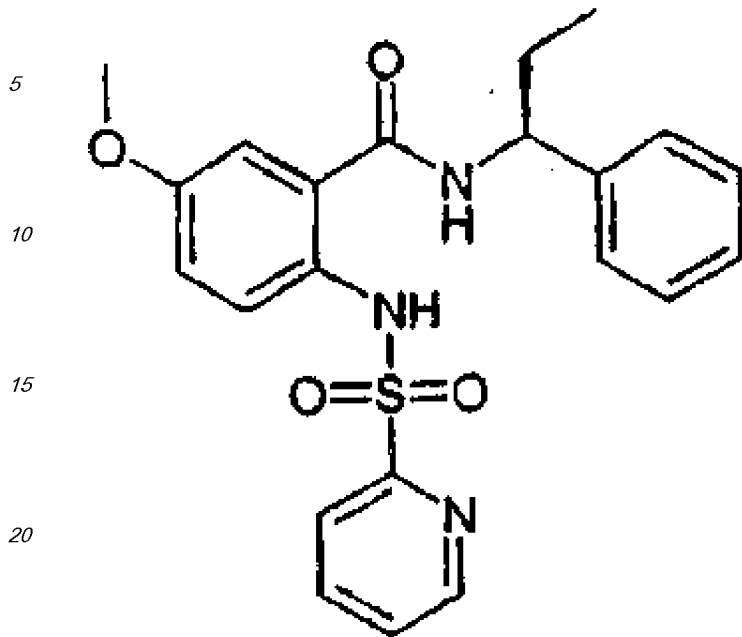
б) Згідно із загальною методикою 7, з 100мг (S)-2-аміно-N-(1-фенілпропіл)бензаміду і 70мг хлорангідриду піридин-2-сульфокислоти одержують 11мг N-(1-фенілпропіл)-2-(піридин-2-сульфоніламіно)бензаміду у вигляді твердої речовини білого кольору.

MS (ES): 396 (M+H)⁺.

Приклад 68

5-Метокси-N-(1-фенілпропіл)-2-(піридин-2-сульфоніламіно)бензамід

65

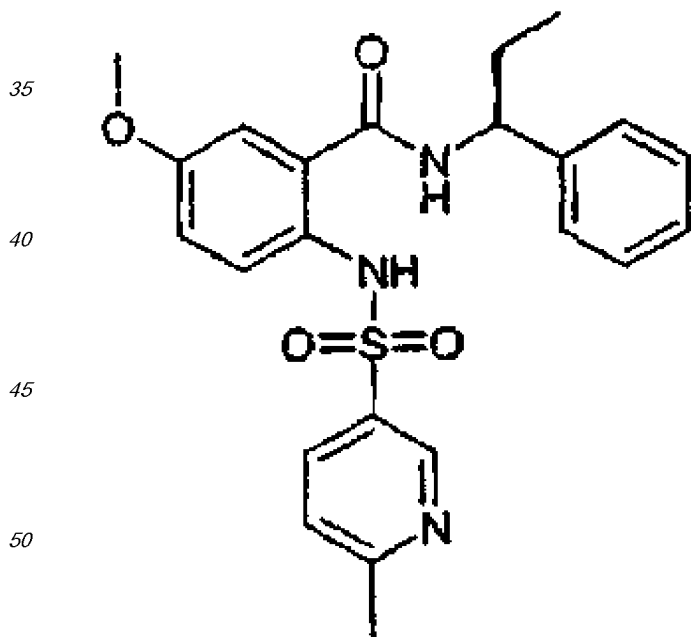


25 Згідно із загальною методикою 7, з 100мг (S)-2-аміно-5-метокси-N-(1-фенілпропіл)бензаміду і 62мг хлорангідриду піридин-2-сульфоїкислоти одержують 30мг цільової сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

MS (ES): 426 (M+H)⁺.

Приклад 69

30 5-Метокси-2-(6-метилпіридин-3-сульфоніламіно)-N-(1-фенілпропіл)бензамід



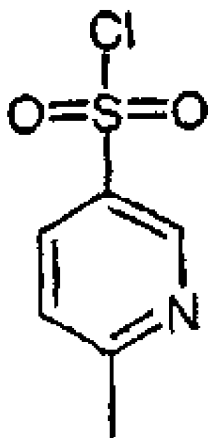
55 а) 6-Метилпіридин-3-сульфоїкислота [аналогічно J. Amer. Chem. Soc, 65, 2233-2236(1943)]

До 0,408моль олеуму (20% вільного триоксиду сірки) при охолодженні льодом протягом 10 хвилин по краплях додають 0,1моль 2-піколіну. Потім додають 0,843ммоль сульфату ртуті і перемішують протягом 24 годин при температурі 230°C. Після цього сірчану кислоту відганяють у вакуумі. При доданні 200мл ацетонітрилу продукт осаджується. Його відфільтровують під вакуумом, додатково промивають невеликою кількістю ацетонітрилу і висушують при температурі 100°C. Вихід: 8,16г (48%).

60 б) Хлорангідрид 6-метилпіридин-3-сульфоїкислоти [аналогічно J. Org. Chem., 54,2,389-393(1989)]

65

5
10
15



20
25
30

Суміш з 47,1ммоль 6-метилпіридин-3-сульфоїкислоти і 56,5ммоль пентахлориду фосфору суспендують в 80мл оксихлориду фосфору і перемішують протягом 24 годин при температурі 120°C. Розчин концентрують у вакуумі і при охолодженні обережно додають воду. Водну фазу потім екстрагують 3 рази по 100мл діетилового ефіру, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Вихід: 0,6г (7%).

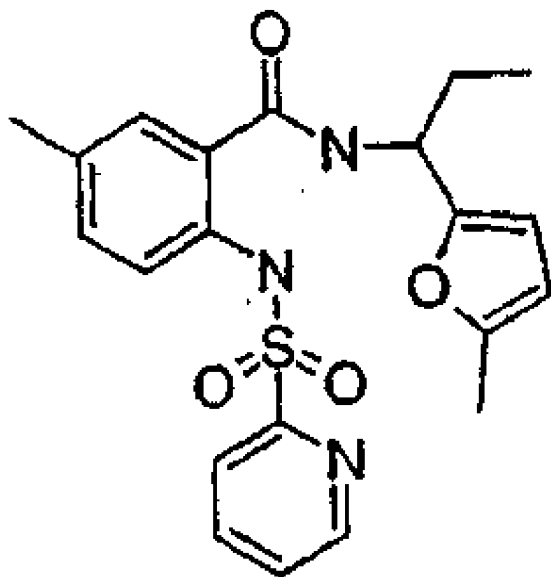
с) Згідно із загальною методикою 7, з 445мг (S)-2-аміно-5-метокси-N-(1-фенілпропіл)бензаміду і 300мг хлорангідриду 6-метилпіридин-3-сульфоїкислоти одержують 67мг 5-метокси-2-(6-метилпіридин-3-сульфоніламіно)-N-(1-фенілпропіл)бензаміду у вигляді твердої речовини білого кольору.

MS (ES): 440 (M+H)⁺.

Приклад 70

5-Метил-N-[1-(5-метилфуран-2-іл)пропіл]-2-(піридин-2-сульфоніламіно)бензамід

35
40
45
50



55
60
65

а) 5-Метил-N-[1-(5-метилфуран-2-іл)пропіл]-2-нітробензамід
2г (10ммоль) хлорангідриду 2-нітро-5-метилбензойної кислоти і 1,39г (10ммоль) 1-(5-метилфуран-2-іл)пропіламіну (=попередник 3г) разом з 1,3мл DIPEA в 20мл дихлорметану вводять у взаємодію при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш розбавляють дихлорметаном, промивають, сушать над сульфатом натрію і очищають шляхом хроматографії на силікагелі. Одержують 1,14г (3,8ммоль) твердої речовини ясно-жовтого кольору.

б) 2-Аміно-5-метил-N-[1-(5-метилфуран-2-іл)пропіл]бензамід
1,14г (3,8ммоль) 5-метил-N-[1-(5-метилфуран-2-іл)пропіл]-2-нітробензаміду (див. а) розчиняють в 20мл метанолу, гідрують при використанні 1г 10%-ного паладію-на-вугіллі при кімнатній температурі і нормальному тиску. Після фільтрації і концентрування одержують 0,9г (3,3ммоль) твердої речовини.

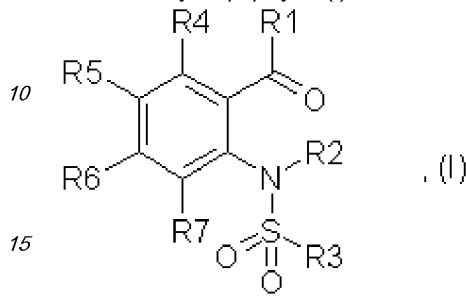
с) 5-Метил-N-[1-(5-метилфуран-2-іл)пропіл]-2-(піридин-2-сульфоніламіно) бензамід
100мг (0,37ммоль) 2-Аміно-5-метил-N-[1-(5-метилфуран-2-іл)пропіл] бензаміду (див. б) і 117мг (0,66ммоль) 2-піридинсульфонілхлорид гідрохлориду розчиняють в 1мл піридину і залишають взаємодіяти протягом 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують і за допомогою препаративної ВЕРХ виділяють, після сушіння виморожуванням, сполуку прикладу 70 в кількості 61мг (0,12ммоль) у вигляді трифторацетату.

Аналогічно до вищеписаних прикладів одержують також наступні сполуки:

Формула винаходу

5

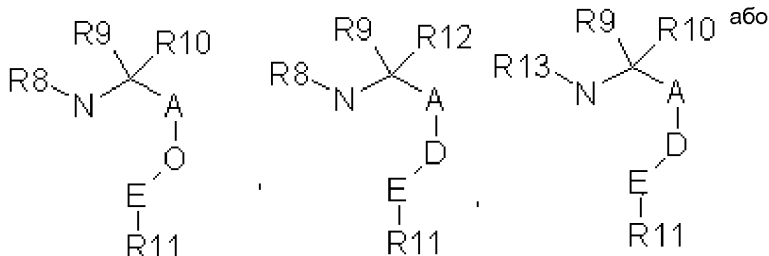
1. Сполука формули (I):



де:

R1 означає

20



30



A означає $-C_nH_{2n}-$;

n означає 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

D означає зв'язок або $-O-$;

E означає $-C_mH_{2m}-$;

35

m означає 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

R8 означає атом водню, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю або $C_pH_{2p}-R14$;

p означає 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

R14 означає феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN, $COOCH_3$, $CONH_2$, $COCH_3$, NH_2 , OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

40

R9 означає атом водню або алкіл з 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю;

R10 означає атом водню, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN, $COOCH_3$, $CONH_2$, $COCH_3$, NH_2 , OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

45

R11 означає циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю, феніл, нафтил, тієніл, фурил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл, причому феніл, нафтил, тієніл, фурил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN, $COCH_3$, NH_2 , OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

50

R12 означає, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкініл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю, феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN, $COOCH_3$, $CONH_2$, $COCH_3$, NH_2 , OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

55

R13 означає $C_pH_{2p}-R14$;

p означає 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

R15 означає циклоалкіл з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомами вуглецю;

R2 означає атом водню або алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю;

60

R3 означає гетероарил, причому гетероарил незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN, $COOCH_3$, $CONH_2$, $COCH_3$, NH_2 , OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи,

65

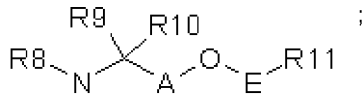
сульфамоїлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R4, R5, R6 і R7, незалежно один від одного, означають атом водню, F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOCH₃, CONH₂, COCH₃, NH₂, OH, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксил з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупу, сульфамоїл, метилсульфоніл і метилсульфоніламіногрупу;

а також її фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука формули (I) за п. 1, де:

R1 означає



A означає -C_nH_{2n}-;

n означає 0, 1, 2 або 3;

E означає -C_mH_{2m}-;

m означає 0, 1, 2 або 3;

R8 означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю або C_pH_{2p}-R14;

p означає 0, 1, 2 або 3;

R14 означає феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOCH₃, CONH₂, COCH₃, NH₂, OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфамоїлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R9 означає атом водню або алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю;

R10 означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю, феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOCH₃, CONH₂, COCH₃, NH₂, OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфамоїлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R11 означає феніл, нафтил, тіеніл, фурил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл, причому феніл, нафтил, тіеніл, фурил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, NH₂, OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфамоїлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R2 означає атом водню або алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю;

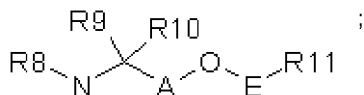
R3 означає гетероарил, причому гетероарил незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOCH₃, CONH₂, COCH₃, NH₂, OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфамоїлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R4, R5, R6 і R7, незалежно один від одного, означають атом водню, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, OH, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупу, етоксигрупу, диметиламіногрупу, сульфамоїл, метилсульфоніл і метилсульфоніламіногрупу;

а також її фармацевтично прийнятні солі.

3. Сполука формули (I) за п.1 або 2, де:

R1 означає



A означає -C_nH_{2n}-;

n означає 0 або 1;

E означає -C_mH_{2m}-;

m означає 0 або 1;

R8 означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю або C_pH_{2p}-R14;

p означає 0 або 1;

R14 означає феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамоїлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R9 означає атом водню, метил або етил;

R10 означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю, феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамоїлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R11 означає феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл, причому феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або

цинолініл незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R2 означає атом водню, метил або етил;

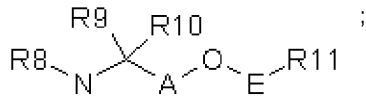
R3 означає гетероарил, причому гетероарил незаміщений або заміщений 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R4, R5, R6 і R7, незалежно один від одного, означають атом водню, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, OH, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупу, етоксигрупу, диметиламіногрупу, сульфамойл, метилсульфоніл і метилсульфоніламіногрупу;

а також її фармацевтично прийнятні солі.

4. Сполука формули (I) за будь-яким із пп.1-3, де:

R1 означає



A означає -C_nH_{2n}-;

n означає 0 або 1;

E означає -C_mH_{2m}-;

m означає 0 або 1;

R8 означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю або C_pH_{2p}-R14;

p означає 0 або 1;

R14 означає феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, метилу, метоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу або метилсульфонілу;

R9 означає атом водню, метил або етил;

R10 означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю, феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу або метилсульфонілу;

R11 означає феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл, причому феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу або метилсульфонілу;

R2 означає атом водню;

R3 означає гетероарил, причому гетероарил незаміщений або заміщений 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу або метилсульфонілу;

R4 означає атом водню, F, Cl, CF₃, метил або метоксигрупу;

R5 означає атом водню, F, Cl, CF₃, метил, метоксигрупу, COCH₃, OCF₃, CN або OH;

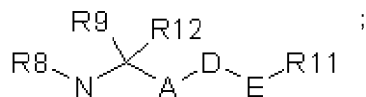
R6 означає атом водню, F, Cl, CF₃, метил або метоксигрупу;

R7 означає атом водню, F, Cl, CF₃, метил, етил, метоксигрупу або OH;

а також її фармацевтично прийнятні солі.

5. Сполука формули (I) за п. 1, де:

R1 означає



A означає -C_nH_{2n}-;

n означає 0, 1, 2 або 3;

D означає зв'язок або -O-;

E означає -C_mH_{2m}-;

m означає 0, 1, 2 або 3;

R8 означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю або C_pH_{2p}-R14;

p означає 0, 1, 2 або 3;

R14 означає феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOCH₃, CONH₂, COCH₃, NH₂, OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R9 означає атом водню або алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю;

R11 означає феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл, причому феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або

цинолініл незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, NH₂, OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R12 означає алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю, алкініл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю, циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю, феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOCH₃, CONH₂, COCH₃, NH₂, OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R2 означає атом водню або алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю;

R3 означає гетероарил, причому гетероарил незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN,

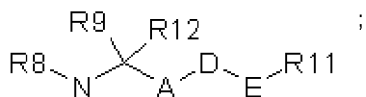
COOCH₃, CONH₂, COCH₃, NH₂, OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R4, R5, R6 і R7, незалежно один від одного, означають атом водню, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, OH, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупу, етоксигрупу, диметиламіногрупу, сульфамойл, метилсульфоніл і метилсульфоніламіногрупу;

і її фармакологічно прийнятні солі.

6. Сполука формули (I) за п.1 або 5, де:

R1 означає



A означає -C_nH_{2n}-;

n означає 0 або 1;

D означає зв'язок або -O-;

E означає -C_mH_{2m}-;

m означає 0 або 1;

R8 означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю або C_pH_{2p}-R14;

p означає 0 або 1;

R14 означає феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R9 означає атом водню, метил або етил;

R11 означає феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл, причому феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R12 означає алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю, етиніл, циклопропіл, феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R2 означає атом водню, метил або етил;

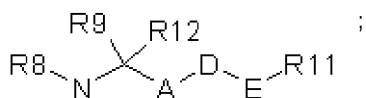
R3 означає гетероарил, причому гетероарил незаміщений або заміщений 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R4, R5, R6 і R7, незалежно один від одного, означають атом водню, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, OH, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупу, етоксигрупу, диметиламіногрупу, сульфамойл, метилсульфоніл і метилсульфоніламіногрупу;

і її фармакологічно прийнятні солі.

7. Сполука формули (I) за будь-яким із пп.1, 5, 6, де:

R1 означає



A означає -C_nH_{2n}-;

n означає 0 або 1;

D означає зв'язок або -O-;

E означає -C_mH_{2m}-;

m означає 0 або 1;

R8 означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю або C_pH_{2p}-R14;

p означає 0 або 1;

R14 означає феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R9 означає атом водню, етил або метил;

R11 означає феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл, причому феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу і метилсульфонілу;

R12 означає алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю, етиніл, циклопропіл, феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R2 означає атом водню;

R3 означає гетероарил, причому гетероарил незаміщений або заміщений 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу і метилсульфонілу;

R4 означає атом водню, F, Cl, CF₃, метил або метоксигрупу;

R5 означає атом водню, F, Cl, CF₃, метил, метоксигрупу, COCH₃, OCF₃, CN або OH;

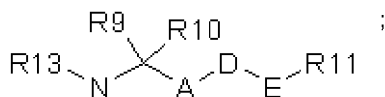
R6 означає атом водню, F, Cl, CF₃, метил або метоксигрупу;

R7 означає атом водню, F, Cl, CF₃, метил, метоксигрупу або OH;

і її фармакологічно прийнятні солі.

8. Сполука формули (I) за п. 1, де:

R1 означає



A означає -C_nH_{2n}-;

n означає 0, 1, 2 або 3;

D означає зв'язок або -O-;

E означає -C_mH_{2m}-;

m означає 0, 1, 2 або 3;

R9 означає атом водню або алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю;

R10 означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю, феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOCH₃, CONH₂, COCH₃, NH₂, OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R11 означає феніл, нафтил, тієніл, фураніл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл, причому феніл, нафтил, тієніл, фураніл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, NH₂, OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R13 означає C_pH_{2p}-R14;

p означає 0, 1, 2 або 3;

R14 означає феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOCH₃, CONH₂, COCH₃, NH₂, OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R2 означає атом водню або алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю;

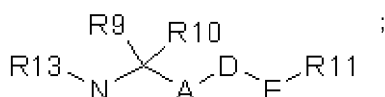
R3 означає гетероарил, причому гетероарил незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COOCH₃, CONH₂, COCH₃, NH₂, OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R4, R5, R6 і R7, незалежно один від одного, означають атом водню, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, COCH₃, OH, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупу, етоксигрупу, диметиламіногрупу, сульфамойл, метилсульфоніл і метилсульфоніламіногрупу;

а також її фармацевтично прийнятні солі.

9. Сполука формули (I) за п.1 або 8, де:

R1 означає



A означає $-C_nH_{2n-}$;

n означає 0 або 1;

D означає зв'язок або $-O-$;

E означає $-C_mH_{2m-}$;

m означає 0 або 1;

R9 означає атом водню, метил або етил;

R10 означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю, феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, $COCH_3$, NH_2 , OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R11 означає феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл, причому феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, $COCH_3$, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R13 означає $C_pH_{2p}-R14$;

p означає 0 або 1;

R14 означає феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, $COCH_3$, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R2 означає атом водню, метил або етил;

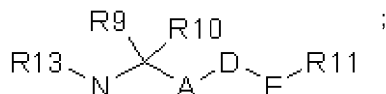
R3 означає гетероарил, причому гетероарил незаміщений або заміщений 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, $COCH_3$, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R4, R5, R6 і R7, незалежно один від одного, означають атом водню, F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, $COCH_3$, OH, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупу, етоксигрупу, диметиламіногрупу, сульфамойл, метилсульфоніл і метилсульфоніламіногрупу;

а також її фармацевтично прийнятні солі.

10. Сполука формули (I) за будь-яким із пп.1, 8, 9, де:

R1 означає



A означає $-C_nH_{2n-}$;

n означає 0 або 1;

D означає зв'язок або $-O-$;

E означає $-C_mH_{2m-}$;

m означає 0 або 1;

R9 означає атом водню, метил або етил;

R10 означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю, феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, $COCH_3$, метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R11 означає феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл, причому феніл, нафтил, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл або цинолініл незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, $COCH_3$, метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу і метилсульфонілу;

R13 означає $C_pH_{2p}-R14$;

p означає 0 або 1;

R14 означає феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, $COCH_3$, метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу і метилсульфонілу;

R2 означає атом водню;

R3 означає гетероарил, причому гетероарил незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, $COCH_3$, метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу;

R4 означає атом водню, F, Cl, CF_3 , метил або метоксигрупу;

R5 означає атом водню, F, Cl, CF_3 , метил, метоксигрупу, $COCH_3$, OCF_3 , CN або OH;

R6 означає атом водню, F, Cl, CF_3 , метил, метоксигрупу або OH;

R7 означає атом водню, F, Cl, CF_3 , метил, етил, метоксигрупу або OH;

а також її фармацевтично прийнятні солі.

11. Сполука формули (I) за п. 1, де:

R1 означає



A означає $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$;

n означає 0, 1, 2 або 3;

R8 означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю або $\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{R14}$;

p означає 0, 1, 2 або 3;

R14 означає феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COOCH_3 , CONH_2 , COCH_3 , NH_2 , OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R2 означає атом водню або алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю;

R3 означає гетероарил, причому гетероарил незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COOCH_3 , CONH_2 , COCH_3 , NH_2 , OH, алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкоксилу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R4, R5, R6 і R7, незалежно один від одного, означають атом водню, F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COCH_3 , OH, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупу, етоксигрупу, диметиламіногрупу, сульфамойл, метилсульфоніл і метилсульфоніламіногрупу;

R15 означає циклоалкіл з 3, 4, 5, 6 або 7 атомами вуглецю;

а також її фармацевтично прийнятні солі.

12. Сполука формули (I) за п. 1 або 11, де:

R1 означає



A означає $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$;

n означає 0 або 1;

R8 означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю або $\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{R14}$;

p означає 0 або 1;

R14 означає феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COCH_3 , алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R2 означає атом водню, метил або етил;

R3 означає гетероарил, причому гетероарил незаміщений або заміщений 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COCH_3 , алкілу з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу, метилсульфонілу і метилсульфоніламіногрупи;

R4, R5, R6 і R7, незалежно один від одного, означають атом водню, F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COCH_3 , OH, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, метоксигрупу, етоксигрупу, диметиламіногрупу, сульфамойл, метилсульфоніл і метилсульфоніламіногрупу;

R15 означає циклоалкіл з 3, 4, 5, 6 або 7 атомами вуглецю;

а також її фармацевтично прийнятні солі.

13. Сполука формули (I) за будь-яким із пп.1, 11, 12, де:

R1 означає



A означає $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$;

n означає 0 або 1;

R8 означає атом водню, алкіл з 1, 2 або 3 атомами вуглецю або $\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{R14}$;

p означає 0 або 1;

R14 означає феніл, нафтил або гетероарил, причому феніл, нафтил і гетероарил незаміщені або заміщені 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COCH_3 , метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу і метилсульфонілу;

R2 означає атом водню;

R3 означає гетероарил, причому гетероарил незаміщений або заміщений 1 або 2 замісниками, які вибирають з групи, що складається з F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, COCH_3 , метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, диметиламіногрупи, сульфамойлу або метилсульфонілу;

R4 означає атом водню, F, Cl, CF_3 , метил або метоксигрупу;

R5 означає атом водню, F, Cl, CF_3 , метил, метоксигрупу, COCH_3 , OCF_3 , CN або OH;

R6 означає атом водню, F, Cl, CF_3 , метил, метоксигрупу або OH;

R7 означає атом водню, F, Cl, CF_3 , метил, етил, метоксигрупу або OH;

R15 означає циклоалкіл з 3, 4, 5, 6 або 7 атомами вуглецю;

а також її фармацевтично прийнятні солі.

14. Сполука формули (I) за будь-яким із пп.1-13 і її фізіологічно прийнятні солі, придатні для

застосування як лікарські засоби.

15. Сполука формули (I) за будь-яким із пп.1-13 і/або її фізіологічно прийнятні солі для одержання лікарського засобу з дією, що блокує K^+ -канал, для лікування і профілактики опосередкованих K^+ -каналом захворювань.

16. Сполука формули (I) за будь-яким із пп.1-13 і/або її фізіологічно прийнятні солі придатні для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики порушень серцевого ритму, які можна усувати за рахунок подовження потенціалу дії.

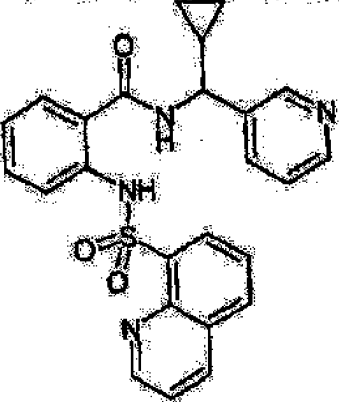
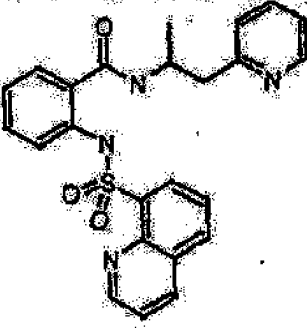
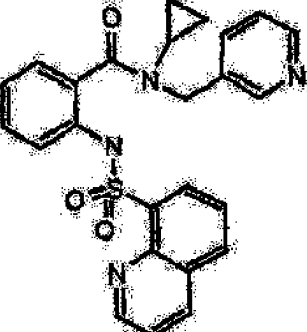
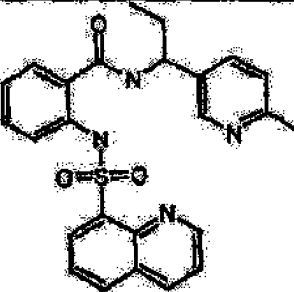
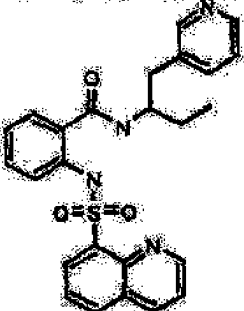
17. Сполука формули (I) за будь-яким із пп.1-13 і/або її фізіологічно прийнятні солі придатні для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики зворотних аритмій.

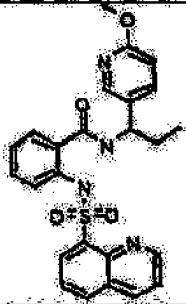
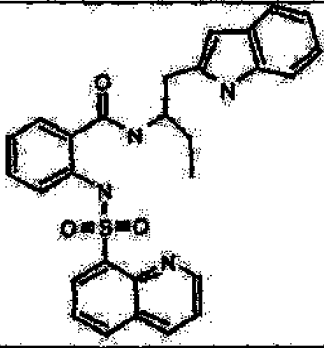
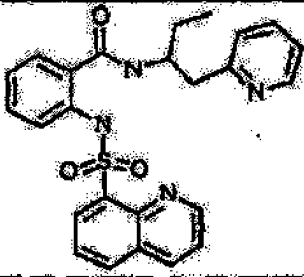
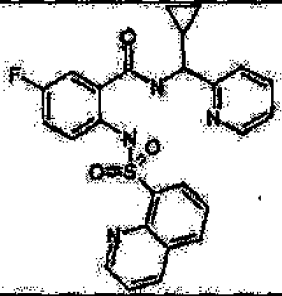
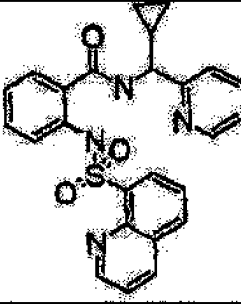
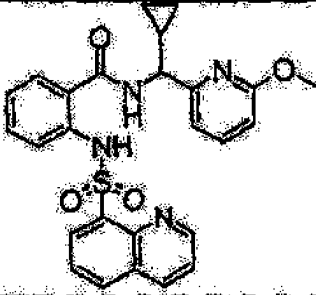
18. Сполука формули (I) за будь-яким із пп.1-13 і/або її фізіологічно прийнятні солі придатні для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики надшлуночкових аритмій.

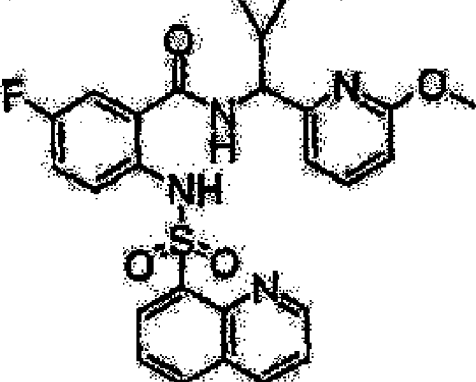
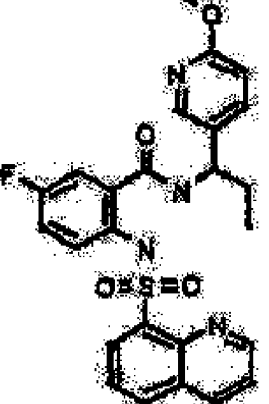
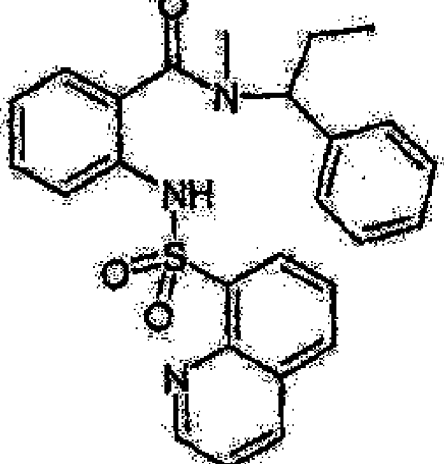
19. Сполука формули (I) за будь-яким із пп.1-13 і/або її фізіологічно прийнятні солі придатні для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики передсердної фібриляції або передсердного тріпотіння.

20. Фармацевтична композиція, що містить ефективну кількість щонайменше однієї сполуки формули (I) за одним або декількома з пп.1-13 і/або її фізіологічно прийнятної солі як біологічно активну речовину разом з фармацевтично прийнятними носіями і домішками і, у разі необхідності, ще однією або декількома іншими фармакологічно активними речовинами.

21. Фармацевтична композиція за п. 20, яка відрізняється тим, що додатково містить бета-блокатор як біологічно активну речовину.

Приклад	Структура	Маса (ЕС)
71		459 (M+1)
72		447 (M+1)
73		459 (M+1)
74		461 (M+1)
75		461 (M+1)

76		477 (M+1)
77		499 (M+1)
78		461 (M+1)
79		477 (M+1)
80		459 (M+1)
81		489 (M+1)

82		507 (M+1)
83		495 (M+1)
84		460 (M+1)

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2006, N 4, 15.04.2006. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.