

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490249 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.03.28(22) Дата подачи заявки
2022.08.02

(51) Int. Cl. *A61K 31/175* (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) N-АЦИЛГИДРАЗОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, СПОСОБНЫЕ ИНГИБИРОВАТЬ NAV 1.7 И/ИЛИ NAV 1.8, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, КОМПОЗИЦИИ, ПРИМЕНЕНИЯ, СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ С ИХ ПРИМЕНЕНИЕМ И НАБОРЫ

(31) 63/228,516

(32) 2021.08.02

(33) US

(86) PCT/BR2022/050304

(87) WO 2023/010192 2023.02.09

(71) Заявитель:

ЮРОФАРМА ЛАБОРАТОРИОС С.А.;
УНИВЕРСИДАДЕ ФЕДЕРАЛЬ ДО
РИО ДЕ ЖАНЕЙРО - УФРЖ (BR)

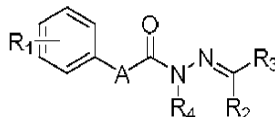
(72) Изобретатель:

Баррейро Габриэла, Сант'ана Данило
Перейра Де, Гамба Луис Эдуардо
Рейна, Фрага Карлос Альберто
Манссур, Баррейро Элизер Хесус Де
Ласерда, Лима Лидиа Морейра (BR)

(74) Представитель:

Джермакян Р.В., Угрюмов В.М.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Костюшенкова М.Ю., Гизатуллин
Ш.Ф. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к N-ацилгидразонным соединениям, которые представляют собой ингибиторы Nav 1.7 и/или Nav 1.8. Более конкретно, настоящее изобретение относится к N-ацилгидразонным соединениям формулы (I), в которой заместители R₁-R₄ независимо выбираются из групп, определенных в описании настоящего изобретения, а также к способам их получения, к композициям, содержащим по меньшей мере одно из указанных соединений, к применениям, к способам лечения в целях лечения или предотвращения связанных с болью патологий, а также к наборам. Настоящее изобретение является применимым в областях медицинской химии и органического синтеза, а также при лечении нарушений, связанных с болью.



A1

202490249

202490249

A1

**N-АЦИЛГИДРАЗОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, СПОСОБНЫЕ ИНГИБИРОВАТЬ NAV
1.7 И/ИЛИ NAV 1.8, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, КОМПОЗИЦИИ,
ПРИМЕНЕНИЯ, СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ С ИХ ПРИМЕНЕНИЕМ И НАБОРЫ**

ОПИСАНИЕ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0001] Настоящее изобретение относится к N-ацилгидразонным соединениям, которые представляют собой ингибиторы Nav 1.7 и/или Nav 1.8, к способам их получения, к содержащим их композициям, к применениям, к наборам и к способам лечения или предотвращения патологий, связанных с болью. Настоящее изобретение является применимым в областях медицинской химии, органического синтеза, а также при лечении нарушений, связанных с болью.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0002] Физиологическая боль представляет собой важный защитный механизм, разработанный для предупреждения организма о реальных или потенциальных травмах, которые могут поставить под угрозу его целостность. В общих чертах физиологическую боль можно разделить на ноцицептивную боль и воспалительную боль. Ноцицептивная боль характеризуется высоким порогом активации, который сохраняется до тех пор, пока не будет устранен стимул, вызвавший ее. Воспалительная боль, возникающая как ответ на повреждение тканей, характеризуется низким порогом активации и является следствием активности клеточных и молекулярных медиаторов воспалительного процесса в сенсibiliзирующих ноцицепторах (Schaible. *Langenbecks Arch. Surg.* 2004, 389, 237). При сохранении этих ноцицептивных процессов в отсутствие вредных раздражителей или в ответ на неопасные раздражители защитная и восстановительная роль боли теряет свою функциональность, образуя дезадаптивный каркас нервной пластичности и, как следствие, патологическое состояние хронической боли. Среди синдромов, включенных в эту классификацию, невропатическая боль сегодня имеет высокую распространенность и влияние (Smith. *Pain.* 2020, 161, 1:S127; Cavalli. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2019, 33:2058738419838383; Bouhassira. *Rev. Neurol. (Paris)*, 2019, 175(1-2):16; Scholz. *Nature Neurosci.*, 2002, 5,1062; Costigan. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2009, 32, 1).

[0003] Невропатическая боль определяется Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) как боль, инициированная или вызванная первичной дисфункцией или повреждением центральной и/или периферической нервной системы (Dworkin. Clin. J. Pain, 2002, 18(6), 343). Центральная невропатическая боль возникает в результате травм спинного мозга или заболеваний центральной нервной системы, таких как рассеянный склероз или болезнь Паркинсона (Ducruex. Brain, 2006, 129, 963). С другой стороны, периферическая невропатическая боль может быть вызвана, среди прочего, травмой, метаболическими нарушениями, химической нейротоксичностью, инфекцией или инвазией опухоли. Среди наиболее распространенных невропатических болевых синдромов можно назвать невропатическую боль, вызванную химиотерапией, комплексную регионарную боль, невропатию, связанную с вирусной инфекцией, вторичную невропатию по отношению к опухолевой инфильтрации, диабетическую невропатию, фантомную боль в конечностях, постгерпетическую невралгию, невралгию тройничного нерва и послеоперационную невралгию (Pak. Curr. Pain Headache Rep., 2018, 22 (2), 9).

[0004] В настоящее время не существует специфического лечения для контроля патологий, связанных с невропатической болью, однако альтернативой первой линии является использование опиоидных анальгетиков и - в качестве вспомогательных лекарственных средств - местных анестетиков, противосудорожных средств и антидепрессантов. Тем не менее, побочные эффекты и низкая эффективность резко ограничивают применение этих средств в борьбе с различными патологиями, связанными с болью (Kushnarev. 1. Expert Opin. Investig. Drugs, 2020, 29(3), 259; Emery. Expert Opin. Ther. Targets, 2016, 20(8), 975).

[0005] Потенциалзависимые натриевые каналы (Nav) играют ключевую роль в передаче болевых стимулов. Эти каналы активируются в ответ на деполяризацию мембраны, позволяя генерировать и распространять потенциалы действия в нейронах (и других электрически возбудимых клетках) путем контроля потока ионов натрия через мембраны. Структурно потенциалзависимые натриевые каналы представляют собой гетеромерные трансмембранные белки, состоящие из субъединицы α и двух хелперных субъединиц β . Субъединица α организована в четыре гомологичных домена (I-IV), каждый из которых содержит шесть трансмембранных сегментов (S1-S6). Сегмент S4 каждого домена характеризуется консервативным участком остатков аргинина, которые действуют как сенсоры внутри- и внеклеточного электрического окружения нейрона. Этот механизм позволяет трансформировать изменения клеточного электрического поля в специфические конформационные изменения, которые, в свою очередь, регулируют

активацию, дезактивацию и инактивацию потенциалзависимых натриевых каналов (Catterall. *Nat. Chem. Biol.*, 2020, 16, 1314; Wisedchaisri. *Cell.*, 2019, 178(4), 993; Clairfeuille. *Science*, 2019, 363, 1302).

[0006] У млекопитающих были идентифицированы девять субъединиц α (Nav 1.1-Nav 1.9) и четыре хелперных субъединицы β ($\beta 1$ - $\beta 4$). Субъединицы α также можно классифицировать по их чувствительности к блокаде тетродотоксина (TTX): чувствительные к тетродотоксину (Nav 1.1, Nav 1.2, Nav 1.3, Nav 1.4, Nav 1.6 и Nav 1.7) или резистентные к тетродотоксину (Nav 1.5, Nav 1.8 и Nav 1.9) (Lera-Ruiz. *J. Med. Chem.*, 2015, 58(18), 7093; Bagal. *J. Med. Chem.*, 2013, 56(3), 593). Каждая из этих субъединиц α демонстрирует дифференцированный профиль экспрессии и функций, так что некоторые из них необходимы для правильного функционирования таких органов, как сердце и/или мозг. Таким образом, неселективная блокада этих каналов связана с несколькими типами побочных эффектов, такими как, среди прочих, мигрень, эпилепсия, паралич, мышечные и сердечные синдромы (Bagal. *J. Med. Chem.*, 2013, 56(3), 593; Bagal. *Channels*, 2015, 9(6), 360).

[0007] В общих чертах натриевые каналы распространены преимущественно в центральной и периферической нервной системе, в нейронах и глии. Навигационные каналы 1.1, 1.2 и 1.3 в основном экспрессируются в головном мозге. Каналы Nav 1.4 и Nav 1.5 в основном встречаются в скелетных и сердечных мышцах, соответственно. Каналы Nav 1.6 экспрессируются в центральной и периферической нервной системе, тогда как каналы Nav 1.9 избирательно экспрессируются в ноцицептивных волокнах типа C в дорсальных корешковых ганглиях. С другой стороны, каналы Nav 1.7 и Nav 1.8 в основном встречаются в периферической нервной системе и непосредственно связаны с процессами передачи боли (Law. *Drug Discovery Today*, 2019, 24(7), 1389; Bagal. *Channels (Austin)*, 2015, 9(6), 360; Lera-Ruiz. *J. Med. Chem.*, 2015, 58(18), 7093).

[0008] Натриевые каналы Nav 1.7 широко экспрессируются в обонятельном эпителии, симпатических ганглиях и дорсальных корешковых ганглиях, преимущественно в ноцицептивных волокнах C и A δ . Большое количество данных подтверждает важную роль натриевых каналов Nav 1.7 в процессах передачи боли. Например, мутации, связанные с усилением функции, в гене (SCN9A), который кодирует натриевый канал Nav 1.7, связаны с экстремальными болевыми расстройствами, такими как врожденная болевая гиперчувствительность, пароксизмальное экстремальное болевое расстройство и первичная эритромелалгия. С другой стороны, мутации, связанные с потерей функции гена (SCN9A), связаны с врожденной нечувствительностью к боли у людей, которые в целом не имеют двигательных или когнитивных нарушений (Vetter. *Pharmacology &*

Therapeutics, 2017, 172, 73; Ahuja. *Science*, 2015, 350(6267), 1491; Kingwell. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2019, 18, 321; Safina. *J. Med. Chem.*, 2021, 64, 2953; Luo. *J. Med. Chem.*, 2019, 62, 831; Bankar. *Cell Reports*, 2018, 24, 3133).

[0009] Натриевые каналы Nav 1.8 демонстрируют повышенную экспрессию в периферической нервной системе, в основном (но не исключительно) в ноцицептивных волокнах типа C в дорсальных корешковых ганглиях. Недавние доказательства, которые включают, среди прочего, повышенные уровни экспрессии Nav 1.8 при состояниях хронической боли, данные о нокауте Nav 1.8 на животных и анальгетическую активность десенсибилизирующих олигодезоксинуклеотидов, специфичных для Nav 1.8 (Brown. *Bioorg. Med. Chem.*, 2019, 27(1), 230; Payne. *Br. J. Pharmacol.*, 2015, 172(10), 2654; Bagal. *Med. Chem. Lett.* 2015, 6(6) 650; Kort. *J. Med. Chem.* 2008, 51, 407; Zhang. *Neuropharmacology*, 2010, 59, 201 и 207), подтверждают роль натриевого канала Nav 1.8 в развитии и процессе патологий, связанных с болью (Kingwell. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2019, 18, 321; Law. *Drug Discovery Today*, 2019, 24(7), 1389; Bagal. *Channels (Austin)*, 2015, 9(6), 360; Lera-Ruiz. *J. Med. Chem.*, 2015, 58(18), 7093).

[0010] Таким образом, потенциалзависимые натриевые каналы Nav 1.7 и Nav 1.8 считаются перспективными терапевтическими мишенями для лечения дисфункций, связанных с невропатической болью (Kornecook. *J. Pharmacol. Agency No. Ther.*, 2017, 362, 146; Kingwell. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2019, 18, 321; Bagal. *Channels (Austin)*, 2015, 9(6), 360; Lera-Ruiz. *J. Med. Chem.*, 2015, 58(18), 7093; Deuis. *Neuropharmacology*, 2017, 127, 87 и 108; Kushnarev. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2020, 29(3), 259; McKerrall. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Lett.*, 2018, 28, 3141; Emery. *Expert Opin. Ther. Targets*, 2016, 20(8), 975; Bagal. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Lett.*, 2014, 24, 3690).

[0011] В литературе описаны многочисленные соединения в отношении их способности функционирования в качестве блокаторов натриевых каналов Nav 1,7 и 1,8, однако они представляют большое структурное разнообразие, что не позволяет установить единую фармакофорную группу.

[0012] Патентная литература содержит несколько примеров соединений, которые действуют в качестве блокаторов натриевых каналов. В частности, блокаторы селективных натриевых каналов Nav 1.7 описаны в US10550080, US9765029 и US10000475. Кроме того, селективные блокаторы натриевых каналов Nav 1.8 описаны в некоторых документах, таких как WO2020261114, WO2020092667, US9163042, WO2014120808, WO2014120815, WO2018213426, WO2019014352, WO2015006280 и US7928107. В этих документах раскрыты соединения, имеющие различные структуры согласно настоящему изобретению.

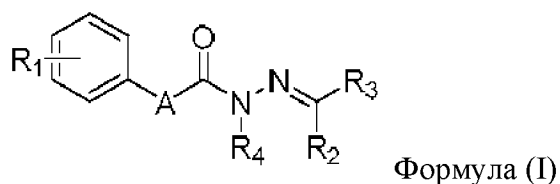
[0013] Тем не менее, существуют патентные документы, в которых описаны двойные ингибиторы Nav 1.7 и 1.8, в том числе WO2018235851, US8629149, JP2017001991, в которых раскрыты, соответственно, пиридиламины, производные оксопиперазина и бензоксазолонны. Однако во всех этих документах раскрыты соединения, имеющие структуры и физико-химические характеристики, которые отличаются от настоящего изобретения.

[0014] В данном контексте имеет преимущество разработка новых альтернатив соединений, способных выступать в качестве ингибиторов Nav 1.7 и/или Nav 1.8, которые обладают адекватным фармакологическим действием и, предпочтительно, обеспечивают смягчение побочных эффектов. Таким образом, настоящее изобретение относится к N-ацилгидразоновым производным, которые обладают новизной и изобретательским уровнем, в качестве альтернативы и/или дополнения к лечению заболеваний, связанных с болью.

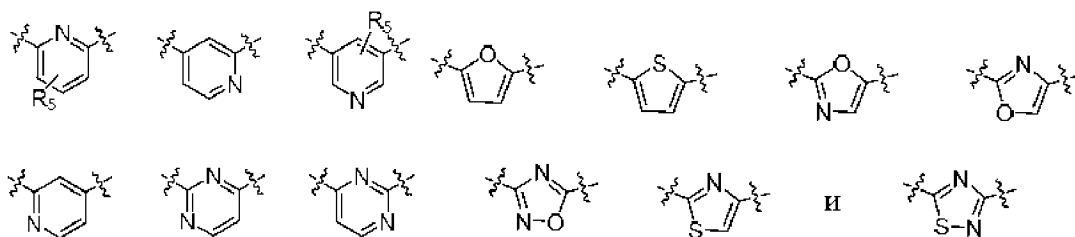
Краткое раскрытие настоящего изобретения

[0015] Настоящее изобретение раскрывает N-ацилгидразоновые соединения, обладающие ингибирующей активностью Nav 1.7 и/или 1.8 против патологий, связанных с болью, в дополнение к композициям, применениям, наборам, способам лечения и соответствующим способам получения.

[0016] Настоящее изобретение относится к одному или нескольким соединениям формулы (I):



или к его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату и изомеру, причем: A выбирается из группы, которую составляют



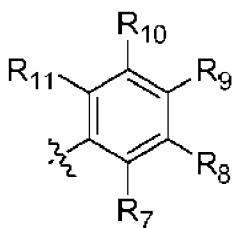
- R1 выбирается из группы, которую составляют водород, галоген, неразветвленный или разветвленный C1-6 алкокси, 2-морфолиноэтокси, C3-6 циклоалкилокси или C1-5 галогеналкилокси;

- R2 и R4 независимо выбираются из группы, которую составляют водород или разветвленный или неразветвленный C1-6 алкил;

- R3 выбирается из группы, которую составляют водород, гетероцикл или замещенный гетероцикл или R6;

- R5 выбирается из группы, которую составляют водород, галоген, трифторметил.

- R6 представляет собой



- R7, R8, R9, R10 и R11 независимо выбираются из группы, которую составляют водород, галоген, неразветвленный или разветвленный C1-6 алкокси.

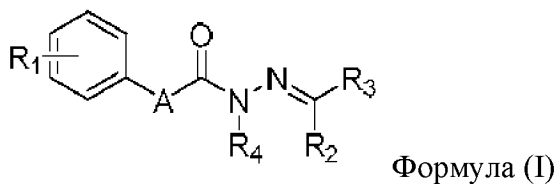
[0017] Кроме того, настоящее изобретение также относится к композициям, содержащим один или несколько соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам и изомерам; а также к одному или нескольким фармацевтически приемлемым вспомогательным веществам.

[0018] Кроме того, наборы согласно настоящему изобретению могут содержать такие композиции и устройства для их применения, которые могут представлять собой ампулы, шприцы и другие устройства. В качестве альтернативы, наборы согласно настоящему изобретению содержат более чем одно соединение формулы (I), находящиеся в составе одной или нескольких дозированных лекарственных форм, представляющих собой в том числе, без ограничения, таблетки, которые сопровождаются инструкциями для применения.

[0019] Настоящее изобретение дополнительно относится к способам лечения, предотвращения, смягчения, подавления и/или контроля заболеваний, связанных с невропатической болью. Кроме того, описано применение одного или нескольких соединений общей формулы (I) в целях изготовления лекарственного средства для лечения патологий, связанных с невропатической болью. Наконец, настоящее изобретение описывает способы получения одного или нескольких соединений общей формулы (I).

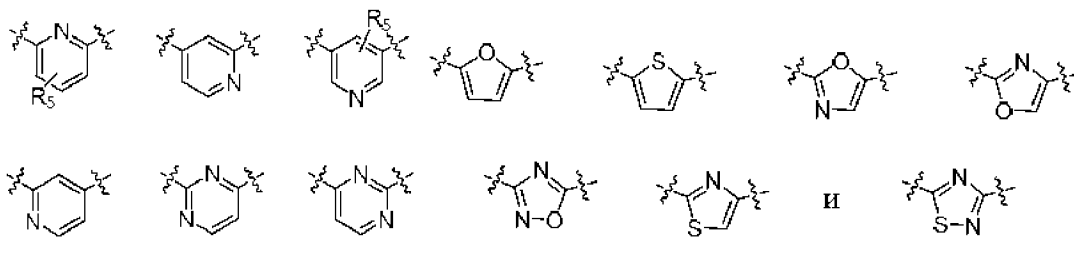
Подробное раскрытие настоящего изобретения

[0020] Согласно первому варианту осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват и изомер, причем:

A выбирается из группы, которую составляют



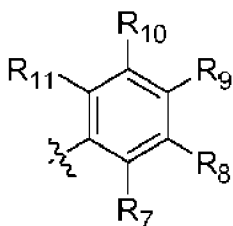
- R1 выбирается из группы, которую составляют водород, галоген, неразветвленный или разветвленный C1-6 алкокси, 2-морфолиноэтоксид, C3-6 циклоалкилокси или C1-5 галогеналкилокси;

- R2 и R4 независимо выбираются из группы, которую составляют водород или разветвленный или неразветвленный C1-6 алкил;

- R3 выбирается из группы, которую составляют водород, гетероцикл или замещенный гетероцикл или R6;

- R5 выбирается из группы, которую составляют водород, галоген, трифторметил.

- R6 представляет собой



- R7, R8, R9, R10 и R11 независимо выбираются из группы, которую составляют водород, галоген, неразветвленный или разветвленный C1-6 алкокси.

[0021] Согласно одному варианту осуществления A представляет собой










Согласно следующему предпочтительному варианту осуществления A представляет собой



Согласно следующему предпочтительному варианту осуществления A

представляет собой

Согласно следующему предпочтительному варианту

осуществления А представляет собой . Согласно следующему предпочтительному варианту осуществления А выбирается из ,  или . Согласно следующему предпочтительному варианту осуществления А выбирается из группы, которую составляют , , ,  или .

[0022] Согласно одному варианту осуществления R1 выбирается из группы, которую составляют водород, хлор, бром, фтор, метокси, этокси, изопропокси, пропокси, бутокси, 2-морфолиноэтокси, циклопропокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклобутилокси, или трифторметокси. Согласно предпочтительному варианту осуществления R1 выбирается из группы, которую составляют водород, хлор, метокси, этокси, изопропокси, пропокси, бутокси, 2-морфолиноэтокси, циклопентилокси, или трифторметокси. Согласно следующему предпочтительному варианту осуществления R1 выбирается из группы, которую составляют хлор, метокси, этокси, изопропокси или 2-морфолиноэтокси. Согласно следующему предпочтительному варианту осуществления R1 выбирается из группы, которую составляют хлор, метокси, этокси, изопропокси, пропокси, бутокси, трифторметокси или циклопентилокси. Согласно следующему предпочтительному варианту осуществления R1 представляет собой метокси.

[0023] Согласно одному варианту осуществления R2 и R4 независимо выбираются из группы, которую составляют водород, метил, этил, пропил или изопропил. Согласно предпочтительному варианту осуществления R2 и R4 независимо выбираются из водорода или метила. Согласно следующему предпочтительному варианту осуществления R2 и R4 каждый представляет собой водород. Согласно следующему предпочтительному варианту осуществления R4 выбирается из водорода или метила.

[0024] Согласно одному варианту осуществления R3 выбирается из группы, которую составляют водород, тиофен, фуран, 1Н-пиррол-2-ил, 1-метил-1Н-пиррол-2-ил, 1-этил-1Н-пиррол-2-ил, 1Н-имидазол-5-ил, 1Н-пиразол-5-ил, 2-оксазол, 2-тиазол, 5-оксазол, 5-тиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,3,4-тиадиазол, 3-изоксазол, 5-изоксазол, 3-изотиазол, 5-изотиазол, изоксазолпиридин-3-ил; пиридин-4-ил, пиридин-2-ил; 2-морфолинопиридин-3-ил, 4-((диметиламино)метил)тиофен-2-ил или R6. Согласно предпочтительному варианту осуществления R3 выбирается из группы, которую составляют водород, тиофен, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиридин-2-ил, 2-морфолинопиридин-3-ил, 4-((диметиламино)метил)тиофен-2-ил или R6. Согласно следующему предпочтительному варианту осуществления R3 выбирается из группы, которую составляют тиофен, 4-((диметиламино)метил)тиофен-2-ил, пиридинил, 2-морфолинопиридин-3-ил или R6.

Согласно следующему предпочтительному варианту осуществления R3 выбирается из группы, которую составляют тиофен, 2-морфолинопиридин-3-ил или R6. Согласно следующему предпочтительному варианту осуществления R3 представляет собой тиофен или R6. Согласно следующему предпочтительному варианту осуществления R3 представляет собой R6.

[0025] Согласно одному варианту осуществления R5 выбирается из группы, которую составляют водород, хлор, бром, фтор или трифторметил. Согласно предпочтительному варианту осуществления R5 выбирается из группы, которую составляют водород, фтор или трифторметил. Согласно следующему предпочтительному варианту осуществления R5 выбирается из водорода или фтора.

[0026] Согласно одному варианту осуществления R7, R8, R9, R10 и R11 независимо выбираются из группы, которую составляют водород, хлор, фтор, бром, метокси, этокси, пропокси или изопропокси.

[0027] Согласно предпочтительному варианту осуществления R7 выбирается из водорода, хлор, фтор или метокси. Согласно следующему предпочтительному варианту осуществления R7 представляет собой водород.

[0028] Согласно предпочтительному варианту осуществления R8 и R10 независимо выбираются из водорода или метокси.

[0029] Согласно предпочтительному варианту осуществления R9 представляет собой водород.

[0030] Согласно предпочтительному варианту осуществления R11 выбирается из группы, которую составляют водород, хлор или фтор. Согласно следующему предпочтительному варианту осуществления R11 представляет собой водород.

[0031] Согласно предпочтительному варианту осуществления одного или нескольких соединений формулы (I) выбирается из группы, которую составляют:

(E)-5-(4-хлорфенил)-N'-(тиофен-2-илметил)фуран-2-карбогидразид (соединение 1);

(E)-5-(4-хлорфенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)фуран-2-карбогидразид (соединение 2);

(E)-5-(4-этоксифенил)-N'-(тиофен-2-илметил)фуран-2-карбогидразид (соединение 3);

(E)-5-(4-этоксифенил)-N'-((2-морфолинопиридин-3-ил)метил)фуран-2-карбогидразид (соединение 4);

(E)-N'-((4-((диметиламино)метил)тиофен-2-ил)метил)-5-(4-этоксифенил)фуран-2-карбогидразид (соединение 5);

- (E)-5-(4-этоксифенил)-N'-(пиридин-3-илметил)фуран-2-карбогидразид (соединение 6);
- (E)-5-(4-изопропоксифенил)-N'-(тиофен-2-илметил)фуран-2-карбогидразид (соединение 7);
- (E)-N'-((4-((диметиламино)метил)тиофен-2-ил)метил)-5-(4-изопропоксифенил)фуран-2-карбогидразид (соединение 8);
- (E)-5-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N'-(тиофен-2-илметил)фуран-2-карбогидразид (соединение 9);
- (E)-6-(4-хлорфенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиколиногидразид (соединение 10);
- (E)-6-(4-хлорфенил)-N'-(тиофен-2-илметил)пиколиногидразид (соединение 11);
- (E)-6-(4-этоксифенил)-N'-(тиофен-2-илметил)пиколиногидразид (соединение 12);
- (E)-6-(4-изопропоксифенил)-N'-(тиофен-2-илметил)пиколиногидразид (соединение 13);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-метоксифенил)пиколиногидразид (соединение 14);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-пропоксифенил)пиколиногидразид (соединение 15);
- (E)-5-(4-хлорфенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)никотиногидразид (соединение 16);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-(трифторметокси)фенил)никотиногидразид (соединение 17);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-этоксифенил)никотиногидразид (соединение 18);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-изопропоксифенил)никотиногидразид (соединение 19);
- (E)-2-(4-хлорфенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)изоникотиногидразид (соединение 20);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-(трифторметокси)фенил)изоникотиногидразид (соединение 21);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-этоксифенил)изоникотиногидразид (соединение 22);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-изопропоксифенил)изоникотиногидразид (соединение 23);

- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-изопропоксифенил)пиколиногидразид
(соединение 24);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-метоксифенил)никотиногидразид
(соединение 25);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-пропоксифенил)никотиногидразид
(соединение 26);
- (E)-5-(4-бутоксифенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)никотиногидразид
(соединение 27);
- (E)-5-(4-(циклопентилокси)фенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)никотиногидразид
(соединение 28);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-метоксифенил)изоникотиногидразид
(соединение 29);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-пропоксифенил)изоникотиногидразид
(соединение 30);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-этоксифенил)пиколиногидразид
(соединение 31);
- (E)-6-(4-этоксифенил)-N'-(2-фторбензилиден)пиколиногидразид (соединение 32);
- (E)-N'-(2-хлорбензилиден)-6-(4-этоксифенил)пиколиногидразид (соединение 33);
- (E)-N'-(2,6-дихлорбензилиден)-6-(4-этоксифенил)пиколиногидразид (соединение
34);
- (E)-N'-(2-хлор-6-фторбензилиден)-6-(4-этоксифенил)пиколиногидразид
(соединение 35);
- (E)-6-(4-этоксифенил)-N'-(2-метоксибензилиден)пиколиногидразид (соединение
36);
- (E)-6-(4-этоксифенил)-N'-((2-морфолинопиридин-3-ил)метил)пиколиногидразид
(соединение 37);
- (E)-2-(4-бутоксифенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)изоникотиногидразид
(соединение 38);
- (E)-2-(4-(циклопентилокси)фенил)-N'-(3,5-
диметоксибензилиден)изоникотиногидразид (соединение 39);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиколиногидразид
(соединение 40);
- (E)-6-(4-бутоксифенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиколиногидразид
(соединение 41);

- (E)-4-(4-хлорфенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиколиногидразид (соединение 42);
- (E)-4-(4-хлорфенил)-N'-(тиофен-2-илметилен)пиколиногидразид (соединение 43);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-4-(4-этоксифенил)пиколиногидразид (соединение 44);
- (E)-4-(4-этоксифенил)-N'-(тиофен-2-илметилен)пиколиногидразид (соединение 45);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-4-(4-изопропоксифенил)пиколиногидразид (соединение 46);
- (E)-4-(4-изопропоксифенил)-N'-(тиофен-2-илметилен)пиколиногидразид (соединение 47);
- (E)-4-(4-(циклопентилокси)фенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиколиногидразид (соединение 48);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-4-(4-(трифторметокси)фенил)пиколиногидразид (соединение 49);
- (E)-4-(4-(циклопентилокси)фенил)-N'-(тиофен-2-илметилен)пиколиногидразид (соединение 50);
- (E)-N'-(тиофен-2-илметилен)-4-(4-(трифторметокси)фенил)пиколиногидразид (соединение 51);
- (E)-2-(4-хлорфенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиримидин-4-карбогидразид (соединение 52);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-этоксифенил)пиримидин-4-карбогидразид (соединение 53);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-изопропоксифенил)пиримидин-4-карбогидразид (соединение 54);
- (E)-2-(4-(циклопентилокси)фенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиримидин-4-карбогидразид (соединение 55);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-(трифторметокси)фенил)пиримидин-4-карбогидразид (соединение 56);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-метоксифенил)пиримидин-4-карбогидразид (соединение 57);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-пропоксифенил)пиримидин-4-карбогидразид (соединение 58);
- (E)-2-(4-бутоксифенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиримидин-4-карбогидразид (соединение 59);

- (E)-4-(4-хлорфенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиримидин-2-карбогидразид (соединение 60);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-4-(4-этоксифенил)пиримидин-2-карбогидразид (соединение 61);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-4-(4-изопропоксифенил)пиримидин-2-карбогидразид (соединение 62);
- (E)-4-(4-(циклопентилокси)фенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиримидин-2-карбогидразид (соединение 63);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-4-(4-(трифторметокси)фенил)пиримидин-2-карбогидразид (соединение 64);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-4-(4-метоксифенил)пиримидин-2-карбогидразид(соединение 65);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-4-(4-пропоксифенил)пиримидин-2-карбогидразид (соединение 66);
- (E)-4-(4-бутоксифенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиримидин-2-карбогидразид (соединение 67);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-этоксифенил)-4-фторпиколиногидразид (соединение 68);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-этоксифенил)-4-трифторметил)пиколиногидразид (соединение 69);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-этоксифенил)-4-фторникотиногидразид (соединение 70);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-метоксифенил)фуран-2-карбогидразид (соединение 71);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-метоксифенил)тиофен-2-карбогидразид (соединение 72);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-метоксифенил)оксазол-5-карбогидразид (соединение 73);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-метоксифенол)оксазол-4-карбогидразид (соединение 74);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-3-(4-метоксифенол)-1,2,4-оксадиазол-5-карбогидразид (соединение 75);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-метоксифенил)тиазол-4-карбогидразид (соединение 76);

(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-метоксифенил)-1,2,4-тиадиазол-3-карбогидразид (соединение 77);

(E)-5-(4-хлорфенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-N-метилфуран-2-карбогидразид (соединение 78);

(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-этоксифенил)-N-метилпиколиногидразид (соединение 79).

[0032] Согласно одному варианту осуществления одно или несколько соединений формулы (I) представляют собой селективные ингибиторы потенциалзависимых натриевых каналов Nav 1.7 и/или Nav 1.8. Согласно предпочтительному варианту одно или нескольких соединений формулы (I) представляют собой двойные ингибиторы потенциалзависимых натриевых каналов Nav 1.7 и Nav 1.8.

[0033] Согласно некоторым вариантам осуществления одного или нескольких соединений формулы (I) может быть основным по своей природе, и, соответственно, фармацевтически приемлемые соли могут быть получены в результате присоединения органических или неорганических кислот. Неограничительные примеры органических кислоты, которые могут быть использованы, представляют собой, среди прочих, фумаровая, малеиновая, бензойная и молочная кислоты. В числе неорганических кислот могут быть упомянуты, среди прочих, хлористоводородная кислота, фосфорная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота и азотная кислота.

[0034] Согласно некоторым вариантам осуществления одно или несколько соединений формулы (I) могут быть получены в форме кристаллов, которые могут необязательно присутствовать как фармацевтически приемлемые сольваты, в которые растворитель введен в стехиометрических пропорциях или не в кристаллическую решетку. Согласно следующим вариантам осуществления кристаллизационный растворитель представляет собой воду, и в результате этого получают фармацевтически приемлемые гидраты.

[0035] Наконец, согласно некоторым вариантам осуществления одно или нескольких соединений формулы (I) могут проявлять изомеризм более чем одного типа, в том числе, без ограничения, пространственный изомеризм, такой как геометрический и оптический изомеризм.

Определения

[0036] В целях ясности или разъяснения терминов, используемых в настоящем изобретении, представлены следующие определения, и ими не ограничивается объем настоящего изобретения.

[0037] Термин «неразветвленный или разветвленный C1-6 алкил» означает насыщенные неразветвленные или разветвленные углеводородные радикалы, такие как метил, этил, пропил, бутил, изопропил, трет-бутил, пентил, гексил, но без ограничения.

[0038] Термин «неразветвленный или разветвленный C1-6 алкокси» означает алкильные группы, связанные с кислородным радикалом, в том числе метокси, этокси, пропокси, буюкси, пентокси, гексокси, изопропокси, изобуюкси, трет-буюкси, но без ограничения.

[0039] Термин «C1-6 галогеналкилокси» означает алкоксильные группы, присоединенные к атому галогена, в том числе группы, такие как трифторметокси, дифторметокси, фторметокси, хлорметокси, дихлорметокси, трихлорметокси, 2,2,2-трифторэтокси, 2,2-дифторэтокси, 2-фторэтокси, 2-хлорэтокси, 2,2-дихлорэтокси, 2,2,2-трихлорэтокси, 3,3,3-трифторпропокси, 3,3-дифторпропокси, 3-фторпропокси, 3-хлорпропокси, 3,3-дихлорпропокси, 3,3,3-трихлорпропокси, 4,4,4-трифторбуюкси, 5,5,5-трифторпентокси, но без ограничения.

[0040] Термин «C3-6 циклоалкилокси» означает группы, такие как циклопропокси; циклопентилокси; циклогексилокси; циклобуюкси, но без ограничения.

[0041] Термин «гетероцикл» или «замещенный гетероцикл» означает группы, такие как тиофен, фуран, 1Н-пиррол-2-ил, 1-метил-1Н-пиррол-2-ил, 1-этил-1Н-пиррол-2-ил, 1Н-имидазол-5-ил, 1Н-пиразол-5-ил, 2-оксазол, 2-тиазол, 5-оксазол, 5-тиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,3,4-тиадиазол, 3-изоксазол, 5-изоксазол, 3-изотиазол, 5-изотиазол, изоксазолпиридин-3-ил; пиридин-4-ил, пиридин-2-ил; 2-морфолинопиридин-3-ил, 4-((диметиламино)метил)тиофен-2-ил, но без ограничения.

[0042] Согласно второму варианту осуществления настоящего изобретения предлагается композиция, содержащая терапевтически эффективное количество одного или нескольких соединений формулы (I) согласно настоящему изобретению или соответствующих фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов и изомеров; а также одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0043] В качестве фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества может рассматриваться любое вещество, которое не представляет собой активный фармацевтический ингредиент, которое было исследовано в отношении безопасности, и которое преднамеренно добавляется в дозированную лекарственную форму. Такие вспомогательные вещества выбираются в зависимости от представляющей интерес

фармацевтической дозированной лекарственной формы, ее пути введения, физико-химической совместимости с активным ингредиентом и влияния на эффективность.

[0044] Кроме того, вышеупомянутые вспомогательные вещества широко известны в технике и классифицируются в зависимости от своей функции, представляя собой среди прочих, но без ограничения, разбавители, связующие вещества, дезинтеграторы или разрыхлители, смазочные материалы, суспендирующие вещества, загустители, растворители, поверхностно-активные вещества, скользящие вещества, вещества, препятствующие слеживанию или растеканию, вещества для покрытия, пластификаторы, подсластители, изотонические вещества, красители и пигменты, консерванты, антиоксиданты, вещества для модификации или регулирования pH, комплексообразователи, хелатирующие вещества, ароматизаторы, вкусовые добавки, модификаторы вязкости, замутнители, усилители проницаемости.

[0045] Фармацевтические композиции могут быть введены через разнообразные пути, которые представляют собой в том числе, но без ограничения, пероральный, сублингвальный, назальный, парентеральный, инъекционный, внутримышечный, местный, чрескожный, глазной, ректальный.

[0046] Согласно третьему варианту осуществления настоящего изобретения предлагается применение одного или нескольких соединений формулы (I) или соответствующих фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов и изомеров в целях изготовления лекарственного средства для лечения невропатических патологий, связанных с болью.

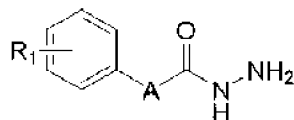
[0047] Согласно предпочтительному варианту осуществления вышеупомянутые патологии выбираются из группы, которую составляют периферическая невропатическая боль, невропатия, вызванная химиотерапией, комплексная регионарная боль, невропатия, связанная с вирусной инфекцией, вторичная по отношению к опухолевой инфильтрации невропатия, диабетическая невропатия, фантомная боль в конечностях, постгерпетическая невралгия, невралгия тройничного нерва и послеоперационная невралгия.

[0048] Согласно четвертому варианту осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения, предотвращения, смягчения, подавления и/или контроля невропатических патологий, связанных с болью, включающий введение эффективного количества одного или нескольких соединений формулы (I) или соответствующих фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов и изомеров. Согласно предпочтительному варианту осуществления способ предназначен для лечения, предотвращения, смягчения, подавления и/или контроля таких патологий, как

периферическая невропатическая боль, невропатия, вызванная химиотерапией, комплексная регионарная боль, невропатия, связанная с вирусной инфекцией, вторичная по отношению к опухолевой инфильтрации невропатия, диабетическая невропатия, фантомная боль в конечностях, постгерпетическая невралгия, невралгия тройничного нерва и послеоперационная невралгия. Согласно следующему предпочтительному варианту осуществления введение по меньшей мере одного соединения формулы (I) производится путем, выбранным из группы, которую составляют пероральный, сублингвальный, назальный, парентеральный, инъекционный, внутримышечный, местный, чрескожный, глазной и ректальный.

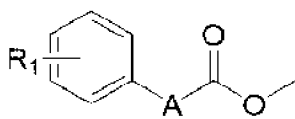
[0049] Согласно пятому варианту осуществления настоящего изобретения предлагаются способы получения одного или нескольких соединений формулы (I), включающие следующие стадии:

(a) получение промежуточного соединения формулы (III):



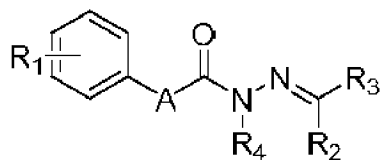
Формула (III)

в результате реакции гидразиолиза промежуточного соединения формулы (IV):



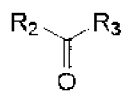
Формула (IV)

(b) получение соединения формулы (I), в котором R4 представляет собой водород;



Формула (I)

в результате конденсации промежуточных соединений формулы (II):



Формула (II)

и формулы (III), в присутствии или без присутствия катализатора и подходящего растворителя;

причем A, R1, R2, R3, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11 независимо выбираются из групп, которые описаны выше.

[0050] Согласно одному варианту осуществления способ дополнительно включает стадию (c) получения одного или нескольких соединений формулы (I), в которой R4 представляет собой неразветвленный или разветвленный C1-6 алкил, в результате реакции

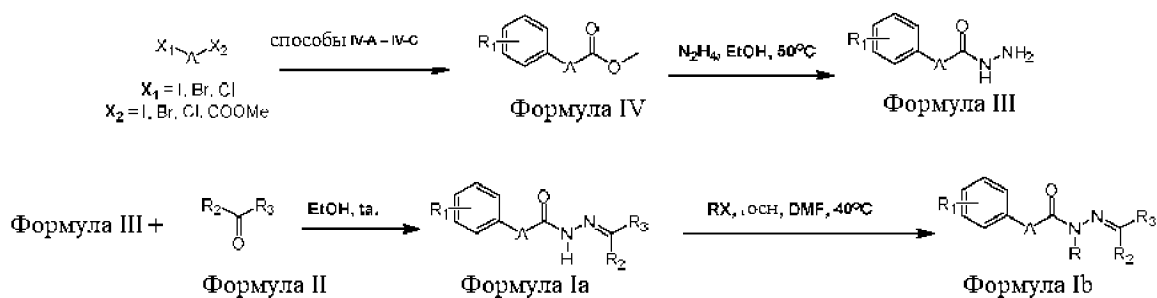
нуклеофильного замещения соединения, полученного на стадии (b), с неразветвленными или разветвленными C1-6 алкилгалогенидами в присутствии неорганического основания и полярных апротонных растворителей.

[0051] Согласно одному варианту осуществления способа на стадии (b) в качестве вышеупомянутого катализатора выбираются концентрированная хлористоводородная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, муравьиная кислота или их комбинации, и в качестве вышеупомянутого растворителя выбираются диметилформамид, спирты или их комбинации. Согласно следующему варианту осуществления на стадии (c) в качестве вышеупомянутого неорганического основания может быть выбран карбонат калия или гидрид натрия.

[0052] Одно или нескольких соединений формулы (I) согласно настоящему изобретению были получены путем синтеза, который описан в общей схеме 1. Однако специалист в данной области техники сможет легко понять, что дополнительные подробности и/или модификации проведения одной или нескольких стадий могут быть осуществлены без отклонения от способов, которые описаны в настоящем документе. Такие вариации могут представлять собой, без ограничения, комбинации растворителей и катализаторов, включая, среди прочих, стереоселективные процессы и защитные группы.

[0053] На следующей общей схеме 1 получение промежуточных соединений формулы (II), (III) и (IV) описано в дополнение к получению одного или нескольких соединений формулы (I), причем формула (Ia) соответствует соединениям, в которых R4 представляет собой водород, и формула (Ib) соответствует соединениям, в которых R4 представляет собой C1-6 алкильную группу (представленную как R на схеме), из указанных промежуточных соединений.

Общая схема 1



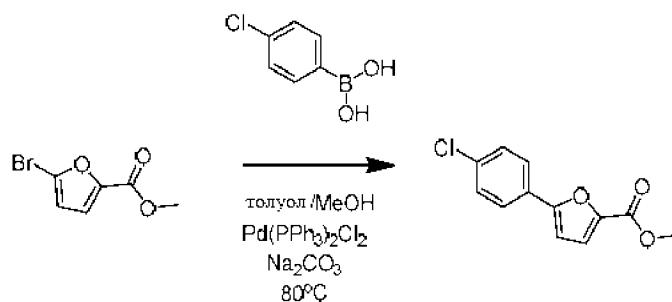
[0054] Как проиллюстрировано в общей схеме 1, соединения формулы (Ia) могут быть получены в результате реакций конденсации промежуточных соединений формулы (III) с промежуточными соединениями формулы (II) в условиях кислотного катализа или без него, где могут находить применение концентрированная хлористоводородная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота или муравьиная кислота в

подходящих растворителях, таких как диметилформамид или спирты, такие как метанол, этанол или пропанол. Соединения формулы (Ib) (где R = R4 представляет собой C1-6 алкильную группу) могут быть получены в результате дополнительной стадии с применением соединений формулы (Ia) путем реакций нуклеофильного замещения с соответствующими алкилгалогенидами в присутствии неорганического основания, такого как карбонат калия или гидрид натрия, и полярных апротонных растворителей. В свою очередь, промежуточные соединения формулы (III) могут быть получены в результате реакции гидразинолиза с применением соответствующих сложных эфиров (формула (IV)), полученных в соответствии со способами IV-A - IV-C. Промежуточные соединения формулы (II) могут представлять собой товарные продукты. Подробности указанных способов описаны ниже.

Получение соединений формулы (IV)

Способ IV-A

Промежуточные соединения IV-1 - IV-33 / IV-52 – IV-59



[0055] В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли 1 ммоль метил-5-бромфуран-2-карбоксилата, 1,5 ммоль 4-хлорфенилборной кислоты и 0,075 ммоль Pd(PPh₃)₂Cl₂. Затем добавляли 5 мл толуола и 5 мл метанола. Когда реагенты растворялись, добавляли 20 ммоль карбоната натрия в виде 2 М раствора в дистиллированной воде. После этого реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при температуре 80°C. После полного расходования исходного реагента (при наблюдении методом хроматографического перекрестного фракционирования) реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали. После этого полученное в результате масло растворяли в дистиллированной воде (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 25 мл). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением продукта, который очищали методом колоночной хроматографии (н-гексан/этилацетат: 100/0 → 60/40) (таблица 1).

[0056] Для соединений IV-17 - IV-28 в качестве растворителя использовали диоксан, используемый катализатор представлял собой Pd(PPh₃)₄, и температуру выдерживали на уровне 110°C в течение 12 часов (таблица 1).

[0057] Для соединений IV-29 - IV-33 в качестве растворителя использовали диоксан, и температуру выдерживали на уровне 110°C в течение 12 часов (таблица 1).

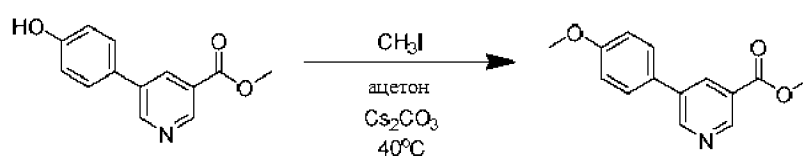
Таблица 1. Промежуточные соединения, полученные из соответствующих реагентов в соответствии со способом IV-A.

Промежуточное соединение	Структура	Промежуточное соединение	Структура
IV-1		IV-22	
IV-2		IV-23	
IV-3		IV-24	
IV-4		IV-25	
IV-5		IV-26	
IV-6		IV-27	
IV-7		IV-28	
IV-8		IV-29	
IV-9		IV-30	
IV-10		IV-31	

Промежуточное соединение	Структура	Промежуточное соединение	Структура
IV-11		IV-32	
IV-12		IV-33	
IV-13		IV-52	
IV-14		IV-53	
IV-15		IV-54	
IV-16		IV-55	
IV-17		IV-56	
IV-18		IV-57	
IV-19		IV-58	
IV-20		IV-59	
IV-21			

Способ IV-B

Промежуточные соединения IV-34 - IV-43



[0058] В колбу объемом добавляли 25 мл 1,3 ммоль метил-5-(4-гидроксифенил)никотината, 3 эквивалента карбоната цезия и 9 мл ацетона. После этого добавляли 2 эквивалента метилйодида в 1 мл ацетона. Реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при температуре 40°C. После полного расходования исходного реагента (при наблюдении методом хроматографического перекрестного фракционирования) реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 25 мл). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Очистку осуществляли методом колоночной хроматографии (н-гексан/этилацетат: 90/10 → 70/30) с получением представляющего интерес промежуточного соединения (таблица 2).

Таблица 2. Промежуточные соединения, полученные из соответствующих реагентов в соответствии со способом IV-B.

Промежуточное соединение	Структура
IV-34	
IV-35	
IV-36	
IV-37	
IV-38	
IV-39	
IV-40	

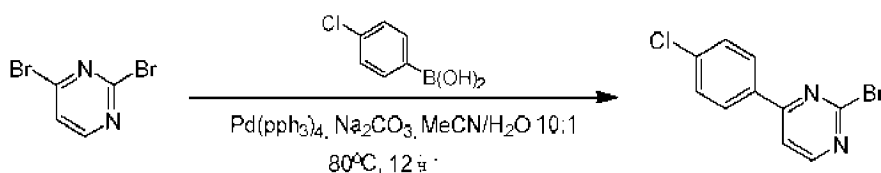
Промежуточное соединение	Структура
IV-41	
IV-42	
IV-43	

Способ IV-C

[0059] Для синтеза промежуточных соединений IV-44 - IV-51 (таблица 4) требуется синтез промежуточных соединений IV-44i - IV-51i, которые получают в результате двух стадий (IV-C-i и IV-C-ii), как описано ниже.

Стадия IV-C-i

Промежуточные соединения IV-44i - IV-51i



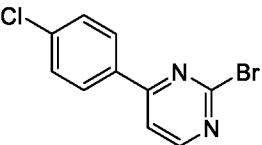
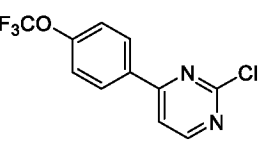
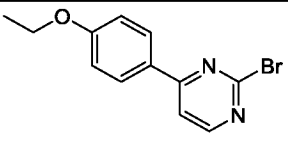
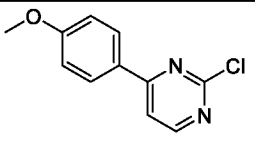
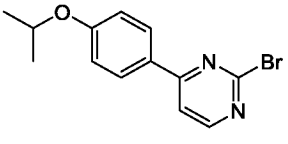
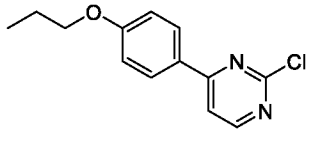
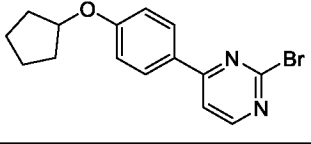
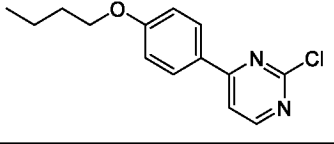
[0060] В круглодонную колбу добавляли 12,6 ммоль 2,4-дибромпиримидина, 12,8 ммоль 2,4-дибромпиримидина, 1,26 ммоль Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂, 25,2 ммоль карбоната натрия 20 мл ацетонитрила и 2 мл воды. После этого реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при температуре 80°C. После полного расходования исходного реагента (при наблюдении методом хроматографического перекрестного фракционирования) реакционную смесь разбавляли дистиллированной водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением продукта, который очищали методом колоночной хроматографии (н-гексан/этилацетат: 3/1 → 0/1) (таблица 3).

[0061] Для соединения IV-47i в качестве растворителя использовали смесь 10:1 диоксана и воды, и используемый катализатор представлял собой Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂.

[0062] Для соединений IV-48i - IV-51i в качестве исходного реагента использовали 2,4-дихлорпиримидин, и растворитель представлял собой смесь 10:1 диоксана и воды.

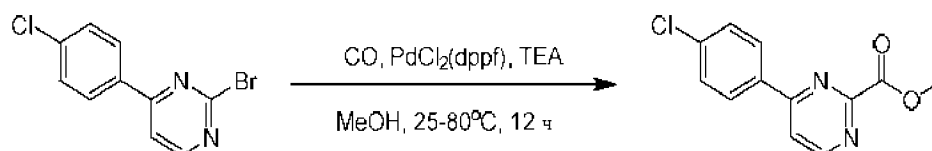
Кроме того, в качестве катализатора использовали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, и в качестве основания использовали карбонат калия.

Таблица 3. Промежуточные соединения, полученные из соответствующих реагентов в соответствии со стадией IV-C-i способа IV-C.

Промежуточное соединение	Структура	Промежуточное соединение	Структура
IV-44i		IV-48i	
IV-45i		IV-49i	
IV-46i		IV-50i	
IV-47i		IV-51i	

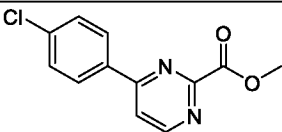
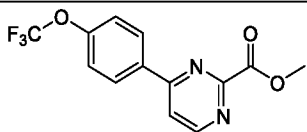
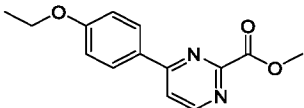
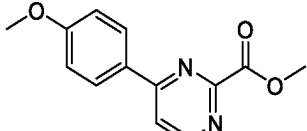
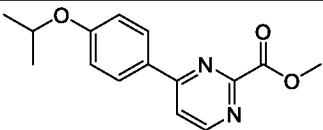
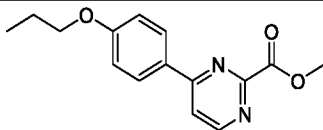
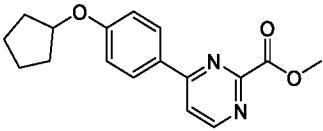
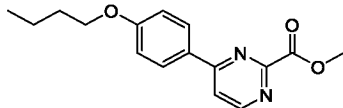
Стадия IV-C-ii

Промежуточные соединения IV-44 - IV-51



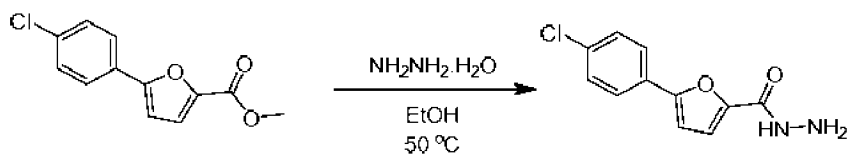
[0063] В круглодонную колбу, содержащую 7,4 ммоль 2-бром-4-(4-хлорфенил)пиримидина в 5 мл метанола, добавляли 14,8 ммоль триэаноламина и 371 мкмоль $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$. После этого реакционную смесь дегазировали, продували монооксидом углерода и выдерживали в его атмосфере (50 фунтов на квадратный дюйм) в состоянии перемешивания при температуре 80°C в течение 12 часов. После полного расходования исходного реагента (при наблюдении методом хроматографического перекрестного фракционирования) реакционную смесь концентрировали с получением продукта, который очищали методом колоночной хроматографии (н-гексан/этилацетат: 3/1 \rightarrow 0/1) (таблица 4).

Таблица 4. Промежуточные соединения, полученные из соответствующих реагентов в соответствии со стадией IV-C-i способа IV-C.

Промежуточное соединение	Структура	Промежуточное соединение	Структура
IV-44		IV-48	
IV-45		IV-49	
IV-46		IV-50	
IV-47		IV-51	

Получение соединений формулы (IV)

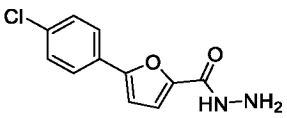
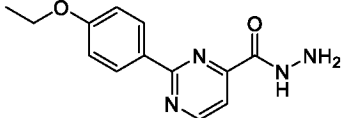
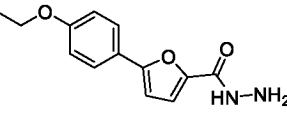
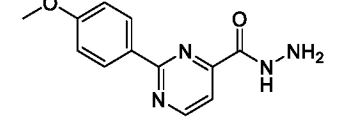
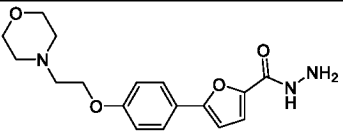
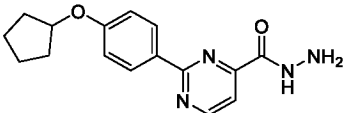
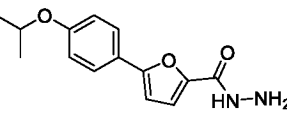
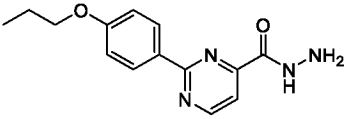
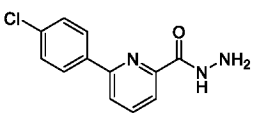
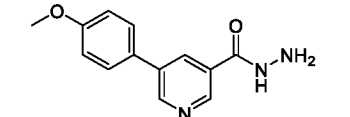
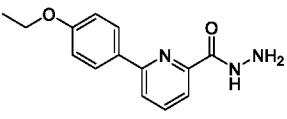
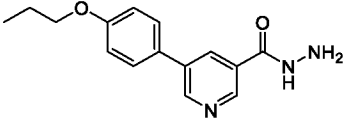
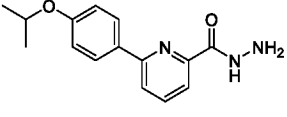
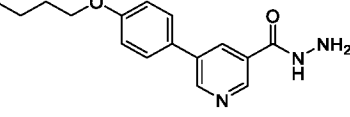
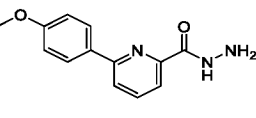
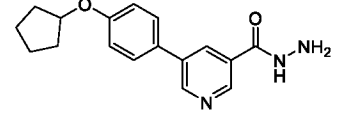
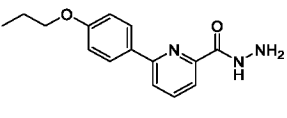
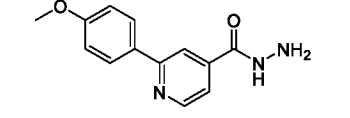
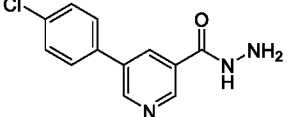
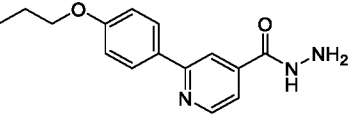
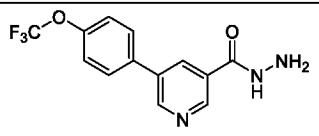
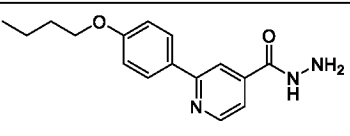
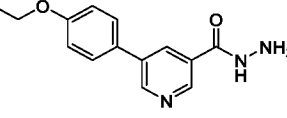
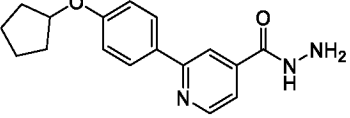
Промежуточные соединения III-1 - III-59



[0064] В колбу, содержащую 8,8 ммоль метил-5-(4-хлорфенил)фуран-2-карбоксилата (промежуточное соединение IV-1), растворенного в 15 мл этанола, добавляли 3 эквивалента гидразингидрата. После этого реакционную смесь подвергали нагреванию до температуры 50°C. Когда полное расходование исходного сложного эфира было обнаружено методом хроматографического перекрестного фракционирования, растворитель концентрировали до половины объема при пониженном давлении, и добавляли 25 мл холодной дистиллированной воды, приводя к осаждению твердого вещества, которое отфильтровывали и промывали, используя 25 мл холодной дистиллированной воды и 15 мл н-гексана, с получением представляющего интерес гидразида (таблица 5).

Таблица 5. Промежуточные соединения, полученные из соответствующих реагентов в соответствии со способом, описанным для получения соединений формулы (III).

Промежуточное соединение	Структура	Промежуточное соединение	Структура

Промежуточное соединение	Структура	Промежуточное соединение	Структура
III-1		III-30	
III-2		III-31	
III-3		III-32	
III-4		III-33	
III-5		III-34	
III-6		III-35	
III-7		III-36	
III-8		III-37	
III-9		III-38	
III-10		III-39	
III-11		III-40	
III-12		III-41	

Промежуточное соединение	Структура	Промежуточное соединение	Структура
III-13		III-42	
III-14		III-43	
III-15		III-44	
III-16		III-45	
III-17		III-46	
III-18		III-47	
III-19		III-48	
III-20		III-49	
III-21		III-50	
III-22		III-51	
III-23		III-52	
III-24		III-53	
III-25		III-54	

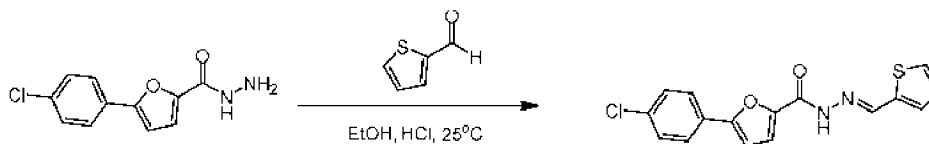
Промежуточное соединение	Структура	Промежуточное соединение	Структура
III-26		III-55	
III-27		III-56	
III-28		III-57	
III-29		III-58	
		III-59	

Примеры

[0065] Следующие примеры с подробным описанием служат для иллюстрации вариантов осуществления настоящего изобретения и при этом не имеют какого-либо характера в отношении ограничения соответствующего объема правовой защиты.

[0066] Одно или нескольких соединений общей формулы (I) согласно настоящему изобретению получали в результате конденсации промежуточных соединений формулы (III), причем они синтезированы согласно разнообразным способам, описанным выше, но без ограничения, с товарными альдегидами формулы (II) в соответствии с общей схемой 1.

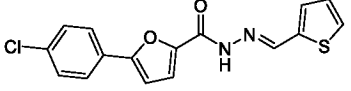
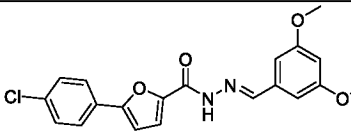
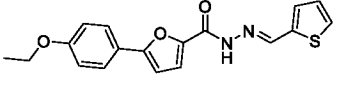
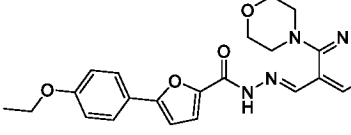
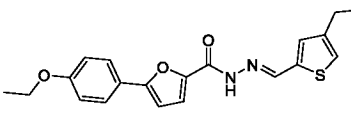
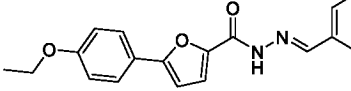
Пример 1. Получение соединений формулы (I)

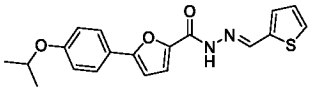
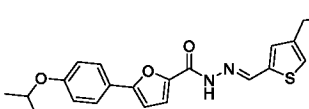
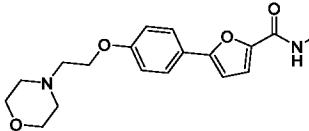
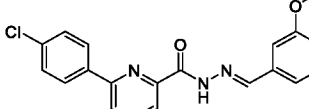
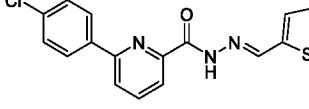
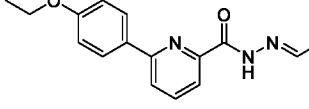
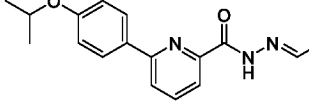


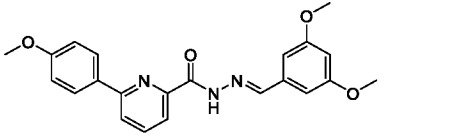
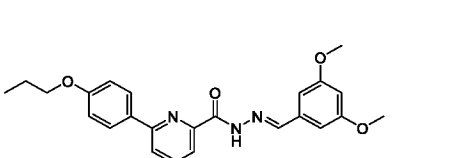
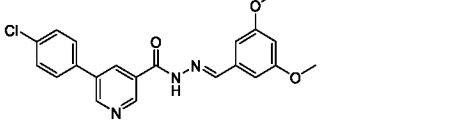
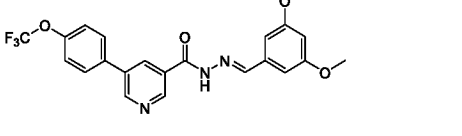
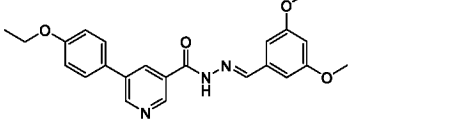
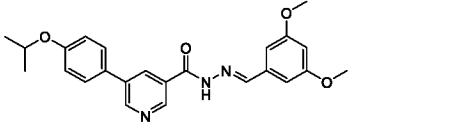
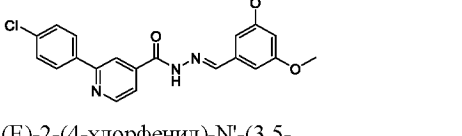
[0067] В колбу, содержащую 1 ммоль 5-(4-хлорфенил)фуран-2-карбогидразида (промежуточное соединение III-1), растворенного в 10 мл этанола, добавляли каталитическое количество концентрированной HCl. После этого добавляли 1,1 ммоль тиофен-2-карбальдегида, растворенного в 2 мл этанола. Реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания до полного расходования исходного материала, обнаруженного методом хроматографического перекрестного фракционирования. После

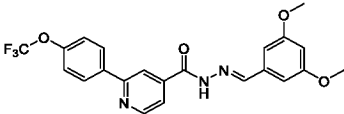
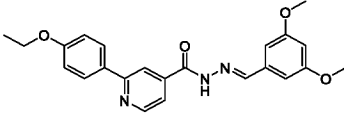
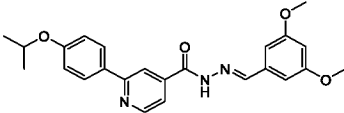
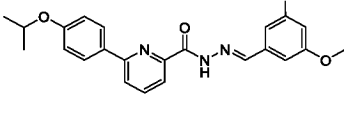
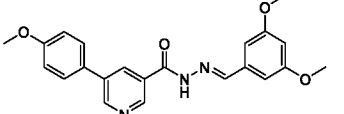
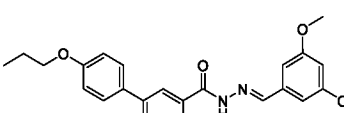
концентрирования реакционной смеси до половины объема при пониженном давлении добавляли 10 мл охлажденной льдом дистиллированной воды, выдерживая смесь в ванне со льдом. После фильтрования и промывания с использованием 15 мл ледяной воды и 15 мл гексана получали соединение 1 (таблица 6).

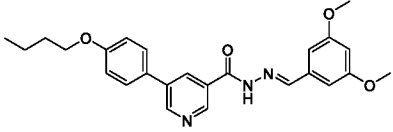
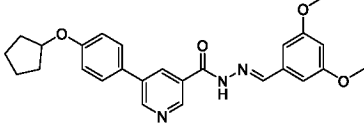
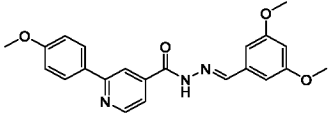
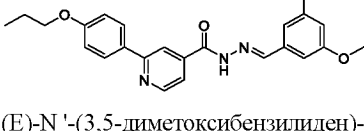
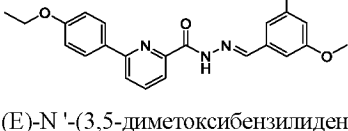
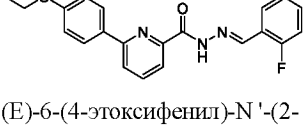
Таблица 6. Соединения, полученные из соответствующих реагентов в соответствии со способом, описанным для получения соединения 1.

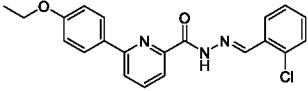
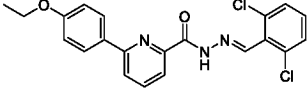
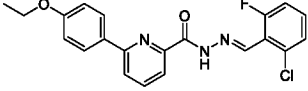
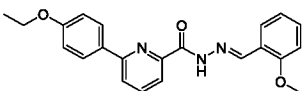
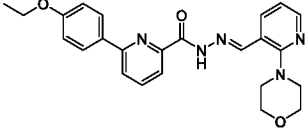
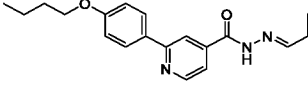
Номер соединения	Структура	ЯМР ¹ H / МС m/z [M+H] ⁺
1	 <p>(E)-5-(4-хлорфенил)-N'-(тиофен-2-илметил)фуран-2-карбогидразид (соединение 1)</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,79 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (t, 1H). [M+H] ⁺ : 331,7.
2	 <p>(E)-5-(4-хлорфенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)фуран-2-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,83 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 7,58 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,24 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 3,80 (s, 6H).
3	 <p>(E)-5-(4-этоксифенил)-N'-(тиофен-2-илметил)фуран-2-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,70 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,85 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 7,68 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,16 (dd, J = 5,0, 3,6 Гц, 1H), 7,06 – 7,01 (m, 3H), 4,11 – 4,07 (m, 1H), 1,35 (t, J = 5,0 Гц, 6H). [M+H] ⁺ : 341,5.
4	 <p>(E)-5-(4-этоксифенил)-N'-(2-морфолинопиридин-3-ил)метил)фуран-2-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,84 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,10 (dd, J = 7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 7,7, 4,7 Гц, 1H), 7,04 – 6,97 (m, 3H), 4,05 (q, J = 6,9 Гц, 2H), 3,77 (t, J = 4,5 Гц, 4H), 3,11 (t, J = 4,6 Гц, 4H), 1,31 (t, J = 6,9 Гц, 3H).
5	 <p>(E)-N'-((4-((диметиламино)метил)тиофен-2-ил)метил)-5-(4-этоксифенил)фуран-2-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 8,78 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,57 – 7,37 (m, 3H), 7,12 (dd, J = 15,6, 5,9 Гц, 3H), 4,19 (q, J = 6,9 Гц, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,45 (t, J = 6,9 Гц, 3H). [M+H] ⁺ : 398,4.
6	 <p>(E)-5-(4-этоксифенил)-N'-(пиридин-3-ил)метил)фуран-2-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,89 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,59 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,47 (dd, J = 7,9, 4,7 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,01

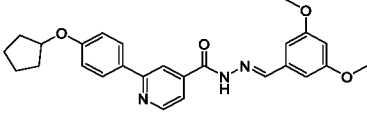
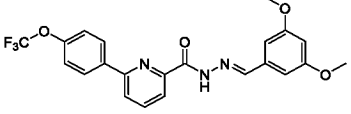
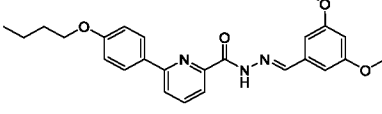
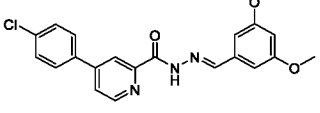
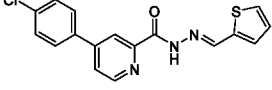
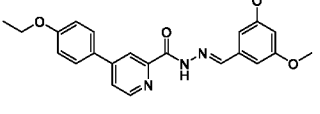
Номер соединения	Структура	ЯМР ¹ H / MS m/z [M+H] ⁺
	илметилен)фуран-2-карбогидразид	(d, J = 8,7 Гц, 3H), 4,06 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 1,31 (t, J = 7,0 Гц, 3H).
7	 <p>(E)-5-(4-изопропоксифенил)-N'-(тиофен-2-илметилен)фуран-2-карбогидразид</p>	500МГц, DMSO-d ₆ δ 11,70 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,85 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 7,68 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,16 (dd, J = 5,0, 3,6 Гц, 1H), 7,04 – 6,99 (m, 3H), 4,72 – 4,68 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,0 Гц, 6H). [M+H] ⁺ : 355,5.
8	 <p>(E)-N'-((4-((диметиламино)метил)тиофен-2-ил)метилен)-5-(4-изопропоксифенил)фуран-2-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,04 – 6,98 (m, 3H), 4,70 (sep, J = 6,1 Гц, 1H), 3,38 (s, 2H), 2,15 (s, 6H), 1,29 (d, J = 6,0 Гц, 6H). [M+H] ⁺ : 412,6.
9	 <p>(E)-5-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N'-(тиофен-2-илметилен)фуран-2-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,79 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,01 – 7,84 (m, 2H), 7,77 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,10 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,23 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,67 (t, J = 4,7 Гц, 4H), 2,79 (t, J = 5,6 Гц, 2H).
10	 <p>(E)-6-(4-хлорфенил)-N'-(3,5-диметоксibenзилден)пиколиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,95 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,39 (d, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,13 (t, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,81 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 396,7.
11	 <p>(E)-6-(4-хлорфенил)-N'-(тиофен-2-илметилен)пиколиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,92 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,40 (d, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,13 (t, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,17 (t, 1H). [M+H] ⁺ : 342,0.
12	 <p>(E)-6-(4-этоксифенил)-N'-(тиофен-2-илметилен)пиколиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,88 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,13 (d, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 4,10 (q, 2H), 1,36 (t, 3H). [M+H] ⁺ : 352,6.
13	 <p>(E)-6-(4-изопропоксифенил)-N'-(тиофен-2-илметилен)пиколиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,86 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,04 (d, 2H), 4,73 (m, 1H), 1,31 (d, 6H).

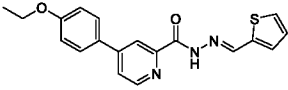
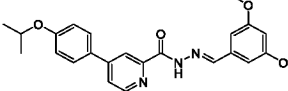
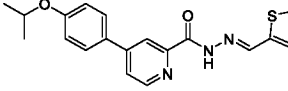
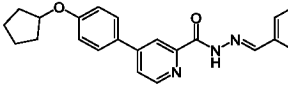
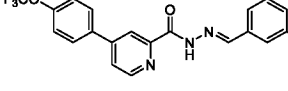
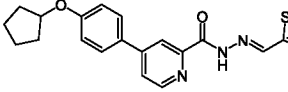
Номер соединения	Структура	ЯМР ¹ H / МС m/z [M+H] ⁺
14	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-метоксифенил)пиколиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,90 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 8,16 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8,06 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 6,92 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 6,60 (t, J = 2,3 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 392,5.
15	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-пропоксифенил)пиколиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,90 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 8,15 (dd, J = 7,9, 1,2 Гц, 1H), 8,06 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,99 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 6,92 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 6,60 (t, J = 2,3 Гц, 1H), 4,02 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,81 (s, 6H), 1,77 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,4 Гц, 3H). [M+H] ⁺ : 420,1.
16	 <p>(E)-5-(4-хлорфенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)никотиногидразид (соединение 16);</p>	500 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,09 (s, 1H), 9,10 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 9,04 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,62 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,91 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,80 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 396,0.
17	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-(трифторметокси)фенил)никотиногидразид</p>	500 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,01 (s, 1H); 9,11 (d, J = 1,6, 1H); 9,06 (d, J = 1,6, 1H); 8,52 (bs, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,97 (d, J = 8,4, 2H); 7,56 (d, J = 8,4, 2H); 6,91 (s, 2H); 6,60 (s, 1H); 3,80 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 446,6.
18	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-этоксифенил)никотиногидразид (соединение 18);</p>	500 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,01 (s, 1H); 9,04 (d, J = 1,6, 1H); 8,97 (d, J = 1,6, 1H); 8,44 (sl, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,77 (d, J = 8,4, 2H); 7,09 (d, J = 8,8, 2H); 6,90 (s, 2H); 6,60 (s, 1H); 4,10 (q, J = 6,8, 2H); 3,80 (s, 6H); 1,36 (t, J = 7,2, 3H). [M+H] ⁺ : 406,4.
19	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-изопропоксифенил)никотиногидразид</p>	500 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,06 (1H, s); 9,04 (1H, d, J = 1,6); 8,97 (1H, d, J = 1,6); 8,44 (1H, sl); 8,38 (1H, s); 7,75 (2H, d, J = 8,8); 7,08 (2H, d, J = 8,8); 6,90 (2H, sl); 6,60 (1H, s); 4,71 (1H, sep, J = 6); 3,80 (6H, s); 1,29 (6H, d, J = 6). [M+H] ⁺ : 420,5.
20	 <p>(E)-2-(4-хлорфенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)изоникотиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,14 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,82 – 7,77 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,91 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 6,61 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 3,80 (s, 6H).

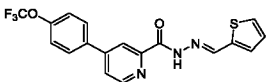
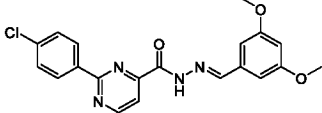
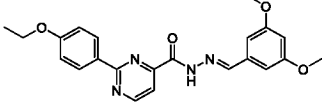
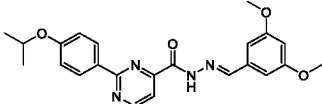
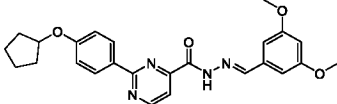
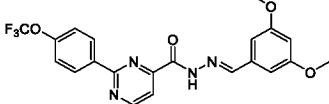
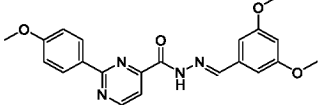
Номер соединения	Структура	ЯМР ¹ H / MS m/z [M+H] ⁺
		[M+H] ⁺ : 396,6.
21	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-(трифторметокси)фенил)изоникотиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,11 (s, 1H), 8,79 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,91 (d, J = 2,2 Гц, 2H), 6,61 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 4,71 (h, J = 6,0 Гц, 1H), 3,80 (s, 6H), 1,30 (d, J = 6,0 Гц, 6H). [M+H] ⁺ : 445,8.
22	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-этоксифенил)изоникотиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,11 (s, 1H), 8,80 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,91 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 6,61 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 4,11 (q, J = 6,9 Гц, 2H), 3,80 (s, 6H), 1,36 (t, J = 7,0 Гц, 3H). [M+H] ⁺ : 406,3.
23	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-изопропоксифенил)изоникотиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,11 (s, 1H), 8,79 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,91 (d, J = 2,2 Гц, 2H), 6,61 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 4,71 (h, J = 6,0 Гц, 1H), 3,80 (s, 6H), 1,30 (d, J = 6,0 Гц, 6H). [M+H] ⁺ : 420,0.
24	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-изопропоксифенил)пиколиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,91 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 8,16 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,06 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,92 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,81 (s, 6H), 1,31 (d, J = 6,0 Гц, 6H).
25	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-метоксифенил)никотиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,18 (s, 1H), 9,08 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,00 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,81 (H-11, d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,12 (H-12, d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,91 (d, J = 2,2 Гц, 2H), 6,60 (t, J = 2,3 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (H-29, s, 6H). [M+H] ⁺ : 392,5.
26	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-пропоксифенил)никотиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,10 (s, 1H), 9,05 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,97 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,46 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,10 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,91 (d, J = 2,2 Гц, 2H), 6,60 (t, J = 2,3 Гц, 1H), 4,00 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 3,80 (s, 6H), 1,76 (q, J = 6,9 Гц, 2H), 1,00 (t, J = 7,4 Гц, 3H). [M+H] ⁺ : 420,4.

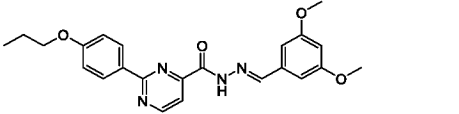
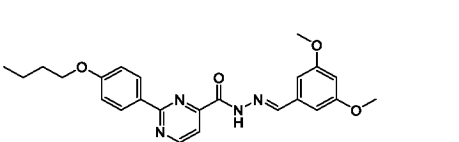
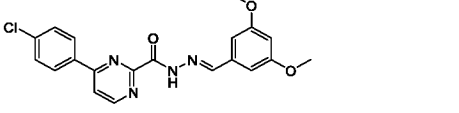
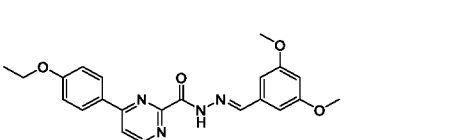
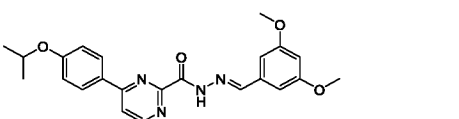
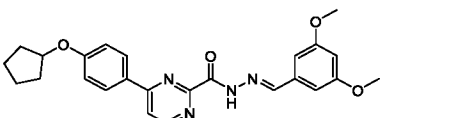
Номер соединения	Структура	ЯМР ¹ H / МС m/z [M+H] ⁺
27	 <p>(E)-5-(4-бутоксифенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)никотиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,13 (s, 1H), 9,06 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,98 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,49 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,10 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,91 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 6,60 (t, J = 2,2 Гц, 1H), 4,04 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 3,80 (s, 6H), 1,76 – 1,69 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Гц, 3H). [M+H] ⁺ : 434,2.
28	 <p>(E)-5-(4-(циклопентилокси)фенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)никотиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,07 (s, 1H), 9,04 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,96 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,44 (sl, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,06 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,91 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 6,60 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 4,89 - 4,92 (m, 1H), 3,80 (6H), 2,00 – 1,89 (m, 2H), 1,79 – 1,69 (m, 4H), 1,63 – 1,56 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 446,2.
29	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-метоксифенил)изоникотиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,10 (s, 1H), 8,80 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8 Гц, 2H), 7,69 (dd, J = 5,0, 1,5 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 8 Гц, 2H), 6,91 (перекрывающиеся сигналы, 2H), 6,61 (t, J = 2,3 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 392,0.
30	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-пропoxифенил)изоникотиногидразид (соединение 30);</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,10 (s, 1H), 8,79 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,68 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,91 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,00 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 3,80 (s, 6H), 1,77 (dt, J = 13,9, 7,0 Гц, 2H), 1,00 (t, J = 7,4 Гц, 3H). [M+H] ⁺ : 420,3.
31	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-этоксифенил)пиколиногидразид (соединение 31);</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,91 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 8,16 (dd, J = 8,0, 0,9 Гц, 1H), 8,06 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,99 (dd, J = 7,6, 0,9 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 6,92 (перекрывающиеся сигналы, 2H), 6,60 (t, J = 2,3 Гц, 1H), 4,12 (q, J = 6,9 Гц, 2H), 3,81 (s, 6H), 1,35 (s, 3H).
32	 <p>(E)-6-(4-этоксифенил)-N'-(2-фторбензилиден)пиколиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,09 (1H), 9,00 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 8,16 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,06 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,33 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 7,08 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 4,12 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 1,37 (t, J = 6,9 Гц, 3H). [M+H] ⁺ : 364,4.

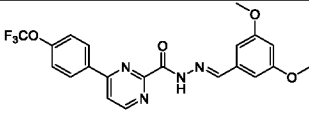
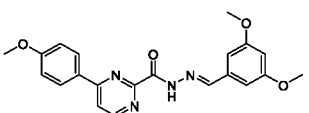
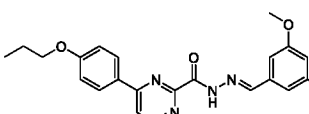
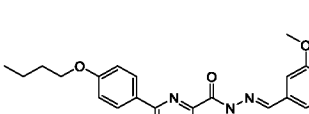
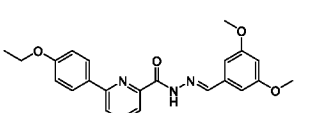
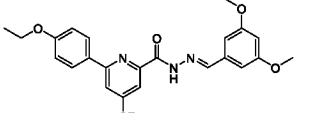
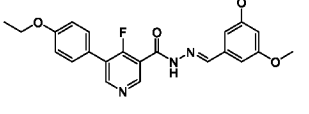
Номер соединения	Структура	ЯМР ¹ H / MS m/z [M+H] ⁺
33	 <p>(E)-N'-(2-хлорбензилиден)-6-(4-этоксифенил)пиколиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,23 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 8,13 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,09 – 8,00 (m, 2H), 7,99 (d, J = 5 Hz), 7,52 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 4,09 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 1,34 (t, J = 6,8 Гц, 3H). [M+H] ⁺ : 380,4.
34	 <p>(E)-N'-(2,6-дихлорбензилиден)-6-(4-этоксифенил)пиколиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,26 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 8,17 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,07 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,47 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 4,12 (q, J = Гц, 2H), 1,37 (t, J = 6,9 Гц, 3H). [M+H] ⁺ : 414,1.
35	 <p>(E)-N'-(2-хлор-6-фторбензилиден)-6-(4-этоксифенил)пиколиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,21 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 8,17 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,07 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 4,12 (q, J = 6,9 Гц, 2H), 1,37 (t, J = 7,0 Гц, 3H). [M+H] ⁺ : 398,0.
36	 <p>(E)-6-(4-этоксифенил)-N'-(2-метоксибензилиден)пиколиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,00 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 8,14 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,05 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,92 (dd, J = 7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,49 – 7,40 (dt, J = 12 Гц, 4 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,06 (dd, J = 14,8, 8,2 Гц, 3H), 4,12 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Гц, 3H). [M+H] ⁺ : 376,3.
37	 <p>(E)-6-(4-этоксифенил)-N'-((2-морфолинопиридин-3-ил)метилен)пиколиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,09 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 4,7, 1,9 Гц, 1H), 8,29 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 8,19 – 8,14 (m, перекрывающиеся сигналы, 2H), 8,06 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 7,13 (dd, J = 7,6, 4,8 Гц, 1H), 7,08 (d, J 8,8 Гц, 2H), 4,12 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 3,85 – 3,76 (m, 4H), 3,22 – 3,14 (m, 4H), 1,37 (t, J = 7,0 Гц, 3H). [M+H] ⁺ : 431,9.
38	 <p>(E)-2-(4-бутоксифенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)изоникотиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,10 (s, 1H), 8,79 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 7,68 (dd, J = 5,0, 1,5 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 6,91 (перекрывающиеся сигналы, 2H), 6,61 (t, J = 2,3 Гц, 1H), 4,05 (t, J = 6,5 Гц, 2H),

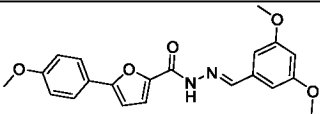
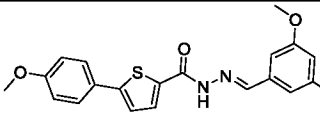
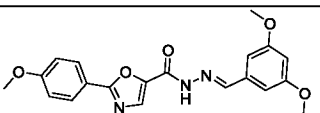
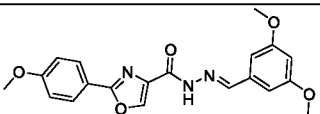
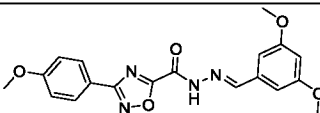
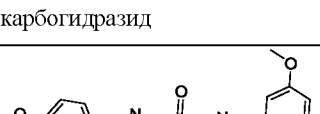
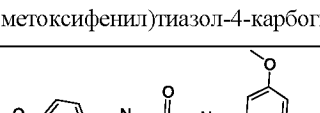
Номер соединения	Структура	ЯМР ¹ H / МС m/z [M+H] ⁺
		3,81 (s, 6H), 1,73 (dt, J = 14,3, 6,5 Гц, 2H), 1,47 (dt, J = 14,9, 7,4 Гц, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Гц, 3H). [M+H] ⁺ : 434,2.
39	 <p>(E)-2-(4-(циклопентилокси)фенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)изоникотиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,10 (s, 1H), 8,79 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,68 (dd, J = 5,0, 1,3 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,91 (перекрывающиеся сигналы, 2H), 6,61 (t, J = 2,2 Гц, 1H), 4,91 (s, 1H), 3,81 (s, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,61 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 445,7.
40	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиколиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,95 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,49 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 8,27 (dd, J = 7,9, 1,0 Гц, 1H), 8,16 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 8,10 (dd, J = 7,7, 1,0 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,92 (перекрывающиеся сигналы, 2H), 6,60 (t, J = 2,3 Гц, 1H), 3,81 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 445,7.
41	 <p>(E)-6-(4-бутоксифенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиколиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,90 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 8,14 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,05 (H-3, t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 6,92 (перекрывающиеся сигналы, 2H), 6,60 (t, J = 2,3 Гц, 1H), 4,05 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 3,79 (s, 6H), 1,73 (dt, J = 14,3, 6,5 Гц, 2H), 1,46 (h, J = 7,4 Гц, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Гц, 3H). [M+H] ⁺ : 434,3.
42	 <p>(E)-2-(4-хлорфенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)изоникотиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,19 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 1,8, 5,1 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,62 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,85 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 6,58 (s, 1H), 3,79 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 396,1.
43	 <p>(E)-6-(4-хлорфенил)-N'-(тиофен-2-илметил)пиколиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,20 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 1,7, 5,0 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,68 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,42 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,19 - 7,08 (m, 1H). [M+H] ⁺ : 342,0.
44	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-этоксифенил)пиколиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,18 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,32 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (dd, J = 1,9, 5,2 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,11 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,87 (d, J = 2,2 Гц, 2H), 6,60 (t, J = 2,3 Гц,

Номер соединения	Структура	ЯМР ¹ H / МС m/z [M+H] ⁺
		1H), 4,12 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 3,81 (s, 6H), 1,37 (t, J = 7,0 Гц, 3H). [M+H] ⁺ : 406,1.
45	 <p>(E)-6-(4-этоксифенил)-N'-(тиофен-2-илметил)пиколиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,18 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,94 (dd, J = 2,0, 5,1 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,69 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,21 - 7,06 (m, 3H), 4,11 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 1,36 (t, J = 7,0 Гц, 3H). [M+H] ⁺ : 352,0.
46	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-изопропоксифенил)пиколиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 2,19 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 1,8, 5,3 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,09 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,86 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 6,60 - 6,58 (m, 1H), 4,73 (td, J = 6,0, 12,1 Гц, 1H), 3,81 (s, 6H), 1,31 (d, J = 6,0 Гц, 6H). [M+H] ⁺ : 420,1.
47	 <p>(E)-4-(4-изопропоксифенил)-N'-(тиофен-2-илметил)пиколиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,20 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,94 (dd, J = 1,9, 5,2 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,70 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,16 (dd, J = 3,7, 4,9 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 4,79 - 4,66 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,0 Гц, 6H). [M+H] ⁺ : 366,1.
48	 <p>(E)-4-(4-(циклопентилокси)фенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиколиногидразид</p>	400 МГц, CDCl ₃ δ 11,09 - 11,01 (m, 1H), 8,61 - 8,49 (m, 2H), 8,31 - 8,22 (m, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 3H), 6,98 (s, 4H), 6,57 - 6,48 (m, 1H), 4,87 - 4,80 (m, 1H), 3,85 (s, 6H), 2,02 - 1,75 (m, 6H), 1,72 - 1,61 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 446,1.
49	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиколиногидразид</p>	400 МГц, CDCl ₃ δ 10,95 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,46 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,61 (dd, J = 1,9, 5,1 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,91 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 6,46 (t, J = 2,3 Гц, 1H), 3,78 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 446,1.
50	 <p>(E)-4-(4-(циклопентилокси)фенил)-N'-(тиофен-2-илметил)пиколиногидразид</p>	400 МГц, CDCl ₃ δ 11,02 - 10,94 (m, 1H), 8,76 - 8,69 (m, 1H), 8,57 - 8,53 (m, 1H), 8,50 - 8,47 (m, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 3H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,38 - 7,35 (m, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 1H), 7,02 - 6,96 (m, 2H), 4,88 - 4,79 (m, 1H), 2,02 - 1,76 (m, 6H), 1,72 - 1,61 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 392,1.

Номер соединения	Структура	ЯМР ¹ H / МС m/z [M+H] ⁺
51	 <p>(E)-N'-(4-(трифторметокси)фенил)пиколиногидразид</p>	400 МГц, CDCl ₃ δ 10,88 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,43 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,59 (dd, J = 1,8, 5,0 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 3,7, 5,0 Гц, 1H). [M+H] ⁺ : 392,1.
52	 <p>(E)-2-(4-хлорфенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиримидин-4-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 3,74 - 3,85 (m, 6 H) 6,61 (t, J = 2,20 Гц, 1 H) 6,92 (d, J = 2,21 Гц, 2 H) 7,64 (d, J = 8,60 Гц, 2 H) 8,00 (d, J = 4,85 Гц, 1 H) 8,63 - 8,73 (m, 3 H) 9,18 (d, J = 4,85 Гц, 1 H) 12,20 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 397,2.
53	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-этоксифенил)пиримидин-4-карбогидразид</p>	400 МГц, CDCl ₃ δ 10,92 (s, 1H), 9,02 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,44 - 8,39 (m, 3H), 8,00 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,05 - 6,98 (m, 4H), 6,55 (s, 1H), 4,14 (q, J = 6,7 Гц, 2H), 3,85 (s, 6H), 1,47 (t, J = 6,8 Гц, 3H). [M+H] ⁺ : 407,1.
54	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-изопропоксифенил)пиримидин-4-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,14 (s, 1H), 12,18 - 12,10 (m, 1H), 9,11 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,61 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,90 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 6,94 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,84 - 4,73 (m, 1H), 3,82 (s, 6H), 1,33 (d, J = 6,0 Гц, 6H). [M+H] ⁺ : 421,1.
55	 <p>(E)-2-(4-(циклопентилокси)фенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиримидин-4-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,14 (s, 1H), 9,11 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,61 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,90 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,94 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,01 - 4,91 (m, 1H), 3,82 (s, 6H), 1,99 (br t, J = 5,6 Гц, 2H), 1,81 - 1,68 (m, 4H), 1,62 (br s, 2H). [M+H] ⁺ : 447,1.
56	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-(трифторметокси)фенил)пиримидин-4-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,21 (s, 1H), 9,22 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,80 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,94 (d, J = 2,2 Гц, 2H), 6,63 (t, J = 2,3 Гц, 1H), 3,82 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 447,1.
57	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-метоксифенил)пиримидин-4-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 10,97 - 10,86 (m, 1H), 9,06 - 8,95 (m, 1H), 8,47 - 8,37 (m, 3H), 8,04 - 7,94 (m, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 7,00 - 6,96 (m, 2H), 6,59 - 6,49 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,87 - 3,82 (m, 6H). [M+H] ⁺ : 393,6.

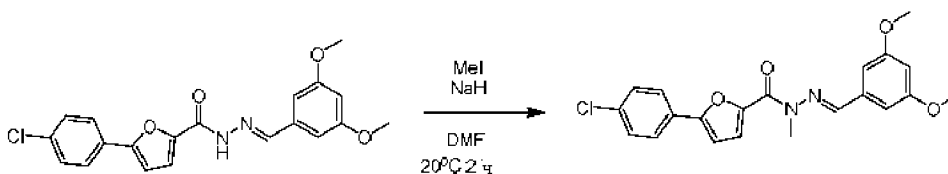
Номер соединения	Структура	ЯМР ¹ H / MS m/z [M+H] ⁺
58	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-изопропоксифенил)пиримидин-4-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 10,95 (s, 1H), 9,04 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,48 - 8,41 (m, 3H), 8,03 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,09 - 6,99 (m, 4H), 6,58 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 4,05 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 3,88 (s, 6H), 1,89 (sxt, J = 7,1 Гц, 2H), 1,11 (t, J = 7,5 Гц, 3H). [M+H] ⁺ : 421,1.
59	 <p>(E)-2-(4-бутоксифенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиримидин-4-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,14 (s, 1H), 9,12 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,65 - 8,59 (m, J = 8,9 Гц, 2H), 7,91 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,14 - 7,07 (m, J = 8,9 Гц, 2H), 6,94 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 6,63 (t, J = 2,3 Гц, 1H), 4,10 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 3,82 (s, 6H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,48 (sxt, J = 7,5 Гц, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Гц, 3H). [M+H] ⁺ : 435,1.
60	 <p>(E)-4-(4-хлорфенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиримидин-2-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,90 (s, 1H), 9,03 (br d, J = 4,6 Гц, 1H), 8,58 (br s, 1H), 8,36 (br d, J = 7,9 Гц, 2H), 8,21 (br d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,63 (br d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,90 (br s, 2H), 6,58 (br s, 1H), 3,81 (br s, 6H). [M+H] ⁺ : 397,1.
61	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-4-(4-этоксифенил)пиримидин-2-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,88 (br s, 1H), 8,91 (br d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,57 (br s, 1H), 8,30 (br d, J = 8,2 Гц, 2H), 8,11 (br d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,10 (br d, J = 7,9 Гц, 2H), 6,90 (br s, 2H), 6,58 (br s, 1H), 4,16 (br d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,81 (br s, 6H), 1,37 (br t, J = 6,5 Гц, 3H). [M+H] ⁺ : 407,1.
62	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-4-(4-изопропоксифенил)пиримидин-2-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,85 (s, 1H), 8,91 (br d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,57 (br s, 1H), 8,28 (br d, J = 7,7 Гц, 2H), 8,09 (br d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,08 (br d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,90 (br s, 2H), 6,58 (br s, 1H), 4,74 (td, J = 6,0, 11,8 Гц, 1H), 3,81 (br s, 6H), 1,32 (d, J = 6,0 Гц, 6H). [M+H] ⁺ : 421,2.
63	 <p>(E)-4-(4-(циклопентилокси)фенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиримидин-2-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,15 (s, 1H), 8,96 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 8,19 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 6,91 (d, J = 2,2 Гц, 2H), 6,61 (t, J = 2,3 Гц, 1H), 4,97 (br t, J = 5,9 Гц, 1H), 3,82 (s, 6H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,79 - 1,69 (m, 4H), 1,67 - 1,57 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 447,1.

Номер соединения	Структура	ЯМР ¹ H / МС m/z [M+H] ⁺
64	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-4-(4-(трифторметокси)фенил)пиримидин-2-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,94 (s, 1H), 9,07 (br d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,60 (br s, 1H), 8,49 (br d, J = 7,1 Гц, 2H), 8,26 (br d, J = 3,8 Гц, 1H), 7,57 (br d, J = 8,2 Гц, 2H), 6,93 (br s, 2H), 6,61 (br s, 1H), 3,83 (br s, 6H). [M+H] ⁺ : 447,1.
65	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-4-(4-метоксифенил)пиримидин-2-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,86 (br s, 1H), 8,92 (br d, J = 4,6 Гц, 1H), 8,57 (br s, 1H), 8,31 (br d, J = 7,1 Гц, 2H), 8,11 (br d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,12 (br d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,90 (br s, 2H), 6,58 (br s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (br s, 6H). [M+H] ⁺ : 393,1.
66	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-4-(4-пропоксифенил)пиримидин-2-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,87 (s, 1H), 8,94 (br d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,60 (br s, 1H), 8,32 (br d, J = 7,8 Гц, 2H), 8,12 (br d, J = 4,5 Гц, 1H), 7,13 (br d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,93 (br s, 2H), 6,61 (br s, 1H), 4,08 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 3,83 (br s, 6H), 1,80 (sxt, J = 7,1 Гц, 2H), 1,03 (t, J = 7,4 Гц, 3H). [M+H] ⁺ : 421,1.
67	 <p>(E)-4-(4-бутоксифенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиримидин-2-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,85 (s, 1H), 8,91 (br d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,57 (br s, 1H), 8,29 (br d, J = 7,5 Гц, 2H), 8,09 (br d, J = 4,0 Гц, 1H), 7,10 (br d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,90 (br s, 2H), 6,58 (br s, 1H), 4,10 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,81 (br s, 6H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 1,47 (sxt, J = 7,3 Гц, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Гц, 3H). [M+H] ⁺ : 435,2.
68	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-этоксифенил)-4-фторпиколиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,96 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 8,13 (dd, J = 2,1, 10,6 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 2,1, 8,8 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 6,62 (t, J = 2,2 Гц, 1H), 4,14 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 3,82 (s, 6H), 1,38 (t, J = 6,9 Гц, 3H). [M+H] ⁺ : 424,0.
69	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-этоксифенил)пиколиногидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,05 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,51 - 8,40 (m, 3H), 8,13 (s, 1H), 7,08 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,91 (d, J=2,2 Гц, 2H), 6,59 (t, J=2,2 Гц, 1H), 4,13 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,79 (s, 6H), 1,36 (t, J=7,0 Гц, 3H). [M+H] ⁺ : 474,1.
70	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-этоксифенил)пиколиногидразид</p>	

Номер соединения	Структура	ЯМР ¹ H / МС m/z [M+H] ⁺
	этоксифенил)-4-фторникотиногидразид	
71	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-метоксифенил)фуран-2-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,77 (s, 1H), 8,44 (br s, 1H), 7,89 (br d, J = 6,7 Гц, 2H), 7,37 (br s, 1H), 7,12 - 7,00 (m, 3H), 6,89 (d, J = 1,8 Гц, 2H), 6,59 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 3,82 - 3,80 (m, 1H), 3,91 - 3,74 (m, 8H). [M+H] ⁺ : 381,1.
72	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-метоксифенил)тиофен-2-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 11,90 (br s, 1H), 8,50 - 7,82 (m, 2H), 7,68 (br d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,49 (br s, 1H), 7,04 (br d, J = 8,6 Гц, 3H), 6,89 (br s, 1H), 6,58 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 3,82 (s, 9H). [M+H] ⁺ : 397,1.
73	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-метоксифенил)оксазол-5-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 12,10 - 11,88 (m, 1H), 8,45 - 7,99 (m, 4H), 7,16 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,89 (br s, 2H), 6,61 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 382,0.
74	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-метоксифенол)оксазол-4-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 9,93 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,94 (br d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,89 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 6,46 (s, 1H), 3,83 - 3,81 (m, 3H), 3,78 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 382,1.
75	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-3-(4-метоксифенол)-1,2,4-оксадиазол-5-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 10,13 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,03 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,96 (d, J = 2,2 Гц, 2H), 6,58 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 383,1.
76	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-метоксифенил)тиазол-4-карбогидразид</p>	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 10,45 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,01 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,98 (d, J = 1,7 Гц, 2H), 6,54 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 398,0.
77	 <p>(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-метоксифенил)-1,2,4-тиадиазол-3-карбогидразид</p>	

Пример 2. Получение соединений формулы (Ib)

Соединения 78-79



[0068] В колбу, содержащую 3,57 ммоль (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-метоксифенил)пиазин-2-карбогидраза, растворенного в 50 мл диметилформаида, добавляли 4,28 ммоль гидрида натрия (60% чистота) при температуре 0°C. Смесь нагревали при температуре 20°C в течение 2 часов. После этого добавляли 9,86 ммоль метилйодида. После этого реакционную смесь выдерживали в состоянии перемешивания при температуре 20°C в течение 2 часов. После полного расходования исходного реагента (при наблюдении методом хроматографического перекрестного фракционирования) реакционную смесь разбавляли водным раствором хлорида аммония. Продукт отфильтровывали и использовали без дополнительной очистки. Получали 232 мг (выход 90%) представляющего интерес соединения (таблица 7).

Таблица 7. Соединения, полученные из соответствующих реагентов в соответствии с описанным способом.

Номер соединения	Структура	ЯМР 1H / МС m/z [M+H] ⁺
78	 (E)-5-(4-хлорфенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-N-метилфуран-2-карбогидразид	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 8,06 (1H, s), 7,82 (2H, d), 7,54 (2H, d), 7,49 (1H, d), 7,24 (1H, d), 6,90 (2H, s), 6,56 (1H, s), 3,76 (6H, s), 3,47 (3H, s).
79	 (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-этоксифенил)-N-метилпиколиногидразид	400 МГц, DMSO-d ₆ δ 8,01 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,95 – 7,90 (m, 3H), 7,37 (dd, J = 5,5, 3,0 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 6,54 – 6,50 (m, перекрывающиеся сигналы, 2H), 6,40 (t, J = 2,2 Гц, 1H), 4,05 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,50 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,0 Гц, 3H). [M+H] ⁺ : 420,4.

Пример 3. Исследования в лабораторных условиях

[0069] Биологические исследования проводили на клетках яичника китайского хомячка (CHO), которые устойчиво экспрессируют натриевые каналы человека Nav 1.8 и Nav 1.7.

[0070] Экспериментальный протокол фиксации напряжения с использованием полной клеточной конфигурации был установлен на автоматизированной платформе ScreenPatch® 384P (SP384PE) от компании Nanion Technologies (Ливингстон, штат Нью-Джерси, США), а регистрация результатов была выполнена с помощью 384-луночного

чипа Nanion Patch Clamp (NPC) от компании Nanion Technologies (Ливингстон, Нью-Джерси, США).

[0071] Соединения формулы (I) разбавляли в восьми концентрациях во внеклеточном растворе, состоящем из физиологического раствора, забуференного HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота) (мМ): NaCl, 137; KCl, 4; CaCl₂, 3,8; MgCl₂, 1; HEPES, 10; глюкоза, 10; pH 7,4. Внеклеточный раствор содержит (мМ): CsCl, 50; CsF, 90; MgCl₂, 5; EGTA (этиленгликольтетрауксусная кислота), 5; HEPES, 10; pH 7,2. Продолжительность воздействия каждого соединения на клетки, экспрессирующие Nav 1.7 или Nav 1.8, составляла по меньшей мере пять минут, и анализы проводили при комнатной температуре.

[0072] Измерения натриевых токов Nav 1.8 и Nav 1.7 были получены с использованием протоколов напряжения, которые описаны ниже.

Протокол 1: было установлено удерживающее напряжение -90 мВ, за которым следовала стадия напряжения от 200 мВ до -120 мВ, за которой следовала стадия напряжения 10 мВ в течение 1 секунды для Nav 1.8 или 0 мВ для Nav 1.7, за которой следовала стадия -100 мВ в течение 20 мс, с последующей стадией 20 мс для 10 мВ для Nav 1.8 или 0 мВ для Nav 1.7 (TR1A) перед возвратом к удерживающему напряжению -90 мВ.

Протокол 2: было установлено удерживающее напряжение -100 мВ, за которым следовала стадия напряжения инактивации -40 мВ в течение 8 секунд, затем стадия -100 мВ в течение 20 мс, а затем стадия 20 мс для 10 мВ для Nav 1.8 или 0 мВ для Nav 1.7 (TR1A) перед возвратом к удерживающему напряжению -100 мВ.

[0073] Протоколы повторяли с частотой 0,1 Гц (протокол 1) или 0,05 Гц (протокол 2), а амплитуду тока определили количественно по фазовой диаграмме TR1A. Изменение пиковой амплитуды тока оценивали по формуле, описанной ниже, после воздействия на клетки, экспрессирующие каналы, при каждой концентрации различных соединений:

$$\%Block = (1 - (I_{TR1A,molecule} / I_{TR1A,basal}) \times 100\%,$$

где $I_{TR1A,basal}$ и $I_{TR1A,molecule}$ представляют собой пики входа токов натрия в TR1A до воздействия соединения и в присутствии соединения, соответственно.

[0074] Уменьшение пиковой амплитуды тока после воздействия на клетки соединениями использовали для вычисления процентной относительной блокировки каналов относительно положительного контроля в соответствии с приведенной ниже формулой:

$$\%Block' = 100\% - ((\%Block - \%CP) \times (100\% / (\%V - \%CP))),$$

где %V и %CP представляют собой средние значения текущего ингибирования носителем (DMSO) и положительным контролем, соответственно. Натриевые токи положительного контроля принимали за 100%.

$$\%Block' = (100\% / [1 + ([Test] / IC_{50})^N]),$$

где [Test] представляет собой концентрацию исследуемой молекулы, IC_{50} представляет собой концентрацию соединения, при которой генерируется полумаксимальное ингибирование, N представляет собой коэффициент Хилла, и %Block' представляет собой процентный ток ингибированных натриевых каналов (NAV 1.8 и Nav 1.7) при каждой концентрации исследуемой молекулы. Данные были получены методом нелинейной регрессии наименьших квадратов с использованием аппроксимации XL для Excel от компании Microsoft (Редмонд, штат Вашингтон, США).

[0075] Соединения были исследованы с осуществлением по меньшей мере одного анализа и получением значений IC_{50} . Для соединений, которые были исследованы с осуществлением двух или более анализов, приведенные результаты представляют собой средние значения IC_{50} .

Таблица 8. Значения IC_{50} для соединений 1-79 в каналах Nav 1.8 и Nav 1.7 по протоколу 1.

Номер соединения	IC_{50} (нМ) для Nav 1.8	IC_{50} (нМ) для Nav 1.7
1	>30000	>30000
2	>30000	>30000
3	>30000	>30000
4	Н. Д.	Н. Д.
5	Н. Д.	Н. Д.
6	Н. Д.	Н. Д.
7	> 6272	> 16667
8	Н. Д.	Н. Д.
9	Н. Д.	Н. Д.
10	1370	362
11	8580	11960
12	3210	1891
13	Н. Д.	Н. Д.
16	4245	4123
17	6825	7090
18	6825	7090

19	5899	5723
20	Н. Д.	Н. Д.
21	Н. Д.	Н. Д.
22	>10000	>10000
23	>10000	>10000
24	5899	5723
25	>10000	>10000
26	>10000	3502
27	>10000	>10000
28	>10000	>10000
29	>10000	>10000
30	>10000	>10000
32	1361	1045
33	>10000	>10000
34	>10000	>10000
35	>10000	>10000
36	8425	7059
37	>10000	8759
42	>10000	>10000
43	>10000	>10000
44	>10000	>10000
45	>10000	>10000
46	>10000	>10000
47	>10000	>10000
48	>10000	>10000
49	>10000	>10000
50	>10000	>10000
51	>10000	>10000
52	>10000	>10000
53	>10000	>10000
55	>10000	>10000
56	>10000	>10000
57	>10000	>10000
58	>10000	>10000

59	>10000	>10000
67	>10000	>10000
78	>30000	>30000
79	>10000	>10000

Н. Д. = Значение IC₅₀ не является доступным. Процентное ингибирование ниже 10% при концентрации 10 мкМ.

Таблица 9. Значения IC₅₀ для соединений из 14-77 в каналах Nav 1.8 и Nav 1.7 по протоколу 2.

Номер соединения	IC ₅₀ (нМ) для Nav 1.8	IC ₅₀ (нМ) для Nav 1.7
14	753,6	1317
15	297,1	272
31	224,4	443,5
38	>1000	>10000
39	>1000	>10000
41	>1000	1200
40	140	123
54	312,6	137,2
60	5044,1	5150
61	183,1	650,9
62	461,9	301,5
63	>1000	305,9
64	383,7	173,1
65	>1000	6441,3
66	>1000	569,2
68	636	>10000
69	>1000	>10000
71	>1000	>10000
72	>1000	>10000
73	>1000	>10000
74	>1000	>10000
75	>1000	>10000
76	>1000	>10000

[0076] На основании представленных результатов доказана ингибирующая активность Nav 1.7 и/или 1.8, применение которой может быть легко осуществлено

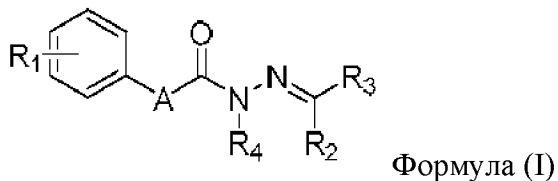
специалистами в данной области техники в фармацевтических композициях, которые могут содержать один или несколько из вышеупомянутых соединений формулы (I), а также в наборах, в качестве дополнения к применению в лечении связанных с болью патологий.

[0077] В частности, такие результаты показывают возможность применения соединений формулы (I) в изготовлении лекарственных средств для лечения таких состояний, как периферическая невропатическая боль, невропатия, вызванная химиотерапией, комплексная регионарная боль, невропатия, связанная с вирусной инфекцией, вторичная по отношению к опухолевой инфильтрации невропатия, диабетическая невропатия, фантомная боль конечностей, постгерпетическая невралгия, невралгия тройничного нерва и послеоперационная невралгия.

[0078] Следует понимать, что варианты осуществления, которые описаны выше, представляют собой просто иллюстрации, и что разнообразные соответствующие модификации могут быть произведены специалистом в данной области техники без выхода за пределы объема настоящего изобретения. Соответственно, настоящее изобретение не следует рассматривать как ограниченное примерными вариантами осуществления, которые описаны в настоящей заявке.

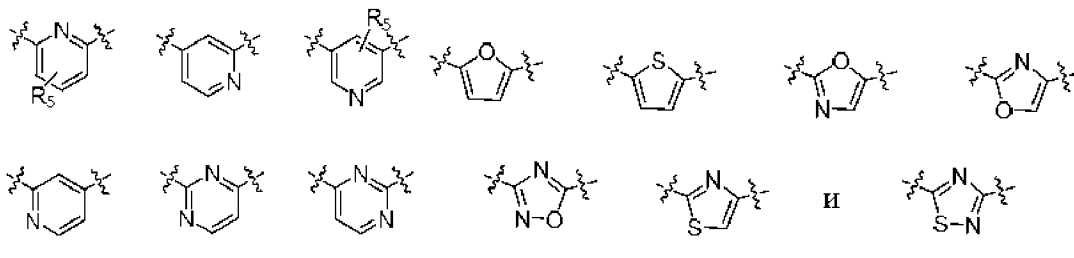
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, отличающееся тем, что оно имеет формулу (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват и изомер, причем:

A выбирается из группы, которую составляют



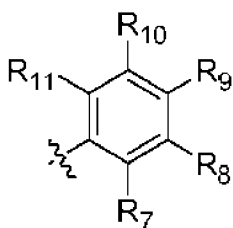
- R1 выбирается из группы, которую составляют водород, галоген, неразветвленный или разветвленный C1-6 алкокси, 2-морфолиноэтоксид, C3-6 циклоалкилокси или C1-5 галогеналкилокси;

- R2 и R4 независимо выбираются из группы, которую составляют водород или разветвленный или неразветвленный C1-6 алкил;

- R3 выбирается из группы, которую составляют водород, гетероцикл или замещенный гетероцикл или R6;

- R5 выбирается из группы, которую составляют водород, галоген, трифторметил.

- R6 представляет собой



- R7, R8, R9, R10 и R11 независимо выбираются из группы, которую составляют водород, галоген, неразветвленный или разветвленный C1-6 алкокси.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что

- R1 выбирается из группы, которую составляют водород, хлор, бром, фтор, метокси, этокси, изопропокси, пропокси, бутокси, 2-морфолиноэтоксид, циклопропокси; циклопентилокси, циклогексилокси, циклобутилокси или трифторметокси;

- R2 и R4 независимо выбираются из группы, которую составляют водород, метил, этил, пропил или изопропил;

- R3 выбирается из группы, которую составляют водород, тиофен, фуран, 1Н-пиррол-2-ил, 1-метил-1Н-пиррол-2-ил, 1-этил-1Н-пиррол-2-ил, 1Н-имидазол-5-ил, 1Н-пирозол-5-ил, 2-оксазол, 2-тиазол, 5-оксазол, 5-тиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,3,4-тиадиазол, 3-изоксазол, 5-изоксазол, 3-изотиазол, 5-изотиазол, изоксазолпиридин-3-ил; пиридин-4-ил, пиридин-2-ил; 2-морфолинопиридин-3-ил, 4-((диметиламино)метил)тиофен-2-ил или R6;

- R5 выбирается из группы, которую составляют водород, хлор, бром, фтор или трифторметил.

- R7, R8, R9, R10 и R11 независимо выбираются из группы, которую составляют водород, хлор, фтор, бром, метокси, этокси, пропокси или изопропокси.

3. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что:

- R1 выбирается из группы, которую составляют водород, хлор, бром, фтор, метокси, этокси, изопропокси, пропокси, бутокси, 2-морфолиноэтокси, циклопропокси; циклопентилокси, циклогексилокси, циклобутилокси или трифторметокси;

- R2 и R4 независимо выбираются из водорода или метила;

- R3 выбирается из группы, которую составляют водород, тиофен, пиридин-3-ил; пиридин-4-ил, пиридин-2-ил; 2-морфолинопиридин-3-ил, 4-((диметиламино)метил)тиофен-2-ил или R6;

- R5 выбирается из группы, которую составляют водород, хлор, бром, фтор или трифторметил.

- R7 выбирается из водород, хлор, фтор или метокси;

- R8 и R10 независимо выбираются из водорода или метокси;

- R9 представляет собой водород;

- R11 выбирается из группы, которую составляют водород, хлор или фтор.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что оно выбирается из группы, которую составляют:

(E)-5-(4-хлорфенил)-N'-(тиофен-2-илметил)фуран-2-карбогидразид (соединение 1);

(E)-5-(4-хлорфенил)-N'-(3,5-диметоксибензидил)фуран-2-карбогидразид (соединение 2);

(E)-5-(4-этоксифенил)-N'-(тиофен-2-илметил)фуран-2-карбогидразид (соединение 3);

(E)-5-(4-этоксифенил)-N'-((2-морфолинопиридин-3-ил)метил)фуран-2-карбогидразид (соединение 4);

- (E)-N'-((4-((диметиламино)метил)тиофен-2-ил)метил)-5-(4-этоксифенил)фуран-2-карбогидразид (соединение 5);
- (E)-5-(4-этоксифенил)-N'-(пиридин-3-илметил)фуран-2-карбогидразид (соединение 6);
- (E)-5-(4-изопропоксифенил)-N'-(тиофен-2-илметил)фуран-2-карбогидразид (соединение 7);
- (E)-N'-((4-((диметиламино)метил)тиофен-2-ил)метил)-5-(4-изопропоксифенил)фуран-2-карбогидразид (соединение 8);
- (E)-5-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-N'-(тиофен-2-илметил)фуран-2-карбогидразид (соединение 9);
- (E)-6-(4-хлорфенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиколиногидразид (соединение 10);
- (E)-6-(4-хлорфенил)-N'-(тиофен-2-илметил)пиколиногидразид (соединение 11);
- (E)-6-(4-этоксифенил)-N'-(тиофен-2-илметил)пиколиногидразид (соединение 12);
- (E)-6-(4-изопропоксифенил)-N'-(тиофен-2-илметил)пиколиногидразид (соединение 13);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-метоксифенил)пиколиногидразид (соединение 14);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-пропоксифенил)пиколиногидразид (соединение 15);
- (E)-5-(4-хлорфенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)никотиногидразид (соединение 16);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-(трифторметокси)фенил)никотиногидразид (соединение 17);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-этоксифенил)никотиногидразид (соединение 18);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-изопропоксифенил)никотиногидразид (соединение 19);
- (E)-2-(4-хлорфенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)изоникотиногидразид (соединение 20);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-(трифторметокси)фенил)изоникотиногидразид (соединение 21);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-этоксифенил)изоникотиногидразид (соединение 22);

(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-изопропоксифенил)изоникотиногидразид
(соединение 23);

(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-изопропоксифенил)пиколиногидразид
(соединение 24);

(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-метоксифенил)никотиногидразид
(соединение 25);

(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-пропоксифенил)никотиногидразид
(соединение 26);

(E)-5-(4-бутоксифенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)никотиногидразид
(соединение 27);

(E)-5-(4-(циклопентилокси)фенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)никотиногидразид
(соединение 28);

(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-метоксифенил)изоникотиногидразид
(соединение 29);

(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-пропоксифенил)изоникотиногидразид
(соединение 30);

(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-этоксифенил)пиколиногидразид
(соединение 31);

(E)-6-(4-этоксифенил)-N'-(2-фторбензилиден)пиколиногидразид (соединение 32);

(E)-N'-(2-хлорбензилиден)-6-(4-этоксифенил)пиколиногидразид (соединение 33);

(E)-N'-(2,6-дихлорбензилиден)-6-(4-этоксифенил)пиколиногидразид (соединение
34);

(E)-N'-(2-хлор-6-фторбензилиден)-6-(4-этоксифенил)пиколиногидразид
(соединение 35);

(E)-6-(4-этоксифенил)-N'-(2-метоксибензилиден)пиколиногидразид (соединение
36);

(E)-6-(4-этоксифенил)-N'-((2-морфолинопиридин-3-ил)метил)пиколиногидразид
(соединение 37);

(E)-2-(4-бутоксифенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)изоникотиногидразид
(соединение 38);

(E)-2-(4-(циклопентилокси)фенил)-N'-(3,5-
диметоксибензилиден)изоникотиногидразид (соединение 39);

(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-(трифторметокси)фенил)пиколиногидразид
(соединение 40);

- (E)-6-(4-бутоксифенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиколиногидразид (соединение 41);
- (E)-4-(4-хлорфенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиколиногидразид (соединение 42);
- (E)-4-(4-хлорфенил)-N'-(тиофен-2-илметилен)пиколиногидразид (соединение 43);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-4-(4-этоксифенил)пиколиногидразид (соединение 44);
- (E)-4-(4-этоксифенил)-N'-(тиофен-2-илметилен)пиколиногидразид (соединение 45);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-4-(4-изопропоксифенил)пиколиногидразид (соединение 46);
- (E)-4-(4-изопропоксифенил)-N'-(тиофен-2-илметилен)пиколиногидразид (соединение 47);
- (E)-4-(4-(циклопентилокси)фенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиколиногидразид (соединение 48);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-4-(4-(трифторметокси)фенил)пиколиногидразид (соединение 49);
- (E)-4-(4-(циклопентилокси)фенил)-N'-(тиофен-2-илметилен)пиколиногидразид (соединение 50);
- (E)-N'-(тиофен-2-илметилен)-4-(4-(трифторметокси)фенил)пиколиногидразид (соединение 51);
- (E)-2-(4-хлорфенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиримидин-4-карбогидразид (соединение 52);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-этоксифенил)пиримидин-4-карбогидразид (соединение 53);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-изопропоксифенил)пиримидин-4-карбогидразид (соединение 54);
- (E)-2-(4-(циклопентилокси)фенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиримидин-4-карбогидразид (соединение 55);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-(трифторметокси)фенил)пиримидин-4-карбогидразид (соединение 56);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-метоксифенил)пиримидин-4-карбогидразид (соединение 57);
- (E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-пропоксифенил)пиримидин-4-карбогидразид (соединение 58);

(E)-2-(4-бутоксифенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиримидин-4-карбогидразид (соединение 59);

(E)-4-(4-хлорфенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиримидин-2-карбогидразид (соединение 60);

(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-4-(4-этоксифенил)пиримидин-2-карбогидразид (соединение 61);

(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-4-(4-изопропоксифенил)пиримидин-2-карбогидразид (соединение 62);

(E)-4-(4-(циклопентилокси)фенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиримидин-2-карбогидразид (соединение 63);

(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-4-(4-(трифторметокси)фенил)пиримидин-2-карбогидразид (соединение 64);

(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-4-(4-метоксифенил)пиримидин-2-карбогидразид (соединение 65);

(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-4-(4-пропоксифенил)пиримидин-2-карбогидразид (соединение 66);

(E)-4-(4-бутоксифенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)пиримидин-2-карбогидразид (соединение 67);

(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-этоксифенил)-4-фторпиколиногидразид (соединение 68);

(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-этоксифенил)-4-трифторметилпиколиногидразид (соединение 69);

(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-этоксифенил)-4-фторникотиногидразид (соединение 70);

(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-метоксифенил)фуран-2-карбогидразид (соединение 71);

(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-метоксифенил)тиофен-2-карбогидразид (соединение 72);

(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-метоксифенил)оксазол-5-карбогидразид (соединение 73);

(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-метоксифенол)оксазол-4-карбогидразид (соединение 74);

(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-3-(4-метоксифенол)-1,2,4-оксадиазол-5-карбогидразид (соединение 75);

(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-2-(4-метоксифенил)тиазол-4-карбогидразид (соединение 76);

(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-5-(4-метоксифенил)-1,2,4-тиадиазол-3-карбогидразид (соединение 77);

(E)-5-(4-хлорфенил)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-N-метилфуран-2-карбогидразид (соединение 78);

(E)-N'-(3,5-диметоксибензилиден)-6-(4-этоксифенил)-N-метилпиколиногидразид (соединение 79).

5. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что оно представляет собой селективный ингибитор потенциалзависимых натриевых каналов Nav 1.7 и/или Nav 1.8.

6. Фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что она содержит терапевтически эффективное количество одного или нескольких соединений формулы (I) или соответствующих фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов и изомеров, которые определены по любому из пп. 1-5; и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

7. Фармацевтическая композиция по п. 6, отличающаяся тем, что она изготовлена как пероральная, сублингвальная, назальная, парентеральная, инъекционная, внутримышечная, местная, чрескожная, глазная или ректальная композиция.

8. Применение одного или нескольких соединений формулы (I), которые определены по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что оно предназначено в целях изготовления лекарственного средства для лечения патологий, связанных с невропатической болью.

9. Применение по п. 8, отличающееся тем, что указанные патологии выбираются из группы, которую составляют периферическая невропатическая боль, невропатия, вызванная химиотерапией, комплексная регионарная боль, невропатия, связанная с вирусной инфекцией, вторичная по отношению к опухолевой инфильтрации невропатия, диабетическая невропатия, фантомная боль в конечностях, постгерпетическая невралгия, невралгия тройничного нерва и послеоперационная невралгия.

10. Способ лечения, предотвращения, смягчения, подавления и/или контроля невропатических патологий, связанных с болью, отличающийся введением эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата и изомера, которые определены по любому из пп. 1-5.

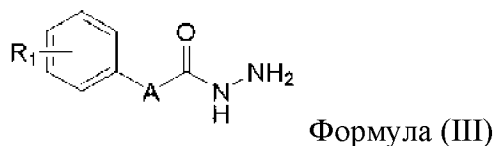
11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что он предназначен для лечения или профилактики периферической невропатической боли, невропатии, вызванной

химиотерапией, комплексной регионарной боли, невралгии, связанной с вирусной инфекцией, вторичной по отношению к опухолевой инфильтрации невралгии, диабетической невралгии, фантомной боли в конечностях, постгерпетической невралгии, невралгии тройничного нерва и послеоперационной невралгии.

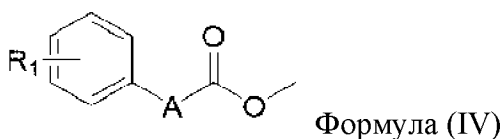
12. Способ по п. 10 или 11, отличающийся тем, что введение по меньшей мере одного соединения формулы (I) выбирается из группы, которую составляют пероральный, сублингвальный, назальный, парентеральный, инъекционный, внутримышечный, местный, чрескожный, глазной и ректальный пути.

13. Способ получения соединения формулы (I), которые определены по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что он включает следующие стадии:

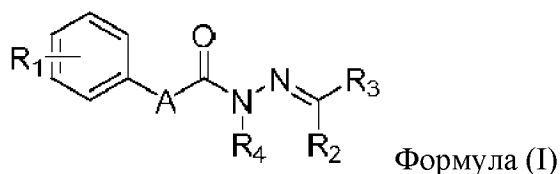
(a) получение промежуточного соединения формулы (III):



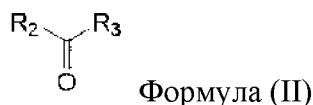
в результате реакции гидразиолиза промежуточного соединения формулы (IV):



(b) получение соединения формулы (I), в котором R4 представляет собой водород;

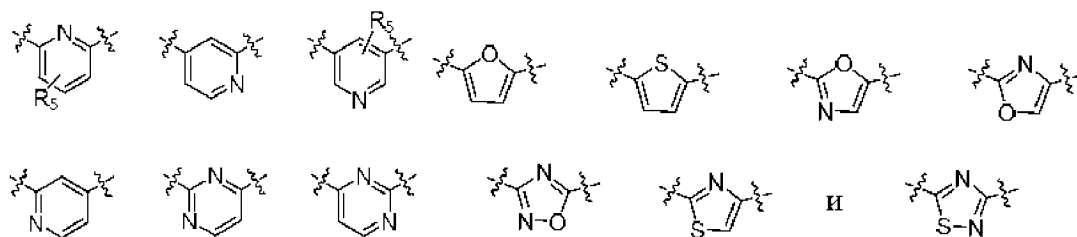


в результате конденсации промежуточных соединений формулы (II):



и формулы (III), в присутствии или без присутствия катализатора и подходящего растворителя; причем

A выбирается из группы, которую составляют



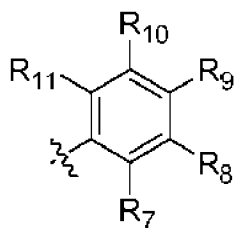
- R1 выбирается из группы, которую составляют водород, галоген, неразветвленный или разветвленный C1-6 алкокси, 2-морфолиноэтокси, C3-6 циклоалкилокси или C1-5 галогеналкилокси;

- R2 и R4 независимо выбираются из группы, которую составляют водород или разветвленный или неразветвленный C1-6 алкил;

- R3 выбирается из группы, которую составляют водород, гетероцикл или замещенный гетероцикл или R6;

- R5 выбирается из группы, которую составляют водород, галоген, трифторметил;

- R6 представляет собой



- R7, R8, R9, R10 и R11 независимо выбираются из группы, которую составляют водород, галоген, неразветвленный или разветвленный C1-6 алкокси.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что он дополнительно включает стадию (с) получения соединения формулы (I), в который R4 представляет собой неразветвленный или разветвленный C1-5 алкил, в результате реакции нуклеофильного замещения соединения, полученного на стадии (b), с неразветвленными или разветвленными C1-6 алкилгалогенидами в присутствии неорганического основания и полярных апротонных растворителей.

15. Способ по п. 13 или 14 отличающийся тем, что на стадии (b) указанный катализатор выбирается из концентрированной хлористоводородной кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, муравьиной кислоты или их комбинации, и указанный растворитель выбирается из диметилформамида, диметилсульфоксида, спиртов или их комбинации.

16. Способ по любому из пп. 13-15, отличающийся тем, что на стадии (с) указанное неорганическое основание выбирается из карбоната калия или гидроксида натрия.

17. Набор, отличающийся тем, что он содержит фармацевтическую композицию, которая определена по п. 6, и устройство для применения.