



(51) МПК  
*C07D 209/22* (2006.01)  
*C07D 209/08* (2006.01)  
*A61K 31/404* (2006.01)  
*A61P 25/08* (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2010109388/04, 12.08.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 12.08.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
 13.08.2007 US 60/964,526  
 11.08.2008 US 12/189,709

(43) Дата публикации заявки: 20.09.2011 Бюл. № 26

(45) Опубликовано: 27.05.2013 Бюл. № 15

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
 поиске: US 20060264496, 12.11.2006. EXPERT  
 OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, v.14,  
 n.4, 2004, p.457-469. RU 2326120 C2, 10.06.2008.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
 национальной фазе: 15.03.2010

(86) Заявка РСТ:  
 US 2008/072926 (12.08.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:  
 WO 2009/023677 (19.02.2009)

Адрес для переписки:

103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО  
 "Союзпатент"

(72) Автор(ы):

**ВЕРНЬЕ Жан-Мишель (US),  
 ЧЕНЬ Хуаньмин (US),  
 СОН Цзианьлань (US)**

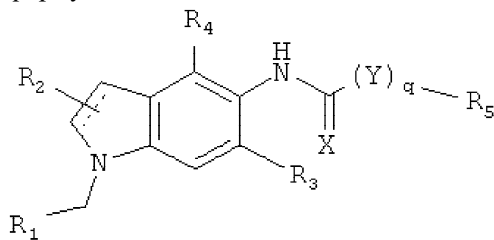
(73) Патентообладатель(и):

**ВАЛЕАНТ ФАРМАСЬЮТИКАЛС  
 ИНТЕРНЭШНЛ (US)**

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 5-АМИНО-4, 6-ДИЗАМЕЩЕННОГО ИНДОЛА И 5-АМИНО-4, 6-ДИЗАМЕЩЕННОГО ИНДОЛИНА КАК МОДУЛЯТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям  
 формулы I:



I

где пунктирная линия означает  
 необязательную двойную связь; R<sub>1</sub> означает  
 фенил, нафтил, пиридил, необязательно  
 замещенный одним или двумя заместителями,  
 независимо выбранными из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
 алкила, моно-гало C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, ди-гало C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
 алкила, CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> означает H, метил, галоген; R<sub>3</sub>  
 и R<sub>4</sub> означают, независимо, CF<sub>3</sub>, гало, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>  
 алкил, где C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкильные группы являются  
 необязательно замещенными одним или более  
 атомами галогена; X=O; q=0; R<sub>5</sub> означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
 алкил, или его фармацевтически приемлемая  
 соль. Соединения обладают моделирующей

активностью в отношении калиевых каналов,  
что позволяет использовать их в

фармацевтических композициях. 13 н. и 15 з.п.  
ф-лы, 1 табл., 2 схемы.

R U 2 4 8 3 0 6 0 C 2

R U 2 4 8 3 0 6 0 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*C07D 209/22* (2006.01)  
*C07D 209/08* (2006.01)  
*A61K 31/404* (2006.01)  
*A61P 25/08* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2010109388/04, 12.08.2008

(24) Effective date for property rights:  
12.08.2008

Priority:

(30) Convention priority:  
13.08.2007 US 60/964,526  
11.08.2008 US 12/189,709

(43) Application published: 20.09.2011 Bull. 26

(45) Date of publication: 27.05.2013 Bull. 15

(85) Commencement of national phase: 15.03.2010

(86) PCT application:  
US 2008/072926 (12.08.2008)

(87) PCT publication:  
WO 2009/023677 (19.02.2009)

Mail address:  
103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO  
"Sojuzpatent"

(72) Inventor(s):

**VERN'E Zhan-Mishel' (US),  
ChEN' Khuan'min (US),  
SON Tszian'lan' (US)**

(73) Proprietor(s):

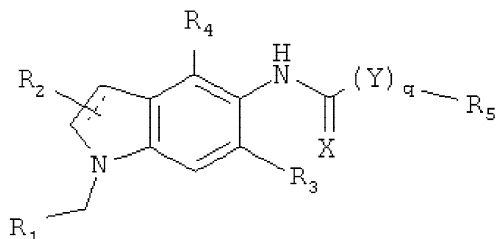
**VALEANT FARMAS'JuTIKALS  
INTERNEhShNL (US)**

**(54) 5-AMINO-4,6-DISUBSTITUTED INDOLE AND 5-AMINO-4,6-DISUBSTITUTED INDOLINE DERIVATIVES AS POTASSIUM CHANNEL MODULATORS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention refers to compounds of formula I:



I

wherein a dash line represents an optional double bond; R<sub>1</sub> means phenyl, naphthyl, pyridyl optionally substituted by one or two substitutes optionally substituted from halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, mono-halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, di-halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> means H, methyl, halogen; R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> optionally mean, CF<sub>3</sub>, halo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl wherein C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl groups are optionally substituted by one or more halogen atoms; X=O; q=0; R<sub>5</sub> means C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl or its pharmaceutically acceptable salt.

EFFECT: compounds possess potassium channel modulating activity that enables using them in pharmaceutical compositions.

28 cl, 1 tbl, 2 dwg

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к новым соединениям, которые модулируют калиевые каналы. Данные соединения пригодны для лечения и предотвращения болезней и расстройств, которые находятся под влиянием активности калиевых ионных каналов.  
5 Одним из таких расстройств являются судорожные расстройства.

Уровень техники

Эпилепсия представляет собой хорошо известное неврологическое заболевание, обнаруженное примерно у 3% популяции. Приблизительно 30% пациентов с  
10 эпилепсией не реагируют на способы лечения, доступные в настоящее время. Было обнаружено, что ретигабин (этиловый эфир N-[2-амино-4-(4-фторобензиламино)фенил] карбаминовой кислоты) (Патент Соединенных Штатов №5,384,330) лежит в основе эффективного способа лечения широкого спектра моделей эпилептических расстройств и по-видимому имеет необычный механизм действия. Bialer, M. et al.,  
15 *Epilepsy Research* 1999, 34, 1-41; Wuttke, T.V., et al., *Mol. Pharmacol.* 2005, 67, 1009-1017. Также было обнаружено, что ретигабин является пригодным при лечении болей, включая невропатические боли. Blackburn-Munro and Jensen, *Eur. J. Pharmacol.* 2003, 460, 109-116; Wickenden, A.D. et al., *Expert Opin. Ther. Patents*, 2004, 14(4).

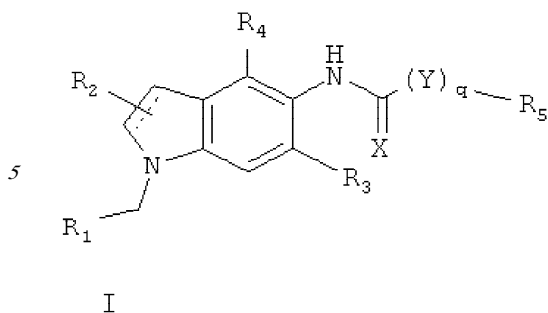
"Доброкачественные семейные неонатальные судороги", наследуемая форма эпилепсии, связаны с мутациями в каналах KCNQ2/3. Biervert, C. et al., *Science* 1998, 27, 403-06; Singh, N.A., et al., *Nat. Genet.* 1998, 18, 25-29; Charlier, C. et al., *Nat. Genet.* 1998, 18, 53-55; Rogawski, *Trends in Neurosciences* 2000, 23, 393-398. Последующие исследования установили, что одним из важных мест действия ретигабина является  
25 канал KCNQ2/3. Wickenden, A.D. et al., *Mol. Pharmacol.* 2000, 58, 591-600; Main, M.J. et al., *Mol. Pharmacol.* 2000, 58, 253-62. Было показано, что ретигабин увеличивает проводимость каналов при мембранном потенциале покоя с помощью возможного механизма, который касается связывания активационных ворот канала KCNQ 2/3.  
30 Wuttke, T.V., et al., *Mol. Pharmacol.* 2005, op.cit. С углублением исследований в данной области было показано, что ретигабин увеличивает нейронные М токи и увеличивает вероятность открытия каналов KCNQ 2/3. Delmas, P. and Brown, D.A. *Nat. Revs Neurosci.*, vol. 6, 2005, 850-62; Tatulian, L. and Brown, D.A., *J. Physiol.*, (2003) 549, 57-63.

Наиболее устойчивым к лечению типом судорог являются так называемые  
35 «сложные парциальные припадки». Было обнаружено, что ретигабин является особенно эффективным на моделях устойчивой к лекарственным средствам эпилепсии. Ретигабин также активен при некоторых других моделях припадков. Вследствие широкого спектра активности ретигабина и необычного молекулярного механизма,  
40 можно надеяться, что ретигабин будет эффективен при лечении нескольких типов судорог, включая сложные парциальные припадки, и при лечении до настоящего времени неизлечимых форм эпилепсии. Porter, Roger J., Nohria, Virinder, and Rundfeldt, Chris, *Neurotherapeutics*, 2007, vol.4, 149-154.

Признание ретигабина в качестве модулятора калиевых каналов способствует  
45 поиску других - и, следует надеяться, лучших - модуляторов калиевых каналов из числа соединений со структурными особенностями, сходными с особенностями ретигабина.

Раскрытие изобретения

50 В одном варианте осуществления данное изобретение предоставляет соединение формулы I



10 где пунктирная линия представляет необязательную двойную связь; где R<sub>1</sub> представляет собой фенил, нафтил, пиридил, пиримидил, пирролил, имидазол, пиразил, фурил, тиенил, оксазол, изоксазол, тиазол или изотиазол, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными

15 из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, моно-гало C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, ди-гало C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, CF<sub>3</sub>, CN, S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила или O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила; R<sub>2</sub> представляет собой H, метил, или галоген; R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> представляют собой, независимо, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, гало или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, где C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкильные группы являются необязательно замещенными одним или более

20 атомами галогена; X=O или S; Y представляет собой O или S; q=1 или 0; R<sub>5</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильная группа необязательно является замещенной одной или двумя группами, независимо выбранными из OH, OMe, OEt, F, CF<sub>3</sub>, Cl или CN; (CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, (CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, CH<sub>2</sub>(CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, CR<sub>6</sub>=CH-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, CH=CR<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>

25 циклоалкил, (CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкенил, CH<sub>2</sub>(CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, Ar<sub>1</sub>, (CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>Ar<sub>1</sub>, CH<sub>2</sub>(CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>Ar<sub>1</sub> или (CHR<sub>6</sub>)<sub>w</sub>CH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub>, где w=0-3, Ar<sub>1</sub> представляет собой фенил, пиридил, пирролил, тиенил или фурил, и R<sub>6</sub> представляет собой водород, метил, галоген или метоксигруппу; где все циклические

30 группы необязательно являются замещенными одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, галогена, OH, OMe, SMe, CN, CH<sub>2</sub>F и трифторметила; или его фармацевтически приемлемые соли. Такие соединения являются модуляторами калиевых каналов.

35 В другом варианте осуществления данное изобретение предоставляет композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель и одно или более из следующего: фармацевтически эффективное количество соединения формулы I; фармацевтически эффективное количество его фармацевтически приемлемой соли; фармацевтически эффективное количество его фармацевтически приемлемого сложного эфира.

40 В следующем варианте осуществления данное изобретение предоставляет способ профилактики или лечения болезни или расстройства, на которое оказывает влияние модуляция потенциал-зависимых калиевых каналов, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его соли или сложного эфира.

45 В другом варианте осуществления данное изобретение предоставляет или рассматривает композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель и, по меньшей мере, одно из следующего: i) фармацевтически эффективное количество соединения формулы I; ii) его фармацевтически приемлемую соль; iii) его фармацевтически приемлемый сложный эфир; iv) его фармацевтически приемлемый сольват.

50

В еще одном варианте осуществления данное изобретение предоставляет или рассматривает способ лечения или профилактики болезни или расстройства, на

которое оказывает влияние усиление нейронных М токов, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, одного или более из следующего: i) фармацевтически эффективного количества соединения формулы I; ii) его фармацевтически приемлемой соли; iii) его фармацевтически приемлемого сложного эфира и iv) его фармацевтически приемлемого сольвата.

В следующем варианте осуществления данное изобретение предоставляет способ профилактики или лечения болезни или расстройства, на которое оказывает влияние активация потенциал-зависимых калиевых каналов, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, одного или более из следующего: i) фармацевтически эффективного количества соединения формулы I; ii) его фармацевтически приемлемой соли; iii) его фармацевтически приемлемого сложного эфира и iv) его фармацевтически приемлемого сольвата.

В еще одном варианте осуществления данное изобретение предоставляет или рассматривает способ лечения или профилактики эпилептического расстройства у человека, включающий введение пациенту, пораженному или потенциально пораженному таким расстройством, одного или более из следующего: i) фармацевтически эффективного количества соединения формулы I; ii) его фармацевтически приемлемой соли; iii) его фармацевтически приемлемого сложного эфира; iv) его фармацевтически приемлемого сольвата.

В другом варианте осуществления данное изобретение предоставляет или рассматривает фармацевтический препарат для орального введения, содержащий терапевтически эффективное количество соединения формулы I и/или подходящего вещества для таблетирования или подходящего сиропа для использования в педиатрии.

В другом варианте осуществления данное изобретение предоставляет или рассматривает таблетку для орального введения, содержащую терапевтически эффективное количество соединения формулы I и подходящее вещество для таблетирования.

В другом соответствующем варианте осуществления данное изобретение предоставляет или рассматривает сироп для педиатрического применения, содержащий раствор или дисперсию или суспензию соединения формулы I и подходящий сироп.

В другом варианте осуществления данное изобретение рассматривает фармацевтический препарат для введения животным, включая животных-компаньонов (собак и кошек) и крупный рогатый скот, содержащий терапевтически эффективное количество соединения формулы I и носитель, пригодный в ветеринарии.

В другом варианте осуществления данное изобретение рассматривает способ профилактики или лечения болезни или расстройства, на которое оказывает влияние активация потенциал-зависимых калиевых каналов, включающий введение животному, нуждающемуся в этом, одного или более из следующего: i) фармацевтически эффективного количества соединения формулы I; ii) его фармацевтически приемлемой соли; iii) его фармацевтически приемлемого сложного эфира; iv) его фармацевтически приемлемого сольвата.

В другом варианте осуществления данное изобретение рассматривает способ лечения эпилептического (судорожного) расстройства у животного, включающий введение животному, пораженному или потенциально пораженному таким расстройством, одного или более из следующего: i) фармацевтически эффективного количества соединения формулы I; ii) его фармацевтически приемлемой соли; iii) его фармацевтически приемлемого сложного эфира; iv) его фармацевтически приемлемого

сольвата.

Данное изобретение включает все таутомеры, соли и стереоизомерные формы соединений формулы I. Данное изобретение также включает все соединения данного изобретения, где один или более атомов замещены их радиоактивными изотопами.

Данное изобретение предоставляет или рассматривает соединения формулы I выше, где каждый  $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$  представляет собой из следующего:  $\text{NHC(=O)R}_5$ ,  $\text{NHC(=O)OR}_5$ ,  $\text{NHC(=S)R}_5$ ,  $\text{NHC(=S)SR}_5$ ,  $\text{NHC(=S)OR}_5$  и  $\text{NHC(=O)SR}_5$ .

Таким образом, в одном варианте осуществления данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы I, где  $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$  представляет собой  $\text{NHC(=O)R}_5$ .

В другом варианте осуществления данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы I, где  $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$  представляет собой  $\text{NHC(=S)R}_5$ .

В другом варианте осуществления данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы I, где  $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$  представляет собой  $\text{NHC(=S)SR}_5$ .

В другом варианте осуществления данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы I, где  $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$  представляет собой  $\text{NHC(=O)OR}_5$ .

В другом варианте осуществления данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы I, где  $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$  представляет собой  $\text{NHC(=S)OR}_5$ .

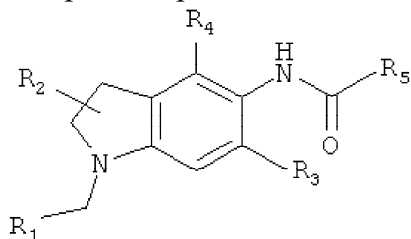
В другом варианте осуществления данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы I, где  $\text{NH-C(=X)-(Y)}_q\text{-R}_5$  представляет собой  $\text{NHC(=O)SR}_5$ .

В более конкретном варианте осуществления, данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы I, где  $\text{R}_5$  представляет собой  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкил,  $(\text{CHR}_6)_w\text{C}_3\text{-C}_6$  циклоалкил,  $(\text{CHR}_6)_w\text{CH}_2\text{C}_3\text{-C}_6$  циклоалкил или  $\text{CH}_2(\text{CHR}_6)_w\text{C}_3\text{-C}_6$  циклоалкил.

В еще более конкретном варианте осуществления, данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы I, где  $\text{R}_5$  представляет собой  $\text{C}_5\text{-C}_6$  алкил,  $(\text{CH}_2)_w\text{C}_5\text{-C}_6$  циклоалкил или  $(\text{CHR}_6)_w\text{CH}_2\text{C}_5\text{-C}_6$  циклоалкил.

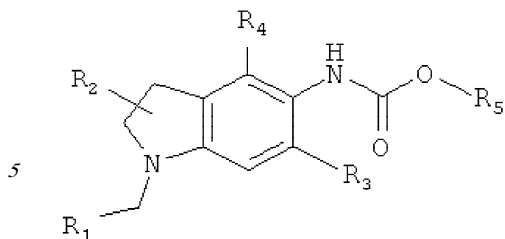
В другом более конкретном варианте осуществления, данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы I, где  $\text{R}_5$  представляет собой  $\text{C}_5\text{-C}_6$  алкил, необязательно замещенный одной или двумя  $\text{OH}$  группами.

В другом субродовом варианте осуществления, данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы IA ниже.

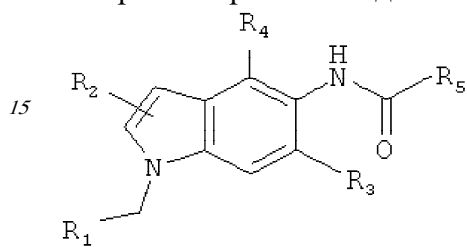


IA

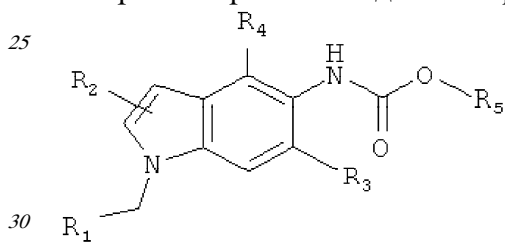
В другом субродовом варианте осуществления, данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы IB ниже.



10 В другом субродовом варианте осуществления, данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы IC ниже.



20 В другом субродовом варианте осуществления, данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы ID ниже.



35 В другом субродовом варианте осуществления, данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы IA, IB, IC или ID, где R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> независимо представляют собой метил, хлор или метоксигруппу.

40 В другом более конкретном субродовом варианте осуществления, данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы IA, IB, IC или ID, где R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> оба представляют собой метил.

45 В другом более конкретном субродовом варианте осуществления, данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы IA, IB, IC или ID, где R<sub>1</sub> представляет собой фенил, замещенный галогеном, цианогруппой, CF<sub>3</sub> или метоксигруппой, R<sub>2</sub> представляет собой H или метил, и R<sub>5</sub> представляет собой C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> алкил или CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил.

В другом более конкретном субродовом варианте осуществления, данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы IA, IB, IC или ID, где R<sub>1</sub> представляет собой замещенный фенил или незамещенный фенил.

50 В другом более конкретном субродовом варианте осуществления данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы IA, IB, IC или ID, где R<sub>1</sub> представляет собой фенил, замещенный галогеном.

В еще более конкретном субродовом варианте осуществления данное изобретение



предоставляет или рассматривает соединение формулы IA, IB, IC или ID, где R<sub>1</sub> представляет собой фторфенил или дифторфенил.

В другом более конкретном субродовом варианте осуществления данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы IA, IB, IC или ID, где R<sub>1</sub> представляет собой фенил, замещенный трифторметилом.

В другом более конкретном субродовом варианте осуществления данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы IA, IB, IC или ID, где R<sub>1</sub> представляет собой галофенил, и R<sub>5</sub> представляет собой C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> алкил или CH<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил.

В другом более конкретном субродовом варианте осуществления данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы IA, IB, IC или ID, где R<sub>1</sub> представляет собой галофенил, и R<sub>5</sub> представляет собой CH<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкил или CH<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкил.

В другом более конкретном субродовом варианте осуществления данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы IA, IB, IC или ID, где R<sub>1</sub> представляет собой галопиридил.

В другом более конкретном субродовом варианте осуществления данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы IA или IC, где R<sub>1</sub> представляет собой дигалофенил или дигалопиридил; R<sub>2</sub> представляет собой H; и R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> представляют собой Cl, CF<sub>3</sub> или CH<sub>3</sub>.

В другом более конкретном варианте осуществления данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы IB или ID, где R<sub>1</sub> представляет собой дигалофенил или дигалопиридил; R<sub>2</sub> представляет собой H; и R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> представляют собой Cl, CF<sub>3</sub> или CH<sub>3</sub>.

В другом более конкретном варианте осуществления данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы IB или ID, где R<sub>1</sub> представляет собой галофенил или галопиридил; R<sub>2</sub> представляет собой H; и R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> представляют собой Cl, CF<sub>3</sub> или CH<sub>3</sub>.

В другом более конкретном варианте осуществления данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы IA или IC, где R<sub>1</sub> представляет собой 3,5-дихлорфенил или 3,5-дифторфенил.

В другом более конкретном варианте осуществления данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы IB или ID, где R<sub>1</sub> представляет собой 3,5-дихлорфенил или 3,5-дифторфенил.

В другом варианте осуществления данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы I, в которой R<sub>5</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильная группа замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из OH, OMe, OEt, F, CF<sub>3</sub>, Cl или CN.

В другом варианте осуществления данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы I, в которой X представляет собой S, q представляет собой ноль, R<sub>1</sub> представляет собой замещенный фенил, R<sub>2</sub> представляет собой H, и R<sub>5</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил.

В другом варианте осуществления данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы I, в которой X представляет собой S, q представляет собой ноль, R<sub>1</sub> представляет собой замещенный фенил, R<sub>2</sub> представляет собой H, и R<sub>5</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил.

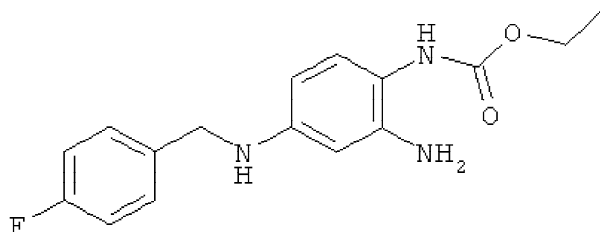
В следующем варианте осуществления данное изобретение предоставляет или

рассматривает соединение формулы I, в которой X представляет собой S, q представляет собой 1, Y представляет собой O, R<sub>1</sub> представляет собой замещенный фенил, R<sub>2</sub> представляет собой H, и R<sub>3</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил.

В еще одном варианте осуществления данное изобретение предоставляет или рассматривает соединение формулы I, в котором X представляет собой S, q представляет собой 1, Y представляет собой S, R<sub>1</sub> представляет собой замещенный фенил, R<sub>2</sub> представляет собой H, и R<sub>3</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил.

Осуществление изобретения

При разработке соединений с терапевтическими свойствами, превосходящими терапевтические свойства ретигабина, показанного ниже,



ретигабин

и при поиске оптимальных желаемых терапевтических свойств этого соединения, настоящие изобретатели обнаружили, что соединения формулы I обладают неожиданной и исключительной активностью в отношении калиевых каналов, что подтверждено сильной активностью, измеренной посредством анализа «выхода» (эффлакса) рубидия (Rb<sup>+</sup>), описанного ниже.

Более того, изобретатели обнаружили, что замещение в обоих 2- и 6-положениях центрального бензольного кольца придает некоторые желаемые свойства, включая повышенную активность и увеличенную стабильность *in vivo*. Таким образом, 2,6-дизамещение является определяющим признаком некоторых вариантов осуществления данного изобретения.

Дополнительно изобретатели обнаружили, что, в частности, алкильное замещение в обоих 2- и 6-положениях центрального бензольного кольца придает желаемые свойства, включая повышенную активность и увеличенную стабильность *in vivo*. Таким образом, 2,6-диметильное замещение является определяющим признаком одного варианта осуществления данного изобретения.

Кроме того, изобретатели также обнаружили, что замещение алкоксидными группами в обоих 2- и 6-положениях центрального бензольного кольца также придает некоторое количество желаемых свойств, включая повышенную активность и увеличенную стабильность *in vivo*. Таким образом, такое замещение является определяющим признаком другого варианта осуществления данного изобретения.

Более того, изобретатели также открыли, что замещение в 2- и 6-положениях центрального бензольного кольца заместителями, выбранными из галогена, трифторметила и метоксигруппы, также придает некоторое количество желаемых свойств, включая и повышенную активность и увеличенную стабильность *in vivo*. Таким образом, такое замещение является определяющим признаком еще одного варианта осуществления данного изобретения.

Среди вариантов осуществления данного изобретения наиболее активные соединения демонстрируют улучшение от 40 до 400 раз по сравнению с ретигабином, при наличии наиболее многообещающих соединений, демонстрирующих показатели EC<sub>50</sub> в однозначном наномолярном диапазоне. Активность нескольких

соединений данного изобретения приведена ниже в Таблице 1. Активность ретигабина приведена для сравнения.

При использовании здесь термин "модулятор калиевого канала" относится к соединению, способному вызвать увеличение токов в калиевых каналах. Он также относится к соединению, способному увеличивать вероятность открытия KCNQ2/3 канала. Для предварительного тестирования соединений на способность модулировать калиевые каналы изобретатели использовали тест «выхода» ионов рубидия, описанный ниже.

Как предложено данным изобретением, соединения формулы I предназначены для орального или внутривенного дозирования приблизительно вплоть до 2000 мг в день. Таким образом, данное изобретение рассматривает растворы и суспензии соединений формулы I, разработанные для внутривенного введения. Аналогично, также рассматриваются растворы и суспензии, содержащие сироп, такой как сорбитол или пропиленгликоль, в числе многих других примеров, в дополнение к соединениям формулы I, подходящие для орального педиатрического применения. Дополнительно также рассмотрены и жевательные и нежевательные таблетки, содержащие соединения формулы I, наряду с фармацевтически приемлемыми веществами для таблетирования и другими фармацевтически приемлемыми носителями и эксципиентами.

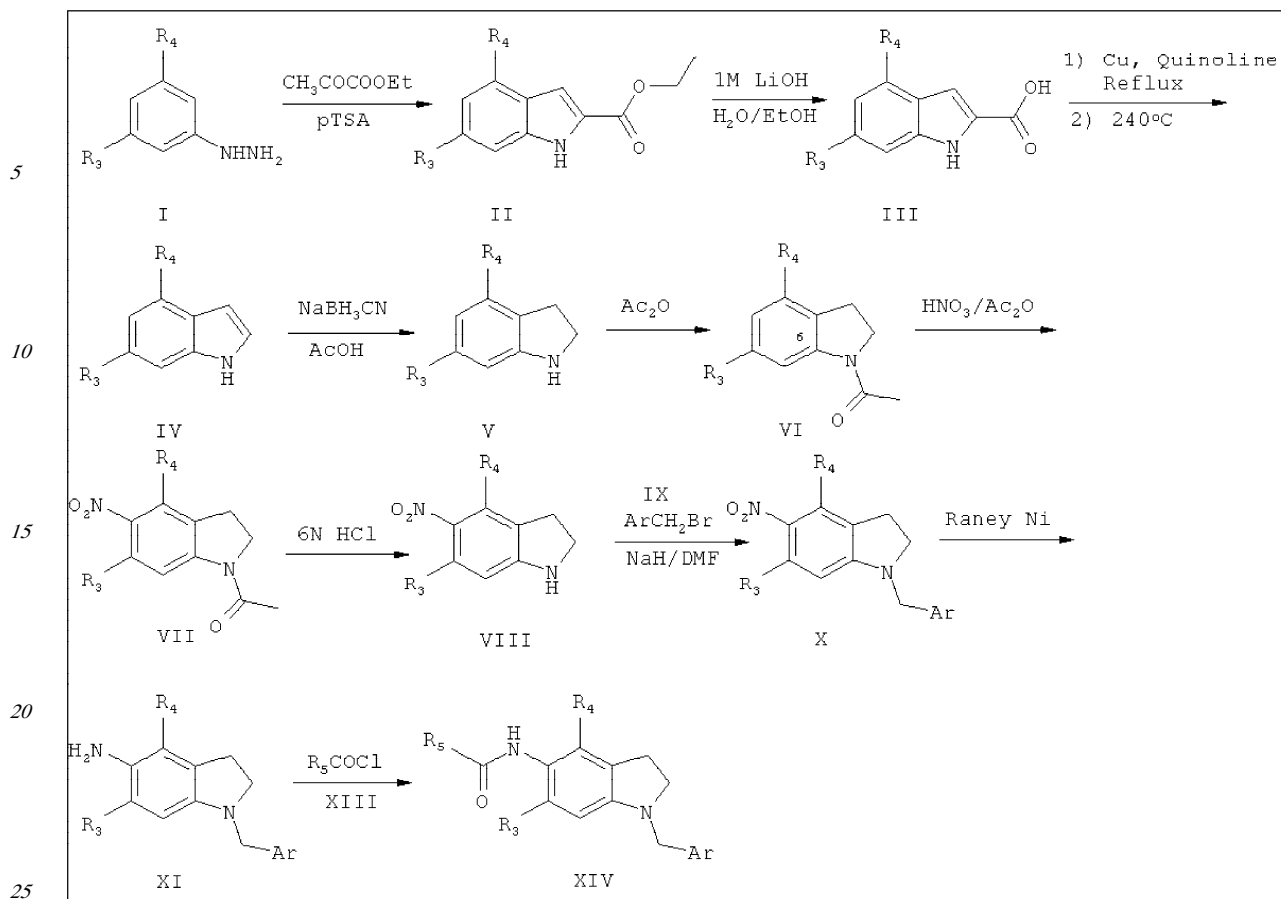
При использовании здесь термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает такие эксципиенты, связующие вещества, смазки, вещества для таблетирования и дезинтегрирующие вещества, которые обычно используются в области заключения в состав лекарственных средств. Примеры таких агентов включают, но не ограничиваются этим, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, крахмал и дикальций фосфат и провидон. Однако, ввиду несовместимости первичных аминов с лактозой, данное изобретение не рассматривает композиции, в которых активные ингредиенты с группами первичных аминов скомбинированы с лактозой. Кроме того, также рассматриваются дезинтегрирующие вещества, такие как натриевая соль гликолята крахмала, смазки, такие как стеариновая кислота и SiO<sub>2</sub>, и вещества, увеличивающие растворимость, такие как циклодекстрины, в числе многих других примеров для каждой группы. Подобные вещества и способы их использования хорошо известны в области фармацевтики. Дополнительные примеры предоставлены в работе Kibbe, Handbook of Pharmaceutical Excipients, London, Pharmaceutical Press, 2000.

Изобретение также рассматривает фармацевтические препараты для введения животным, содержащие терапевтически эффективное количество соединения формулы I и носитель, приемлемый в ветеринарии. Любое животное, подверженное эпилептическим (судорожным) расстройствам, включено в рамки данного изобретения.

Методы синтеза

Раздел I. Получение соединений формулы XIV представлено на Схеме 1.

Схема 1



где:

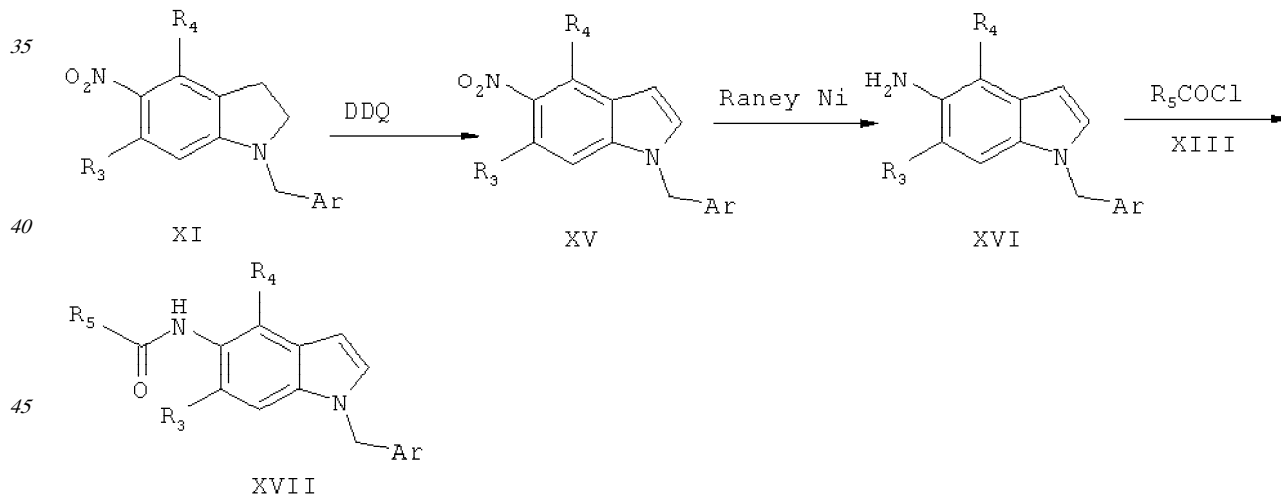
Quinoline - хинолин

30 Reflux - обратный поток

Raney Ni - Ренея

Раздел II. Получение соединений формулы IX представлено на Схеме 2.

Схема 2

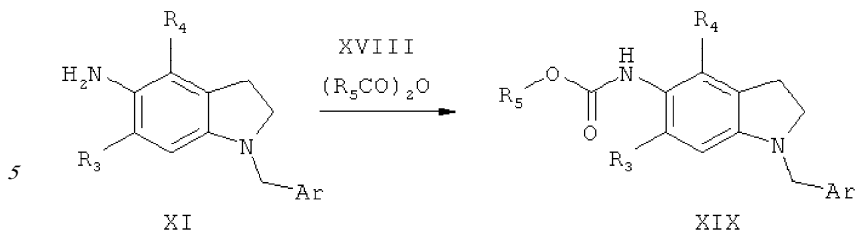


где:

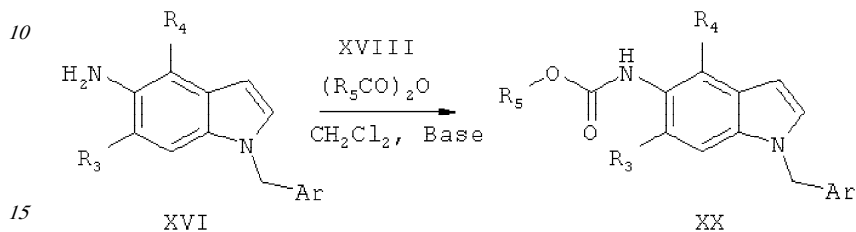
50 Raney Ni - Ренея

Раздел III. Получение соединений формулы XIX представлено на Схеме 3.

Схема 3



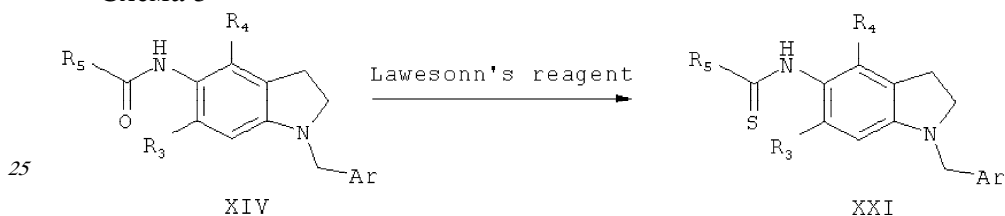
Раздел IV. Получение соединений формулы XX представлено на Схеме 4.  
Схема 4



где:

Base - основание

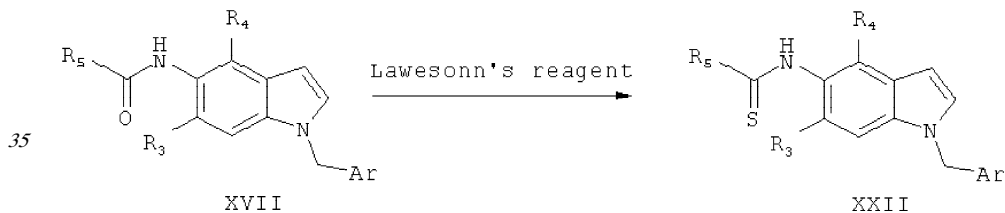
Раздел V. Получение соединений формулы XXI представлено на Схеме 5.  
Схема 5



где:

Lawesson's reagent - реагент Лавессона

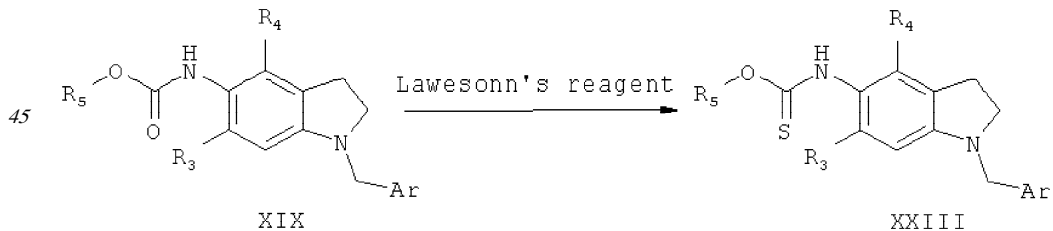
Раздел VI. Получение соединений формулы XXII представлено на Схеме 6.  
Схема 6



где:

Lawesson's reagent - реагент Лавессона

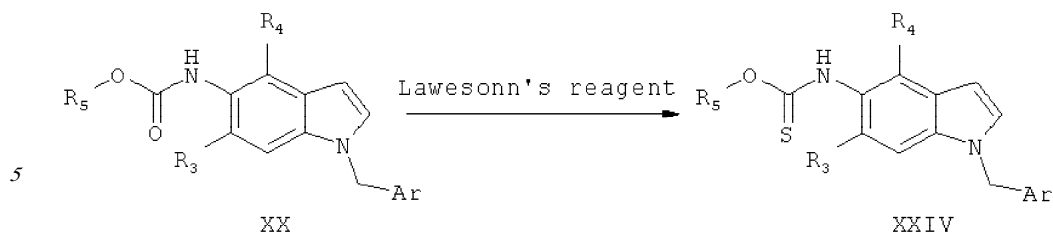
Раздел VII. Получение соединений формулы XXIII представлено на Схеме 7.  
Схема 7



где:

Lawesson's reagent - реагент Лавессона

Раздел VIII. Получение соединений формулы XXIV представлено на Схеме 8.  
Схема 8

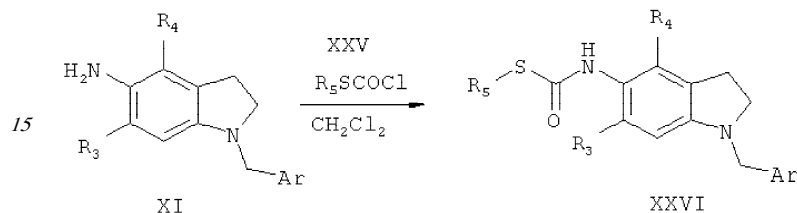


где:

Lawesson's reagent - реагент Лавессона

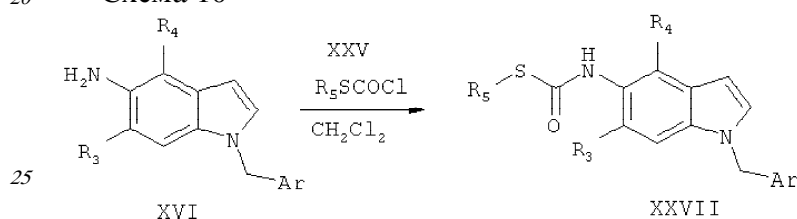
10 Раздел IX. Получение соединений формулы XXVI представлено на Схеме 9.

Схема 9



20 Раздел X. Получение соединений формулы XXVII представлено на Схеме 10.

Схема 10



4,6-диметил-1Н-индол-2-карбоксилевой кислоты этиловый эфир (2)

30 Моногидрат р-толуолсульфоновой кислоты (132 г; 0,69 моль) в 500 мл бензола кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов в колбе, оснащенной насадкой Дина-Старка. Затем добавили раствор 3,5-диметилфенилгидразина гидрохлорида (34,5 г; 0,2 моль), этилпирувата (23,2 г; 0,2 моль) и моногидрата р-толуолсульфоновой кислоты (0,85 г; 0,005 моль) в 500 мл бензола, который кипятили с обратным

35 Полученную смесь кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. После охлаждения, раствор обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и разбавляли метилен хлоридом. Органическую фракцию дважды промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при уменьшенном давлении. Осадок очищали с

40 помощью ISCO (гексан/ЕтОАс, 0-30%, 40 мин) с образованием твердого вещества желтого цвета, которое перекристаллизовывали из гексан/этилацетата (10%) с образованием бесцветных кристаллов (35,6 г; 82%).  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  11,68 (brs, 1H, заменимый  $D_2O$ , NH), 7,12 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,33 (q, J=6.8

45 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,34 (t, J=6.8 Гц, 3H).

4,6-диметил-1Н-индол-2-карбоновая кислота (3)

50 Смесь этилового эфира 4,6-диметил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (22 г; 0,1 моль) и гидроксида лития (4,8 г; 0,2 моль) в 400 мл этанола кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а осадок растворяли в воде и нейтрализовали при помощи 10% HCl до значения pH<3. Полученные осадки профильтровали, промыли водой и высушили под вакуумом при 40°C с образованием твердого вещества белого цвета (18 г; 95%).  $^1H$  ЯМР (DMSO-

$d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  12,73 (brs, 1H, заменимый  $D_2O$ , NH), 11,55 (brs, 1H, заменимый  $D_2O$ , NH), 7.06 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

4,6-диметил-1H-индол (4)

5 Способ А: Смесь 4,6-диметил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (3,61 г; 19,09 ммоль, 1 эквив.), порошка меди (850 мг; 13,36 ммоль; 0,7 эквив.) и свежедистиллированного хинолина (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь охлаждали и фильтровали через целит. Фильтрат выливали на лед, pH раствора доводили до значения pH 4 с помощью концентрированной HCl и экстрагировали  
10 этилацетатом (3×100 мл). Объединенные экстракты промыли 2 N HCl (3×100 мл), насыщенным  $NaHCO_3$  и рассолом. Органический раствор высушили над  $MgSO_4$  и концентрировали. Осадок подвергали флэш-хроматографии на силикагеле с использованием гексан-АсО-Ет (85-15) с образованием твердого вещества белого  
15 цвета (2,6 г; 94%).  $^1H$  ЯМР ( $DMSO-d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  10.8 (brs, 1H, заменимый  $D_2O$ , NH), 7.19 (t, J=2 Гц, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.36 (t, J=2 Гц, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

Способ 2: Данный индол также получали нагреванием 26 г (0,14 моль) 4,6-диметил-1H-индол-2-карбоновой кислоты до 230°C в течение 3 часов. После охлаждения, реагент перегоняли под уменьшенным давлением (2,9-4,4 мм рт.ст.)  
20 при 130-135°C с образованием чистого продукта в виде бесцветного масла (15,6 г; 77%).

4,6-Диметилиндолин (5) и 1-Ацетил-4,6-диметилиндолин (6) получают следующим способом.

4,6-Диметилиндол (1,08 г) растворили в уксусной кислоте (20 мл) и порциями  
25 добавили цианобромгидрид натрия (2,3 г) при 15°C. Смесь перемешивали при указанной температуре в течение 1 часа и выливали в ледяную воду. Для нейтрализации смеси добавили насыщенный водный бикарбонат натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промыли насыщенным рассолом и высушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при уменьшенном давлении. Осадок  
30 растворили в бензоле и добавили уксусный ангидрид (840 мг), после чего перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Реакционную смесь промыли насыщенным водным бикарбонатом натрия и насыщенным рассолом и высушили над сульфатом натрия. Растворитель выпарили при уменьшенном  
35 давлении. Осадок подвергали хроматографии (ISCO, гексан/ЕтОАс, 0-40%, 40 мин) с образованием 1,3 г 1-ацетил-4,6-диметилиндолина.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.18 (6H, s), 2.30 (3H, s), 3.00 (2H, t, J=8.3 Гц), 4.03 (2H, t, J=8.3 Гц), 6.66 (1H, s), 7.89 (1H, s).

1-Ацетил-4,6-диметил-5-нитроиндолин (7) был получен следующим образом.

1-Ацетил-4,6-диметилиндолин (2,6 г) растворили в уксусном ангидриде (35 мл) и по  
40 каплям добавили азотную кислоту ( $d=1,5$ , 0,92 мл), растворенную в уксусном ангидриде (15 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и выливали в ледяную воду. Для нейтрализации к смеси добавили насыщенный водный бикарбонат натрия, и экстрагировали смесь хлороформом.  
45 Экстракт промыли насыщенным рассолом и высушили над сульфатом натрия. Растворитель выпарили при уменьшенном давлении. Осадок хроматографировали (ISCO, гексан/ЕтОАс, 0-40%, 40 мин) с образованием 2,4 г  
твердого вещества белого цвета.  $^1H$  ЯМР ( $DMSO-d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  6.95 (s, 1H), 4.19 (t, J=8.0 Гц, 2H), 3.04 (t, J=8.0 Гц, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

50 4,6-Диметил-5-нитроиндолин (8) был приготовлен следующим способом.

1-Ацетил-4,6-диметил-5-нитроиндолин (2,4 г) растворили в метаноле (25 мл). Добавили соляную кислоту 6N (20 мл), после чего кипятили с обратным холодильником в течение 15 часов. После завершения реакции растворитель

выпаривали при уменьшенном давлении. Осадок растворили в хлороформе, смесь промыли насыщенным водным бикарбонатом натрия и насыщенным рассолом и высушили над сульфатом натрия. Растворитель выпарили при уменьшенном давлении. Осадок хроматографировали (ISCO, гексан/EtOAc, 0-40%, 40 мин) с образованием 1,8 г 4,6-диметил-5-нитроиндолина в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  6.36 (brs, 1H, заменимый  $\text{D}_2\text{O}$ , NH), 6.20 (s, 1H), 3.54 (t,  $J=8.0$  Гц, 2H), 2.91 (t,  $J=8.0$  Гц, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

4,6-Диметил-5-нитро-1-(4-трифторметил-бензил)-индолин (9):  $\text{R}=\text{CF}_3$

4,6-Диметил-5-нитроиндолин (0,33 г; 1,7 ммоль) растворили в диметилформамиде (10 мл) и добавили гидрид натрия (са. 60% в масляной суспензии, 136 мг) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 0,5 часа, к реакционной смеси добавили 4-трифторметилбензилбромид (0,48 г; 2 ммоль), после чего перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавили воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промыли насыщенным рассолом и высушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при уменьшенном давлении. Осадок хроматографировали (ISCO, гексан/EtOAc, 0-40%, 40 мин) с образованием твердого вещества желтого цвета (0,55 г; 92%).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7.73 (d,  $J=8.0$  Гц, 2H), 7.52 (d,  $J=8.0$  Гц, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.50 (t,  $J=8.0$  Гц, 2H), 2.95 (t,  $J=8.0$  Гц, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

Следующие соединения были получены с помощью вышеуказанного метода:

4,6-Диметил-5-нитро-1-(4-фторбензил)-индолин

4,6-Диметил-5-нитро-1-(3-хлорбензил)-индолин

4,6-Диметил-5-нитро-1-(4-бромбензил)-индолин

4,6-Диметил-5-нитро-1-(3,4-дифторбензил)-индолин

4,6-Диметил-5-нитро-1-(нафталин-2-илметил)-индолин

4,6-Диметил-5-нитро-1-(пиридин-4-илметил)-индолин

4,6-Диметил-5-нитро-1-(пиридин-3-илметил)-индолин

4,6-Диметил-5-нитро-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол (12):  $\text{R}=\text{CF}_3$

Раствор 4,6-диметил-5-нитро-1-(4-трифторметил-бензил)-индолина (350 мг, 1 ммоль) и DDQ (454 мг, 2 ммоль) в 30 мл безводного диоксана перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 2 дней. После охлаждения растворитель удалили при уменьшенном давлении, и осадок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ISCO, гексан/EtOAc, 0-40%, 40 мин) с образованием кристаллов желтого цвета (300 мг, 86%).

Следующие соединения были получены с помощью вышеуказанного метода:

4,6-Диметил-5-нитро-1-(4-фторбензил)-1H-индол

4,6-Диметил-5-нитро-1-(4-хлорбензил)-1H-индол

4,6-Диметил-5-нитро-1-(4-бромбензил)-1H-индол

4,6-Диметил-5-нитро-1-(3,4-дифторбензил)-1H-индол

4,6-Диметил-5-нитро-1-(3,5-дифторбензил)-1H-индол

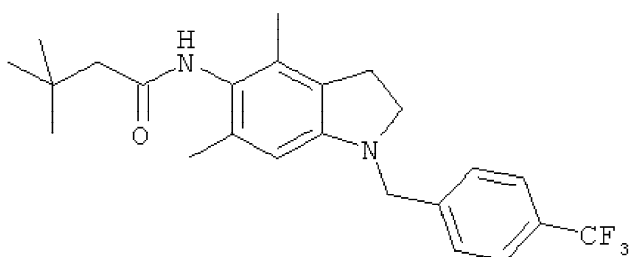
1-(4-Трифторметил-бензил)-4,6-диметил-5-аминоиндолин (10):  $\text{R}=\text{CF}_3$

1-(4-Трифторметил-бензил)-4,6-диметил-5-нитроиндолин (1,0 г) растворили в метаноле (40 мл) и добавили каталитическое количество никеля (Ni) Ренея для того, чтобы предоставить возможность гидрирования при комнатной температуре при нормальном давлении. После завершения реакции катализатор отфильтровывали, и фильтрат выпаривали при уменьшенном давлении с образованием твердого продукта белого цвета, который был достаточно чистым для следующей стадии без дополнительной очистки.

Следующие соединения были получены с помощью вышеуказанного метода:



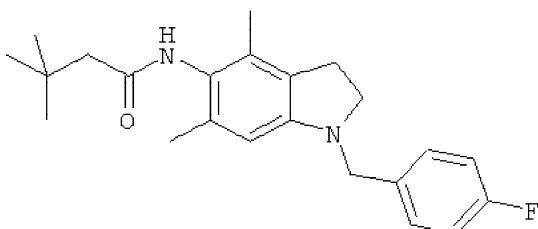
- 1-(4-Фторбензил)-4,6-диметил-5-аминоиндолин  
 1-(3-Хлорбензил)-4,6-диметил-5-аминоиндолин  
 1-(4-Бромбензил)-4,6-диметил-5-аминоиндолин  
 1-(3,4-Дифторбензил)-4,6-диметил-5-аминоиндолин  
 5 1-(Нафталин-2-илметил)-4,6-диметил-5-аминоиндолин  
 1-(Пиридин-4-илметил)-4,6-диметил-5-аминоиндолин  
 1-(Пиридин-3-илметил)-4,6-диметил-5-аминоиндолин  
 4,6-Диметил-5-амино-1-(4-(трифторметил)бензил)-1Н-индол  
 10 4,6-Диметил-5-амино-1-(4-фторбензил)-1Н-индол  
 4,6-Диметил-5-амино-1-(4-хлорбензил)-1Н-индол  
 4,6-Диметил-5-амино-1-(4-бромбензил)-1Н-индол  
 4,6-Диметил-5-амино-1-(3,4-дифторбензил)-1Н-индол  
 4,6-Диметил-5-амино-1-(3,5-дифторбензил)-1Н-индол  
 15 N-[1-(4-Трифторметил-бензил)-4,6-диметилиндолин-5-ил]-3,3-диметил-бутирамид  
 (11): R=CF<sub>3</sub>



25 К раствору 5-амино-4,6-диметил-1-(4-трифторметилбензил)индолина (0,26 г; 0,82 ммоль) из вышеуказанного и триэтиламина (125 мг, 1,24 ммоль) в безводном метиленхлориде (20 мл) по каплям добавили трет-бутилацетилхлорид (135 мг, 1 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в  
 30 течение 18 часов. К реакционной смеси добавили воду, и смесь промыли насыщенным рассолом и высушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при уменьшенном давлении. Осадок очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (ISCO, гексан/EtOAc, 0-40%, 40 мин) и перекристаллизовали из гексан/EtOAc  
 35 (5:1) с образованием 290 мг (85%) твердого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 8.80 (brs, 1H, заменимый D<sub>2</sub>O, NH), 7.72 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.56 (d, J=8.0 Гц, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.28 (t, J=8.0 Гц, 2H), 2.82 (t, J=8.0 Гц, 2H), 2.17 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.07 (s, 9H). MS: 419 (M+1).

40 Следующие соединения были получены с помощью вышеуказанного метода.

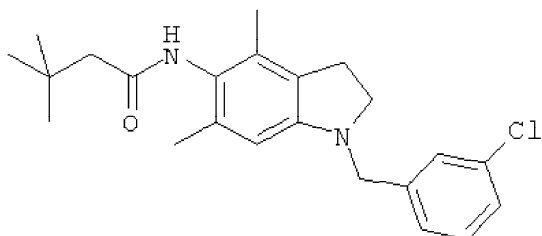
N-[1-(4-Фторбензил)-4,6-диметилиндолин-5-ил]-3,3-диметил-бутирамид



50 <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 8.78 (brs, 1H, заменимый D<sub>2</sub>O, NH), 7.37 (dd, J=8.8 и 5.7 Гц, 2H), 7.16 (t, J=8.8 Гц, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.22 (t, J=8.0 Гц, 2H), 2.79 (t, J=8.0 Гц, 2H), 2.17 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.05 (s, 9H). MS: 369 (M+1).

N-[1-(3-Хлорбензил)-4,6-диметилиндолин-5-ил]-3,3-диметил-бутирамид

5

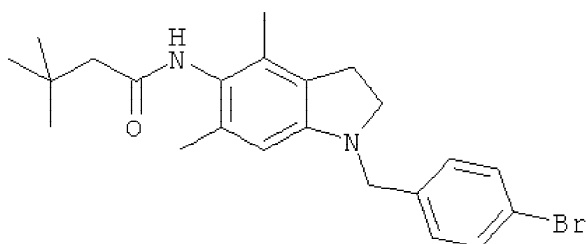


10

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  8.79 (brs, 1H, заменимый  $\text{D}_2\text{O}$ , NH), 7.34 (m, 4H), 6.29 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.26 (t,  $J=8.0$  Гц, 2H), 2.81 (t,  $J=8.0$  Гц, 2H), 2.17 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.05 (s, 9H). MS: 385 (M+1).

N-[1-(4-Бромбензил)-4,6-диметилиндолин-5-ил]-3,3-диметил-бутирамид

15



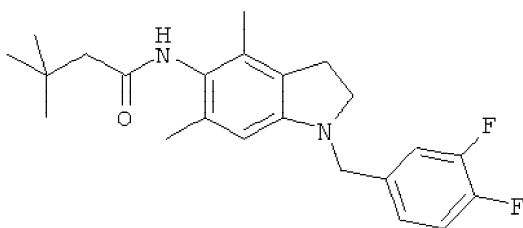
20

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  8.78 (brs, 1H, заменимый  $\text{D}_2\text{O}$ , NH), 7.54 (d,  $J=8.0$  Гц, 2H), 7.30 (d,  $J=8.0$  Гц, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.24 (t,  $J=8.0$  Гц, 2H), 2.80 (t,  $J=8.0$  Гц, 2H), 2.17 (s, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.05 (s, 9H). MS: 429 (M+1).

25

N-[1-(3,4-Дифторбензил)-4,6-диметилиндолин-5-ил]-3,3-диметил-бутирамид

30

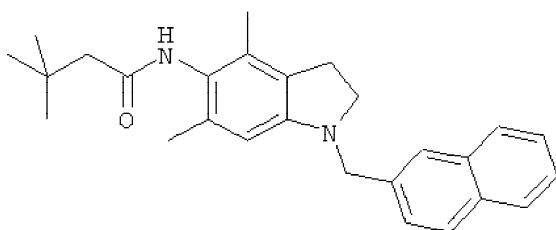


35

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  8.79 (brs, 1H, заменимый  $\text{D}_2\text{O}$ , NH), 7.41 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.25 (t,  $J=8.0$  Гц, 2H), 2.80 (t,  $J=8.0$  Гц, 2H), 2.17 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.05 (s, 9H). MS: 387 (M+1).

N-(4,6-Диметил-1-(нафталин-2-илметил)индолин-5-ил)-3,3-диметилбутанамид

40



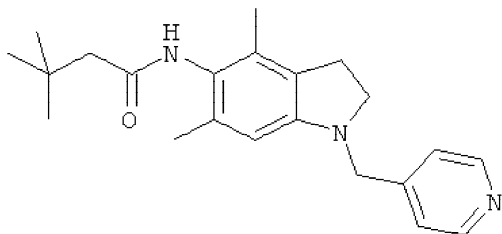
45

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  8.79 (brs, 1H, заменимый  $\text{D}_2\text{O}$ , NH), 7.89 (m, 4H), 7.50 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.29 (t,  $J=8.0$  Гц, 2H), 2.84 (t,  $J=8.0$  Гц, 2H), 2.17 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.05 (s, 9H). MS: 401 (M+1).

N-(4,6-Диметил-1-(пиридин-4-илметил)индолин-5-ил)-3,3-диметилбутанамид

50

5

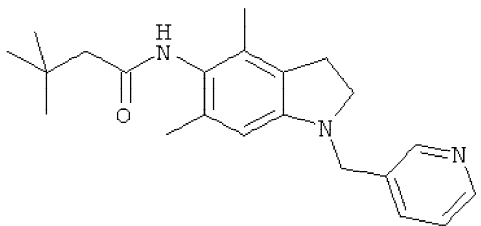


10

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  8.80 (brs, 1H, заменимый  $\text{D}_2\text{O}$ , NH), 8.52 (d,  $J=8.0$  Гц, 2H), 7.34 (d,  $J=8.0$  Гц, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.30 (t,  $J=8.0$  Гц, 2H), 2.84 (t,  $J=8.0$  Гц, 2H), 2.17 (s, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.05 (s, 9H). MS: 352 (M+1).

N-(4,6-Диметил-1-(пиридин-3-илметил)индолин-5-ил)-3,3-диметилбутанамид

15



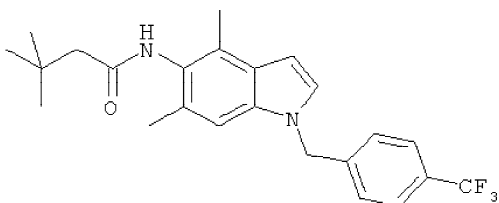
20

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  8.79 (brs, 1H, заменимый  $\text{D}_2\text{O}$ , NH), 8.57 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 8.49 (dd,  $J=2.0$  и 4.4 Гц, 1H), 7.74 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.38 (dd,  $J=8.0$  и 4.4 Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.24 (t,  $J=8.0$  Гц, 2H), 2.79 (t,  $J=8.0$  Гц, 2H), 2.17 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.05 (s, 9H). MS: 352 (M+1).

25

N-(4,6-Диметил-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-5-ил)-3,3-диметилбутанамид

30

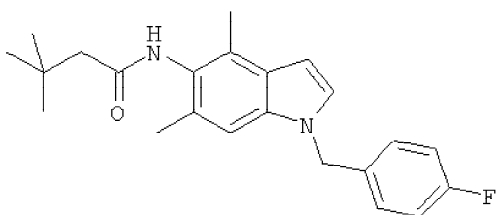


35

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  9.00 (brs, 1H, заменимый  $\text{D}_2\text{O}$ , NH), 7.67 (d,  $J=8.0$  Гц, 2H), 7.41 (d,  $J=3.2$  Гц, 1H), 7.29 (d,  $J=8.0$  Гц, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.50 (d,  $J=3.2$  Гц, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.29 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.07 (s, 9H). MS: 417 (M+1).

N-(4,6-Диметил-1-(4-(фторбензил)-1H-индол-5-ил)-3,3-диметилбутанамид

40

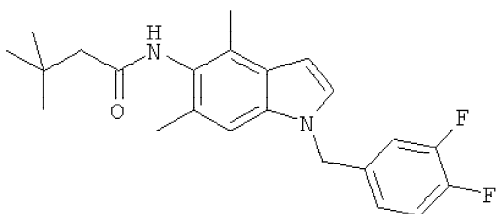


45

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  8.99 (brs, 1H, заменимый  $\text{D}_2\text{O}$ , NH), 7.39 (d,  $J=3.2$  Гц, 1H), 7.21 (dd,  $J=8.8$  и 5.7 Гц, 2H), 7.15 (t,  $J=8.8$  Гц, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.46 (d,  $J=3.2$  Гц, 1H), 5.36 (s, 2H), 2.28 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.07 (s, 9H). MS: 367 (M+1).

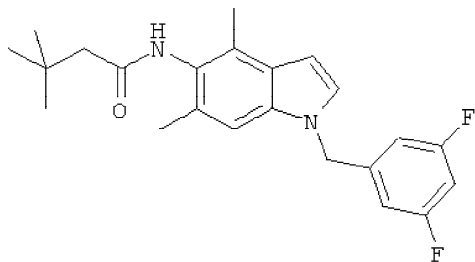
N-(4,6-Диметил-1-(3,4-дифторбензил)-1H-индол-5-ил)-3,3-диметилбутанамид

50



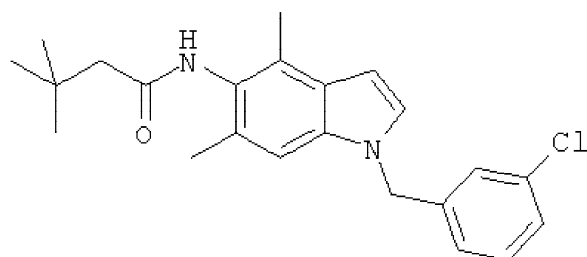
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 9.00 (brs, 1H, заменимый D<sub>2</sub>O, NH), 7.41 (d, J=3.2 Гц, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.48 (d, J=3.2 Гц, 1H), 5.36 (s, 2H), 2.28 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.07 (s, 9H). MS: 385 (M+1).

N-(4,6-Диметил-1-(3,5-дифторбензил)-1H-индол-5-ил)-3,3-диметилбутанамид



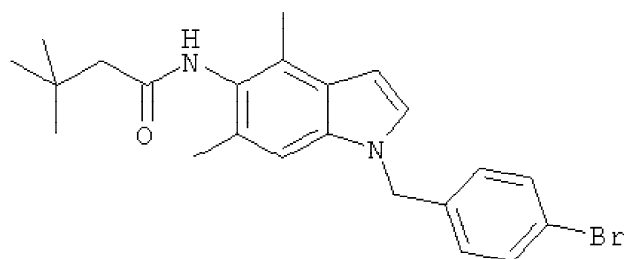
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 9.01 (brs, 1H, заменимый D<sub>2</sub>O, NH), 7.43 (d, J=3.2 Гц, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.49 (d, J=3.2 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.29 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.08 (s, 9H). MS: 385 (M+1).

N-(4,6-Диметил-1-(3-хлорбензил)-1H-индол-5-ил)-3,3-диметилбутанамид



<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 9.00 (brs, 1H, заменимый D<sub>2</sub>O, NH), 7.41 (d, J=3.2 Гц, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.49 (d, J=3.2 Гц, 1H), 5.39 (s, 2H), 2.29 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.08 (s, 9H). MS: 383 (M+1).

N-(4,6-Диметил-1-(4-бромбензил)-1H-индол-5-ил)-3,3-диметилбутанамид



<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 8.99 (brs, 1H, заменимый D<sub>2</sub>O, NH), 7.49 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.38 (d, J=3.2 Гц, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.47 (d, J=3.2 Гц, 1H), 5.36 (s, 2H), 2.28 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.07 (s, 9H). MS: 427 (M+1).

Биологические результаты

Соединения данной изобретательской формулы были оценены в качестве модуляторов калиевых каналов с помощью измерения высвобождения ионов рубидия в следующем способе анализа.

Методы: Клетки РС-12 выращивали при 37°C и 5% CO<sub>2</sub> в среде DMEM/F12 с добавлением 10% лошадиной сыворотки, 5% эмбриональной бычьей сыворотки, 2 мМ глутамина, 100 U/мл пенициллина, 100 U/мл стрептомицина. Клетки были высеяны в покрытые поли-D-лизином 96-луночные микропланшеты для клеточной культуры с плотностью 40000 клеток/лунку и дифференцировались под действием 100 нг/мл NGF-7 в течение 2-5 дней. Для исследования среду удаляли отсасыванием и клетки промывали

один раз в 0,2 мл промывочного буфера (25 мМ HEPES, pH 7,4, 150 мМ NaCl, 1 мМ MgCl<sub>2</sub>; 0,8 мМ NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2 мМ CaCl<sub>2</sub>). Затем в клетки добавляли 0,2 мл Rb<sup>+</sup> загрузочного буфера (промывочный буфер плюс 5,4 мМ RbCl<sub>2</sub>, 5 мМ глюкозы) и инкубировали при 37°C в течение 2 часов. Прикрепленные клетки быстро промывали

буфером три раза (тот же самый буфер, как Rb<sup>+</sup> загрузочный буфер, но содержащий 5,4 мМ KCl вместо RbCl) для удаления внеклеточного Rb<sup>+</sup>. Непосредственно после промывки 0,2 мл буфера для деполяризации (отмывочный буфер плюс 15 мМ KCl) с соединениями или без соединений добавили к клеткам для того, чтобы активировать «выход» через калиевые ионные каналы. После инкубации в течение 10 минут при комнатной температуре супернатант тщательно удаляли и собирали. Клетки лизировали добавлением 0,2 мл лизирующего буфера (буфер для деполяризации плюс 0,1% Тритона X-100), а клеточные лизаты также собирали. Если собранные образцы не анализировали сразу на содержание Rb<sup>+</sup> с помощью атомно-абсорбционной спектроскопии (см. ниже), их хранили при 4°C без отрицательных воздействий на последующий анализ Rb<sup>+</sup>.

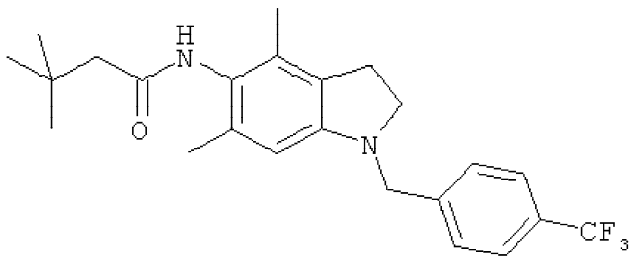
Концентрацию Rb<sup>+</sup> в супернатантах (Rb<sup>+</sup><sub>sup</sub>) и клеточных лизатах (Rb<sup>+</sup><sub>lys</sub>) количественно определяли с помощью спектрометра ICR8000 с плазменной атомной абсорбцией (Aurora Biomed Inc., Ванкувер, В.С.) при условиях, установленных производителем. Образцы 0,05 мл из титрационных микропланшетов автоматически подвергались обработке путем разбавления равным объемом буфера для анализа образца Rb<sup>+</sup> и инъекции в воздушно-ацетиленовое пламя. Количество Rb<sup>+</sup> в образце измеряли посредством поглощения при 780 нм, используя лампу с полым катодом в качестве источника света и PMT детектор. Калибровочную кривую, включающую предел 0-5 мг/л Rb<sup>+</sup> в буфере для анализа образца, делали для каждого набора планшетов. Процент «выхода» Rb<sup>+</sup>(F) определяли с помощью

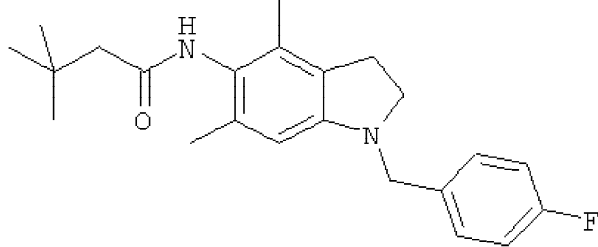
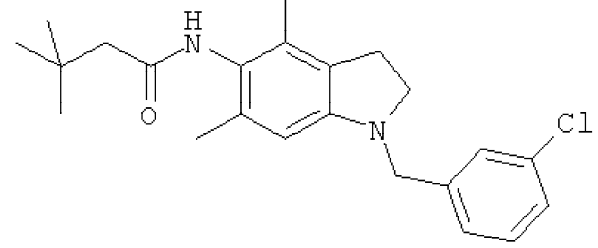
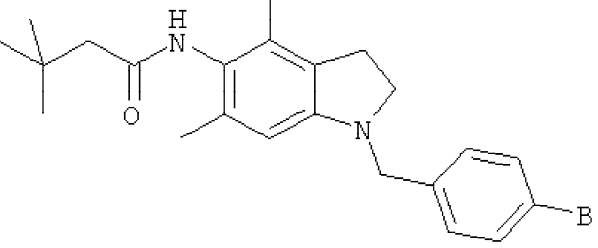
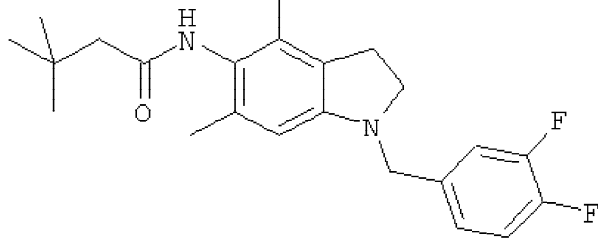
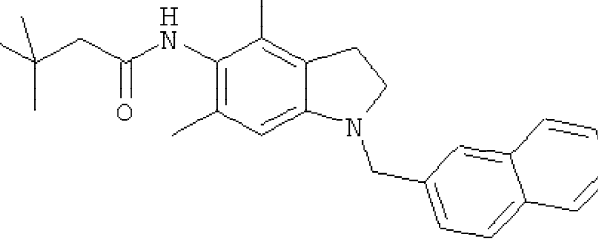
$$F = [\text{Rb}^+_{\text{sup}} / (\text{Rb}^+_{\text{sup}} + \text{Rb}^+_{\text{lys}})] \times 100\%.$$

Эффект (E) соединения определяли по формуле:

$$E = [(F_c - F_b) / (F_s - F_b)] \times 100\%,$$

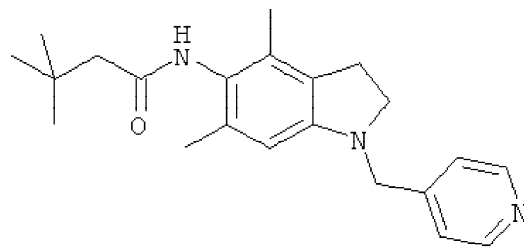
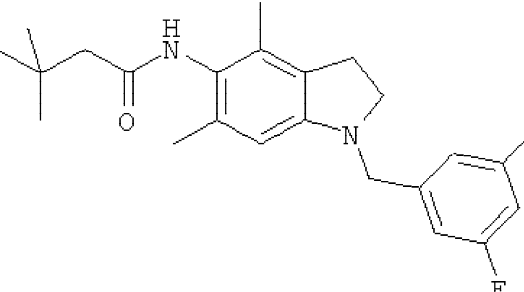
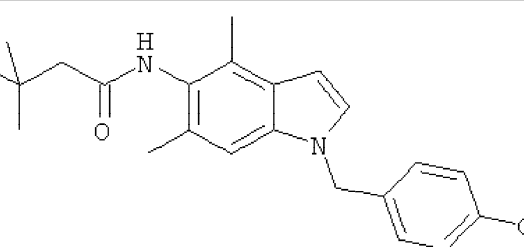
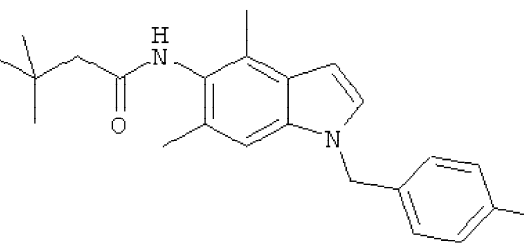
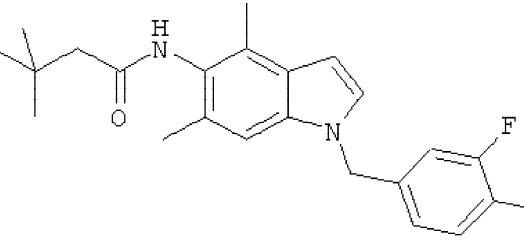
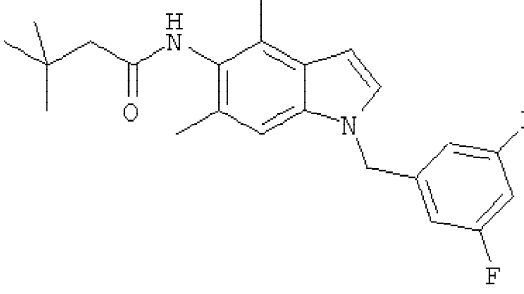
где F<sub>c</sub> представляет собой «выход» в присутствии соединения в буфере для деполяризации, F<sub>b</sub> представляет собой «выход» в базальном буфере и F<sub>s</sub> представляет собой «выход» в буфере для деполяризации. Эффект (E) и концентрация соединения были нанесены на график, чтобы вычислить значение EC<sub>50</sub>, концентрацию соединения при максимальном выходе Rb<sup>+</sup> 50%. Результаты показаны ниже. Условные обозначения: A: EC<sub>50</sub>=1 нМ-50 нМ; B: EC<sub>50</sub>=50 нМ-100 нМ; C: EC<sub>50</sub>=100 нМ-200 нМ; D: EC<sub>50</sub>=200 нМ-500 нМ.

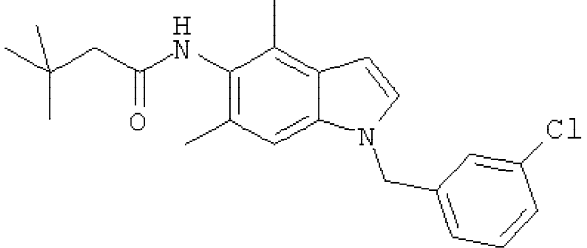
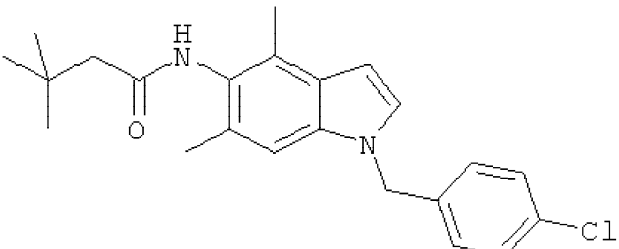
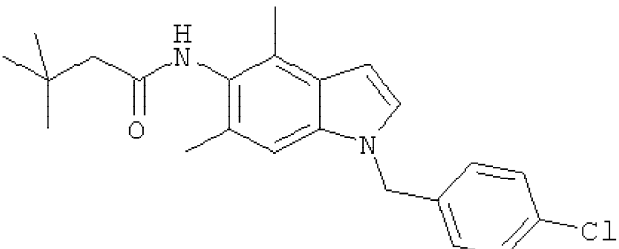
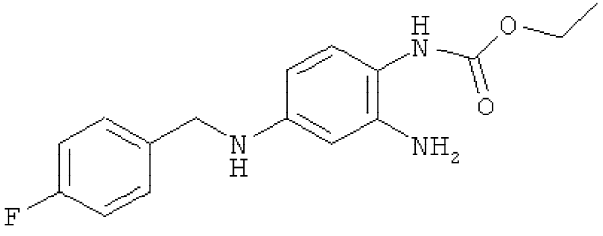
Таблица 1	
Активность иллюстративных соединений	
Соединение	Активность
	A

5		A
10 15		A
20 25		A
30		A
35 40		A

45	Таблица-продолжение	
	Активность иллюстративных соединений	
	Соединение	Активность

50

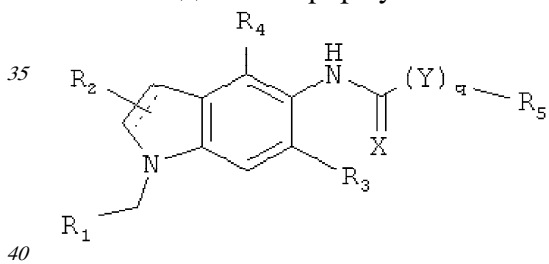
5		D
10 15		A
20 25		A
30		A
35 40		A
45 50		A

Активность иллюстративных соединений	
Соединение	Активность
<p>5</p> 	A
<p>10</p> 	A
<p>15</p> 	A
<p>20</p>  <p>25</p> <p>(ретигабин)</p>	C

30

Формула изобретения

1. Соединение формулы I



I

45

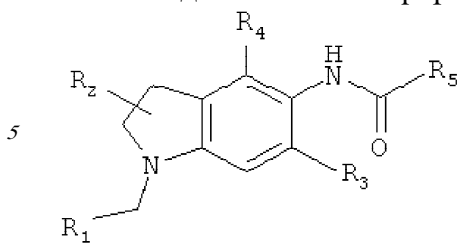
где пунктирная линия представляет необязательную двойную связь; где R<sub>1</sub> представляет собой фенил, нафтил, или пиридил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, моногало C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, ди-гало C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила или CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> представляет собой H, метил, или галоген; R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> представляют собой, независимо, CF<sub>3</sub>, гало или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, где C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкильные группы являются необязательно замещенными одним или более атомами галогена; X=O; q=0; R<sub>5</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где R<sub>1</sub> представляет собой пара-галофенил или дифторфенил.

3. Соединение по п.1, где R<sub>1</sub> является замещенным метилом или трифторметилом.

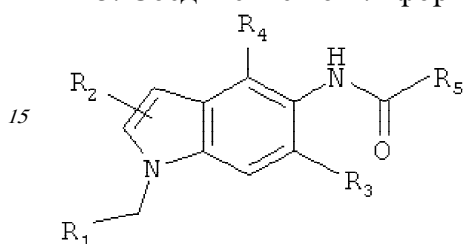


## 4. Соединение по п.1 формулы IA



10 IA .

## 5. Соединение по п.1 формулы IC



20 IC .

6. Соединение по любому из пп.4 или 5, где R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> представляют собой, независимо, метил, или хлор.

25 7. Соединение по любому из пп.4 или 5, где R<sub>2</sub> представляет собой H, а R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> оба представляют собой метил.

8. Соединение по любому из пп.4 или 5, где R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> оба представляют собой метил; R<sub>1</sub> представляет собой фенил, нафтил или пиридил, необязательно замещенный галогеном или трифторметилом; и R<sub>5</sub> представляет собой C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> алкил.

30 9. Композиция, обладающая модулирующей активностью в отношении калиевых каналов, которая содержит соединение формулы I по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

35 10. Композиция, обладающая модулирующей активностью в отношении калиевых каналов, которая содержит фармацевтически приемлемый носитель и одно или более из следующего: соединение формулы I по п.1, или его фармацевтически приемлемую соль.

40 11. Способ профилактики или лечения болезни или расстройства, на которое оказывает влияние модуляция калиевых каналов, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей одно или более из следующего: соединение формулы I по п.1, или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Соединение по п.4, где R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> оба представляют собой метил, и R<sub>5</sub> представляет собой C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> алкил.

45 13. Соединение по п.12, где R<sub>1</sub> представляет собой монозамещенный фенил.

14. Соединение по п.13, где R<sub>1</sub> представляет собой пара-фторфенил или пара-трифторметилфенил.

50 15. Соединение по п.12, где R<sub>1</sub> представляет собой 3,5-дифторфенил или 3-фторфенил.

16. Соединение по п.5, где R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> оба представляют собой метил, и R<sub>5</sub> представляет собой C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> алкил.

17. Соединение по п.16, где R<sub>1</sub> представляет собой пиридил или фенил,

необязательно замещенный одним дополнительным заместителем, выбранным из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, моно-гало C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, ди-гало C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила или CF<sub>3</sub>.

18. Соединение по п.17, где R<sub>1</sub> представляет собой пара-фторфенил или пара-трифторметилфенил.

19. Соединение по п.16, где R<sub>1</sub> представляет собой 3,5-дифторфенил или 3-фторфенил.

20. Композиция, обладающая модулирующей активностью в отношении калиевых каналов, которая содержит соединение формулы IA по п.4 и фармацевтически приемлемый носитель.

21. Композиция, обладающая модулирующей активностью в отношении калиевых каналов, которая содержит одно или более из следующего: соединение формулы IA по п.4; или фармацевтически приемлемую соль соединения формулы IA.

22. Способ профилактики или лечения болезни или расстройства, на которое оказывает влияние модуляция потенциал-зависимых калиевых каналов, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей одно или более из следующего: соединение формулы IA по п.4 и фармацевтически приемлемую соль соединения формулы IA.

23. Композиция, обладающая модулирующей активностью в отношении калиевых каналов, которая содержит соединение формулы IC по п.5 и фармацевтически приемлемый носитель.

24. Композиция, обладающая модулирующей активностью в отношении калиевых каналов, которая содержит одно или более из следующего: соединение формулы IC по п.5; или его фармацевтически приемлемую соль.

25. Способ профилактики или лечения болезни или расстройства, на которое оказывает влияние модуляция потенциал-зависимых калиевых каналов, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей одно или более из следующего: соединение формулы IC по п.5, и фармацевтически приемлемую соль соединения формулы IC.

26. Соединение, которое представляет собой одно из следующего:

N-[1-(4-Трифторметилбензил)-4,6-диметилиндолин-5-ил]-3,3-диметил-бутирамид

N-[1-(4-Фторбензил)-4,6-диметилиндолин-5-ил]-3,3-диметил-бутирамид

N-[1-(3-Хлорбензил)-4,6-диметилиндолин-5-ил]-3,3-диметил-бутирамид

N-[1-(4-Бромбензил)-4,6-диметилиндолин-5-ил]-3,3-диметил-бутирамид

N-[1-(3,4-Дифторбензил)-4,6-диметилиндолин-5-ил]-3,3-диметил-бутирамид

N-(4,6-Диметил-1-(нафталин-2-илметил)индолин-5-ил)-3,3-диметилбутанамид

N-(4,6-Диметил-1-(пиридин-4-илметил)индолин-5-ил)-3,3-диметилбутанамид

N-(4,6-Диметил-1-(пиридин-3-илметил)индолин-5-ил)-3,3-диметилбутанамид

N-(4,6-Диметил-1-(4-(трифторметил)бензил)-1Н-индол-5-ил)-3,3-диметилбутанамид

N-(4,6-Диметил-1-(4-(фторбензил)-1Н-индол-5-ил)-3,3-диметилбутанамид

N-(4,6-Диметил-1-(3,4-дифторбензил)-1Н-индол-5-ил)-3,3-диметилбутанамид

N-(4,6-Диметил-1-(3,5-дифторбензил)-1Н-индол-5-ил)-3,3-диметилбутанамид

N-(4,6-Диметил-1-(3-хлорбензил)-1Н-индол-5-ил)-3,3-диметилбутанамид и

N-(4,6-Диметил-1-(4-бромбензил)-1Н-индол-5-ил)-3,3-диметилбутанамид.

27. Композиция, обладающая модулирующей активностью в отношении калиевых каналов, которая содержит фармацевтически приемлемый носитель и любое соединение, выбранное из одного из следующего или его фармацевтически приемлемую соль:

N-[1-(4-Трифторметилбензил)-4,6-диметилиндолин-5-ил]-3,3-диметил-бутирамид

N-[1-(4-Фторбензил)-4,6-диметилиндолин-5-ил]-3,3-диметил-бутирамид

N-[1-(3-Хлорбензил)-4,6-диметилиндолин-5-ил]-3,3-диметил-бутирамид

N-[1-(4-Бромбензил)-4,6-диметилиндолин-5-ил]-3,3-диметил-бутирамид

5

N-[1-(3,4-Дифторбензил)-4,6-диметилиндолин-5-ил]-3,3-диметил-бутирамид

N-(4,6-Диметил-1-(нафталин-2-илметил)индолин-5-ил)-3,3-диметилбутанамид

N-(4,6-Диметил-1-(пиридин-4-илметил)индолин-5-ил)-3,3-диметилбутанамид

N-(4,6-Диметил-1-(пиридин-3-илметил)индолин-5-ил)-3,3-диметилбутанамид

N-(4,6-Диметил-1-(4-(трифторметил)бензил)-1Н-индол-5-ил)-3,3-диметилбутанамид

10

N-(4,6-Диметил-1-(4-(фторбензил)-1Н-индол-5-ил)-3,3-диметилбутанамид

N-(4,6-Диметил-1-(3,4-дифторбензил)-1Н-индол-5-ил)-3,3-диметилбутанамид

N-(4,6-Диметил-1-(3,5-дифторбензил)-1Н-индол-5-ил)-3,3-диметилбутанамид

N-(4,6-Диметил-1-(3-хлорбензил)-1Н-индол-5-ил)-3,3-диметилбутанамид и

N-(4,6-Диметил-1-(4-бромбензил)-1Н-индол-5-ил)-3,3-диметилбутанамид.

15

28. Способ лечения или профилактики болезни или состояния, на которое оказывает влияние модуляция калиевых каналов, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, лечебного эффективного количества соединения по п.27.

20

25

30

35

40

45

50