



(19) **UA** (11) **75 883** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2002108393, 22.03.2001

(24) Дата начала действия патента: 15.06.2006

(30) Приоритет: 24.03.2000 US 60/191,757

(46) Дата публикации: 15.06.2006C07D 231/00
20060101CFI20060518RHUA C07D
235/00 20060101CLI20060518VHUA
A61K 31/03
20060101ALI20060518VHUA

(86) Заявка PCT:
PCT/US01/08972, 20010322

(72) Изобретатель:

Хогенкамп Дерк, US,
Нгуен Фонг, US,
Янг Джи, CN

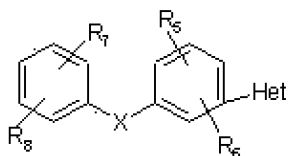
(73) Патентовладелец:

ЕВРО-СЕЛТИК С.А., LU

(54) АРИЛ-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРАЗОЛЫ, ТРИАЗОЛЫ И ТЕТРАЗОЛЫ КАК БЛОКАТОРЫ НАТРИЕВОГО КАНАЛА, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С БЛОКИРОВКОЙ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение касается соединений, имеющих формулу (I)



или их фармацевтически приемлемых солей, пролекарств или сольватов, у которых значение X представляет собой O или S; Het и R₅-R₈ указаны в описании. Изобретение также относится к применению соединений Формулы (I) для лечения нейронного повреждения вследствие глобальной и фокальной ишемии, для лечения или

профилактики нейродегенеративных состояний, таких как боковой амиотрофический склероз (БАС); и для лечения, профилактики или ослабления острой и хронической боли, как средств против шума в ушах, как антиконвульсантов и как антимиокардиальных депрессантов, как местных анестетиков, как средств против аритмии и для лечения или профилактики диабетической невропатии.

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2006, N 6, 15.06.2006. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **75 883** (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: 2002108393, 22.03.2001

(24) Effective date for property rights: 15.06.2006

(30) Priority: 24.03.2000 US 60/191,757

(46) Publication date: 15.06.2006C07D 231/00
 20060101CFI20060518RHUA C07D
 235/00 20060101CLI20060518VHUA
 A61K 31/03
 20060101ALI20060518VHUA

(86) PCT application:
 PCT/US01/08972, 20010322

(72) Inventor:
 Hogenkamp Derk, US,
 Nguen Fong, US,
 Yang Jee, CN

(73) Proprietor:
 EURO-CELTIQUE S.A., LU

(54) **ARYL-SUBSTITUTED PIRAZOLES, TRIAZOLES AND TETRAZOLES AS SODIUM CANAL BLOCKATORS, PHARMACEUTICAL COMPOSITION ON THE BASE THEREOF AND A METHOD FOR THE TREATMENT OF DISEASES CONNECTED WITH A SODIUM CANAL BLOCKAGE**

(57) Abstract:

This invention relates to compounds having the Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, prodmg or solvate thereof, wherein Het and R₅ – R₈ are set in the specification. The invention also is directed to the use of compounds of Formula (I) for the treatment of neuronal damage following global and focal ischemia, for the treatment or prevention of neurodegenerative conditions such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS), and for the treatment, prevention or

amelioration of both acute or chronic pain, as antitinnitus agents, as anticonvulsants, and as anfimanic depressants, as local anesthetics, as antiarrhythmics and for the treatment or prevention of diabetic neuropathy.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2006, N 6, 15.06.2006. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 7 5 8 8 3 C 2

U A 7 5 8 8 3 C 2



(19) **UA** (11) **75 883** (13) **C2**
 (51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
 ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
 2002108393, 22.03.2001

(24) Дата набуття чинності: 15.06.2006

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 24.03.2000 US 60/191,757

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.06.2006C07D 231/00 20060101CFI20060518RHUA C07D 235/00 20060101CLI20060518VHUA A61K 31/03 20060101ALI20060518VHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
 РСТ/US01/08972, 20010322

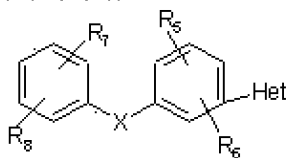
(72) Винахідник(и):
 Хогенкамп Дерк , US,
 Нгуєн Фонг , US,
 Янг Джі , CN

(73) Власник(и):
 ЄВРО-СЕЛТІК С.А., LU

(54) АРИЛ-ЗАМІЩЕНІ ПІРАЗОЛИ, ТРІАЗОЛИ І ТЕТРАЗОЛИ ЯК БЛОКАТОРИ НАТРІЄВОГО КАНАЛУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ, ПОВ'ЯЗАНИХ З БЛОКУВАННЯМ НАТРІЄВИХ КАНАЛІВ

(57) Реферат:

Цей винахід стосується сполук, які мають формулу (I)



або їх фармацевтично прийнятних солей, проліків або сольватів, у яких значення X являє собою O або S; Het та R₅-R₈ вказано в описі.

Винахід також стосується застосування сполук Формули (I) для лікування нейронного пошкодження внаслідок глобальної та фокальної ішемії, для лікування або профілактики нейродегенеративних станів, таких як боковий аміотрофічний склероз (БАС); та для лікування, профілактики або послаблення гострого та хронічного болю, як засобів проти шуму у вухах, як антиконвульсантів та як антиманіакальних депресантів, як місцевих анестетиків, як засобів проти аритмії та для лікування або профілактики діабетичної невропатії.

UA 75883 C2

UA 75883 C2

Опис винаходу

Цей винахід належить до галузі медичної хімії. Зокрема, винахід стосується нових арил-заміщених піразолів, триазолів і тетразолів та виявлення того, що ці сполуки є антиконвульсантами і діють як блокатори натрієвих (Na^+) каналів.

Було виявлено, що кілька класів терапевтично корисних ліків, включаючи місцеві анестетики, такі як лідокаїн та бупівакаїн; протиаритмічні засоби, такі як пропafenон та аміокларон; та антиконвульсанти, такі як ламотригін, фенітоїн та карбамазепін, виявляють подібний механізм дії, а саме шляхом блокування або модулювання активності Na^+ каналів [Catterall, W.A., Trends Pharmacol. Sci. 8:57-65 (1987)]. Вважається, що дія кожного з цих агентів полягає у перешкоджанні швидкому припливу іонів Na^+ .

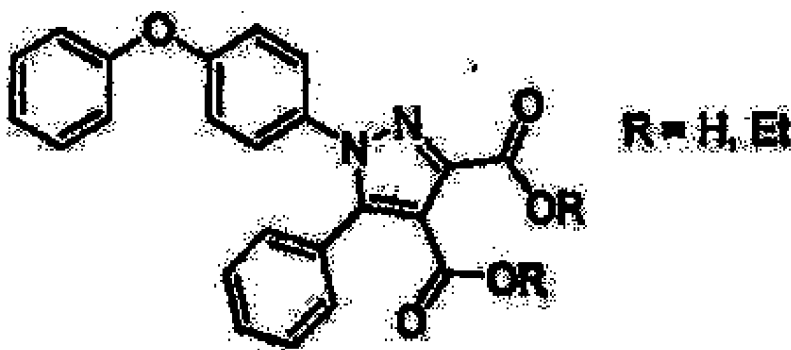
Останнім часом було виявлено нейропротективну дію на тваринних моделях при глобальній та фокальній ішемії інших блокаторів Na^+ каналів, таких як BW619C89 та ліфаризин, які на даний час проходять клінічні випробування [Graham et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 269:854-859 (1994); Brown et al., British J. Pharmacol. 775:1425-1432 (1995)].

Нейропротективна дія блокаторів Na^+ каналів зумовлюється їхньою ефективністю у зниженні концентрації позаклітинного глутамату під час ішемії через інгібування вивільнення цього екситотоксичного амінокислотного нейротрансмітера. Дослідження показали, що на відміну від антагоністів глутаматних рецепторів, блокатори Na^+ каналів запобігають гіпоксичному uszkodженню білої речовини ссавців [Stys et al., J. Neurosci. 72:430-439 (1992)]. Таким чином, вони можуть забезпечити переваги у лікуванні певних типів нападів або нейронних травм, при яких є помітними uszkodження трактів білої речовини.

Іншим прикладом клінічного застосування блокатора Na^+ каналу є рилузол. Було виявлено, що цей медикамент забезпечує подовження життя у підгрупі пацієнтів з БАС [Bensimm et al., New Engl. J. Med. 530:585-591 (1994)], і згодом його було затверджено Управлінням з контролю за продуктами та ліками для лікування БАС. Крім вищезгаданого клінічного застосування, карбамазепін, лідокаїн та фенітоїн іноді застосовують для лікування невропатичного болю, наприклад, при тригемінальній невралгії, діабетичній невропатії та інших формах uszkodження нервів [Taylor and Meldrum, Trends Pharmacol. Sci. 7#309-316 (1995)], а карбамазепін та ламотригін застосовують для лікування маніакальної депресії [Denicott et al., J. Clin. Psychiatry 55:70-76 (1994)]. Крім того, зважаючи на виявлення численних подібних симптомів при хронічному болю та шумі у вухах [Moller, A. R. Am. J. Otol. 18: 577-585 (1997); Tonndorf, J. Hear. Res. 28:271-275 (1987)], було запропоновано вважати шум у вухах формою відчуття хронічного болю [Simpson, J. J. and Davies, E. W. Tip. 20:12-18 (1999)]. Було доведено що, лігнокаїн та карбамазепін виявили свою ефективність при лікуванні шуму у вухах [Majumdar, B. et al. Clin. Otolaryngol. 8: 175-180 (1983); Donaldson, I. Laryngol. Otol. 95:947-951 (1981)].

Було виявлено, що існує принаймні від п'яти до шести ділянок на потенціалозалежних Na^+ каналах, які специфічно зв'язуються з нейротоксинами [Catterall, W.A., Science 242:50-61 (1988)]. Дослідження також виявили, що терапевтичні антиаритмічні засоби, антиконвульсанти та місцеві анестетики, дія яких опосередковується Na^+ каналами, справляють свою дію через взаємодію з внутрішньоклітинним боком Na^+ каналу та алостеричне інгібування взаємодії з нейротоксиною рецепторною ділянкою 2 [Catterall, W.A., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 70:15-43(1980)].

У роботі [Cocco, M. T.; Maccioni, A.; Plumitallo, A.; Farmaco Ed. Sci.; 40:1985; 272-284] описано такі дві сполуки:



Інші арил-заміщені гетероцикли описано в роботі [Stefancich, G. et al. ArchPharm. (Weinheim Ger.) 323:273-280 (1990)] як протигрибкові агенти. Ці сполуки описано у Додатку А.

Сполуки Формули I раніше застосовувалися для лікування захворювань, які реагують на блокування натрієвих каналів у ссавців.

Даний винахід стосується відкриття, згідно з яким арил-заміщені піразоли, триазоли і тетразоли, представлені Формулою I, є антиконвульсантами і діють як блокатори натрієвих (Na^+) каналів.

Винахід також можна застосовувати при лікуванні захворювань, на які впливають блокування натрієвих каналів у ссавців, які страждають від надмірної активності вищезгаданих каналів, через введення ефективної кількості описаної авторами сполуки Формули I.

Інший аспект даного винаходу стосується забезпечення способу лікування, профілактики або послаблення

нейронної втрати внаслідок глобальної та фокальної ішемії; лікування, профілактики або послаблення болю, включаючи гострий та хронічний біль та невропатичний біль; лікування, профілактики або послаблення конвульсій та нейродегенеративних станів; лікування, профілактики або послаблення маніакальної депресії; застосування як місцевих анестетиків та антиаритмічних засобів та лікування від шуму у вухах шляхом введення сполуки Формули I ссавцю, який потребує такого лікування або застосування.

Інший аспект даного винаходу стосується застосування сполук Формули I як блокаторів натрієвих каналів.

Даний винахід також стосується застосування сполуки Формули I при лікуванні нейронного ушкодження внаслідок глобальної та фокальної ішемії, при лікуванні або профілактики нейродегенеративних станів, таких як боковий аміотрофічний склероз (БАС), при лікуванні шуму у вухах, як антиманіакальних депресантів, як місцевих анестетиків, як антиаритмічних засобів, як антиконвульсантів та при лікуванні або профілактики діабетичної невропатії і при лікуванні болю, включаючи гострий та хронічний біль, а також мігрень.

Інший аспект даного винаходу стосується забезпечення фармацевтичної композиції, корисної при лікуванні захворювань, на які впливають блокування каналів іонів натрію, яка містить ефективну кількість сполуки Формули I у суміші з одним або кількома фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами.

Про багато сполук, застосованих у даному винаході, раніше не повідомлялося. Таким чином, даний винахід також стосується нових арил-заміщених піразолів, триазолів і тетразолів Формули I.

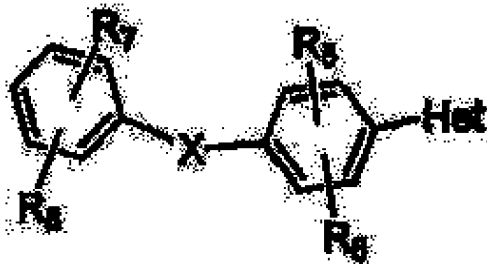
Крім того, даний винахід стосується ^3H та ^{14}C радіоактивно мічених сполук Формули I та їх застосування як радіолігандів для виявлення місць їх зв'язування на натрієвому каналі.

Додаткові варіанти втілення та переваги винаходу викладено частково у нижчеподаному описі, а частково стануть зрозумілими з опису або у процесі практичного втілення винаходу. Варіанти втілення та переваги винаходу стануть зрозумілими й досяжними завдяки конкретним елементам та комбінаціям, вказаним у формулі винаходу.

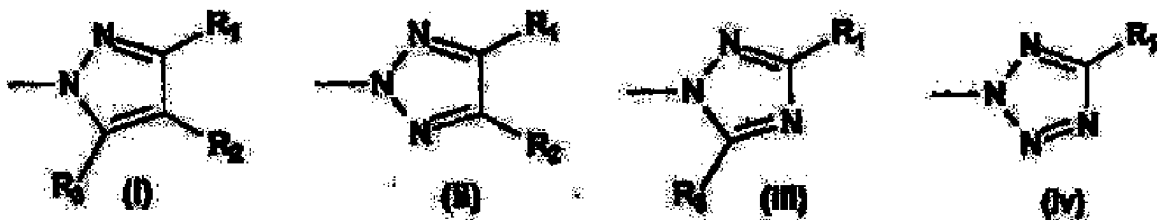
Слід розуміти, що і попередній загальний опис, і нижчеподаний детальний опис даються лише для прикладу та пояснення і не обмежують обсяг винаходу.

В основі даного винаходу лежить виявлення того, що арил-заміщені піразоли, триазоли і тетразоли Формули I є антиконвульсантами і діють як блокатори Na^+ каналів. З огляду на це виявлення, сполуки Формули I є корисними для лікування захворювань, на які впливають блокування каналів іонів натрію.

Сполуками, застосовуваними в цьому аспекті даного винаходу, є арил-заміщені піразоли, триазоли і тетразоли, представлені Формулою I:



або їх фармацевтично прийнятні солі, проліки або сольвати, де X є одним з O, S, NR_9 , CH_2 , $\text{NR}_9\text{C}(\text{O})$ або $\text{C}(\text{O})\text{NR}_9$, де R_9 є воднем або C_1 - C_{10} алкілом; Het є гетероариллом, вибраним з групи, яка складається з



R_1 є вибраним з групи, яка складається з водню, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, $\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}_{10}$ та SO_2R_{10} ;

R_2 та R_3 незалежно є вибраними з групи, яка складається з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, ціано, аміноалкілу, гідроксіалкілу, алкоксіалкілу, алкілтію, алкілсульфінілу, алкілсульфонілу, карбоксіалкілу, алкіламіно, діалкіламіно, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, ариламінокарбонілу, аралкіламінокарбонілу, алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, аралкілкарбоніламіно, алкілкарбонілу, аміносульфонілу, алкіламіносульфонілу та алкілсульфонілу;

R_5 , R_6 , R_7 та R_8 незалежно є вибраними з групи, яка складається з водню, гало, галоалкілу, алкілу, алкенілу, алкінілу, гідроксіалкілу, аміноалкілу, карбоксіалкілу, алкоксіалкілу, нітро, аміно, уреїдо, ціано, ациламіно, аміду, гідрокси, тіолу, ацилокси, азидо, алкокси, карбокси, карбоніламідо та алкілтіолу;

R_{10} є вибраним з групи, яка складається з аміно, алкілу, алкенілу, алкінілу, OR_{11} , алкіламіно, діалкіламіно, алкеніламіно, діалкіламіноалкенілу, циклоалкілу, арилу, гетероциклу, гетероарилу, аралкілу, арилалкенілу, арилалкінілу та циклоалкілалкіламіно;

R₁₁ є вибраним з групи, яка складається з водню, необов'язково заміщеного алкілу та лужного металу.

Таким чином, даний винахід стосується введення способу лікування, профілактики або послаблення нейронної втрати внаслідок глобальної та фокальної ішемії; лікування, профілактики або послаблення болю, включаючи гострий та хронічний біль та невропатичний біль; лікування, профілактики або послаблення конвульсій та нейродегенеративних станів; лікування, профілактики або послаблення маніакальної депресії; застосування як місцевих анестетиків та антиаритмічних засобів та лікування від шуму у вухах шляхом введення сполуки Формули I ссавцеві, який потребує такого лікування.

Даний винахід також стосується нових сполук, які мають Формулу I, як описано вище; за умови, що:

- 1) якщо Het є (ii), та X є O, то R₁₀ не є алкілом, аралкілом, арилом або OR₁₁;
- 2) якщо Het є (i) або (ii), то X не є NR₉;
- 3) якщо Het є (iii), то X не є CH₂; i
- 4) якщо Het є (iii), i X є O, то R₁₀ не є OR₁₁.

Необов'язкові замісники на необов'язково заміщених групах, якщо не визначено іншого, включають одну або кілька груп, незалежно вибраних із групи, яка складається з вищезгаданих гало, гало(C₁₋₆)алкільних, арильних, піримідинових, циклоалкільних, C₁₋₆алкільних, C₂₋₆алкенільних, C₂₋₆алкінільних, арил(C₁₋₆)алкільних, арил(C₂₋₆)алкенільних, арил(C₂₋₆)алкінільних, циклоалкіл(C₁₋₆)алкільних, гідрокси(C₁₋₆)алкільних, аміно(C₁₋₆)алкільних, карбокси(C₁₋₆)алкільних, алкокси(C₁₋₆)алкільних, нітро, аміно, уреїдо, ціано, C₁₋₆ациламіно, гідрокси, тіолу, C₁₋₆ацилокси, азидо, C₁₋₆алкокси, карбокси, амінокарбонільних, карбамоїлокси, C₁₋₆алкілсульфоніламіно, C₁₋₆ацильних та C₁₋₆алкілтіольних груп, якщо одержана в результаті сполука є стійкою. До оптимальних необов'язкових замісників належать: гало, гало(C₁₋₆)алкіл, гідрокси(C₁₋₆)алкіл, аміно(C₁₋₆)алкіл, гідрокси, нітро, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкокси, амінокарбоніл, карбамоїлокси, C₁₋₆алкілсульфоніламіно, C₁₋₆ацил та аміно.

В оптимальному варіанті R₁ є вибраним з групи, яка складається з алкілу, необов'язково заміщеного галогеном, гідрокси, карбамоїлокси, C₁₋₆ацилом, C₁₋₆алкілсульфоніламіно, арилом, краще - фенілом або амінокарбонілом; C(O)R₁₀; CH₂C(O)R₁₀; або SO₂R₁₀, де R₁₀ є вибраним з групи, яка складається з C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, OR₁₁, аміно, C₁₋₆алкіламіно, ди(C₁₋₆)алкіламіно, C₂₋₆алкеніламіно, гетероциклу та моно- та ди-(C₁₋₆)алкіламіноалкенілу, i де R₁₁ є таким, як визначено вище.

В оптимальному варіанті R₁₀ є вибраним з групи, яка складається з C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, OR₁₁, аміно, C₁₋₆алкіламіно, ди(C₁₋₆)алкіламіно, C₂₋₆алкеніламіно, моно- та ди-(C₁₋₆)алкіламіно(C₂₋₆)алкенілу, N-морфолінілу, N-піролідінілу та N-піперазінілу, усі з яких можуть бути необов'язково заміщеними, де R₁₁ є таким, як визначено вище.

В оптимальному варіанті R₂ та R₃ незалежно є вибраними з групи, яка складається з водню C₁-C₆алкілу, C₂-C₆алкенілу, C₂-C₆алкінілу, аміно(C₁-C₆)алкілу, аміно, ціано, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкілтіо, C₁-C₆алкілсульфінілу, гідрокси(C₁-C₆)алкілу, алкокси(C₁-C₆)алкілу, карбокси(C₁-C₆)алкілу, амінокарбонілу, C₁-C₆алкіламінокарбонілу, C₆-C₁₀ариламінокарбонілу, C₆-C₁₀арил(C₁-C₆)алкіламінокарбонілу, C₁-C₆алкілкарбоніламіно, C₆-C₁₀арилкарбоніламіно та C₆-C₁₀арил(C₁-C₆)алкілкарбоніламіно, краще - воднем, C₁-C₆алкілом, C₁-C₆алкокси, аміно(C₁-C₆)алкілом, C₁-C₆алкілтіо та амінокарбонілом.

Кожна з груп R₅-R₈ займає місце атома водню, який за інших умов був би присутній у будь-якій позиції на арильному кільці, до якого приєднується R група.

В оптимальному варіанті R₅, R₆, R₇ та R₈ незалежно є вибраними з групи, яка складається з водню, гало (в оптимальному варіанті - хлоро або фторо), гало(C₁-C₆)алкілу, C₁-C₆алкілу, гідрокси(C₁-C₆)алкілу, аміно(C₁-C₆)алкілу, карбокси(C₁-C₆)алкілу, алкокси(C₁-C₆)алкілу, нітро, аміно, C₁-C₆ациламіно, аміду, гідрокси, тіолу, C₁-C₆ацилокси, C₁-C₆алкокси, карбокси, карбоніламідо та C₁-C₆алкілтіолу.

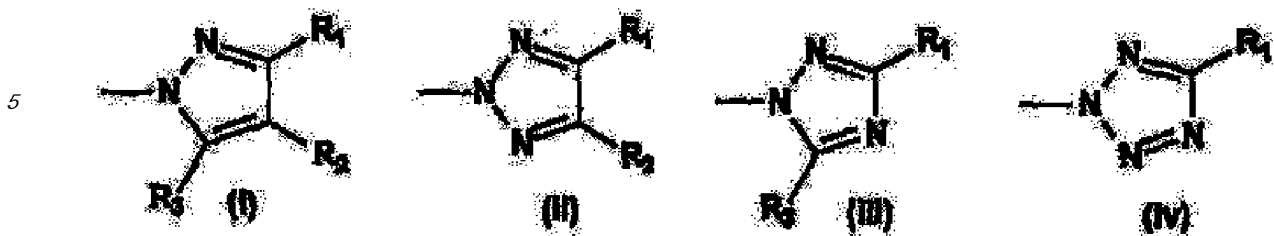
До однієї групи оптимальних сполук, які охоплюються Формулою I, належать сполуки, в яких R₁ є C(O)R₁₀ або SO₂R₁₀, де R₁₀ визначено вище, в оптимальному варіанті - є аміно або C₁₋₆алкілом. У цій групі сполук X в оптимальному варіанті є O або S, найкраще - O.

Особливу перевагу в цій групі віддають сполукам, у яких кожен із R₅ та R₆ є воднем; R₂ та R₃ обидва є H; i R₇ та R₈ є вибраним з групи, яка складається з водню, гало, гало(C₁-C₆)алкілу, C₁-C₆алкілу, гідрокси(C₁-C₆)алкілу, аміно(C₁-C₆)алкілу, карбокси(C₁-C₆)алкілу, алкокси(C₁-C₆)алкілу, нітро, аміно, C₁-C₆ациламіно, аміду, гідрокси, тіолу, C₁-C₆ацилокси, C₁-C₆алкокси, карбокси, карбоніламідо та C₁-C₆алкілтіолу.

Інша група оптимальних сполук включає сполуки Формули I:



або їх фармацевтично прийнятні солі, проліки або сольвати, у яких X є O або S, в оптимальному варіанті - O; Het є гетероарилом, вибраним з групи, яка складається з



10

в оптимальному варіанті - (i) або (iii);

R_1 є $C(O)R_{10}$, $CH_2C(O)R_{10}$ або SO_2R_{10} , де R_{10} є аміно, алкілом, N-морфолінілом, N-піролідінілом або N-піперазинілом, краще - аміно, усі з яких можуть бути необов'язково заміщеними. R_1 в оптимальному варіанті є $C(O)R_{10}$, де R_{10} є аміно, C_1 - C_6 алкілом або гетероциклом, таким як N-морфолініл, N-піролідініл та N-піперазиніл;

15

R_2 та R_3 незалежно є воднем, C_1 - C_6 алкілом, C_1 - C_6 алкілтіо або C_1 - C_6 алкілсульфінілом, причому R_2 та R_3 в оптимальному варіанті є воднем; R_5 та R_6 є такими, як визначено вище і в оптимальному варіанті є воднем; і R_7 та R_8 незалежно є вибраними з групи, яка складається з водню, гало, гало(C_1 - C_6)алкілу, C_1 - C_6 алкілу, гідрокси(C_1 - C_6)алкілу, аміно(C_1 - C_6)алкілу, карбокси(C_1 - C_6)алкілу, алкокси(C_1 - C_6)алкілу, нітро, аміно, C_1 - C_6 ациламіно, аміду, гідрокси, тіолу, C_1 - C_6 ацилокси, C_1 - C_6 алкокси, карбокси, карбоніламідо та C_1 - C_6 алкілтіолу;

20

за умови, що:

1) якщо Het є (ii), і X є O, то R_{10} не є алкілом, аралкілом, арилом або OR_{11} ;

2) якщо Het є (iii), і X є O, то R_{10} не є OR_{11} .

Прикладами оптимальних сполук, які можуть бути застосовані в цьому способі винаходу крім інших, є:

25

1-[4-(4-нітрофеноксифеніл)-1H-[1,2,4]триазол];

1-[4-(4-фторофеноксифеніл)-3-метилпіразол];

3-метил-1-(4-феноксифеніл)піразол;

1-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-3-карбоксамід;

1-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-5-карбоксамід;

30

1-[4-(4-фторофеноксифеніл)-1H-піразол-3-карбоксамід];

1-[4-(4-нітрофеноксифеніл)-1H-[1,2,4]триазол-3-карбоксамід]; і

1-[4-(4-хлоро-2-фторофеноксифеніл)-1H-піразол-3-карбоксамід].

До іншої групи прикладів оптимальних сполук, які можуть бути застосовані в цьому винаході, належать 1-[4-(4-фторофеноксифеніл)-5-метилпіразол, 1-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксамід та

35

4-(4-фторофеноксифеніл)піразол.

Корисними арильними групами є C_{6-14} арил, зокрема C_{6-10} арил. До типових C_{6-14} арильних груп належать фенільні, нафтильні, фенантрильні, антрацільні, інденільні, азуленільні, біфенільні, біфеніленільні та флуоренільні групи. Корисними циклоалкільними групами є C_{3-8} циклоалкіл. До типових циклоалкільних груп належать циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та циклогептил.

40

Вжитий нами термін "гетероарил" стосується груп, які мають від 5 до 14 атомів кільця; 6, 10 або 14 електронів, розташованих у циклічному порядку; і містять атоми вуглецю та 1, 2 або 3 гетероатоми кисню, азоту та сірки (причому прикладами гетероарильних груп є: тіенільні, бензо[b]тіенільні, нафто[2,3-b]тіенільні, тіантренільні, фурильні, бензофурильні, піранільні, ізобензофуранільні, бензоксазонільні, хроменільні, ксантенільні, феноксатінільні, 2H-піролільні, піролільні, імідазолільні, піразолільні, піридинільні, піразинільні, піримідинільні, піридазинільні, індолізинільні, ізоіндолільні, 3H-індолільні, індолільні, індазолільні, пуринільні, 4H-хінолізинільні, ізохінолільні, хіноліл, фталазинільні, нафтирридинільні, хіназолінільні, цинолінільні, птеридинільні, 4aH-карбазолільні, карбазолільні, \leq карболінільні, фенантридинільні, акридинільні, перимідинільні, фенантролінільні, феназинільні, тіазолільні, ізотіазолільні, фенотіазинільні, ізоксазолільні, фуразанільні та феноксазинільні групи).

50

До корисних гало- або галогенових груп належать фтор, хлор, бром та йод.

До корисних алкільних груп належать лінійні або розгалужені C_{1-10} алкільні групи, краще - C_{1-6} алкільні групи. До типових C_{1-10} алкільних груп належать метилові, етилові, пропілові, ізопропілові, бутилові, втор-бутилові, трет-бутил, 3-пентилові, гексильні та октилові групи. Розглядається також триметиленова група, заміщена у двох суміжних позиціях на бензолному кільці сполук винаходу.

55

До корисних алкенільних груп належать C_{2-6} алкенільні групи, в оптимальному варіанті $C_{2,4}$ алкеніл. До типових $C_{2,4}$ алкенільних груп належать етеніл, пропеніл, ізопропеніл, бутеніл та втор-бутеніл.

До корисних алкінільних груп належать C_{2-6} алкінільні групи, в оптимальному варіанті - $C_{2,4}$ алкініл. До типових $C_{2,4}$ алкінільних груп належать етинільна, пропінільна, бутинільна та 2-бутинільна групи.

60

До корисних арилалкільних груп належать будь-які з вищезгаданих C_{1-10} алкільних груп, заміщених будь-якою з вищезгаданих C_{6-14} арильних груп. Корисними значеннями є бензил, фенетил та нафтилметил.

До корисних арилалкенільних груп належать будь-які з вищезгаданих $C_{2,4}$ алкенільних груп, заміщених будь-якими з вищезгаданих C_{6-14} арильних груп.

До корисних арилалкінільних груп належать будь-які з вищезгаданих $C_{2,4}$ алкінільних груп, заміщених будь-якими з вищезгаданих C_{6-14} арильних груп. Корисними значеннями є фенілетиніл та фенілпропініл.

65

До корисних гетероарилалкільних груп належать будь-які з вищезгаданих C_{1-10} алкільних груп, заміщених будь-якими з вищезгаданих гетероарильних груп.

До корисних гетероарилалкенільних груп належать будь-які з вищезгаданих C_{2-4} алкенільних груп, заміщених будь-якими з вищезгаданих гетероарильних груп.

До корисних гетероарилалкінільних груп належать будь-які з вищезгаданих C_{2-4} алкінільних груп, заміщених будь-якими з вищезгаданих гетероарильних груп.

До корисних циклоалкілалкільних груп належать будь-які з вищезгаданих C_{1-10} алкільних груп, заміщених будь-якими з вищезгаданих циклоалкільних груп.

До корисних галоалкільних груп належать C_{1-10} алкільні групи, заміщені одним або кількома атомами фтору, хлору, брому або йоду, наприклад, фторометильна, дифторометильна, трифторометильна, пентафтороетильна, 1,1-дифтороетильна та трихлорометильна групи.

До корисних гідроксіалкільних груп належать C_{1-10} алкільні групи, заміщені гідрокси, наприклад, гідроксиметильна, гідроксиетильна, гідроксипропильна та гідроксибутильна групи.

До корисних алкоксигруп належить кисень, заміщен однією з вищезгаданих C_{1-10} алкільних груп.

До корисних алкілтіогруп належить сірка, заміщена однією з вищезгаданих C_{1-10} алкільних груп.

До корисних ациламіногруп належить будь-який C_{1-6} ацил (алканойл) приєднаний до аміноазоту, наприклад, ацетамідо, пропіонамідо, бутаноїламідо, пентаноїламідо, гексаноїламідо, а також арил-заміщені C_{2-6} заміщені ацильні групи.

Корисними ацилоксигрупами є будь-який C_{1-6} ацил (алканойл), приєднаний до окси (-O-) групи, наприклад, ацетокси, пропіоноїлокси, бутаноїлокси, пентаноїлокси, гексаноїлокси та подібні.

Термін "гетероцикл" вжито авторами як такий, що означає насичену або повністю або частково ненасичену 3-7-членну моноциклічну, або 7-10-членну біциклічну кільцеву систему, яка складається з атомів вуглецю та одного-чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних із групи, яка складається з O, N та S, де гетероатоми азоту та сірки необов'язково можуть бути окисненими, азот необов'язково може бути кватернізований, і включає будь-яку біциклічну групу, в якій будь-яке з визначених вище гетероциклічних кілець є злитим з бензолним кільцем, і гетероциклічне кільце може бути заміщеним на атомі вуглецю або на атомі азоту, якщо одержана в результаті сполука є стійкою. Прикладами, крім інших, є, піролідин, піперазин, морфолін, імідазолін, піразолідин, бензодіазепіни та подібні.

До корисних гетероциклоалкільних груп належать будь-які з вищезгаданих C_{1-10} алкільних груп, заміщених будь-якими з вищезгаданих гетероциклічних груп.

Корисними алкіламіно- та діалкіламіногрупами є $-NHR_{20}$ та $-NR_{20}R_{21}$, де R_{20} та R_{21} є C_{1-10} алкільними групами.

Амінокарбонільною групою є $-C(O)NH_2$.

Корисними алкіламінокарбонільними групами є карбонільні групи, заміщені $-NHR_{20}$ та $-NR_{20}R_{21}$, де R_{20} та R_{21} є C_{1-10} алкільними групами, як визначено вище.

До корисних алкілтіольних груп належать будь-які з вищезгаданих C_{1-10} алкільних груп, заміщених $-SH$ групою.

До корисних алкілсульфінільних груп належать будь-які з вищезгаданих C_{1-10} алкільних груп, приєднаних до сульфінілу ($-SO-$).

До корисних алкілсульфонільних груп належать будь-які з вищезгаданих C_{1-10} алкільних груп, приєднаних до сульфонілу ($-SO_2-$).

Карбамойлоксигрупою є $-O-C(O)-NH_2$.

Карбоксигрупою є $-COOH$.

Азидогрупою є $-N_3$.

Уреїдогрупою є $-NH-C(O)-NH_2$.

Аміногрупою є $-NH_2$.

Амідною групою є органічний радикал, який має $-NHC(O)-$ як функціональну групу.

Описаний авторами винахід охоплює всі фармацевтично прийнятні солі описаних сполук. До фармацевтично прийнятних солей, крім інших, належать солі металів, такі як солі натрію, калію, цезію і т. ін.; лужноземельних металів, такі як солі кальцію, магнію і т. ін.; солі органічних амінів, такі як солі триетиламіну, піридину, піколіну, етаноламіну, триетаноламіну, дициклогексиламіну, N,N'-добензилтилендіаміну і т. ін.; солі неорганічних кислот, такі як гідрохлориди, гідроброміди, сульфати, фосфати і т. ін.; солі органічних кислот, такі як формиати, ацетати, трифтороацетати, малеати, тартрати і т. ін.; сульфонати, такі як метансульфонат, бензолсульфонат, р-толуолсульфонат, і т. ін.; солі амінокислот, такі як аргінінати, аспарагінінати, глутамати і т. ін.

Описаний нами винахід також охоплює проліки описаних сполук. Проліками вважають будь-які ковалентно зв'язані носії, які вивільнюють активний основний медикамент *in vivo*. Прикладами проліків є естери або аміди Формули I з R_2-R_{11} як гідроксіалкілом або аміноалкілом, які можуть бути одержані шляхом реакції таких сполук з ангідридами, такими, як бурштиновий ангідрид.

Описаний авторами винахід також охоплює продукти *in vivo* метаболізму описаних сполук. Такі продукти можуть бути одержані, наприклад, шляхом окиснення, відновлення, гідролізу, амідкування, естерифікації і т. ін. введеної сполуки, насамперед, через ферментний процес. Відповідним чином, винахід охоплює сполуки, одержані способом, який включає контактування сполуки цього винаходу з організмом ссавця протягом часу, достатнього для одержання продукту її метаболізму. Такі продукти, як правило, визначаються одержанням радіоактивно міченої сполуки винаходу, їх парентеральним введенням у дозі, яка піддається виявленню, тварині, такий як щур, миша, морська свинка, мавпа або людині, забезпеченням часу, достатнього для того, щоб відбувся метаболізм, та виділення продуктів її перетворення з сечі, крові або інших біологічних проб.

Описаний нами винахід також охоплює описані сполуки, ізотопічно мічені тим, що вони мають один або кілька атомів, заміщених атомом, який має іншу атомну масу або масове число. Прикладами ізотопів, які можуть бути включені до описаних сполук, є ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору та хлору, такі, як ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F та ^{36}Cl відповідно.

Деякі описані нами сполуки можуть містити один або кілька асиметричних центрів і можуть, таким чином, утворювати енантіомери, діастереомери та інші стереоізомерні форми. Даний винахід також охоплює їх рацемічні суміші, розчинені форми їх сумішей, а також окремі енантіомери, які можуть бути відокремлені згідно зі способами, які є загальновідомими серед спеціалістів. У разі, коли описані нами сполуки містять олефінові подвійні зв'язки або інші центри геометричної асиметрії, якщо спеціально не вказано іншого, передбачається включення E та Z геометричних ізомерів. Також передбачається, що даний винахід охоплює всі таутомери.

Вжитий нами термін "стереоізомери" є загальним терміном для всіх ізомерів окремих молекул, які відрізняються лише орієнтацією їхніх атомів у просторі. Він включає енантіомери та ізомери сполук з кількома хіральними центрами, які не є дзеркальними відображеннями одне одного (діастереомерами).

Термін "хіральний центр" стосується атома вуглецю, до якого приєднуються різні групи.

Термін "енантіомер" або "енантіомерний" стосується молекули, яка не може бути накладеною на її дзеркальне відображення, а отже, є оптично активною, причому енантіомер обертається у площині поляризованого світла в одному напрямку, а його дзеркальне відображення обертається у площині поляризованого світла у протилежному напрямку.

Термін "рацемічний" стосується суміші однакових частин енантіомерів, яка є оптично неактивною.

Термін "розклад" стосується відокремлення або концентрації або збіднення однієї з двох енантіомерних форм молекули. Фраза "енантіомерний надлишок" стосується суміші, в якій один енантіомер є присутнім у більшій концентрації, ніж молекула, яка є його дзеркальним відображенням.

Оскільки сполуки Формули I є блокаторами натрієвих (Na^+) каналів, застосування цих сполук дає змогу лікувати багато хвороб та станів, опосередкованих припливом іонів натрію. Отже, винахід стосується способу лікування, профілактики або послаблення нейронної втрати, пов'язаної з інсультами, глобальною та фокальною ішемією, травмами ЦНС, гіпоглікемією та хірургічним втручанням, травмами спинного мозку; а також лікування або послаблення нейродегенеративних захворювань, включаючи хворобу Альцгеймера, боковий амиотрофічний склероз, хворобу Паркінсона, лікування або послаблення страхів, конвульсій, глаукоми, мігрені та судом м'язів. Сполуки Формули I також є корисними як засоби проти шуму у вухах, протиманіакальні депресанти як місцеві анестетики та як антиаритмічні засоби; а також для лікування, профілактики або послаблення болю, включаючи хірургічний, хронічний та невропатичний біль. У кожному випадку способи даного винаходу вимагають введення тварині, яка потребує такого лікування, ефективної кількості блокатора натрієвих каналів згідно з даним винаходом або їх фармацевтично прийнятних солей або проліків.

Винахід також стосується способу лікування захворювань, які реагують на блокування натрієвих каналів у тварин, які страждають від цих захворювань. Найбільш оптимальні варіанти втілення арил-заміщених гетероарильних сполук для застосування згідно зі способом цього винаходу представлено визначеною вище Формулою I.

Сполуки цього винаходу одержують, застосовуючи відомі спеціалістам способи.

Синтез піразолів Формули I здійснюють, як показано на Схемах 1 та 2. З'єднання борної кислоти здійснювали, застосовуючи процедуру, описану в роботі [Lam, Y. S. et al. Tetrahedron Lett. 39: 2941-2944 (1998)].

Схема 1

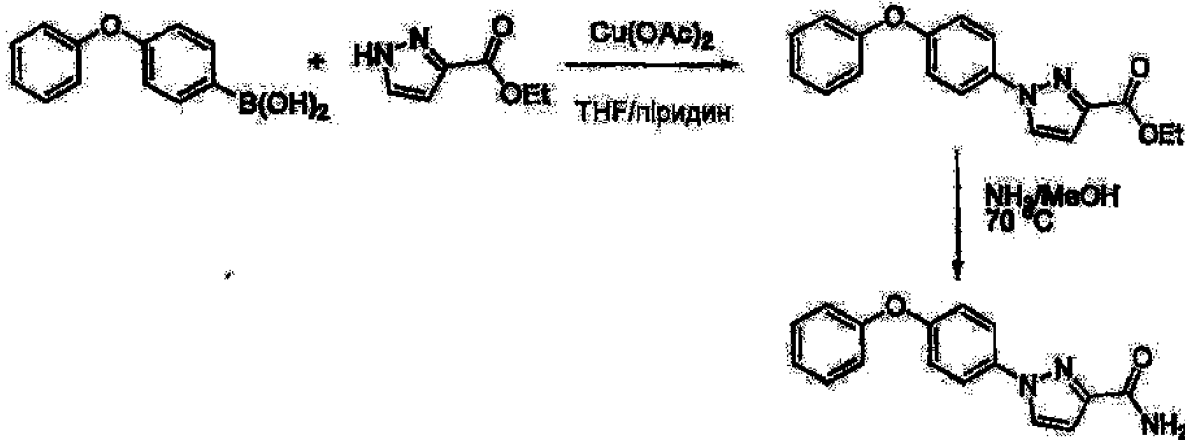
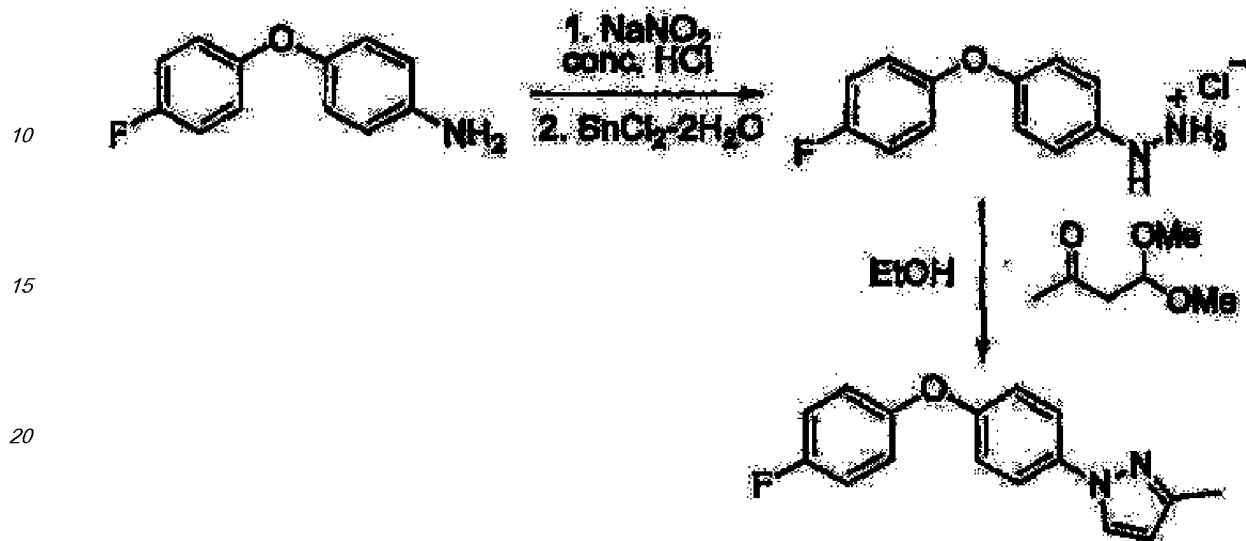


Схема 2

5



25 Триазоли Формули I одержують, як показано на Схемі 3, застосовуючи 4-(1,2,4-триазол-1-іл)фенол серійного виробництва (Lancaster Synthesis).

Схема 3

30



40 Винахід також стосується ^3H та ^{14}C радіоактивно мічених сполук Формули I та їх застосування як радіолігандів для виявлення місць їх зв'язування на натрієвому каналі. Наприклад, в одному випадку мічені сполуки винаходу застосовують для характеристики специфічного рецепторного зв'язування. В іншому випадку мічені сполуки винаходу застосовують як альтернативу випробуванню на тваринах для оцінки зв'язку структури з активністю. Рецепторний аналіз здійснюють при незмінній концентрації міченої сполуки Формули I та при підвищених концентраціях випробуваної сполуки у паралельному аналізі.

45 Тритійовані сполуки Формули I одержують шляхом включення тритію до сполуки Формули I, наприклад, шляхом каталітичного дегалогенування тритієм. Цей спосіб включає реакцію відповідної галоген-заміщеної попередньої сполуки Формули I з газоподібним тритієм у присутності відповідного каталізатора, наприклад, Pd/C , у присутності або за відсутності основи. Інші підходящі способи одержання тритійованих сполук можна знайти у роботі [Filer, Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol.1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6]. ^{14}C -мічені сполуки одержують, застосовуючи вихідні матеріали, які мають ^{14}C вуглець.

50 Сполуки даного винаходу піддавали електрофізіологічним аналізам у дисоційованих гіпокампальних нейронах на активність блокування натрієвих каналів. Ці сполуки також можуть оцінюватися на зв'язування з нейронним потенціалозалежним натрієвим каналом із застосуванням мембрани переднього мозку щурів та $[^3\text{H}]\text{VTX-B}$.

55 Натрієві канали є великими трансмембранними білками, які експресуються у різних тканинах. Вони є потенціалозалежними каналами і відповідають за швидке збільшення проникності Na^+ у відповідь на деполаризацію, пов'язану з біопотенціалом у багатьох збудливих клітинах, включаючи клітини м'язів, нервів та серця.

60 Один аспект даного винаходу стосується виявлення механізму дії описаних нами сполук як специфічних блокаторів Na^+ каналів. На основі виявлення цього механізму ці сполуки розглядаються як корисні для лікування або профілактики нейронної втрати через фокальну або глобальну ішемію та лікування або профілактики нейродегенеративних захворювань, включаючи БАС, страхів та епілепсії. Очікується, що вони можуть бути ефективними для лікування, профілактики або послаблення невропатичного болю, хірургічного болю, хронічного болю та шуму у вухах. Очікується, що ці сполуки також можуть бути корисними як антиаритмічні засоби, анестетики та протиманіакальні депресанти.

65 Даний винахід стосується сполук Формули I, які є блокаторами потенціалозалежних натрієвих каналів. Згідно

з даним винаходом, сполуки, які мають оптимальні властивості блокування натрієвих каналів, виявляють IC₅₀ приблизно 100мкМ або менше в описаному нами електрофізіологічному аналізі. В оптимальному варіанті сполуки даного винаходу виявляють IC₅₅ 10мкМ або менше. У найкращому варіанті сполуки даного винаходу виявляють IC₅₀ приблизно 1,0мкМ або менше. Заміщені гетероарильні сполуки даного винаходу випробують на активність щодо блокування Na⁺ каналів шляхом описаних нижче електрофізіологічних аналізів та аналізів зв'язування.

Електрофізіологічний аналіз:

Підготування клітин: HEK-293 (Nalla-B2) лінію клітин, яка стабільно експресує rBIIA ізоформ Na⁺ каналів, утворювали власними силами. Клітини культивували, застосовуючи описані раніше стандартні способи [Verdoorn, T.A., et al., Neuron 4:919-928 (1990)]. Для електрофізіологічного аналізу клітини наносили на попередньо вкриті полі-D-лізином 35мм чашки Петрі Cellware (BIOCOAT, Becton Dickinson) при густині ~10⁴ клітин/чашку у день пересівання з конфлюентних культур. За спостереженнями авторів, клітини є придатними для зняття показників протягом 2-3 днів після нанесення.

Зняття показників потенціалозалежних струмів Na⁺ способом точкової фіксації потенціалів: зняття показників потенціалу у цілих клітинах здійснювали, застосовуючи традиційний спосіб точкової фіксації потенціалів [Hamill et al., Pflugers Arch. 3P7:85-100 (1981)] з підсилювачем Axopatch 200A (Axon Instruments, Foster City, CA). Камеру зняття показників безперервно обливали зовнішнім розчином (150мМ NaCl, 5,4мМ KCl, 1,8мМ CaCl₂, 1мМ MgCl₂, 10мМ HEPES, 10мМ глюкози, рН 7,4 регулювали за допомогою NaOH, осмотичний тиск ~320ммоль/кг) при швидкості приблизно 1мл/хв. Піпетки для зняття показників витягували з товстостінних капілярів (WPI, Sarasota, FL) і полірували над вогнем. Опір піпеток становив від 1 до 3М Ω , коли піпетки заповнювали внутрішнім розчином, який містив (у мМ): 130 CsF, 20 NaCl, 2 MgCl₂, 10 EGTA, 10 HEPES, рН доводили до 7,4 за допомогою CsOH, осмотичний тиск ~310ммоль/кг. Медикаменти та проміжні промивальні рідини подавали через лінію трубок (Drummond Microcaps, 2мл, довжина 64мм). Сполуки розводять у диметилсульфоксиді (DMSO) для одержання 30мМ основного розчину, який потім розводять у зовнішньому розчині до кінцевої концентрації 0,1-100мМ. При найвищій (1%) концентрації DMSO лише злегка знижував величину струму Na⁺. Значення струму знімали при кімнатній температурі (22-25°C), фільтрували при 3кГц за допомогою активного 8-полюсного фільтра Бесселя (Frequency Devices, Haverhill, MA), перетворювали на цифрову форму з інтервалами 10-50мкс і зберігали, застосовуючи аналого-цифровий інтерфейс Digidata 1200 з програмою Pclamp6/Clampex (Axon Instruments). Послідовний опір, як правило, у разі необхідності скорочували на ~75%.

Для оцінки потенціалу та кінетики інгібування Na⁺ каналів сполуками (Фіг.1) застосовували такі протоколи імпульсів напруги.

Фігура. Протоколи імпульсів напруги. А. IV-криві. С. Стійка інактивація. В. Кінетика відновлення. D. Час зв'язування.

Вольт-амперне співвідношення (IV-крива), протокол А, використовували для вказування напруги, при якій досягається максимальний внутрішній Na⁺ струм. Цю напругу використовували протягом усього експерименту як випробувальну напругу, V_t. Криву стійкої інактивації (або готовності), протокол С, використовували для отримання напруги, при якій відбувається майже повна (95%) інактивація Na⁺ каналів; вона служила як напруга для попереднього імпульсу, V_o, протягом усього експерименту. Протокол В показує, наскільки швидко канали відновлюються від інактивації при гіперполяризованих напругах. Він дозволяє встановити тривалість інтервалу гіперполяризації, який використовують для вимірювання кінетики зв'язування сполук з інактивованими Na⁺ каналами (протокол D). Відновлення каналу за контрольних умов було швидким (90% відновлення за перші 5-10хв). Якщо медикамент значною мірою затримує процес відновлення, то виникає можливість (протокол D) точного вимірювання кінетики зв'язування інгібітору з інактивованими каналами, а також стійкої спорідненості (K₊ та K_i). Для визначення значень K₊ будували графік залежності зниження пікових струмів у послідовних випробуваннях з різною тривалістю попереднього імпульсу від тривалості попереднього імпульсу та сталої часу (τ), вимірної наблизенням моноекспонентою. Після цього графік $1/\tau$ як функція концентрації антагоніста дозволяв розрахувати макроскопічну інтенсивність зв'язування антагоністів. Для визначення значень K_i криві часткового інгібування, вимірні за дробовими характеристиками у стійкому стані, будували за допомогою логістичного рівняння:

$$I/I_{\text{контрольн.}} = 1/(1+([антагоніст]/K_i)^p), \text{ Рівн. 2}$$

де I_{контрольн.} є максимальним Na⁺ струмом за відсутності антагоніста, [антагоніст] є концентрацією медикаменту, K_i є концентрацією антагоніста, яка забезпечує половину максимального інгібування, і р є фактором нахилу.

In vitro аналіз зв'язування:

Здатність сполук даного винаходу до модулювання ділянки 1 або ділянки 2 Na⁺ каналу визначали за процедурами, повністю описаними у роботах [Yasushi, J. Biol. Chem. 261:6149-6152 (1986) та Creveling, Mol. Pharmacol. 23:350-358 (1983)] відповідно. Мембрани переднього мозку щурів використовували як джерела білків Na⁺ каналів. Аналізи зв'язування здійснювали у 130мкМ холінхлориду при 37°C протягом 60-хвилинної інкубації з [³H] сакситоксином та [³H] батрахотоксином як радіолігандами для ділянки 1 та ділянки 2 відповідно.

In vivo фармакологія:

Сполуки даного винаходу можуть бути випробувані на антиконвульсантну активність in vivo після внутрішньовенного, перорального або внутрішньочеревинного введення з застосуванням різних

антиконвульсантних випробувань на мишах, включаючи судоми на максимальний електрошок (MES). Судоми через максимальний електрошок викликали у самців мишей NSA масою 15-20г та самців щурів Sprague-Dawley масою 200-225г шляхом подачі струму (50мА, 60 імпульсів на секунду, тривалість імпульсу 0,8мсек, протягом 1сек, постійний струм, миші; 99мА, 125 імпульсів на секунду, тривалість імпульсу 0,8мсек, протягом 2сек, постійний струм, щури) з застосуванням пристрою Ugo Basile ECT (модель 7801). Рухи мишей обмежували через захоплення шкіри на дорсальній поверхні і до двох рогівок підводили вкриті соляним розчином електроди. Щурам давали вільно рухатись на робочій поверхні столу і застосовували вушні електроди з затискачами. Подавали струм і за тваринами спостерігали до 30 секунд на наявність тонічної реакції розгинача задньої кінцівки. Тонічний напад визначали як розгинання задньої кінцівки більше, ніж на 90 градусів від площини тіла. Результати піддавали квантифікації. Сполуки можуть бути випробувані на їх протибольову активність на формаліновій моделі, як описано в роботі [Hunskaar, S., O. B. Fasmer, та K. Hole, J. Neurosci. Methods 74:69-76(1985)]. В усіх експериментах використовували самців мишей Swiss Webster NIH (20-30г; Harlan, San Diego, CA). Їжу забирали у день експерименту. Мишей поміщали у плексигласові банки принаймні за 1 годину для акомодатії до оточення. Після періоду акомодатії тварин зважували і давали або випробувану сполуку, яку вводили внутрішньочеревинно або перорально, або відповідний об'єм наповнювача (10% Tween-80). Через п'ятнадцять хвилин після внутрішньочеревинного введення та 30 хвилин після перорального введення мишам робили ін'єкцію формаліну (20мкл 5% розчину формальдегіду у розсолі) у дорсальну поверхню правої задньої лапи. Мишей переносили до плексигласових банок і спостерігали на кількість часу, витраченого на облизування або кусання лапи, в яку було зроблено ін'єкцію. Періоди облизування та кусання записували з 5-хвилинними інтервалами протягом 1год після ін'єкції формаліну. Усі експерименти здійснювали як сліпий тест під час світлового циклу. Ранню фазу реакції на формалін вимірювали як облизування/кусання від 0 до 5 хвилин, а останню фазу вимірювали 15-50 хвилин. Розбіжності між групами, яким вводили наповнювач та медикамент, аналізували за допомогою одностороннього аналізу варіантів (ANOVA). Значення $P < 0,05$ вважали значущим. Маючи активність у блокуванні викликаного формаліном гострої та другофазної активності, яка полягала в облизуванні лап, сполуки вважаються ефективними при гострому та хронічному болю.

Сполуки можуть бути випробувані на їх потенціал щодо лікування хронічного болю (антиалодинічну та антигіпералгезичну активність) у моделі (Chung model) периферичної нейропатії. Самців щурів Sprague-Dawley масою 200-225г піддавали анестезії галотаном (1-3% у суміші 70% повітря та 30% кисню) і температуру їх тіла контролювали протягом анестезії через застосування гомеотермічної ковдри. Потім робили дорсальний серединний розріз 2см на рівні L5 та L6 і з двох боків відводили назад паравертебральні групи м'язів. Після цього спинномозкові нерви L5 та L6 відкривали, відокремлювали і міцно зшивали шовковим швом 6-0. Як негативний контроль, здійснювали несправжню операцію з відкриванням контралатеральних спинномозкових нервів L5 та L6.

Тактильна алодинія: Щурів переносили до піднятої випробувальної клітки з підлогою з дротяної сітки і давали на акліматизацію від п'яти до десяти хвилин. Кілька моноволокон Semmes-Weinstein застосовували до підошовної поверхні задньої лапи для визначення порогової реакції тварин. Перше використане волокно мало критичну масу 9,1г (0,96 логарифмічного значення), і його застосовували до п'яти разів для того, щоб перевірити, чи викликає воно реакцію висмикування. Якщо тварина виявляла реакцію висмикування, то до п'яти разів застосовували наступне, більш легке волокно з цієї групи, щоб визначити, чи викликає воно реакцію. Цю процедуру повторювали, послідовно зменшуючи волокна до зникнення реакції, і записували дані про найлегше волокно, яке викликало реакцію. Якщо тварина не виявляла реакції висмикування на перше волокно 9,1г, то застосовували волокна, послідовно збільшуючи масу, до виявлення волокна, яке викликало реакцію, і записували дані цього волокна. Для кожної тварини здійснювали три вимірювання у кожний момент часу для визначення середнього порогу висмикування. Випробування здійснювали до введення медикаменту та через 1, 2, 4 та 24год після цього. Випробування тактильної алодинії та механічної гіпералгезії здійснюють паралельно.

Механічна гіпералгезія: Щурів переносили до піднятої випробувальної клітки з підлогою з дротяної сітки і давали на акліматизацію від п'яти до десяти хвилин. Дещо затупленою голкою торкалися підошовної поверхні задньої лапи, викликаючи заглиблення у шкірі без проникнення крізь шкіру. Торкання голкою до контрольної лапи, як правило, викликало реакцію різкого здригання, яке було надто коротким, щоб бути зафіксованим за допомогою секундоміра, і час висмикування довільно було оцінено у 0,5 секунди. Піддана маніпуляції лапа невротичних тварин виявляла надмірну реакцію висмикування на затуплену голку. Максимальний час висмикування у десять секунд було взято за граничний час. Час висмикування для чотирьох лап тварин вимірювали тричі у кожен момент часу з п'ятихвилинним періодом відновлення між спробами. Три результати вимірювання використовували для виведення середнього часу висмикування для кожного моменту часу. Випробування тактильної алодинії та механічної гіпералгезії здійснюють паралельно.

Сполуки можуть бути випробувані на їх нейропротективну активність після фокальної та глобальної ішемії у щурів або піщанок згідно з процедурами, описаними в роботах [Buchan et al. (Stroke, Suppl. 148-152 (1993)) та Sheardown et al. (Eur. J. Pharmacol. 236:347-353 (1993)) і Graham et al. (J. Pharmacol Exp. Therap. 276:7-4(1996))].

Сполуки можуть бути випробувані на їх нейропротективну активність після травматичного пошкодження спинного мозку згідно з процедурами, описаними в роботах [Wrathall et al. (Exp. Neurology 737:119-126 (1996)) та Iwasaki et al. (J. NeuroSci. 734:21-25(1995))].

До композицій, які охоплюються обсягом цього винаходу, належать усі композиції, в яких сполуки даного винаходу містяться у кількості, ефективній для досягнення заданої мети. Залежно від індивідуальних потреб, визначення оптимальних меж ефективної кількості кожного компонента може бути покладено на компетентність спеціаліста. Як правило, сполуки вводять ссавцям, наприклад, людині, перорально в дозах від 0,0025 до 50мг/кг

або в еквівалентній кількості їх фармацевтично прийнятних солей на день залежно від маси тіла ссавця, якого піддають лікуванню від епілепсії, нейродегенеративних захворювань, аритмії, маніакальної депресії та болю. Для внутрішньом'язової ін'єкції доза, як правило, становить приблизно половину пероральної дози.

Згідно зі способом лікування або профілактики нейронної втрати при глобальній та фокальній ішемії, травмах головного та спинного мозку, гіпоксії, гіпоглікемії, епілептичному статусі та хірургічному втручанні, сполуки можуть вводитись шляхом внутрішньовенної ін'єкції в дозах від приблизно 0,025 до приблизно 10мг/кг.

Одинична пероральна доза може включати від приблизно 0,01 до приблизно 50мг, в оптимальному варіанті - від приблизно 0,1 до приблизно 10мг сполуки. Одинична доза може вводитись один або кілька разів на день у формі однієї або кількох таблеток, кожна з яких містить від приблизно 0,1 до приблизно 10, краще - від приблизно 0,25 до 50мг сполуки або її сольватів.

Крім введення сполуки як необробленої хімічної речовини, сполуки винаходу можуть вводитись як частина фармацевтичної композиції, яка включає відповідні фармацевтично прийнятні носії, включаючи наповнювачі та допоміжні речовини, які сприяють переробці сполук на композиції, придатні для фармацевтичного застосування. В оптимальному варіанті композиції, зокрема ті, які можуть вводитись перорально і можуть застосовуватися для оптимального типу введення, наприклад, таблетки, драже та капсули, а також композиції, які можуть вводитись ректально, наприклад, супозиторії, а також придатні розчини для введення шляхом ін'єкції або перорально, містять від приблизно 0,01 до 99 відсотків, в оптимальному варіанті - від приблизно 0,25 до 75 відсотків активної(их) сполук(и) разом з наповнювачем.

Обсяг даного винаходу також охоплює нетоксичні фармацевтично прийнятні солі сполук даного винаходу. Кислі адиційні солі утворюють шляхом змішування розчину тієї чи іншої гетероарильної сполуки даного винаходу з розчином фармацевтично прийнятної нетоксичної кислоти, такої як соляна кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота, оцтова кислота, лимонна кислота, винна кислота, вугільна кислота, фосфорна кислота, щавлева кислота, дихлорооцтова кислота та подібні. Основні солі утворюють шляхом змішування розчину гетероарильної сполуки даного винаходу з розчином фармацевтично прийнятної нетоксичної основи, такої як гідроксид натрію, гідроксид калію, холінгідроксид, карбонат натрію та подібні.

Фармацевтичної композиції винаходу можуть вводитись будь-якій тварині, яка може відчувати сприятливий вплив сполук винаходу. Насамперед, до цих тварин належать ссавці, наприклад, людина, хоча винахід ними і не обмежується.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть вводитись будь-яким способом, який забезпечує досягнення мети. Наприклад, введення може бути парентеральним, підшкірним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, внутрішньочеревиним, кризьшкірним або букальним. В альтернативному або рівноцінному варіанті введення може відбуватись перорально. Доза, яка може бути введена, залежить від віку, стану здоров'я та маси пацієнта, типу паралельного лікування, якщо таке передбачено, частоти лікування та характеру потрібного ефекту.

Фармацевтичні композиції даного винаходу виробляються традиційними способами, наприклад, шляхом традиційного змішування, гранулювання, дражування, розчинення або ліофілізації. Таким чином, фармацевтичні композиції для перорального застосування одержують шляхом комбінування активних сполук з твердими наповнювачами, необов'язкового перемелювання одержаної в результаті суміші та обробки суміші гранул після додавання відповідних допоміжних речовин у разі потреби або необхідності, для одержання ядра таблетки або драже.

Придатними наповнювачами є, зокрема такі наповнювачі, як сахариди, наприклад, лактоза або цукроза, маніт або сорбіт, целюлозні композиції та/або фосфати кальцію, наприклад, трикальційфосфат або гідрофосфат кальцію, а також зв'язувальні речовини, такі як крохмальна паста з використанням, наприклад, кукурудзяного крохмалю, пшеничного крохмалю, рисового крохмалю, картопляного крохмалю, желатину, трагаканту, метилцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, натрійкарбоксиметилцелюлози та/або полівінілпіролідону. Якщо потрібно, додають диспергатори, такі як вищезгадані крохмалі, а також карбоксиметил-крохмаль, зшитий полівінілпіролідон, агар або альгінова кислота або її сіль, така як альгінат натрію. Допоміжними речовинами є, насамперед, регулятори витрати та мастила, наприклад, кремнезем, тальк, стеаринова кислота або її солі, такі як стеарат магнію або стеарат кальцію, та/або поліетиленгліколь. Ядра драже забезпечують відповідним покриттям, яке у разі необхідності є стійким до шлункового соку. Для цього можуть бути використані концентровані розчини сахаридів, які необов'язково можуть містити гуміарабік, тальк, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь та/або діоксид титану, розчини глазурів та відповідні органічні розчинники або суміші розчинників. Для створення покриттів, стійких до шлункових соків, застосовують розчини відповідних целюлозних композицій, таких як фталат ацетилцелюлози або фталат гідроксипропілметилцелюлози. До покриття таблеток або драже додають барвники або пігменти, наприклад, для їх розрізнення або позначення комбінацій доз активної сполуки.

Іншими фармацевтичними композиціями, придатними для перорального введення, є push-fit капсули з желатину, а також м'які геретичні капсули з желатину та пластифікатора, такого як гліцерин або сорбіт. Push-fit капсули можуть містити активні сполуки у формі гранул, які можуть бути змішані з наповнювачами, такими як лактоза, зв'язувальними речовинами, такими як крохмаль, та/або мастилами, такими як тальк або стеарат магнію, та (необов'язково) стабілізаторами. У м'яких капсулах активні сполуки в оптимальному варіанті є розчиненими або суспендованими у відповідних рідинах, таких як олії жирних кислот або рідкий парафін. Крім того, можуть бути використані стабілізатори.

До можливих фармацевтичних композицій, придатних для ректального застосування, належать, наприклад, супозиторії, які містять комбінацію однієї або кількох активних сполук з основою для супозиторіїв. Придатними

основами для супозитроїв є, наприклад, природні або синтетичні тригліцериди або насичені вуглеводні. Крім того, застосовують також желатинові ректальні капсули, які складаються з комбінації активних сполук з основою. До можливих матеріалів основи належать, наприклад, рідкі тригліцериди, поліетиленгліколи, або насичені вуглеводні.

До композицій, придатних для парентерального введення, належать водні розчини активних сполук у розчинній у воді формі, наприклад, розчинні у воді солі та лужні розчини. Крім того, можуть вводитись суспензії активних сполук як додатні олійні суспензії для ін'єкцій. Придатними ліпофільними розчинниками або наповнювачами є жирні олії, наприклад, кунжутова олія або синтетичні естери жирних кислот, наприклад, етилолеат, або тригліцериди або поліетиленгліколь-400 (сполуки є розчинними у PEG-400). Водні суспензії для ін'єкцій можуть містити речовини, які збільшують в'язкість суспензії, до яких належать, наприклад, натрійкарбоксиметилцелюлоза, сорбіт та/або декстран. Суспензія також необов'язково може містити стабілізатори.

Представлені нижче приклади є ілюстративними і не обмежують спосіб та композиції даного винаходу. Суть та обсяг винаходу охоплюють також інші підходящі модифікації та удосконалення умов та параметрів, які зазвичай трапляються у клінічній терапії і які стануть зрозумілими спеціалістам у даній галузі.

1-[4-(4-фторофеноксифеніл)-3-метилпіразол

а). 4-(4-фторофеноксифеніл)гідразин гідрохлорид. Суспензію подрібненого на тонкий порошок 4-фторо-4'-амінодифенілового етеру (2,00г, 9,84ммоль) у 10мл води охолоджували у ванні з льодяною водою і через лійку по краплях додавали 19,4мл конц. HCl. Одержану в результаті суміш охолоджували до -5°C у ванні з ацетоном та льодом і до реакційної суміші по краплях додавали розчин нітриту натрію (кристалічний; 0,714г, 10,3ммоль) у 8мл холодної води з такою швидкістю, що температура залишалась у діапазоні від -5 до 0°C. Розчин SnCl₂·2H₂O (6,66г, 29,5ммоль) у 20мл конц. HCl при -20°C обробляли реакційною сумішшю, яку додавали порціями, підтримуючи температуру на рівні нижче ніж -10°C. Відразу утворювався сірий осад, і одержану в результаті суміш перемішували при -20°C протягом 90хв. Тверду речовину відокремлювали шляхом фільтрування і промивали холодним EtOH (210мл). Необроблений гідразин, 2,36г, піддавали подальшій обробці без очищення.

б). 1-[4-(4-фторофеноксифеніл)-3-метилпіразол. Суспензію гідразину (500мг, 2,05ммоль) у 5,5мл 1:1 EtOH/води обробляли 300мл (299мг, 2,03ммоль) 90% ацетилацетальдегіддиметилацеталу і одержану в результаті суміш нагрівали за допомогою струменевої сушарки протягом 2хв. Реакційній суміші давали охолонути і після цього екстрагували гексаном (410мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон, висушували (Na₂SO₄) і концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії (сілікагель, 10% EtOAc/гексан), одержуючи 134мг (24%) названої сполуки сполука у вигляді білої твердої речовини, т. пл. 80-81°C. ¹H ЯМР (CDCl₃): ∞ 7,74 (s, 1H), 7,58 (d, 2H, J=8,4Гц), 7,06-6,95 (m, 6H), 6,23 (s, 1H), 2,37 (s, 3H).

1-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-3-карбоксамід та 1-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-5-карбоксамід

а). 3-етоксикарбоніл-(4-феноксифеніл)-1H-піразол та 5-етоксикарбоніл-1-(4-феноксифеніл)-1H-піразол. До суспензії 4-феноксифенілборної кислоти (1,70г, 7,85ммоль), етил 3-піразолкарбоксилату (0,55г, 3,92ммоль), ацетату міді(II) (1,1г, 5,89ммоль) та 4А молекулярних сит (подрібнених на порошок і нагрітих при 200°C протягом 2год перед використанням) у 30мл безводного THF додавали 0,6мл піридину. Реакційну суміш перемішували з відкритою кришкою при кімнатній температурі протягом 2 днів, а потім фільтрували, і фільтрат концентрували до сухого стану. Необроблений продукт очищали шляхом флеш-хроматографії з елюентом 15% EtOAc/гексан, одержуючи 5-етоксикарбоніл-1-(4-феноксифеніл)-1H-піразолу (Rf=0,6, 55мг, 4,6%) та 3-етоксикарбоніл-1-(4-феноксифеніл)-1H-піразолу (Rf=0,5, 125мг, 10,3%).

б). 1-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-3-карбоксамід. Розчин 3-етоксикарбоніл-1-(4-феноксифеніл)-1H-піразолу (120мг, 0,39ммоль) у 5мл 2N розчину аміаку в MeOH перемішували при кімнатній температурі протягом 4 днів. Результати тонкошарової хроматографії показали незавершену реакцію, і розчин перенесли до герметично закритої пробірки і нагрівали при 70°C до наступного дня. Реакційну суміш концентрували і очищали шляхом препаративної тонкошарової хроматографії з елюентом 50% EtOAc/гексан для одержання 1-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-3-карбоксаміду (Rf=0,26, 56мг, 52%), т. пл. 165-167°C. ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) ∞ 8,50 (d, J=2,7Гц, 1H, піразол), 7,92 (d, J=9,0Гц, 2H, феніл), 7,71 (br, 1H, NH₂), 7,43 (m, 2H, феноксифеніл), 7,39 (br, 1H, NH₂), 7,18 (m, 1H, феноксифеніл), 7,17 (d, J=9,0Гц, 2H, феніл), 7,07 (m, 2H, феноксифеніл), 6,87 (d, J=2,7Гц, 1H, піразол).

Застосовуючи як вихідну сполуку 5-етоксикарбоніл-1-(4-феноксифеніл)-1H-піразолом (50мг, 0,16ммоль), описаним вище способом одержували 1-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-5-карбоксамід (25мг, 55%), т. пл. 142-144°C. ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) ∞ 8,03 (br s, 1H, NH₂), 7,70 (d, J=1,8Гц, 1H, піразол), 7,54 (brs, 1H, NH₂), 7,42 (m, 2H, феноксифеніл), 7,39 (d, J=9,0Гц, 2H, феніл), 7,20 (m, 1H, феноксифеніл), 7,08 (m, 2H, феноксифеніл), 7,06 (d, J=9,0Гц, 2H, феніл), 6,90 (d, J=1,8Гц, 1H, піразол).

1-[4-(4-нітрофеноксифеніл)-1H-[1,2,4]триазол

Суміш 1-фторо-4-нітробензолу (0,17мл, 1,6ммоль), 4-[[1,2,4]триазол-1-іл]фенолу (0,26г, 1,58ммоль) та карбонату калію (1,69г, 12,2ммоль) у DMF нагрівали з дефлегмацією до наступного дня. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, а потім розподіляли між водою та етилацетатом. Водний шар екстрагували етилацетатом. Комбіновані органічні шари промивали водним розчином гідроксиду натрію (2N), водою (двічі), висушували над сульфатом натрію, фільтрували і випарювали в умовах зниженого тиску для одержання жовтої твердої речовини. Очищення шляхом колонкової хроматографії (сілікагель; 1:1 гексан/етилацетат) та рекристалізація з хлороформу/гексану забезпечували 165мг (37%) названої сполуки

сполука у вигляді жовтої твердої речовини, т. пл. 131-132 °С. ¹H-ЯМР (CDCl₃): ∞ 8,55 (s, 1H), 8,25 (d, J=9Гц, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,75 (d, J=9Гц, 2H), 7,24 (d, J=9Гц, 2H), 7,08 (d, J=9Гц, 2H).

Антиконвульсанта активність сполук винаходу

5 Здатність сполук даного винаходу до блокування судом на максимальний електрошок (MES) визначали описаним вище способом.

Сполуку даного винаходу перорально вводять миші за 30 хвилин до випробування. Сполука виявляє захисну дію від MES при ED₅₀ (дозі, яка захищає 50% тварин), яка в оптимальному варіанті становить менше ніж 10мг/кг.

10 Активність 1-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-3-карбоксаміду як антиконвульсantu проти MES. При внутрішньовенному введенні ED₅₀ для миші 0,7мг/кг. ED₅₀ 1-[4-(4-нітрофенокси)феніл]-1H-[1,2,4]триазолу проти MES при пероральному введенні 6,6мг/кг. ED₅₀ 1-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-5-карбоксаміду проти MES при внутрішньовенному введенні 10,0мг/кг.

Активність сполуки винаходу як блокатора натрієвих каналів

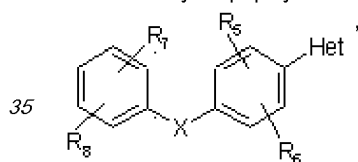
15 Сполуки винаходу випробують шляхом електрофізіологічного аналізу та аналізу зв'язування, як описано вище, і вони виявляють залежне від дози інгібування натрієвих струмів з регульованою напругою, яке фіксували у HEK-293 клітинах, які стабільно експресують rBIIA ізоформ Na⁺ каналів. Блокуючий вплив оптимальних сполук на Na⁺ струми був дуже чутливим до контрольної напруги, вказуючи на те, що сполуки зв'язуються з потенціалозалежними Na⁺ каналами в їх інактивованих станах і є малоефективним щодо Na⁺ каналів у їх спокійних станах [Ragsdale et al., Moі. Pharmacol. 40:756-776(1991); Kuo and Bean, Mol. Pharmacol. 46:776-725(1994)]. Константа видимої дисоціації антагоніста (K_d) оптимальних сполуки для інактивованих натрієвих каналів становить менше ніж 400нМ. 1-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-3-карбоксамід випробували у rBIIA ізоформі натрієвого каналу, і він має K_i 0,35мкМ.

25 Тепер, після повного опису даного винаходу, спеціалістам стане зрозуміло, що ті самі процедури можуть бути здійснені в широких межах рівноцінних умов, композицій та інших параметрів без впливу на обсяг винаходу або будь-який варіант його втілення. Усі згадані нами патенти та публікації включено шляхом посилання в їх повному обсязі.

Формула винаходу

30

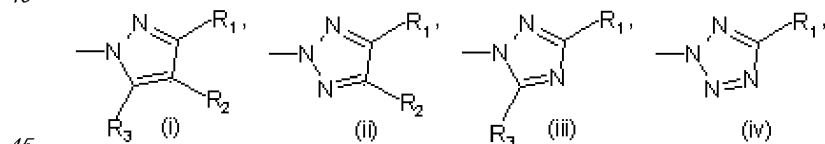
1. Сполука формули I:



у якій

X являє собою O або S;

40 Het являє собою гетероарил, вибраний з групи, яка складається з



де

R₁ являє собою C(O)R₁₀, CH₂C(O)R₁₀ або SO₂R₁₀, де R₁₀ являє собою аміно, алкіл,

N-морфолініл, N-піролідініл або N-піперазиніл, усі з яких можуть бути необов'язково заміщеними;

R₂ та R₃ незалежно являють собою водень, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкілтію або

50 C₁-C₆алкілсульфініл;

R₅, R₆, R₇ та R₈ незалежно вибрані з групи, яка складається з водню, галогену, галоген(C₁-C₆)алкілу, C₁-C₆алкілу, гідроксі(C₁-C₆)алкілу, аміно(C₁-C₆)алкілу, карбокси(C₁-C₆)алкілу, алкокси(C₁-C₆)алкілу, нітро, аміно, аміно, C₁-C₆ациламіно, аміду, гідрокси, тіолу, C₁-C₆ацилокси, C₁-C₆алкокси, карбокси, карбоніламідо та C₁-C₆алкілтію;

55 за умови, що якщо Het являє собою (ii), і X являє собою O, то R₁₀ не являє собою алкіл, або її фармацевтично прийнятна сіль, проліки або сольват.

2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що

R₁ являє собою C(O)R₁₀ або SO₂R₁₀;

R₃ та R₂ обидва являють собою H;

60 R₅ та R₆ являють собою водень;

R₇ та R₈ вибрані з групи, яка складається з водню, галогену, галоген(C₁-C₆)алкілу, C₁-C₆алкілу, гідроксі(C₁-C₆)алкілу, аміно(C₁-C₆)алкілу, карбокси(C₁-C₆)алкілу, алкокси(C₁-C₆)алкілу, нітро, аміно, C₁-C₆ациламіно, аміду, гідрокси, тіолу, C₁-C₆ацилокси, C₁-C₆алкокси, карбокси, карбоніламідо та C₁-C₆алкілтію;

65 R₁₀ являє собою аміно або C₁-C₆алкіл; і

за умови, що якщо Het являє собою (ii), і X являє собою O, то R₁₀ не являє собою

C₁-C₆алкіл;
або її фармацевтично прийнятна сіль, проліки або сольват.

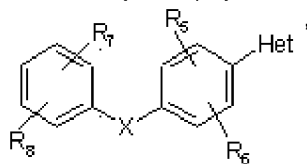
3. Сполука за п. 2, яка відрізняється тим, що Het являє собою (i).

4. Сполука за п. 2, яка відрізняється тим, що Het являє собою (ii).

5. Сполука за п. 2, яка відрізняється тим, що Het являє собою (iii).

6. Сполука за п. 2, яка відрізняється тим, що Het являє собою (iv).

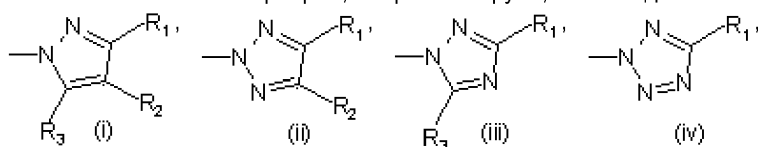
7. Сполука Формули I:



у якій

X являє собою O або S;

Het являє собою гетероарил, вибраний з групи, яка складається з



де

R₁ являє собою C(O)R₁₀, CH₂C(O)R₁₀ або SO₂R₁₀;

R₁₀ являє собою аміно, необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл або гетероцикл, вибраний з групи, яка складається з N-морфолінілу, N-піролідінілу та N-піперазінілу;

R₂ та R₃ незалежно являють собою водень, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкілтію або C₁-C₆алкілсульфініл,

R₅ та R₆ незалежно вибрані з групи, яка складається з водню, галогену, галогеналкілу, алкілу, алкенілу, алкінілу, гідроксіалкілу, аміноалкілу, карбоксіалкілу, алкоксіалкілу, нітро, аміно, уреїдо, ціано, ациламіно, амідю, гідрокси, тіолу, ацилокси, азидо, алкокси, карбокси, карбоніламідю та алкілтіолу;

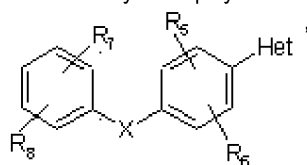
R₇ та R₈ незалежно вибрані з групи, яка складається з водню, галогену, галоген(C₁-C₆)алкілу, C₁-C₆алкілу, гідроксі(C₁-C₆)алкілу, аміно(C₁-C₆)алкілу, карбоксі(C₁-C₆)алкілу, алкоксі(C₁-C₆)алкілу, нітро, аміно, C₁-C₆ациламіно, амідю, гідрокси, тіолу, C₁-C₆ацилокси, C₁-C₆алкокси, карбокси, карбоніламідю та C₁-C₆алкілтіолу, і

за умови, що якщо Het являє собою (ii), і X являє собою O, то R₁₀ не являє собою C₁-C₆алкіл;

або її фармацевтично прийнятна сіль, проліки або сольват.

8. Сполука за п. 7, яка відрізняється тим, що R₅ та R₆ обидва являють собою водень.

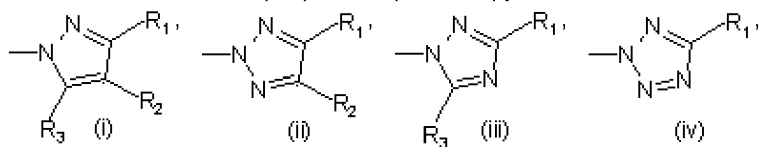
9. Сполука Формули I:



у якій

X являє собою O або S;

Het являє собою гетероарил, вибраний з групи, яка складається з



де

R₁ являє собою C(O)R₁₀, де R₁₀ являє собою аміно, N-морфолініл, N-піролідініл або N-піперазініл, усі з яких можуть бути необов'язково заміщеними;

R₂ та R₃ незалежно являють собою водень, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкілтію або C₁-C₆алкілсульфініл;

R₅, R₆, R₇ та R₈ незалежно вибрані з групи, яка складається з водню, гало, гало(C₁-C₆)алкілу, C₁-C₆алкілу, гідроксі(C₁-C₆)алкілу, аміно(C₁-C₆)алкілу, карбоксі(C₁-C₆)алкілу, алкоксі(C₁-C₆)алкілу, нітро, аміно, C₁-C₆ациламіно, амідю, гідрокси, тіолу, C₁-C₆ацилокси, C₁-C₆алкокси, карбокси, карбоніламідю та C₁-C₆алкілтіолу,

або її фармацевтично прийнятна сіль, проліки або сольват.

11. Сполука за п. 10, яка відрізняється тим, що X являє собою O.

12. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-11 та фармацевтично прийнятний

носій або розріджувач.

13. Спосіб лікування захворювань, пов'язаних з блокуванням натрієвих каналів у ссавців, які страждають від цих захворювань, який включає введення ссавцеві, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-11.

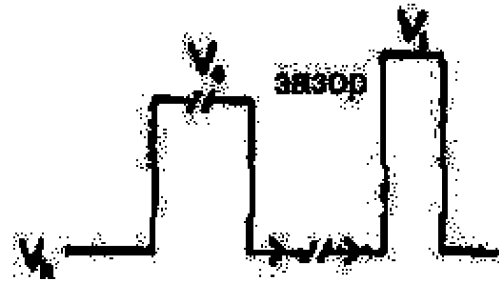
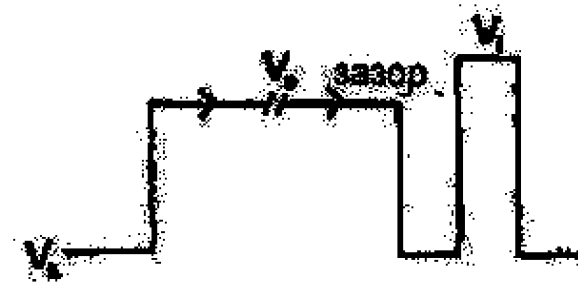
14. Спосіб лікування, профілактики або послаблення нейрональних втрат внаслідок глобальної та фокальної ішемії; лікування, профілактики або послаблення нейродегенеративних станів; лікування, профілактики або послаблення болю або шуму у вухах; лікування, профілактики або послаблення маніакальної депресії; забезпечення місцевої анестезії; або лікування аритмії, або лікування від конвульсій, що передбачає введення ссавцеві, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-11.

15. Спосіб за п. 14, який відрізняється тим, що це є спосіб лікування, профілактики або послаблення болю, включаючи невропатичний, хірургічний або хронічний біль.

16. Спосіб послаблення або профілактики судом у тварин, який включає введення ссавцеві, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-11.

U A 7 5 8 8 3 C 2

U A 7 5 8 8 3 C 2

A**B****C****D**

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2006, N 6, 15.06.2006. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

U A 7 5 8 8 3 C 2

U A 7 5 8 8 3 C 2