

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

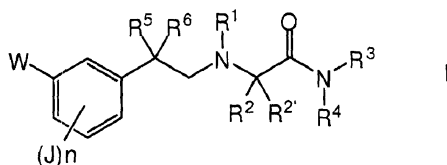
(11) **022973**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | | |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>C07C 237/06</i> (2006.01) |
| 2016.03.31 | | <i>C07D 209/08</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | | <i>C07D 217/06</i> (2006.01) |
| 201490166 | | <i>C07D 265/36</i> (2006.01) |
| (22) Дата подачи заявки | | <i>C07D 295/185</i> (2006.01) |
| 2012.05.29 | | <i>C07D 295/182</i> (2006.01) |
| | | <i>A61K 31/165</i> (2006.01) |
| | | <i>A61P 25/00</i> (2006.01) |

(54) ФТОРИРОВАННЫЕ АРИЛАЛКИЛАМИНОКАРБОКСАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

- | | |
|---|-----------------------|
| (31) 11171522.3 | (56) WO-A1-2007071311 |
| (32) 2011.06.27 | WO-A1-2008151702 |
| (33) EP | |
| (43) 2014.04.30 | |
| (86) PCT/EP2012/060006 | |
| (87) WO 2013/000651 2013.01.03 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НЬЮРОН ФАРМАСЬЮТИКАЛС
С.П.А. (IT) | |
| (72) Изобретатель:
Певарелло Паоло (IT) | |
| (74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU) | |

- (57) Описаны фторированные арилалкиламинокарбоксамидные производные формулы (I), где W, J, n, R¹, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ имеют значения, которые определены в спецификации, и их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции, содержащие их в качестве активных ингредиентов, и их применение в качестве модуляторов натриевых и/или кальциевых каналов, применимых для предупреждения, облегчения и лечения патологий в широком диапазоне, в том числе неврологических, психиатрических, сердечно-сосудистых, воспалительных, глазных, урологических и желудочно-кишечных заболеваний, где указанные выше механизмы описаны как играющие патологическую роль.



022973
B1

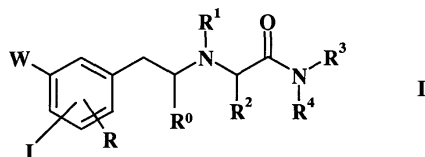
022973
B1

Настоящее изобретение относится к фторированным арилалкиламинокарбоксамидным производным, их фармацевтически приемлемым солям, содержащим их фармацевтическим композициям и их применению в качестве модуляторов натриевых и/или кальциевых каналов.

Фторированные арилалкиламинокарбоксамидные производные как объект изобретения активны в качестве модуляторов ионных каналов (в частности, натриевых и/или кальциевых каналов) и, следовательно, применимы для предупреждения, облегчения и лечения патологий в широком диапазоне, включая, но не ограничиваясь этим, неврологические, психиатрические, сердечно-сосудистые, воспалительные, глазные, мочеполовые и желудочно-кишечные заболевания, где указанные выше механизмы описаны как играющие патологическую роль.

Уровень техники Химические предпосылки

В WO 2007/071311 описаны замещенные 2-фенилэтиламинопроизводные как модуляторы потенциалзависимых кальциевых и/или натриевых каналов общей формулы I



где (a)

J обозначает группу $A-[(CH_2)_nO]_r-$ в пара-положении относительно этиламиноцепи, где n равно 0 или 1; r равно 1;

A обозначает трифторметил, циклопентил или фенил, необязательно замещенный галогеновой группой;

W обозначает (C_1-C_4) алкокси;

R обозначает атом водорода;

R^0 обозначает атом водорода или (C_1-C_2) алкил;

R^1 обозначает атом водорода, (C_1-C_4) алкил, необязательно замещенный гидроксигруппой; циклопропилметил; 2-пропин-1-ил; бензил, необязательно замещенный одной или двумя (C_1-C_2) оксигруппами по бензольному циклу; тиазолил; 5-6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий атом азота, необязательно замещенный (C_1-C_2) алкильной группой; или гетероциклметил, в котором гетероциклическая группа представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из (C_1-C_2) алкила, гидроксиметила и (C_1-C_2) алкокси;

R^2 обозначает атом водорода, (C_1-C_4) алкил или фенил;

R^3 обозначает атом водорода или (C_1-C_4) алкил;

R^4 обозначает атом водорода, (C_1-C_4) алкил, необязательно замещенный группой, выбранной из amino, (C_1-C_4) алкиламино, ди- (C_1-C_4) алкиламино, имидазолила и пирролидинила, где имидазолильная и пирролидинильная группа необязательно является замещенной (C_1-C_2) алкильной группой; или бензил; или

R^3 и R^4 , взятые вместе с соседним атомом азота, образуют пирролидинильный, морфолинийный или пиперазинильный цикл, необязательно замещенный (C_1-C_2) алкильной группой; или

(b)

J обозначает группу $A-[(CH_2)_nO]_r-$ в пара-положении относительно этиламиноцепи, где n равно 1; r равно 1;

A обозначает фенил или фенил, замещенный галогеновой группой;

W обозначает атом водорода;

R обозначает атом водорода;

R^0 обозначает (C_1-C_2) алкил;

R^1 обозначает атом водорода;

R^2 обозначает (C_1-C_2) алкил;

R^3 обозначает атом водорода или (C_1-C_4) алкил и

R^4 обозначает атом водорода или (C_1-C_4) алкил; или

(c)

J обозначает атом водорода;

W обозначает группу $A-[(CH_2)_nO]_r-$, где n равно 0, 1 или 2; r равно 0 или 1;

A обозначает (C_1-C_4) алкил, трифторметил, циклопропил; циклопентил; фенил, необязательно замещенный группой, выбранной из атома галогена, метила, метокси, трифторметила, ацетиламино и диметиламинометила; тиенил, необязательно замещенный атомом хлора; фуранил; изоксазолил, необязательно замещенный одной или двумя метильными группами; пиперидинил; морфолинил; пиридинил или пиримидинил, в которых пиридинильный и пиримидинильный цикл необязательно замещен одной или двумя метоксигруппами;

R обозначает атом водорода или фтора;
 R^0 обозначает атом водорода или (C₁-C₂) алкил;
 R^1 обозначает изопропил; циклопропилметил; фуранилметил; тетрагидрофуранил или тетрагидрофуранилметил;

R^2 обозначает атом водорода или (C₁-C₄) алкил;

R^3 обозначает атом водорода или (C₁-C₄) алкил;

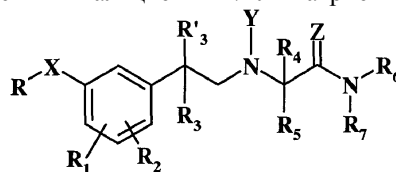
R^4 обозначает атом водорода; (C₁-C₄) алкил, необязательно замещенный группой, выбранной из (C₁-C₂) алкокси, amino, (C₁-C₄) алкиламино и ди-(C₁-C₄) алкиламино; или гетероциклил, где гетероциклил выбран из изоксазолила, пиразолила, имидазолила, тиазолила и 1,3,4-тиадиазолила, и может быть необязательно замещен (C₁-C₂) алкильной группой; или

R^3 и R^4 , взятые вместе с соседним атомом азота, образуют пирролидиновый цикл;

при условии, что если A обозначает (C₁-C₄) алкил, трифторметил, циклопропил или циклопентил, то r равно 1; и при дополнительном условии, что если R^1 обозначает изопропил, то A представляет собой трифторметил и n равно 1;

пригодные для производства лекарственного средства, активного в качестве модулятора кальциевых и/или натриевых каналов, против нарушений, вызванных дисфункциями потенциалзависимых кальциевых и/или натриевых каналов.

В WO 2008/151702 описаны замещенные 2-[2-(фенил)этиламино]алканамидные производные в качестве модуляторов потенциалзависимых кальциевых и/или натриевых каналов общей формулы (I)



(I)

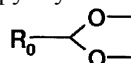
где X обозначает -O-, -S- или SO₂-;

Y обозначает атом водорода, OH или O(C₁-C₄) алкил;

Z обозначает =O или =S;

R обозначает (C₃-C₁₀) алкил; ω-трифтор(C₃-C₁₀) алкил;

R_1 и R_2 независимо обозначают атом водорода, гидроксильный, (C₁-C₈) алкокси, (C₃-C₈) алкилтио, галоген, трифторметил или 2,2,2-трифторэтил; или один из R^1 и R^2 находится в орто-положении к R-X, и, взятый вместе с таким же R-X-, представляет группу



где R^0 обозначает (C₂-C₉) алкил;

R_3 и R'_3 независимо обозначают атом водорода или (C₁-C₄) алкил;

R_4 и R_5 независимо обозначают атом водорода, (C₁-C₄) алкил; или R_4 обозначает атом водорода и R_5 обозначает группу, выбранную из -CH₂-OH, -CH₂-O-(C₁-C₆) алкила, -CH(CH₃)-OH, -(CH₂)₂-S-CH₃, бензила и 4-гидроксипензила; или R_4 и R_5 , взятые вместе с соседним атомом углерода, образуют (C₃-C₆) циклоалкильный остаток;

R_6 и R_7 независимо обозначают атом водорода или (C₁-C₆) алкил или, взятые вместе с соседним атомом азота, образуют 5-6-членный моноциклический насыщенный гетероцикл, необязательно содержащий один дополнительный гетероатом, выбранный из -O-, -S- и -NR₈-, где R_8 обозначает атом водорода или (C₁-C₆) алкил;

при условии, что если X обозначает -S- или -SO₂-, то Y не является OH или O(C₁-C₄) алкилом;

в виде отдельного оптического изомера в изолированной форме или смеси изомеров с любым соотношением и его фармацевтически приемлемые соли.

Фторированные соединения, описанные в данной заявке, не включены в WO 2007/071311 или WO 2008/151702.

Биологические предпосылки

Натриевые каналы играют важную роль в нейронной сети, быстро передавая электрические импульсы по клеткам и клеточным сетям, координируя тем самым высшие процессы от движения до познания. Эти каналы представляют собой большие транс-мембранные белки, которые способны переключаться между различными биофизическими состояниями, делая возможной селективную проницаемость для ионов натрия. Чтобы происходил этот процесс, требуется потенциал действия для деполяризации мембраны, и, следовательно, эти каналы называются потенциалзависимыми.

Потенциалзависимые натриевые каналы первоначально классифицировали в зависимости от их чувствительности к тетродотоксину, от низконаномолярных (тетродотоксин-чувствительных, TTXs) до высокомикромолярных (тетродотоксин-устойчивых, TTXr). Пока идентифицировано 10 различных α-субъединиц натриевых каналов, классифицированных как Nav1.1 до Nav1.9.

Nav1.1-Nav1.4, Nav1.6 и Nav1.7 представляют собой TTXs, тогда как Nav1.5, Nav1.8 и Nav1.9 представляют собой TTXr с различными степенями чувствительности. Nav1.1-Nav1.3 и Nav1.6 в основном экспрессируются в ЦНС, тогда как Nav1.4 и Nav1.5 экспрессируются, главным образом, в мышцах (скелетных и сердечных соответственно) и Nav1.8 и Nav1.9 преимущественно экспрессируются в мелких дорсальных корешковых ганглиях (DRG).

Nav1.3, натриевый канал TTXs, обычно отсутствующий во взрослых нейронах, подвергается повышающей регуляции после поражения нерва, как наблюдают на сенсорных нейронах и нейронах спинного мозга грызунов после хронических поражений нервов (Waxman S.G., Kocsis J.D., Black J.A.: "мРНК натриевого канала типа III экспрессируется в спинно-мозговых сенсорных нейронах эмбриона, но не взрослого, и повторно экспрессируется после аксотомии", *J. Neurophysiol.* 72, 466-470 (1994). Hains B.C., Klein J.P., Saab C.Y. и др.: "Повышающая регуляция натриевого канала Nav1.3 и функциональное вовлечение в повышенную нейронную возбудимость, связанную с центральной невропатической болью после повреждения спинного мозга", *J. Neurosci.* 23, 8881-8892 (2003). Hains B.C., Saab C.Y., Klein J.P. и др.: "Изменная экспрессия натриевого канала в спинно-мозговых сенсорных нейронах второго порядка вносит вклад в боль после повреждения периферического нерва", *J. Neurosci.* 24, 4832-4839 (2004)) и подтверждают на поврежденных нервах человека после периферической аксотомии (Coward K., Aitken A., Powell A. и др.: "Пластичность TTX-чувствительных натриевых каналов PNI и головного мозга III в поврежденных нервах человека", *Neuroreport* 12, 495-500 (2001)) и на болезненных невромах человека (Black J.A., Nikolajsen L., Kroner K. и др.: "В болезненных невромах человека присутствует множество изоформ натриевого канала и митоген-активированные протеинкиназы", *Ann. Neurol.* 64(6), 644-653 (2008)). Каналы Nav1.3 демонстрируют некоторые свойства, которые могут вносить вклад в повышенную нейронную возбудимость. Быстрое восстановление после инактивации и способность продуцировать постоянный ток и пилообразные отклики на небольшую/медленную деполяризацию может поддерживать высокочастотное возбуждение. Интересно, что описаны более высокие скорости восстановления после повреждения нерва, которые способствуют повышению возбудимости нейронов при болезненных состояниях (Cummins T.R., Waxman S.G.: "Понижающая регуляция тетродотоксин-резистентных натриевых токов и повышающая регуляция быстрозаряжаемого тетродотоксин-чувствительного натриевого тока в малых спинно-мозговых сенсорных нейронах после повреждения нерва", *J. Neurosci.* 17, 3503-3514 (1997). Cummins T.R., Aggleco F., Renganathan M. и др.: "Nav1.3 натриевые каналы: быстрая зарядка и медленная инактивация в закрытом состоянии демонстрируют количественные различия после экспрессии на клеточной линии млекопитающего и в спинно-мозговых сенсорных нейронах", *J. Neurosci.* 21, 5952-5961 (2001). Lampert A., Hains B.C., Waxman S.G.: "Повышающая регуляция постоянного и пилообразного натриевого тока в нейронах серого вещества спинного мозга после повреждения спинного мозга", *Exp. Brain Res.* 174, 660-666 (2006)).

Общая специфическая экспрессия и биофизические свойства Nav1.3 вовлекают этот канал в генерацию TTX-чувствительных эктопических разрядов, связанных с хронической болью.

Канал Nav1.7 представляет собой TTXs канал, преимущественно экспрессируемый в первичных ноцицепторных DRG нейронах и симпатических ганглиозных нейронах. Он демонстрирует медленные кинетики перехода к и от состояния инактивации, что определяет возможность генерации токов в ответ на небольшие подпороговые деполяризации и позволяет каналу действовать в качестве порогового канала, усиливая, таким образом, генераторные потенциалы (Catterall W.A., Goldin A.L., Waxman S.G.: "Международный союз фармакологии. XLVII. Номенклатура и структурно-функциональные соотношения потенциалзависимых натриевых каналов", *Pharmacol. Rev.* 57, 397-409 (2005)). За последние несколько лет Nav1.7 приобрел заметную роль в исследовании боли, потому что генетические исследования человека напрямую связали точечные мутации гена SCN9A, кодирующего для Nav1.7, со специфическими болевыми синдромами. Увеличение функциональных мутаций, которые снижают порог активации канала, связано с доминантной наследственной невропатией, наследственной эритромелалгией (IEM), отличительным симптомом которой является сильная жгучая боль в ногах и руках в ответ на мягкое тепло и физические упражнения (Dib-Hajj S.D., Rush A.M., Cummins T.R. и др.: "Увеличение функциональных мутаций в Nav1.7 при семейной эритромелалгии индуцирует разрушение сенсорных нейронов", *Brain* 128(8), 1847-1854 (2005). Dib-Hajj S.D., Rush A.M., Cummins T.R., Waxman S.G.: "Мутации в натриевом канале Nav1.7 лежат в основе наследственной эритромелалгии", *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 3(3), 343-350 (2006)).

Одним из наиболее убедительных свидетельств, которое побудило многие компании осуществлять программы исследования в отношении специфических ингибиторов Nav1.7, было открытие того, что отсутствие функциональных мутаций гена Nav1.7 определяет врожденную нечувствительность к боли (CIP), Cox J.J., Reimann F., Nicholas A.K. и др.: "SCN9A каналопатия является причиной врожденной неспособности испытывать боль", *Nature* 444, 894-8 (2006).

TTXr канал Nav1.8 исключительно экспрессируется в периферических сенсорных нейронах. Медленная кинетика инактивации, быстрая зарядка, деполяризованный порог активации и инактивации делают его идеальным для поддержания возникновения потенциала действия в деполяризованных волокнах (Elliott A.A., Elliott J.R.: "Характеристика TTX-чувствительных и TTX-резистентных натриевых то-

ков в малых клетках из дорсальных корешковых ганглий взрослых крыс", *J. Physiol.* 463, 39-56 (1993). Akopian A.N., Souslova V., England S. и др.: "Тетродотоксин-резистентный натриевый канал SNS имеет специализированную функцию на болевых путях", *Nat. Neurosci.* 2, 541-548 (1999). Renganathan M., Cummins T.R., Waxman S.G.: "Вклад натриевых каналов Nav1.8 в электрогенез потенциала действия в DRG нейронах", *J. Neurophysiol.* 86, 629-640 (2001)). Однако, при иммуногистохимических исследованиях на животных и в последнее время на людях, наблюдают специфическую транслокацию и перераспределение белка Nav1.8 на периферическом сайте повреждения (Novakovic S.D., Tzoumaka E., McGivern J.G. и др.: "Распределение тетродотоксин-резистентных натриевых каналов PN3 в сенсорных нейронах крыс при нормальных и невропатических состояниях", *J. Neurosci.* 15, 18(6) 2174-2187 (1998). Black J.A., Nikolajsen L., Kroner K. и др.: "В болезненных невромах человека присутствует множество изоформ натриевого канала и митоген-активированных протеинкиназ", *Ann. Neurol.* 64(6), 644-653 (2008)); или перераспределение и изменения его активности в остальных непораженных нейронах (Gold M., Weinreich D., Kim C.S. и др.: "Перераспределение Nav1.8 в непораженных аксонах делает возможной невропатическую боль", *J. Neurosci.* 23, 158-166 (2003)), предполагает динамическое вовлечение данного канала в генерацию и поддержание ноцицептивных импульсов.

Другой TTXr канал Nav1.9 исключительно экспрессируется в DRG нейронах малого диаметра. Это еще один из наименее понятных членов семейства потенциал-зависимых натриевых каналов (VGSC), вследствие сложности экспрессии рекомбинантной формы в гетерологичных экспрессионных системах. Характеристика биофизических свойств данного канала выполнена на сенсорных нейронах от Nav1.8-нулевых мышей (Cummins T.R., Dib-Hajj S.D., Black J.A. и др.: "Новый постоянный тетродотоксин-резистентный натриевый ток в малых первичных сенсорных нейронах, SNS-нулевых и дикого типа", *J. Neurosci.* 19 (24): RC43 (1999)). Показано, что эти нейроны экспрессируют постоянный (неинактивационный) TTXr ток при существенном перекрытии порога активации и инактивации в стабильном состоянии, центрированных рядом с потенциалом покоя (Roza C, Laird J.M.A., Souslova V. и др.: "Тетродотоксин-резистентный Na⁺ канал Nav1.8 является существенным для выражения спонтанной активности в поврежденных сенсорных аксонах мышей", *J. Physiol.* 550, 921-926 (2003)). Вследствие этих свойств, каналы Nav1.9 ведут себя как строгие регуляторы возбудимости в клетках, где они присутствуют, играя ключевую роль в установке мембранного потенциала покоя, а также внося вклад в подпороговый электрогенез в малых DRG нейронах.

Стало ясно, что ряд лекарств, имеющих неизвестный ранее механизм действия, фактически работают, модулируя проводимость натриевого канала, в том числе анестетики местного действия (LA), антиаритмические агенты класса I и противосудорожные препараты. Блокаторы нейронных натриевых каналов нашли применение для лечения эпилепсии (фенитоин и карбамазепин), биполярного нарушения (ламотригин), предупреждения нейродегенерации и для уменьшения невропатической боли. Различные антиэпилептические лекарства, которые стабилизируют нейронную возбудимость, даже по другим механизмам действия, одобрены для различных форм невропатической боли (габапентин, прегабалин и карбамазепин).

Кроме того, повышение экспрессии и/или активности натриевого канала также наблюдают на некоторых моделях воспалительной боли, предполагая роль натриевых каналов при воспалительной боли.

Кальциевые каналы представляют собой трансмембранные белки, состоящие из множества субъединиц, которые позволяют контролировать входение ионов кальция в клетки из внеклеточной жидкости. Обычно кальциевые каналы зависимы от напряжения и обозначаются как потенциалзависимые кальциевые каналы (VGCC). VGCC обнаружены везде в нервной системе млекопитающих, где они регулируют уровни внутриклеточных ионов кальция, что важно для жизнеспособности и функции клеток. Внутриклеточные концентрации ионов кальция вовлечены в ряд жизненно важных процессов у животных, таких как высвобождение нейротрансмиттеров, сокращение мышц, активность кардиостимулятора и секреция гормонов. Все "возбудимые" клетки у животных, такие как нейроны центральной нервной системы (ЦНС), клетки периферических нервов и мышечные клетки, в том числе клетки скелетных мышц, сердечных мышц, венозных и артериальных гладких мышц, имеют зависимые от напряжения кальциевые каналы.

Кальциевые каналы составляют большое семейство с большим количеством генетически, физиологически и фармакологически различных подтипов. По биофизическим свойствам токов кальция, регистрируемых от индивидуальных нейронов, описаны два суперсемейства: активируемые высоким напряжением (HVA) и активируемые низким напряжением (LVA) кальциевые каналы. Токи кальция, обозначаемые как L-тип, P-тип, Q-тип, N-тип, R-тип, представляют собой HVA, и обозначаемые как T-тип, представляют собой LVA. В частности, термин "L-тип" первоначально применяли к каналам с высокой проводимостью отдельного канала и длительным временем открытия, и "T-тип" применяли к каналам с очень низкой проводимостью отдельного канала и кратким временем открытия. Дополнительное исследование функционального многообразия кальциевых каналов идентифицирует канал "N-типа", экспрессируемый в нейронах, и канал "P-типа", который является доминантным типом, экспрессируемым в церебеллярных нейронах Пуркинью, и фармакологически резистентным к известным блокаторам кальциевых каналов L-типа и N-типа. По молекулярной идентичности распознаны десять различных подтипов

кальциевых каналов, клонированы, экспрессированы и сгруппированы в три семейства: семейство Cav1 (Cav 1,1, 1,2, 1,3, 1,4) функционально относится к L-типу Ca-тока; семейство Cav2 (Cav 2,1, 2,2, 2,3) функционально относится к P/Q, N, R-типу токов, и семейство Cav3 (Cav 3,1, 3,2, 3,3) функционально относится к току T-типа.

Считают, что кальциевые каналы существенны при некоторых болезненных состояниях. Считается, что ряд соединений, применимых при лечении различных сердечно-сосудистых заболеваний у млекопитающих, включая людей, оказывает влияние на их благотворные эффекты, модулируя функции потенциалзависимых кальциевых каналов, присутствующих в сердечных и/или сосудистых гладких мышцах. Также подразумевают применение соединений с активностью относительно кальциевых каналов для лечения боли. В частности, считают, что кальциевые каналы N-типа (Cav 2,2), ответственные за регуляцию высвобождения нейротрансмиттеров, играют существенную роль в ноцицептивной трансмиссии, вследствие их распределения в ткани, а также по результатам некоторых фармакологических исследований. Как обнаружено на моделях невропатической боли, кальциевые каналы N-типа повышающе регулируются в ипсилатеральном сером веществе спинного мозга при повреждении (Cizkova D., Marsala J., Lukacova N., Marsala M., Jergova S., Orendacova J., Yaksh T.L. *Exp. Brain Res.* 147: 456-463 (2002)). На моделях невропатической боли показано, что специфические блокаторы кальциевых каналов N-типа являются эффективными при снижении болевых реакций (Mattews E.A., Dickenson A.H., *Pain* 92: 235-246 (2001)) на фазе II формалинового теста (Diaz A., Dickenson A.H., *Pain* 69: 93-100 (1997)) и при гиперальгезии, инициированной воспалением коленного сустава (Nebe J., Vanegas H., Schaible H.G. *Exp. Brain Res.* 120: 61-69 (1998)). Обнаружено, что мутантные мыши, не имеющие кальциевых каналов N-типа, имеют пониженную реакцию на постоянную боль, как видно по снижению болевой реакции в течение фазы II формалинового теста (Kim C, Jun K., Lee T., Kim S.S., Mcenery M.W., Chin H., Kim H.L., Park J.M., Kim D.K., Jung S.J., Kim J., Shin H.S., *Mol. Cell. Neurosci.* 18: 235-245 (2001); Hatakeyama S., Wakamori M., Ino M., Miyamoto N., Takahashi E., Yoshinaga T., Sawada K., Imoto K., Tanaka I., Yoshizawa T., Nishizawa Y., Mori Y., Nidome T., Shoji S., *Neuroreport* 12:2423-2427 (2001)), а также на невропатическую боль, оцениваемую по снижению механической аллодинии и термической гиперальгезии на модели лигирования спинномозговых нервов (Yamamoto T., Takahara A.: "Последние усовершенствования блокаторов кальциевых каналов N-типа с терапевтическим потенциалом для невропатической боли и инсульта", *Curr. Top. Med. Chem.* 9, 377-395 (2009)). Интересно, что мыши также демонстрируют более низкие уровни тревоги по сравнению с диким типом (Saegusa H., Kurihara T., Zong S., Kazuno A., Matsuda Y. Nonaka T., Han W., Toriyama H., Tanabe T., *EMBO J.* 20: 2349-2356 (2001)). Участие кальциевых каналов N-типа в боли дополнительно подтверждено клиническим применением циклотида, пептида, производного яда морского брюхоногого моллюска *Conus Magnus* (Williams J.A., Day M., Heavner J.E.: "Циклотида: усовершенствование и обзор", *Expert Opin. Pharmacother.* 9(9), 1575-1583 (2008)). Ограничение при терапевтическом применении данного пептида состоит в том, что его вводят людям интратекально (Bowersox S.S. и Luther R. *Toxicol.* 36: 1651-1658 (1998); Vitale V., Battelli D., Gasperoni E., Monachese N.: "Интратекальная терапия циклотидом: клинический опыт и обсуждение его применения", *Minerva Anesthesiol.* 74, 727-733 (2008)).

Недавно был опубликован полный обзор роли и применимости модуляторов ионных каналов при лечении невропатической боли (E. Colombo и др.: "Модуляторы ионных каналов для лечения невропатической боли", *Future Medicinal Chemistry*, 2(5): 803-842 (2010)).

Все эти открытия показывают, что соединения, способные блокировать натриевые и/или кальциевые каналы, обладают важным терапевтическим потенциалом для предупреждения, облегчения и лечения патологий в широком диапазоне, в том числе неврологических, психиатрических, сердечно-сосудистых, мочеполовых, желудочно-кишечных и воспалительных заболеваний, где указанные выше механизмы описаны как играющие патологическую роль.

Имеется много работ и патентов, в которых описаны модуляторы натриевых каналов и/или кальциевых каналов или антагонисты для лечения или модуляции множества нарушений, например, их применение в качестве локальных анестетиков, антиаритмических препаратов, противорвотных средств, противоманиакальных антидепрессантов, агентов для лечения униполярной депрессии, тревоги, сердечно-сосудистых заболеваний, недержания мочи, диареи, воспаления, эпилепсии, нейродегенеративных состояний, гибели нервных клеток, невропатической боли, мигрени, острой гиперальгезии и воспаления, болезни почек, аллергии, астмы, бронхоспазма, дисменореи, спазмы пищевода, глаукомы, болезней мочевых путей, нарушений моторики желудочно-кишечного тракта, преждевременных родов, ожирения, нарушения иммунной и эндокринной систем, включая множественный склероз.

Неисчерпывающий список патентов/патентных заявок, описывающих блокаторы натриевых и/или кальциевых каналов и их применения, включает ссылки, показанные ниже.

Патент США 5051403 касается способа снижения нейронного поражения, связанного с ишемическим состоянием, таким как инсульт, посредством введения связывающего/ингибирующего пептида омега-конотоксина, где пептид характеризуется специфическим ингибированием потенциалзависимых токов кальциевых каналов селективно в нейронных тканях.

Патент США 5587454 касается композиций и способов проведения обезболивания, в частности для

лечения боли и невропатической боли.

Патент США 5863952 касается антагонистов кальциевых каналов для лечения ишемического инсульта.

Патент США 6011035 касается блокаторов кальциевых каналов, применимых для лечения таких состояний, как инсульт и боль.

Патент США 6117841 касается блокаторов кальциевых каналов и их применения для лечения инсульта, церебральной ишемии, боли, травм головы или эпилепсии.

Патент США 6362174 касается блокаторов кальциевых каналов N-типа для лечения инсульта, церебральной ишемии, боли, эпилепсии и травм головы.

Патент США 6380198 касается применения блокатора кальциевых каналов флунаризина для локального лечения глаукомы.

Патент США 6420383 и патент США 6472530 касаются новых блокаторов кальциевых каналов, применимых для лечения и предупреждения ряда нарушений, таких как гиперчувствительность, аллергия, астма, бронхоспазм, дисменорея, спазм пищевода, глаукома, преждевременные роды, болезни мочевых путей, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистые заболевания.

Патент США 6458781 касается соединений, которые действуют, блокируя кальциевые каналы, и их применения для лечения инсульта, церебральной ишемии, боли, травм головы или эпилепсии.

Патент США 6521647 касается применения блокаторов кальциевых каналов для лечения болезни почек у животных, в особенности хронической почечной недостаточности.

WO 97/10210 касается трициклических гетероциклических производных и их применения в терапии, в частности, в качестве антагонистов кальциевых каналов, например для лечения ишемии, в частности ишемического инсульта.

WO 03/018561 касается хинолиновых соединений как антагонистов кальциевых каналов N-типа и способов применения таких соединений для лечения или предупреждения боли или ноцицепции.

WO 03/057219 касается блокаторов натриевых каналов, применимых в качестве агентов для лечения или модуляции расстройства центральной нервной системы, такого как невропатическая боль, воспалительная боль, боль, связанная с воспалением, или эпилепсия.

В WO 99/14199 раскрыты замещенные 1,2,3,4,5,6-гексагидро-2,6-метано-3-бензазоцин-10-олы в качестве сильнодействующих блокаторов натриевых каналов, применимых для лечения таких заболеваний, как инсульт, нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и сердечно-сосудистые заболевания.

В WO 01/74779 раскрыты новые аминопиридиновые блокаторы натриевых каналов и их применение в качестве противосудорожных средств, местных анестетиков, антиаритмических средств для лечения или предупреждения нейродегенеративных состояний, таких как боковой амиотрофический склероз (ALS), для лечения или предупреждения острой или хронической боли и для лечения или предупреждения диабетической невропатии.

В WO 04/087125 раскрыты производные аминокислот в качестве ингибиторов натриевых каналов млекопитающих, применимых для лечения хронической и острой боли, шума в ушах, заболеваний кишечника, дисфункции мочевого пузыря и демиелинизирующих заболеваний.

WO 06/028904 касается хиназолинов, применимых в качестве модуляторов ионных каналов, их получения, фармацевтических композиций и применения в качестве ингибиторов потенциалзависимых натриевых каналов, которые применимы при лечении различных заболеваний.

В WO 06/024160 раскрыто получение производных пиперазин-1-карбоксамида в качестве блокаторов кальциевых каналов.

В WO 06/110917 описаны спирооксиндолные соединения и их получение, фармацевтические композиции и применение в качестве блокаторов натриевых каналов.

В WO 06/027052 описано применение отобранных (R)-2-[(галогенбензилокси)бензиламино]пропанамидов и их фармацевтически приемлемых солей для производства лекарственных препаратов, которые селективно активны в качестве модуляторов натриевых и/или кальциевых каналов и, следовательно, применимы для предупреждения, облегчения и лечения патологий в широком диапазоне, в том числе боли, мигрени, периферических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, воспалительных процессов, затрагивающих все системы организма, нарушений, затрагивающих кожу и связанные ткани, нарушений дыхательной системы, нарушений иммунной и эндокринной систем, желудочно-кишечных, мочеполовых, метаболических и припадочных расстройств, где указанные выше механизмы описаны как играющие патологическую роль.

В WO 07/145922 раскрыто получение бензазепиноновых аминокислот в качестве блокаторов натриевых каналов.

WO 07/021941 касается получения N-тиазолилбензолсульфонамидов в качестве ингибиторов потенциалзависимых натриевых каналов.

В WO 08/141446 раскрыты производные аминокислот в качестве блокаторов кальциевых каналов.

В WO 09/005460 описано получение и применения ингибиторов Nav1.7 натриевых каналов для лечения болевых расстройств.

В WO 09/039328 раскрыты пиридилсульфонамиды в качестве модуляторов натриевых каналов, их получение, фармацевтические композиции и применение для лечения различных заболеваний.

WO 09/045381 касается N-замещенных оксиндолиновых производных в качестве блокаторов кальциевых каналов.

В WO 10/007073 раскрыто получение пиперазиновых производных в качестве модуляторов кальциевых каналов Cav2,2.

В WO 10/014257 описано получение тетрагидропиридиновых и дигидропиррольных соединений в качестве блокаторов кальциевых каналов для лечения боли и других нарушений.

Суперсемейство цитохрома P450 (аббревиатура CYP) представляет собой большую и многообразную группу ферментов, и функцией большинства CYP ферментов является катализ окисления органических веществ. Вещества CYP ферментов включают ксенобиотические вещества, такие как лекарства и другие токсические химические реагенты. CYP являются основными ферментами, вовлеченными в метаболизм лекарств и биоактивацию, отвечая по меньшей мере за 75% общего метаболизма. Человеческие CYP в основном представляют собой белки, связанные с мембраной, расположенные либо во внутренней мембране митохондрий, либо в эндоплазматическом ретикулууме клеток (Smith G., Stubbins M.J. *Xenobiotica* 28 (12): 1129-65 (1998)). Многие лекарства могут повышать или понижать активность различных CYP изоэнзимов, либо индуцируя биосинтез изоэнзима (индукция фермента), либо непосредственно ингибируя активность CYP (ингибирование фермента). Это основной источник вредных взаимодействий лекарств, так как изменения активности CYP фермента могут влиять на метаболизм и клиренс различных лекарств. Например, если одно лекарство ингибирует CYP-опосредованный метаболизм другого лекарства, то второе лекарство может накапливаться в организме до токсических уровней. Следовательно, исключение взаимодействий лекарств, может сделать необходимой регулировку дозировки или выбор лекарств, которые не взаимодействуют с CYP-системой.

Цитохром P450 2D6 (CYP2D6), член смешанно-функциональной оксидазной системы цитохром P450, является одним из наиболее важных ферментов, вовлеченных в метаболизм ксенобиотиков в организме (Wolf C.R., Smith G. *IARC Sci. Publ.*; 148: 209-29 (1999)). Пока CYP2D6 вовлечен в окисление широкого диапазона субстратов всех CYP, имеется существенная вариабельность в его экспрессии в печени. Ген расположен рядом с двумя псевдогенами цитохром P450 на хромосоме 22q13.1. Для этого гена обнаружены альтернативно спliced варианты транскриптов кодирующие различные изоформы.

CYP2D6 демонстрирует большую фенотипическую вариабельность среди CYP, в значительной степени благодаря генетическому полиморфизму. Генотип отвечает за нормальную, пониженную и несущественную функцию CYP2D6 у субъектов.

Функцию CYP2D6 у любого конкретного субъекта можно описать как одну из следующих:

плохие метаболизаторы - эти субъекты имеют слабую функцию CYP2D6 или не имеют ее;

промежуточные метаболизаторы - эти субъекты метаболизируют лекарства со скоростью примерно между плохими и экстенсивными метаболизаторами;

экстенсивные метаболизаторы - эти субъекты имеют нормальную функцию CYP2D6;

ультрабыстрые метаболизаторы - эти субъекты имеют множество копий экспрессированного гена CYP2D6 и, следовательно, функцию CYP2D6 выше нормальной.

Следовательно, пациентов, подвергающихся любому терапевтическому лечению, можно классифицировать согласно приведенному выше определению субъектов.

Многие антипсихотические лекарства, применяемые для лечения шизофрении, представляют собой субстраты CYP2D6: примеры этих лекарств включают галоперидол, рисперидон, перфеназин, тиоридазин, арипипразол и сертиндол. Если лекарство способно сильно ингибировать CYP2D6, то субъект, принимающий указанное лекарство может стать плохим метаболизатором, т.е. может испытывать повышение в плазме уровней принимаемого совместно CYP2D6-метаболизируемого лекарства. Хинидин, пароксин, бупропион и флуоксетин являются сильнодействующими ингибиторами CYP2D6, и применение сильнодействующих ингибиторов может приводить пациента, который является экстенсивным CYP2D6-метаболизатором, к состоянию фенотипически плохого метаболизатора (De Leon J., Armstrong S.C., Cozza K.L. *Psychosomatics*; 47(1): 75-85 (2006)). Фенотип плохого CYP2D6-метаболизатора может играть основную роль в персонифицировании доз рисперидона (De Leon J., Susce M.T., Pan R.M., Wedlun P.J., Orrego M.L., Diaz F.J. *Pharmacopsychiatry*; 40(3), 93-102 (2007)). Еще один пример, сертиндол, претерпевает экстенсивный печеночный метаболизм посредством CYP2D6 и 3A4 до двух основных метаболитов. Плохие CYP2D6-метаболизаторы могут иметь клиренс сертиндола, сниженный на 50-67%. Сопутствующее введение сертиндола и ингибиторов CYP2D6 следует применять с предельной осторожностью (Murdoch D., Knutanui G.M. *ЦНС. Лекарства*; 20(3): 233-255 (2006)).

Следовательно, высоко желательно с точки зрения исключения чрезмерных взаимодействий лекарство-лекарство иметь соединения, которые не способны ингибировать основные человеческие CYP, в частности CYP2D6, например, в состоянии психоза и шизофрении, а также при любой патологии, когда применяются лечение лекарствами, которое представляет собой субстрат CYP2D6 (Foster A. *MoBley E., Wang Z. Pain Practice*; 7(4): 352-356 (2007)).

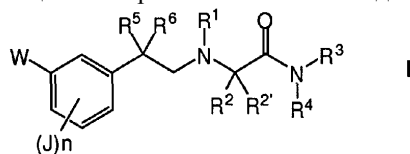
Описание изобретения

Целью данного изобретения является новый класс фторированных арилалкиламинокарбоксамидных производных, которые являются высокоэффективными в качестве модуляторов натриевых и/или кальциевых каналов и, следовательно, применимы для предупреждения, облегчения и лечения патологий в широком диапазоне, в том числе, но не ограничиваясь этим, психиатрических, неврологических, сердечно-сосудистых, воспалительных, глазных, мочеполовых, желудочно-кишечных заболеваний, где указанные выше механизмы описаны как играющие патологическую роль. Указанные соединения также характеризуются тем, что они, по существу, не имеют никакого СYP2D6-ингибирующего эффекта или демонстрируют существенно пониженный СYP2D6-ингибирующий эффект.

В данном описании и формуле изобретения выражение "модулятор(ы) натриевых и/или кальциевых каналов" обозначает соединения, способные блокировать натриевые и/или кальциевые токи зависимым от напряжения и/или применения образом.

В данном описании и формуле изобретения выражение "по существу, не имеют никакого СYP2D6-ингибирующего эффекта" означает, что соединение демонстрирует значение IC_{50} [мкМ] в тесте цитохром-ингибирования *in vitro* по примеру 10, которое равно более 40, тогда как выражение "пониженный СYP2D6-ингибирующий эффект" означает, что соединение демонстрирует значение IC_{50} [мкМ] более 20.

В частности, предметом настоящего изобретения является соединение общей формулы I



где W обозначает группу $A-[(CH_2)_m-O]$, где m равно 0, 1, 2 или 3; A обозначает (C_1-C_4) алкил, необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора; (C_3-C_6) циклоалкил; фенил, необязательно замещенный группой, выбранной из атома галогена, метила, метокси, трифторметила, ацетиламино и диметиламино-метила; тиенил, необязательно замещенный атомом хлора; фуранил; изоксазолил; тиазолил; пиперидинил; морфолинил; пиридинил или пиримидинил, причем пиридинильный и пиримидинильный цикл необязательно является замещенным одной или двумя метоксигруппами;

J независимо обозначает атом водорода; (C_1-C_4) алкил; (C_1-C_4) алкокси или галогеновую группу; n равно 1 или 2;

R^1 обозначает атом водорода; (C_1-C_4) алкил, необязательно замещенный гидроксигруппой или (C_1-C_4) алкоксигруппой; или (C_3-C_8) циклоалкил;

R^2 и $R^{2'}$ независимо обозначают атом водорода; (C_1-C_4) алкил, необязательно замещенный (C_1-C_4) алкоксигруппой; фенил, необязательно замещенный (C_2-C_4) алкильной, (C_1-C_4) алкокси или галогеновой группой; бензил, необязательно замещенный (C_1-C_4) алкильной, (C_1-C_4) алкокси или галогеновой группой по бензольному циклу; или R^2 и $R^{2'}$, взятые вместе с соседним атомом углерода, образуют (C_3-C_6) циклоалкилиденовую группу;

R^3 обозначает атом водорода или (C_1-C_4) алкил;

R^4 обозначает атом водорода; (C_1-C_4) алкил; фенил; циклогексил или бензил; или

R^3 и R^4 , взятые вместе с соседним атомом азота, образуют азетидинильный, пирролидинильный, морфолинильный, пиперидинильный или пиперазинильный цикл, причем пиперидинильный цикл необязательно является замещенным одной или двумя (C_1-C_2) алкильными группами, и пиперазинильный цикл необязательно является замещенным по другому N-атому (C_1-C_4) алкильной, бензильной или фенилсульфонильной группой; или пирролидинильный, пиперидинильный, морфолинильный или пиперазинильный цикл, конденсированный с бензольным циклом;

R^5 обозначает атом водорода или фтора;

R^6 обозначает атом фтора;

либо в виде отдельного выделенного оптического изомера, либо в виде смеси изомеров при любом соотношении и его фармацевтически приемлемая соль.

Используемый в данном описании и формуле изобретения термин " (C_1-C_4) алкил" или " (C_1-C_4) алкильный фрагмент" в других заместителях (например, в обозначениях алкокси), если не определено по-другому, определяет линейный или разветвленный алкильный радикал или фрагмент; примеры указанных радикалов или фрагментов включают, соответственно, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил и трет-бутил или метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси и трет-бутокси.

Термин " (C_1-C_4) алкил", если алкил замещен "одним-тремя атомами фтора", определяет линейный или разветвленный алкильный радикал, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, в котором от одного до трех атомов водорода, присоединенных к одному или разным атомам углерода, независимо замещены атомами фтора. Предпочтительными типичными примерами соединений, обозначенных данным термином, являются трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 3,3,3-трифторпропил и 4,4,4-трифторбутил.

Используемые в данном описании и формуле изобретения термины " (C_3-C_6) циклоалкил" и " (C_3-C_6) циклоалкилиден", если не указано по-другому, определяют циклообразующий алкильный или алкилиде-

новый радикал или фрагмент; примеры указанных радикалов или фрагментов включают, соответственно, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил или циклопропилиден, циклобутилиден, циклопентилиден и циклогексилиден.

Термин "галоген", если не указано по-другому, обозначает здесь галогеновый радикал, такой как атом фтора, хлора, брома и йода.

Если соединения по данному изобретению содержат по меньшей мере один асимметрический атом углерода, то они могут существовать в виде отдельных энантиомеров или диастереоизомеров или в виде их смеси, данное изобретение включает в свою область все возможные отдельные оптические изомеры в виде выделенных форм указанных соединений и в виде их смесей в любых пропорциях, например рацемические смеси.

Примерами фармацевтически приемлемых солей соединений формулы I являются соли с органическими и неорганическими кислотами, такими как соляная, бромисто-водородная, йодисто-водородная, азотная, серная, фосфорная, уксусная, пропионовая, винная, фумаровая, лимонная, бензойная, янтарная, коричневая, миндальная, салициловая, гликолевая, молочная, щавелевая, яблочная, малеиновая, малоновая, фумаровая, винная, п-толуолсульфоновая, метансульфоновая, глутаровая кислота и подобные.

Соединения формулы I активны в качестве модуляторов кальциевых и/или натриевых каналов и, следовательно, применимы для предупреждения, облегчения и лечения патологий в широком диапазоне, включая, но не ограничиваясь этим, психиатрические, неврологические, сердечно-сосудистые, воспалительные, глазные, мочеполовые и желудочно-кишечных заболевания, где указанные выше механизмы описаны как играющие патологическую роль, причем указанные соединения характеризуются тем, что они, по существу, не имеют никакого СYP2D6-ингибирующего эффекта или демонстрируют существенно пониженный СYP2D6-ингибирующий эффект.

Предпочтительная группа соединений формулы I по данному изобретению содержит соединения, в которых

W обозначает группу $A-[(CH_2)_m-O]$, где m равно 0, 1, 2 или 3; A обозначает (C_1-C_4) алкил, необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора; (C_3-C_6) циклоалкил; фенил, необязательно замещенный галогеновой группой, или тиазолил;

J независимо обозначает атом водорода; (C_1-C_4) алкил; атом хлора или фтора;

n равно 1 или 2;

R^1 обозначает атом водорода; (C_1-C_4) алкил, необязательно замещенный гидроксигруппой или (C_1-C_4) алкоксигруппой; или (C_3-C_6) циклоалкил;

R^2 обозначает атом водорода или (C_1-C_4) алкил;

R^2 обозначает атом водорода; (C_1-C_4) алкил, необязательно замещенный (C_1-C_4) алкокси; или фенильную группу, причем фенильная группа необязательно является замещенной (C_1-C_4) алкоксигруппой;

R^3 обозначает атом водорода или (C_1-C_4) алкил;

R^4 обозначает атом водорода; (C_1-C_4) алкил; фенил или циклогексил; или

R^3 и R^4 , взятые вместе с соседним атомом азота, образуют азетидинильный, пирролидинильный, морфолининильный, пиперидинильный или пиперазинильный цикл, необязательно замещенный одной или двумя (C_1-C_2) алкильными группами, и пиперазинильный цикл необязательно является замещенным по другому N-атому (C_1-C_4) алкильной, бензильной или фенилсульфонильной группой; или пирролидинильный, пиперидинильный, морфолининильный или пиперазинильный цикл, конденсированный с бензольным циклом;

R^5 обозначает атом водорода или фтора; и

R^6 обозначает атом фтора;

либо в виде отдельного выделенного оптического изомера, либо в виде смеси изомеров при любом соотношении и их фармацевтически приемлемые соли.

Более предпочтительная группа соединений формулы I содержит соединения, в которых

W обозначает группу $A-[(CH_2)_m-O]$, где m равно 1 или 2; A обозначает (C_1-C_4) алкил, необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора; фенил, необязательно замещенный атомом хлора или фтора, или тиазолил;

J независимо обозначает атом водорода; метил или атом фтора;

n равно 1 или 2;

R^1 обозначает атом водорода; (C_1-C_4) алкил, необязательно замещенный гидроксигруппой или (C_1-C_4) алкоксигруппой;

R^2 обозначает атом водорода или метил;

R^2 обозначает атом водорода; (C_1-C_4) алкил, необязательно замещенный метокси; или фенильную группу, причем фенильная группа необязательно является замещенной метоксигруппой;

R^3 обозначает атом водорода или (C_1-C_4) алкил;

R^4 обозначает атом водорода; (C_1-C_4) алкил; фенил или циклогексил; или

R^3 и R^4 , взятые вместе с соседним атомом азота, образуют азетидинильный, пирролидинильный, морфолининильный, пиперидинильный или пиперазинильный цикл, причем пиперидинильный цикл является необязательно замещенным одной или двумя метильными группами, и пиперазинильный цикл не-

обязательно является замещенным по другому N-атому метильной, бензильной или фенилсульфонильной группой; или пирролидинильный, пиперидинильный, морфолинийный или пиперазинильный цикл, конденсированный с бензольным циклом;

R⁵ обозначает атом водорода или фтора;

R⁶ обозначает атом фтора;

либо в виде отдельного выделенного оптического изомера, либо в виде смеси изомеров при любом соотношении и их фармацевтически приемлемые соли.

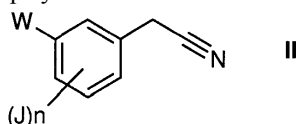
Наиболее предпочтительно, если соединение формулы I по данному изобретению выбрано из группы, включающей следующие соединения:

- 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамид (пример 1-1);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-пентилоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамид (пример 1-2);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-дипропилацетамид (пример 1-3);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамид (пример 1-4);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-дибутилацетамид (пример 1-5);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-гексилоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамид (пример 1-6);
 2-{2,2-дифтор-2-[3-(4,4,4-трифторбутоксифенил)этиламино]}-N,N-диметилацетамид (пример 1-7);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-пентилоксифенил)этиламино]-N,N-дипропилацетамид (пример 1-8);
 2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-(3-фторфенил)пропокси)фенил]этиламино]}-N,N-диметилацетамид (пример 1-9);
 2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-(3-хлорфенил)пропокси)фенил]этиламино]}-N,N-диметилацетамид (пример 1-10);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамид (пример 1-11);
 2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-фенилпропокси)фенил]этиламино]}-N,N-диметилацетамид (пример 1-12);
 2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-тиазол-2-илпропокси)фенил]этиламино]}-N,N-диметилацетамид (пример 1-13);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бензилоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамид (пример 1-14);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(пирролидин-1-ил)этанон (пример 1-15);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N-метил-N-фенилацетамид (пример 1-16);
 2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-фенилпропокси)фенил]этиламино]}-1-(пирролидин-1-ил)этанон (пример 1-17);
 2-{2,2-дифтор-2-[3-(4,4,4-трифторбутоксифенил)этиламино]}-1-(пирролидин-1-ил)этанон (пример 1-18);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бензилоксифенил)этиламино]-1-(морфолин-4-ил)этанон (пример 1-19);
 2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-фенилпропокси)фенил]этиламино]}-1-(морфолин-4-ил)этанон (пример 1-20);
 2-{2,2-дифтор-2-[3-(4,4,4-трифторбутоксифенил)этиламино]}-1-(морфолин-4-ил)этанон (пример 1-21);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(2H-бензо[b][1,4]оксазин-4(3H)-ил)этанон (пример 1-22);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бензилоксифенил)этиламино]-1-(пирролидин-1-ил)этанон (пример 1-23);
 2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-фенилпропокси)фенил]этиламино]}-N-метил-N-фенилацетамид (пример 1-24);
 2-{2,2-дифтор-2-[3-(4,4,4-трифторбутоксифенил)этиламино]}-N-метил-N-фенилацетамид (пример 1-25);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этанон (пример 1-26);
 2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-фенилпропокси)фенил]этиламино]}-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этанон (пример 1-27);
 2-{2,2-дифтор-2-[3-(4,4,4-трифторбутоксифенил)этиламино]}-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этанон (пример 1-28);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(пиперидин-1-ил)этанон (пример 1-29);
 2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-фенилпропокси)фенил]этиламино]}-1-(пиперидин-1-ил)этанон (пример 1-30);
 2-{2,2-дифтор-2-[3-(4,4,4-трифторбутоксифенил)этиламино]}-1-(пиперидин-1-ил)этанон (пример 1-31);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диэтилацетамид (пример 1-32);
 2-{2,2-дифтор-2-[3-(2-фторбензилокси)фенил]этиламино]}-N,N-диметилацетамид (пример 1-33);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(цис-3,5-диметилпиперидин-1-ил)этанон (пример 1-34);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этанон (пример 1-35);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диизопропилацетамид (пример 1-36);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N-циклогексил-N-метилацетамид (пример 1-37);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бензилоксифенил)этиламино]-1-(пиперидин-1-ил)этанон (пример 1-38);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-[4-(фенилсульфонил)-пиперазин-1-ил]этанон (пример 1-39);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(индолин-1-ил)этанон (пример 1-40);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)этанон (пример 1-41);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(азетидин-1-ил)этанон (пример 1-42);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилпропанамид (пример 2-1);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-3-метокси-N,N-диметилпропанамид (пример 2-2);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-3-(4-метоксифенил)-N,N-диметилпропанамид (пример 2-3);

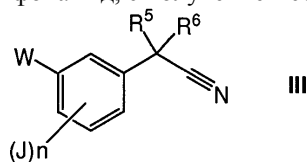
2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-2-N,N-триметилпропанами́д (пример 2-4);
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-4-N,N-триметилпента́нами́д (пример 2-5);
 2-{{2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этил}мети́лами́но}-N,N-димети́лацета́ми́д (пример 3-1);
 2-{{2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этил}{3-метоксипропил}ами́но}-N,N-димети́лацета́ми́д (пример 3-2);
 2-{{2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этил}{2-метоксиэтил}ами́но}-N,N-димети́лацета́ми́д (пример 3-3);
 2-[2-фтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-димети́лацета́ми́д (пример 4-1);
 2-{{2-фтор-2-[3-(3-хлорбензилокси)фенил]этиламино}-N,N-димети́лацета́ми́д (пример 4-2);
 2-{{2-фтор-2-[3-(3-фторбензилокси)фенил]этиламино}-N,N-димети́лацета́ми́д (пример 4-3),
 либо в виде отдельного выделенного оптического изомера, либо в виде смеси изомеров в любых пропорциях и их фармацевтически приемлемых солей.

Соединения формулы I, предмет настоящего изобретения, получают синтетическим способом, который включает:

а) взаимодействие соединения формулы II

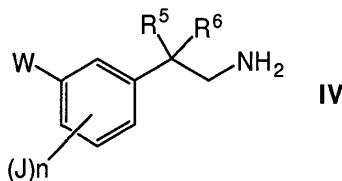


где J, W и n имеют такие же значения, как определено выше для формулы I, с подходящим агентом фторирования, таким как N-фторбензолсульфонамид, с получением соединения формулы III



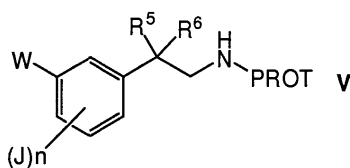
где J, W, n, R⁵ и R⁶ имеют такие же значения, как определено выше для формулы I;

б) взаимодействие соединения формулы III с подходящим восстановителем, таким как литийалюминийгидрид, с получением соединения формулы IV



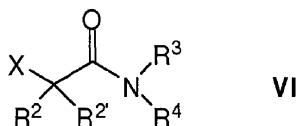
где W, J, n, R⁵ и R⁶ имеют такие же значения, как определено выше для формулы I;

с) введение защиты для аминогруппы соединения формулы IV, используя подходящий защитный агент, такой как ди-трет-бутоксидикарбонат, с получением соединения формулы V



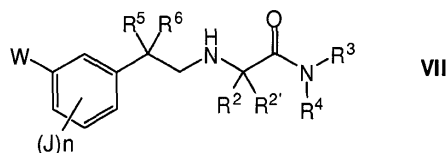
где W, J, n, R⁵ и R⁶ имеют такие же значения, как определено выше для формулы I, и PROT обозначает подходящую N-защитную группу, например трет-бутоксикарбонильную группу;

д) взаимодействие соединения формулы V с подходящим галогеналкиламидом формулы VI



где X обозначает атом галогена и R², R^{2'}, R³ и R⁴ имеют такие же значения, как определено выше в формуле I, в результате которого получают соединение формулы I, где R¹ обозначает атом водорода.

Соединение формулы I, в котором J, W, n, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ имеют такие же значения, как определено выше, и R¹ имеет такие же значения, как определено выше, за исключением атома водорода, можно получить посредством взаимодействия соединения формулы VII



где J, W, n, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵, и R⁶ имеют такие же значения, как определено выше в формуле I, с соединением R¹-Z, где R¹ имеет значения, приведенные выше, за исключением атома водорода, и Z обозначает атом галогена или подходящую уходящую группу, например метансульфонилокси, паратолуолсульфонилокси или трифторметансульфонилокси, в присутствии основания, или с карбонильным соединением формулы R⁷R⁸CO в присутствии восстановителя, где R⁷ и R⁸, оба, представляют атом водорода, или, взятые вместе с соседней карбонильной группой, представляют (C₂-C₄) алифатический альдегид или (C₃-C₄) алифатический кетон, необязательно замещенный гидроксильной группой или (C₁-C₄) алкоксигруппой, или R⁷ и R⁸, взятые вместе с соседней карбонильной группой, представляют (C₃-C₈) алициклический кетон.

Соединение по изобретению можно преобразовать в другое соединение по изобретению. Например, соединение формулы I, где W обозначает бензилокси-радикал, можно трансформировать в соответствующее гидроксипроизводное посредством каталитического гидрирования и затем провести взаимодействие с подходящим реагентом, заменяя исходный бензильный фрагмент другой группой, например трифторметилбензилом, фенилэтилом, трифторэтилом, циклопентилом и циклопропилметилом. Если требуется, соединение по изобретению можно преобразовать в фармацевтически приемлемую соль, и/или, если требуется, соль можно преобразовать в свободное соединение, и/или, если требуется, смесь энантиомеров или диастереоизомеров соединений по изобретению можно разделить на соответствующие отдельные оптические изомеры.

Соединения формулы II и VI коммерчески доступны или их получают из коммерчески доступных соединений хорошо известными способами.

Если получают соединение формулы I, где R¹ обозначает атом водорода (т.е. соединение формулы VII), введение определенного выше радикала R¹, который отличен от атома водорода, выполняют обычными способами, получая вторичные или третичные амины, например, способами алкилирования или восстановительного аминирования, как описано выше.

Согласно предпочтительному варианту изобретения указанную реакцию алкилирования проводят в присутствии основания, и более предпочтительно выбирать указанное основание из K₂CO₃, триэтиламина и диизопропилэтиламина.

Согласно другому предпочтительному варианту изобретения указанное восстановительное аминирование соединением R⁷R⁸CO, где R⁷ и R⁸ имеют такие же значения, как определено выше, проводят в присутствии восстановителя, выбранного из NaBH₄, NaBH₃CN и (полистирилметил)-триметил-аммонийцианборгидрида.

При получении описанных здесь соединений формулы I, исходных материалов и/или промежуточных соединений может быть полезно ввести защиту некоторых групп, которые чувствительны к реакционным условиям.

Оценка полезности необязательного введения защиты, а также выбор подходящего защитного агента в соответствии с проводимым взаимодействием и подлежащей защите функциональной группой при получении соединений по изобретению известны специалистам в данной области.

Удаление необязательных защитных групп выполняют по общеизвестным методикам.

Основную справочную информацию по применению защитных групп в органической химии см. в работе Theodora W. Greene и Peter G.M. Wuts "Protective groups in organic synthesis", John Wiley & Sons, Inc., II Ed., 1991.

Получение солей соединений формулы I выполняют известными способами.

Для получения отдельных энантиомеров или диастереоизомеров соединения формулы I, если необходимо, указанное соединение можно получить, стерически контролируя синтез или используя реагенты, имеющие подходящую хиральность, или выделяя требуемый изомер из энантиомерной или диастереоизомерной смеси изомеров по обычным методикам. Например, отдельные оптически активные энантиомеры можно получить из их рацематов методом хиральной хроматографии или преобразованием их в смесь диастереоизомерных производных, выделением диастереоизомерных производных и восстановлением соответствующих энантиомеров.

Диастереоизомеры можно выделять из смесей общеизвестными способами на основании различия их физико-химических свойств, например, методом хроматографии, дистилляции или фракционной кристаллизации.

Фармакология

Соединения по изобретению можно использовать для производства лекарственных средств, активных в качестве модуляторов натриевых и/или кальциевых каналов против расстройств, вызванных дисфункциями потенциалзависимых кальциевых и/или натриевых каналов, характеризующихся тем, что они, по существу, не имеют никакого СYP2D6-ингибирующего эффекта или демонстрируют существенно пониженный СYP2D6-ингибирующий эффект.

Активность модуляции натриевых каналов фторированных фенилалкиламинопроизводных определяют в исследовании притока натрия, основанном на флуоресценции (табл. 1), применяя пэтч-кламп методики на конститутивных и/или Nav1.3 трансфицированных клеточных линиях (табл. 2) и кортикальных нейронах.

СУР2D6-ингибирование оценивают, проводя исследования *in vitro* ингибирования с использованием суперсом, микросом из бакуловирусицицированных клеток насекомых; бакуловирусы сконструированы для экспрессии одной или более кДНК ферментов, метаболизирующих лекарства (табл. 3).

In vivo аналитическую активность указанных выше соединений оценивают на "крысиной модели с использованием полного адьюванта Фрейнда" и на "модели Беннетта невропатической боли у крыс".

In vivo блокаду натриевого канала и противосудорожную активность определяют, применяя "тест с максимальным электрошоком" на мышах (табл. 4).

Антиманиакальную активность определяют, применяя модель "амфетамин- и хлордиазепоксид-индуцированной гиперлокомоторной активности у мышей".

Антишизофреническую и антинаркотическую активности оценивают, применяя "тест на когнитивное ухудшение при шизофрении" и "тест на кокаининдуцированную поведенческую сенсibilизацию" у крыс.

Тесты на "острое раздражение уксусной кислотой мочевого пузыря крыс" и "промежуточное раздражение циклофосфамидом мочевого пузыря крыс" применяют в качестве моделей урологических заболеваний.

Активность против мигрени определяют, применяя "тест на мигрень" у крыс.

Такие вещества демонстрируют также "зависимость от применения и частоты", т.е. усиление блокады при высокочастотной стимуляции, когда происходит большая аккумуляция каналов в инактивированном состоянии, например, при нейропатологических состояниях. Функционально зависимая от применения блокада дает в результате подавление нейронной активности при высокой частоте возбуждения и меньшую блокирующую способность при нормальной скорости возбуждения, предполагая, что соединения по данному изобретению могут селективно подавлять аномальную активность кальциевых и/или натриевых каналов, не оказывая воздействия на физиологическую активность и снижая, таким образом, эффекты ЦНС-депрессантов (Catterall W.A., Trends Pharmacol. Sci. 8: 57-65 (1987)).

Соединения по изобретению являются *in vivo* активными при пероральном или интраперитонеальном введении при дозе в диапазоне от 0,1 до 100 мг/кг на различных животных моделях, описанных здесь далее.

С точки зрения описанных выше механизмов действия, соединения по настоящему изобретению применимы для предупреждения или лечения невропатической боли.

Невропатические болевые синдромы включают, и не ограничены этим, диабетическую невропатию; ишиалгию; неспецифическую боль в нижней части спины; боль при множественном склерозе; фибромиалгию; ВИЧ-связанную невропатию; невралгию, например, пост-герпетическую невралгию и тригеминальную невралгию, невралгию Мортон, каузалгию; и боль в результате физической травмы, ампутации, фантомную боль, боль, вызванную раковым заболеванием, токсинами или хроническими воспалительными состояниями; центральную боль, наблюдаемую, например, при таламических синдромах, смешанные центральные и периферические формы болей, например, комплексные локальные болевые синдромы (CRPS), также называемые рефлекторными симпатическими дистрофиями.

Соединения по изобретению также применимы для лечения хронической боли. Хроническая боль включает, и не ограничена этим, хроническую боль, вызванную воспалением или связанным с воспалением состоянием, остеоартритом, ревматоидным артритом, острым поражением или травмой, боль в верхней части спины или боль в нижней части спины (в результате системного, локального или основного заболевания спины, такого как радикулопатия), боль в костях (вследствие остеоартрита, остеопороза, метастазов в кости или неизвестных причин), тазовую боль, боль, связанную с повреждениями спинного мозга, сердечную грудную боль, несердечную грудную боль, центральную постинсультную боль, миофасциальную боль, серповидно-клеточную боль, боль при раковом заболевании, болезни Фабри, СПИДе, гериатрическую боль или боль, вследствие головной боли, синдрома височно-нижнечелюстного сустава, подагры, фиброзного синдрома или синдрома торакального выхода, в частности ревматоидного артрита и остеоартрита.

Соединения по изобретению также применимы для лечения острой боли, вследствие острого повреждения, заболевания, спортивно-медицинских повреждений, синдрома канала запястья, ожогов, растяжения и переутомления костно-мышечных связок, мышечно-сухожильного растяжения, шейно-плечевых болевых синдромов, диспепсии, язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки, дисменореи, эндометриоза или оперативного вмешательства (например, операции на открытом сердце или шунтирования), постоперационной боли, боли, связанной с почечными камнями, боли в желчном пузыре, боли, связанной с желчными конкрементами, родильной боли или зубной боли.

Соединения по изобретению также применимы для лечения головных болей, таких как мигрень, головная боль напряжения, видоизмененная мигрень или развивающаяся головная боль, кластерная головная боль, а также вторичной головной боли, такой как головная боль вследствие инфицирования, метаболических нарушений или других системных заболеваний, и других острых головных болей, пароксизмальной гемикрании и подобных, являющихся результатом ухудшения упоминаемых выше первичных и вторичных головных болей.

Соединения по изобретению также применимы для лечения неврологических состояний, таких как

эпилепсия, включая простой частичный эпилептический припадок, комплексный частичный эпилептический припадок, вторичный генерализованный эпилептический припадок, также включая отсутствие припадков, миоклонический припадок, клонический припадок, тонический припадок, тонический клонический припадок и атонический припадок. Соединения по изобретению также применимы для лечения нейродегенеративных заболеваний различной природы, таких как болезнь Альцгеймера и другие состояния слабоумия, деменция с тельцами Леви, лобно-височная деменция и таупатии; боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона и другие паркинсоновские синдромы; наследственный тремор; другая спинocerebellарная дегенерация и невропатия Шарко-Мари-Тута.

Соединения по изобретению также применимы для лечения когнитивных нарушений и психиатрических нарушений.

Психиатрические нарушения включают, и не ограничены этим, глубокую депрессию, дистимию, манию, биполярное нарушение (например, биполярное нарушение типа I, биполярное нарушение типа II), циклотимное нарушение, быструю цикличность, ультрадианную цикличность, манию, гипоманию, шизофрению, шизофреноформные расстройства, шизоаффективные расстройства, изменение личности, расстройство внимание при гиперактивном поведении или без оно, галлюцинаторные расстройства, краткие психотические расстройства, совместные психотические расстройства, психотическое расстройство, вследствие общего медицинского состояния, индуцированные веществами психотические расстройства или психотическое нарушение, не определенное по-другому, тревожные расстройства, такие как генерализованное тревожное расстройство, панические расстройства, расстройство, связанное с посттравматическим стрессом, расстройства импульсного контроля, фобические расстройства, диссоциативные состояния и, кроме того, курение, наркотическую зависимость и алкоголизм. В частности биполярные нарушения, психоз, тревогу и зависимость.

Соединения по изобретению также применимы для лечения таких заболеваний как головокружение, шум в ушах, мышечный спазм и другие расстройства, включающие, но не ограниченные этим, сердечно-сосудистые заболевания (например, сердечную аритмию, сердечный инфаркт или стенокардию, гипертонию, сердечную ишемию, церебральную ишемию) эндокринные заболевания (например, акромегалию или несхарный диабет), заболевания, при которых патофизиология нарушения включает чрезмерную, или гиперсекреторную, или, другим образом, несоответствующую клеточную секрецию эндогенного вещества (такого как катехоламин, гормон или фактор роста).

Соединения по изобретению также применимы при селективном лечении болезней печени, таких как воспалительные заболевания печени, например хронический вирусный гепатит В, хронический вирусный гепатит С, алкогольные поражения печени, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит, неалкогольный стеатогепатит и отторжение трансплантата печени.

Соединения по изобретению ингибируют воспалительные процессы, воздействуя на все системы организма. Следовательно, применимы для лечения воспалительных процессов скелетно-мышечной системы, перечень примеров которых приведен далее, но не является полным перечнем всех целевых расстройств: артритные состояния, такие как анкилозирующий спондилит, цервикальный артрит, фибромиалгия, подагра, ювенильный ревматоидный артрит, пояснично-крестцовый артрит, остеоартрит, остеопороз, псориаз, псориатический артрит, ревматоидное заболевание; расстройства, затрагивающие кожу и связанные ткани: экзема, псориаз, дерматит и воспалительные состояния, такие как солнечный ожог; расстройства дыхательной системы: астма, аллергический ринит и респираторный дистресс-синдром, болезни легких, которые включают воспаление, такие как астма и бронхит; хроническая обструктивная болезнь легких; расстройства иммунной и эндокринной систем: узелковый периартериит, тиреоидит, апластическая анемия, склеродерма, астенический бульбарный паралич, множественный склероз и другие демиелинизирующие заболевания, энцефаломиелит, саркоидоз, почечный синдром, синдром Бехчета, полимиозит, гингивит.

Соединения по изобретению также применимы для лечения заболеваний желудочно-кишечного (GI) тракта, таких как воспалительные заболевания кишечника, включая, но не ограничиваясь этим, язвенный колит, болезнь Крона, илеит, проктит, глютеновую болезнь, энтеропатии, микроскопический или коллагеновый колит, эозинофильный гастроэнтерит, или паучит, приобретенный после проктоколэктомии и после илеонального анастомоза, и синдром раздраженного кишечника, в том числе любые расстройства, связанные с абдоминальной болью и/или абдоминальным дискомфортом, такие как пилороспазм, нервное расстройство пищеварения, спастическая толстая кишка, спастический колит, спастический кишечник, кишечный невроз, функциональный колит, слизистый колит и послабляющий колит, функциональная диспепсия, а также для лечения атрофического гастрита, вариолиформного гастрита, язвенного колита, язвы желудка, изжоги и других поражений желудочно-кишечного тракта, например, бактериями *Helicobacter pylori*, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, пареза желудка, такого как диабетический парез желудка, и других функциональных заболеваний кишечника, таких как неязвенная диспепсия (NUD), рвота, диарея и висцеральное воспаление.

Соединения по изобретению также применимы для лечения заболеваний мочеполового тракта, таких как гиперактивный мочевой пузырь, простатит (хронический бактериальный и хронический небактериальный простатит), простадития, интерстициальный цистит, недержание мочи и доброкачественная

гиперплазия простаты, аднексит, тазовое воспаление, бартолинит и вагинит. В частности гиперактивного мочевого пузыря и недержания мочи.

Соединения по изобретению также применимы для лечения глазных заболеваний, таких как ретинит, ретинопатии, увеит и острые повреждения глазной ткани, макулярной дегенерации или глаукомы, конъюнктивита.

Соединения по изобретению также применимы для лечения расстройств питания, таких как нервная анорексия, в том числе подтипы типа ограничения и типа переедание/очистление; нервная булимия, в том числе подтипы с очищением и без очищения; ожирение; компульсивные расстройства питания; нарушение с перееданием и нарушение питания, не определенное по-другому.

С учетом того факта, что соединения по данному изобретению, по существу, не оказывают никакого СYP2D6-ингибирующего эффекта или демонстрируют существенно пониженный СYP2D6-ингибирующий эффект, соединения по данному изобретению особо полезны для лечения описанных выше расстройств, вызванных дисфункциями потенциалзависимых натриевых и/или кальциевых каналов у пациентов, которых определяют как плохих метаболизаторов, или которые принимают лекарства, представляющие собой СYP2D6-ингибиторы.

Будет понятно, что соединения по изобретению можно с пользой применять вместе с одним или большим количеством других терапевтических агентов. Примеры подходящих агентов для дополнительной терапии включают модуляторы серотониновых рецепторов, в том числе 5HT_{1B/1D}-агонист, такой как триптан (например, суматриптан или наратриптан); агонист аденозиновых рецепторов A₁; антагонист аденозиновых рецепторов A₂; пуриnergический антагонист P_{2X}, EP лиганд; модулятор NMDA, такой как антагонист глицина; модулятор AMPA; антагонист вещества P (например, антагонист NK₁); каннабиноид; агонист никотиновых рецепторов; α -1 или -2 адренергический агонист; ацетаминофен или фенацетин; ингибитор 5-липоксигеназы; антагонист лейкотриеновых рецепторов; DMARD (например, метотрексат); габапентин, прегабалин и родственные соединения; L-допа и/или агонисты дофамина; ингибитор катехол-О-метилтрансферазы; трициклический антидепрессант (например, амитриптилин); нейрон-стабилизирующее антиэпилептическое лекарство; моноаминергический ингибитор захвата (например, венлафаксин); ингибитор матриксной металлопротеиназы; ингибитор синтазы оксида азота (NOS), например, ингибитор iNOS или nNOS; поглотитель свободных радикалов; ингибитор агрегации α -синуклеина; ингибитор холинэстеразы, холестеринснижающий агент; модулятор α -секретазы; модулятор β -секретазы; ингибитор агрегации β -амилоида; ингибитор высвобождения или действия α -фактора некроза опухолей; терапия антителами, например терапия моноклональными антителами; антивирусный агент, такой как нуклеозидный ингибитор (например, ламивудин) или модулятор иммунной системы (например, интерферон); опиоидный анальгетик, такой как морфин; антагонист ванилоидных рецепторов; анальгетик, такой как ингибитор циклооксигеназы-1 и/или циклооксигеназы-2; локальный анестетик, такой как лидокаин и его производные; стимулятор, в том числе кофеин; H₂-антагонист (например, ранитидин); ингибитор протонного насоса (например, омепразол); антацид (например, гидроксид алюминия или магния; средство, устраняющее метеоризм (например, симетикон); противоотечное средство (например, фенилэфрин, фенилпропаноламин, псевдоэфедрин, оксиметазолин, эпинефрин, нафазолин, ксилометазолин, пропилгекседрин или леводезоксиэфедрин); средство против кашля (например, кодеин, гидрокодон, кармифен, карбетапентан или декстрометорфан); диуретик или седативное или неседативное антигистаминное средство; антипсихотический агент, в том числе типичные и атипичные антипсихотические средства (например, галоперидол, рисперидон, клозапин); антидепрессант, такой как селективные ингибиторы повторного захвата серотонина, ингибиторы повторного захвата серотонина и норадреналина, ингибиторы MAO и трициклические антидепрессантные лекарства; стабилизатор настроения (например, литий, ламотригин, вальпроат); транквилизатор (например, бензодиазепины, буспирон), антагонисты β -адренергических рецепторов, морфин или производные морфина, другие блокаторы кальциевых или натриевых каналов. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает также применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в сопряжении с одним или большим количеством других терапевтических агентов. Для указанного применения соединения формулы (I) и другой терапевтический агент(ы) можно вводить совместно или последовательно.

Соединения по настоящему изобретению применимы в медикаментах для людей и в ветеринарных медикаментах. Следует понимать, что используемые здесь термины "лечение" или "обработка" всякий раз, когда специально не определено по-другому, включают предупреждение, облегчение и излечение патологического поражения, в частности они включают лечение устоявшихся симптомов и профилактическую обработку. Соединения по настоящему изобретению для терапевтического или превентивного их применения при упоминаемых выше патологиях предпочтительно используют в качестве активных ингредиентов в фармацевтической композиции.

Следовательно, еще одной целью настоящего изобретения являются фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения по изобретению или его соли в смеси с фармацевтически приемлемым носителем.

Таким образом, выражение "терапевтически эффективное" относительно "количества", "дозы" или

"дозировки" соединений по данному изобретению обозначает "количество", "дозу" или "дозировку" любых указанных соединений, достаточную для лечения установленных симптомов и профилактики, указанных выше патологических заболеваний.

Фармацевтические композиции, составляющие предмет настоящего изобретения, можно вводить в виде разнообразных дозированных форм с непосредственным или модифицированным высвобождением, например перорально в виде таблеток, пилюль, капсул, таблеток с сахарным или пленочным покрытием, жидких растворов, эмульсий или суспензий; ректально в виде суппозиториев; парентерально, например в виде внутримышечных препаратов и/или депо-препаратов; внутривенной инъекции или вливания; локально и трансдермально в виде пластыря, геля и крема.

Подходящие фармацевтически приемлемые, терапевтически инертные органические и/или неорганические материалы носителей, применимых при получении такой композиции, включают, например, воду, желатин, гуммиарабик, лактозу, крахмал, целлюлозу, стеарат магния, тальк, растительные масла, циклодекстрины, полиалкиленгликоли и подобное.

Композиции, содержащие фторированные арилалкиламинокарбоксамидные производные формулы I, которые определены выше, можно стерилизовать, и они могут дополнительно содержать хорошо известные компоненты, такие как, например, консерванты, стабилизаторы, смачивающие или эмульгирующие агенты, например парафиновое масло, манит монолеат, соли для регуляции осмотического давления, буферы и подобное.

Например, твердые формы для перорального приема могут содержать вместе с активным ингредиентом разбавители, например лактозу, декстрозу, сахарозу, целлюлозу, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; лубриканты, например диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, стеарат магния или кальция и/или полиэтиленгликоли; связующие агенты, например крахмалы, гуммиарабики, желатин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливинилпирролидон; разрыхлители, например крахмал, альгиновую кислоту, альгинаты или натрийкрахмалгликолят; шипучие смеси; красители; подсластители; смачивающие агенты, такие как лецитин, полисорбаты, лаурилсульфаты; вообще нетоксические и фармакологически неактивные вещества, используемые в фармацевтических препаратах. Указанные фармацевтические препараты можно производить известным способом, например посредством смешивания, гранулирования, таблетирования, нанесения сахарного или пленочного покрытия.

Получение целевых фармацевтических композиций по изобретению можно осуществлять по общеизвестным методикам.

Пероральные препараты содержат препараты с длительным высвобождением, которые можно получить общеизвестным способом, например нанося энтеросолюбильное покрытие на таблетки и гранулы.

Жидкие дисперсии для перорального введения могут представлять собой, например, сиропы, эмульсии и суспензии.

Сиропы могут содержать в качестве носителя, например, сахарозу или сахарозу с глицерином, и/или маннитом, и/или сорбитом.

Суспензии и эмульсии могут содержать в качестве носителя, например, природную камедь, агар, альгинат натрия, пектин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливиниловый спирт. Суспензии или растворы для внутримышечных инъекций могут содержать вместе с активным соединением фармацевтически приемлемый носитель, например стерильную воду, оливковое масло, этилолеат, гликоли, например пропиленгликоль и, если требуется, подходящее количество лидокаингидрохлорида. Растворы для внутривенных инъекций или вливаний могут содержать носитель, например стерильную воду, или предпочтительно они могут быть в виде стерильных водных изотонических физиологических растворов.

Суппозитории могут содержать вместе с активным ингредиентом фармацевтически приемлемый носитель, например масло какао, полиэтиленгликоль, поверхностно-активное вещество, сложный эфир полиоксиэтиленсорбита и жирной кислоты или лецитин.

Фармацевтические композиции, содержащие фторированные арилалкиламинокарбоксамидные производные формулы I, которые определены выше, содержат примерно от 0,1 до примерно 500 мг одного или большего количества активных ингредиентов, наиболее предпочтительно от 1 до 10 мг на стандартную дозу, например капсулу, таблетку, порошковую инъекцию, чайную ложку, суппозиторий и подобную форму.

Специалист в данной области может легко определить оптимальные терапевтически эффективные дозы, предполагаемые для введения, и варьирует в основном в зависимости от сложности получения, способа введения и развития подвергаемого лечению состояния или нарушения. Кроме того, факторы, связанные с конкретным субъектом, принимающим лечение, в том числе возраст субъекта, масса, диета и время введения, обуславливают необходимость регулирования дозы до подходящего терапевтически эффективного уровня.

Экспериментальная часть

¹H-ЯМР спектры записывают в растворе CDCl₃ или DMSO-d₆ на спектрометре Varian Gemini 200 МГц. Химические сдвиги определяют как δ с CDCl₃ или DMSO-d₆ и D₂O в качестве внутренних стандартов.

ВЭЖХ/МС анализы выполняют на приборе Gilson, используя колонку X-Terra RP18 (5 мкм, 4,6×50 мм), соединенную с УФ-детектором (220 нм), и масс-спектрометр Finnigan Aqa (электрораспыление, положительная ионизация). Общие условия, применяемые для анализов: поток 1,2 мл/мин; температура колонки 50°C; А/В градиент элюирования (элюент А: 0,1% муравьиная кислота в воде; элюент В: 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле): 5-95% В от 0 до 8,0 мин, 95% В от 8,0 до 9,5 мин.

Далее приведены сокращения, используемые в описании схем и примеров.

ДХМ - дихлорметан;

EtAc - этилацетат;

ТГФ - тетрагидрофуран;

ПЭ - петролейный эфир;

ДМФА - диметилформамид;

ДМСО - диметилсульфоксид;

ДИПЭА - диизопропилэтиламин;

NaH - гидрид натрия;

LiAlH₄ - литийалюминийгидрид;

ЖХ/МС - жидкостная хроматография/масс-спектрометрия;

ТСХ - тонкослойная хроматография;

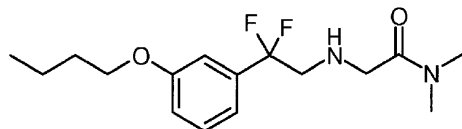
RT - комнатная температура;

Woc₂O - ди-трет-бутилдикарбонат.

Примеры

Для лучшей иллюстрации изобретения приведены следующие примеры.

Пример 1-1. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида



Формула: C₁₆H₂₄F₂N₂O₂

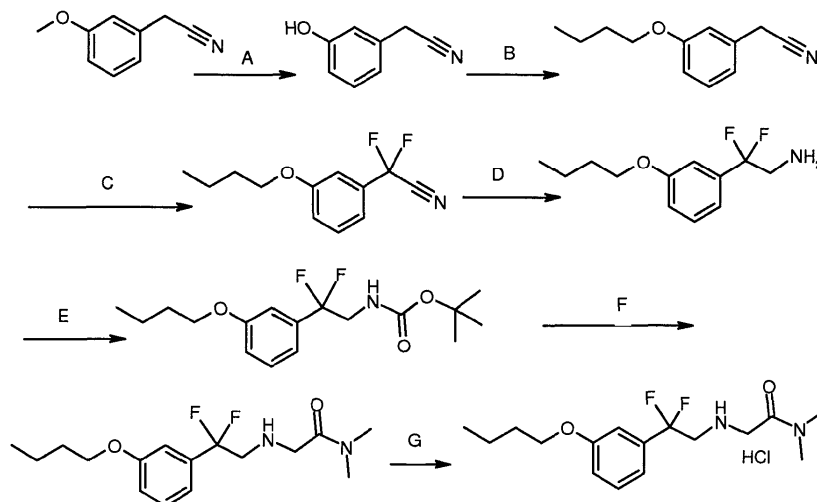
ММ: 314,36.

Соотношение масса/заряд: 315,36 (MН⁺, ESI положит., 3,2KV, 25V, 350°C).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 9,58 (шир. с, 2H), 7,47 (т, 1H), 6,98-7,29 (м, 3H), 4,08 (с, 2H), 4,04 (т, 2H), 3,86 (т, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,91 (с, 3H), 1,62-1,82 (м, 2H), 1,34-1,54 (м, 2H), 0,95 (т, 3H).

Указанное выше соединение синтезируют по схеме 1.

Схема 1



Стадия А.

К раствору 2-(3-метоксифенил)ацетонитрила (2 г; 13,59 ммоль) в 13 мл сухого ДХМ, охлаждаемому при 0°C в атмосфере азота, медленно по капле добавляют 1М раствор ВВг₃ в ДХМ (28,54 ммоль; 28,54 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем реакционную смесь выливают на лед, добавляют воду и органическую фазу экстрагируют три раза ДХМ, промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным Na₂SO₄. После выпаривания сырую смесь хроматографируют на силикагеле, используя смесь ПЭ/EtAc (80/20) в качестве элюента и получая 1,28 г (71%) 2-(3-гидроксифенил)ацетонитрила.

Стадия В.

К раствору 2-(3-гидроксифенил)ацетонитрила (2,29 г; 17,11 ммоль) в сухом ДМФА (25 мл) добав-

ляют K_2CO_3 (7,08 г; 51,33 ммоль), KI (0,61 г; 3,70 ммоль) и 1-бромбутан (4,69 г; 3,69 мл; 34,22 ммоль), перемешивают смесь при 60°C в течение 5 ч и затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь экстрагируют EtAc (150 мл) и промывают насыщенным раствором соли (150 мл): водную фазу подкисляют 0,1N HCl и снова экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фазы сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и выпаривают. Сырую смесь очищают методом флэш-хроматографии (элюент: ПЭ/EtAc 99/1), получая после выпаривания 3,07 г (95%) 2-(3-бутоксифенил)ацетонитрила.

Стадия С.

Раствор 2-(3-бутоксифенил)ацетонитрила (903 мг; 4,80 ммоль) в сухом ТГФ (75 мл) охлаждают при -78°C и добавляют по капле трет-бутиллитий (1,6M в пентане; 6,6 мл; 10,56 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру от -75 до -78°C. Раствор перемешивают в течение 10 мин при -78°C, затем добавляют за 15 мин раствор N-фторбензолсульфонамида (N-FSI; 3,78 г; 12,00 ммоль) в сухом ТГФ (12 мл). Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч, затем гасят 0,01N HCl при -78°C и доводят до комнатной температуры. Затем добавляют этилацетат (50 мл) и смесь выпаривают. Отфильтровывают 1,79 г осадка побочного продукта бензолсульфонамида (белое твердое вещество). Раствор промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным Na_2SO_4 . После выпаривания сырой остаток флэш-хроматографируют (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 99,5/0,5, затем ПЭ/EtAc, 99/1), получая 559 мг (52%) чистого 2,2-дифтор-[2-(3-метоксифенил)]ацетонитрила, и дополнительно очищают еще 355 мг того же продукта.

Стадия D.

Раствор $AlCl_3$ (400 мг; 3,00 ммоль) в сухом этиловом эфире (6 мл) перемешивают при 0°C в течение 30 мин. К этой смеси добавляют предварительно охлажденную (0°C) суспензию $LiAlH_4$ (1M в ТГФ; 3,00 мл; 3,00 ммоль). Через 5 мин добавляют предварительно охлажденный (0°C) раствор 2,2-дифтор-[2-(3-метоксифенил)]ацетонитрила в сухом ТГФ (9 мл). Через 2 ч при 0°C взаимодействие завершается. Раствор гасят несколькими каплями насыщенного $NaHCO_3$, экстрагируют три раза EtAc, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и выпаривают. Получают 2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламин (587 мг) и используют его как сырой остаток далее на стадии E.

Стадия E.

509 мг (2,22 ммоль) 2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламина в 41 мл сухого ТГФ перемешивают при комнатной температуре, добавляя при этом ди-трет-бутилдикарбонат (CO_2O) и Et_3N . Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель выпаривают и сырой остаток очищают методом флэш-хроматографии, используя в качестве элюента ПЭ/EtAc, 97/3. Получают N-(трет-бутоксикарбонил)-2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламин в виде не совсем белого твердого вещества (481 мг, 66%).

Стадия F.

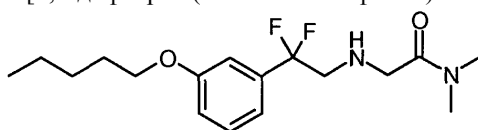
150 мг (0,46 ммоль) N-(трет-бутоксикарбонил)-2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламина растворяют в сухом ДМФА (2,5 мл) и раствор охлаждают до 0°C. Добавляют NaH (60% в минеральном масле; 22 мг; 0,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин при 0°C и еще 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь снова охлаждают при 0°C, затем добавляют N,N-диметилхлорацетамид (73 мг; 0,60 ммоль) и перемешивание продолжают при комнатной температуре в течение 24 ч. Взаимодействие гасят водой, экстрагируют три раза EtAc, промывают насыщенным раствором соли. Органические фазы сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и выпаривают. Остаток флэш-хроматографируют на силикагеле (элюент: ДХМ/EtAc, от 98/2 до 95/5). Получают 2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамид (165 мг; 87%) в виде белого твердого вещества.

Стадия G.

2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамид (160 мг; 0,39 ммоль) растворяют в ДХМ (5 мл), затем добавляют 0,6 мл (2,4 ммоль) 4M HCl в диоксане и реакционную смесь оставляют стоять в течение ночи. Еще добавляют 2 экв. (0,2 мл) 4M HCl в диоксане (всего 0,8 мл) и смесь перемешивают в течение ночи. Растворитель выпаривают, добавляют диэтиловый эфир и затем выпаривают, получая 139 мг (100%) белого твердого гидрохлорида 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида (пример 1-1).

Примеры с 1-2 по 1-42. Эти соединения получают по той же методике, которая описана на схеме 1, используя подходящие реагенты.

Пример 1-2. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-пентилоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида



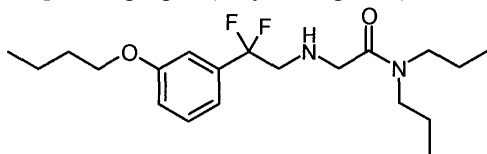
Формула: $C_{17}H_{26}F_2N_2O_2$

ММ: 328,41.

Соотношение масса/заряд: 329,25 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 350°C).

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 9,37 (шир. с, 2H), 7,47 (т, 1H), 7,02-7,24 (м, 3H), 4,06 (с, 2H), 4,03 (т, 2H), 3,83 (т, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 1,74 (кв., 2H), 1,28-1,50 (м, 2H), 0,91 (т, 3H).

Пример 1-3. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-дипропилацетамида



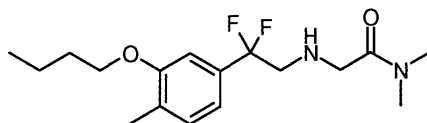
Формула: $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$

ММ: 370,49.

Соотношение масса/заряд: 371,10 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 350°C).

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 8,84 (шир. с, 2H), 7,48 (т, 1H), 7,02-7,26 (м, 3H), 4,03 (с, 2H), 3,94 (с, 2H), 3,78 (т, 2H), 3,21-3,29 (м, 2H), 3,06-3,19 (м, 2H), 1,64-1,79 (м, 2H), 1,37-1,61 (м, 2H), 0,95 (т, 3H), 0,86 (т, 3H), 0,64 (т, 3H).

Пример 1-4. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутокси-4-метилфенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида



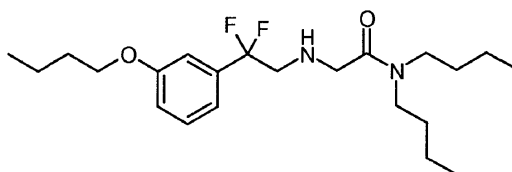
Формула : $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$

ММ: 328,41.

Соотношение масса/заряд: 329,08 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 350°C).

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 9,44 (шир. с, 2H), 7,15-7,17 (тдд, 3H), 4,03 (с, 2H), 4,03 (т, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,09 (с, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,77 (тт, 2H), 1,40 (т.кв., 2H), 0,88 (т, 3H).

Пример 1-5. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-дибутилацетамида

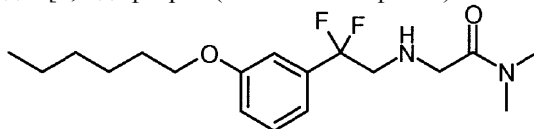


Формула : $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$

ММ: 398,54.

Соотношение масса/заряд: 399,33 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 350°C).

Пример 1-6. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-гексилоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида



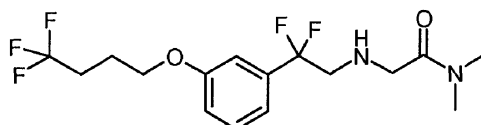
Формула: $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$

ММ: 342,43.

Соотношение масса/заряд: 343,31 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 350°C).

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 9,47 (шир. с, 2H), 7,47 (т, 1H), 7,03-7,24 (м, 3H), 4,03 (с, 2H), 3,84 (т, 2H), 3,83 (с, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 1,64-1,81 (м, 2H), 1,36-1,54 (м, 2H), 1,22-1,37 (м, 4H), 0,89 (т, 3H).

Пример 1-7. Гидрохлорид 2-{2,2-дифтор-2-[3-(4,4,4-трифторбутоксифенил)этиламино]}-N,N-диметилацетамида



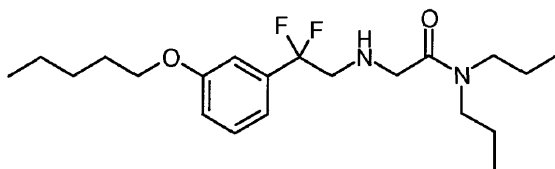
Формула: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$

ММ: 368,35.

Соотношение масса/заряд: 369,20 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 400°C).

^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 9,41 (шир. с, 2H), 7,43-7,58 (м, 1H), 6,99-7,29 (м, 3H), 4,11 (т, 2H), 4,06 (т, 2H), 3,84 (т, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 2,31-2,48 (м, 2H), 1,86-2,09 (м, 2H), 1,22-1,37 (м, 4H); 0,89 (т, 3H).

Пример 1-8. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-пентилоксифенил)этиламино]-N,N-дипропилацетамида



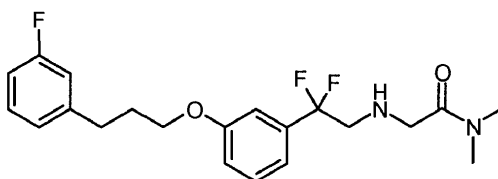
Формула: $C_{21}H_{34}F_2N_2O_2$

ММ: 384,51.

Соотношение масса/заряд: 385,22 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 350°C).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 8,82 (шир. с, 1H), 7,48 (т, 1H), 7,03-7,29 (м, 3H), 4,04 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,80 (т, 2H), 3,21-3,28 (м, 2H), 3,06-3,19 (м, 2H), 1,64-1,79 (м, 2H), 1,37-1,61 (м, 4H), 0,92 (т, 3H), 0,87 (т, 3H), 0,63 (т, 3H).

Пример 1-9. Гидрохлорид 2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-фторфенил)пропокси]фенил}этиламино}-N,N-диметилацетамида

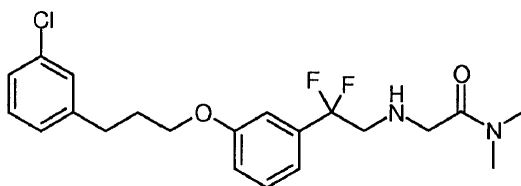


Формула: $C_{21}H_{25}F_3N_2O_2$

ММ: 394,44.

Соотношение масса/заряд: 395,19 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 400°C).

Пример 1-10. Гидрохлорид 2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-хлорфенил)пропокси]фенил}этиламино}-N,N-диметилацетамида

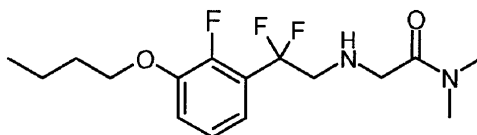


Формула: $C_{21}H_{25}ClF_2N_2O_2$

ММ: 410,90.

Соотношение масса/заряд: 411,75 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 400°C).

Пример 1-11. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутокси-2-фторфенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида

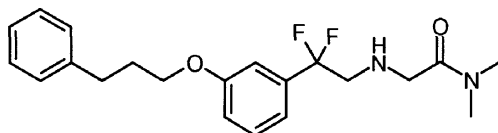


Формула: $C_{16}H_{23}F_3N_2O_2$

ММ: 332,37.

Соотношение масса/заряд: 331,15 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 350°C).

Пример 1-12. Гидрохлорид 2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-фенилпропокси)фенил]этиламино}-N,N-диметилацетамида

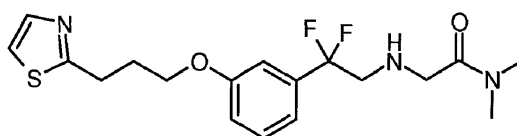


Формула: $C_{21}H_{26}F_2N_2O_2$

ММ: 376,45.

Соотношение масса/заряд: 377,28 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 400°C).

Пример 1-13. Гидрохлорид 2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-тиазол-2-илпропокси)фенил]этиламино}-N,N-диметилацетамида

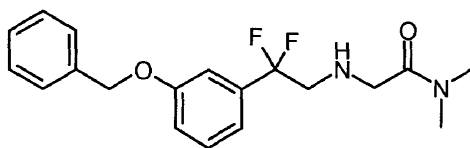


Формула: $C_{18}H_{23}F_2N_3O_2S$

ММ: 383,46.

Соотношение масса/заряд: 384,22 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 350°C).

Пример 1-14. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бензилоксифенил)этиламино]-N,N-диметил-ацетамида



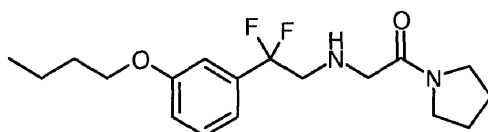
Формула: $C_{19}H_{22}F_2N_3O_2$

ММ: 348,40.

Соотношение масса/заряд: 349,22 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 15V, 400°C).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 9,40 (шир. с, 1H), 7,29-7,60 (м, 6H), 7,09-7,29 (м, 3H), 5,18 (с, 2H), 4,04 (с, 2H), 3,83 (т, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,90 (с, 3H).

Пример 1-15. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(пирролидин-1-ил)этанона



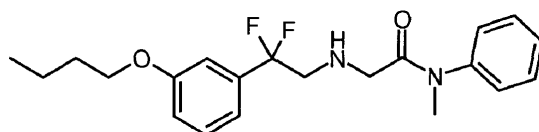
Формула: $C_{18}H_{26}F_2N_2O_2$

ММ: 340,42.

Соотношение масса/заряд: 341,02 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 400°C).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 9,34 (шир. с, 1H), 7,47 (т, 1H), 7,07-7,21 (м, 3H), 4,03 (т, 2H), 3,94 (с, 2H), 3,84 (т, 2H), 3,36 (т, 4H), 1,85-2,01 (м, 2H), 1,76-1,85 (м, 2H), 1,64-1,76 (м, 2H), 1,45 (м, 2H), 0,95 (т, 3H).

Пример 1-16. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N-метил-N-фенил-ацетамида

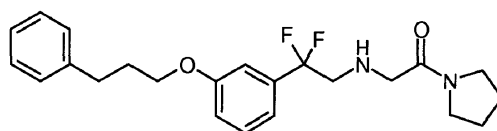


Формула: $C_{21}H_{26}F_2N_2O_2$

ММ: 376,45.

Соотношение масса/заряд: 347,23 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 400°C).

Пример 1-17. Гидрохлорид 2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-фенилпропокси)фенил]этиламино}-1-(пирролидин-1-ил)этанона

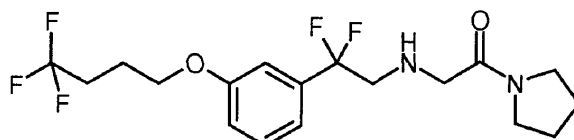


Формула: $C_{23}H_{28}F_2N_2O_2$

ММ: 402,49.

Соотношение масса/заряд: 403,26 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 15V, 400°C).

Пример 1-18. 2-{2,2-Дифтор-2-[3-(4,4,4-трифторбутоксифенил)этиламино]-1-(пирролидин-1-ил)этанон



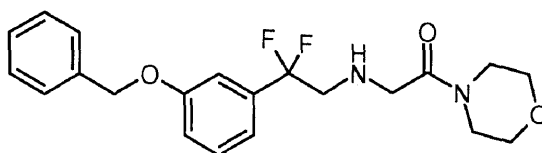
Формула: $C_{18}H_{23}FN_2O_2$

ММ: 394,39.

Соотношение масса/заряд: 395,23 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 400°C).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 9,48 (шир. с, 2H), 7,35-7,61 (м, 1H), 7,01-7,26 (м, 3H), 4,11 (т, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,86 (т, 2H), 3,28-3,40 (м, 4H), 2,33-2,48 (м, 2H), 1,68-2,04 (м, 6H).

Пример 1-19. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бензилоксифенил)этиламино]-1-(морфолин-4-ил)этанона

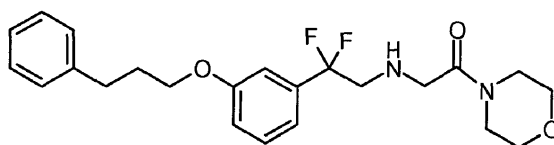


Формула: $C_{21}H_{24}F_2N_2O_3$

ММ: 390,43.

Соотношение масса/заряд: 391,22 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 400°C).

Пример 1-20. Гидрохлорид 2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-фенилпропокси)фенил]этиламино}-1-(морфолин-4-ил)этанона

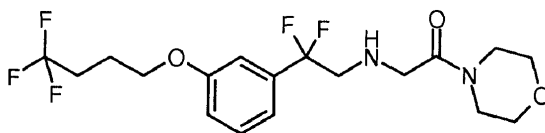


Формула: $C_{23}H_{28}F_2N_2O_3$

ММ: 418,49.

Соотношение масса/заряд: 419,18 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 400°C).

Пример 1-21. Гидрохлорид 2-{2,2-дифтор-2-[3-(4,4,4-трифторбутокси)фенил]этиламино}-1-(морфолин-4-ил)этанона



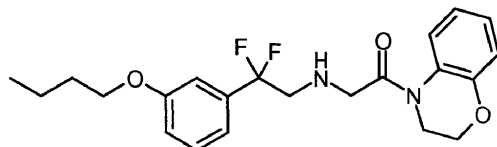
Формула: $C_{18}H_{23}F_2N_2O_3$

ММ: 410,39.

Соотношение масса/заряд: 411,22 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 15V, 400°C).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 9,70 (шир. с, 2H), 7,50 (т, 1H), 6,88-7,37 (м, 3H), 4,15 (с, 2H), 4,12 (т, 2H), 3,87 (т, 2H), 3,54-3,67 (м, 4H), 3,44-3,54 (м, 2H), 3,32-3,44 (м, 2H), 2,32-2,47 (м, 2H), 1,86-2,06 (м, 2H).

Пример 1-22. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(2H-бензо[b][1,4]оксазин-4(3H)-ил)этанона



Формула : $C_{22}H_{26}F_2N_2O_3$

ММ: 404,46.

Соотношение масса/заряд: 405,29 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 400°C).

Пример 1-23. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бензилоксифенил)этиламино]-1-(пирролидин-1-ил)этанона



Формула: $C_{21}H_{24}F_2N_2O_2$

ММ: 374,43.

Соотношение масса/заряд: 375,27 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 350°C).

Пример 1-24. Гидрохлорид 2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-фенилпропокси)фенил]этиламино}-N-метил-N-фенилацетамида

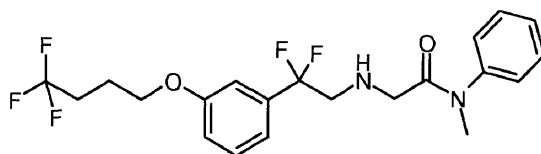


Формула: $C_{26}H_{28}F_2N_2O_2$

ММ: 438,52.

Соотношение масса/заряд: 439,38 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 350°C).

Пример 1-25. Гидрохлорид 2-{2,2-дифтор-2-[3-(4,4,4-трифторбутоксифенил)этиламино]}-N-метил-N-фенилацетамида

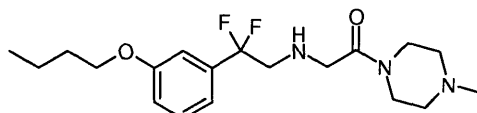


Формула: $C_{21}H_{23}F_5N_2O_2$

ММ: 430,42.

Соотношение масса/заряд: 431,29 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 350°C).

Пример 1-26. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этанона



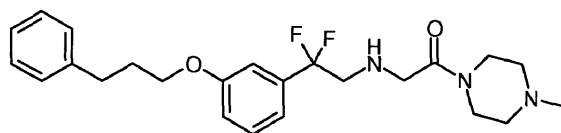
Формула: $C_{19}H_{29}F_2N_3O_2$

ММ: 369,46.

Соотношение масса/заряд: 370,07 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 15V, 400°C).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 7,28-7,49 (м, 1H), 6,92-7,18 (м, 3H), 4,04 (т, 2H), 3,62-3,85 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 3,32 (т, 2H), 2,87-3,19 (м, 8H), 2,69 (с, 3H), 1,61-1,84 (м, 2H), 1,48 (д.кв., 2H), 0,96 (т, 3H).

Пример 1-27. Гидрохлорид 2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-фенилпропокси)фенил]этиламино}-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этанона

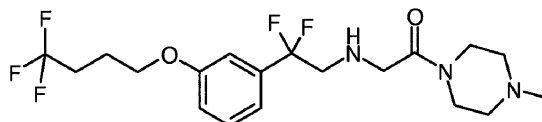


Формула: $C_{24}H_{31}F_2N_3O_2$

ММ: 431,53.

Соотношение масса/заряд: 431,37 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 15V, 400°C).

Пример 1-28. Гидрохлорид 2-{2,2-дифтор-2-[3-(4,4,4-трифторбутоксифенил)этиламино]}-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этанона



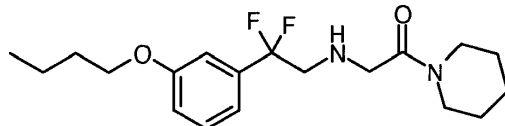
Формула: $C_{19}H_{26}F_5N_3O_2$

ММ: 423,43.

Соотношение масса/заряд: 424,28 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 400°C).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 11,56 (шир. с, 1H), 9,57 (шир. с, 1H), 7,37-7,60 (м, 1H), 6,99-7,28 (м, 3H), 4,29-4,59 (м, 1H), 4,16-4,30 (м, 1H), 4,11 (т, 2H), 3,80 (т, 2H), 2,87-3,94 (м, 8H), 2,77 (с, 3H), 2,33-2,47 (м, 2H), 1,85-2,06 (м, 2H).

Пример 1-29. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(пиперидин-1-ил)этанона



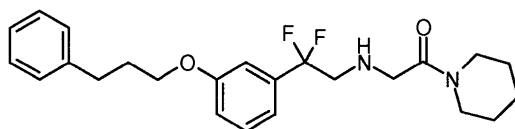
Формула: $C_{19}H_{28}F_2N_2O_2$

ММ: 354,44.

Соотношение масса/заряд: 355,03 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 15V, 400°C).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 9,37 (шир. с, 2H), 7,47 (т, 1H), 7,04-7,21 (м, 3H), 4,07 (с, 2H), 3,84 (т, 2H), 3,45-3,54 (м, 2H), 3,21-3,32 (м, 2H), 1,66-1,81 (м, 2H), 1,33-1,66 (м, 8H), 0,95 (т, 3H).

Пример 1-30. Гидрохлорид 2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-фенилпропокси)фенил]этиламино}-1-(пиперидин-1-ил)этанона

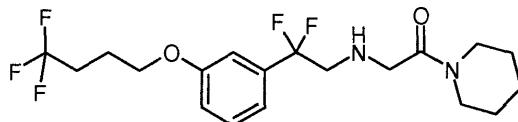


Формула : $C_{24}H_{30}F_2N_2O_2$

ММ: 416,52.

Соотношение масса/заряд: 417,34 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 15V, 350°C).

Пример 1-31. Гидрохлорид 2-{2,2-дифтор-2-[3-(4,4,4-трифторбутоксифенил)этиламино]}-1-(пиперидин-1-ил)этанона

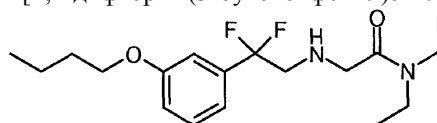


Формула: $C_{19}H_{25}F_5N_2O_2$

ММ: 408,41.

Соотношение масса/заряд: 408,07 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 15V, 350°C).

Пример 1-32. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диэтилацетамида



Формула: $C_{18}H_{28}F_2N_2O_2$

ММ: 342,43.

Соотношение масса/заряд: 343,05 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 15V, 350°C).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 7,47 (т, 1H), 7,07-7,20 (м, 3H), 4,03 (т, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,84 (т, 2H), 3,34 (кв., 2H), 3,24 (кв., 2H), 1,64-1,82 (м, 2H), 1,36-1,55 (м, 2H), 1,12 (т, 3H), 1,07 (т, 3H), 0,95 (т, 3H).

Пример 1-33. Гидрохлорид 2-{2,2-дифтор-2-[3-(2-фторбензилокси)фенил]этиламино}-N,N-диметилацетамида

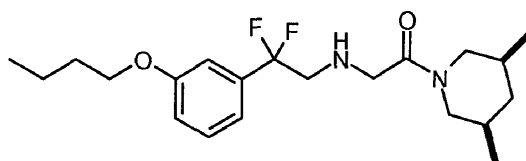


Формула: $C_{19}H_{21}F_3N_2O_2$

ММ: 366,39.

Соотношение масса/заряд: 367,18 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 15V, 400°C).

Пример 1-34. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(цис-3,5-диметилпиперидин-1-ил)этанона

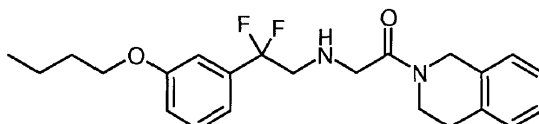


Формула: $C_{21}H_{32}F_2N_2O_2$

ММ: 382,50.

Соотношение масса/заряд: 383,34 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 15V, 350°C).

Пример 1-35. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(3,4-дигидроизохинолин-2(Н)-ил)этанона

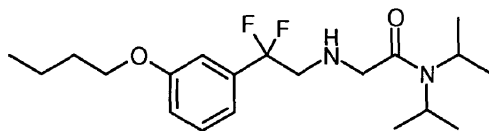


Формула: $C_{23}H_{28}F_2N_2O_2$

ММ: 402,49.

Соотношение масса/заряд: 403,22 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 350°C).

Пример 1-36. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диизопропил-ацетамида



Формула: $C_{20}H_{32}F_2N_2O_2$

ММ: 370,49.

Соотношение масса/заряд: 371,19 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 350°C).

Пример 1-37. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N-циклогексил-N-метил-ацетамида

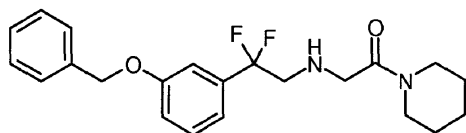


Формула: $C_{21}H_{32}F_2N_2O_2$

ММ: 382,50.

Соотношение масса/заряд: 383,31 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 400°C).

Пример 1-38. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бензилоксифенил)этиламино]-1-(пиперидин-1-ил)этанона

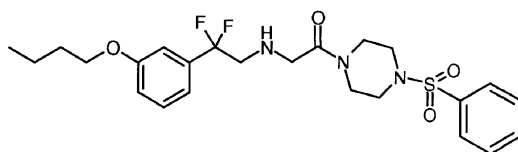


Формула: $C_{21}H_{32}F_2N_2O_2$

ММ: 388,46.

Соотношение масса/заряд: 389,21 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 400°C).

Пример 1-39. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-[4-(фенилсульфонил)-пиперазин-1-ил]этанона

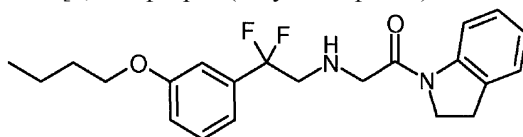


Формула: $C_{24}H_{31}F_2N_3O_4S$

ММ: 495,59.

Соотношение масса/заряд: 496,24 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 400°C).

Пример 1-40. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(индолин-1-ил)этанона

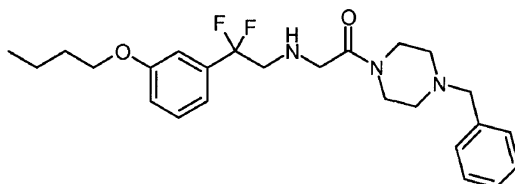


Формула: $C_{22}H_{26}F_2N_2O_2$

ММ: 388,46.

Соотношение масса/заряд: 389,25 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 350°C).

Пример 1-41. Дигидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)этанона

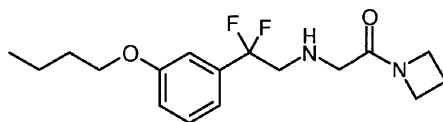


Формула: $C_{25}H_{33}F_2N_3O_2$

ММ: 445,56.

Соотношение масса/заряд: 446,34 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 400°C).

Пример 1-42. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(азетидин-1-ил)этанона



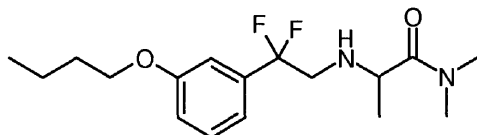
Формула: $C_{17}H_{24}F_2N_2O_2$

ММ: 326,39.

Соотношение масса/заряд: 327,13 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 400°C).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 7,31-7,46 (м, 1H), 6,95-7,13 (м, 3H), 4,01 (т, 4H), 3,84 (т, 2H), 3,14-3,24 (м, 2H), 3,104 (д.кв., 2H), 2,18 (дт, 2H), 1,63-1,79 (м, 2H), 1,45 (д.кв., 2H), 0,94 (т, 3H).

Пример 2-1. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилпропанамида



Формула: $C_{17}H_{26}F_2N_2O_2$

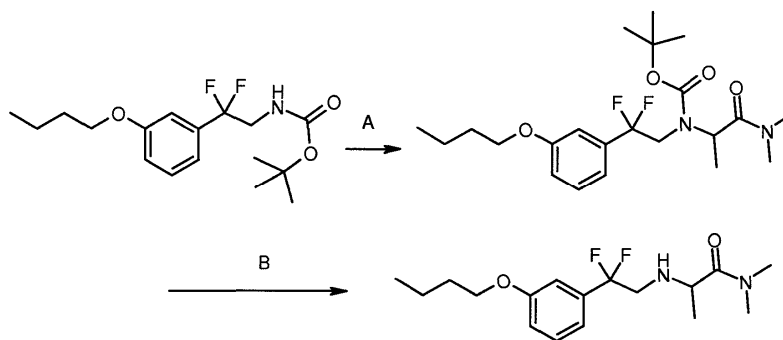
ММ: 328,41.

Соотношение масса/заряд: 329,02 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 350°C).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 9,48 (шир. с, 1H), 7,47 (т, 1H), 7,04-7,24 (м, 3H), 4,24-4,51 (м, 1H), 4,03 (т, 2H), 3,71-3,95 (м, 1H), 3,51-3,71 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 1,62-1,82 (м, 2H), 1,42 (д, 3H), 1,34-1,54 (м, 2H), 0,95 (т, 3H).

Указанное выше соединение синтезируют по схеме 2.

Схема 2



Стадия А.

Растворяют 75 мг (0,23 ммоль) N-трет-бутоксикарбонил-2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламина в сухом ДМФА (5 мл). Раствор охлаждают до 0°C и добавляют NaH (6,7 мг; 1,2 экв.). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин, затем снова охлаждают до 0°C и добавляют 2-хлор-N,N-диметилпропанамида (31 мг; 0,23 ммоль). Через 4 ч добавляют еще 1,2 экв. NaH (6,7 мг). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, затем гасят водой, выпаривают, остаток переносят в воду и EtAc. Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют три раза EtAc. Объединенные органические фазы сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и выпаривают. Результирующий сырой остаток флэш-хроматографируют (элюент: петролейный эфир/EtAc, от 9/1 до 8/2). Получают 2-[N-трет-бутоксикарбонил-2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилпропанамида (84 мг; 81%) в виде бледно-желтого масла.

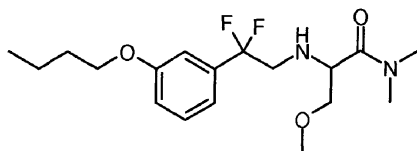
Стадия В.

Растворяют 84 мг (0,196 ммоль) 2-[N-трет-бутоксикарбонил-2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилпропанамида в 3 мл ДХМ и добавляют 0,49 мл (1,96 ммоль; 10 экв.) 4М раствора HCl в диоксане. Через 8 ч добавляют еще 10 экв. (0,49 мл) 4М HCl в диоксане и смесь перемешивают в течение ночи. Добавляют еще 5 экв. (0,245 мл) 4М HCl в диоксане и смесь перемешивают далее в течение 24 ч. Раствор выпаривают, затем белый остаток дважды суспендируют в диэтиловом эфире и выпаривают. Остаток флэш-хроматографируют на силикагеле (в качестве элюента смесь ДХМ/MeOH 1/1, а затем MeOH/конц. NH_3 95/5) и выделяют свободное основание 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилпропанамида в виде бледно-желтой жидкости. Соединение растворяют в ДХМ (3 мл) и добавляют 4М HCl в диоксане, доводя раствор до pH 2. Смесь перемешивают в течение 10 мин и затем выпаривают. Белый остаток дважды извлекают эфиром и выпаривают. Получают 45 мг (49%) гидрохлорида 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилпропанамида (пример 2-1).

Примеры с 2-2 по 2-5. Эти соединения получают по методике, описанной на схеме 2.

Пример 2-2. 2-[2,2-Дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-3-метокси-N,N-диметилпропанамида

022973



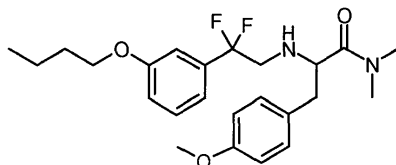
Формула: $C_{18}H_{28}F_2N_2O_3$

ММ: 358,43.

Соотношение масса/заряд: 359,40 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 15V, 400°C).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 7,39-7,59 (м, 1H), 7,06-7,21 (м, 3H), 4,64 (т, 1H), 4,03 (т, 2H), 3,58-3,87 (м, 4H), 3,30 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 2,91 (с, 3H), 1,59-1,81 (м, 2H), 1,36-1,57 (м, 2H), 0,94 (т, 3H).

Пример 2-3. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-3-(4-метоксифенил)-N,N-диметилпропанамида

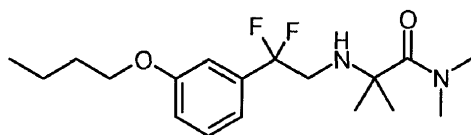


Формула: $C_{24}H_{32}F_2N_2O_3$

ММ: 434,53.

Соотношение масса/заряд: 435,36 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 400°C).

Пример 2-4. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-2-N,N-триметилпропанамида

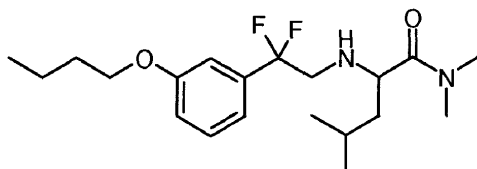


Формула: $C_{18}H_{28}F_2N_2O_2$

ММ: 342,43.

Соотношение масса/заряд: 342,31 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 350°C).

Пример 2-5. Гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-4-N,N-триметилпентанамида

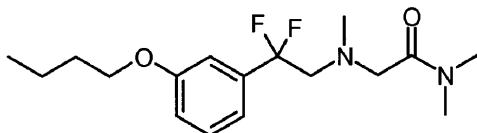


Формула: $C_{20}H_{32}F_2N_2O_2$

ММ: 370,49.

Соотношение масса/заряд: 371,33 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 350°C).

Пример 3-1. Гидрохлорид 2-([2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этил]метиламино)-N,N-диметилацетамида



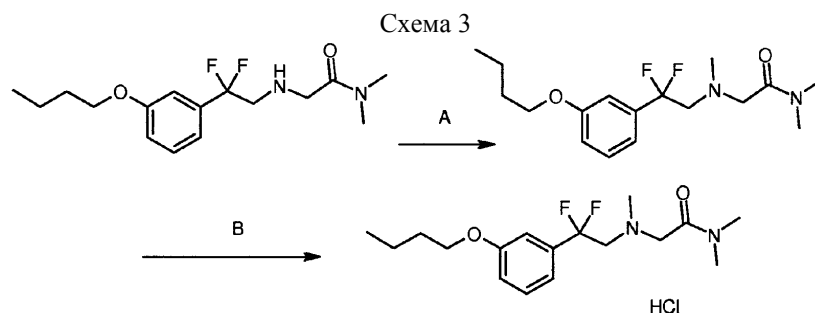
Формула: $C_{17}H_{26}F_2N_2O_2$

ММ: 328,41.

Соотношение масса/заряд: 329,17 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 400°C).

1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.: 7,45 (т, 1H), 7,04-7,18 (м, 3H), 4,03 (т, 2H), 3,73-3,91 (м, 2H), 3,70-4,13 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,84 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 1,62-1,82 (м, 2H), 1,37-1,57 (м, 2H), 0,94 (т, 3H).

Указанное выше соединение синтезируют по схеме 3.



Примеры с 3-2 по 3-3. Эти соединения получают по методике, описанной на схеме 3.

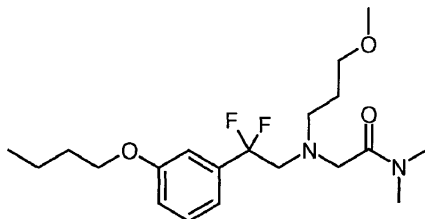
Стадия А.

Растворяют 107,5 мг (0,34 ммоль) свободного основания 2-[[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этил-амино]-N,N-диметилацетамида (см. пример 1-1) в сухом ТГФ (10 мл). К этому раствору добавляют последовательно формальдегид (36,5% водный раствор, 52,1 мкл; 0,69 ммоль), уксусную кислоту (2,5 мл) и МР-СНВН₃ (2,3 ммоль/г; 325 мг; 0,75 ммоль). Через 1 ч перемешивания взаимодействие завершается. Еще через 1,5 ч перемешивания реакционную смесь выпаривают. Сырой остаток флэш-хроматографируют на силикагеле, используя в качестве элюента смесь ДХМ/МеОН (99,5/0,5). Получают 73,1 мг (65%) бледно-желтого жидкого 2-[[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этил]метиламино]-N,N-диметилацетамида.

Стадия В.

Раствор 73,1 мг 2-[[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этил]метиламино]-N,N-диметилацетамида в ДХМ (3 мл) перемешивают и добавляют несколько капель 4М НСl в диоксане до достижения рН 2. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин и затем выпаривают. Белый твердый остаток дважды суспендируют в Et₂O и выпаривают, получая 77,4 мг (96%) белого твердого гидрохлорида 2-[[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этил]метиламино]-N,N-диметилацетамида (пример 3-1).

Пример 3-2. Гидрохлорид 2-[[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этил](3-метоксипропил)амино]-N,N-диметилацетамида



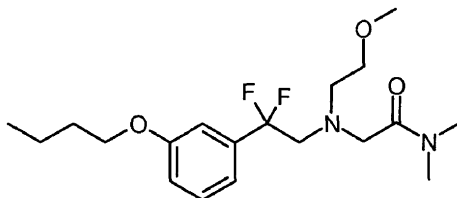
Формула: C₂₀H₃₂F₂N₂O₃

ММ: 386,49.

Соотношение масса/заряд: 387,28 (МН⁺, ESI положит., 3,2KV, 25V, 400°C).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆+TFA) δ м.д.: 7,38-7,50 (м, 1H), 7,08-7,17 (м, 3H), 3,98-4,11 (м, 4H), 3,85 (т, 2H), 3,33 (т, 2H), 3,21 (с, 3H), 3,12-3,20 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 1,78-1,91 (м, 2H), 1,65-1,78 (м, 2H), 1,36-1,54 (м, 2H), 0,94 (т, 3H).

Пример 3-3. Гидрохлорид 2-[[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этил](2-метоксиэтил)амино]-N,N-диметилацетамида



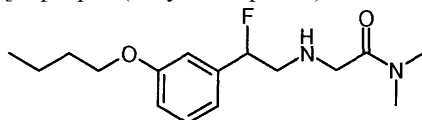
Формула : C₁₉H₃₀F₂N₂O₃

ММ: 372,46.

Соотношение масса/заряд: 373,30 (МН⁺, ESI положит., 3,2KV, 25V, 400°C).

¹Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆+TFA) δ м.д.: 7,38 (т, 1H), 6,95-7,11 (м, 3H), 4,01 (т, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,42 (т, 2H), 3,28 (т, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,79 (с, 3H), 2,76 (с, 3H), 1,63-1,79 (м, 2H), 1,35-1,52 (м, 2H), 0,94 (т, 3H).

Пример 4-1. Гидрохлорид 2-[2-фтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида



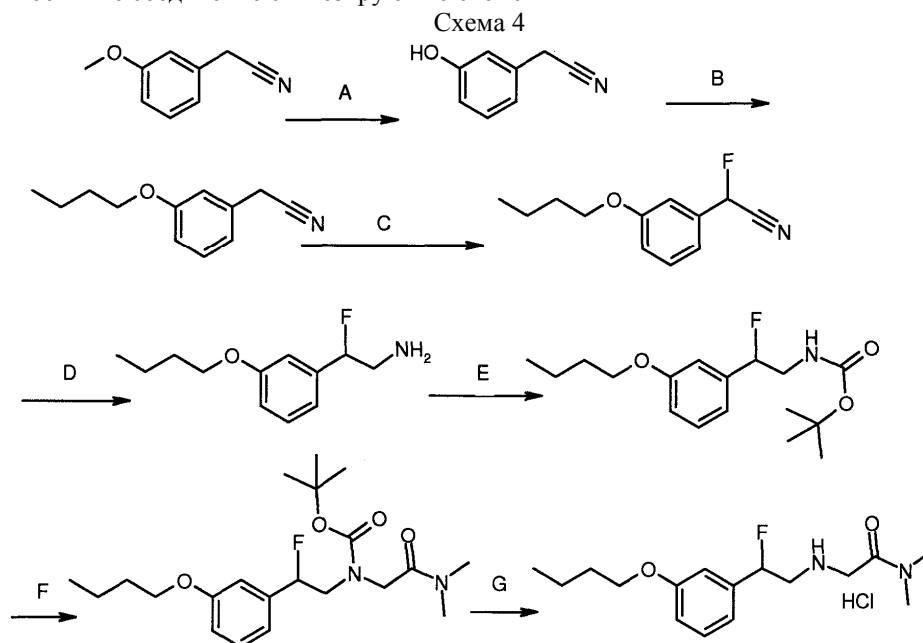
Формула: $C_{16}H_{25}FN_2O_2$

ММ: 296,39.

Соотношение масса/заряд: 297,04 (MH^+ , ESI положит., 3,2KV, 25V, 350°C).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 9,35 (шир. с, 2H), 7,22-7,487 (м, 1H), 6,83-7,07 (м, 3H), 5,97 (дд, 1H), 4,10 (с, 2H), 4,004 (т, 2H), 3,55 (тд, 1H), 3,33-3,47 (м, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,91 (с, 3H), 1,56-1,78 (м, 2H), 1,29-1,54 (м, 2H), 0,94 (т, 3H).

Указанное выше соединение синтезируют по схеме 4



Стадия А.

К раствору 2-(3-метоксифенил)ацетонитрила (2 г; 13,59 ммоль) в 13 мл сухого дихлорметана (ДХМ), охлаждаемому при 0°C в инертной атмосфере, добавляют медленно по капле 1М раствор BBr_3 в ДХМ (28,54 ммоль; 28,54 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем реакционную смесь выливают на лед, добавляют воду и органическую фазу экстрагируют три раза дихлорметаном, промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным Na_2SO_4 . После выпаривания сырую смесь очищают методом флэш-хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента смесь петролейный эфир/ $EtAc$ (80/20) и получая 1,28 г (71%) 2-(3-гидроксифенил)ацетонитрила.

Стадия В.

К раствору 2-(3-гидроксифенил)ацетонитрила (2,29 г; 17,11 ммоль) в сухом ДМФА (25 мл) добавляют K_2CO_3 (7,08 г; 51,33 ммоль), KI (0,61 г; 3,70 ммоль) и 1-бромбутан (4,69 г; 3,69 мл; 34,22 ммоль) и смесь перемешивают при 60°C в течение 5 ч и затем при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ ($DMCO/EtAc$ 95/5) показывает отсутствие исходного материала. После выпаривания реакционную смесь экстрагируют этилацетатом (150 мл) и промывают насыщенным раствором соли (дважды по 150 мл): водную фазу подкисляют 0,1N HCl и снова экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и выпаривают. Сырую смесь очищают методом флэш-хроматографии (элюент: смесь петролейный эфир/этилацетат 99/1), получая после выпаривания 3,07 г (95%) 2-(3-бутоксифенил)ацетонитрила в виде бледно-желтого масла.

Стадия С.

К раствору 2-(3-бутоксифенил)ацетонитрила (371 мг; 1,96 ммоль) в ТГФ (16 мл) при -78°C добавляют по капле в атмосфере азота трет-бутиллитий (1268 мкл; 2,16 ммоль). Светло-желтый раствор меняет цвет на оранжевый, перемешивание продолжают в течение 1 ч. Добавляют по капле раствор N-фторбензолсульфонамида (618 мг; 1,96 ммоль) в ТГФ (2 мл) и перемешивают реакционную смесь при -78°C в течение 2 ч. ТСХ (петролейный эфир/ $EtAc$ 9:1) показывает отсутствие исходного материала и два более неполярных пятна. Далее реакционную смесь гасят, добавляя 0,01N HCl , затем еще добавляют воду и экстрагируют ДХМ (три раза). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и выпаривают. Сырой остаток очищают методом флэш-хроматографии (петролейный эфир/ $EtAc$, 99/1), получая 217 мг (53%) 2-(3-бутоксифенил)-2-фторацетонитрила в виде бесцветного масла.

Стадия D.

К раствору 2-(3-бутоксифенил)-2-фторацетонитрила (109 мг, 0,53 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) добавляют комплекс боран-тетрагидрофуран (2,10 мл; 2,10 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч и затем при комнатной температуре в течение 6 ч. ЖХ/МС показывает почти полную конверсию. Реакционную смесь гасят, медленно добавляя несколько капель $EtOH$ и несколько ка-

пель смеси конц. HCl/EtOH (1:5), и продолжают перемешивание в течение 5 мин. Далее добавляют ДХМ, а затем 5% водный NaHCO₃. Две фазы разделяют и водную фазу дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и выпаривают. Сырой остаток очищают, используя SCX-картридж (элюент: от ДХМ/MeOH 1/1 до MeOH/конц. водн. NH₃ 95/5) и получая 2-(3-бутоксифенил)-2-фторэтанамин (92 мг, 0,43 ммоль, 83%) в виде бледно-желтого масла.

Стадия Е.

К раствору 2-(3-бутоксифенил)-2-фторэтанамина (92 мг; 0,43 ммоль) и Вос₂O (0,121 мл; 0,52 ммоль) в сухом ТГФ (6 мл) добавляют ДИПЭА (0,106 мл; 0,61 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХ/МС показывает полную конверсию. Добавляют ДХМ и раствор промывают 5% водн. NaHCO₃ и 1N HCl, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и выпаривают, получая трет-бутил 2-(3-бутоксифенил)-2-фторэтилкарбамат (136 мг; 0,437 ммоль; 100%) в виде бледно-желтого масла.

Стадия F.

Раствор трет-бутил 2-(3-бутоксифенил)-2-фторэтилкарбамата (136 мг; 0,44 ммоль) в сухом ДМФА (4 мл) охлаждают в атмосфере азота до 0°C и добавляют гидрид натрия (22,7 мг; 0,57 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин, затем снова охлаждают до 0°C и добавляют 2-хлор-N,N-диметилацетамид (0,054 мл; 0,524 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. ЖХ/МС показывает очень низкую конверсию. Добавляют еще гидрид натрия (38 мг; 0,96 ммоль), затем через 10 мин 2-хлор-N,N-диметилацетамид (0,09 мл; 0,87 ммоль). Перемешивание продолжают в течение 12 ч. ЖХ/МС показывает почти полную конверсию. Растворитель выпаривают, добавляют EtAc и раствор промывают насыщенным раствором соли, затем сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и выпаривают. Сырой остаток очищают методом флэш-хроматографии (ДХМ/EtAc от 96/4 до 95/5), получая трет-бутил N-[2-(3-бутоксифенил)-2-фторэтил]-N-[(2-диметиламино)-2-оксоэтил]карбамат (100 мг; 0,25 ммоль; 58%) в виде бесцветного масла.

Стадия G.

Смесь трет-бутил N-[2-(3-бутоксифенил)-2-фторэтил]-N-[(2-диметиламино)-2-оксоэтил]карбамата (96 мг; 0,24 ммоль) и 4M HCl в диоксане (363 мкл; 1,45 ммоль) в сухом ДХМ (6 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. ЖХ/МС показывает полную конверсию. Растворитель выпаривают, получая 2-[2-(3-бутоксифенил)-2-фторэтиламино]-N,N-диметилацетамид (50 мг; 0,17 ммоль; 70%) в виде бледно-желтого аморфного твердого вещества, которое растирают в EtAc, фильтруют и сушат с получением 22,2 мг (0,067 ммоль; 44%) белого твердого гидрохлорида 2-[2-(3-бутоксифенил)-2-фторэтиламино]-N,N-диметилацетамида (пример 4-1).

Примеры с 4-2 по 4-3. Эти соединения получают по методике, описанной на схеме 4.

Пример 4-2. Гидрохлорид 2-{2-фтор-2-[3-(3-хлорбензилокси)фенил]этиламино}-N,N-диметилацетамида.

Пример 4-3. Гидрохлорид 2-{2-фтор-2-[3-(3-фторбензилокси)фенил]этиламино}-N,N-диметилацетамида.

Пример 5. Анализ притока кальциевых каналов N-типа.

Клетки IMR32 нейробластомы человека конститутивно экспрессируют каналы обоих типов L- и N-типа. В дифференцирующих условиях клетки IMR32 преимущественно экспрессируют на мембранной поверхности кальциевые каналы N-типа. Остальные кальциевые каналы L-типа блокируют, используя селективный блокатор L-типа нифедипин. В этих экспериментальных условиях можно детектировать только каналы N-типа.

Клетки IMR32 дифференцируют, используя 1 mM дибутирил-cAMP и 2,5 мкМ бромдезоксигуанидин в течение 8 дней (4 раза) в склянке на 225 см², затем отделяют, высевая с плотностью 200000 клеток/на ячейку на 96-ячеечные планшеты, покрытые поли-L-лизинном, и затем инкубируют в течение 18-24 ч в присутствии дифференцирующего буфера до использования.

Для исследования применяют Ca²⁺ исследовательский набор (Molecular Devices, CA-USA) на базе флуоресцентного индикатора кальция, способного детектировать приток кальция, определяемый условиями деполяризации.

Дифференцируемые клетки инкубируют при загрузке красителя в течение 30 мин при 37°C, добавляя отдельно нифедипин (1 мкМ) в присутствии ω-коноксина (как стандарта сравнения) или тестового соединения в течение дополнительных 15 мин.

Флуоресценцию (длина волны возбуждения 485 нм, эмиссии 535 нм) измеряют до и после (30-40 с) автоматической инъекции 100 mM KCl деполяризующего раствора, применяя планшет-ридер Victor (Perkin Elmer, MA-USA).

Кривые ингибирования рассчитывают по 5 концентрациям, для каждой выполняют три измерения и IC₅₀ определяют, применяя линейный регрессионный анализ.

Соединения по настоящему изобретению ингибируют кальциевые каналы N-типа с фармакологически существенными значениями IC₅₀.

Пример 6. Анализ притока ТТХs-натриевых каналов.

Крысиная клеточная линия ND7/23 из дорсальных корешковых ганглий эндогенно экспрессирует

смешанную совокупность ТТХs натриевых каналов (таких как Nav1.3, Nav1.2, Nav1.1, Nav1.6). В этих клетках отсутствуют ТТХg натриевые каналы, что показано отсутствием их соответствующих транскриптов. Клетки ND7/23 выращивают на модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM, Invitrogen, CA-USA), дополненной 10% фетальной коровьей сывороткой (FBS, Invitrogen, CA-USA) и 1 mM пирувата натрия. Клетки высевают с плотностью 50000 клеток/на ячейку на 96-ячеечные планшеты, покрытые поли-L-лизинном, и далее инкубируют в течение 18-24 ч до использования.

Проводят анализ с применением набора для измерения мембранного потенциала (Molecular Devices, CA-USA) на базе отрицательно заряженного флуоресцентного красителя, способного отслеживать изменения мембранного потенциала, вследствие притока натрия в результате открытия канала. Клетки инкубируют при загрузке красителя в течение 30 мин при 25°C. Затем добавляют в течение следующих 15 мин 100 нМ токсина *Anemonia sulcata* (используемого в качестве усилителя реакции вещества, открывающего каналы), отдельно или в присутствии ТТХ (как стандарта сравнения) или тестового соединения.

Флуоресценцию (длина волны возбуждения 530 нм, эмиссии 565 нм) измеряют до и после (40-45 с) автоматической инъекции вещества, открывающего натриевые каналы, вератридина (100 мкМ), используя планшет-ридер Victor (Perkin Elmer, MA-USA).

Кривые ингибирования рассчитывают по 5 концентрациям, для каждой выполняют три измерения и IC₅₀ определяют, применяя линейный регрессионный анализ.

Соединения по настоящему изобретению ингибируют ТТХs натриевые каналы с фармакологически существенными значениями IC₅₀.

Результаты, полученные для некоторых соединений, которые являются типичными представителями целого класса соединений по изобретению, приведены в табл. 1.

Таблица 1

СОЕДИНЕНИЕ	IC ₅₀ [мкМ]
гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида (пример 1-1)	1,0
гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-пентилоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида (пример 1-2)	1,3
гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-дипропилацетамида (пример 1-3)	0,58
гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-гексилоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида (пример 1-6)	0,14
Гидрохлорид 2-{2,2-дифтор-2-[3-(4,4,4-трифторбутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида (пример 1-7)	3,6
гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бензилоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида (пример 1-14)	1,2
гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(пирролидин-1-ил)этанона (пример 1-15)	1,1
2-{2,2-дифтор-2-[3-(4,4,4-трифторбутоксифенил)этиламино]-1-(пирролидин-1-ил)этанон (пример 1-18)	0,95
гидрохлорид 2-{2,2-дифтор-2-[3-(4,4,4-	7,2

трифторбутоксифенил]-этиламино]-1-(морфолин-4-ил)этанона (пример 1-21)	
гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этанона (пример 1-26)	23, 2
гидрохлорид 2-{2,2-дифтор-2-[3-(4,4,4-трифторбутоксифенил)-этиламино]-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этанона (пример 1-28)	3, 2
гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(пиперидин-1-ил)этанона (пример 1-29)	1, 8
гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диэтилацетамида (пример 1-32)	2, 8
гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(азетидин-1-ил)этанона (пример 1-42)	5, 0
гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилпропанамида (пример 2-1)	20, 0
2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-3-метокси-N,N-диметилпропанамида (пример 2-2)	6, 2
гидрохлорид 2-{[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этил]метил-амино}-N,N-диметилацетамида (пример 3-1)	2, 3
гидрохлорид 2-{[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этил](3-метоксипропил)амино}-N,N-диметилацетамида (пример 3-2)	2, 4
гидрохлорид 2-{[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этил](2-метоксиэтил)амино}-N,N-диметилацетамида (пример 3-3)	1, 4
гидрохлорид 2-[2-фтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида (пример 4-1)	1, 5

Пример 7. Пэтч-кламп исследования ингибирования кальциевых токов.

Клетки и способы.

Исследуют функциональное ингибирование Ca-токов N-типа, применяя методы пэтч-кламп "целая клетка" (Hamill O.P., Marty A., Neher E., Sakmann B., Sigworth F.J. Pflugers Arch. 391: 85-100 (1981)) на клетках HEK293, экспрессирующих рекомбинантные человеческие каналы N-типа, полученных после краткой трансфекции субъединиц $h\alpha 1B$ ($hCav2.2$)+ $\beta 1b$ + $\alpha 2\delta$ -1.

Мембранные токи регистрируют и фильтруют при 5 кГц посредством усилителя Axon Axopatch 200B и оцифровывают посредством Axon Digidata 1322A (Axon Instruments, CA, USA).

Контроль фиксации напряжения мембранных потенциалов и сбора данных осуществляют в онлайн режиме, применяя программы Axon pClamp8. Измерительные и сравнительные электроды представляют собой AgCl-Ag электроды. Клетки имеют первоначальные сопротивления контакта $>1 \text{ G}\Omega$ и сопротивление доступа $4,2 \pm 0,2 \text{ M}\Omega$. Клетки непрерывно поливают внеклеточными растворами, используя Biologic RSC-200 (Biologic SAS, France).

Контрольный омывающий раствор для регистрации кальциевых токов содержит (мМ) холинхлорид (70), MgCl_2 (1), BaCl_2 (20), TEA-Cl (50), Hepes (10), глюкозу (10). Раствор в пипетке состоит из (мМ) CsCl (140), EGTA (10), MgCl_2 (2), Hepes (10), Mg ATP (1), GTP Tris (0,3).

Соединения растворяют в ДМСО, получая 20 мМ маточные растворы и затем разводят до конечной концентрации во внешних растворах.

Протоколы напряжения и анализ данных.

Используют двухстадийный протокол для определения зависимости блока от напряжения: ток N-типа активируют 600 мс ступенчатым импульсом до +10 мВ (тестовый импульс) от 5000 мс предварительного потенциала -110 мВ (состояние покоя) или -50/-55 мВ (половина максимума в стабильном инактивированном состоянии) соответственно.

Амплитуду пиков кальциевых токов, вызванных соответствующими тестовыми импульсами с частотой 0,06 Гц, измеряют до и после воздействия на тестовое вещество.

Тонический блок токов рассчитывают как разницу между пиковым током кальция, измеренным в

конец периода стабилизации в контрольном внешнем омывающем растворе, и пиковыми токами, измеренными в конце периода перфузии тестируемого соединения (когда достигается устойчивое состояние), поделенную на контрольные пики. Кривые "концентрация лекарственного средства-ингибирование" получают путем нанесения на график тонических блоков относительно концентраций лекарства. Кривые "доза-реакция" приводят в соответствие с данными по тоническому блоку согласно логистическому уравнению: $y=A_2+(A_1-A_2)/[1+(x/IC_{50})^p]$. A_1 и A_2 представляют собой фиксированные значения 0 и 1, соответствующие 0 и 100% ингибированию тока, x представляет концентрацию лекарственного средства, IC_{50} представляет концентрацию лекарственного средства, которая вызывает 50% ингибирование тока, и p обозначает соответствующий угловой коэффициент.

Соединения по настоящему изобретению ингибируют кальциевые каналы N-типа с фармакологически значимыми значениями IC_{50} .

Пример 8. Пэтч-кламп исследования ингибирования натриевых токов.

Клетки и методы: функциональное ингибирование натриевых токов изучают, применяя методы пэтч-кламп "целая клетка" (Hamill O.P., Marty A., Neher E., Sakmann B., Sigworth F.J. *Pflugers Arch.* 391(2): 85-100 (1981)) на гибридной клеточной линии ND7/23 (Wood J.N., Bevan S.J., Coote P.R., Dunn P.M., Harnag A., Hogan P., Latchman D.S., Morrison C., Rougon G., Theveniau M.: "Новые клеточные линии демонстрируют свойства ноцицептивных сенсорных нейронов". *Proc. Biol. Sci.* Sep 22; 241(1302): 187-94 (1990)), которая экспрессирует смешанную совокупность потенциалзависимых натриевых каналов.

Мембранные токи регистрируют, как описано в представленном выше примере.

Контрольный омывающий раствор для регистрации натриевых токов содержит (мМ) NaCl (80), холинхлорид (38), CaCl₂ (1,3), MgCl₂ (2), KCl (2), CdCl₂ (0,4), NiCl₂ (0,3), TEA-Cl (20), Hepes (10), глюкозу (10). Раствор в пипетке состоит из (мМ) CsF (65), CsCl (65), NaCl (10), CaCl₂ (1,3), MgCl₂ (2), Hepes (10), EGTA (10), MgATP (1).

Соединения растворяют в ДМСО для приготовления 20 мМ маточных растворов и затем разводят до конечной концентрации во внешних растворах.

Протоколы потенциалов и анализ данных: используют двухстадийный протокол для определения зависимости блока от потенциала; натриевый ток активируют 30 мс ступенчатым импульсом до 0 мВ (тестовый импульс) от 2000 мс предварительного потенциала -100 мВ (состояние покоя) или -70 мВ (половина максимума в стационарном инактивированном состоянии) соответственно.

Кривые "концентрация лекарства-ингибирование" получают, нанося на график тонические блоки в покое/деполяризованном состоянии относительно концентраций лекарства. Кривые "доза-реакция" приводят в соответствие с данными по тоническому блоку согласно логистическому уравнению $y=A_2+(A_1-A_2)/[1+(x/IC_{50})^p]$. A_1 и A_2 представляют собой фиксированные значения 0 и 1, соответствующие 0 и 100% ингибированию тока, x представляет концентрацию лекарственного средства, IC_{50} представляет концентрацию лекарственного средства, которая вызывает 50% ингибирование тока, и p обозначает соответствующий угловой коэффициент.

Кроме зависимость от напряжения блока, рассчитываемого как IC_{50s} из потенциала покоя и деполяризованного мембранного потенциала, соответственно, лучшую оценку кажущегося средства лекарства для инактивированного состояния выполняют, рассчитывая K_i по уравнению $1/K_{dep}=h/K_i+(1-h)/K_i$, где K_i представляет средство лекарства для покоящегося/закрытого состояния; K_{dep} представляет IC_{50} в деполяризованном состоянии, h и $(1-h)$ - это фракции каналов, присутствующие при потенциалах покоя и деполяризации соответственно (De Luca и др. "Оптимальные требования для высокого средства и зависимость от применения блока натриевого канала скелетных мышц N-бензильными аналогами токаинидподобных соединений". *Mol. Pharmacol.* 64: 932-945 (2003)). Фактически, хотя значение IC_{50} в состоянии покоя (состоянии с максимальной допустимым током = I_{max}) можно рассматривать как константу средства закрытых/покоящихся (K_i) каналов, на значение IC_{50} из деполяризованного потенциала (специфическое значение V_{half} используют как предварительный деполяризованный потенциал) влияет относительное соотношение каналов в состоянии покоя в равновесии с инактивированными каналами, и способность лекарства воздействовать на такое равновесие на основании его средства для инактивированного состояния.

K_i представляет лучшую оценку блока в инактивированном состоянии в отсутствие закрытого/покоящегося блока.

Результаты, полученные для соединений, которые являются типичными представителями всего класса соединений по изобретению, приведены в табл. 2.

Таблица 2

СОЕДИНЕНИЕ	K _i [мкМ]
гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида (пример 1-1)	0,1
гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-гексилоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида (пример 1-6)	0,1
гидрохлорид 2-{2,2-дифтор-2-[3-(4,4,4-трифторбутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида (пример 1-7)	0,1
гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бензилоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида (пример 1-14)	0,5
гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(пирролидин-1-ил)этанона (пример 1-15)	0,2
2-{2,2-дифтор-2-[3-(4,4,4-трифторбутоксифенил)этиламино]-1-(пирролидин-1-ил)этанон (пример 1-18)	0,2
гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(пиперидин-1-ил)этанона (пример 1-29)	0,7
гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диэтилацетамида (пример 1-32)	0,3
гидрохлорид 2-{[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этил](2-метоксиэтил)амино}-N,N-диметилацетамида (пример 3-3)	1,7
гидрохлорид 2-[2-фтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида (пример 4-1)	1,1

Данные, выражаемые как значения K_i при мкМ концентрации, демонстрируют, что соединения по изобретению являются сильными ингибиторами натриевых каналов.

Пример 9. Ингибирование натриевых токов в кортикальных нейронах.

Получение и культивирование клеток: кортикальные нейроны получают из эмбрионов крыс Wistar (E17-E19). Мозг крыс E17/E19 удаляют и помещают в ледяной раствор Хэнка (раствор Хэнка (Invitrogen, CA-USA) + глюкоза 30%+Pen-Strep 100× (Invitrogen, CA-USA) 100U-100 мкг/мл и Hepes-NaOH 5 мМ).

Выделяют кортикальный слой, разрезают на небольшие части и дважды промывают раствором Хэнка. Раствор удаляют, кроме 1-2 мл, и ткань механически разъединяют. После механического разъединения добавляют к ткани 5 мл полной DMEM (среды Игла, модифицированной Дульбекко) (Invitrogen, CA-USA)+10% FBS (Invitrogen, CA-USA)+2 мМ глутамина (Invitrogen, CA-USA)+Pen-Strep 100U-100 мкг/мл и суспензию клеток центрифугируют в течение 5 мин при скорости 1000 об/мин. Удаляют супернатант и добавляют 5 мл полной нейробазальной среды (Invitrogen, CAUSA) +2% добавки B27 (код 17504044, Invitrogen, CA-USA)+2 мМ глутамин+Pen-Strep 100U-100 мкг/мл).

Клетки подсчитывают и разводят в нейробазальной среде до концентрации 400000 клеток на чашку Петри, обработанную поли-D-лизином 5 мкг/мл.

Кортикальные нейроны используют с 6 по 11 день после посева и один раз в неделю меняют нейробазальную среду.

Регистрация данных методом пэтч-кламп "целая клетка": эксперименты на кортикальных нейронах проводят стандартными методами пэтч-кламп "целая клетка" (Hamill O.P., Marty A., Neher E., Sakmann B., Sigworth F.J., Pflugers Arch. 391 (2): 85-100 (1981)). Мембранные токи регистрируют и фильтруют при 5 кГц посредством усилителя Axon Axopatch 200B и оцифровывают посредством Axon Digidata 1322A (Axon Instruments, CA, США). Исполнение протокола и сбор данных контролируют в онлайн режиме, применяя компьютерные программы Axon pClamp8. Электроды сравнения и измерения представляют собой AgCl-Ag электроды. Для вытягивания "пэтч-кламп" пипеток с сопротивлением 2-3 МΩ, из боросиликатных стеклянных трубок Harward используют вытягивающее устройство Sutter P-87 (Sutter Instrument CA, USA). Клетки непрерывно поливают внеклеточными растворами, используя устройство для смены раствора Biologic RSC-200 (Bio-Logic Sas, France).

Растворы: контрольный омывающий раствор для регистрации натриевых токов содержит (мМ): NaCl (60), холинхлорид (60), CaCl₂ (1,3), MgCl₂ (2), KCl (2), CdCl₂ (0,4), NiCl₂ (0,3), TEA-Cl (20), Hepes (10), глюкозу (10). Раствор в пипетке состоит из (мМ) CsF (65), CsCl (65), NaCl (10), CaCl₂ (1,3), MgCl₂ (2), Hepes (10), EGTA (10), MgATP (1).

Протоколы напряжения и анализ данных: клетки фиксируют при -90 мВ, затем применяют двухстадийный протокол для определения зависимости блока от напряжения. Натриевые токи активируют посредством 30 мс ступенчатого импульса до -10 мВ (тестовый импульс) от 2000 мс предварительного потенциала -110 мВ (состояние покоя) и потенциала ~ -50 мВ (половина максимума в стационарном состоянии).

Кривые "концентрация-ингибирование" получают, нанося на график тонических блоков в покое и деполяризованном состоянии в зависимости от концентрации лекарственного средства. Кривые "доза-реакция" приводят в соответствие с данными по тоническому блоку согласно логистическому уравнению: $y=A2+(A1-A2)/[1+(x/IC_{50})^p]$. A1 и A2 представляют собой фиксированные значения 0 и 1, соответствующие 0 и 100% ингибированию токов, x представляет концентрацию лекарства, IC₅₀ представляет концентрацию лекарства, которая вызывает 50% ингибирование тока, и p обозначает соответствующий угловой коэффициент.

Соединения по настоящему изобретению ингибируют натриевые токи кортикальных нейронов с фармакологически существенными значениями IC₅₀.

Пример 10. Ингибирование цитохрома P4502D6 (CYP2D6).

Ингибирование цитохрома P4502D6 (CYP2D6) оценивают, выполняя исследования *in vitro* ингибирования с использованием суперсом, микросом из бакуловирус-инфицированных клеток насекомых; бакуловирусы сконструированы для экспрессии одной или более кДНК ферментов, метаболизирующих лекарства. Суперсомы катализируют те же ферментативные реакции, что и микросомальные ферменты человеческой печени, но они обладают значительно более высокой ферментативной активностью, чем другие источники микросом (Crespi C.L. и Penman B.W., *Advances Pharmacology*, 43, 171-188 (1997); Crespi C.L. и Miller V.P., *Analytical Biochemistry*, 248, 188-190 (1997)).

Набор с суперсомами поставляет GENTEST (MA, USA).

Серийное разведение тестового соединения и позитивного контроля на 96-ячеечной планшете.

Тестовое соединение растворяют в ДМСО 500 X наибольшая конечная концентрация, требуемая для оценки IC₅₀. 30 мл деионизированной воды предварительно нагревают до 37°C и все компоненты набора помещают на лед. В каждую ячейку колонки 1 добавляют 149,4 мкл смеси NADPH-кофакторов (187,5 мкл кофакторов, 150 мкл G6PDH, 100 мкл контрольного белка и 14,56 мл воды с температурой 37°C).

В каждую ячейку колонок с 2 по 12 добавляют 100 мкл смеси кофактор/ДМСО (40 мкл, ДМСО в 9,96 мл смеси NADPH-кофакторов).

В каждую ячейку колонки 1 добавляют 0,6 мкл тестового соединения или позитивного контроля. Производят серийное разведение 50 мкл из каждой ячейки колонки 1 в колонку 8. Лишние 50 мкл из колонки 8 отбрасывают. Планшет накрывают и предварительно инкубируют при 37°C в течение 10 мин.

Получение смеси фермент/субстрат: смешивают 7,92 мл предварительно нагретой деионизированной воды, 75 мкл фермента, 3 мкл 10 мМ АММС и 2 мл предварительно нагретого буфера.

Иницирование и завершение реакции.

После периода предварительной инкубации (10') добавляют 100 мкл смеси фермент/субстрат в каждую ячейку колонок с 1 по 10. Планшет инкубируют при 37°C в течение 30 мин. После этого периода добавляют в каждую ячейку 75 мкл стоп-реагента. Для пустого контроля добавляют к колонкам 11 и 12 по 100 мкл смеси фермент/субстрат.

Регистрация результатов.

Планшеты считывают на планшет-ридере Victor (Perkin Elmer, MA-USA) при длине волны возбуждения 390 нм и эмиссии 460 нм.

Результаты, полученные для некоторых соединений, которые являются типичными представителями целого класса соединений по изобретению, приведены в табл. 3 по сравнению с соответствующими дефорированными сравнительными стандартами ближайших прототипов.

Таблица 3

Фторированные производное	IC ₅₀ [мкМ]	Соответствующее дефторированное производное	IC ₅₀ [мкМ]
гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида (пример 1-1)	>40	гидрохлорид 2-[2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида	5,8
гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(пирролидин-1-ил)этанона (пример 1-15)	>40	гидрохлорид 2-[2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(пирролидин-1-ил)этанона	3,0
гидрохлорид 2-[2-фтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида (пример 4-1)	>40	гидрохлорид 2-[2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида	5,8
гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диэтилацетамида (пример 1-32)	34,0	гидрохлорид 2-[2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диэтилацетамида	2,5
гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-дипропилацетамида (пример 1-3)	23,9	гидрохлорид 2-[2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-дипропил-ацетамида	0,7
гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(пиперидин-1-ил)этанона (пример 1-29)	38,3	гидрохлорид 2-[2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(пиперидин-1-ил)этанона	1,1
гидрохлорид 2-([2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этил]-3-метоксипропил)амино)-N,N-диметилацетамида (пример 3-2)	>40	гидрохлорид 2-([2-(3-бутоксифенил)этил]-3-метоксипропил)амино)-N,N-диметилацетамида	7,3
гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилпропанамида (пример 2-1)	>40	гидрохлорид 2-[2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилпропанамида	5,8
гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-пентилоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида (пример 1-2)	>40	гидрохлорид 2-[2-(3-пентилоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида	3,5
гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-гексилоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида (пример 1-6)	37,8	гидрохлорид 2-[2-(3-гексилоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида	0,9
2-(2,2-дифтор-2-[3-(4,4,4-трифторбутоксифенил)этиламино]-1-(пирролидин-1-ил)этанона (пример 1-18)	>40	гидрохлорид 2-(2-[3-(4,4,4-трифторбутоксифенил)этиламино]-1-(пирролидин-1-ил)этанона	5,0
гидрохлорид 2-(2,2-дифтор-2-[3-(4,4,4-трифторбутоксифенил)этиламино]-1-(морфолин-4-ил)этанона (пример 1-21)	>40	гидрохлорид 2-(2-[3-(4,4,4-трифторбутоксифенил)этиламино]-1-(морфолин-4-ил)этанона	1,8
гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бензилоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида (пример 1-14)	>40	гидрохлорид 2-[2-(3-бензилоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида	10,6
гидрохлорид 2-([2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этил]метоксиэтил)амино)-N,N-диметилацетамида (пример 3-3)	>40	гидрохлорид 2-([2-(3-бутоксифенил)этил]-2-(метоксиэтил)амино)-N,N-диметилацетамида	3,4

Из данных, представленных в табл. 3 очевидно, что дифторзамещенные производные всегда демонстрируют ингибирующую активность на CYP2D6 со значениями IC₅₀ выше 20 мкМ и в большинстве случаев около или выше 40 мкМ, тогда как соответствующие незамещенные аналоги прототипов наиболее часто дают ингибирующие активности в микромолярном диапазоне, выраженном однозначным числом.

Пример 11. Модель хронической воспалительной боли с полным адьювантом Фрейнда.

У крыс (массой 200 г) индуцируют моноартрит посредством интраплатантарной инъекции в левую заднюю лапу 100 мкл полного адьюванта Фрейнда (CFA), содержащего убитые нагреванием и высушенные *Mycobacterium tuberculosis* в смеси парафинового масла и эмульгирующего агента маннитмоноолеата. Инъекция CFA продуцирует область локализованного отека и воспаления, начинающегося через несколько часов после инъекции, с прогрессирующим снижением порога механического отдергивания.

У каждого животного позволяют развиваться артриту в течение периода 8-9 дней до тестирования.

Механическая аллодиния.

Пороги механической аллодинии определяют согласно способу Chaplan и др. (Chaplan S.R., Bach

F.W., Pogrel J.W., Chung J.M., Yaksh T.L., J. Neurosci. Methods, 53: 55-63 (1994)). Крыс помещают в индивидуальные пластиковые боксы 24×10×15 см на пол из ячеистого металла и дают акклиматизироваться в течение примерно 30 мин до тестирования. К лапе крысы прикладывают серии калиброванных волосков фон Фрея (Stoelting, Wood Dale, IL, USA) с логарифмически увеличивающейся жесткостью в диапазоне от 2,83 до 5,88 в логарифмическом выражении Log_{10} [$10 \times$ сила в (мг)] модифицированным способом вверх-вниз (Dixon W.J. Am. Stat. Assoc. 60: 967-978 (1965)). При отсутствии реакции отдергивания лапы на первоначально выбранный волос используют более толстый волос, соответствующий более сильному стимулу, до регистрации резкого отдергивания. Процедуру повторяют дважды. Каждый волос прикладывают к лапе перпендикулярно с силой, достаточной для небольшого его изгиба, и удерживают 2-3 с.

Стимуляцию с одинаковой интенсивностью производят пять/шесть раз на задней лапе с интервалами в несколько секунд. Механической порог выражают как Log_{10} [$10 \times$ сила в (мг)], указывающий силу воздействия волоса фон Фрея, на которую реагирует животное (отдергивание, облизывание или подрагивание лапы).

Пороги механической аллодинии измеряют до (до введения лекарства) и через 30, 60, 90, 120, 240 и 360 мин после обработки. Определяют также порог через 24 ч.

Соединения по изобретению вводят при дозах в диапазоне 0,1-100 мг/кг.

Пример 12. Модель Беннета невропатической боли у крыс.

Эффекты на невропатическую боль тестируют на крысах на модели хронического поражения при перетягивании (Bennett, G.J. и Xie, Y.K., "Периферическая мононевропатия у крыс, которая продуцирует нарушения ощущения боли, подобно ощущениям, наблюдаемым у человека", Pain, 33, 87-107 (1988)). Самцам крыс Sprague-Dawley (140-160 г) под анестезией пентобарбиталом (Nembutal, 50 мг/кг, i.p.) накладывают односторонние множественные лигатуры на правый седалищный нерв. Открывают седалищный нерв, посредством тупого отделения на уровне середины бедра и накладывают четыре не тугих лигатуры (хромированный кетгут 5-0) вокруг нерва таким образом, чтобы не нарушать эпинеуральное кровообращение. После операции животным дают возможность восстановиться в течение недели. У животных развивается холодная аллодиния, которая стабильна на протяжении по меньшей мере пяти недель. Холодную аллодинию тестируют на металлической пластине, охлаждаемой на водяной бане до постоянной температуры 4°C. Животных произвольно распределяют по группам, 10 животных для каждой тестируемой дозы и носителя, наблюдают в течение периодов 2 мин до и после применения тестового соединения и подсчитывают число реакций резкого отдергивания. Тестирование проводят в нескольких временных точках после применения. Определяют максимально возможный эффект в процентах (% MPE) и стандартное отклонение от среднего (SEM) для каждой временной точки, принимая значение до тестирования за 100% MPE. Рассчитывают область под кривой (AUD) для периода наблюдения и выражают как процент ингибирования по сравнению с контрольным носителем. Значимость рассчитывают посредством парного t-теста по значениям AUD в процентах.

Пример 13. Тест с применением максимального электрошока (MES) на мышах.

Тест с максимальным электрошоком (MES) обычно применяют для скрининга противоэпилептических лекарств на моделях грызунов.

Животные и аппаратура: используют самцов мышей CD1 массой 25 г. Следуют методике, описанной White и др. (White H.S., Woodhead J.H., Franklin M.R., Swinyard E.A., and Wolf H.H. Antiepileptic Drugs 4th ed: 99-110 (1995), Raven Press, Ltd., New York). Используют электросудорожный генератор модели ECT UNIT 7801 (Ugo Basile, Italy) для подачи электрического стимула, достаточного для того, чтобы вызвать тоническую экстензорную реакцию задней конечности по меньшей мере у 97% контрольных животных. Импульс подают интрааурально посредством электродов, прикрепленных клипсами к мышам (0,7 с 40 мА электрошока, последовательность импульсов с частотой 80 Гц и продолжительность импульса 0,4 мс). Оценивают сильный эффект соединений, вводимых внутривентриально или перорально за 15-60 мин до MES индукции, и сравнивают с контрольной группой, принимающей носитель. Исследуют 10 мышей на группу. Полное подавление тонического экстензорного компонента судороги задней конечности считают доказательством противосудорожной активности.

Соединения по изобретению вводят внутривенно (iv), перорально (po) или внутривентриально (ip) при дозах 0,1-100 мг/кг.

Результаты, полученные с применением соединений по изобретению, которые являются типичными представителями целого химического класса и вводятся внутривенно и/или перорально за 15 мин до тестирования, представлены в табл. 4 и демонстрируют, что указанные соединения активны в качестве противосудорожных лекарств.

СОЕДИНЕНИЕ	50% защита
Гидрохлорид 2-[[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида (пример 1-1)	9,8 мг/кг, po
Гидрохлорид 2-[фтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида (пример 4-1)	4,0 мг/кг, iv

Пример 14. Локомоторная гиперактивность у мышей, индуцированная амфетамином и хлордиазепоксидом.

На данной модели обрабатывают мышей смесью d-амфетамина и анксиолитической дозой бензодиазепина, хлордиазепоксида (Rushton R., Steinberg H. "Комбинированные эффекты хлордиазепоксида и d-амфетамина на активность крыс в незнакомом окружении", *Nature* 211: 1312-3 (1966); Arban R., Maraia G., Brackenborough K., Winyard L., Wilson A., Gerrard P., Large C. "Оценка эффектов ламотригина, вальпроата и карбамазепина на модели мании у грызунов", *Behavioral Brain Research*, 158: 123-132 (2005)). Заявлено, что модель имитирует некоторые аспекты мании при биполярных расстройствах. Важно, что гиперактивность, индуцированную смесью d-амфетамина и хлордиазепоксида, можно предотвратить посредством предварительного введения известного стабилизатора настроения лития, а также других нормотимических лекарственных средств (например, вальпроата магния и карбамазепина). Следовательно, данная модель имеет очевидную и предсказательную валидность в качестве модели биполярного расстройства и представляет собой ценный инструмент для определения, может ли тестовое соединение быть потенциальным кандидатом в лекарственные стабилизаторы настроения.

Самцам мышей Albino Swiss (25-32 г) вводят амфетамин (AMP) (2,5 мг/кг) плюс гидрохлорид хлордиазепоксида (CDZ) (3 мг/кг/ip) в объеме 10 мл/кг. Локомоторную активность регистрируют с помощью системы Opto-M3 (Columbus Instruments, OH-USA), которая представляет собой многоканальный монитор. Система Opto-M3 имеет 10 инфракрасных излучателей и соответствующее количество приемников (0,5" интервал между лучами), соединенных с персональным компьютером, и рассчитывает временную активность и общий итог. Таким образом, система дифференцирует поступательную локомоторику (способность передвигаться) и стереотипное движение (общий итог). Мышей предварительно обрабатывают тестируемым соединением (5 мг/кг) и через 10 мин AMP (2,5 мг/кг) или AMP совместно с CDZ (3 мг/кг). По истечении еще 30 мин мышей снова обрабатывают такой же дозой тестируемого соединения и помещают в индивидуальные клетки для двигательной активности. Локомоторную активность (способность передвигаться и суммарную активность) оценивают в течение 30 мин. Каждая группа состоит из 8-10 мышей.

Статистический анализ: данные оценивают, применяя дисперсионный анализ (ANOVA), затем, если целесообразно, проводят индивидуальное сравнение с контролем, используя тест Даннетта.

Введение амфетамина-хлордиазепоксида вызывает значительное увеличение локомоторной активности.

Пример 15. Модель когнитивного нарушения при шизофрении.

Когнитивные нарушения часто связаны с шизофренией, и ее стали считать основным элементом нарушений, имеющим отношение к выздоровлению пациента и его реинтеграцию в общество.

В последнее время особый интерес вызывает фармакологическая модель когнитивных дисфункций при шизофрении, которая базируется на эффектах антагонистов глутаматных NMDA рецепторов, таких как фенциклидин (PCP) и кетамин (Javitt D.C., Zukin S.R. *Am. J. Psychiatry*. 148: 1301-1308 (1991)), которые ослабляют внимание и повышают "импульсивность" и "компульсивную" персеверацию у мышей, выполняющих сложное задание (Greco B., Invernizzi R.W., Carli M. *Psychopharmacology (Berl)* 179(1):68-76 (2005)).

Материалы и способы.

Животные: используют самцов мышей DBA/2N (Charles River, Italy). Мышей массой 25-30 г в начале экспериментов помещают в термостатированные условия (21°C) с чередованием 12 ч света и 12 ч темноты (свет с 7.00 до 19.00). Питание (Rieper, Italy) доступно по желанию. Животные имеют 2 ч доступа к воде в конце каждого ежедневного тестирования.

Аппаратура для задач на время с серийными реакциями по выбору из пяти: аппаратура для тестирования состоит из четырех камер 21,6×17,8×12,7 см (Med Associates Inc. GA-USA), которые описаны ранее (Greco B., Invernizzi R.W., Carli M. *Psychopharmacology (Berl)* 179(1):68-76 (2005)). Стимуляцией и регистрацией реакций управляют посредством SmartCtrl™ Package 8 In/16 Out (Med Associates Inc. GA-USA) с дополнительным интерфейсом MED-PC для Windows (Med Associates Inc. GA-USA). Управляющая программа для задачи на время серийных реакций с выбором из 5 написана по заказу.

Поведенческие методики: приучение к жидкому стимулу и тычки носом в отверстие. За мышами ухаживают в течение одной недели и регистрируют их массу тела. Затем их лишают воды, разрешая 2-

часовой доступ к воде ранним вечером до тех пор, пока масса тела не стабилизируется (8 дней). Далее в течение следующих двух дней мышей приучают в их "домашних клетках" к награде (10% раствор сахара-розы), используемой затем в оперантных методиках. Следующие два дня мышей приучают к оперантным боксам. На этой стадии 10% раствор сахарозы доступен в небольшой чаше, помещенной ниже приемного отверстия бокса. Сначала мышей приучают к тому, что каждые 5 с, жидкая награда доступна в небольшой чаше в приемном отверстии. В течение этого периода регистрируют входы головы. В течение следующего периода мышей обучают тыкать носом в освещенные отверстия. Сразу после тыканья в емкость с водой включают LED позади одного из отверстий. Тычок носом в освещенное отверстие гасит световой стимул, а ковш с жидкостью обеспечивает подачу 0,01 мл жидкой награды в приемное отверстие. Любая реакция в одно из других четырех отверстий не имеет последствий и не регистрируется. Световой стимул включают во всех пяти отверстиях в произвольном порядке. Мышь переключают на задачу 5-CSRT после того, как она выполнит по меньшей мере 50 испытаний с вознаграждаемым тычком носом в течение одной 30-минутной сессии.

Задача на время с серийными реакциями по выбору из пяти.

О начале сессии сигнализируют общим освещением и доставкой 0,01 мл жидкой награды. Тычок носа в приемное отверстие начинается первое испытание. После фиксированной задержки (интервал между испытаниями, ITI) позади одного из отверстий включается LED на короткий период времени. В течение всей сессии стимул LED появляется одинаковое количество раз в каждом отверстии, причем порядок появления рандомизирован компьютером. Пока свет включен и в течение короткого периода времени после этого (ограниченная задержка) реакции в освещенное отверстие (правильные реакции) обеспечивают в результате жидкую награду. Реакции в отверстия, которые не освещены (неправильные реакции), или отсутствие реакции в течение ограниченного периода времени приводят к тому, что общее освещение выключают на короткий период времени (пауза). Реакции в отверстия при выключенном освещении повторно начинают паузу. После доставки жидкой награды или в конце паузы мышь начинает следующее испытание, тыча своим носом в приемное отверстие. Реакции в отверстия после правильной реакции (персеверативные реакции) или после окончания паузы до тычка носом в приемное отверстие приводят в результате к периоду паузы. Реакции в отверстия во время ITI (антиципирующие реакции) также приводят в результате к периоду паузы. После антиципирующих реакций тычок носа в приемное отверстие повторно начинает текущее испытание. Ежедневная сессия состоит из 100 испытаний или 30-минутного тестирования, что раньше произойдет, после чего весь свет отключают, и дальнейшие реакции не дают эффекта. В первой сессии схемы тестирования стимул и ограниченная задержка длятся по 1 мин каждый, и в зависимости от индивидуального выполнения их постепенно уменьшают до 1 с. Продолжительность стимула снижают в следующей последовательности: 60, 30, 10, 5, 2,5, 2, 1,5 и 1 с (базовый уровень). ITI и пауза длятся 2 с, во время первой сессии и в последующих сессиях ITI увеличивают до 5 с, время паузы не изменяют. На протяжении всего периода обучения и экспериментов каждая мышь имеет одну сессию в день для выполнения задачи 5-CSRT.

Лекарства и схемы лечения. Тестируемое соединение растворяют в воде и вводят внутривентриально (IP) при дозе 10 мг/кг. Через 5 мин после обработки мышам делают инъекцию носителя (физиологического раствора) или PCP (1,5 мг/кг) и через 10 мин начинают тестовую сессию. В каждом эксперименте вводят различные комбинации тестируемого соединения и носителя или PCP по схеме латинского квадрата. Между днями тестирования лекарственного средства оставляют по меньшей мере 48 ч. В течение этих промежуточных дней мышей тестируют на задаче 5-CSRT, повторно устанавливая базовую эффективность и проверяя на любые остаточные эффекты лекарств.

Статистический анализ. Основными зависимыми переменными, выбранными для анализа, являются:

(a) процент правильных реакций: $\text{сумма правильных реакций} / (\text{сумма правильных реакций} + \text{сумма неправильных реакций}) \times 100$;

(b) процент пропусков: $\text{сумма пропусков} / (\text{сумма правильных реакций} + \text{сумма неправильных реакций} + \text{сумма пропусков}) \times 100$;

(c) число преждевременных реакций в отверстия в течение ITI;

(d) число персеверативных реакций в отверстия после правильной реакции. Правильные реакции и пропуски, выраженные в процентах, трансформируют по формуле $2 \arcsin(\sqrt{\%X/100})$ для нормировки распределений в соответствии с моделью ANOVA.

Эффекты тестируемых соединений ($n=12$) на PCP-индуцируемые недостатки в задаче 5-CSRT анализируют независимо посредством ANOVA (субъекты 2×2) с коэффициентами лекарства (тестируемое соединение) и PCP. Затем значения для группы, подвергаемой обработке, сравнивают, применяя тест множественных сравнений Тьюки-Крамера. Статистическую программу (SAS Institute Inc., NC-USA) выполняют на компьютере Micro VAX 3500 (Digital, MA-USA).

Пример 16. Тест на кокаин-индуцированную поведенческую сенсibilизацию.

Наркотическая зависимость представляет собой патологическое поведение, характеризуемое навязчивой идеей поиска и приема наркотиков. Одна животная модель таких поведенческих изменений пред-

ставляет длительное увеличение локомоторной активности, индуцируемое повторяющимся введением грызунам психостимуляторов (Robinson T.E. и Berridge K.C. Brain Res. Rev. 18, 247-91 (1993)), известное как поведенческая сенсibilизация, индуцированная наркотиком. Эффект тестируемых соединений оценивают на модели индуцированной кокаином поведенческой сенсibilизации у крыс.

Аппаратура для определения локомоторной активности: самцов крыс Wistar массой 200-250 г используют по прибытии.

Локомоторную активность определяют в шестнадцати идентичных подвешенных клетках из металлической проволоки, каждая размером 36 см (L) × 25 см (W) × 20 см (H). Каждая клетка содержит два набора инфракрасных фотоэлементов излучатель-детектор, расположенных вдоль длинной оси на 1 см выше решетки пола и на расстоянии 8 см от передней и задней стенок клетки. Фоновый шум обеспечивают генератором белого шума. Движение внутри клеток приводит к прерываниям сигналов фотоэлементов, которые автоматически регистрируют, используя IBM-совместимый компьютер.

Методика сенсibilизации и обработки. Животных приучают к камерам для изучения локомоторной активности в течение 2-3 последовательных дней перед экспериментом. Крысы получают ежедневно 5 i.p. инъекций кокаина (5 мг/кг) или физиологического раствора и тестируемого соединения (0,1-100 мг/кг) или его носителя, локомоторную активность регистрируют в течение 3 ч. Через десять дней после последней инъекции кокаина или физиологического раствора (день 15) животным делают инъекцию 15 мг/кг кокаина в отсутствие тестируемого соединения и снова контролируют локомоторную активность в течение 3 ч.

На пятый день обработки кокаином животные, предварительно обработанные носителем i.p., демонстрируют повышенную локомоторную реакцию (на 20% выше, чем в первый день, $p < 0,05$). Через десять дней после последней инъекции кокаина или физиологического раствора животным вводят 15 мг/кг кокаина в отсутствие тестируемого соединения и опять контролируют локомоторную активность в течение 3 ч. Ожидается, что крысы, предварительно обработанные кокаином и не получавшие тестируемого соединения, продемонстрируют повышенную локомоторную реакцию на кокаин (на 30% выше, чем в первый день, $p < 0,05$). Если крысы, которых предварительно обрабатывали тестируемым соединением, во время 5-дневной обработки кокаином не демонстрируют повышения локомоторной активности, то считают, что тестируемое соединение обладает эффектом предотвращения зависимости от психостимуляторных средств (Koob G.F., Sanna P.P., Bloom F.E. Neuron 21: 467-476 (1998); Robinson T.E., Berridge K.C. Brain Res. Rev. 18: 247-291 (1993)).

Статистический анализ. Данные (общее число прерываний луча за 3 ч) анализируют, применяя двусторонний ANOVA с повторными измерениями на одном факторе, включая четыре экспериментальные группы (т.е. физиологический раствор/носитель, физиологический раствор/тестируемое соединение, кокаин/носитель и кокаин/тестируемое соединение) и две временные точки (день 1 и день 5), с последующим простым анализом эффектов. Второй двусторонний ANOVA с повторными измерениями на одном факторе используют для сравнения дня 1 и дня проверки с последующим апостериорным (post hoc) тестом Ньюмена-Кейлса.

Пример 17. Острое раздражение мочевого пузыря крыс уксусной кислотой.

Эксперименты проводят на анестезированных взрослых самках крыс Sprague Dawley (170-200 г). Вводят катетер (PE-50) через абдоминальный разрез по средней линии в мочевой пузырь через свод мочевого пузыря и затем измеряют внутрипузырное давление для контроля активности мочевого пузыря во время непрерывной инфузии 0,15% уксусной кислоты. Непрерывная внутрипузырная инфузия уксусной кислоты раздражает мочевой пузырь и уменьшает интервалы между сокращениями (ICI) у анестезированных крыс. Измеряют ICI, максимальное давление сокращения и пороги давления, индуцирующие рефлекторное сокращение мочевого пузыря, до и после внутрипузырной инфузии уксусной кислоты у крыс, обработанных соединениями по изобретению.

Пример 18. Умеренное раздражение мочевого пузыря крыс циклофосфамидом (СУР).

Эксперименты проводят, используя взрослых бодрствующих и анестезированных самок крыс Sprague Dawley (170-200 г). Химический цистит индуцируют посредством СУР, который метаболизирует в акролеин, раздражитель, выводимый в мочу. СУР (150 мг/кг/i.p.) вводят за один день до эксперимента. Предварительная обработка СУР вызывает раздражение мочевого пузыря и очень частое мочеиспускание, причем ICI между выделениями составляет около 150-200 с.

Активные соединения увеличивают ICI как у бодрствующих, так и у анестезированных крыс, используемых в данной экспериментальной модели.

Пример 19. Тест на мигрень у крыс.

Животные и хирургия: самцов крыс Wistar (250-350 г) подвергают анестезии пентобарбиталом натрия (50 мг/кг i.p.), растворенным в физиологическом растворе.

В трахею и левую бедренную артерию вводят канюли для искусственной вентиляции (55 тактов/мин) и для измерения среднего кровяного давления (МБР) соответственно. В бедренную вену вводят канюлю для внутривенного введения тестируемых агентов.

Температуру тела поддерживают при 37-38°C путем автоматического регулирования нагревательной пластины. Животных помещают в стереотаксическую раму и делают продольный надрез кожи голо-

вы. Просверливают трепанационное отверстие в черепе и опускают биполярный электрод из нержавеющей стали Plastics One MC 306 (Plastics One Inc. VA-USA) в левую глазную ветвь тригеминального ганглия (на 3,8 мм позади брегмы, на 2,5 мм в сторону от средней линии и на 9,5 мм ниже дуральной поверхности) и закрепляют зубным цементом. Правильное размещение электрода подтверждают краткой электрической стимуляцией, которая вызывает движение челюсти, вследствие активации тройничного нерва. В конце каждого эксперимента после удаления головного мозга визуально проверяют правильную установку электрода в нервное волокно.

Второе отверстие просверливают ипсилатерально по отношению к электроду (на 1,5 мм рострально от брегмы и на 1,5 мм в сторону от сагиттального шва) и фиксируют иглу-зонд (диаметр кончика 0,8 мм) лазерного доплеровского флоуметра, нацеливая кончик иглы на ветвь средней мозговой артерии (МСА), и регистрируют изменение церебрального кровотока (CBF) в онлайн режиме, применяя систему PeriFlux 4001 Laser Doppler (Perimed, Italy).

Появление артефактов в показаниях доплеровского лазера во время электрической стимуляции тригеминального ганглия, обусловленных движениями мышц, предотвращают посредством болюсной iv инъекции нервно-мышечного блокатора панкуронийбромида (0,6 мг/кг i.v.).

Анестезию и нервно-мышечную блокаду сохраняют на протяжении всего эксперимента посредством вливания пентобарбитала натрия и панкурония (12,5 мг/кг/ч + 2,4 мг/кг/ч соответственно).

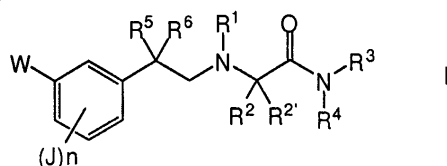
Протокол эксперимента: в конце хирургической операции делают 30-минутную паузу для стабилизации измеряемых параметров.

Остаточный CBF увеличивают посредством электрической стимуляции прямоугольным импульсом длительностью 0,5 мс, 1-10 Гц, 0,5-1 мА в течение 30-секундных периодов. После двух усредненных предварительных стимуляций вводят носитель или лекарственное средство.

Активные соединения снижают усиление кровотока, индуцированное стимуляцией тройничного нерва.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы I



где W обозначает группу A-[(CH₂)_m-O]-, где m равно 0, 1, 2 или 3; A обозначает (C₁-C₄) алкил, необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора; (C₃-C₆) циклоалкил; фенил, необязательно замещенный группой, выбранной из атома галогена, метила, метокси, трифторметила, ацетиламино и диметиламино-метила; тиенил, необязательно замещенный атомом хлора; фуранил; изоксазолил; тиазолил; пиперидинил; морфолинил; пиридинил или пиримидинил, причем пиридинильный и пиримидинильный цикл необязательно является замещенным одной или двумя метоксигруппами;

J независимо обозначает атом водорода; (C₁-C₄) алкил; (C₁-C₄) алкокси или атом галогена;

n равно 1 или 2;

R¹ обозначает атом водорода; (C₁-C₄) алкил, необязательно замещенный гидроксигруппой или (C₁-C₄) алкоксигруппой; или (C₃-C₈) циклоалкил;

R² и R^{2'} независимо обозначают атом водорода; (C₁-C₄) алкил, необязательно замещенный (C₁-C₄) алкоксигруппой; фенил, необязательно замещенный (C₁-C₄) алкилом, (C₁-C₄) алкокси или атомом галогена; бензил, необязательно замещенный (C₁-C₄) алкилом, (C₁-C₄) алкокси или атомом галогена по бензольному циклу; или R² и R^{2'}, взятые вместе с соседним атомом углерода, образуют (C₃-C₆) циклоалкилденовую группу;

R³ обозначает атом водорода или (C₁-C₄) алкил;

R⁴ обозначает атом водорода; (C₁-C₄) алкил; фенил; циклогексил или бензил; или

R³ и R⁴, взятые вместе с соседним атомом азота, образуют азетидинильный, пирролидинильный, морфолинильный, пиперидинильный или пиперазинильный цикл, причем пиперидинильный цикл необязательно является замещенным одной или двумя (C₁-C₂) алкильной(алкильными) группой(группами), и пиперазинильный цикл необязательно является замещенным по другому N-атому (C₁-C₄) алкильной, бензильной или фенилсульфонильной группой; или пирролидинильный, пиперидинильный, морфолинильный или пиперазинильный цикл, конденсированный с бензольным циклом;

R⁵ обозначает атом водорода или фтора и

R⁶ обозначает атом фтора;

либо в виде отдельного выделенного энантиомера или диастереомера, либо в виде их смеси при любом соотношении и его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где

W обозначает группу A-[(CH₂)_m-O]-, где m равно 0, 1, 2 или 3; A обозначает (C₁-C₄) алкил, необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора; (C₃-C₆) циклоалкил; фенил, необязательно замещенный атомом галогена; или тиазолил;

J независимо обозначает атом водорода; (C₁-C₄) алкил; атом хлора или фтора;

n равно 1 или 2;

R¹ обозначает атом водорода; (C₁-C₄) алкил, необязательно замещенный гидроксигруппой или (C₁-C₄) алкоксигруппой; или (C₃-C₆) циклоалкил;

R² обозначает атом водорода или (C₁-C₄) алкил;

R^{2'} обозначает атом водорода; (C₁-C₄) алкил, необязательно замещенный (C₁-C₄) алкокси; или фенильную группу, причем фенильная группа необязательно является замещенной (C₁-C₄) алкоксигруппой;

R³ обозначает атом водорода или (C₁-C₄) алкил;

R⁴ обозначает атом водорода; (C₁-C₄) алкил; фенил или циклогексил; или

R³ и R⁴, взятые вместе с соседним атомом азота, образуют азетидинильный, пирролидинильный, морфолинийный, пиперидинильный или пиперазинильный цикл, причем пиперидинильный цикл необязательно является замещенным одной или двумя (C₁-C₂) алкильной(алкильными) группой(группами), и пиперазинильный цикл необязательно является замещенным по другому N-атому (C₁-C₄) алкильной, бензильной или фенилсульфонильной группой; или пирролидинильный, пиперидинильный, морфолинийный или пиперазинильный цикл, конденсированный с бензольным циклом;

R⁵ обозначает атом водорода или фтора и

R⁶ обозначает атом фтора;

либо в виде отдельного выделенного энантиомера или диастереомера, либо в виде их смеси при любом соотношении и его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по любому из пп.1 и 2, где

W обозначает группу A-[(CH₂)_m-O]-, где m равно 1 или 2; A обозначает (C₁-C₄) алкил, необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора; фенил, необязательно замещенный атомом хлора или фтора; или тиазолил;

J независимо обозначает атом водорода; метил или атом фтора;

n равно 1-2;

R¹ обозначает атом водорода; (C₁-C₄) алкил, необязательно замещенный гидроксигруппой или (C₁-C₄) алкоксигруппой;

R² обозначает атом водорода или метил;

R^{2'} обозначает атом водорода; (C₁-C₄) алкил, необязательно замещенный метокси; или фенильную группу, причем фенильная группа необязательно является замещенной метоксигруппой;

R³ обозначает атом водорода или (C₁-C₄) алкил;

R⁴ обозначает атом водорода; (C₁-C₄) алкил; фенил или циклогексил; или

R³ и R⁴, взятые вместе с соседним атомом азота, образуют азетидинильный, пирролидинильный, морфолинийный, пиперидинильный или пиперазинильный цикл, причем пиперидинильный цикл необязательно является замещенным одной или двумя метильной(метильными) группой(группами), и пиперазинильный цикл необязательно является замещенным по другому N-атому метильной, бензильной или фенилсульфонильной группой; или пирролидинильный, пиперидинильный, морфолинийный или пиперазинильный цикл, конденсированный с бензольным циклом;

R⁵ обозначает атом водорода или фтора и

R⁶ обозначает атом фтора;

либо в виде отдельного выделенного энантиомера или диастереомера, либо в виде их смеси при любом соотношении и его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп.1-3, выбранное из следующих:

2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамид;

2-[2,2-дифтор-2-(3-пентилоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамид;

2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-дипропилацетамид;

2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамид;

2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-дибутилацетамид;

2-[2,2-дифтор-2-(3-гексилоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамид;

2-{2,2-дифтор-2-[3-(4,4,4-трифторбутоксифенил)этиламино]}-N,N-диметилацетамид;

2-[2,2-дифтор-2-(3-пентилоксифенил)этиламино]-N,N-дипропилацетамид;

2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-(3-фторфенил)пропокси)фенил]этиламино}-N,N-диметилацетамид;

2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-(3-хлорфенил)пропокси)фенил]этиламино}-N,N-диметилацетамид;

2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамид;

2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-фенилпропокси)фенил]этиламино}-N,N-диметилацетамид;

2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-тиазол-2-ил-пропокси)фенил]этиламино}-N,N-диметилацетамид;

2-[2,2-дифтор-2-(3-бензилоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамид;

2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(пирролидин-1-ил)этанол;

2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N-метил-N-фенилацетамид;

- 2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-фенилпропокси)фенил]этиламино}-1-(пирролидин-1-ил)этанон;
 2-{2,2-дифтор-2-[3-(4,4,4-трифторбутоксифенил)этиламино]-1-(пирролидин-1-ил)этанон;
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бензилоксифенил)этиламино]-1-(морфолин-4-ил)этанон;
 2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-фенилпропокси)фенил]этиламино}-1-(морфолин-4-ил)этанон;
 2-{2,2-дифтор-2-[3-(4,4,4-трифторбутоксифенил)этиламино]-1-(морфолин-4-ил)этанон;
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(2Н-бензо[b][1,4]оксазин-4(3Н)-ил)этанон;
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бензилоксифенил)этиламино]-1-(пирролидин-1-ил)этанон;
 2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-фенилпропокси)фенил]этиламино}-N-метил-N-фенилацетамид;
 2-{2,2-дифтор-2-[3-(4,4,4-трифторбутоксифенил)этиламино]-N-метил-N-фенилацетамид;
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этанон;
 2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-фенилпропокси)фенил]этиламино}-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этанон;
 2-{2,2-дифтор-2-[3-(4,4,4-трифторбутоксифенил)этиламино]-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этанон;
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(пиперидин-1-ил)этанон;
 2-{2,2-дифтор-2-[3-(3-фенилпропокси)фенил]этиламино}-1-(пиперидин-1-ил)этанон;
 2-{2,2-дифтор-2-[3-(4,4,4-трифторбутоксифенил)этиламино]-1-(пиперидин-1-ил)этанон;
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диэтилацетамид;
 2-{2,2-дифтор-2-[3-(2-фторбензилокси)фенил]этиламино}-N,N-диметилацетамид;
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(цис-3,5-диметилпиперидин-1-ил)этанон;
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)этанон;
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диизопропилацетамид;
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N-циклогексил-N-метилацетамид;
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бензилоксифенил)этиламино]-1-(пиперидин-1-ил)этанон;
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-[4-(фенилсульфонил)пиперазин-1-ил]этанон;
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(индолин-1-ил)этанон;
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)этанон;
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-1-(азетидин-1-ил)этанон;
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилпропанамид;
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-3-метокси-N,N-диметилпропанамид;
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-3-(4-метоксифенил)-N,N-диметилпропанамид;
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-2-N,N-триметилпропанамид;
 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-4-N,N-триметилпентанамид;
 2-{[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этил]метиламино}-N,N-диметилацетамид;
 2-{[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этил](3-метоксипропил)амино}-N,N-диметилацетамид;
 2-{[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этил](2-метоксиэтил)амино}-N,N-диметилацетамид;
 2-[2-фтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамид

либо в виде отдельного выделенного энантиомера, либо их смеси в любых пропорциях, и его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.4, которое выбрано из 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида, 2-[2-фтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида, их отдельных выделенных энантиомеров или их смеси в любых пропорциях и их фармацевтически приемлемых солей.

6. Соединение по п.5, которое представляет собой 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамид или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой гидрохлорид.

8. Соединение по п.7, которое представляет собой соль гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида.

9. Лекарственное средство, действующее в качестве активного модулятора натриевых и/или кальциевых каналов, для лечения расстройств, вызванных дисфункциями потенциалзависимых натриевых и/или кальциевых каналов, содержащее соединение по любому из пп.1-8 в терапевтически эффективном количестве.

10. Лекарственное средство по п.9, где нарушение, вызванное дисфункциями потенциалзависимых натриевых и/или кальциевых каналов, выбрано из следующих: невропатическая боль, хроническая боль, острая боль, головные боли, неврологические состояния, нейродегенеративные расстройства, когнитивные расстройства, психиатрические расстройства, головокружение, шум в ушах, мышечный спазм, сердечно-сосудистые заболевания, эндокринные расстройства, вызванные чрезмерной или гиперсекреторной клеточной секрецией эндогенного вещества, болезни печени, воспалительные процессы, желудочно-кишечные заболевания (GI), мочеполовые заболевания, глазные заболевания и расстройства питания.

11. Лекарственное средство по любому из пп.9 или 10 для лечения невропатической боли, хронической боли и/или острой боли.

12. Лекарственное средство по любому из пп.9 или 10 для лечения головных болей.

13. Лекарственное средство по любому из пп.9 или 10 для лечения неврологических состояний.

14. Лекарственное средство по п.13, где неврологическое состояние представляет собой эпилепсию.

15. Лекарственное средство по любому из пп.9 или 10 для лечения когнитивных и/или психиатрических расстройств.

16. Лекарственное средство по любому из пп.9 или 10 для лечения воспалительных процессов, желудочно-кишечных заболеваний, мочеполовых заболеваний, глазных заболеваний, болезней печени, сердечно-сосудистых и/или нейродегенеративных заболеваний, вызванных дисфункциями потенциалзависимых натриевых и/или кальциевых каналов.

17. Лекарственное средство для лечения нарушения, вызванного дисфункцией потенциалзависимых натриевых и/или кальциевых каналов, у пациентов, которые являются плохими метаболиторами, имеющие плохую (или не имеющих) функцию CYP2D6 или принимающих лекарства, представляющие собой CYP2D6-ингибиторы, содержащее соединение по любому из пп.1-8 в терапевтически эффективном количестве.

18. Применение соединения по любому из пп.1-8 в сочетании с одним или несколькими другими терапевтическими агентами, выбранными из габапентина, прегабалина, L-допы, агонистов дофамина, галоперидола, рисперидона, клозапина, для лечения нарушения, вызванного дисфункцией потенциалзависимых натриевых и/или кальциевых каналов.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-8 в качестве активного ингредиента вместе с фармацевтически приемлемым наполнителем.

20. Фармацевтическая композиция по п.19, содержащая дополнительный терапевтический агент, выбранный из габапентина, прегабалина, L-допы, агонистов дофамина, галоперидола, рисперидона, клозапина.

21. Фармацевтическая композиция по любому из пп.19 и 20, где соединение представляет собой соль гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида.

22. Способ лечения нарушения, вызванного дисфункциями потенциалзависимых натриевых и/или кальциевых каналов у пациента, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-8.

23. Способ по п.22, где нарушение, вызванное дисфункциями потенциалзависимых натриевых и/или кальциевых каналов, выбрано из следующих: невропатическая боль, хроническая боль, острая боль, головные боли, неврологические состояния, нейродегенеративные расстройства, когнитивные расстройства, психиатрические расстройства, головокружение, шум в ушах, мышечный спазм, сердечно-сосудистые заболевания, эндокринные расстройства, вызванные чрезмерной или гиперсекреторной клеточной секрецией эндогенного вещества, болезни печени, воспалительные процессы, желудочно-кишечные заболевания (GI), мочеполовые заболевания, глазные заболевания и расстройства питания.

24. Способ по любому из пп.22 и 23, где нарушение представляет собой невропатическую боль, хроническую боль и/или острую боль.

25. Способ по любому из пп.22 и 23, где нарушение представляет собой головную боль.

26. Способ по любому из пп.22 и 23, где нарушение представляет собой когнитивное и/или психиатрическое нарушение.

27. Способ по любому из пп.22 и 23, где нарушение представляет собой неврологическое состояние.

28. Способ по п.27, где неврологическое состояние представляет собой эпилепсию.

29. Способ по любому из пп.22 и 23, где нарушение представляет собой воспалительный процесс, желудочно-кишечные заболевания, мочеполовые заболевания, глазное заболевание, болезнь печени, сердечно-сосудистое и/или нейродегенеративное нарушение, вызванное дисфункциями потенциалзависимых натриевых и/или кальциевых каналов.

30. Способ по любому из пп.22-23, где пациент является плохим метаболитором, имеющим очень низкую (или не имеющий) CYP2D6-функцию или принимающий лекарство(лекарства), представляющее собой ингибитор(ингибиторы) CYP2D6.

31. Способ по любому из пп.22 и 23, где соединение представляет собой соль гидрохлорид 2-[2,2-дифтор-2-(3-бутоксифенил)этиламино]-N,N-диметилацетамида.

