



УКРАЇНА

(19) **UA**
(51) МПК(11) **127024**(13) **C2****C07D 487/08** (2006.01)**C07D 277/52** (2006.01)**A61K 31/407** (2006.01)**A61P 25/08** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2020 08102	(72) Винахідник(и): Фоккен Тіло (CA), Бурфорд Крістен Ніколь (CA), Лофstrand Вернер Александр (CA), Вілсон Майкл Скотт (CA), Зенова Алла Юріївна (CA)
(22) Дата подання заявки: 13.06.2019	(73) Володілець (володільці): КСЕНОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ІНК., 200 - 3650 Gilmore Way, Burnaby, British Columbia V5G 4W8, Canada (CA)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 16.03.2023	(74) Представник: Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/684,436	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2017/334902 A1, 23.11.2017 WO 2018/093694 A1, 24.05.2018
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 13.06.2018	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, US до якої подано попередню заявку:	
(41) Публікація відомостей про заявку: 07.04.2021, Бюл.№ 14	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 15.03.2023, Бюл.№ 11	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/US2019/037011, 13.06.2019	

(54) БЕНЗОЛСУЛЬФОНАМІДНІ СПОЛУКИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ТЕРАПЕВТИЧНИХ АГЕНТІВ**(57) Реферат:**

Винахід стосується бензолсульфонамідних сполук, у вигляді їх стереоізомерів, енантіомерів, таутомерів або їх сумішей та їх фармацевтично прийнятних солей або сольватів, для лікування захворювань або станів, пов'язаних з потенціал-залежними натрієвими каналами, таких як епілепсія та/або епілептичні розлади.

UA 127024 C2

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНУ ЗАЯВКУ

Дана заявка заявляє пріоритет до 37 U.S.C. § 119(e) Попередньої заявки на патент США № 62/684,436, поданої 13 червня 2018 року, яка включена у дану заявку шляхом посилання у всій її повноті.

5 ГАЛУЗЬ ВИНАХОДУ

Даний винахід відноситься до бензолсульфонамідних сполук та фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки, та до способів застосування цих сполук та фармацевтичних композицій у лікуванні захворювань або станів, опосередкованих натрієвими каналами, таких як епілепсія та/або епілептичний розлад, а також інших захворювань та станів, пов'язаних з натрієвими каналами.

10 ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВИНАХОДУ

Потенціал-залежні натрієві канали (Nav) є критичними детермінантами клітинної збудливості у м'язах та нервах (Hille, B, Ion Channels of Excitable Membranes (2001), Sunderland, MA, Sinauer Associates, Inc.). Зокрема, чотири ізоформи, Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3 та Nav1.6, становлять більшість потоку натрію у нейронах центральної нервової системи. Nav1.3 в основному експресується ембріонально. За межами неонатальної стадії Nav1.1, Nav1.2 та Nav1.6 є критичними ізоформами, які регулюють нейрональну сигналізацію у головному мозку (Catterall, W.A., Annual Review of Pharmacology and Toxicology (2014), том 54, стор. 317-338).

Nav1.5 експресується переважно у серцевих міоцитах (Raymond, CK та співавт., J. Biol. Chem. (2004), том 279, № 44, стор. 46234-41), включаючи передсердя, шлуночки, синоатріальний вузол, атріовентрикулярний вузол та серцеві волокна Пуркінє. Мутації Nav1.5 у людини призводять до множинних аритмічних синдромів, включаючи, наприклад, довгий QT3 (LQT3), синдром Бругада (BS), спадковий дефект серцевої провідності, синдром раптової несподіваної нічної смерті (SUNDS) та синдром раптової дитячої смерті (SIDS) (Liu, H., та співавт., Am. J. Pharmacogenomics (2003), т. 3, № 3, стор. 173-9). Терапія блокаторами натрієвих каналів широко застосовується для лікування серцевих аритмій.

Епілепсія - це стан, що характеризується надмірною синхронною збудливістю у мозку, що виникає, коли нестійкий баланс збуджуючих та інгібуючих сигналів у мозку виходить з рівноваги. Це може статися або через надмір збудження, або через недостатність інгібування. Мутації у генах, що кодують Nav канали, пов'язані з обома типами порушення рівноваги.

Nav1.1 визначений як первинна ізоформа Nav інгібіторних інтернейронів (Yu, F.H. та співавт., Nat. Neurosci. (2006), том 9, стор. 1142-1149). Ці інтернейрони синапсують на багатьох інших нейронах, включаючи збуджуючі глутаматергічні нейрони. Потенціали дії у інтернейронах індують вивільнення нейромедіатора GABA на інші нейрони, гіперполяризуючи їх, і, таким чином, гасячи збудження. Це призводить до негативного зворотного зв'язку, який забезпечує контрольовану передачу сигналів та запобігає розширенню місцевих сигналів у хвилі збудження, що поширюються по великих областях мозку. Через цю критичну роль у інгібуючих інтернейронах, мутації, які погіршують функцію каналу Nav1.1, можуть призвести до відмови цих нейронів активувати та вивільняти GABA (Ogiwara, I. та співавт., J. Neurosci. (2007), том 27, стор. 5903-5914; Martin, MS та співавт., J. Biol. Chem. (2010), том 285, стор. 9823-9834; Cheah, CS та співавт., Channels (Austin) (2013), том 7, стор. 468-472; та Dutton, SB, та співавт., (2013), том 49, стор. 211-220). Результатом є втрата інгібіторного тону мозку та нездатність стримувати збудливість глутаматергічних нейронів. Цей збій інгібіторних інтернейронів може призвести до аномального широкомасштабного синхронного випалювання нейронів у ділянках мозку (епілепсія).

Мутації у гені, що кодує Nav1.1 (SCN1A), поділяються на два широкі класи: ті, що викликають генералізовану епілепсію з фебрильними судомами плюс (GEFS +), та ті, що викликають важку міоклонічну епілепсію дитинства (SMEI), також відому як синдром Драве або епілептична енцефалопатія дитячого віку 6 (EIEE6) (McKusik, V.K. та співавт., A Epileptic Encephalopathy, Early Infantile 6, EIEE6 (2012), Online Mendelian Inheritance in Man: John Hopkins University). Мутації SMEI - це гетерозиготні аутосомно-домінантні мутації, які часто спричинені делецією або урізанням гену, що веде до каналу з невеликою функцією або її відсутністю. Мутації виникають де novo, або у деяких випадках було показано, що вони виникають у безсимптомних батьків з мозаїчною формою (Tuncer, F.N. та співавт., Epilepsy Research (2015), том 113, стор. 5-10). Пацієнти народжуються фенотипово нормальними та відповідають віковим нормам розвитку дитини до початку судом, як правило, у віці від 6 місяців до 1 року. Вважається, що цей час початку є наслідком нормального зниження експресії ембріональної ізоформи Nav1.3 та випадкового зростання Nav1.1. Коли канали Nav1.1 не досягають нормальних рівнів, виявляється фенотип (Cheah, C.S. та співавт., Channels (Austin) (2013), том 7, стор. 468-472). Початковий судомний напад часто провокується фебрильним епізодом та може проявлятися як

епілептичний стан. Судоми продовжуються та збільшуються за частотою та тяжкістю протягом перших кількох років життя та можуть досягати частоти понад 100 епізодів на день. Судоми можуть бути спровоковані лихоманкою або можуть виникнути спонтанно без видимих причин. Після появи судом пацієнти починають пропускати етапи розвитку, та накопичуються значні когнітивні та поведінкові дефіцити (Dravet, C. та Oguni, H., *Handbook of Clinical Neurology* (2013), том 111, стор. 627-633). Вважається, що 80–85 % фенотипово діагностованих пацієнтів з синдромом Драве мають відповідальну за це мутацію SCN1A, тоді як решта 15-20 % пацієнтів мають інші мутації або мають невідому етіологію. Існує високий рівень раптової незрозумілої смерті при епілепсії (SUDEP) у пацієнтів з SMEI, при цьому приблизно 37 % пацієнтів помирають від SUDEP, але механізм цього катастрофічного результату залишається незрозумілим (Massey, C.A., та співавт., *Nature Reviews Neurology* (2014), том 10, стор. 271-282). Клінічно корисні протиепілептичні препарати, які неселективно націлені на потенціал-залежні натрієві канали, такі як карбамазепін та фенітоїн, протипоказані пацієнтам із SMEI, оскільки можуть посилити судомні напади у цих пацієнтів (Wilmschurst, JM та співавт., *Epilepsia* (2015), том 56, стор. 1185-1197). Вважають, що це відбувається тому, що пацієнти не можуть переносити подальшого зниження функції Nav1.1.

GEFS+ часто спричинений міссенс-мутаціями SCN1A, які індукують відносно помірну дисфункцію каналу, що відповідає відносно більш м'якому фенотипу судом. Виявлено велику та зростаючу кількість мутацій, і ступінь вираженості і проникнення фенотипу значно варіюється. Багато пацієнтів з GEFS+ переростають судомний фенотип, однак не всі, та пацієнти з GEFS+ з епілепсією у дитячому віці значно більш схильні мати епілепсію у дорослому віці, ніж серед загальної популяції. Мутації, що спричиняють дефіцит інших генів, що беруть участь у GABA-ергічній сигналізації, наприклад, SCN1B, що кодує допоміжну субодиницю натрієвого каналу, та GABRG2, що кодує субодиницю рецепторів GABA_A, також можуть спричинити GEFS+ (Helbig, I., *Seminars in Neurology* (2015) том 35, стор. 288-292).

Було розроблено трансгенних мишей, які мають ті самі мутації, що виявлені у пацієнтів з SMEI та GEFS+. У обох випадках миші добре повторюють фенотип людини, хоча на проникнення фенотипу може суттєво вплинути генетичний фон. Деякі штами мишей відносно добре переносять мутації, тоді як у інших штамі ці ж мутації можуть викликати різкі фенотипи судомних нападів. Вважається, що ці відмінності зумовлені різними рівнями експресії інших генів, які модулюють фенотип збудження (Miller, A.R. та співавт., *Genes, Brain, and Behavior* (2014), том 13, стор. 163-172; Mistry, A.M. та співавт., *Neurobiology of Disease* (2014), том 65, стор. 1-11; та Hawkins, N.A. та співавт., *Epilepsy Research* (2016), том 119, стор. 20-23).

У мозку Nav1.2 та Nav1.6 в основному експресуються у збуджуваних глутаматергічних нейронах. Обидва канали особливо щільні у початковому сегменті дії (AIS), області нейрона, що прилягає до нейрональної соми, яка діє для інтеграції входів та ініціює поширення потенціалу дії до соми та дистальних дендритів (Royer, M. та співавт., *J. Neurophysiol.* (2008), том 100, стор. 2361-2380; Vega, AV та співавт., *Neurosci. Lett.* (2008), том 442, стор. 69-73; та Hu, W. та співавт., *Nat. Neurosci.* (2009), том 12, стор. 996-1002). Nav1.6, як правило, особливо щільно локалізований на ранніх AIC (дистально від соми), де, як вважають, діє, щоб запустити ініціацію потенціалу дії. Nav1.2 більш локалізований у сегменті AIC, найбільш проксимальному від соми. Мутації як у SCN2A (Nav1.2), так і у SCN8A (Nav1.6) були пов'язані з епілепсією та когнітивною затримкою. Ефекти мутацій різноманітні як на рівні впливу на функцію каналу, так і на фенотип пацієнта. Як Nav1.2, так і Nav1.6 також експресуються у периферичних нейронах. Nav1.6 особливо щільний у вузлах мієлінованих нейронів Ранв'є, де він має вирішальне значення для підтримання стрибкоподібної (сальтаторної) провідності та швидкісної нейрональної сигналізації.

Описано лише декілька мутацій Nav1.2, але вони у першу чергу пов'язані з патологіями центральної нервової системи, особливо епілепсією (Kearney, J.A. та співавт., *Neuroscience* (2001), том 102, стор. 307-317; Zerem, A. та співавт., *European Journal of Paediatric Neurology: EJPn: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society* (2014), том 18, стор. 567-571; Fukasawa, T. та співавт., *Brain & Development* (2015), том 37, стор. 631-634; Howell, K.B. та співавт., *Neurology* (2015), том 85, стор. 958-966; Saitoh, M. та співавт., *Epilepsy Research* (2015), том 117, стор. 1-6; Samanta, D. та співавт., *Acta Neurologica Belgica* (2015), том 115, стор. 773-776; Carroll, L.S. та співавт., *Psychiatric Genetics* (2016), том 26, стор. 60-65; та Schwarz, N. та співавт., *Journal of Neurology* (2016), том 263, стор. 334-343). Вважається, що мутації епілепсії є головним чином посиленням функціональних мутацій, тобто вони призводять до збільшення кількості струму натрію і, таким чином, до збільшення збудливості. Встановлення впливу на функцію каналу *in vivo* без сумнівів є складним завданням, та деякі з цих мутацій все ще можуть призвести до втрати функціональних фенотипів.

Повідомляється також, що мутації у SCN8A демонструють діапазон посилення та втрати функціональних ефектів на каналі Nav1.6, хоча для Nav1.6 більшість досліджених мутацій була пов'язана з посиленням функціональних фенотипів. Мутації у Nav1.6 пов'язані з епілепсією та розладами аутичного спектру (Trudeau, M.M. та співавт., *Journal of Medical Genetics* (2006), том 43, стор. 527-530; Veeramah, K.R. та співавт., *Am. J. Hum. Genet.* (2012), том 90, стор. 502-510; Vaher, U. та співавт., *Journal of Child Neurology* (2013); de Kovel, C.G. та співавт., *Epilepsy Research* (2014); Estacion, M. та співавт., *Neurobiology of Disease* (2014), том 69, стор. 117-123; Ohba, C. та співавт., *Epilepsia* (2014), том 55, стор. 994-1000; Wagnon, J.L. та співавт., *Human Molecular Genetics* (2014); Kong, W. та співавт., *Epilepsia* (2015), том 56, стор. 431-438; та Larsen, J. та співавт., *Neurology* (2015), том 84, стор. 480-489). Найкраще описані мутантні SCN8A пацієнти мають синдром, відомий як епілептична енцефалопатія дитячого віку, 13 (EIEE13). Виявлено понад 100 пацієнтів з EIEE13. У пацієнтів, як правило, є фармакорезистентні судоми між народженням та 18 місяцями. У пацієнтів спостерігається затримка розвитку та когнітивних функцій, а рухові порушення часто пов'язані з хронічною м'язовою гіпотонією. Пацієнти, які зазнають найбільшого впливу, ніколи не мають достатнього рухового контролю, щоб ходити. Багато хто не може говорити. Менш важкі фенотипи вчать ходити та говорити, але мають рухову недостатність та недостатність у етапах розвитку у когнітивних та соціальних сферах. Більшість ідентифікованих мутацій є міссенс-мутаціями, та передбачається, що специфічний функціональний вплив мутації сприяє мінливості у фенотипі, хоча, ймовірно, задіяний і фоновий генетип (Larsen, J. та співавт., *Neurology* (2015), том 84, стор. 480-489). На відміну від пацієнтів з SMEI, неофіційні дані свідчать про те, що протиепілептичні препарати, які неселективно націлені на потенціал-залежні натрієві канали, можуть полегшити симптоми у пацієнтів з EIEE13, хоча жодні контрольовані клінічні випробування не завершені (Boerma, RS та співавт., *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* (2016), том 13, стор. 192-197). Хоча фенітоїн, здається, має ефективність для пацієнтів з EIEE13, але ціна цього дуже висока. Ефективність досягається лише при дуже високих дозах, коли значні несприятливі ефекти переносяться лише тому, що пацієнти так гостро цього потребують. Побічні ефекти, часто пов'язані з терапією фенітоїном, включають некроз печінки, гіпертрихоз, нервозність, тремор рук, оніміння, запаморочення, сонливість, тремор, депресію, сплутаність свідомості, втому, запор, запаморочення, атаксію, зміни психічного стану, міастенію, зміни настрою, неспокій, дратівливість та збудження. Здається імовірним, що препарат, який селективно націлений на Nav1.6, збереже свою ефективність, одночасно зменшуючи важкість побічних ефектів.

Втрата функціональних мутацій у SCN8A у мишей призводить до фенотипу, відомого як хвороба рухової кінцевої пластини (motor endplate disease-med), та множинні мутації та фенотипи були пов'язані з областю гена med до ідентифікації гена SCN8A (Burgess, DL та співавт., *Nat. Genet.* (1995), том 10, стор. 461-465). Миші з мутаціями SCN8A^{med} мають різний ступінь м'язової гіпотонії, що узгоджується із ступенем дисфункції Nav1.6 функції. Миші з SCN8A^{med/fo} мають канали Nav1.6, які мають втрату функції, але не нульовий, фенотип. Миші з SCN8A^{med} та SCN8A^{med/fo} є стійкими до судом, викликаних хімічним впливом (флуротил, каїнова кислота та пікротоксин) (Martin, M.S. та співавт., *Human Molecular Genetics* (2007), том 16, стор. 2892-2899; Hawkins, N.A. та співавт., *Neurobiology of Disease* (2011), том 41, стор. 655-660; та Makinson, C.D. та співавт., *Neurobiology of Disease* (2014), том 68, стор. 16-25). Цікаво, що коли мишей SCN8A^{med/fo} схрещують з мутантними мишами SCN1A^{null} для отримання миші, яка гетерозиготна як для алеля SCN1A^{null}, так і для алеля SCN8A^{med/fo}, миші-подвійні мутанти мають значно покращений судомний та когнітивний фенотип, ніж ті, що мають лише мутацію SCN1A^{null} (Martin, M.S. та співавт., *Human Molecular Genetics* (2007), том 16, стор. 2892-2899). Такі миші мають спонтанні судомні напади та смертність, подібні до мишей дикого типу, та поріг їх нападів після хімічного ураження також збільшується. Подібний результат спостерігається при схрещуванні мишей із міссенс-мутаціями SCN1A (модель для GEFS+) та мишей із SCN8A втратою функціональних мутацій. Наявність одного алеля SCN8A^{med/fo} захищала мишей моделі GEFS+ від судом та передчасної смерті (Hawkins, N.A. та співавт., *Neurobiology of Disease* (2011), том 41, стор. 655-660). Здатність SCN8A нокдауну поліпшувати стійкість до судом не обмежується нокаутами, де ген повністю відсутній протягом усього розвитку тварини. Нокдаун SCN8A у дорослих мишей як глобально, так і конкретно у гіпокампі за допомогою CRE-LOX-індукованого нокаутного підходу, також покращив стійкість до судом, викликаних електрично та хімічно (Makinson, C.D. та співавт., *Neurobiology of Disease* (2014), том 68, стор. 16-25). Ці дані дозволяють припустити, що пригнічення інгібуючої сигналізації, спричинене зменшенням струму Nav1.1, може бути скореговане, щонайменше частково, пригніченням збуджуючої сигналізації через зменшення струму Nav1.6.

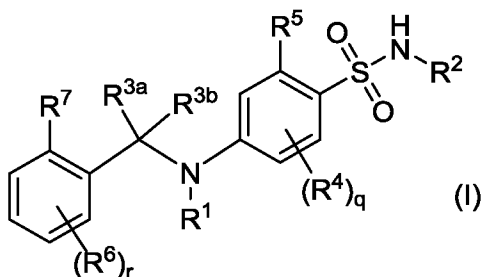
Антагонізм потенціал-залежного натрієвого каналу є найпоширенішим механізмом протиепілептичних препаратів (AED), які широко призначають (Ochoa, J.R. та співавт., Sodium Channel Blockers. In: Antiepileptic Drugs (2016), том (Benbadis, S., ред) Medscape News & Perspectives). Вважається, що карбамазепін, еслікарбазепін, оксакарбазепін, лакозамід, ламотриджин, фенітоїн, руфінамід та зонізамід в основному діють шляхом блокування тієї функції Nav-каналів. Незважаючи на передбачуваний механізм дії, ці препарати є відносно різномірними. Вони блокують усі без розбору ізоформи Nav-каналу, отже, очікується, що блокування Nav1.1 буде проконвульсивним (викликаючим судом). Блокування Nav1.6, та, можливо, Nav1.2, було б протисудомним. На додаток до натрієвих каналів, ці сполуки також блокують інші мішені, включаючи потенціал-залежні кальцієві канали. Очікується, що селективні антагоністи Nav, які не зачіпають Nav1.1 та інші нецільові рецептори, мають покращену ефективність та терапевтичний індекс порівняно з наявними у даний час блокуючими Nav препаратами.

Отже, існує незадоволена медична потреба у лікуванні епілепсії та інших патологічних станів, пов'язаних з Nav1.6, ефективно та без несприятливих побічних ефектів через блокування інших натрієвих каналів, таких як Nav1.1 та/або Nav1.5. Даний вихід забезпечує способи задоволення цих критичних потреб.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід відноситься до бензолсульфонамідних сполук та фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки, та способів застосування цих сполук та фармацевтичних композицій даного винаходу у лікуванні захворювань або станів, пов'язаних з активністю потенціал-залежних натрієвих каналів, зокрема, активністю Nav1.6, таких як епілепсія та/або епілептичні розлади.

Відповідно, у одному аспекті, даний винахід відноситься до сполук формули (I):



у якій:

q дорівнює 1 або 2;

r дорівнює 1 або 2;

R¹ являє собою водень або алкіл;

R² являє собою тіазоліл, ізотіазоліл або ізоксазоліл;

R^{3a} та R^{3b} кожен незалежно являє собою водень або алкіл;

кожен R⁴ незалежно являє собою галоген або алкіл;

R⁵ являє собою галоген;

кожен R⁶ незалежно являє собою галоген або алкокси;

R⁷ являє собою азабіцикло[2.2.1]гептаніалкіл або R⁷ являє собою ((метил)(проп-2-іл)аміно)алкіл, коли r дорівнює 2 та щонайменше один R⁶ являє собою алкокси;

у вигляді їх окремого стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх суміші;

або їх фармацевтично прийнятної солі, сольову або проліків.

Сполуки даного винаходу, які являють собою сполуки формули (I), як описано вище, у вигляді їх окремих стереоізомерів, енантіомерів або таутомерів або їх сумішей; або у вигляді їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів або проліків, є корисними у лікуванні захворювань або станів, пов'язаних з потенціал-залежними натрієвими каналами, переважно Nav1.6. Переважно, сполуки даного винаходу являють собою Nav1.6 інгібітори. Більш переважно, сполуки даного винаходу показують селективність інгібування Nav1.6 порівняно з інгібуванням Nav1.5 та/або Nav1.1. Не бажаючи обмежуватися теорією, вважається, що така селективність вигідно зменшує будь-які побічні ефекти, які можуть бути пов'язані з інгібуванням Nav1.5 та/або Nav1.1.

У іншому аспекті, даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції, що містять фармацевтично прийнятний наповнювач та сполуку формули (I), як описано вище, у вигляді її стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх сумішей; або їх фармацевтично прийнятної солі, сольову або проліків.

У іншому аспекті, даний винахід забезпечує способи лікування епілепсії та/або епілептичних

нападів у ссавця, переважно людини, де зазначені способи включають введення ссавцю, якому це необхідно, терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу, як зазначено вище, у вигляді її стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх сумішей; або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату або проліків, або фармацевтичної композиції, що містить

5 терапевтично ефективну кількість сполуки даного винаходу, як зазначено вище, у вигляді її стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх сумішей, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату або проліків, та фармацевтично прийнятний наповнювач.

У іншому аспекті, даний винахід забезпечує спосіб лікування або зменшення серйозності захворювання, стану або розладу у ссавця, де активація або гіперактивність Nav1.6 залучена у

10 захворювання, стан або розлад, де зазначений спосіб включає введення ссавцю, якому це необхідно, терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу, як зазначено вище, у вигляді її стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх сумішей; або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату або проліків, або фармацевтичної композиції, що містить

15 терапевтично ефективну кількість сполуки даного винаходу, як зазначено вище, у вигляді її стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх сумішей, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату або проліків, та фармацевтично прийнятний наповнювач.

У іншому аспекті, даний винахід забезпечує способи лікування або полегшення, але не профілактики, епілепсії та/або епілептичних нападів у ссавця, де зазначені способи включають введення ссавцю, якому це необхідно, терапевтично ефективної кількості сполуки даного

20 винаходу, як зазначено вище, у вигляді її стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх сумішей, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату або проліків, або фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки даного винаходу, як зазначено вище, у вигляді її стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх сумішей, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату або проліків, та фармацевтично прийнятний

25 наповнювач.

У іншому аспекті, даний винахід забезпечує фармацевтичну терапію у комбінації з однією або більшою кількістю інших сполук даного винаходу або однією або більшою кількістю інших прийнятих терапій або у вигляді будь-якої їх комбінації для збільшення ефективності існуючої або майбутньої лікарської терапії або для зменшення побічних ефектів, пов'язаних з прийнятою

30 терапією. У одному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що об'єднує сполуки даного винаходу із встановленими або майбутніми терапіями для показань, перерахованих у цьому описі.

У іншому аспекті, даний винахід стосується способів селективного інгібування першого потенціал-залежного натрієвого каналу у ссавця по відношенню до другого потенціал-залежного натрієвого каналу, де зазначений спосіб включає введення ссавцю інгібуючої кількості сполуки

35 даного винаходу, як зазначено вище, у вигляді її стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх сумішей; або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату або проліків, або фармацевтичної композиції, що містить інгібуючу кількість сполуки даного винаходу, як зазначено вище, у вигляді її стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх сумішей, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату або проліків, та фармацевтично прийнятний наповнювач.

40

У іншому аспекті, даний винахід стосується застосування сполук даного винаходу, як зазначено вище, у вигляді її стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх сумішей, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату або проліків, або застосування фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний наповнювач та сполуку даного винаходу, як

45 зазначено вище, у вигляді її стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх сумішей, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату або проліків, у одержанні лікарського засобу для лікування захворювання або стану, пов'язаного з активністю потенціал-залежного натрієвого каналу, переважно Nav1.6, у ссавця та де переважно захворювання або стан являє собою епілепсію та/або епілептичні розлади.

50 ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Визначення

Певним хімічним групам, названим у цьому документі, може передувати скорочене позначення, що вказує загальну кількість атомів вуглецю, які можна знайти у зазначеній хімічній групі. Наприклад, C₇-C₁₂алкіл описує алкілну групу, як визначено нижче, із загальною кількістю

55 від 7 до 12 атомів вуглецю, та C₄-C₁₂циклоалкіл описує циклоалкілну групу, як визначено нижче, із загальною кількістю від 4 до 12 атомів вуглецю. Загальна кількість атомів вуглецю у скороченому позначенні не включає вуглеці, які можуть існувати у замісниках описаної групи.

На додаток до вищевикладеного, як використано у описі та доданій Формулі винаходу, якщо

60 не зазначено протилежне, наступні терміни мають зазначені значення:

"Алкіл" відноситься до вуглеводневого радикалу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що складається виключно з атомів вуглецю та водню, що не містить ненасичених зв'язків, який має від одного до дванадцяти атомів вуглецю, переважно від одного до восьми атомів вуглецю, більш переважно від одного до шести атомів вуглецю, та який прикріплений до решти молекули за допомогою простого зв'язку, наприклад, метил, етил, н-пропіл, 1-метилетил (ізо-пропіл), н-бутил, н-пентил, 1,1-диметилетил (трет-бутил), 3-метилгексил, 2-метилгексил, та подібні. Коли це конкретно зазначено у описі, алкільна група може бути необов'язково заміщена однією з наступних груп: алкіл, алкеніл, гало-група, галогеналкеніл, ціано, нітро, арил, циклоалкіл, гетероцикліл, гетероарил, оксо-група, триметилсиланіл, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (де p дорівнює від 1 до 2), $-S(O)_pOR^{22}$ (де p дорівнює від 1 до 2), $-S(O)_tR^{22}$ (де t дорівнює від 0 до 2), та $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (де p дорівнює від 1 до 2), де кожен R^{20} незалежно являє собою водень, алкіл, галоалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл; та кожен R^{22} являє собою алкіл, галоалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл.

"Алкеніл" відноситься до вуглеводневого радикалу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що складається виключно з атомів вуглецю та водню, що містить щонайменше один подвійний зв'язок, що має від двох до дванадцяти атомів вуглецю, переважно від двох до восьми атомів вуглецю та який прикріплений до решти молекули за допомогою простого зв'язку, наприклад, такого як етеніл, проп-1-еніл, бут-1-еніл, пент-1-еніл, пента-1,4-дієніл та подібні. Коли це конкретно зазначено у описі, алкенільна група може бути необов'язково заміщена однією з наступних груп: гало-група, ціано, нітро, арил, циклоалкіл, гетероцикліл, гетероарил, оксо-група, триметилсиланіл, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (де p дорівнює від 1 до 2), $-S(O)_pOR^{22}$ (де p дорівнює від 1 до 2), $-S(O)_tR^{22}$ (де t дорівнює від 0 до 2), та $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (де p дорівнює від 1 до 2), де кожен R^{20} незалежно являє собою водень, алкіл, галоалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл; та кожен R^{22} являє собою алкіл, галоалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл.

"Алкокси" відноситься до радикалу формули $-OR_a$, де R_a являє собою алкільну групу, як визначено вище, наприклад, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси та подібні. Коли це конкретно зазначено у описі, алкільна група може бути необов'язково заміщена, як визначено вище для алкільного радикалу. Переважно, "алкокси" відноситься до метокси або ізопропокси-групи.

"Алкілен" або "алкіленовий ланцюг" відноситься до лінійного або розгалуженого двовалентного вуглеводневого ланцюгу, який зв'язує решту молекули з радикальною групою або зв'язує дві частини молекули, що складається виключно з атомів вуглецю та водню, що не містить ненасичених зв'язків та має від одного до дванадцяти атомів вуглецю, наприклад, метилен, етилен, пропілен, н-бутилен, та подібні. Алкіленовий ланцюг може необов'язково містити один або більше гетероатомів, де вуглець у алкіленовому ланцюзі замінений на гетероатом, вибраний з кисню, азоту або сірки. Алкіленовий ланцюг прикріплюється до решти молекули через простий зв'язок та до радикальної групи через простий зв'язок або прикріплюється до двох частин молекули через простий зв'язок у кожній точці прикріплення. Коли це конкретно зазначено у описі, алкіленовий ланцюг може бути необов'язково заміщеним однією з наступних груп: алкіл, алкеніл, гало-група, галоалкеніл, ціано, нітро, арил, циклоалкіл, гетероцикліл, гетероарил, оксо-група, триметилсиланіл, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (де p дорівнює від 1 до 2), $-S(O)_pOR^{22}$ (де p дорівнює від 1 до 2), $-S(O)_tR^{22}$ (де t дорівнює від 0 до 2), та $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (де p дорівнює від 1 до 2) де кожен R^{20} незалежно являє собою водень, алкіл, галоалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл; та кожен R^{22} являє собою алкіл, галоалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл.

"Арил" відноситься до вуглеводневої кільцевої системи – радикалу, що містить водень, від 6 до 18 атомів вуглецю та щонайменше одне ароматичне кільце. Для цілей даного винаходу, арильний радикал може являти собою моноциклічну, біциклічну, трициклічну або тетрациклічну кільцеву систему, яка може включати конденсовану або місткову кільцеві системи. Арильні радикали включають, не обмежуючись наведеними, арильні радикали, що походять з ацеантрилену, аценафтилену, ацефенантрилену, антрацену, азулену, бензолу, хризену, флуорантену, флуорену, ас-індацену, s-індацену, індану, індену, нафталену, феналену, фенантреноу, плеіаденоу, пірену та трифенілену. Коли це конкретно зазначено у описі, арильна

група може бути необов'язково заміщена одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з групи, що складається з таких як: алкіл, алкеніл, гало-група, галоалкіл, галоалкеніл, ціано, нітро, арил, аралкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (де p дорівнює від 1 до 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (де p дорівнює від 1 до 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (де t дорівнює від 0 до 2), та $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (де p дорівнює від 1 до 2), де кожен R^{20} незалежно являє собою водень, алкіл, галоалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл; кожен R^{21} незалежно являє собою прямий зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг; кожен R^{22} являє собою алкіл, галоалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, та кожен R^{23} являє собою прямий зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг. Переважно, необов'язкові замісники на необов'язково заміщений арильний групі для R^1 у цьому описі являють собою алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, гало, галоалкіл, ціано, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений гетероциклілалкіл, необов'язково заміщений гетероарил $-R^{21}-OR^{20}$ та $-R^{21}-N(R^{20})_2$, (де R^{20} та R^{21} приймають значення, визначені вище).

"Циклоалкіл" відноситься до стійкого неароматичного моноциклічного або поліциклічного вуглеводневого радикалу, що складається виключно з атомів вуглецю та водню, який може включати конденсовану або місткову кільцеві системи, що мають від трьох до п'ятнадцяти атомів вуглецю, переважно, що мають від трьох до десяти атомів вуглецю, та який є насиченим або ненасиченим та прикріплений до решти молекули за допомогою простого зв'язку. Моноциклічні радикали включають, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил та циклооктил. Поліциклічні радикали включають, наприклад, адамантил, норборніл, декалініл та подібні. Коли це конкретно зазначено у описі, циклоалкільна група може бути необов'язково заміщена одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з групи, що складається з таких як: алкіл, алкеніл, гало-група, галоалкіл, галоалкеніл, ціано, нітро, оксо-група, арил, аралкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (де p дорівнює від 1 до 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (де p дорівнює від 1 до 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (де t дорівнює від 0 до 2), та $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (де p дорівнює від 1 до 2) де кожен R^{20} незалежно являє собою водень, алкіл, галоалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл; кожен R^{21} незалежно являє собою прямий зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг; кожен R^{22} являє собою алкіл, галоалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, та кожен R^{23} являє собою прямий зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг.

"Циклоалкілалкіл" відноситься до радикалу формули $-R_bR_g$, у якій R_b являє собою алкіленовий ланцюг, як визначено вище, та R_g являє собою циклоалкільний радикал, як визначено вище. Коли це конкретно зазначено у описі, алкіленовий ланцюг та/або циклоалкільний радикал може бути необов'язково заміщеним як визначено вище для необов'язково заміщеного алкіленового ланцюгу та необов'язково заміщеного циклоалкілу.

"Гало", "Галоген" відноситься до броду, хлору, фтору або йоду.

"Галоалкіл" відноситься до алкільного радикалу, як визначено вище, який є заміщеним одним або більшою кількістю галогенових радикалів, як визначено вище, наприклад, трифторметил, дифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторетил, 1-фторметил-2-фторетил, 3-бром-2-фторпропіл, 1-бромметил-2-брометил та подібні. Алкільна частина галоалкільного радикалу може бути необов'язково заміщена, як визначено вище для алкільної групи.

"Гетероцикліл" відноситься до стійкого 3- - 18-членного неароматичного кільцевого радикалу, який складається з від двох до дванадцяти атомів вуглецю та від одного до шести гетероатомів, вибраних з групи, що складається з азоту, кисню та сірки. Поки у цьому описі спеціально не зазначено інше, гетероциклільний радикал може являти собою моноциклічну, біциклічну, трициклічну або тетрациклічну кільцеву систему, яка може включати конденсовану, місткову та спіро кільцеві системи; та атоми азоту, вуглецю або сірки у гетероциклільному радикалі можуть бути необов'язково окисленими; зазначений атом азоту може бути необов'язково кватернізованим; та гетероциклільний радикал може бути частково або повністю насиченим. Приклади таких гетероциклільних радикалів включають, не обмежуючись наведеними, азетидиніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл, 1-азаспіро[3.3]гептан-1-іл, 5-

азаспіро[2.3]гексан-5-іл, азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл, 1-окса-6-азаспіро[3.4]октан-6-іл, 1-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл, 6-окса-1-азаспіро[3.3]гептан-1-іл, 6-азаспіро[3.4]октан-6-іл, 7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-іл, 2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл, діоксоланіл, діоксиніл, тієніл[1,3]дитіаніл, декагідроізохіноліл, імідазолініл, імідазолідиніл, ізотіазолідиніл, ізоксазолідиніл, морфолініл, октагідроіндоліл, октагідроізоіндоліл, 2-оксопиперазиніл, 2-оксопиперидиніл, 2-оксопіролідиніл, оксазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, 4-піперидоніл, піролідиніл, піразолідиніл, хінуклідиніл, тіазолідиніл, 1,2,4-тіадіазол-5(4H)-іліден, тетрагідрофурил, триоксаніл, тритіаніл, триазинаніл, тетрагідропіраніл, тіоморфолініл, тіаморфолініл, 1-оксо-тіоморфолініл та 1,1-діоксо-тіоморфолініл. Коли це конкретно зазначено у описі, гетероциклільна група може бути необов'язково заміщена одним або більшою кількістю замісників, вибраних з групи, що складається з таких як: алкіл, алкеніл, гало-група, галоалкіл, галоалкеніл, ціано, оксо-група, тіоксо, нітро, арил, аралкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл, гетероцикліалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (де p дорівнює від 1 до 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (де p дорівнює від 1 до 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (де t дорівнює від 0 до 2), та $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (де p дорівнює від 1 до 2) де кожен R^{20} незалежно являє собою водень, алкіл, алкеніл, галоалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероцикліл, гетероцикліалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл; кожен R^{21} незалежно являє собою прямий зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг; кожен R^{22} являє собою алкіл, алкеніл, галоалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероцикліл, гетероцикліалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, та кожен R^{23} являє собою прямий зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг.

"Гетероцикліалкіл" відноситься до радикалу формули $-R_bR_h$, у якій R_b являє собою алкіленовий ланцюг, як визначено вище, та R_h являє собою гетероциклільний радикал, як визначено вище, та, якщо гетероцикліл являє собою азот-вмісний гетероцикліл, тоді цей гетероцикліл може бути прикріплений до алкільного радикалу на атомі азоту. Коли це конкретно зазначено у описі, алкіленовий ланцюг гетероцикліалкільного радикалу може бути необов'язково замінений, як визначено вище, на необов'язково заміщений алкіленовий ланцюг. Коли це конкретно зазначено у описі, гетероциклільна частина гетероцикліалкільного радикалу може бути необов'язково замінена, як визначено вище, на необов'язково заміщену гетероциклільну групу. Переважно необов'язкові замісники на необов'язково заміщеній гетероцикліалкільній групі для R^5 у цьому описі являють собою гало-групи.

"Азабіцикло[2.2.1]гептаніалкіл" відноситься до радикалу формули $-R_bR_j$, у якій R_b являє собою алкіленовий ланцюг, як визначено вище, та R_j являє собою азабіцикло[2.2.1]гептаніл. Переважно, R_b являє собою лінійний або розгалужений двовалентний вуглеводневий ланцюг, що складається виключно з атомів вуглецю та водню, який не містить ненасичених зв'язків та має від одного до восьми атомів вуглецю, переважно прямий двовалентний вуглеводневий ланцюг складається з одного вуглецю або розгалужений двовалентний вуглецевий ланцюг, що складається з двох вуглеців.

"((Метил)(проп-2-іл)аміно)алкіл" відноситься до радикалу формули $-R_bN(R_a)_2$, у якій R_b являє собою алкіленовий ланцюг, як визначено вище, та один R_a являє собою метил та інший R_a являє собою проп-2-іл. Переважно, R_b являє собою лінійний або розгалужений двовалентний вуглеводневий ланцюг, що складається виключно з атомів вуглецю та водню, який не містить ненасичених зв'язків та має від одного до восьми атомів вуглецю, переважно один атом вуглецю.

"Гетероарил" відноситься до 5- - 14-членної кільцевої системи – радикалу, що містить атоми водню, від одного до тринадцяти атомів вуглецю, від одного до шести гетероатомів, вибраних з групи, що складається з азоту, кисню та сірки, та щонайменше одне ароматичне кільце. Для цілей даного винаходу, гетероарильний радикал може являти собою моноциклічну, біциклічну, трициклічну або тетрациклічну кільцеву систему, яка може включати конденсовану або місткову кільцеві системи; та атоми азоту, вуглецю або сірки у гетероарильному радикалі можуть бути необов'язково окисленими; атом азоту може бути необов'язково кватернізованим. Приклади включають, не обмежуючись наведеними, азеїніл, акридиніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензіндоліл, бензодіоксоліл, бензофураніл, бензооксазоліл, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензо[b][1,4]діоксепініл, 1,4-бензодіоксаніл, бензонафтофураніл, бензоксазоліл, бензодіоксоліл, бензодіоксиніл, бензопіраніл, бензопіраноніл, бензофураніл, бензофураноніл, бензотієніл (бензотіофеніл), бензотриазоліл, бензо[4,6]імідазо[1,2-а]піридиніл, бензоксазоліноніл, бензімідазолтіоніл, карбазоліл, цинолініл, дибензофураніл, дибензотіофеніл, фураніл, фураноніл, ізотіазоліл, імідазоліл, індазоліл, індоліл, індазоліл, ізоіндоліл, індолініл, ізоіндолініл,

ізохіноліл, індолізініл, ізоксазоліл, нафтиридиніл, оксадіазоліл, 2-оксоазепініл, оксазоліл, оксираніл, 1-оксидопіридиніл, 1-оксидопіримідиніл, 1-оксидопіразиніл, 1-оксидопіридазиніл, 1-феніл-1Н-піроліл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, фталазиніл, птеридиніл, птеридиноніл, пуриніл, піроліл, піразоліл, піридиніл, піридиноніл, піразиніл, піримідиніл, пріримідиноніл, піридазиніл, піроліл, піридо[2,3-d]піримідиноніл, хіназолініл, хіназоліноніл, хіноксалініл, хіноксаліноніл, хінолініл, ізохінолініл, тетрагідрохінолініл, тіазоліл, тіадіазоліл, тієно[3,2-d]піримідин-4-оніл, тієно[2,3-d]піримідин-4-оніл, триазоліл, тетразоліл, триазиніл та тіофеніл (тобто тієніл). Коли це конкретно зазначено у описі, гетероарильна група може бути необов'язково заміщена одним або більшою кількістю замісників, вибраних з групи, що складається з таких як: алкіл, алкеніл, гало-група, галоалкіл, галоалкеніл, ціано, оксо-група, тіоксо, нітро, тіоксо, арил, аралкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл, гетероцикліалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (де p дорівнює від 1 до 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (де p дорівнює від 1 до 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (де t дорівнює від 0 до 2), та $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (де p дорівнює від 1 до 2) де кожен R^{20} незалежно являє собою водень, алкіл, алкеніл, галоалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероцикліл, гетероцикліалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл; кожен R^{21} незалежно являє собою прямий зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг; кожен R^{22} являє собою алкіл, алкеніл, галоалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероцикліл, гетероцикліалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, та кожен R^{23} являє собою прямий зв'язок або лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг. Переважно, зазначені необов'язкові замісники на необов'язково заміщеній біциклічній гетероарильній групі для R^1 у цьому описі являють собою галоген. Переважно, зазначені необов'язкові замісники на необов'язково заміщеній моноциклічній гетероарильній групі для R^1 у цьому описі являють собою алкіл.

"Гетероарилалкіл" відноситься до радикалу формули $-R_bR_i$, у якій R_b являє собою алкіленовий ланцюг, як визначено вище, та R_i являє собою гетероарильний радикал, як визначено вище. Коли це конкретно зазначено у описі, гетероарильна частина гетероарилалкільного радикалу може бути необов'язково замінена, як визначено вище, на необов'язково заміщену гетероарильну групу. Коли це конкретно зазначено у описі, частина - алкіленовий ланцюг гетероарилалкільного радикалу може бути необов'язково замінена, як визначено вище, на необов'язково заміщений алкіленовий ланцюг.

Мається на увазі, що термін "проліки" позначає сполуку, яка може бути перетворена у фізіологічних умовах або шляхом сольволізу у біологічно активну сполуку даного винаходу. Таким чином, термін "проліки" відноситься до метаболічного попередника сполуки даного винаходу, що є фармацевтично прийнятним. Проліки можуть бути неактивними при введенні суб'єкту, якому це необхідно, але перетворюються *in vivo* у активну сполуку даного винаходу. Проліки, як правило, швидко перетворюються *in vivo*, щоб отримати вихідну сполуку даного винаходу, наприклад, шляхом гідролізу у крові. Сполука проліків часто пропонує переваги розчинності, тканинної сумісності або уповільненого вивільнення у організмі (див., Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), стор. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)). Обговорення проліків подано у Higuchi, T., та співавт., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, том 14, та у Bioreversible Carriers in Drug Design, ред. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обидва з яких повністю включені у даний опис шляхом посилання.

Термін "проліки" також має включати будь-які ковалентно пов'язані носії, які вивільняють активну сполуку даного винаходу *in vivo*, коли такі проліки вводять суб'єкту-ссавцю. Проліки сполуки даного винаходу можуть бути приготовані шляхом модифікації функціональних груп, присутніх у сполуці даного винаходу, таким чином, що модифікації відщеплюються, або при звичайних маніпуляціях, або *in vivo*, з одержанням батьківської сполуки даного винаходу. Проліки включають сполуки даного винаходу, у яких гідрокси, аміно або меркапто-група пов'язані з будь-якою групою, яка, коли проліки сполуки даного винаходу вводять суб'єкту-ссавцю, розщеплюється, утворюючи вільну гідрокси, вільну аміно або вільну меркапто-групу, відповідно. Приклади проліків включають, не обмежуються наведеними, ацетатну, форміатну та бензоатну похідні спирту або амідні похідні амінних функціональних груп у сполуках даного винаходу та подібних.

Даний винахід, розкритий у цьому документі, також охоплює всі фармацевтично прийнятні сполуки формули (I), які є ізотопно міченими, маючи один або більше атомів, заміненіх на атом, що має іншу атомну масу або масове число. Приклади ізотопів, які можуть бути включені у розкриті сполуки, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору, хлору та

йоду, такі як ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I та ^{125}I , відповідно. Ці радіомічені сполуки можуть бути корисними для визначення або вимірювання ефективності сполук, характеризуючи, наприклад, місце або спосіб дії на натрієві канали або зв'язуючу афінність до фармакологічно важливого місця дії на натрієвих каналах. Деякі ізотопно-мічені сполуки формули (I), наприклад, ті, що містять радіоактивний ізотоп, корисні для досліджень розподілу лікарської речовини та/або субстрату у тканинах. Радіоактивні ізотопи тритій, тобто ^3H , та вуглець-14, тобто ^{14}C , особливо корисні для цієї мети з огляду на їхню легкість включення та готові засоби виявлення.

Заміщення важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто ^2H , може надати певні терапевтичні переваги, що є результатом більшої метаболічної стабільності, наприклад, збільшення періоду напіввиведення *in vivo* або зменшення вимог дозування, та, отже, може бути кращим у деяких обставинах. У одному варіанті здійснення даного винаходу сполуки формули (I) збагачені дейтерієм. Такі дейтеровані сполуки можуть бути отримані за способами, відомими фахівцю у даній галузі, наприклад, обміном протонів з дейтерієм або синтезом молекули із збагаченими вихідними речовинами.

Заміщення ізотропами, що випромінюють позитрон, такими як ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O та ^{13}N , може бути корисним у дослідженнях позитронної емісійної топографії (ПЕТ) для вивчення зайнятості рецепторів субстрату. Ізотопно-мічені сполуки формули (I) загалом можуть бути отримані за звичайними способами, відомими фахівцям, кваліфікованим у даній галузі, або процесами, аналогічними описаним у Прикладах та Одержаннях, як зазначено нижче, із застосуванням відповідного ізотопно-міченого реагенту замість не-міченого реагенту, який використовувався раніше.

Мається на увазі, що даний винахід, розкритий у цьому документі, також охоплює продукти метаболізму *in vivo* розкритих сполук. Такі продукти можуть бути результатом, наприклад, окислення, відновлення, гідролізу, амідування, естерифікації і т.д. сполук, що вводяться, головним чином завдяки ферментативним процесам. Відповідно, даний винахід включає сполуки, отримані за способом, що включає контактування сполуки даного винаходу із ссавцем протягом періоду часу, достатнього для отримання її метаболічного продукту. Такі продукти, як правило, ідентифікуються шляхом введення радіоактивно міченої сполуки даного винаходу у визначуваній дозі тварині, такій як щур, миша, морська свинка, мавпа, або людині, забезпечуючи достатній час для здійснення метаболізму та виділяючи продукти його перетворення з сечі, крові або інших біологічних зразків.

Мають на увазі, що терміни "стійка сполука" та "стійка структура" вказують на сполуку, яка є досить міцною, щоб витримати виділення до корисного ступеню чистоти з реакційної суміші та формулювання у ефективний терапевтичний засіб.

"Ссавці" включають людей та домашніх тварин, таких як лабораторні тварини та домашні тварини (наприклад, коти, собаки, свині, велика рогата худоба, вівці, кози, коні, кролики), та недомашніх тварин, таких як тварини дикої природи та подібні.

"Необов'язковий" або "необов'язково" означає, що описана далі подія або обставина може відбутися, а може і не відбутися, та що опис включає випадки, коли зазначена подія чи обставина має місце, та випадки, коли цього не відбувається. Наприклад, "необов'язково заміщений арил" означає, що арильний радикал може бути заміщеним, а може бути і незаміщеним, та що опис включає як заміщені арильні радикали, так і арильні радикали, що не мають заміщень ("незаміщені"). Коли функціональна група описується як "необов'язково заміщена", та, у свою чергу, замісники на функціональній групі також є "необов'язково заміщеними" і так далі, для цілей даного винаходу такі цикли обмежуються п'ятьма, переважно такі цикли обмежуються двома.

"Фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач" включає без обмеження будь-які ад'юванти, носії, наповнювачі, ковзкі речовини, підсолоджувачі, розріджувачі, консерванти, барвники/зафарбовуючі речовини, підсилювачі смаку, поверхнево-активні речовини, змочувальні агенти, диспергуючі речовини, суспендуєчі агенти, стабілізатори, ізотонічні агенти, розчинник або емульгатор, які були схвалені Адміністрацією США з питань харчових продуктів та медикаментів як прийнятні для використання у людей чи домашніх тварин.

"Фармацевтично прийнятна сіль" включає солі приєднання як кислоти, так і основи.

"Фармацевтично прийнятна сіль приєднання кислоти" відноситься до тих солей, які зберігають біологічну ефективність та властивості вільних основ, які не є біологічно або іншим чином небажаними, та які утворюються з неорганічними кислотами, такими як, зокрема, гідрохлорна кислота, гідробромна кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота та подібні та органічні кислоти, такі як, не обмежуючись наведеними, оцтова кислота, 2,2-

дихлороцтова кислота, адипінова кислота, альгінова кислота, аскорбінова кислота, аспарагінова кислота, бензолсульфонова кислота, бензойна кислота, 4-ацетамідобензойна кислота, камфорна кислота, камфор-10-сульфонова кислота, капринова кислота, капронова кислота, каприлова кислота, вугільна кислота, корична кислота, лимонна кислота, цикламова кислота, додецилсірчана кислота, етан-1,2-дисульфонова кислота, етансульфонова кислота, 2-гідроксietансульфонова кислота, мурашина кислота, фумарова кислота, галактарова кислота, гентизинова кислота, глюкогептонова кислота, глюконова кислота, глюкуронова кислота, глутамінова кислота, глутарова кислота, 2-оксо-глутарова кислота, гліцерофосфорна кислота, гліколева кислота, гіпурова кислота, ізомасляна кислота, молочна кислота, лактобіонова кислота, лауринова кислота, малеїнова кислота, яблучна кислота, маленова кислота, мигдальна кислота, метансульфонова кислота, муцинова кислота, нафталін-1,5-дисульфонова кислота, нафталін-2-сульфонова кислота, 1-гідрокси-2-нафтоєва кислота, ніотинова кислота, олеїнова кислота, оротова кислота, щавлева кислота, пальмітинова кислота, памоева кислота, пропіонова кислота, піроглутамінова кислота, піровиноградна кислота, саліцилова кислота, 4-аміносаліцилова кислота, себацинова кислота, стеаринова кислота, бурштинова кислота, винна кислота, тіоціанова кислота, п-толуолсульфонова кислота, трифтороцтова кислота, ундециленова кислота та подібні.

"Фармацевтично прийнятна сіль приєднання основи" відноситься до тих солей, які зберігають біологічну ефективність та властивості вільних кислот, які не є біологічно або іншим чином небажаними. Ці солі отримують з додавання неорганічної основи або органічної основи до вільної кислоти. Солі, отримані з неорганічних основ, включають, не обмежуючись наведеними, натрій, калій, літій, амоній, кальцій, магній, залізо, цинк, мідь, марганець, солі алюмінію та подібні. Переважними неорганічними солями є солі амонію, натрію, калію, кальцію та магнію. Солі, отримані з органічних основ, включають, не обмежуючись наведеними, солі первинних, вторинних та третинних амінів, заміщені аміни, включаючи природні заміщені аміни, циклічні аміни та основні іонообмінні смоли, такі як аміак, ізопропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, трипропіламін, діетаноламін, етаноламін, деанол, 2-диметиламіноетанол, 2-діетиламіноетанол, дициклогексиламін, лізин, аргінін, гістидин, кофеїн, прокаїн, гідрабамін, холін, бетаїн, бенетамін, бензатин, етилендіамін, глюкозамін, метилглюкамін, теобромін, триетаноламін, трометамін, пурини, піперазин, піперидин, N-етилпіперидин, поліамінні смоли та подібні. Особливо кращими органічними основами є ізопропіламін, діетиламін, етаноламін, триметиламін, дициклогексиламін, холін та кофеїн.

Часто кристалізація приводить до одержання сольвату сполуки даного винаходу. Використовуваний у цьому документі термін "сольват" відноситься до агрегату, який містить одну або більше молекул сполуки даного винаходу з однією або більше молекулами розчиннику. Розчинником може бути вода, у цьому випадку сольват може бути гідратом. Альтернативно, розчинник може бути органічним розчинником. Таким чином, сполуки даного винаходу можуть існувати у вигляді гідрату, включаючи моногідрат, дигідрат, напівгідрат, сесквігідрат, тригідрат, тетрагідрат та подібні, а також відповідні сольватовані форми. Сполука даного винаходу може являти собою справжні сольвати, тоді як у інших випадках сполука винаходу може просто утримувати додаткову воду або бути сумішшю води та деякого додаткового розчиннику.

Термін "фармацевтична композиція" відноситься до складу сполуки даного винаходу та середовища, в основному прийнятого у даній галузі техніки для доставки біологічно активної сполуки ссавцю, наприклад, людям. Таке середовище включає усі фармацевтично прийнятні носії, розріджувачі або наповнювачі.

"Терапевтично ефективна кількість" відноситься до тієї кількості сполуки даного винаходу, яка при введенні ссавцю, переважно людині, є достатньою для лікування, як визначено нижче, захворювання або стану, що опосередковується натрієвими каналами, переважно людини. Кількість сполуки даного винаходу, що становить "терапевтично ефективну кількість", буде змінюватися в залежності від сполуки, стану та ступеня важкості, способу введення та віку ссавця, що підлягає лікуванню, але звичайно може бути визначена одним із звичайних фахівців у цій галузі з урахуванням власних знань та цього розкриття.

"Лікувальний" або "лікування", як використано у цьому описі, охоплює лікування захворювання або стану у ссавця, якому це необхідно, переважно людини, що має зазначене захворювання або стан та включає:

(а) запобігання появі захворювання або стану у ссавця, зокрема, коли такий ссавець є схильним до цього стану, але ще не був діагностований як такий, що має його;

(b) інгібування захворювання або стану, тобто зупинення його розвитку;

(c) полегшення (або купірування) захворювання або стану, тобто спричинення регресу

захворювання або стану; або

(d) полегшення (або купірування) симптомів, що є результатом захворювання або стану, наприклад, полегшення епілепсії без лікування основного захворювання або стану.

Використовувані у цьому документі терміни "хвороба" та "стан" можуть використовуватися як взаємозамінні, або можуть відрізнятися тим, що конкретна хвороба або стан можуть не мати відомого етіологічного фактору (збудника) (тому етіологія ще не розроблена), та тому ще не визнана хворобою, а лише небажаним станом або синдромом, при якому клініцисти виявили більш-менш конкретний набір симптомів.

Сполуки даного винаходу, або їх фармацевтично прийнятні солі можуть містити один або декілька асиметричних центрів та, таким чином, можуть забезпечувати появу енантіомерів, діастереомерів та інших стереоізомерних форм, які можуть бути визначені, з точки зору абсолютної стереохімії, як (R)- або (S)- або, як (D)- або (L)- для амінокислот. Мається на увазі, що даний винахід включає усі такі можливі ізомери, а також їх рацемічні та оптично чисті форми. Оптично активні (+) та (-), (R)- та (S)-, або (D)- та (L)- ізомери можуть бути одержані, використовуючи хіральні синтони або хіральні реагенти, або розділені за допомогою звичайних методів, наприклад, хроматографії та фракційної кристалізації. Звичайні способи для одержання/виділення окремих енантіомерів включають хіральний синтез з відповідного оптично чистого попередника або розділення рацемату (або рацемату солі або похідної) за допомогою, наприклад, хіральної високо ефективною рідинної хроматографії (ВЕРХ). Коли розкриті у цьому описі сполуки містять олефінові подвійні зв'язки або інші центри геометричної асиметрії, та, якщо не вказано інше, передбачається, що сполуки включають як E, так і Z геометричні ізомери. Так само передбачається включення всіх таутомерних форм.

"Сtereoізомер" відноситься до сполуки, що складається з одних і тих же атомів, зв'язаних тими самими зв'язками, але має різні тривимірні структури, які не є взаємозамінними. Даний винахід включає різні стереоізомери та їх суміші та включає енантіомери, які відносяться до двох стереоізомерів, молекули яких є неспівпадаючими при накладанні дзеркальними зображеннями один іншого. Див., наприклад, Smith, M.B. та J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 6-е видання (Wiley, 2007), для детального опису структури та властивостей енантіомерів та стереоізомерів.

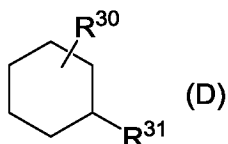
"Таутомер" відноситься до зсуву протона від одного атому молекули до іншого атому тієї ж молекули. Даний винахід включає таутомери будь-яких згаданих сполук.

Використання круглих та квадратних дужок у групах-замісниках використовується у цьому описі для економії місця. Відповідно, використання круглих дужок у групі-заміснику вказує на те, що група, включена у дужки, приєднана безпосередньо до атома, що передує цим дужкам. Використання квадратних дужок у групі-заміснику вказує на те, що група, включена у ці дужки, також приєднана безпосередньо до атома, що передує дужкам.

"Енантіомери" відносяться до асиметричних молекул, які можуть існувати у двох різних ізомерних формах, що мають різну конфігурацію у просторі. Інші терміни, що використовуються для позначення або посилання на енантіомери, включають "стереоізомери" (через різне розташування або стереохімію навколо хірального центру; хоча всі енантіомери є стереоізомерами, не всі стереоізомери є енантіомерами) або "оптичні ізомери" (через оптичну активність чистих енантіомерів, що є здатністю різних чистих енантіомерів обертати плоскополяризоване світло у різних напрямках).

Позначення "R" та "S" для абсолютної конфігурації енантіомеру даного винаходу можуть з'являтися як префікс або як суфікс у назві сполуки; вони можуть бути відокремлені або не відокремлені від назви енантіомера дефісом; вони можуть відділятися дефісом або не відділятися; та вони можуть бути оточені дужками або ні.

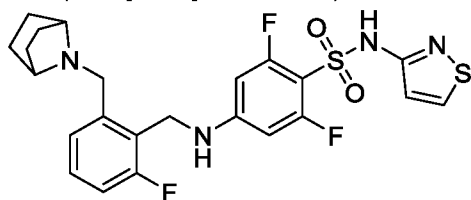
У формулах, зображених у цьому описі, зв'язок із замісником та/або зв'язок, який зв'язує молекулярний фрагмент із залишком сполуки, може бути показаний як перетинаючий один або декілька зв'язків у кільцевій структурі. Це вказує на те, що зв'язок може бути приєднаний до будь-якого з атомів, що утворюють кільцеву структуру, до тих пір, поки атом водню міг би бути присутнім на цьому атомі. Якщо для конкретної позиції у структурі не визначено жодного замісника(iv), тоді водень(водні) присутній(і) у цьому положенні. Наприклад, у наступній структурі (D) зв'язок, що прикріплює замісник R³⁰, може бути на будь-якому з атомів вуглецю, включаючи вуглець, до якого приєднаний R³¹, за умови, що валентність дозволяє таке приєднання:



"Розділення" або "ділення" при використанні по відношенню до рацемічної сполуки або рацемічної суміші сполуки даного винаходу відносяться до розділення рацемічної сполуки або рацемічної суміші на дві її енантіомерні форми (тобто (+) та (-); (R) та (S) форми).

5 Протокол іменування хімічних речовин та структурні діаграми, що використовуються у цьому описі, є модифікованою формою I.U.P.A.C. номенклатурної системи, використовуючи програму ChemDraw Professional Version 18.0.0.231, у якій сполуки даного винаходу названі у цьому описі, наприклад, як похідні центральної основної структури, наприклад, бензолсульфонамідна структура. Для складних хімічних назв, що використовуються у цьому описі, група-замісник
10 називається перед групою, до якої вона приєднується. Наприклад, циклопропілетил містить етильний скелет із циклопропілним замісником. На діаграмах хімічної структури ідентифіковані всі зв'язки, за винятком деяких атомів вуглецю, які, як передбачається, зв'язані з достатньою кількістю атомів водню для заповнення валентності.

Відповідно, сполука формули (I), як описано вище у Короткому описі даного винаходу, де q та r обидва дорівнюють 1, R¹ являє собою водень, R² являє собою ізотіазол-3-іл, R^{3a} та R^{3b} кожен являє собою водень, R⁴ являє собою фтор, R⁶ являє собою фтор та R⁷ являє собою (7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил, тобто сполука наступної структури:



називається у цьому описі 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(ізотіазол-3-іл)бензолсульфонамід.

Варіанти здійснення даного винаходу

Один аспект даного винаходу включає сполуки формули (I), як зазначено вище у Короткому описі даного винаходу, у вигляді їх окремого стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх суміші; або їх фармацевтично прийнятної солі, сольову або проліків.

25 Один варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), у якій R⁷ являє собою азабіцикло[2.2.1]гептанілалкіл.

3 цього варіанту здійснення, додатковий варіант здійснення включає сполуки формули (I), у якій R² являє собою ізотіазоліл.

3 цього додаткового варіанту здійснення, кращі варіанти здійснення вибирають з таких як:

30 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(ізотіазол-3-іл)бензолсульфонамід; та

4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,3-дифтор-N-(ізотіазол-3-іл)бензолсульфонамід 2,2,2-трифторацетат.

35 3 цього варіанту здійснення, у якому R⁷ являє собою азабіцикло[2.2.1]гептанілалкіл, інший варіант здійснення включає сполуки формули (I), у якій R² являє собою тіазоліл.

3 цього варіанту здійснення, один додатковий варіант здійснення включає сполуки формули (I), у якій r дорівнює 1.

3 цього додаткового варіанту здійснення, кращі варіанти здійснення вибирають з таких як:

40 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,3-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід;

4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-3-хлор-2-фтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід 2,2,2-трифторацетат;

4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2-фтор-3-метил-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід 2,2,2-трифторацетат; та

45 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід 2,2,2-трифторацетат.

3 цього додаткового варіанту здійснення, у якому R² являє собою тіазоліл, інший додатковий варіант здійснення включає сполуки формули (I), де r дорівнює 2.

3 цього додаткового варіанту здійснення, кращі варіанти здійснення вибирають з таких як:

50 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-3,6-дифторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-

4-іл)бензолсульфонамід;

4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід 2,2,2-трифторацетат;

5 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)аміно)-2,3-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід 2,2,2-трифторацетат;

4-((2-(1-(7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)етил)-3,6-дифторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід 2,2,2-трифторацетат;

(S)-4-((2-(1-(7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)етил)-3,6-дифторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід; та

10 (R)-4-((2-(1-(7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)етил)-3,6-дифторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід.

Із зазначеного варіанту здійснення, у якому R^7 являє собою азабіцикло[2.2.1]гептанілалкіл, інший варіант здійснення включає сполуки формули (I), у якій R^2 являє собою ізоксазоліл.

15 3 цього варіанту здійснення, кращі варіанти здійснення включають сполуки формули (I), вибрані з таких як:

4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(ізоксазол-3-іл)-3-метилбензолсульфонамід; та

4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2-фтор-N-(ізоксазол-3-іл)-3-метилбензолсульфонамід 2,2,2-трифторацетат.

20 Інший варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), у якій R^7 являє собою азабіцикло[2.2.1]гептанілалкіл.

3 цього варіанту здійснення, додатковий варіант здійснення включає сполуки формули (I), у якій R^7 являє собою ((метил)(проп-2-іл)аміно)алкіл, за умови, що g дорівнює 2 та щонайменше один R^6 являє собою алкокси.

25 3 цього додаткового варіанту здійснення, додатковий варіант здійснення включає сполуки формули (I), у якій R^2 являє собою ізотіазоліл.

3 додаткового варіанту здійснення, у якому R^7 являє собою ((метил)(проп-2-іл)аміно)алкіл, g дорівнює 2 та щонайменше один R^6 являє собою алкокси, інший додатковий варіант здійснення включає сполуки формули (I), у якій R^2 являє собою тіазоліл.

30 3 цього додаткового варіанту здійснення, кращі сполуки формули (I) вибирають з таких як:

2,6-дифтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензил)аміно)-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід;

2,6-дифтор-4-((6-фтор-3-ізопропокси-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)бензил)-аміно)-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід;

35 2,3-дифтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензил)аміно)-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід;

5-хлор-2-фтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензил)-аміно)-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід 2,2,2-трифторацетат; та

40 2-фтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензил)аміно)-5-метил-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід 2,2,2-трифторацетат.

3 додаткового варіанту здійснення, у якому R^7 являє собою ((метил)(проп-2-іл)аміно)алкіл, g дорівнює 2 та щонайменше один R^6 являє собою алкокси, інший додатковий варіант здійснення включає сполуки формули (I), у якій R^2 являє собою ізоксазоліл.

45 Інший варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), у якій один R^4 знаходиться у орто-положенні по відношенню до $-S(O)_2-N(H)-R^2$ заміснику.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), у якій один R^4 знаходиться у орто-положенні по відношенню до $-C(R^{3a})(R^{3b})-$.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), у якій один R^6 знаходиться у орто-положенні по відношенню до $-C(R^{3a})(R^{3b})-$.

50 Інший варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), у якій R^5 являє собою фтор.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), у якій один R^4 являє собою фтор.

55 Інший варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), у якій один R^4 являє собою хлор.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), у якій один R^4 являє собою метил.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), у якій один R^4 являє собою фтор та інший R^4 являє собою метил.

60 Інший варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), у якій один R^6

являє собою фтор.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), у якій один R⁶ являє собою фтор та інший R⁶ являє собою метокси-групу.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), у якій один R⁶ являє собою фтор та інший R⁶ являє собою ізопропокси-групу.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), у якій один R⁶ являє собою фтор та інший R⁶ являє собою фтор.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає спосіб застосування сполук формули (I) як стандарти або контролю у *in vitro* або *in vivo* дослідженнях для визначення ефективності досліджуваних сполук у модулюванні потенціал-залежних натрієвих каналів.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (Ia), сполуки формули (Ib), сполуки формули (Ic), сполуки формули (Id), сполуки формули (Id), сполуки формули (Ie), сполуки формули (If), сполуки формули (Ig), сполуки формули (Ih), сполуки формули (Ii), сполуки формули (Ij) або сполуки формули (Ik), у вигляді їх окремих стереоізомерів, енантіомерів або таутомерів або їх сумішей; або їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів або проліків, як описано нижче у Одержанні сполук даного винаходу.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає спосіб одержання сполуки формули (Ia), у вигляді її окремого стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх суміші; або їх фармацевтично прийнятної солі, як розкрито у цьому описі у Схемі реакції 1.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає спосіб одержання сполуки формули (Ib), у вигляді її окремого стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх суміші; або їх фармацевтично прийнятної солі, як розкрито у цьому описі у Схемі реакції 2.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає спосіб одержання сполуки формули (Ic), у вигляді її окремого стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх суміші; або їх фармацевтично прийнятної солі, як розкрито у цьому описі у Схемі реакції 3.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає спосіб одержання сполуки формули (If), у вигляді її окремого стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх суміші; або їх фармацевтично прийнятної солі, як розкрито у цьому описі у Схемі реакції 3.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає спосіб одержання сполуки формули (Ig), у вигляді її окремого стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх суміші; або їх фармацевтично прийнятної солі, як розкрито у цьому описі у Схемі реакції 3.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає спосіб одержання сполуки формули (Id), у вигляді її окремого стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх суміші; або їх фармацевтично прийнятної солі, як розкрито у цьому описі у Схемі реакції 4.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає спосіб одержання сполуки формули (Ie), у вигляді її окремого стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх суміші; або їх фармацевтично прийнятної солі, як розкрито у цьому описі у Схемі реакції 5.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає спосіб одержання сполуки формули (Ia), у вигляді її окремого стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх суміші; або їх фармацевтично прийнятної солі, як розкрито у цьому описі у Схемі реакції 6.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає спосіб одержання сполуки формули (Ih), у вигляді її окремого стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх суміші; або їх фармацевтично прийнятної солі, як розкрито у цьому описі у Схемі реакції 7.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає спосіб одержання сполуки формули (Ii), у вигляді її окремого стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх суміші; або їх фармацевтично прийнятної солі, як розкрито у цьому описі у Схемі реакції 8.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає спосіб одержання сполуки формули (Ij), у вигляді її окремого стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх суміші; або їх фармацевтично прийнятної солі, як розкрито у цьому описі у Схемі реакції 9.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає спосіб одержання сполуки формули (Ik), у вигляді її окремого стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх суміші; або їх фармацевтично прийнятної солі, як розкрито у цьому описі у Схемі реакції 9.

Зрозуміло, що будь-який варіант здійснення сполук даного винаходу, як зазначено вище, та будь-який конкретний замісник, зазначений у цьому описі, для конкретного R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R⁴, R⁵, R⁶ та R⁷ замісників у сполуках даного винаходу, як зазначено вище, можуть бути незалежно поєднані з іншими варіантами здійснення та/або замісниками сполук даного винаходу з утворенням варіантів здійснення даного винаходу, які спеціально не зазначені вище. Крім того, у тому випадку, коли перелік замісників розкритий для будь-якого конкретного замісника R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ та R⁷ у конкретному варіанті здійснення та/або пунктах Формули винаходу, розуміється, що один або більше замісників можуть бути видалені зі переліку та що перелік

замісників, який залишився, буде вважатися варіантом здійснення даного винаходу.

Інший аспект даного винаходу включає фармацевтичну композицію, що містить фармацевтично прийнятний наповнювач та сполуку даного винаходу, як описано вище, у вигляді її стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх суміші; або їх фармацевтично прийнятної солі, сольовату або проліків.

Інший аспект даного винаходу включає спосіб лікування захворювання або стану, пов'язаного з Nav1.6 активністю у ссавця, де зазначене захворювання або стан являє собою епілепсію та/або епілептичні розлади, та де зазначений спосіб включає введення ссавцю, якому це необхідно, терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу, як описано вище, у вигляді її стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх суміші; або їх фармацевтично прийнятної солі, сольовату або проліків.

У одному варіанті здійснення цього аспекту, епілепсію або епілептичні розлади вибирають з таких як: світлочутлива епілепсія, самовикликана втрата свідомості, фармакорезистентна епілепсія, синдром Енгельмена, доброякісна дитяча епілепсія з центрально-скроневими піками, CDKL5 розлад, дитяча та ювенільна абсансна епілепсія, синдром Драве, епілепсія лобної частини, синдром дефіциту Glut1, гіпоталамічна гамартома, інфантильні спазми/синдром Веста, ювенільна міоклонічна епілепсія, синдром Ландау-Клефнера, синдром Леннокса-Гасто (LGS), епілепсія з міоклонічними абсансами, синдром Отахара, синдром Панайотополуса, PCDH19 епілепсія, прогресуюча міоклонічна епілепсія, синдром Расмуссена, синдром кільцеподібної хромосоми 20, рефлексорна епілепсія, скронева епілепсія, прогресуюча міоклонічна епілепсія Лафора, нейрокутанні синдроми, комплекс туберозного склерозу, епілептична енцефалопатія дитячого віку, епілептична енцефалопатія з раннім початком, генералізована епілепсія з фебрильними судомами +, синдром Ретта, розсіяний склероз, хвороба Альцгеймера, аутизм, атаксія, гіпотонія та пароксизмальна дискінезія.

У одному варіанті здійснення даного варіанту здійснення, епілепсію або епілептичні розлади вибирають з таких як: синдром Драве, інфантильні спазми/синдром Веста, скронева епілепсія, синдром Леннокса-Гасто (LGS), генералізована епілепсія з фебрильними судомами + та епілептична енцефалопатія дитячого віку.

Інший аспект даного винаходу включає спосіб зниження іонного потоку через Nav1.6 у клітині ссавця, де зазначений спосіб включає приведення у контакт клітини зі сполукою даного винаходу, як описано вище, у вигляді її стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх суміші; або їх фармацевтично прийнятної солі, сольовату або проліків.

Інший аспект даного винаходу включає спосіб селективного інгібування першого потенціал-залежного натрієвого каналу відносно другого потенціал-залежного натрієвого каналу у ссавця, де зазначений спосіб включає введення ссавцю модулюючої кількості сполуки даного винаходу, як описано вище, у вигляді її стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх суміші; або їх фармацевтично прийнятної солі, сольовату або проліків.

У одному варіанті здійснення зазначеного аспекту, перший потенціал-залежний натрієвий канал являє собою Nav1.6.

У іншому варіанті здійснення зазначеного аспекту, перший потенціал-залежний натрієвий канал являє собою Nav1.6 та другий потенціал-залежний натрієвий канал являє собою Nav1.5.

У іншому варіанті здійснення зазначеного аспекту, перший потенціал-залежний натрієвий канал являє собою Nav1.6 та другий потенціал-залежний натрієвий канал являє собою Nav1.1.

Спеціальні варіанти здійснення сполук даного винаходу описані більш докладно нижче у Одержанні сполук даного винаходу та у Прикладах.

Застосування та дослідження сполук даного винаходу

Сполуки даного винаходу модулюють, переважно інгібують, іонний потік через потенціал-залежний натрієвий канал, переважно Nav1.6, у ссавця, особливо у людини. Будь-яке таке модулювання, незалежно від того, часткове це або повне інгібування або запобігання потоку іонів, іноді тут згадується як "блокування", а відповідні сполуки як "блокатори" або "інгібітори". Загалом, сполуки даного винаходу модулюють активність потенціал-залежного натрієвого каналу у бік зниження, інгібуючи потенціал-залежну активність натрієвого каналу, зменшуючи або запобігаючи потоку іонів натрію через клітинну мембрану, запобігаючи активності натрієвих каналів, такий як іонний потік.

Сполуки даного винаходу інгібують іонний потік через потенціал-залежний натрієвий канал, переважно Nav1.6. Сполуки даного винаходу являють собою модифікатори натрієвого каналу, що залежать від стану або частоти, які мають низьку афінність до стану спокою/закритого стану та високу афінність до інактивованого стану. Ці сполуки, ймовірно, взаємодіють із сайтами, що перекриваються, розташованими у внутрішній порожнині натрій-провідної пори каналу, подібно до того, що описаний для інших блокаторів натрієвих каналів, що залежать від стану (Cestèle,

S., та співавт., *op. cit.*). Ці сполуки також можуть взаємодіяти з сайтами поза внутрішньої порожнини та мати алостеричний вплив на провідність іонів натрію через пори каналу.

Будь-який із цих наслідків може у кінцевому підсумку спричинити загальну терапевтичну користь, яку забезпечують ці сполуки.

Відповідно, сполуки даного винаходу являють собою інгібітори потенціал-залежного натрієвого каналу, переважно Nav1.6 інгібітори, та тому є корисними для лікування захворювань та станів, переважно епілепсії та/або епілептичного розладу, у ссавців, переважно людей, та інших організмів, включаючи усі ті людські захворювання та стани, які є результатом аберантної біологічної активності потенціал-залежних натрієвих каналів, переважно аберантної Nav1.6 активності, або які можуть бути полегшені шляхом модулювання біологічної активності потенціал-залежних натрієвих каналів. Зокрема, сполуки даного винаходу, тобто сполуки формули (I), як зазначено вище у Короткому описі даного винаходу, у вигляді їх стереоізомерів, енантіомерів або таутомерів або їх сумішей; або у вигляді їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів або проліків, є корисними для лікування захворювань та станів у ссавців, переважно людей, які є результатом аберантної потенціал-залежної біологічної активності Nav1.6 або які можуть бути полегшені шляхом модулювання, переважно інгібування, біологічної активності Nav1.6. Переважно сполуки даного винаходу селективно інгібують Nav1.6 відносно Nav1.5 та/або Nav1.1.

Як визначено у цьому описі, захворювання, розлад або стан, пов'язаний з активністю Nav1.6, включає, не обмежуючись наведеними, епілепсію та/або епілептичні розлади. Такі епілепсію та/або епілептичні розлади включають, не обмежуючись наведеними, такі як: світлочутлива епілепсія, самовикликана втрата свідомості, фармакорезистентна епілепсія, синдром Енгельмена, доброякісна дитяча епілепсія з центрально-скроневими піками, CDKL5 розлад, дитяча та ювенільна абсансна епілепсія, синдром Драве, епілепсія лобної частини, синдром дефіциту Glut1, гіпоталамічна гамартома, інфантильні спазми/синдром Веста, ювенільна міоклонічна епілепсія, синдром Ландау-Клефнера, синдром Леннокса-Гасто (LGS), епілепсія з міоклонічними абсансами, синдром Отахара, синдром Панайотополуса, PCDH19 епілепсія, прогресуюча міоклонічна епілепсія, синдром Расмуссена, синдром кільцеподібної хромосоми 20, рефлекторна епілепсія, скронева епілепсія, прогресуюча міоклонічна епілепсія Лафора, нейрокутанні синдроми, комплекс туберозного склерозу, епілептична енцефалопатія дитячого віку, епілептична енцефалопатія з раннім початком, генералізована епілепсія з фебрильними судомою +, синдром Ретта, розсіяний склероз, хвороба Альцгеймера, аутизм, атаксія, гіпотонія та пароксизмальна дискінезія.

Тому, даний винахід відноситься до сполук, фармацевтичних композицій та способів застосування сполук та фармацевтичних композицій для лікування захворювань або станів, пов'язаних з активністю Nav1.6 у ссавця, переважно людини, шляхом введення ссавцю, переважно людині, якій необхідне таке лікування, ефективної кількості сполуки даного винаходу або фармацевтичної композиції, що містить сполуку даного винаходу.

Загальне значення сполук даного винаходу у інгібуванні Nav1.6 потоку іонів можна визначити, використовуючи дослідження, описані нижче у розділі Біологічні дослідження. Альтернативно, загальне значення сполук при лікуванні станів та захворювань у людей може бути встановлено у стандартних для даної галузі моделях тварин для демонстрації ефективності сполук при лікуванні епілепсії та/або епілептичного судомного розладу. Розроблені тваринні моделі епілептичних станів людини, які призводять до відтворюваних сенсорних дефіцитів протягом тривалого періоду часу, що можна оцінити за допомогою сенсорних тестів.

Наприклад, розроблено багато моделей гризунів для оцінки схильності до судом або епілептиформної активності (Klein, B.R. та співавт., (2016), "Models Currently in Active Use. In: Epilepsy Therapy Screening Program", том 2016, National Institute of Neurological Disorders and Stroke). Сюди входять гострі хімічні або електричні стимули, що спричиняють судоми, а також хронічні хімічні або генетичні стимули, які створюють схильних до судомних нападів тварин. Ці моделі можуть бути використані для визначення відносної здатності сполуки сприяти або запобігати судомній активності. Тест максимального електрошоку (MES) та дослідження психомоторного епілептичного нападу при 6 Гц (6 Гц) являють собою два приклади досліджень гострого стимульованого судомного нападу, що використовуються для оцінки протисудомних лікувань (Suzuki, F. та співавт., *Neuroscience* (1995), том 64, стор. 665-674; Barton, M.E. та співавт., *Epilepsy Research* (2001), том 47, стор. 217-227). Обидва дослідження включають електричне стимулювання, що проводять за допомогою електродів, які розміщують на рогівці або вухах, щоб спровокувати гострий судомний напад. Гострі судоми також можуть бути викликані хімічним шляхом, наприклад, введенням проконвульсантної ефірної сполуки -

флуротилу (Makinson, C.D. та співавт., *Exp. Neurol.* (2016), том 275, п. 1, стор. 46-58).

Генетичні епілепсії були пов'язані з багатьма різними генами, включаючи множину генів потенціал-залежного натрієвого каналу. Можна створити генетично модифікованих мишей, які містять мутації, виявлені у пацієнтів-людей. У деяких випадках ці генетичні модифікації призводять до того, що тварини поведуться приблизно так само, як і пацієнти-люди, у яких спочатку були виявлені генетичні зміни. Мутантних мишей можна використовувати для дослідження протисудомних лікувань. Такі експерименти можуть включати попередження спонтанних судомних нападів або можуть використовувати подібні подразники, що провокують судомні напади, як ті, що застосовуються у мишей дикого типу. Тваринні моделі епілептичної енцефалопатії дитячого віку 6 (EIEE6), також відомої як важка міоклонічна епілепсія дитячого віку або синдром Драве, були створені шляхом мутації гену SCN1A, який кодує потенціал-залежний натрієвий канал Nav1.1 (Yu, FH та співавт., *Nat. Neurosci.* (2006), том 9, стор. 1142-1149). Моделі EIEE13 також були створені шляхом мутації гену SCN6A, який кодує потенціал-залежний натрієвий канал Nav1.6 (Wagnon, J.L. та співавт., *Human Molecular Genetics* (2014)). Обидва ці штами мишей дають можливість оцінити потенційні терапевтичні лікування, які можуть виявитися корисними у клінічній популяції пацієнтів (Martin, M.S. та співавт., *J. Biol. Chem.* (2010), том 285, стор. 9823-9834; та Martin, M.S. та співавт., *Human Molecular Genetics* (2007), том 16, стор. 2892-2899).

Даний винахід відразу пропонує безліч різних засобів для ідентифікації інгібіторів Nav1.6, які корисні як терапевтичні засоби. Ідентифікацію інгібіторів Nav1.6 можна оцінити за допомогою різноманітних *in vitro* та *in vivo* аналізів, наприклад, вимірювання струму, вимірювання мембранного потенціалу, вимірювання потоку іонів, (наприклад, натрію або гуанідинію), вимірювання концентрації натрію, вимірювання других месенджерів та рівнів транскрипції, та з використанням, наприклад, чутливих до напруги барвників, радіоактивних індикаторів та електрофізіологічного методу локальної фіксації потенціалу (patch-clamp).

Один з таких протоколів включає скринінг хімічних агентів на здатність модулювати активність натрієвого каналу, тим самим визначаючи його як модулюючий агент.

Типовий аналіз, описаний у Bean та співавт., *J. General Physiology* (1983), 83: 613-642, та Leuwer, M., та співавт., *Br. J. Pharmacol* (2004), 141 (1): 47-54, використовує методи локальної фіксації потенціалу для вивчення поведінки каналів. Такі способи відомі фахівцям у даній галузі та можуть бути розроблені, використовуючи сучасні технології, у аналізи низької або середньої пропускної здатності для оцінки сполук на їх здатність модулювати поведінку натрієвих каналів.

Пропускна здатність досліджуваних сполук є важливим фактором при виборі скринінгового аналізу, який буде використовуватися. У деяких стратегіях, де потрібно протестувати сотні тисяч сполук, не бажано використовувати засоби з низькою пропускною здатністю. Однак у інших випадках низька пропускна здатність є задовільною для виявлення важливих відмінностей у обмеженій кількості сполук. Часто потрібно комбінувати типи аналізів для ідентифікації конкретних сполук, що модулюють натрієвий канал.

Електрофізіологічні дослідження з використанням методів локальної фіксації потенціалу прийняті як золотий стандарт для детальної характеристики взаємодії сполук натрієвих каналів, як описано у Bean та співавт., у процитованій роботі та Leuwer, M., та співавт., у процитованій роботі. Існує спосіб ручного скринінгу з низькою пропускною здатністю (LTS), який може порівнювати 2-10 сполук на день; нещодавно розроблена система автоматизованого скринінгу середньої пропускної здатності (MTC) зі швидкістю 20-50 патчів (тобто сполук) на день; та технологія від Molecular Devices Corporation (Sunnyvale, CA), яка дозволяє робити автоматизований високопродуктивний скринінг (HTS) зі швидкістю 1000-3000 патчів (тобто сполук) на день.

У одній автоматизованій системі локальної фіксації потенціалу використовується технологія плоских електродів для прискорення швидкості виявлення лікарських засобів. Плоскі електроди здатні досягати прикріплених до клітин заборів з високим опором, за якими проводять стабільні, малошумні записи на цілих клітинах, які можна порівняти із звичайними записами. Підходящим приладом є PatchXpress 7000A (Axon Instruments Inc, Union City, CA). Різноманітність клітинних ліній та технік вирощування, які включають прикріплені клітини, а також клітини, що спонтанно ростуть у суспензії, класифікуються за ступенем ефективності та стабільності забору (блокування). Іморталізовані клітини (наприклад, HEK та CHO), що стабільно експресують високі рівні відповідного іонного каналу натрію, можуть бути адаптовані до суспензійних культур високої щільності.

Можуть бути обрані інші аналізи, які дозволяють досліднику виявити сполуки, які блокують конкретні стани каналу, такі як відкритий стан, закритий стан або стан спокою, або які блокують перехід від відкритого до закритого, від закритого до у стані спокою або від у стані спокою до

відкритого. Фахівці у даній галузі звичайно знайомі з такими дослідженнями.

Також доступні аналізи зв'язування. Конструкції включають традиційні аналізи зв'язування на основі радіоактивних фільтрів або флуоресцентну систему на основі конфокалу, доступну від групи компаній Evotec OAI (Hamburg, Germany), обидві з яких є високопродуктивними скринінгами (HTS).

Також можуть бути використані аналізи радіоактивного потоку. У цьому аналізі канали стимулюються до відкриття за допомогою вератридину або аконітину та утримуються у стабілізованому відкритому стані з токсином, а блокатори каналів визначаються за їх здатністю запобігати інфлюксу іонів. Для аналізу можна використовувати радіоактивні ^{22}Na та ^{14}C гуанідинієві іони як індикатори. Планшети FlashPlate & Cytostar-T у живих клітинах уникають етапів розділення та підходять для HTS. Технологія сцинтиляційного планшету також вдосконалила цей метод для того, щоб відповідати HTS. Через функціональні аспекти аналізу інформативність є достатньо високою.

Ще один формат вимірює перерозподіл мембранного потенціалу за допомогою набору визначення мембранного потенціалу системи FLIPR (HTS), доступного від Molecular Dynamics (підрозділ Amersham Biosciences, Piscataway, NJ). Цей метод обмежений повільними змінами мембранного потенціалу. Деякі проблеми можуть виникати через флуоресцентний фон сполук. Досліджувані сполуки також можуть безпосередньо впливати на ступінь текучості через клітинну мембрану та призвести до збільшення концентрації внутрішньоклітинного барвника. Проте через функціональні аспекти даного дослідження інформативність є достатньо високою.

Барвники для визначення натрію можна використовувати для вимірювання швидкості або кількості інфлюксу іонів натрію через канал. Цей тип аналізу забезпечує дуже високу інформативність щодо потенційних блокаторів каналів. Аналіз є функціональним та безпосередньо вимірює інфлюкс Na^+ . CoroNa Red, SBFI та/або Green натрієвий (Molecular Probes, Inc. Eugene OR) можна використовувати для вимірювання інфлюксу Na ; всі з них являють собою барвники, що реагують на Na . Їх можна використовувати у поєднанні з приладом FLIPR. Застосування цих барвників у скринінгу раніше не описано у літературі. Барвники для визначення кальцію також можуть мати потенціал у цьому форматі.

У іншому дослідженні датчики напруги на основі FRET використовуються для вимірювання здатності досліджуваних сполук безпосередньо блокувати інфлюкс Na . Комерційно доступні системи HTS включають систему VIPR™ II FRET (Aurora Biosciences Corporation, San Diego, CA, підрозділ Vertex Pharmaceuticals, Inc.), яка може використовуватися разом з барвниками FRET, також доступними від Aurora Biosciences. У цьому дослідженні вимірюють реакції на зміну напруги з точністю до частини секунди. Немає вимоги до модифікатора функції каналу. Аналіз вимірює деполяризацію та гіперполяризацію, а також забезпечує відносні значення на виході для кількісного визначення. У дещо дешевшій MTS версії цього аналізу використовується FLEXstation™ (Molecular Devices Corporation) у поєднанні з барвниками FRET від Aurora Biosciences. Інші методи дослідження сполук, розкритих у цьому описі, також добре відомі та доступні для фахівців у даній галузі.

Ці результати дають основу для аналізу залежності активності від структури (SAR) між досліджуваними сполуками та натрієвим каналом. Деякі замісники на основній структурі тестової сполуки, як правило, забезпечують одержання більш потужних інгібуючих сполук. Аналіз SAR є одним із інструментів, який зараз можуть застосовувати фахівці у даній галузі для ідентифікації кращих варіантів здійснення сполук даного винаходу для використання у якості терапевтичних засобів.

Потім ідентифіковані модулюючі агенти досліджують на різноманітних моделях *in vivo*, щоб визначити, чи вони корисні при лікуванні хвороби або стану, пов'язаного з активністю натрієвого каналу, що представляє інтерес, переважно Nav1.6 , з мінімальними несприятливими ефектами. Аналізи, описані нижче у розділі Біологічні дослідження, корисні для оцінки біологічної активності цих сполук.

Як правило, ефективність сполуки даного винаходу виражають величиною її IC_{50} ("Інгібуюча концентрація - 50 %"), що є мірою кількості сполуки, необхідної для досягнення 50 % інгібування активності цільового натрієвого каналу протягом певного часу період.

У якості альтернативного використання даного винаходу, сполуки даного винаходу можуть бути використані у дослідженнях *in vitro* або *in vivo* як зразкові агенти для порівняльних цілей, щоб знайти інші сполуки, також корисні для лікування або захисту від різних захворювань, розкритих у цьому описі.

Інший аспект даного винаходу відноситься до інгібування активності Nav1.6 у біологічному зразку ссавця, переважно людини, де спосіб включає введення ссавцю, переважно людини, або контактування зазначеного біологічного зразку зі сполукою формули (I) або фармацевтичною

композицією, що містить сполуку формули (I). Термін "біологічний зразок", як він використовується у цьому описі, включає, без обмеження, культури клітин або їх екстракти; біопсійний матеріал, отриманий від ссавця, або його екстракт; кров, слину, сечу, кал, сперму, слюзи або інші рідини організму або їх екстракти.

5 Інгібування активності Nav1.6 у біологічному зразку є корисним для різних цілей, які відомі фахівцю у даній галузі. Приклади таких цілей включають, не обмежуючись наведеними, вивчення каналів іонів натрію при біологічних та патологічних явищах; та порівняльну оцінку нових інгібіторів каналу іонів натрію.

10 Сполуки даного винаходу, як зазначено вище у Короткому описі даного винаходу, у вигляді їх стереоізомерів, енантіомерів, таутомерів або їх сумішей, або їх фармацевтично прийнятих солей, сольватів або проліків, та/або фармацевтичні композиції, розкриті у цьому описі, які включають фармацевтично прийнятний наповнювач та одну або більше сполук даного винаходу, як зазначено вище у Короткому описі даного винаходу, у вигляді їх стереоізомеру, енантіомеру або таутомеру або їх сумішей, або їх фармацевтично прийнятої солі, сольвату

15 або проліків, можуть бути використані у одержанні лікарського засобу для лікування захворювань або станів, пов'язаних з активністю потенціал-залежних натрієвих каналів, переважно активністю Nav1.6, у ссавця.

Фармацевтичні композиції даного винаходу та застосування

20 Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуки даного винаходу, розкриті у цьому описі. У одному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до композиції, що містить сполуки даного винаходу у фармацевтично прийнятному носії, наповнювачі або розріджувачі та у кількості, ефективній для модулювання, переважно інгібування, іонного потоку через потенціал-залежний натрієвий канал, для лікування захворювань, опосередкованих натрієвими каналами, таких як епілепсія та/або епілептичний

25 розлад, при введенні тварині, переважно ссавцю, найбільш переважно пацієнту-людині.

Введення сполук даного винаходу або їх фармацевтично прийнятих солей у чистому вигляді або у відповідній фармацевтичній композиції може здійснюватися за допомогою будь-якого з прийнятих способів введення агентів, що використовуються для подібних цілей. Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть бути одержані шляхом комбінування сполуки даного

30 винаходу з відповідним фармацевтично прийнятим носієм, розріджувачем або наповнювачем, та можуть бути одержані у вигляді препаратів у твердій, напівтвердій, рідкій або газоподібній формах, таких як таблетки, капсули, порошки, гранули, мазі, розчини, супозиторії, ін'єкції, інгалятори, гелі, мікросфери та аерозолі. Типові шляхи введення таких фармацевтичних композицій включають, без обмеження, пероральний, місцевий, трансдермальний, інгаляційний, парентеральний, сублінгвальний, ректальний, вагінальний та інтраназальний. Термін "парентеральний", як застосовується у цьому описі, включає підшкірні ін'єкції, внутрішньовенні, внутрішньом'язові, внутрішньогрудинні ін'єкції або інфузійні методи. Фармацевтичні композиції даного винаходу формують таким чином, щоб дозволити активним інгредієнтам, що

40 містяться у них, бути біодоступними після введення композиції пацієнту. Композиції, які будуть вводиться суб'єкту або пацієнту, мають форму однієї або декількох лікарських одиниць, де, наприклад, таблетка може бути однією лікарською одиницею, та контейнер сполуки даного винаходу у аерозольній формі може містити множину лікарських одиниць. Фактичні способи одержання таких лікарських форм відомі або будуть очевидними для фахівців у даній галузі; приклад див. у The Science and Practice of Pharmacy, 20те видання (Philadelphia College of

45 Pharmacy and Science, 2000). Композиція, яку потрібно вводити, у будь-якому випадку буде містити терапевтично ефективну кількість сполуки даного винаходу або її фармацевтично прийнятої солі для лікування захворювання або стану, що представляє інтерес, відповідно до ідей цього винаходу.

Фармацевтичні композиції, корисні у цьому описі, також містять фармацевтично прийнятний

50 носій, включаючи будь-який прийнятний розріджувач або наповнювач, що включає будь-який фармацевтичний агент, який сам по собі не викликає вироблення антитіл, шкідливих для особи, що приймає цю композицію, та який може бути введений без небажаної токсичності. Фармацевтично прийнятні носії включають, не обмежуючись наведеними, рідини, такі як вода, сольовий розчин, гліцерин та етанол, та подібні. Докладне обговорення фармацевтично прийнятих носіїв, розріджувачів та інших наповнювачів представлено у Remington's

55 Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., NJ, поточне видання).

Фармацевтична композиція даного винаходу може бути у формі твердої речовини або рідини. У одному аспекті носій(ії) є твердими частинками, таким чином, що композиції, наприклад, знаходяться у формі таблеток або порошку. Носій(ії) можуть бути рідкими, причому композиції являють собою, наприклад, пероральний сироп, ін'єкційну рідину або аерозоль, який

60

корисний, наприклад, для інгаляційного введення.

Якщо призначена для перорального введення, фармацевтична композиція переважно знаходиться у твердій або рідкій формі, де напівтверді, напіврідкі, суспензійні та гелеві форми включаються у форми, що розглядаються у даному документі як тверда або рідка.

5 Як тверда композиція для перорального введення фармацевтична композиція може бути складена у вигляді порошку, гранул, спресованої таблетки, пігулки, капсули, жувальної гумки, облатки або подібної форми. Така тверда композиція зазвичай міститиме один або більше інертних розріджувачів або їстівних носіїв. Крім того, може бути присутнє одне або більше з наступного: зв'язуючі речовини, такі як карбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза, трагакантова камедь або желатин; наповнювачі, такі як крохмаль, лактоза або декстрини, дезінтегруючі агенти, такі як альгінова кислота, альгінат натрію, Примогель, кукурудзяний крохмаль та подібні; змащувальні агенти, такі як стеарат магнію або Стеротекс (Sterotex); ковзкі агенти, такі як колоїдний діоксид кремнію; підсолоджувачі, такі як сахароза або сахарин; ароматизатор, такий як перцева м'ята, метил-саліцилат або апельсиновий ароматизатор; та барвник.

15 Коли фармацевтична композиція знаходиться у формі капсули, наприклад, желатинової капсули, вона може містити, крім матеріалів вищезазначеного типу, рідкий носій, такий як поліетиленгліколь або масло.

20 Фармацевтична композиція може бути у формі рідини, наприклад, еліксиру, сиропу, розчину, емульсії або суспензії. Рідина може бути призначена для перорального прийому або для доставки шляхом ін'єкції, як два приклади. Коли вона призначена для перорального введення, бажана композиція містять, крім даної сполуки, одну або декілька підсолоджуючих речовин, консервантів, барвників/зафарбовуючих речовин та підсилювачів смаку. У композицію, призначену для введення шляхом ін'єкції, можуть бути включені одна або більше поверхнево-активних речовин, консервантів, змочувальних речовин, диспергуючих речовин, суспендує речовин, буферів, стабілізаторів та ізотонічних агентів.

25 Рідкі фармацевтичні композиції даного винаходу, чи то розчини, суспензії чи інші подібні форми, можуть включати один або декілька з наступних ад'ювантів (допоміжних речовин): стерильні розріджувачі, такі як вода для ін'єкцій, сольовий розчин, переважно фізіологічний розчин, розчин Рінгера, ізотонічний хлорид натрію, нелеткі масла, такі як синтетичні моно- або дигліцериди, які можуть слугувати розчинником або суспендуєчим середовищем, поліетиленгліколі, гліцерин, пропіленгліколь або інші розчинники; антибактеріальні засоби, такі як бензиловий спирт або метилпарабен; антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота або бісульфіт натрію; хелатуючі агенти, такі як етилендіамінтетраоцтова кислота; буфери, такі як ацетати, цитрати або фосфати та засоби для регулювання тонічності, такі як хлорид натрію або декстроза. Парентеральний препарат може бути поміщений у ампули, одноразові шприци або багаторазові флакони зі скла або пластику. Фізіологічний розчин є кращим ад'ювантом. Ін'єкційна фармацевтична композиція є переважно стерильною.

30 Рідка фармацевтична композиція даного винаходу, призначена для парентерального або перорального введення, повинна містити таку кількість сполуки даного винаходу, щоб отримати відповідну дозу. Як правило, ця кількість становить щонайменше 0,01 % сполуки даного винаходу у композиції. Коли вона призначена для перорального введення, ця кількість може варіюватися від 0,1 до приблизно 70 % від маси композиції. Кращі пероральні фармацевтичні композиції містять приблизно від 4 % до приблизно 50 % сполуки даного винаходу. Кращі фармацевтичні композиції та препарати згідно з даним винаходом одержують таким чином, що парентеральна лікарська одиниця містить від 0,01 до 10 % від маси сполуки даного винаходу до розведення.

40 Фармацевтична композиція даного винаходу може бути призначена для місцевого введення, та у цьому випадку носій може відповідно містити розчин, емульсійну, мазеву або гелеву основу. Основа, наприклад, може містити одне або декілька з наступного: вазелін, ланолін, поліетиленгліколі, бджолиний віск, мінеральне масло, розріджувачі, такі як вода та спирт, а також емульгатори та стабілізатори. Згущувачі можуть бути присутніми у фармацевтичній композиції для місцевого введення. Якщо призначена для трансдермального введення, композиція може включати трансдермальний пластр або пристрій для іонофорезу. Препарати 55 для місцевого застосування можуть містити концентрацію сполуки даного винаходу приблизно від 0,1 до приблизно 10 % мас./об. (маса на одиницю об'єму).

60 Фармацевтична композиція даного винаходу може бути призначена для ректального введення у формі, наприклад, супозиторію, який розплавиться у прямій кишці та вивільнить препарат. Композиція для ректального введення може містити масляну основу як відповідний неподразнюючий наповнювач. Такі основи включають, без обмежень, ланолін, масло какао та

поліетиленгліколь.

Фармацевтична композиція даного винаходу може включати різні матеріали, які модифікують фізичну форму твердої або рідкої лікарської одиниці. Наприклад, композиція може включати матеріали, які утворюють покривну оболонку навколо активних інгредієнтів. Матеріали, що утворюють покривну оболонку, зазвичай є інертними та можуть бути обрані, наприклад, з цукру, шелаку та інших ентеральних агентів для нанесення покриття. Альтернативно, активні інгредієнти можуть бути укладені у желатинову капсулу.

Фармацевтична композиція даного винаходу у твердій або рідкій формі може містити засіб, який зв'язується зі сполукою даного винаходу та тим самим допомагає у доставці сполуки. Підходящі агенти, які можуть діяти у цій якості, включають моноклональні або поліклональні антитіла, білок або ліпосому.

Фармацевтична композиція даного винаходу може складатися з лікарських одиниць, які можна вводити у вигляді аерозолі. Термін аерозоль використовується для позначення різноманітних систем, починаючи від систем колоїдної природи і закінчуючи системами, що складаються з упаковок під тиском. Доставка може здійснюватися зрідженим або стисненим газом або відповідною насосною системою, яка розподіляє активні інгредієнти. Аерозолі сполук даного винаходу можуть доставлятися у однофазній, двофазній або трифазній системах для доставки активного(их) інгредієнту(ів). Доставка аерозолі включає необхідний контейнер, активатори, клапани, підконтейнери та подібні, які разом можуть утворювати набір. Фахівець у даній галузі без зайвих експериментів може визначити бажані аерозолі.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть бути виготовлені за методологією, добре відомою у фармацевтичній галузі. Наприклад, фармацевтична композиція, призначена для введення шляхом ін'єкцій, може бути одержана шляхом поєднання сполуки даного винаходу зі стерильною дистильованою водою з утворенням розчину. Поверхнево-активна речовина може бути додана для полегшення утворення однорідного розчину або суспензії. Поверхнево-активні речовини являють собою сполуки, які нековалентно взаємодіють із сполукою даного винаходу, щоб полегшити розчинення або отримати однорідну суспензію сполуки у водній системі доставки.

Сполуки даного винаходу, або їх фармацевтично прийнятні солі, вводять у терапевтично ефективній кількості, яка варіюється в залежності від різноманітних факторів, включаючи такі як: активність конкретної сполуки, що використовується; метаболічна стабільність та тривалість дії сполуки; вік, маса тіла, загальний стан здоров'я, стать та дієта пацієнта; режим та час прийому; швидкість виведення; комбінація препаратів; тяжкість конкретного розладу або стану; та суб'єкт, який проходить терапію. Як правило, терапевтично ефективна добова доза становить (для ссавців 70 кг) від приблизно 0,001 мг/кг (тобто 0,07 мг) до приблизно 100 мг/кг (тобто 7,0 г); переважно терапевтично ефективна доза становить (для ссавців 70 кг) від приблизно 0,01 мг/кг (тобто 0,7 мг) до приблизно 50 мг/кг (тобто 3,5 г); більш переважно терапевтично ефективна доза становить (для ссавців 70 кг) від приблизно 1 мг/кг (тобто 70 мг) до приблизно 25 мг/кг (тобто 1,75 г).

Діапазони ефективних доз, передбачені у цьому документі, не призначені для обмеження та представляють бажані діапазони доз. Однак найбільш бажана доза буде адаптована до конкретного суб'єкта, як це розуміє та визначає фахівець у відповідних галузях (див., наприклад, Berkow та співавт., ред., The Merck Manual, 19^{те} видання, Merck and Co., Rahway, N.J., 2011; Brunton та співавт. ред., Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12^{те} видання, McGraw-Hill 2011; Avery's Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 3-тє видання, ADIS Press, LTD., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987), Ebadi, Pharmacology, Little, Brown and Co., Boston, (1985); Osolci al., ред., Remington's Pharmaceutical Sciences, поточне видання, Mack Publishing Co., Easton, PA; Katzung, Basic and Clinical Pharmacology, Appleton and Lange, Norwalk, CT (1992)).

Загальну дозу, необхідну для кожного лікування, можна вводити багаторазово або у одній дозі протягом дня, якщо це бажано. Як правило, лікування починають з менших доз, які менше оптимальної дози сполуки. Після цього дозування збільшують невеликими кроками до досягнення оптимального ефекту за певних обставин. Діагностичну фармацевтичну сполуку або композицію можна вводити окремо або спільно з іншими діагностичними та/або фармацевтичними препаратами, спрямованими на патологію, або направленими на інші симптоми патології. Одержувачами сполук та/або композицій даного винаходу можуть бути будь-які хребетні тварини, такі як ссавці. Серед ссавців переважними одержувачами є ссавці загонів приматів (включаючи людей, приматів та мавп), парнокопитних (включаючи коней, кіз, корів, овець, свиней), гризунів (включаючи мишей, щурів та хом'яків), зайцеподібних (включаючи кроликів) та хижаків (включаючи котів та собак). Серед птахів переважними

реципієнтами є індики, кури та інші представники того самого загону. Найбільш бажаними реципієнтами є люди.

Для місцевих застосувань переважно вводити ефективну кількість фармацевтичної композиції згідно даного винаходу для цільової ділянки, наприклад, поверхонь шкіри, слизових оболонок та подібних, які прилягають до периферичних нейронів, що підлягають лікуванню. Зазвичай ця кількість коливатиметься від приблизно 0,0001 мг до приблизно 1 г сполуки даного винаходу на кожне застосування, що залежить від ділянки, що підлягає лікуванню, чи є застосування діагностичним, профілактичним чи терапевтичним, тяжкості симптомів та природи місцевого носія, що використовується. Кращим місцевим препаратом є мазь, де на куб.см маzewої основи використовується приблизно від 0,001 до приблизно 50 мг активного інгредієнта. Фармацевтична композиція може бути сформульована як трансдермальні композиції або пристрої для трансдермальної доставки ("пластири"). Такі композиції включають, наприклад, підкладку, активний резервуар для сполуки, контрольну мембрану, вкладиш та контактний клей. Такі трансдермальні пластири можуть бути використані для забезпечення безперервної пульсації або доставки за необхідності сполук даного винаходу, за бажанням.

Композиції даного винаходу можуть бути складені таким чином, щоб забезпечити швидке, тривале або уповільнене вивільнення активного інгредієнта після введення пацієнту за допомогою процедур, відомих у даній галузі техніки. Системи доставки лікарського засобу з контрольованим вивільненням добре відомі у даній галузі техніки та включають осмотичні насосні системи та системи розчинення, що містять резервуари з полімерним покриттям або склади лікарський препарат - полімерна матриця.

Композиції даного винаходу можна також доставляти через внутрішньоноскові системи доставки лікарських засобів для місцевої, системної терапії та терапії мозку через ніс. Технологія дисперсії контрольованих частинок (CPD)TM, традиційні назальні спреї, інгалятори або небулайзери відомі фахівцям у даній галузі, що забезпечують ефективну місцеву та системну доставку лікарських засобів шляхом націлювання на нюхальну область носа та навколоносові пазухи.

Винахід також стосується інтравагінальної оболонки або основного пристрою для доставки лікарського засобу, придатного для введення людині чи самицям тварин. Пристрій може складатися з активного фармацевтичного інгредієнта у полімерній матриці, оточений оболонкою та здатний щодня вивільняти сполуку практично за нульовим порядком, подібний до пристроїв, що використовуються для застосування тестостерону, як описано у Опублікованій заявці на патент РСТ № WO 98/50016.

Сучасні методи очної доставки включають місцеве введення (очні краплі), субкон'юнктивальні ін'єкції, періокулярні ін'єкції, інтравітреальні ін'єкції, хірургічні імпланти та іонофорез (використовує невеликий електричний струм для транспортування іонізованих препаратів у тканини організму та через них). Фахівці у даній галузі поєднують найкраще підходящі наповнювачі зі сполукою для безпечного та ефективного внутрішньоочного введення.

Найбільш підходящий шлях буде залежати від характеру та тяжкості стану, що лікується. Фахівці у цій галузі також знайомі з визначенням методів введення (наприклад, пероральне, внутрішньовенне, інгаляційне, підшкірне, ректальне тощо), лікарських форм, відповідних фармацевтичних наповнювачів та іншими питаннями, що стосуються доставки сполук суб'єкту, якому це необхідно.

Комбінована терапія

Сполуки даного винаходу можуть з користю поєднуватися з однією або декількома іншими сполуками даного винаходу або одним або декількома іншими терапевтичними засобами, або у вигляді будь-якої їх комбінації, при лікуванні захворювань та станів, пов'язаних з активністю потенціал-залежних натрієвих каналів. Наприклад, сполуку даного винаходу можна вводити одночасно, послідовно або окремо у комбінації з іншими терапевтичними засобами, включаючи, але не обмежуючись наведеними:

- Опіатні знеболюючі засоби, наприклад, морфін, героїн, кокаїн, оксиморфін, леворфанол, леваллорфан, оксикодон, кодеїн, дигідрокодеїн, пропоксифен, налмефен, фентаніл, гідрокодон, гідроморфон, мерипідин, метадон, налорфін, налоксон, налтрексон, бупренорфін, буторфанол, налбуфін та пентазоцин;

- неопіатні знеболюючі засоби, наприклад, ацетамінофен, саліцилати (наприклад, аспірин);
- нестероїдні протизапальні лікарські засоби (NSAID), наприклад, ібупрофен, напрофен, фенпрофен, кетопрофен, целекоксиб, диклофенак, дифлусинал, етодолак, фенбуфен, фенпрофен, флуфенізал, флурбіпрофен, ібупрофен, індометацин, кетопрофен, кеторолак, меклофенамова кислота, мефенамінова кислота, мелоксикам, набуметон, напроксен, німесулід, нітрофлурбіпрофен, олсалазин, оксапрозин, фенілбутазон, піроксикам, сульфасалазин,

- суліндак, толметин та зомепірак;
- протисудомні засоби, наприклад, карбамазепін, окскарбазепін, ламотригін, валпроат, топірамат, габапентин та прегабалін;
 - антидепресанти, такі як трициклічні антидепресанти, наприклад, амітриптилін, кломіпрамін,
- 5 деспрамін, іміпрамін та норттриптилін;
- селективні інгібітори COX-2, наприклад, целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб, валдекоксиб, деракоксиб, еторикоксиб та луміракоксиб;
 - альфа-адренергетики, наприклад, доксazosин, тамсулосин, клонідин, гуанфацин, дексметатомідин, модафініл та 4-аміно-6,7-диметокси-2-(5-метан-сульфонамідо-1,2,3,4-
- 10 тетрагідроізохінол-2-іл)-5-(2-піридил)-хіназолін;
- барбітуратні заспокійливі засоби, наприклад, амобарбітал, апробарбітал, бутабарбітал, бутабітал, мефобарбітал, метарбітал, метогекситал, пентобарбітал, фенобартитал, секобарбітал, талбутал, теамілал та тіопентал;
 - антагоніст тахікініна (NK), зокрема антагоніст NK-3, NK-2 або NK-1, наприклад, (αR, 9R)-7-
- 15 [3,5-біс(трифторметил)бензил]-8,9,10,11-тетрагідро-9-метил-5-(4-метилфеніл)-7H-[1,4]діазоцино[2,1-g][1,7]-нафтиридин-6-13-діон (ТАК-637), 5-[[2R, 3S)-2-[(1R)-1-[3,5-біс(трифторметилфеніл)етокси-3-(4-фторфеніл)-4-морфолініл]-метил]-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-он (МК-869), апрепітант, ланепітант, дапітант або 3-[[2-метокси5-(трифторметокси)феніл]-метиламіно]-2-фенілпіперидин (2S, 3S);
- 20 - анальгетики з кам'яно-вугільної смоли, зокрема парацетамол;
- інгібітори зворотного захоплення серотоніну, наприклад, пароксетин, сертралін, норфлуоксетин (флуоксетин десметиловий метаболіт), метаболіт деметилсертралін, '3 флувоксамін, пароксетин, циталопрам, циталопрамовий метаболіт десметилциталопрам, есциталопрам, d, l-фенфлурамін, фемоксетин, ізоксетин, ціанодотієпін, літоксетин, дапоксетин,
- 25 нефазодон, церикламін, тразодон та флуоксетин;
- інгібітори зворотного захоплення норадреналіну (норепінефрину), наприклад, мапротилін, лофепрамін, міртазепін, оксапротилін, фезоламін, томоксетин, міансерін, бупропріон, бупропріоновий метаболіт гідроксибупропріон, номіфензин та вілоксазин (Vivalan®)), особливо селективний інгібітор зворотного захоплення норадреналіну, такий як ребоксетин, зокрема (S, S)-ребоксетин, та венлафаксин дулоксетин нейролептики седативні/анксіолітики;
 - подвійні інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну, такі як венлафаксин, венлафаксиновий метаболіт О-десметилвенлафаксин, кломіпрамін, кломіпраминовий метаболіт десметилкломіпрамін, дулоксетин, мілнаципран та іміпрамін;
 - інгібітори ацетилхолінестерази, такий як донепезил;
- 35 - антагоністи 5-HT₃, такі як ондансетрон;
- антагоністи метаботропних рецепторів глутамата (mGluR);
 - місцевий анестетик, такий як мексилетин та лідокаїн;
 - кортикостероїд, такий як дексаметазон;
 - протиаритмічні засоби, наприклад, мексилетин та фенітоїн;
- 40 - мускаринові антагоністи, наприклад, толтеродин, пропіверин, тропсіуму хлорид, дарифенацин, соліфенацин, теміверин та іпратропіум;
- каннабіноїди;
 - агоністи ваніллоїдних рецепторів (наприклад, резинфератоксин) або антагоністи ваніллоїдних рецепторів (наприклад, капсазепін);
- 45 - седативні засоби, наприклад, глутетимід, мепробамат, метаквалон та дихлоралфеназон;
- анксіолітики, такі як бензодіазепіни,
 - антидепресанти, такі як міртазапін,
 - препарати місцевої дії (наприклад, лідокаїн, капсацин та ресніферотоксин);
 - м'язові релаксанти, такі як бензодіазепіни, баклофен, карисопродол, хлорзоксазон,
- 50 циклобензаприн, метокарбамол та орфренадин;
- анти-гістаміни або H₁ антагоністи;
 - антагоністи NMDA рецептору;
 - агоністи/антагоністи 5-HT рецептору;
 - PDEV інгібітори;
- 55 - Трамадол (Tramadol®);
- холінергічні (нікотинові) анальгетики;
 - альфа-2-дельта ліганди;
 - антагоністи простагландину E₂ підтипу;
 - антагоністи лейкотриєну B₄;
- 60 - інгібітори 5-ліпоксигенази; та

- антагоністи 5-HT₃.

Використовуваний у цьому описі термін "комбінація" відноситься до будь-якої суміші або сполучення однієї або декількох сполук даного винаходу та однієї або більше інших сполук даного винаходу або одного або більше додаткових терапевтичних засобів. Якщо у контексті не вказано інше, "комбінація" може включати одночасну або послідовну доставку сполук даного винаходу з одним або декількома терапевтичними засобами. Якщо контекст не вказує інакше, "комбінація" може включати лікарські форми сполуки даного винаходу з іншим терапевтичним засобом. Якщо контекст не вказує на інше, "комбінація" може включати шляхи введення сполуки даного винаходу з іншим терапевтичним засобом. Якщо контекст не вказує на інше, "комбінація" може включати склади сполук даного винаходу з іншим терапевтичним агентом. Лікарські форми, шляхи введення та фармацевтичні композиції включають, не обмежуючись наведеними, ті, що розкриті у цьому описі.

Набори з частин

Даний винахід також забезпечує набори, що містять фармацевтичну композицію, яка включає одну або декілька сполук даного винаходу. Набір також включає інструкції із застосування фармацевтичної композиції для інгібування активності потенціал-залежних натрієвих каналів, переважно Nav1.6, для лікування епілепсії, а також інші засоби, як розкрито у цьому документі. Переважно комерційна упаковка міститиме одну або більше одиниць доз фармацевтичної композиції. Наприклад, така одинична доза може являти собою кількість, достатню для одержання внутрішньовенної ін'єкції. Для звичайних фахівців у даній галузі буде очевидно, що сполуки, які є легкими та/або чутливими до повітряного середовища, можуть потребувати спеціальної упаковки. Наприклад, може використовуватися упаковка, яка не пропускає світло, та/або герметична від контакту з навколишнім повітрям, та/або формулюється з відповідними покриттями або наповнювачами.

Одержання сполук даного винаходу

Наступні Схеми реакцію ілюструють способи одержання сполук формули (I), у вигляді їх окремих стереоізомерів, енантіомерів або таутомерів або їх сумішей; або у вигляді їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів або проліків, як описано вище у Короткому описі даного винаходу.

Зрозуміло, що фахівець, кваліфікований у даній галузі, може зробити за способом, подібним до описаного нижче, інші сполуки даного винаходу, що не проілюстровано конкретно нижче, використовуючи відповідні вихідні компоненти та змінюючи параметри синтезу за необхідності. Зрозуміло також, що прості перетворення функціональних груп (див., наприклад, Larock, RC Comprehensive Organic Transformations, 2ге видання (Wiley, 1999) можуть бути здійснені за допомогою способів, відомих фахівцю, кваліфікованому у даній галузі техніки. Загалом, вихідні компоненти можуть бути отримані з таких джерел, як Sigma Aldrich, Combi-Blocks, Oakwood Chemicals, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI та Fluorochem USA та ін., або синтезовані відповідно до джерел, відомих фахівцям у цій галузі (див., наприклад, Smith, M.B. та J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6-е видання (Wiley, 2007)) або одержані як розкрито у цьому описі.

Зрозуміло також, що у наступному описі, комбінації замісників та/або змінних зображених формул допустимі лише у тому випадку, якщо такі варіанти включення призводять до одержання стабільних сполук.

Фахівці у даній галузі також визнають, що у способі, описаному нижче, функціональні групи проміжних сполук, можливо, повинні бути захищені відповідними захисними групами. До таких функціональних груп належать гідрокси, аміно, меркапто та карбонової кислоти. Придатні захисні групи для гідрокси включають триалкілсиліл або діарилалкілсиліл (наприклад, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл або триметилсиліл), тетрагідропіраніл, бензил, та подібні. Придатні захисні групи для аміно групи включають трет-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, триметилсилілетоксиметил та подібні. Придатні захисні групи для меркапто групи включають -C(O)-R" (де R" означає алкіл, арил або аралкіл), п-метоксибензил, тритил та подібні. Придатні захисні групи для карбонової кислоти включають алкілові, арилові або арилалкілові складні ефіри.

Захисні групи можуть бути встановлені або зняті у відповідності зі стандартними способами, які відомі фахівцю, кваліфікованому у даній галузі техніки та як розкрито у цьому описі.

Використання захисних груп детально описане у Greene, T.W. та P.G.M. Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (поточне видання), Wiley. Захисною групою також може бути полімерна смола, така як смола Ванга або 2-хлортритил-хлоридна смола.

Фахівцями, кваліфікованими у даній галузі, також буде визнано, що, хоча такі захищені похідні сполук даного винаходу можуть не мати фармакологічної активності як такі, вони можуть

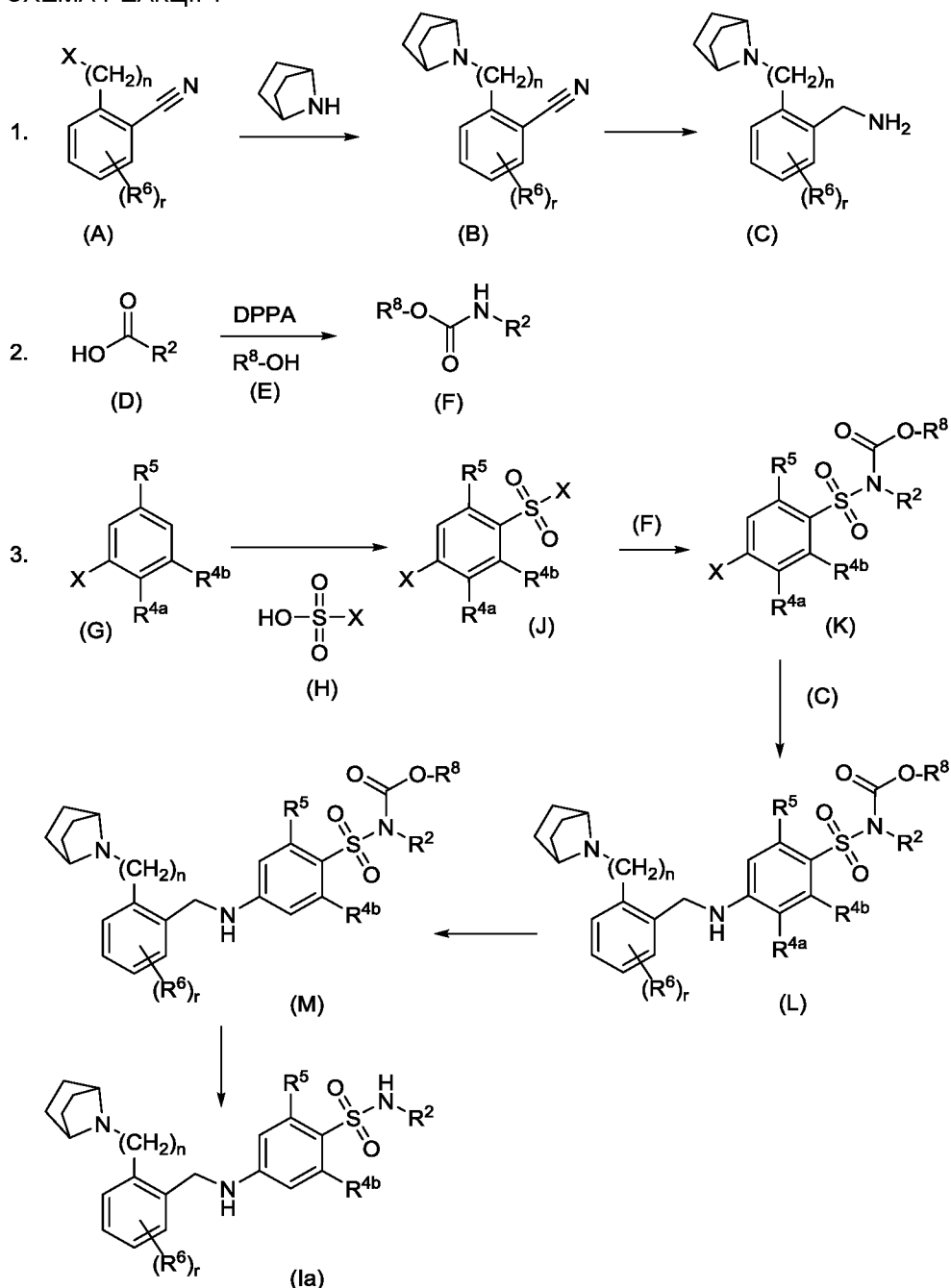
вводиться ссавцю, а потім метаболізуватися у організмі, утворюючи сполуки даного винаходу, які є фармакологічно активний. Тому такі похідні можуть бути описані як "проліки". Всі проліки сполук даного винаходу включені у обсяг даного винаходу.

Сполуки формули (I) можуть містити щонайменше один асиметричний атом вуглецю та, отже, можуть існувати у вигляді рацематів, енантіомерів та/або діастереоізомерів. Конкретні енантіомери або діастереоізомери можуть бути одержані з використанням відповідного хірального вихідного матеріалу. Альтернативно, діастереоізомерні суміші або рацемічні суміші сполук формул (I) можуть бути перетворені у відповідні енантіомери або діастереоізомери. Способи розділення діастереоізомерних сумішей або рацемічних сумішей сполук формули (I), як описано у даному описі, або проміжних сполук, приготованих у цьому документі, добре відомі у даній галузі техніки (наприклад, E.L. Eliel та S.H. Wilen, у *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons: New York, 1994; розділ 7; та цитовані посилання). Підходящі способи, такі як кристалізація (наприклад, вибіркова кристалізація, вибіркова кристалізація у присутності добавок), асиметричне перетворення рацематів, хімічне розділення (наприклад, утворення та розділення діастереомерів, таких як діастереомерні сольові суміші або використання інших розділюючих агентів; розділення за допомогою комплексів та сполук включення), кінетичне розділення (наприклад, з титан-тартратовим каталізатором), ферментативне розділення (наприклад, опосередковане ліпазою) та хроматографічне розділення (наприклад, ВЕРХ з хіральною нерухомою фазою та/або з технологією псевдорухомого шару, або надкритична рідинна хроматографія та споріднені способи) являють собою деякі з прикладів, які можуть бути застосовані (дивись, наприклад, T.J. Ward, *Analytical Chemistry*, 2002, 2863-2872).

Одержання сполук формули (I)

Сполуки формули (Ia) являють собою сполуки формули (I), як описано вище у Короткому описі даного винаходу, де q дорівнює 1, R^{3a} та R^{3b} кожен являє собою водень, та R^7 являє собою азабіцикло[2.2.1]гептанілметил, та кожен з r, R^1 , R^2 , R^5 та R^6 приймає значення, визначені у Короткому описі даного винаходу, та можуть бути одержані за способом, розкритим нижче у Схемі реакції 1, у якій n дорівнює від 1 до 6, кожен X незалежно являє собою фтор, хлор або бром, R^{4a} являє собою бром, R^{4b} являє собою фтор, R^8 являє собою алкіл та DPPA являє собою дифенілфосфорил-азид:

СХЕМА РЕАКЦІЇ 1



Сполуки формули (A), (B), (D), (E), (G) та (H) є комерційно доступними або можуть бути одержані у відповідності зі способами, відомими фахівцю, кваліфікованому у даній галузі техніки, або за способами, розкритими у цьому описі. Загалом, сполуки формули (Ia) одержують, як описано вище у Схемі реакції 1, наступним чином:

Сполуку формули (A) спочатку обробляють за допомогою азабіцикло[2.2.1]гептану за стандартних умов реакції, таких як, не обмежуючись наведеними, застосування полярного апротонного розчинника, такого як, не обмежуючись наведеними, диметил-сульфоксид, у присутності основи, такої як, не обмежуючись наведеними, карбонат калію, при температурі від приблизно 0 °C до 80 °C, впродовж приблизно від 1 до 48 годин, що забезпечує одержання сполуки формули (B).

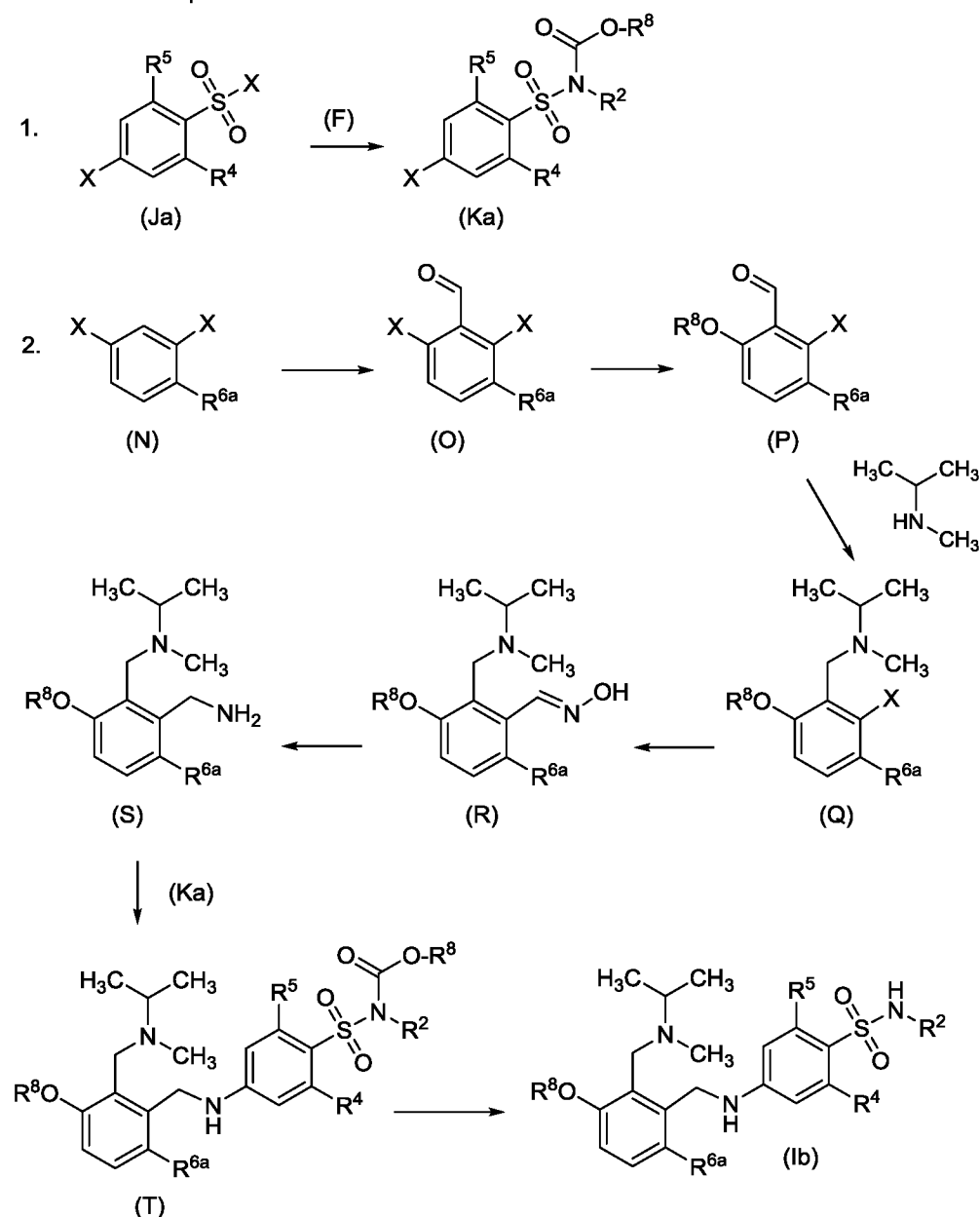
Сполуку формули (B) потім обробляють за стандартних умов каталітичного гідрогенування, таких як використання Ni Ренея у присутності гідроксиду амонію, що забезпечує одержання сполуки формули (C).

Сполуку формули (D) обробляють за допомогою відповідного азиду, такого як дифеніл-фосфорил-азид, та сполуки формули (E) за стандартних умов перегрупування Шміда, що забезпечує одержання сполуки формули (F).

Сполуку формули (G) обробляють за допомогою надлишкової кількості сполуки формули (H) за стандартних умов сульфонування аренів, що забезпечує одержання сполуки формули (J). Сполуку формули (F) потім обробляють сполукою формули (J) за стандартних умов сульфонування карбаматів, що забезпечує одержання сполуки формули (K). Сполуку

формули (K) потім обробляють сполукою формули (C) за стандартних умов нуклеофільного ароматичного заміщення, таких як, не обмежуючись наведеними, застосування полярного апротонного розчинника, такого як, не обмежуючись наведеними, диметил-сульфоксид, у присутності основи, такої як N, N-діізопропілетиламін, при температурі від приблизно 0 °C до 80 °C, впродовж від приблизно 1 до 48 годин, що забезпечує одержання сполуки формули (L).

Сполуку формули (L) потім обробляють за стандартних умов протодегалогенування аренів, що забезпечує одержання сполуки формули (M), яку потім обробляють за стандартних умов зняття захисту з азоту, що забезпечує одержання сполуки формули (Ia). Сполуки формули (Ib) являють собою сполуки формули (I), як описано вище у Короткому описі даного винаходу, де q дорівнює 1, r дорівнює 2, R¹ являє собою водень, R^{3a} та R^{3b} кожен являє собою водень, R⁴ являє собою галоген, один R⁶ являє собою галоген, один R⁶ являє собою алкокси-групу (-OR⁸) та R⁷ являє собою ((метил)(проп-2-іл)аміно)метил, та кожен з R² та R⁵ приймає значення, визначені у Короткому описі даного винаходу, та можуть бути одержані за способом, розкритим нижче у Схемі реакції 2, у якій кожен X незалежно являє собою фтор, хлор або бром, R^{6a} являє собою галоген та R⁸ являє собою алкіл:



Сполуки формули (F) одержують за способом, аналогічним описаному вище у Схемі реакції 1. Сполуки формули (Ja) одержують за способом, аналогічним описаному вище у Схемі реакції 1 для сполук формули (J). Сполука формули (N) є комерційно доступною або може бути одержана у відповідності зі способами, відомими фахівцю, кваліфікованому у даній галузі техніки, або за способами, розкритими у цьому описі. Загалом, сполуки формули (Ib) одержують, як описано вище у Схемі реакції 2, наступним чином:

Сполуку формули (Ja) обробляють за допомогою сполуки формули (F), що забезпечує одержання сполуки формули (Ka) за способом, аналогічним описаному вище у Схемі реакції 1 для одержання сполуки формули (K) зі сполуки формули (J) та сполуки формули (F).

Сполуку формули (N) обробляють за стандартних умов формілювання аренів з утворенням альдегідної сполуки формули (O), яку потім обробляють за стандартних умов нуклеофільного ароматичного заміщення, що забезпечує одержання сполуки формули (P).

Сполуку формули (P) потім обробляють за стандартних умов відновного амінування, що забезпечує одержання сполуки формули (Q).

Сполуку формули (Q) потім обробляють за стандартних умов метал-галогенового обміну/формілювання/утворення оксиму, що забезпечує одержання сполуки формули (R).

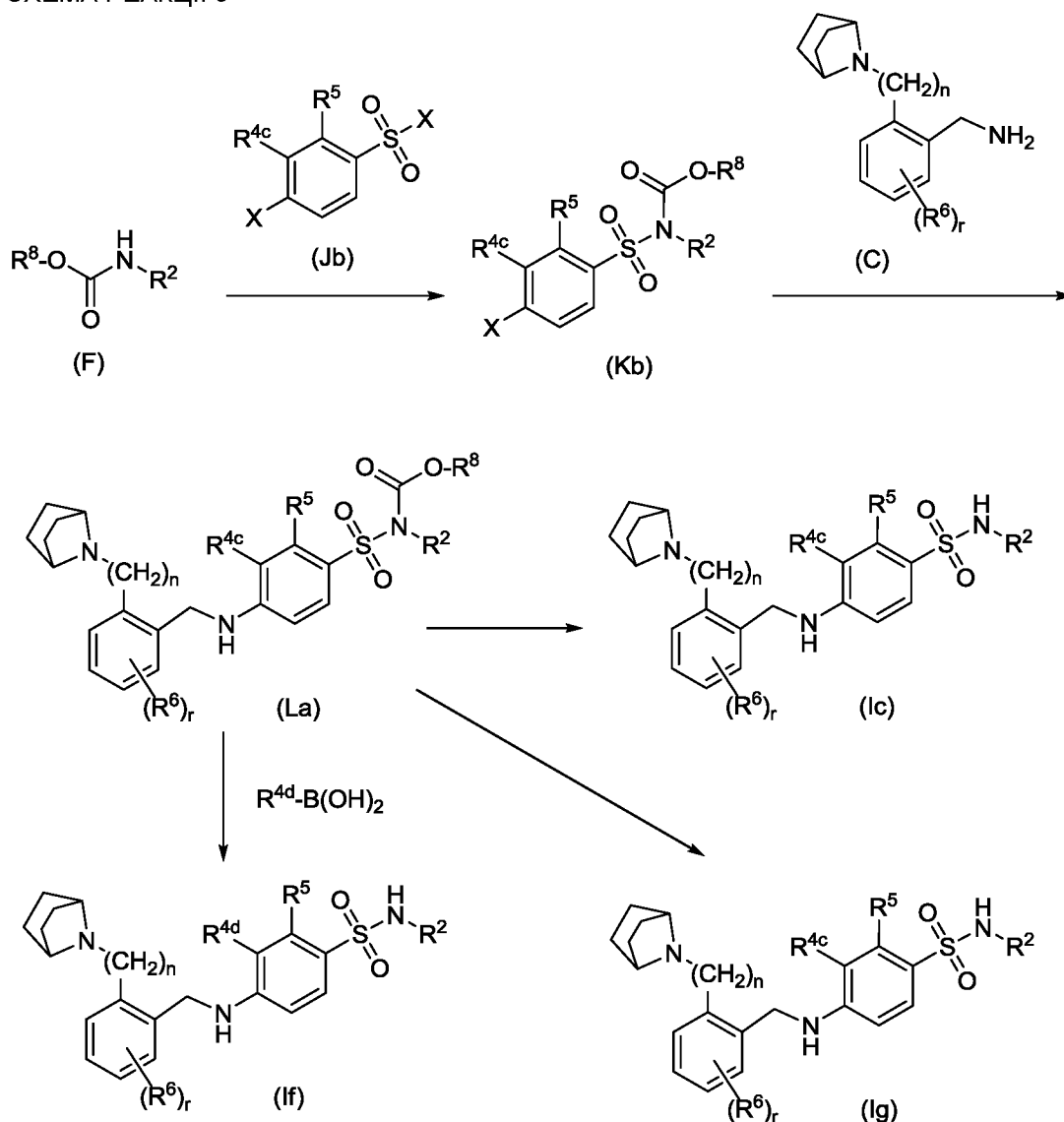
Сполуку формули (R) потім обробляють за стандартних умов відновлення оксиму, що забезпечує одержання сполуки формули (S), яку потім обробляють сполукою формули (Ka) за стандартних умов реакції нуклеофільного ароматичного заміщення, таких як, не обмежуючись наведеними, застосування полярного апротонного розчинника, такого як, не обмежуючись наведеними, диметилсульфоксид, у присутності основи, такої як N, N-діізопропілетиламін, при температурі від приблизно 0 °C до 80 °C, впродовж від приблизно 1 до 48 годин, що забезпечує одержання сполуки формули (T).

Сполуку формули (T) потім обробляють за стандартних умов зняття захисту з азоту, що забезпечує одержання сполуки формули (Ib).

Альтернативно, сполуку формули (P), у якій R⁸ являє собою метил, обробляють за стандартних умов деметилування, таких як, не обмежуючись наведеними, обробка трибромідом бору, що приводить до одержання відповідної гідрокси-сполуки, яку потім обробляють алкіл-галогенідом за стандартних умов ефірного синтезу Вільямсона, що приводить до одержання відповідної алкокси-сполуки, яку потім обробляють за умов, аналогічних описаним вище у одержанні сполуки формули (Q), що забезпечує одержання сполуки формули (Ib).

Сполуки формули (Ic), формули (If) та формули (Ig) являють собою сполуки формули (I), описані вище у Короткому описі даного винаходу, де q дорівнює 1, кожен з R^{3a} та R^{3b} являє собою водень, та R⁷ являє собою азабіцикло[2.2.1]гептанілметил, та кожен з r, R¹, R², R⁵ та R⁶ приймає значення, визначені у Короткому описі даного винаходу, та можуть бути одержані за способом, розкритим нижче у Схемі реакції 3, де n дорівнює від 1 до 6, кожен X незалежно являє собою фтор, хлор або бром, R^{4d} являє собою алкіл, R^{4c} являє собою хлор або фтор та R⁸ являє собою алкіл:

СХЕМА РЕАКЦІЇ 3



Сполуки формули (F), (Jb) та (C) можуть бути одержані за способами, розкритими у цьому описі. Загалом, сполуки формули (Ia) одержують, як описано вище у Схемі реакції 3, наступним чином:

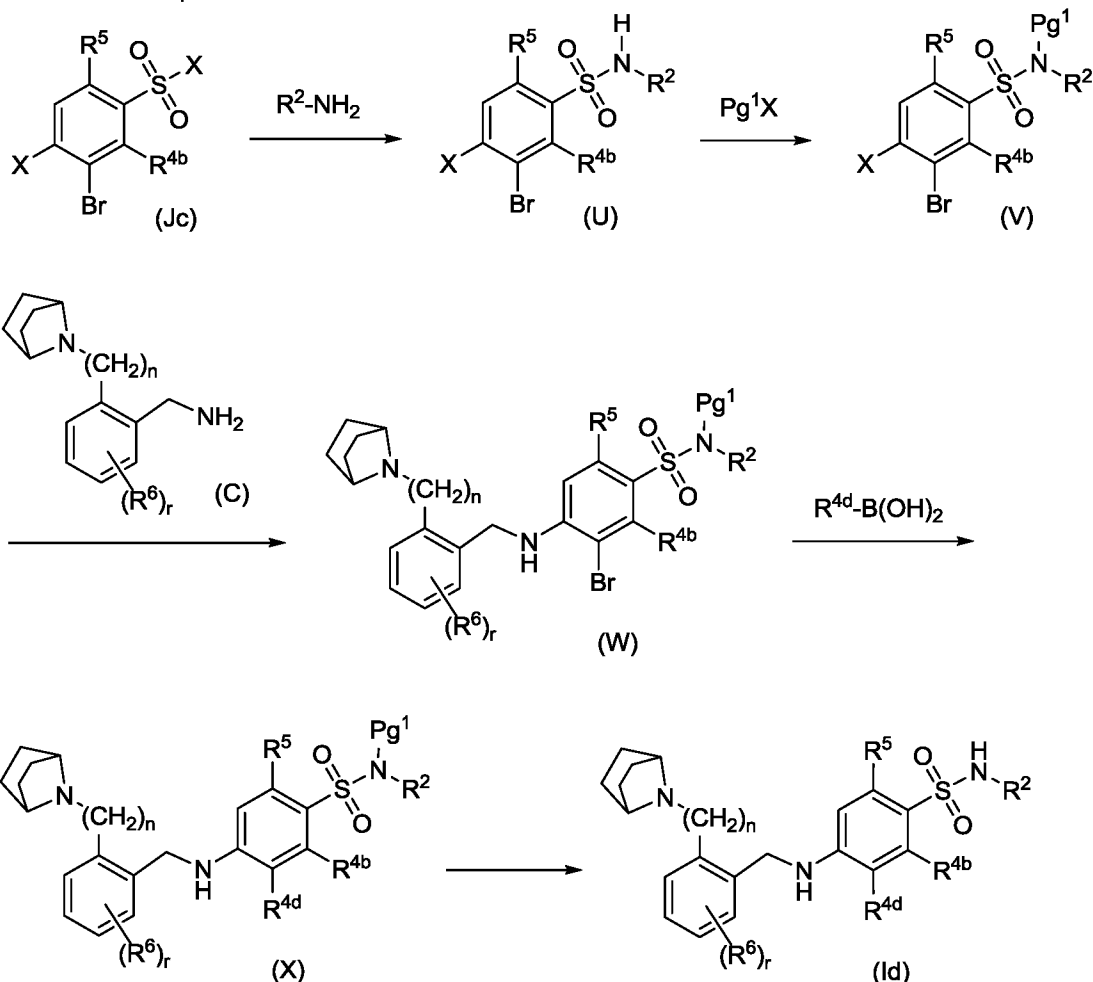
Сполуку формули (F) обробляють за допомогою сполуки формули (Ja) за стандартних умов сульфонування карбаматів, що забезпечує одержання сполуки формули (Kb). Сполуку формули (Kb) потім обробляють сполукою формули (C) за стандартних умов нуклеофільного ароматичного заміщення, таких як, не обмежуючись наведеними, застосування полярного апротонного розчинника, такого як, не обмежуючись наведеними, диметилсульфоксид, у присутності основи, такої як N, N-діізопропілетиламін, при температурі від приблизно 0 °C до 80 °C, впродовж від приблизно 1 до 48 годин, що забезпечує одержання сполуки формули (La), яку потім обробляють за стандартних умов зняття захисту з азоту, що забезпечує одержання сполуки формули (Ic).

Альтернативно, сполуки формули (La) вводять у реакцію з похідною боронової кислоти, такою як, не обмежуючись наведеними, $R^{4d}-B(OH)_2$, за стандартних умов перехресного сполучення Сузукі-Міяура, таких як, не обмежуючись наведеними, застосування розчинника, такого як, не обмежуючись наведеними, 1,4-діоксан, у присутності основи, такої як, не обмежуючись наведеними, триосновний фосфат калію, та у присутності паладієвого каталізатору, що складається, наприклад, не обмежуючись наведеними, з тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) або ацетату паладію(II) та трициклогексилфосфін тетрафторборату, при температурі від приблизно кімнатної температури до 150 °C, впродовж від приблизно 30 хвилин до 16 годин з утворенням продукту, з якого потім знімають захист за стандартних умов зняття захисту з азоту, що забезпечує одержання сполуки формули (If).

Необов'язково, сполуки формули (La) обробляють за стандартних умов зняття захисту з азоту, що забезпечує одержання сполуки формули (lg).

Сполуки формули (ld) являють собою сполуки формули (l), як описано вище у Короткому описі даного винаходу, де q дорівнює 2, кожен з R^{3a} та R^{3b} являє собою водень, R^7 являє собою азабіцикло[2.2.1]гептанілметил, та кожен з r, R^1 , R^2 , R^5 та R^6 приймає значення, визначені у Короткому описі даного винаходу, та можуть бути одержані за способом, розкритим нижче у Схемі реакції 3, де n дорівнює від 1 до 6, кожен X являє собою фтор, хлор або бром, R^{4d} являє собою алкіл, R^{4b} являє собою фтор та Pg^1 являє собою азот-захисну групу, таку як 4-метоксibenзил або 2-(триметилсиліл)етокси:

СХЕМА РЕАКЦІЇ 4



Сполуки формули (Jc) одержують за способом, аналогічним описаному вище у Схемі реакції 1 для сполук формули (J). Сполуки формули (C) одержують за способом, описаним вище у Схемі реакції 1 для сполук формули (C). Загалом, сполуки формули (ld) одержують, як описано вище у Схемі реакції 4, наступним чином:

Сполуку формули R^2-NH_2 , яка є комерційно доступною або яка може бути одержана за способами, відомими фахівцю, кваліфікованому у даній галузі техніки, обробляють за допомогою сполуки формули (Jc) за стандартних умов утворення сульфонамідів, що забезпечує одержання сполуки формули (U).

Сполуку формули (U) захищають за стандартних умов встановлення захисту на азот, що забезпечує одержання сполуки формули (V).

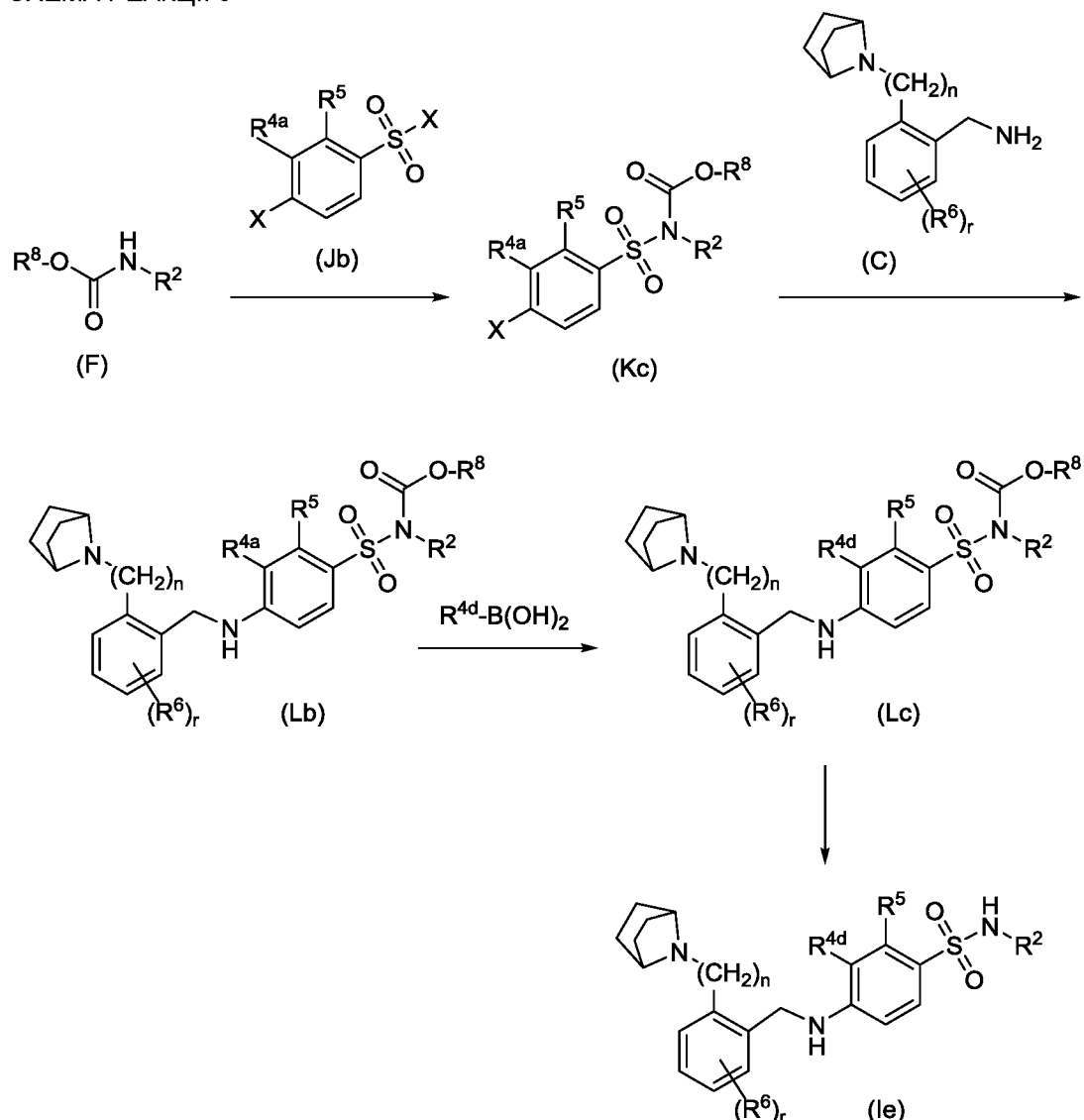
Сполуку формули (V) потім обробляють сполукою формули (C) за стандартних умов нуклеофільного ароматичного заміщення, таких як, не обмежуючись наведеними, застосування полярного апротонного розчинника, такого як, не обмежуючись наведеними, диметилсульфоксид, у присутності основи, такої як N, N-діізопропілетиламін, при температурі від приблизно 0 °C до 80 °C, впродовж від приблизно 1 до 48 годин, що забезпечує одержання сполуки формули (W).

Сполуку формули (W) потім вводять у реакцію з похідною боронової кислоти, такою як, не обмежуючись наведеними, $R^{4d}-B(OH)_2$, за стандартних умов перехресного сполучення Сузукі-

Міаура, таких як, не обмежуючись наведеними, застосування розчиннику, такого як, не обмежуючись наведеними, 1,4-діоксан, у присутності основи, такої як, не обмежуючись наведеними, триосновний фосфат калію, та у присутності паладієвого каталізатору, що складається, наприклад, не обмежуючись наведеними, з тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) або ацетату паладію(II) та трициклогексилфосфін-тетрафторборату, при температурі від
 5 приблизно кімнатної температури до 150 °С, впродовж від приблизно 30 хвилин до 16 годин, що приводить до створення сполуки формули (X), з якої знімають захист за стандартних умов зняття захисту з азоту, що забезпечує одержання сполуки формули (Id).

Сполуки формули (Ie) являють собою сполуки формули (I), як описано вище у Короткому описі даного винаходу, де q дорівнює 1, кожен з R^{3a} та R^{3b} являє собою водень, один R⁴ являє собою алкіл та інший R⁴ являє собою галоген, R⁷ являє собою азабіцикло[2.2.1]гептанілметил, та кожен з r, R¹, R², R⁵ та R⁶ приймає значення, визначені у Короткому описі даного винаходу, та можуть бути одержані за способом, розкритим нижче у Схемі реакції 5, де n дорівнює від 1 до 6, X являє собою фтор, хлор або бром, R^{4a} являє собою бром, R^{4d} являє собою алкіл, та R⁸ являє собою алкіл:

СХЕМА РЕАКЦІЇ 5

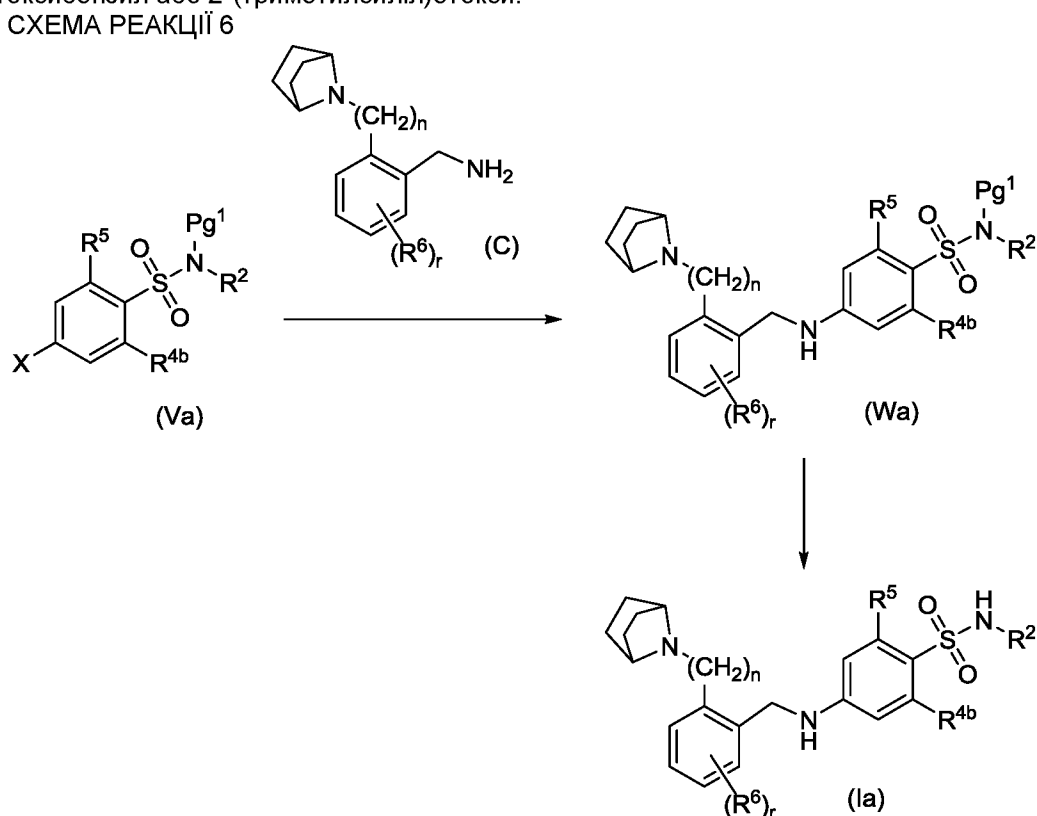


Сполуки формули (F) одержують як описано вище у Схемі реакції 1. Сполуки формули (Jb) одержують за способом, подібним описаному у цьому описі для сполук формули (J). Сполуки формули (C) одержують, як описано вище у Схемі реакції 1. Загалом, сполуки формули (Ie) одержують, як описано вище у Схемі реакції 5, наступним чином:

Сполуку формули (F) спочатку обробляють за стандартних умов сульфонілювання карбаматів, що забезпечує одержання сполуки формули (Kc), яку потім обробляють сполукою формули (C) за стандартних умов нуклеофільного ароматичного заміщення, таких як, не

обмежуючись наведеними, присутність основи, такої як, не обмежуючись наведеними, диметилсульфоксид, у присутності основи, такої як N, N-діізопропілетиламін, при кімнатній температурі впродовж від приблизно 1 до 20 годин, що забезпечує одержання сполуки формули (Lb). Сполуку формули (Lb) потім вводять у реакцію з похідною боронової кислоти, такою як, не обмежуючись наведеними, R^{4d} -B(OH)₂, за стандартних умов перехресного сполучення Сузукі-Міяура, таких як, не обмежуючись наведеними, застосування розчиннику, такого як, не обмежуючись наведеними, 1,4-діоксан, у присутності основи, такої як, не обмежуючись наведеними, триосновний фосфат калію, та у присутності паладієвого каталізатору, що складається, наприклад, не обмежуючись наведеними, з тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) або ацетату паладію(II) та трициклогексилфосфін-тетрафторборату, при температурі від приблизно кімнатної температури до 150 °C, впродовж від приблизно 30 хвилин до 16 годин, що приводить до створення сполуки формули (Lc), з якої знімають захист за стандартних умов зняття захисту з азоту, що забезпечує одержання сполуки формули (Ie).

Сполуки формули (Ia), як описано вище у Схемі реакції 1, також одержують за способом, розкритим нижче у Схемі реакції 6, де q дорівнює 1, кожен з R^{3a} та R^{3b} являє собою водень, та R^7 являє собою азабіцикло[2.2.1]гептанілметил, та кожен з r, R^1 , R^2 , R^5 та R^6 приймає значення, визначені у Короткому описі даного винаходу, та де n дорівнює від 1 до 6, X являє собою фтор, хлор або бром, R^{4b} являє собою фтор та Pg^1 являє собою азот-захисну групу, таку як 4-метоксibenзил або 2-(триметилсиліл)етокси:



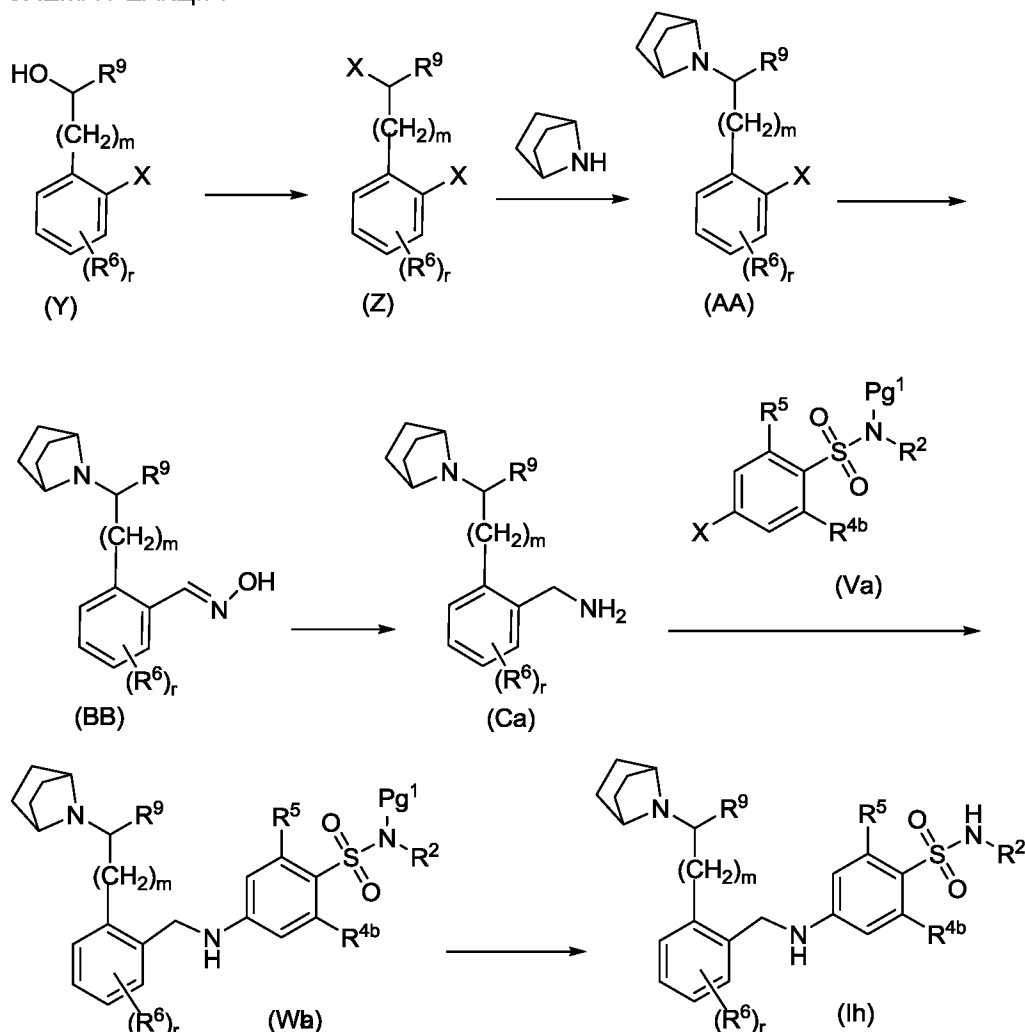
Сполуки формули (Va) можуть бути одержані за способами, розкритими у цьому описі для сполук формули (V), або за способами, розкритими у Оpubлікованій патентній заявці РСТ № WO 2018/106284. Сполуки формули (C) одержують за способами, розкритими у цьому описі. Загалом, сполуки формули (Ia) одержують, як описано вище у Схемі реакції 6, наступним чином:

Сполуку формули (Va) спочатку обробляють за допомогою сполуки формули (C) за стандартних умов нуклеофільного ароматичного заміщення, таких як, не обмежуючись наведеними, застосування полярного апротонного розчиннику, такого як, не обмежуючись наведеними, диметилсульфоксид, у присутності основи, такої як карбонат калію, що забезпечує одержання сполуки формули (Wa), з якої потім знімають захист за стандартних умов зняття захисту з азоту, що забезпечує одержання сполуки формули (Ia).

Сполуки формули (Ih) являють собою сполуки формули (I), як описано вище у Короткому описі даного винаходу, де q дорівнює 1, кожен з R^{3a} та R^{3b} являє собою водень, та R^7 являє собою азабіцикло[2.2.1]гептанілметил та кожен з r, R^1 , R^2 , R^5 та R^6 приймає значення, визначені у Короткому описі даного винаходу, та одержують як описано нижче у Схемі реакції 7, де m дорівнює від 0 до 5, кожен X незалежно являє собою фтор, хлор або бром, R^{4b} являє собою

фтор та R^9 являє собою водень або метил, та Pg^1 являє собою азот-захисну групу, таку як 4-метоксибензил або 2-(триметилсиліл)етокси:

СХЕМА РЕАКЦІЇ 7



5 Сполуки формули (Y) є комерційно доступними або можуть бути одержані за способами, відомими фахівцю, кваліфікованому у даній галузі техніки. Сполуки формул (C) та (Va) одержують за способами, описаними у цьому описі, або за способами, відомими фахівцю, кваліфікованому у даній галузі техніки. Загалом, сполуки формули (Ih) одержують, як описано вище у Схемі реакції 7, наступним чином:

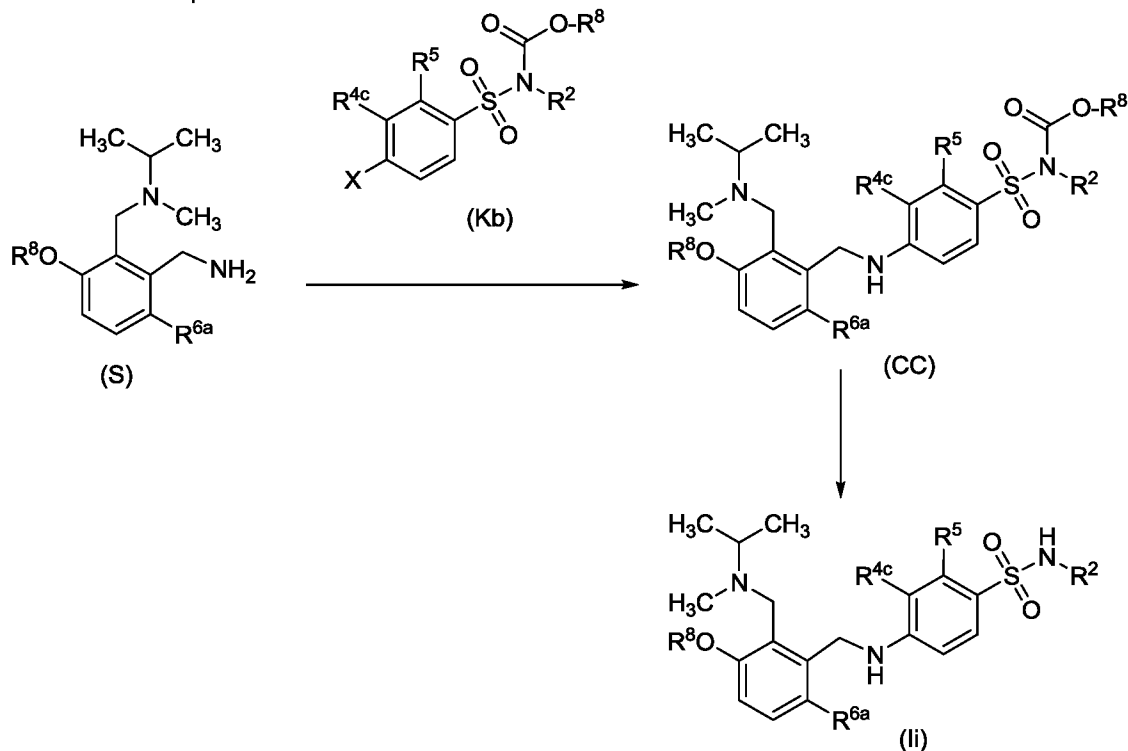
10 Сполуку формули (Y) спочатку обробляють за допомогою бромуючого агенту за стандартних умов реакції Аппеля, що забезпечує одержання сполуки формули (Z), яку потім обробляють азабіцикло[2.2.1]гептаном за стандартних умов реакції, таких як, не обмежуючись наведеними, застосування полярного апротонного розчинника, такого як, не обмежуючись наведеними, диметилсульфоксид, у присутності основи, такої як, не обмежуючись наведеними, карбонат калію, при температурі від приблизно 0 °C до 80 °C, впродовж від приблизно 1 до 48 годин, що забезпечує одержання сполуки формули (AA). Сполуку формули (AA) потім обробляють за стандартних умов метал-галогенового обміну/формілювання/утворення оксиму, що забезпечує одержання сполуки формули (BB), яку потім обробляють за стандартних умов відновлення оксиму, що забезпечує одержання сполук формули (Ca). Сполуку формули (Ca) потім обробляють сполукою формули (Va) за стандартних умов нуклеофільного ароматичного заміщення, таких як, не обмежуючись наведеними, застосування полярного апротонного розчинника, такого як, не обмежуючись наведеними, диметилсульфоксид, у присутності основи, такої як N, N-діізопропілетиламін, при температурі від приблизно 0 °C до 80 °C, впродовж від приблизно 1 до 48 годин, що забезпечує одержання сполуки формули (Wb), яку потім обробляють за стандартних умов зняття захисту з азоту, що забезпечує одержання сполуки формули (Ih).

Сполуки формули (Ih), у якій R^8 являє собою метил, додатково обробляють за стандартних умов хірального розділення, переважно шляхом препаративної надкритичної флуїдної

хроматографії, що приводить до одержання окремих енантіомерів.

5 Сполуки формули (Ii) являють собою сполуки формули (I), як описано вище у Короткому описі даного винаходу, де q дорівнює 1, r дорівнює 2, кожен R^{3a} та R^{3b} являє собою водень, та R^7 являє собою ((метил)(проп-2-іл)аміно)метил, та кожен з R^1 , R^2 та R^5 приймають значення, визначені у Короткому описі даного винаходу, та одержують як описано нижче у Схемі реакції 8, де X незалежно являє собою фтор, хлор або бром, R^{4c} являє собою хлор або бром, R^{6a} являє собою галоген та R^8 являє собою алкіл:

СХЕМА РЕАКЦІЇ 8



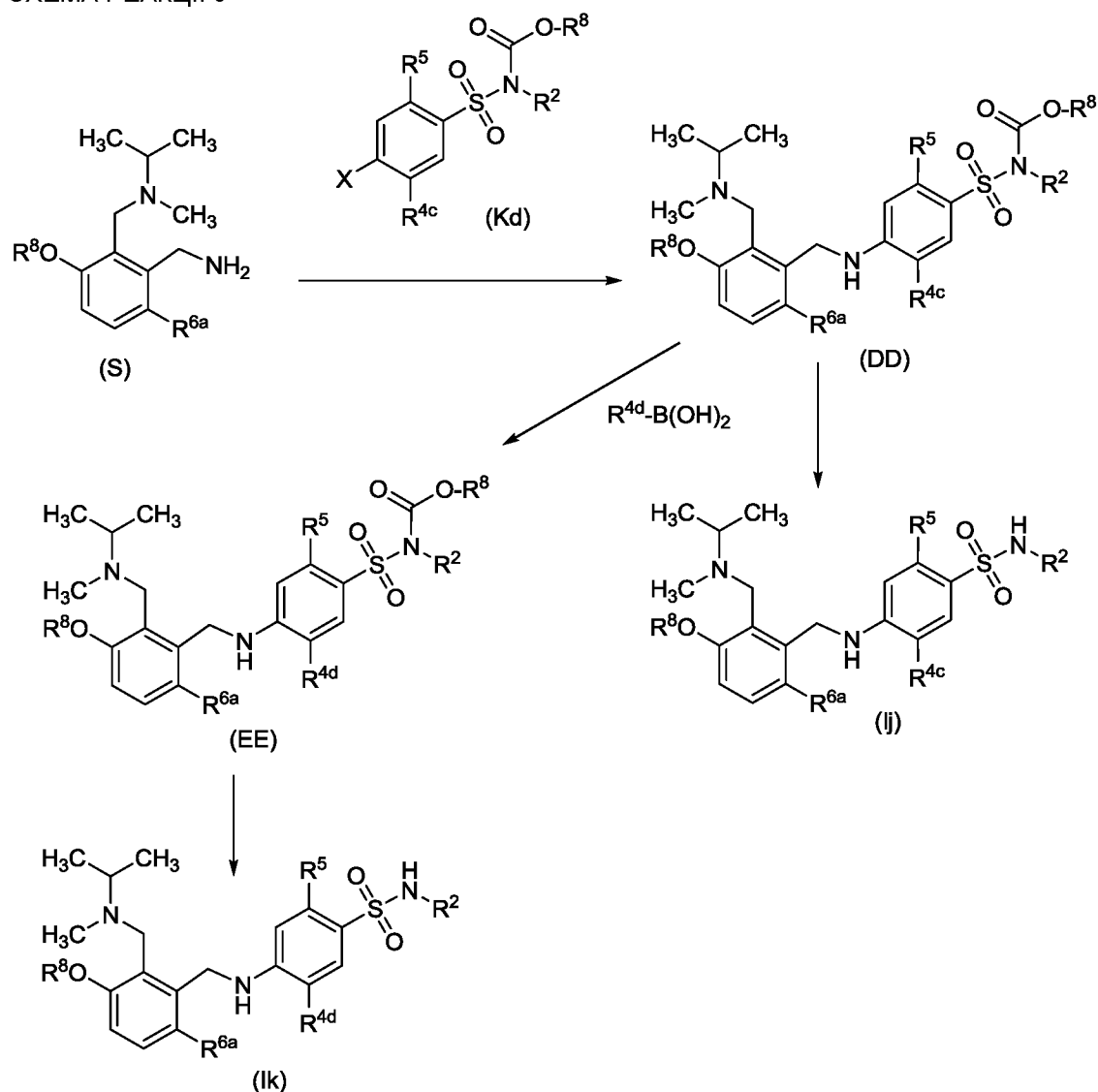
10 Сполуки формул (S) та (Kb) одержують, як розкрито у цьому описі. Загалом, сполуки формули (Ii) одержують, як описано вище у Схемі реакції 8, наступним чином:

15 Сполуку формули (S) спочатку обробляють за допомогою сполуки формули (Kb) за стандартних умов реакції нуклеофільного ароматичного заміщення, таких як, не обмежуючись наведеними, застосування полярного апротонного розчинника, такого як, не обмежуючись наведеними, диметилсульфоксид, у присутності основи, такої як N, N-діізопропілетиламін, при температурі від приблизно 0 °C до 80 °C, впродовж від приблизно 1 до 48 годин, що забезпечує одержання сполуки формули (CC), яку потім обробляють за стандартних умов зняття захисту з азоту, що забезпечує одержання сполуки формули (Ii).

20 Сполуки формули (Ij) та формули (Ik) являють собою сполуки формули (I), як описано вище у Короткому описі даного винаходу, де q дорівнює 1, r дорівнює 2, кожен з R^{3a} та R^{3b} являє собою водень, та R^7 являє собою ((метил)(проп-2-іл)аміно)метил, та кожен з R^1 , R^2 та R^5 приймає значення, визначені у Короткому описі даного винаходу, та одержують, як описано нижче у Схемі реакції 8, де X незалежно являє собою фтор, хлор або бром, R^{4c} являє собою хлор або бром, R^{4d} являє собою алкіл, R^{6a} являє собою галоген та R^8 являє собою алкіл:

25

СХЕМА РЕАКЦІЇ 9



Сполуки формул (S) та (Kd) одержують за способами, аналогічними тим, що описані у цьому описі. Загалом, сполуки формули (Ij) одержують, як описано вище у Схемі реакції 9, наступним чином:

Сполуку формули (S) спочатку обробляють за допомогою сполуки формули (Kd) за стандартних умов реакції нуклеофільного ароматичного заміщення, таких як, не обмежуючись наведеними, застосування полярного апротонного розчинника, такого як, не обмежуючись наведеними, диметилсульфоксид, у присутності основи, такої як N, N-діізопропілетиламін, при температурі від приблизно 0 °C до 80 °C, впродовж від приблизно 1 до 48 годин, що забезпечує одержання сполуки формули (DD), яку потім обробляють за стандартних умов зняття захисту з азоту, що забезпечує одержання сполуки формули (Ij).

Альтернативно, сполуку формули (DD) вводять у реакцію з похідною боронової кислоти, такою як, не обмежуючись наведеними, $\text{R}^{4d}\text{-B}(\text{OH})_2$, за стандартних умов перехресного сполучення Сузукі-Міяура, таких як, не обмежуючись наведеними, застосування розчинника, такого як, не обмежуючись наведеними, 1,4-діоксан, у присутності основи, такої як, не обмежуючись наведеними, триосновний фосфат калію, та у присутності паладієвого каталізатору, що складається, наприклад, не обмежуючись наведеними, з тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) або ацетату паладію(II) та трициклогексилфосфін-тетрафторборату, при температурі від приблизно кімнатної температури до 150 °C, впродовж від приблизно 30 хвилин до 16 годин, що забезпечує одержання сполуки формули (EE), з якої потім знімають захист за стандартних умов зняття захисту з азоту, що забезпечує одержання сполуки формули (Ik).

Усі сполуки, одержання яких описано нижче, які можуть існувати у формі вільної основи або кислоти, можуть бути перетворені у їх фармацевтично прийнятні солі шляхом обробки

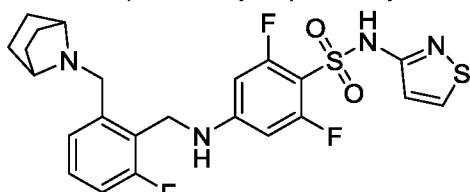
відповідною неорганічною або органічною основою або кислотою. Солі сполук, приготованих нижче, можуть бути перетворені у їх вільну основну або кислотну форму за стандартними методиками. Крім того, усі сполуки даного винаходу, які містять кислоту або складноефірну групу, можуть бути перетворені у відповідний складний ефір або кислоту відповідно до способів, відомих фахівцю, кваліфікованому у даній галузі техніки, або за методами, розкритими у цьому описі.

Наступні Приклади, які показані до синтезу сполук даного винаходу, та наступні Біологічні Приклади надаються як настанова для допомоги у застосуванні на практиці даного винаходу та не призначені як обмеження обсягу даного винаходу.

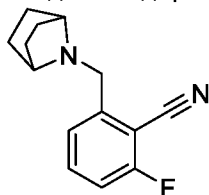
У Прикладах нижче, якщо не вказано інше, усі температури вказані у градусах Цельсія. Комерційно доступні реактиви купувались у таких постачальників, як Aldrich Chemical Company, Combi-Blocks, TCI або Oakwood Chemicals, та використовувались без додаткового очищення, якщо не вказано інше. Викладені нижче реакції здійснювались, як правило, під позитивним тиском азоту або аргону або за допомогою сушильної трубки (якщо не вказано інше) у безводному розчиннику, а реакційні колби, як правило, були обладнані гумовими перетинками для введення субстратів та реагентів за допомогою шприца. Скляний посуд сушили у печі та/або сушили теплом. Виходи не оптимізували. Температури плавлення визначали на високотемпературному апараті Бюккі та не коригували. Дані ^1H ЯМР, ^{19}F та ^{13}C ЯМР були отримані у дейтерованих розчинах розчинників - CDCl_3 , DMSO-d_6 , CD_3OD , CD_3CN або ацетон- d_6 - з хімічними зсувами (δ), які подають у частинах на мільйон (ppm) відносно триметилсилану (TMS) або залишкові недейтеровані піки розчинника як еталонний стандарт. Дані подаються наступним чином, якщо це застосовно: хімічний зсув, мультиплетність, константа сполучення у Гц та кількість протонів, атомів фтору або вуглецю. Коли повідомляється мультиплетність піків, використовуються такі скорочення: s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), m (мультиплет), br (розширений), dd (дублет дублетів), dt (дублет триплетів). Константи сполучення, якщо вони задані, повідомляються у Гц (Герцах).

ПРИКЛАД 1

Синтез 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(ізотіазол-3-іл)бензолсульфонамід

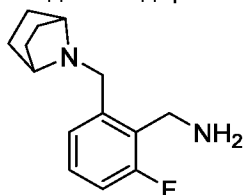


Стадія 1. Одержання 2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензонітрилу



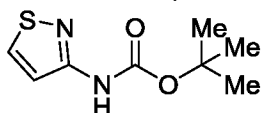
До розчину 2-(бромметил)-6-фторбензонітрилу (6,95 г, 32,5 ммоль) та 7-азабіцикло[2.2.1]гептану гідрохлориду (4,35 г, 32,5 ммоль) у безводному диметил-сульфоксиді (60 мл) додавали карбонат калію (9,0 г, 65,2 ммоль). Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж 12 год. Цю суміш потім розводили етилацетатом (400 мл) та водою (100 мл). Водний шар відділяли та екстрагували етилацетатом (2 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (3 × 100 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 0 до 5 % метанолу у дихлорметані, що забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді жовтого масла (6,40 г, 86 % вихід): MS (ES+) m/z 231,2 ($M+1$).

Стадія 2. Одержання (2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторфеніл)-метанаміну



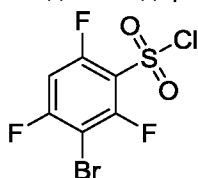
До суспензії 2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензонітрилу (6,40 г, 189 ммоль) та Ni Ренея (3 мл ~50 % мас./мас. водної суспензії) у метанолі (210 мл) додавали 30 % водний розчин гідроксиду амонію (7,5 мл). Цю суспензію дегазували у вакуумі та продували воднем декілька разів. Реакційну суміш потім перемішували у атмосфері водню (1 атм.) при кімнатній температурі впродовж 12 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт та фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у дихлорметані (250 мл) та цей розчин сушили над безводним сульфатом натрію. Фільтрування та концентрування цього фільтрату у вакуумі забезпечувало одержання залишку, який додатково сушили шляхом азеотропного дистилювання з толуолом (2 × 50 мл), що приводило до одержання заголовної сполуки у вигляді коричневого сиропу (6,70 г, кількісний вихід), який використовували без додаткового очищення: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,09 (q, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,95 (t, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,17 (t, $J=2,0$ Гц, 2H), 2,09 (s, 2H), 1,72 (dd, $J=0,7, 0,4$ Гц, 4H), 1,28-1,25 (m, 4H); MS (ES+) m/z 235,2 (M+1).

Стадія 3. Одержання трет-бутил-ізотіазол-4-ілкарбамату



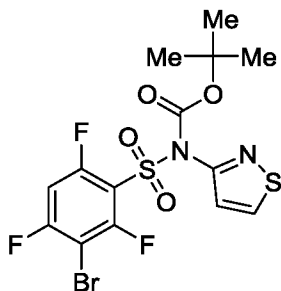
До перемішуваної суспензії ізотіазол-3-карбонової кислоти (10,02 г, 77,6 ммоль) у безводному трет-бутанолі (80 мл) та безводному толуолі (120 мл) повільно додавали триетиламін (13,0 мл, 93,12 ммоль). Цю суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 хвилин та потім до неї краплинним способом додавали дифенілфосфорил-азид (18,42 мл, 85,36 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год., поступово нагрівали до 85 °C впродовж 1 години, та потім нагрівали при 85 °C з перемішуванням впродовж 7 год. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розводили етилацетатом (150 мл) та насиченим водним розчином бікарбонату натрію (150 мл). Шари розділяли та водний шар екстрагували етилацетатом (2 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (150 мл), сольовим розчином (150 мл), сушили над сульфатом магнію та фільтрували. Концентрування цього фільтрату у вакуумі забезпечувало одержання залишку, який очищували за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 0 до 10 % етилацетату у гептані. Додаткове очищення за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 0 до 10 % етилацетату у дихлорметані, забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (10,33 г, 66 % вихід): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,56 (dd, $J=4,9, 0,6$ Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,66 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 1,53 (s, 9H); MS (ES+) m/z 201,1 (M+1).

Стадія 4. Одержання 3-бром-2,4,6-трифторбензолсульфоніл-хлориду



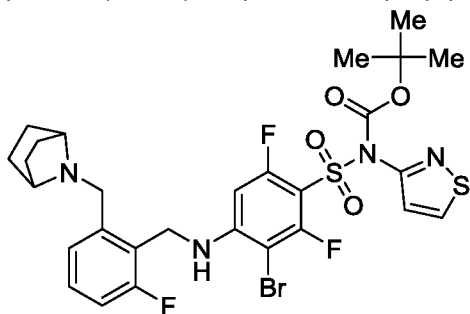
До 2-бром-1,3,5-трифторбензолу (50,0 г, 236,0 ммоль) додавали хлорсульфонову кислоту (250 мл) та цю реакційну суміш нагрівали до 80 °C впродовж 12 год. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали на суміш лід-вода та екстрагували етилацетатом (2 × 500 мл). Об'єднану органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії, елюючи петролейним ефіром, забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді жовтого масла, яке затвердівало при стоянні (51,0 г, 70 % вихід): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,03 (ddd, $J=9,8, 7,8, 2,2$ Гц, 1H).

Стадія 5. Одержання трет-бутил ((3-бром-2,4,6-трифторфеніл)-сульфоніл)-(ізотіазол-3-іл)карбамату



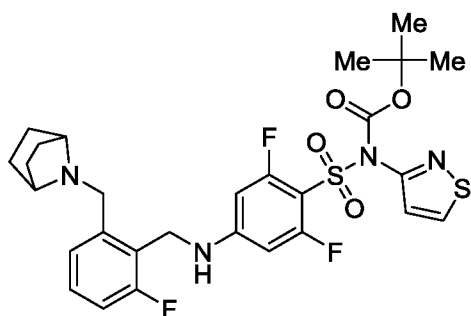
До розчину трет-бутил-ізотіазол-3-ілкарбамату (6,03 г, 30,11 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (150 мл) додавали 1 М розчин літію біс(триметилсиліл)аміду у тетрагідрофурані (33 мл, 33,0 ммоль) при -78°C . Реакційну суміш перемішували впродовж 10 хвилин при -78°C , та потім залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 1 год. Після охолодження реакційної суміші до -78°C , холодний (-78°C) розчин 3-бром-2,4,6-трифторбензолсульфоніл-хлориду (9,32 г, 30,11 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (150 мл) додавали до неї через канюлю. Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 16 год. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого розчину хлориду амонію (80 мл), та водний шар екстрагували етилацетатом (3×80 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над сульфатом магнію, та фільтрували. Концентрування цього фільтрату у вакуумі та очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 0 до 10 % етилацетату у гептані, забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (8,35 г, 59 % вихід): ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,74 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,97 (ddd, $J=9,9, 7,9, 2,1$ Гц, 1H), 1,39 (s, 9H); MS (ES +) m/z 472,8 (M+1), 474,8 (M+1).

Стадія 6. Одержання трет-бутил ((4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-3-бром-2,6-дифторфеніл)сульфоніл)(ізотіазол-3-іл)карбамату



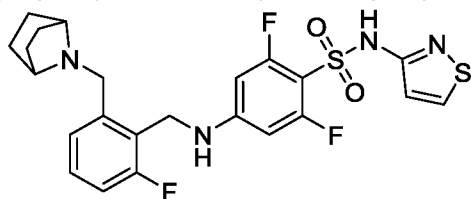
До суміші трет-бутил ((3-бром-2,4,6-трифторфеніл)сульфоніл)-(ізотіазол-3-іл)карбамату (10,9 г, 23,03 ммоль) та (2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторфеніл)метанаміну (5,40 г, 23,03 ммоль) у безводному диметилсульфоксиді (95 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (12,00 мл, 69,09 ммоль) краплинним способом та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год. Реакційну суміш розводили насиченим водним розчином хлориду амонію (80 мл), та екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (250 мл), сушили над безводним сульфатом магнію та фільтрували. Концентрування цього фільтрату у вакуумі забезпечувало одержання залишку, який розчиняли у мінімальній кількості дихлорметану. Потім до нього додавали краплинним способом гептан, поки розчин не став мутним та отриману суміш розтирали, використовуючи ультразвукову ванну. Осад відфільтрували, промивали гептаном (25 мл) та сушили, що приводило до одержання заголовної сполуки (10,4 г, 66 % вихід) у вигляді безбарвної твердої речовини: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,70 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,54 (dd, $J=13,4, 1,7$ Гц, 1H), 6,35-6,28 (m, 1H), 4,68-4,59 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,28-3,18 (m, 2H), 1,82 (br s, 4H), 1,44-1,17 (m, 13H); MS (ES +) m/z 687,2 (M+1), 689,2 (M+1).

Стадія 7. Одержання трет-бутил ((4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,6-дифторфеніл)сульфоніл)(ізотіазол-3-іл)карбамату



До суміші трет-бутил ((4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-3-бром-2,6-дифторфеніл)сульфоніл)(ізотіазол-3-іл)карбамату (19,22 г, 27,95 ммоль) та триетиламіну (39,0 мл, 279,5 ммоль) у безводному 1,4-діоксані (280 мл) додавали мурашину кислоту (5,27 мл, 139,8 ммоль) та цю суміш барботували аргоном впродовж 20 хвилин. До цієї суміші додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (3,23 г, 2,80 ммоль) та реакційну суміш нагрівали до 105 °C впродовж 18 год. Після охолодження до кімнатної температури, цю суміш концентрували у вакуумі. Залишок розводили етилацетатом (250 мл) та насиченим водним розчином бікарбонату натрію (150 мл). Шари розділяли та водний шар екстрагували етилацетатом (2 × 100 мл). Об'єднані органічні шари фільтрували через фільтр з целіту. Фільтрат промивали сольовим розчином (150 мл) та сушили над сульфатом магнію. Фільтрування та концентрування цього фільтрату у вакуумі забезпечувало одержання залишку, який розтирали у етанолі (150 мл). Об'єднану тверду речовину відфільтровували та очищували за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 0 до 20 % метанолу у дихлорметані, що приводило до одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (8,81 г, 52 % вихід): MS (ES+) m/z 609,2 (M+1).

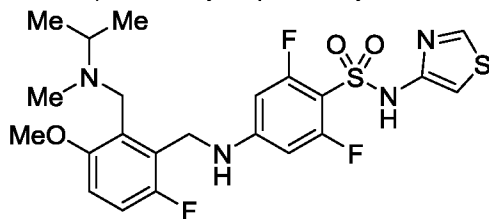
Стадія 8. Одержання 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)-аміно)-2,6-дифтор-N-(ізотіазол-3-іл)бензолсульфонамід



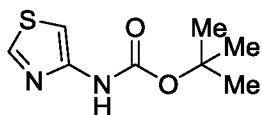
До трет-бутил ((4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,6-дифторфеніл)сульфоніл)(ізотіазол-3-іл)карбамату (8,81 г, 14,47 ммоль) додавали етанол (360 мл) та воду (180 мл) та реакційну суміш нагрівали до зрошення впродовж 5 год. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у гарячому етанолі та отриманий розчин концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з етанолом, що забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (7,098 г, 96 % вихід): ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,61 (s, 1H), 8,90 (d, J=4,7 Гц, 1H), 7,41-7,29 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 1H), 6,91 (d, J=4,8 Гц, 1H), 6,40-6,31 (m, 2H), 4,47-4,31 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,11 (s, 2H), 1,75-1,52 (m, 4H), 1,32-1,12 (m, 4H); ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО) δ 160,9, 160,6, 157,2, 153,5, 150,6, 141,7, 129,3, 125,7, 123,3, 114,2, 114,1, 102,7, 94,8, 58,8, 48,6, 36,9, 27,9; ¹⁹F ЯМР (565 МГц, ДМСО) δ -108,5, -117,7; MS (ES+) m/z 509,0 (M+1).

ПРИКЛАД 2

Синтез 2,6-дифтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензил)аміно)-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід

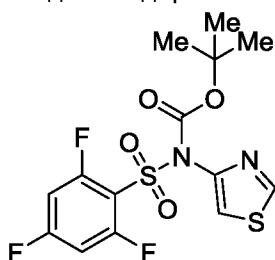


Стадія 1. Одержання трет-бутил-тіазол-4-ілкарбамату



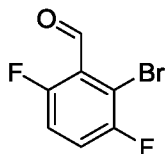
До розчину тiazол-4-карбонової кислоти (150,0 г, 1,16 моль) у безводному трет-бутанолі (1000 мл) повільно додавали триетиламін (156,7 г, 1,55 моль) та дифеніл-фосфорил-азид (383,6 г, 1,39 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 0,5 год. та потім нагрівали до 90 °С впродовж 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок розводили петролейним ефіром (1000 мл) та водою (1000 мл), та цю суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 12 год. Зазначену суміш фільтрували та осад на фільтрі екстрагували етилацетатом (3 × 1000 мл). Об'єднані органічну фазу промивали сольовим розчином (3 × 1000 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, та фільтрували. Концентрування цього фільтрату забезпечувало одержання залишку, який розтирали з метанолом (200 мл), що приводило до одержання заголовної сполуки у вигляді жовтуватої твердої речовини (100,0 г, 43 % вихід): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,92 (br s, 1H), 8,65 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,35 (br s, 1H), 1,57 (s, 9H); MS (ES+) m/z 223,0 (M+23).

Стадія 2. Одержання трет-бутил тiazол-4-іл((2,4,6-трифторфеніл)-сульфоніл)-карбамату



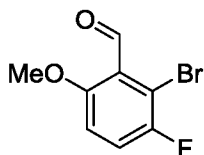
До розчину трет-бутил-тiazол-4-ілкарбамату (140,0 г, 699,1 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (700 мл) додавали 1 М розчин літію біс(триметилсиліл)аміду у тетрагідрофурані (758,9 мл, 758,9 ммоль) при -78 °С. Реакційну суміш залишали нагрітисся до 0 °С та перемішували впродовж 20 хвилин. Після охолодження реакційної суміші до -78 °С, до неї повільно додавали розчин 2,4,6-трифторбензолсульфоніл-хлориду (175,0 г, 758,9 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (200 мл). Реакційну суміш залишали нагрітисся до кімнатної температури, перемішували впродовж 12 год., та потім гасили додаванням насиченого водного хлориду амонію (200 мл). Цю суміш екстрагували етилацетатом (3 × 1000 мл). Зазначену органічну фазу промивали сольовим розчином (3 × 1000 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, та фільтрували. Концентрування у вакуумі та розтирання залишку у метанолі (100 мл) забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (140,0 г, 58 % вихід): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,81 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,53 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,85 (br t, J=8,4 Гц, 2H), 1,39 (s, 9H); MS (ES+) m/z 417,0 (M+23).

Стадія 3. Одержання 2-бром-3,6-дифторбензальдегіду



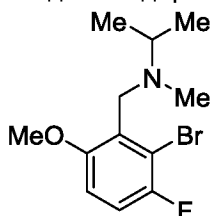
До розчину 2-бром-1,4-дифторбензолу (100 г, 518 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (500 мл) додавали розчин діізопропіламіду літію (61,1 г, 570 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (100 мл) впродовж 30 хвилин при -78 °С. Реакційну суміш потім перемішували при -78 °С впродовж 1 год., та до неї додавали N, N-диметилформамід (45,5 г, 622 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78 °С впродовж 30 хвилин, та потім гасили додаванням насиченого водного хлориду амонію (200 мл). Цю суміш залишали нагрітисся до кімнатної температури та екстрагували етилацетатом (500 мл). Об'єднані екстракти сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували, та фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії, елюючи за допомогою 5 % етилацетату у петролейному ефірі, забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвного масла (69,0 г, 60 % вихід): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,35-10,20 (m, 1H), 7,27 (ddd, J=9,2, 7,4, 4,4 Гц, 1H), 7,08 (dt, J=9,2, 4,0, Гц, 1H).

Стадія 4. Одержання 2-бром-3-фтор-6-метоксибензальдегіду



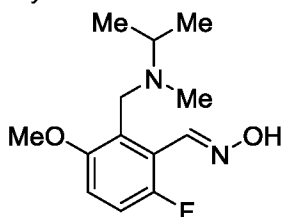
До безводного метанолу (750 мл) повільно додавали металічний натрій (8,62 г, 375 ммоль) декількома порціями впродовж періоду часу 1 години. Після останнього додавання, суміш перемішували впродовж ще 10 хвилин до розчинення всього натрію. Потім до цієї суміші додавали 2-бром-3,6-дифторбензальдегід (75,0 г, 341 ммоль) та реакційну суміш нагрівали до зрошення зі зворотним холодильником впродовж 20 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у етилацетаті (800 мл) та промивали насиченим водним розчином хлориду амонію (2 × 400 мл). Водні шари екстрагували етилацетатом (2 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (2 × 100 мл), сушили над безводним сульфатом магнію та фільтрували. Концентрування цього фільтрату у вакуумі забезпечувало одержання воскоподібної жовтої речовини, яку використовували без додаткового очищення (82,6 г, кількісний вихід): ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,39 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 6,95 (dd, $J=9,2, 3,8$ Гц, 1H), 3,94 (s, 3H).

Стадія 5. Одержання N-(2-бром-3-фтор-6-метоксибензил)-N-метилпропан-2-аміну



До колби, завантаженої 2-бром-3-фтор-6-метоксибензальдегідом (82,6 г, 354,4 ммоль), додавали безводний дихлорметан (1500 мл), льодяну оцтову кислоту (1 мл), та N-метилпропан-2-амін (40 г, 459 ммоль). Цю реакційну колбу поміщали у водяну баню при 21 °С, та ціаноборгідрид натрію (13,35 г, 212,6 ммоль) додавали до реакційної суміші п'ятьма частинами (2,67 г), чекаючи по 30 хвилин між кожним додаванням. Після перемішування реакційної суміші при кімнатній температурі впродовж 8 год., до неї додавали ще N-метилпропан-2-аміну (7,0 г, 96,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ще 16 год., та потім гасили додаванням 1 М розчину гідроксиду натрію (200 мл). Шари розділяли, та об'єм органічної фази знизили наполовину у вакуумі. Органічну фазу, що залишилася, промивали 1 М розчином гідроксиду натрію (200 мл), сольовим розчином (200 мл) та сушили над безводним сульфатом магнію. Фільтрування та концентрування цього фільтрату у вакуумі забезпечувало одержання залишку, який розчиняли у етилацетаті (400 мл) та екстрагували за допомогою 3 М гідрохлоридної кислоти (100 мл, 50 мл та 30 мл). Об'єднані водні шари охолоджували до 0 °С, рН доводили до рН 12 за допомогою твердого гідроксиду натрію, та водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 200 мл). Об'єднані органічні шари промивали 1 М розчином гідроксиду натрію (100 мл), сольовим розчином (200 мл), та сушили над безводним сульфатом магнію. Фільтрування та концентрування цього фільтрату у вакуумі забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді червоного масла (81,4 г, 79 % вихід), яке використовували без додаткового очищення: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,02 (dd, $J=9,0, 8,0$ Гц, 1H), 6,79 (dd, $J=9,0, 4,2$ Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,02 (dt, $J=13,2, 6,6$ Гц, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,13 (d, $J=6,6$ Гц, 6H).

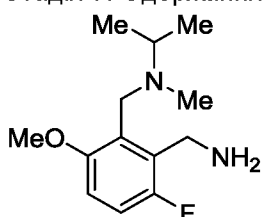
Стадія 6. Одержання (E)-6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метокси-бензальдегід оксиму



До колби, завантаженої N-(2-бром-3-фтор-6-метоксибензил)-N-метилпропан-2-аміном (10,0 г, 34,5 ммоль) додавали безводний тетрагідрофуран (140 мл). Цей розчин охолоджували до внутрішньої температури 0 °С, використовуючи баню лід-вода. Цю баню прибирали та 1,3 М розчин комплексу ізопропілмагній хлориду - літію хлориду у тетрагідрофурані (53 мл, 69 ммоль)

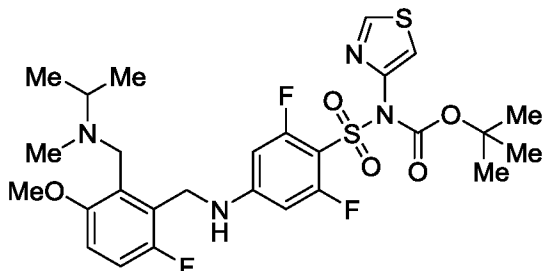
додавали краплинним способом через додавальну лійку впродовж 45 хвилин. Реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин, та додатковий 1,3 М розчин комплексу ізопропілмагній хлориду - літію хлориду у тетрагідрофурані (53 мл, 69 ммоль) додавали краплинним способом впродовж 45 хвилин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин та до неї додавали N, N-диметилформамід (13 мл, 172,3 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 3 годин, додавали розчин гідроксиламіну гідрохлориду (14,4 г, 206,8 ммоль) у воді (40 мл) та реакційну суміш перемішували енергійно при кімнатній температурі впродовж 16 год. До реакційної суміші потім додавали суміш сольовий розчин/вода (1:1, 200 мл) та водний шар екстрагували етилацетатом (2 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (2 × 50 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, та фільтрували. Концентрування цього фільтрату у вакуумі забезпечувало одержання залишку, який очищували за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 20 до 80 % етилацетату (що містить 10 % 2-пропанолу та 10 % триетиламіну) у гептані, що приводило до одержання заголовної сполуки у вигляді жовтого воску (6,20 г, 71 % вихід): ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,51 (s, 1H), 7,00 (t, J=9,6 Гц, 1H), 6,83 (dd, J=9,1, 4,2 Гц, 1H), 3,82 (d, J=3,2 Гц, 3H), 3,69 (s, 2H), 2,89 (t, J=6,6 Гц, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,10-1,06 (m, 6H), OH не спостерігалася.

Стадія 7. Одержання N-(2-(амінометил)-3-фтор-6-метоксибензил)-N-метилпропан-2-аміну



До колби, завантаженої (E)-6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензальдегід-оксимом (36,8 г, 145 ммоль), додавали льодяну оцтову кислоту (690 мл). Потім до неї додавали цинковий порошок (56 г, 868 ммоль) та реакційну суміш нагрівали до 65 °C впродовж 1 год. До неї додавали другу частину цинкового порошку (56 г, 868 ммоль) та реакційну суміш нагрівали до 65 °C впродовж 1 год. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш фільтрували через фільтр з целіту, та осад на фільтрі промивали етилацетатом (2 × 100 мл). Об'єднаний фільтрат концентрували у вакуумі та залишок розчиняли у етилацетаті (500 мл). До органічної фази додавали 5 М гідроксид натрію, поки водний шар суміші не досягнув рН 12. Водний шар екстрагували етилацетатом (2 × 200 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (200 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, та фільтрували. Концентрування цього фільтрату у вакуумі забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді червоного масла (36,4 г, кількісний вихід), яке використовували без додаткового очищення: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,95 (t, J=9,1 Гц, 1H), 6,73 (dd, J=9,0, 4,4 Гц, 1H), 3,84 (d, J=2,2 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 2,99-2,83 (m, 1H), 2,47-2,42 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,08 (d, J=6,6 Гц, 6H).

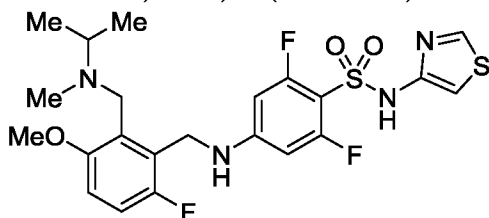
Стадія 8. Одержання трет-бутил ((2,6-дифтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)-аміно)метил)-3-метоксибензил)аміно)феніл)сульфоніл)(тіазол-4-іл)-карбамату



До суміші трет-бутил тіазол-4-іл((2,4,6-трифторфеніл)сульфоніл)-карбамату (26,26 г, 66,58 ммоль) та N, N-діізопропілетиламіну (23,2 мл, 133,2 ммоль) у безводному диметил-сульфоксиді (190 мл) додавали розчин N-(2-(амінометил)-3-фтор-6-метоксибензил)-N-метилпропан-2-аміну (21,00 г, 87,38 ммоль) у безводному диметил-сульфоксиді (60 мл) через краплинну лійку впродовж 40 хвилин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 год. Цю суміш потім розводили етилацетатом (400 мл) та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (250 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (200 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (200 мл), насиченим розчином хлориду амонію (200 мл), сольовим розчином (100 мл), сушили над

безводним сульфатом натрію, та фільтрували. Цей фільтрат концентрували у вакуумі до загального об'єму приблизно 150 мл та охолоджували до 5 °С. Отриманий осад відфільтровували та промивали етилацетатом (50 мл), що приводило до одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (14,73 г, 36 % вихід): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,79 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,50 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,02 (t, J=9,0 Гц, 1H), 6,83 (dd, J=9,2, 4,4 Гц, 1H), 6,20 (d, J=12,1 Гц, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 2,99-2,85 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,13 (d, J=6,6 Гц, 6H); MS (ES+) m/z 615,2 (M+1).

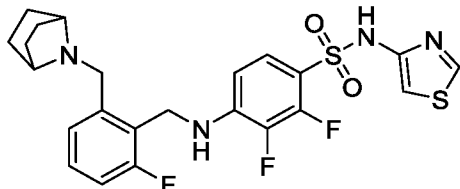
Стадія 9. Одержання 2,6-дифтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензил)аміно)-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід



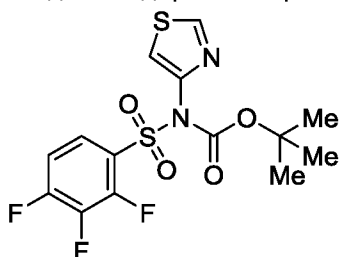
До колби, що містить трет-бутил ((2,6-дифтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензил)аміно)феніл)сульфоніл)(тіазол-4-іл)карбамат (19,67 г, 32,01 ммоль), додавали 2-бутанол (100 мл) та воду (40 мл). Цю суспензію дегазували барботуванням азоту впродовж 15 хвилин та потім нагрівали до зрошення зі зворотним холодильником впродовж 24 год. Цю суспензію потім охолоджували до приблизно 50 °С, та розводили етанолом (100 мл). Цю суміш нагрівали до зрошення зі зворотним холодильником впродовж додаткової 1 години, та потім охолоджували до 35 °С. Цей осад відфільтровували та промивали етанолом (60 мл), що приводило до одержання заголовної сполуки у вигляді брудно-білої твердої речовини (15,09 г, 92 % вихід): ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,11 (s, 1H), 8,89 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,14 (t, J=9,2 Гц, 1H), 7,02 (dd, J=9,2, 4,6 Гц, 1H), 6,88 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,37 (d, J=12,7 Гц, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 2,83-2,70 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 0,95 (d, J=6,6 Гц, 6H); MS (ES+) m/z 515,0 (M+1).

ПРИКЛАД 3

Синтез 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,3-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід



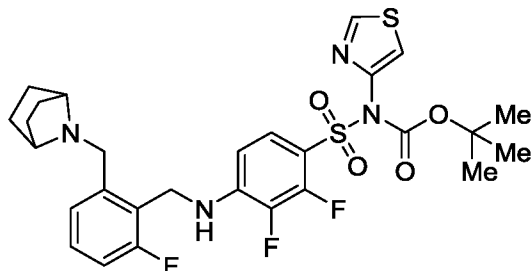
Стадія 1. Одержання трет-бутил тіазол-4-іл((2,3,4-трифторфеніл)сульфоніл)-карбамату



До розчину трет-бутил-тіазол-4-ілкарбамату (2,87 г, 14,3 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (50 мл) додавали 1 М розчин біс(триметилсиліл)аміду літію у тетрагідрофурані (14,3 мл, 14,3 ммоль) при -50 °С. Реакційну суміш залишали нагрітисю до 0 °С та перемішували впродовж 1 год. Після охолодження реакційної суміші до 0 °С, розчин 2,3,4-трифторбензолсульфоніл-хлориду (3,0 г, 13,0 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (60 мл) повільно додавали до реакційної суміші. Реакційну суміш залишали нагрітисю до кімнатної температури, перемішували впродовж 12 год., та потім гасили додаванням насиченого водного розчину хлориду амонію (50 мл). Цю суміш екстрагували етилацетатом (3 × 100 мл). Об'єднані органічну фазу промивали сольовим розчином (2 × 50 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 0 до 30 % етилацетату у гептані, що забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (4,34 г, 85 % вихід): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,73 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,93-7,82 (m, 1H), 7,47 (d, J=2,4 Гц,

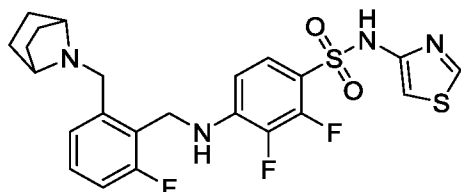
1H), 7,11 (ddt, J=2,2, 6,8, 9,0 Гц, 1H), 1,29 (s, 9H); MS (ES+) m/z 295,0 (M-99).

Стадія 2. Одержання трет-бутил ((4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,3-дифторфеніл)сульфоніл)(тіазол-4-іл)карбамату



- 5 До розчину (2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторфеніл)-метанаміну (1,19 г, 5,08 ммоль) та трет-бутил-тіазол-4-іл((2,3,4-трифторфеніл)сульфоніл)карбамату (1,82 г, 4,62 ммоль) у безводному диметил-сульфоксиді (35 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (2,4 мл, 13,9 ммоль)). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Реакційну суміш потім додавали краплинним способом до швидко перемішуваного водного розчину
- 10 хлориду амонію (500 мл) та отриманий осад відфільтровували. Отриманий осад розчиняли у етилацетаті (250 мл) та промивали сольовим розчином (2 × 50 мл), сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Концентрування цього фільтрату у вакуумі та очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 0 до 35 %
- 15 етилацетату (що містить 10 % 2-пропанолу та 10 % триметиламіну) у гептані, забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (1,09 г, 39 % вихід): MS (ES+) m/z 609,1 (M+1).

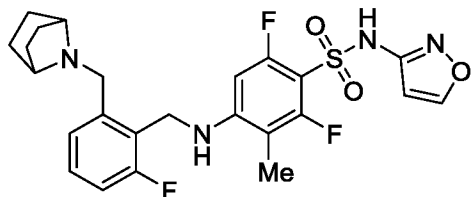
Стадія 3. Одержання 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)-аміно)-2,3-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід



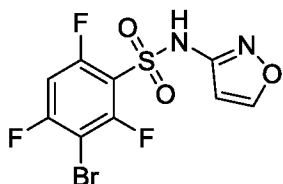
- 20 До суспензії трет-бутил ((4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,3-дифторфеніл)сульфоніл)(тіазол-4-іл)карбамату (1,09 г, 1,79 ммоль) у воді (20 мл) додавали етанол (40 мл) та реакційну суміш нагрівали до 80 °C впродовж 8 год. Реакційну суміш фільтрували гарячою через фільтр з целіту та потім концентрували у вакуумі, що
- 25 забезпечувало одержання вологої суспензії. До неї додавали етанол (750 мл) та цю суміш нагрівали до отримання прозорого розчину. Концентрування у вакуумі забезпечувало одержання залишку, який знову розчиняли у етанолі (750 мл). Концентрування у вакуумі забезпечувало одержання залишку, який розтирали з мінімальною кількістю етанолу, що
- 30 забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (0,85 г, 93 % вихід): ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,13-11,12 (m, 1H), 8,87 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,32 (td, J=7,8, 5,9 Гц, 1H), 7,18-7,12 (m, 3H), 6,96 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,92-6,86 (m, 1H), 4,52-4,51 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 1,72-1,69 (m, 4H), 1,26 (d, J=6,7 Гц, 4H); ¹⁹F ЯМР (565 МГц, ДМСО-d₆) δ -116,6, -137,9, -160,7; MS (ES+) m/z 509,0 (M+1), 510,0 (M+1).

ПРИКЛАД 4

- 35 Синтез 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(ізоксазол-3-іл)-3-метилбензолсульфонамід

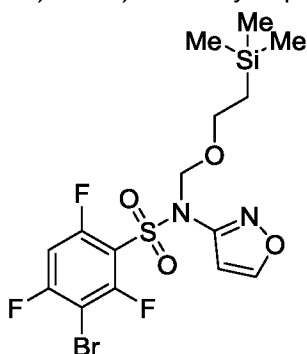


Стадія 1. Одержання 3-бром-2,4,6-трифтор-N-(ізоксазол-3-іл)бензолсульфонамід



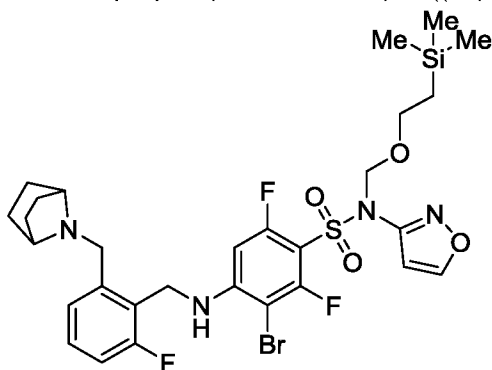
До суміші ізоксазол-3-аміну (3,96 г, 47,2 ммоль), 4-(диметиламіно)-піридину (1,10 г, 9,00 ммоль) та піридину (9,09 мл, 112,5 ммоль) у безводному дихлорметані (40 мл) додавали розчин 3-бром-2,4,6-трифторбензол-1-сульфоніл- хлориду (14,0 г, 45,0 ммоль) у безводному дихлорметані (50 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 0,5 год. та при кімнатній температурі впродовж 12 год. Після концентрування у вакуумі, залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 30 до 80 % етилацетату у гептані, що забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (6,65 г, 40 % вихід): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,31 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,94 (ddd, J=10,0, 7,8, 2,2 Гц, 1H), 6,63 (d, J=1,8 Гц, 1H), NH не спостерігали; ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -90,8 (m, 1F), -96,0 (d, J=9,2 Гц, 1F), -104,3 (d, J=12,6 Гц, 1F).

Стадія 2. Одержання 3-бром-2,4,6-трифтор-N-(ізоксазол-3-іл)-N-((2-(триметилсиліл)-етокси)метил)бензолсульфонаміду



До суміші 3-бром-2,4,6-трифтор-N-(ізоксазол-3-іл)бензолсульфонаміду (6,71 г, 18,8 ммоль) та карбонату калію (5,18 г, 37,6 ммоль) у безводному N, N-диметилформаміді (100 мл) додавали 2-(триметилсиліл)етоксиметил-хлорид (3,76 г, 22,5 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш залишали нагрітиси до кімнатної температури та перемішували впродовж 2 год. Реакційну суміш потім гасили додаванням води (300 мл), та екстрагували етилацетатом (3 × 150 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (3 × 100 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, та фільтрували. Концентрування цього фільтрату при зниженому тиску та очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 0 до 20 % етилацетату у гептані, забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (8,24 г, 90 % вихід): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,31 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,89 (ddd, J=10,1, 7,8, 2,2 Гц, 1H), 6,65 (d, J=1,8 Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,77-3,66 (m, 2H), 0,96-0,84 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Стадія 3. Одержання 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)-аміно)-3-бром-2,6-дифтор-N-(ізоксазол-3-іл)-N-((2-(триметилсиліл)етокси)-метил)бензолсульфонаміду



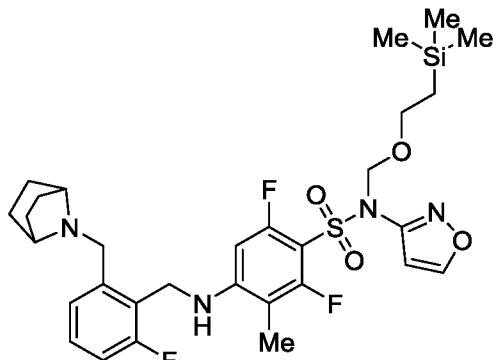
До суміші 3-бром-2,4,6-трифтор-N-(ізоксазол-3-іл)-N-((2-(триметилсиліл)-етокси)метил)бензол-сульфонаміду (8,24 г, 16,9 ммоль) та (2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторфеніл)метанаміну (4,15 г, 17,8 ммоль) у безводному диметил-сульфоксиді (150 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (6,56 г/8,8 мл, 50,7 ммоль) та реакційну суміш

перемішували при кімнатній температурі впродовж 12 год. Реакційну суміш потім повільно додавали до швидко перемішуваного водного розчину хлориду амонію (1500 мл) та отриманий осад відфільтровували. Цей осад потім розчиняли у етилацетаті (500 мл). Органічну фазу промивали сольовим розчином (2 × 100 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, та

5

стадія 4. Одержання 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)-аміно)-2,6-дифтор-N-(ізоксазол-3-іл)-3-метил-N-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)бензолсульфонамід

10



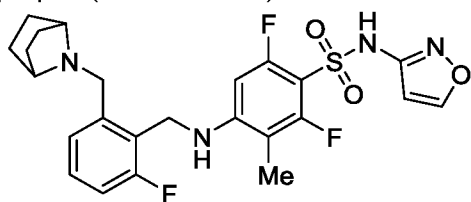
До суспензії 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)-аміно)-3-бром-2,6-дифтор-N-(ізоксазол-3-іл)-N-((2-(триметилсиліл)етокси)-метил)бензолсульфонамід (5,33 г, 7,60 ммоль) та триосновного фосфату калію (9,7 г, 45,6 ммоль) у безводному 1,4-діоксані (190 мл) додавали метилборонову кислоту (3,64 г, 60,8 ммоль) та цю суміш дегазували барботуванням аргонном впродовж 15 хвилин. Потім до неї додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,88 г, 0,76 ммоль) та реакційну суміш нагрівали до 90 °С впродовж 4 год. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш фільтрували через фільтр з целіту. Осад на фільтрі промивали 1,4-діоксаном (2 × 50 мл) та об'єднаний фільтрат концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 0 до 15 % етилацетату (що містить 10 % 2-пропанолу та 10 % триметиламіну) у гептані, забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (4,01 г, 83 % вихід): ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,82 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 1H), 6,64-6,54 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 4,54 (dd, J=4,6, 0,3 Гц, 2H), 3,57 (dd, J=17,7, 9,7 Гц, 4H), 3,11 (dd, J=0,9, 0,5 Гц, 2H), 1,88 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,68-1,64 (m, 4H), 1,24-1,22 (m, 4H), 0,81 (t, J=8,0 Гц, 2H), -0,06 (s, 9H); MS (ES+) m/z 637,2 (M+1).

15

20

25

стадія 5. Одержання 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)-аміно)-2,6-дифтор-N-(ізоксазол-3-іл)-3-метил-N-((2-(триметилсиліл)етокси)-метил)бензолсульфонамід



30

До суміші 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)-аміно)-2,6-дифтор-N-(ізоксазол-3-іл)-3-метил-N-((2-(триметилсиліл)етокси)-метил)бензолсульфонамід (6,33 г, 9,94 ммоль) у 1,2-дихлоретані (300 мл) додавали трифтороцтову кислоту (35 мл, 400 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год. Концентрування у вакуумі та очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 0 до 50 % етилацетату у гептані, що супроводжували градієнтом 0-15 % метанолу у дихлорметані, забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини у вигляді її солі трифтороцтової кислоти. Цей матеріал розчиняли у дихлорметані (500 мл) та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2 × 200 мл). Об'єднані водні шари екстрагували дихлорметаном (3 × 200 мл). Об'єднані органічні шари частково концентрували, потім розводили таким же об'ємом ацетону, та додатково концентрували. Цю процедуру часткового концентрування та розведення ацетоном повторювали чотири рази перед концентруванням цієї органічної фази досуха. Твердий матеріал, що залишився, розтирали з ацетоном, що забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої

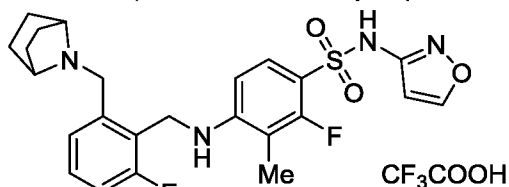
35

40

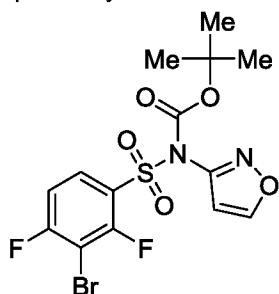
речовини (3,10 г, 62 % вихід): ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,43-11,31 (m, 1H), 8,62 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,34 (dt, $J=7,8, 5,8$ Гц, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 6,51 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 6,41-6,37 (m, 1H), 6,28 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 4,50-4,49 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,29-3,26 (m, 2H), 1,89 (d, $J=1,9$ Гц, 3H), 1,74-1,68 (m, 4H), 1,31-1,26 (m, 4H); ^{19}F ЯМР (565 МГц, DMSO) δ -111,0, -112,2, -116,9; MS (ES+) m/z 507,1 ($M+1$).

ПРИКЛАД 5

Синтез 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2-фтор-N-(ізоксазол-3-іл)-3-метилбензолсульфонамід 2,2,2-трифторацетату

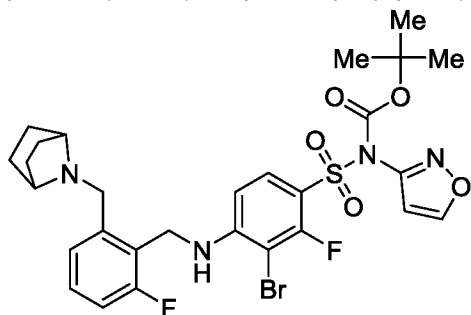


Стадія 1. Одержання трет-бутил ((3-бром-2,4-дифторфеніл)сульфоніл)(ізоксазол-3-іл)карбамату



До розчину трет-бутил ізоксазол-3-ілкарбамату (3,81 г, 20,7 ммоль) у безводному тетрагідрофурани (160 мл) додавали 1 М розчин біс(триметилсиліл)аміду літію у тетрагідрофурани (26 мл, 26,0 ммоль) при -78°C . Реакційну суміш перемішували впродовж 10 хвилин при -78°C , та потім залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 1 год. Після охолодження реакційної суміші до -78°C , до неї через канюлю додавали холодний (-78°C) розчин 3-бром-2,4-дифторбензолсульфоніл-хлориду (6,00 г, 20,7 ммоль) у безводному тетрагідрофурани (100 мл). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 16 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом (300 мл) та гасили додаванням насиченого водного розчину хлориду амонію (100 мл). Водний шар відділяли та екстрагували етилацетатом (2 $\times$ 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, та фільтрували. Концентрування цього фільтрату у вакуумі та очищення залишку шляхом розтирання у діетиловому ефірі (20 мл), забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (3,50 г, 39 % вихід): ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,14 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,16 (ddd, $J=9,1, 8,1, 5,8$ Гц, 1H), 7,63 (ddd, $J=9,2, 7,8, 1,5$ Гц, 1H), 6,97 (t, $J=1,6$ Гц, 1H), 1,30 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -93,4, -98,0; MS (ES+) m/z 438,9 ($M+1$), 441,0 ($M+1$).

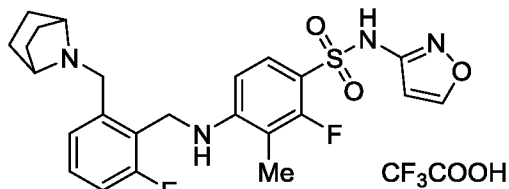
Стадія 2. Одержання трет-бутил (4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-3-бром-2-фторфеніл)сульфоніл)(ізоксазол-3-іл)-карбамату



До суміші трет-бутил ((3-бром-2,4-дифторфеніл)сульфоніл)(ізоксазол-3-іл)карбамату (0,439 г, 1,00 ммоль) та (2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторфеніл)метанаміну (0,258 г, 1,10 ммоль) у безводному диметил-сульфоксиді (10 мл) краплинним способом додавали N, N-діізопропілетиламін (0,522 мл, 3,00 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 14 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом (150 мл) та водним

розчином хлориду амонію (50 мл) та шари розділяли. Водну фазу екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (3 × 30 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували, що забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (0,269 г, 41 % вихід), яку використовували без додаткового очищення: MS (ES+) m/z 653,2 (M+1), 655,2 (M+1).

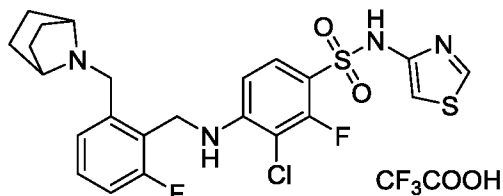
Стадія 3. Одержання 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)-аміно)-2-фтор-N-(ізоксазол-3-іл)-3-метилбензолсульфонамід у 2,2,2-трифторацетаті



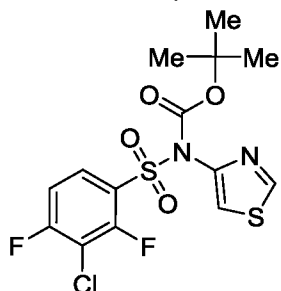
До суспензії трет-бутил ((4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-3-бром-2-фторфеніл)сульфоніл)(ізоксазол-3-іл)карбамату (0,269 г, 0,412 ммоль) та триосновного фосфату калію (0,350 г, 1,65 ммоль) у безводному 1,4-діоксані (10 мл) додавали метилборонову кислоту (0,148 г, 2,47 ммоль) та цю суміш дегазували барботуванням аргону впродовж 15 хвилин. Потім до неї додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,047 г, 0,041 ммоль) та реакційну суміш нагрівали до 90 °С впродовж 4 год. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш фільтрували через фільтр з целіту. Осад на фільтрі промивали 1,4-діоксаном (2 × 50 мл) та об'єднаний фільтрат концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли у дихлорметані (10 мл) та трифтороцтової кислоті (5 мл) у атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок очищували за допомогою препаративної обернено-фазової ВЕРХ, використовуючи ацетонітрil у воді, що містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, як елюент, що забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (0,057 г, 22 % вихід): ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,52 (s, 1H), 9,55-9,52 (m, 1H), 8,67 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,60-7,32 (m, 4H), 6,60 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,36-6,32 (m, 2H), 4,48 (td, J=1,2, 0,5 Гц, 2H), 4,35-4,33 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,20-2,16 (m, 2H), 1,97-1,90 (m, 5H), 1,76-1,67 (m, 4H); MS (ES+) m/z 489,1 (M+1).

ПРИКЛАД 6

Синтез 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-3-хлор-2-фтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід у 2,2,2-трифторацетаті



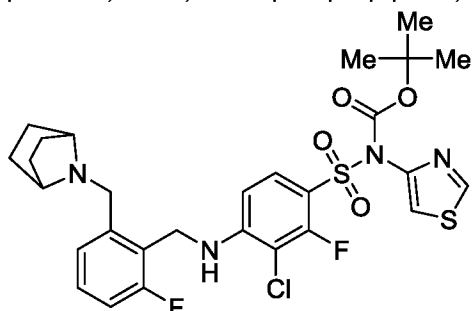
Стадія 1. Одержання трет-бутил ((3-хлор-2,4-дифторфеніл)сульфоніл)(тіазол-4-іл)карбамату



До розчину трет-бутил N-тіазол-4-ілкарбамату (110 г, 549 ммоль) у тетрагідрофурани (1000 мл) додавали біс(триметилсиліл)амід лютію (1 М у тетрагідрофурани, 659 мл, 659 ммоль) при -78 °С. Цю суміш нагрівали до 5 °С перед тим, як до цієї суміші краплинним способом додавали охолоджений (-78 °С) розчин 3-хлор-2,4-дифторбензолсульфоніл-хлориду (163 г, 659 ммоль) у тетрагідрофурани (300 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 12 год. Реакційну суміш розводили насиченим водним розчином хлориду амонію (200 мл) та екстрагували етилацетатом (3 × 1000 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (3 × 1000 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з метанолом (300 мл), що приводило до

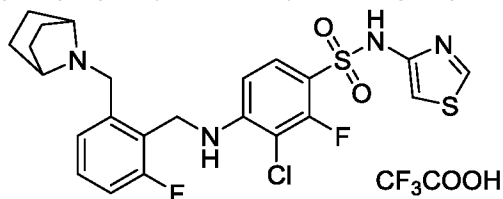
одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (75 г, 33 % вихід): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,14 (s, 1H), 8,26-8,09 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,66 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 1,27 (s, 9H); MS (ES+) m/z 432,8 (M+23), 434,8 (M+23).

Стадія 2. Одержання трет-бутил ((4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-3-хлор-2-фторфеніл)сульфоніл)(тіазол-4-іл)карбамату



До суспензії трет-бутил ((3-хлор-2,4-дифторфеніл)сульфоніл)(тіазол-4-іл)карбамату (0,410 г, 1,00 ммоль) та (2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторфеніл)метанаміну (0,258 г, 1,10 ммоль) у безводному диметил-сульфоксиді (10 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (0,522 мл, 3,00 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 14 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом (150 мл) та водним розчином хлориду амонію (50 мл) та шари розділяли. Водну фазу екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (3 × 30 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі, що забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (0,338 г, 54 % вихід), яку використовували без додаткового очищення: MS (ES+) m/z 625,2 (M+1), 627,2 (M+1).

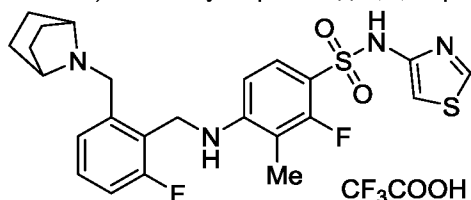
Стадія 3. Одержання 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)-аміно)-3-хлор-2-фтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід 2,2,2-трифтор-ацетату



До розчину трет-бутил ((4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-3-хлор-2-фторфеніл)сульфоніл)(тіазол-4-іл)карбамату (0,200 г, 0,320 ммоль) у дихлорметані (5 мл) додавали трифтороцтову кислоту (10 мл) та цю реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Потім цю реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок очищували шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ, використовуючи ацетонітрил у воді, що містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, як елюент, що забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (0,102 г, 50 % вихід): ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,21 (s, 1H), 9,61-9,57 (m, 1H), 8,88 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,60 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,53-7,31 (m, 3H), 6,98 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,72 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,56-4,55 (m, 2H), 4,37-4,36 (m, 2H), 4,16 (d, $J=0,3$ Гц, 2H), 2,21-2,18 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 4H); MS (ES+) m/z 525,1 (M+1), 527,1 (M+1).

ПРИКЛАД 7

Синтез 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2-фтор-3-метил-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід 2,2,2-трифторацетату

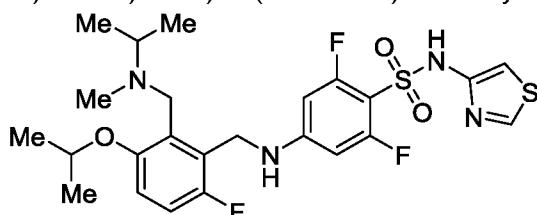


До колби для мікрохвильової печі додавали трет-бутил ((4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-3-хлор-2-фторфеніл)-сульфоніл)(тіазол-4-іл)карбамат (0,138 г, 0,221 ммоль), триосновний фосфат калію (0,141 г, 0,663 ммоль), метилборонову кислоту (0,106 г, 1,77 ммоль), трициклогексилфосфіну тетрафторборат (0,275 г, 0,75 ммоль) та безводний 1,4-діоксан (4 мл). Отриману суспензію дегазували барботуванням аргону впродовж 15 хвилин

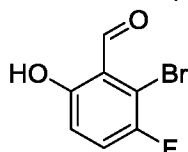
перед тим, як до неї додавали ацетат паладію(II) (0,007 г, 0,033 ммоль). Цю пробірку запечатували та потім нагрівали у мікрохвильовому реакторі до 120 °С впродовж 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш фільтрували через фільтр з целіту. Осад на фільтрі промивали за допомогою 1,4-діоксану (2 × 50 мл) та об'єднаний фільтрат концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли у дихлорметані (5 мл) та до нього додавали трифтороцтову кислоту (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок очищували шляхом препаративної обернено-фазової ВЕРХ, використовуючи ацетонітрil у воді, що містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, як елюент, що забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (0,043 г, 31 % вихід): ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,05 (s, 1H), 9,50 (ddd, J=2,6, 1,4, 0,7 Гц, 1H), 8,86 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,55-7,32 (m, 4H), 6,88 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,56 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,27-6,24 (m, 1H), 4,46 (dd, J=2,5, 0,7 Гц, 2H), 4,33 (d, J=4,9 Гц, 2H), 4,13 (d, J=0,4 Гц, 2H), 2,19-2,15 (m, 2H), 1,96 (d, J=1,8 Гц, 3H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 4H); MS (ES+) m/z 505,1 (M+1).

ПРИКЛАД 8

Синтез 2,6-дифтор-4-((6-фтор-3-ізопропокси-2-((ізопропіл(метил)аміно)-метил)бензил)аміно)-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамідy

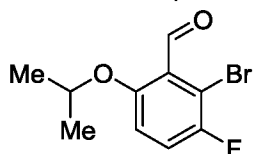


Стадія 1. Одержання 2-бром-3-фтор-6-гідроксибензальдегіду



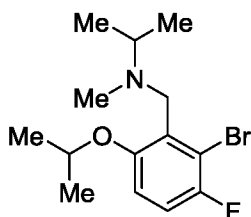
До розчину 2-бром-3-фтор-6-метоксибензальдегіду (5,0 г, 21,5 ммоль) у безводному дихлорметані (100 мл) повільно додавали трибромід бору (2,5 мл, 25,8 ммоль) при -78 °С. Потім цю реакційну суміш залишали нагрітисся до кімнатної температури та перемішували впродовж 18 годин. Цей розчин охолоджували до 0 °С та гасили додаванням насиченого водного розчину хлориду амонію (100 мл). Водний шар екстрагували дихлорметаном (2 × 100 мл) та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (2 × 50 мл), сушили над безводним сульфатом магнію та фільтрували. Концентрування цього фільтрату у вакуумі та очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії, елюючи за допомогою від 0 до 100 % етилацетату у гептані, забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвного масла (2,35 г, 50 % вихід): ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,37-11,31 (m, 1H), 10,23 (d, J=16,2 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=9,1, 8,5 Гц, 1H), 7,05 (dd, J=9,2, 4,3 Гц, 1H).

Стадія 2. Одержання 2-бром-3-фтор-6-ізопропоксибензальдегіду



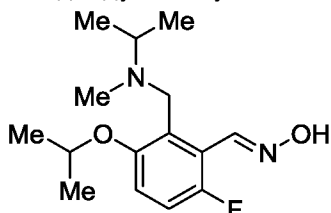
До суміші 2-бром-3-фтор-6-гідроксибензальдегіду (1,41 г, 6,44 ммоль) та карбонату калію (2,67 г, 19,3 ммоль) у безводному N, N-диметилформаміді (35 мл) додавали 2-йодпропан (0,77 мл, 7,73 ммоль) та реакційну суміш нагрівали до 60 °С впродовж 18 год. Потім цю реакційну суміш залишали охолотитися до кімнатної температури, та розводили етилацетатом (50 мл) та водою (50 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл) та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (2 × 50 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, та фільтрували. Концентрування цього фільтрату у вакуумі та очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 5 до 60 % етилацетату у гептані, забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді жовтого масла (1,68 г, кількісний вихід): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,39 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 6,96 (dd, J=9,2, 3,9 Гц, 1H), 4,61 (sept, J=6,1 Гц, 1H), 1,39 (d, J=6,0 Гц, 6H).

Стадія 3. Одержання N-(2-бром-3-фтор-6-ізопропоксибензил)-N-метилпропан-2-аміну



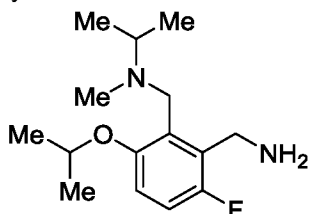
До суміші 2-бром-3-фтор-6-ізопропоксибензальдегіду (1,67 г, 6,44 ммоль) та N-метилпропан-2-аміну (1,3 мл, 12,88 ммоль) у безводному дихлорметані (32 мл) додавали триацетоксиборгідрид натрію (6,25 г, 29,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин та потім гасили додаванням насиченого водного розчину хлориду амонію (50 мл). Водний шар екстрагували дихлорметаном (3 × 50 мл) та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, та фільтрували. Концентрування цього фільтрату у вакуумі та очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 0 до 20 % метанолу у дихлорметані, забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвного масла (2,05 г, кількісний вихід): MS (ES+) m/z 318,0 (M+1), 320,0 (M+1).

Стадія 4. Одержання (E)-6-фтор-3-ізопропокси-2-((ізопропіл(метил)аміно)-метил)-бензальдегіду оксиму



До колби, завантаженої N-(2-бром-3-фтор-6-ізопропоксибензил)-N-метилпропан-2-аміном (2,05 г, 6,44 ммоль) додавали безводний тетрагідрофуран (13 мл) та цю суміш охолоджували до внутрішньої температури 0 °С, використовуючи баню лід-вода. Потім до неї додавали 1,3 М розчин комплексу ізопропілмагнію хлорид - літію хлорид у тетрагідрофурані (9,7 мл, 19,32 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин та до неї додавали другу частину 1,3 М розчин комплексу ізопропілмагнію хлорид - літію хлорид у тетрагідрофурані (9,7 мл, 19,32 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин, після чого до неї додавали безводний N, N-диметилформамід (5 мл, 64,4 ммоль). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 45 хвилин. Потім до неї додавали 50 % розчин гідроксиламіну гідрохлориду у воді (4,3 мл, 64,4 ммоль) та реакційну суміш енергійно перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом (100 мл) та водою (100 мл). Водну фазу екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл), та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, та фільтрували. Концентрування цього фільтрату у вакуумі та очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 10 до 70 % етилацетату (що містить 10 % 2-пропанолу та 10 % триетиламіну) у гептані, забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (0,778 г, 43 % вихід): MS (ES+) m/z 283,2 (M+1).

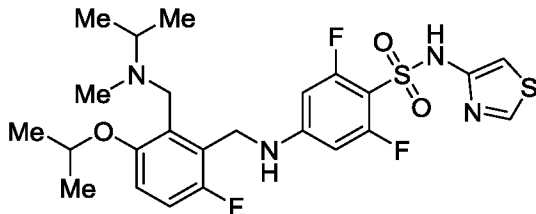
Стадія 5. Одержання N-(2-(амінометил)-3-фтор-6-ізопропоксибензил)-N-метил-пропан-2-аміну



До (E)-6-фтор-3-ізопропокси-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-бензальдегіду оксиму (0,778 г, 2,75 ммоль) додавали льодяну оцтову кислоту (14 мл) та цю суміш перемішували впродовж 15 хвилин перед охолодженням у бані вода/лід. Потім до неї додавали порошкоподібний цинк (1,07 г, 16,5 ммоль) та реакційну суміш нагрівали до 60 °С впродовж 1,5 год. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш фільтрували, та осад на фільтрі промивали дихлорметаном (3 × 50 мл). Об'єднаний органічний фільтрат промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (3 × 100 мл), сольовим розчином (100 мл), сушили над безводним

сульфатом магнію, та фільтрували. Концентрування цього фільтрату у вакуумі забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді помаранчевого воску (0,498 г, 67 % вихід), який використовували без додаткового очищення: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,05-6,97 (m, 1H), 6,84-6,79 (m, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 4,14-4,09 (m, 2H), 3,91-3,84 (m, 2H), 3,53-3,48 (m, 2H), 3,14-3,05 (m, 1H), 2,28-2,24 (m, 3H), 1,38-1,30 (m, 6H), 1,17-1,08 (m, 6H).

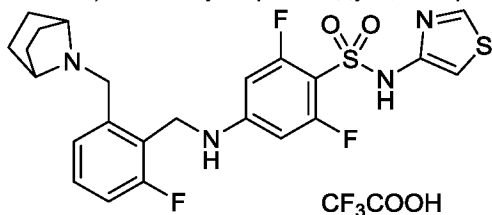
Стадія 6. Одержання 2,6-дифтор-4-((6-фтор-3-ізопропокси-2-((ізопропіл(метил)-аміно)метил)бензил)аміно)-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід



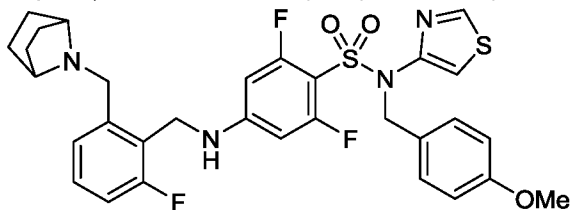
До суміші трет-бутил тіазол-4-іл((2,4,6-трифторфеніл)сульфоніл)-карбамату (0,729 г, 1,85 ммоль) та N-(2-(амінометил)-3-фтор-6-ізопропокси-бензил)-N-метилпропан-2-аміну (0,498 г, 1,85 ммоль) у безводному диметилсульфоксиді (9 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (1,0 мл, 5,55 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 год. Цю суміш потім розводили етилацетатом (50 мл) та насиченим водним розчином хлориду амонію (50 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, та фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі та очищували за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 5 до 60 % етилацетату (що містить 10 % 2-пропанолу та 10 % триетиламіну) у гептані, що забезпечувало одержання безбарвного масла. Зазначене масло потім розчиняли у дихлорметані (10 мл) та до нього додавали трифтороцтову кислоту (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 год. та потім концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 10 до 80 % етилацетату (що містить 20 % етанолу та 2 % насиченого гідроксиду амонію) у гептані, забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (0,304 г, 31 % вихід): ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,22-11,08 (m, 1H), 8,89 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,89 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,38-6,33 (m, 2H), 4,64-4,55 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 2H), 3,66-3,58 (m, 2H), 2,88-2,62 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 3H), 1,26 (d, J=6,0 Гц, 6H), 1,01-0,97 (m, 6H); MS (ES+) m/z 543,1 (M+1).

ПРИКЛАД 9

Синтез 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід 2,2,2-трифторацетату



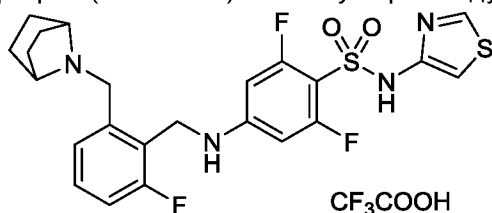
Стадія 1. Одержання 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)-аміно)-2,6-дифтор-N-(4-метоксибензил)-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід



До суміші 2,4,6-трифтор-N-(4-метоксибензил)-N-(тіазол-4-іл)бензол-сульфонамід (0,44 г, 1,07 ммоль, одержаний у відповідності з Оpubлікованою патентною заявкою РСТ № WO 2018/106284), та (2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторфеніл)метанаміну (0,25 г, 1,07 ммоль) у безводному диметил-сульфоксиді (10 мл) додавали карбонат калію (0,30 г, 2,14 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год. Реакційну суміш розводили насиченим водним розчином хлориду амонію (20 мл), та екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (40 мл), сольовим розчином (40 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у

вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 0 до 40 % етилацетату (що містить 10 % ізопропанолу та 10 % триетиламіну) у гексанах, забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (0,38 г, 56 % вихід): MS (ES+) m/z 629,3 (M+1).

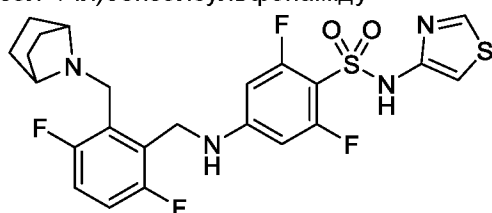
5 Стадія 2. Одержання 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)-аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід у 2,2,2-трифторацетаті



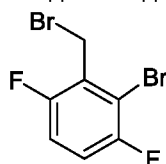
10 До розчину 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)-аміно)-2,6-дифтор-N-(4-метоксибензил)-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід (0,38 г, 0,75 ммоль) у безводному дихлорметані (3 мл) додавали трифтороцтову кислоту (3 мл) та реакційну суміш нагрівали до зрошення із зворотним холодильником впродовж 16 год. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 0 до 10 % метанолу у дихлорметані, забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (0,29 г, 62 % вихід): ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,23 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,90 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,59-7,30 (m, 4H), 6,92 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,41-6,32 (m, 2H), 4,39-4,06 (m, 6H), 2,22-2,06 (m, 2H), 2,01-1,86 (m, 2H), 1,78-1,57 (m, 4H); MS (ES+) m/z 509,1 (M+1).

ПРИКЛАД 10

20 Синтез 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-3,6-дифторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід

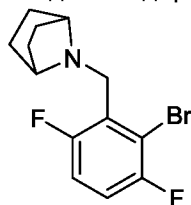


Стадія 1. Одержання 2-бром-3-(бромметил)-1,4-дифторбензолу



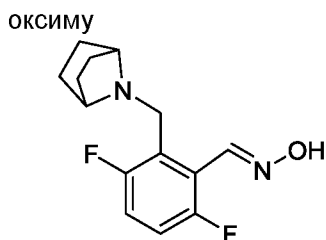
25 До розчину (2-бром-3,6-дифторфеніл)метанолу (10,75 г, 48,20 ммоль, одержаний у відповідності з Опублікованою патентною заявкою РСТ № WO 2018/106284) у безводному дихлорметані (150 мл) при 0 °C додавали тетрабромід вуглецю (25,58 г, 77,12 ммоль) та трифенілфосфін (15,17 г, 57,84 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 2 год. та потім концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 0 до 10 % етилацетату у гептані, забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвного масла (8,51 г, 62 % вихід): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,14-7,01 (m, 2H), 4,66-4,61 (m, 2H); MS (ES+) m/z 286,0 (M+1), 288,0 (M+1).

30 Стадія 2. Одержання 7-(2-бром-3,6-дифторбензил)-7-азабіцикло[2.2.1]гептану



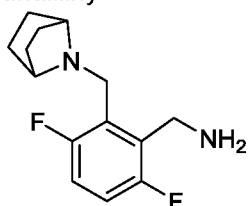
35 Слідуючи процедурі, описаній у ПРИКЛАДІ 1, Стадія 1, та роблячи некритичні зміни, якщо необхідно, для заміни 2-(бромметил)-6-фторбензонітрилу на 2-бром-3-(бромметил)-1,4-дифторбензол, заголовну сполуку отримували у вигляді безбарвної твердої речовини (5,15 г, 98 % вихід): MS (ES+) m/z 302,0 (M+1), 304,0 (M+1).

Стадія 3. Одержання (E)-2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-3,6-дифтор-бензальдегіду



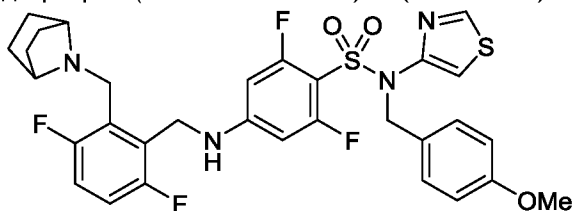
Слідуючи процедурі, описаній у ПРИКЛАДІ 2, Стадія 6, та роблячи некритичні зміни, якщо необхідно, для заміни N-(2-бром-3-фтор-6-метоксибензил)-N-метилпропан-2-аміну на 7-(2-бром-3,6-дифторбензил)-7-азабіцикло[2.2.1]гептан, заголовну сполуку отримували у вигляді безбарвної твердої речовини (1,02 г, 97 % вихід): MS (ES+) m/z 267,2 (M+1).

Стадія 4. Одержання 2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-3,6-дифторфеніл)-метанаміну



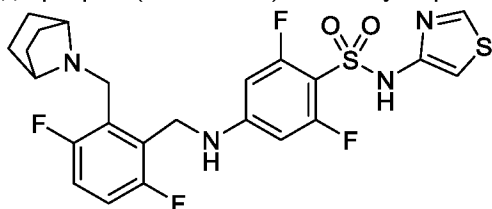
До розчину (E)-2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-3,6-дифтор-бензальдегіду оксиму (0,53 г, 1,98 ммоль) у безводному тетрагідрофурани (10 мл) при 0 °С додавали 1 М розчин алюмогідриду літію у тетрагідрофурани (4,0 мл, 4,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 15 хвилин, та при кімнатній температурі впродовж 16 год., та потім нагрівали при зрошенні зі зворотним холодильником впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С та до неї невеликими порціями додавали декагідрат сульфату натрію (4,0 г). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин та потім при кімнатній температурі впродовж 1,5 год. Цю суміш фільтрували, та осад на фільтрі промивали етилацетатом (2 × 10 мл). Об'єднаний фільтрат сушили над безводним сульфатом магнію. Фільтрування та концентрування цього фільтрату у вакуумі забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді коричневого масла (0,45 г, 90 % вихід): MS (ES+) m/z 253,2 (M+1).

Стадія 5. Одержання 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-3,6-дифтор-бензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(4-метоксибензил)-N-(тіазол-4-іл)-бензол-сульфонамід



Слідуючи процедурі, описаній у ПРИКЛАДІ 9, Стадія 1 та роблячи некритичні зміни, якщо необхідно, для заміни (2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторфеніл)метанаміну на (2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-3,6-дифторфеніл)метанамін, заголовну сполуку отримували у вигляді безбарвної твердої речовини (0,19 г, 16 % вихід): MS (ES+) m/z 647,2 (M+1).

Стадія 6. Одержання 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-3,6-дифтор-бензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід

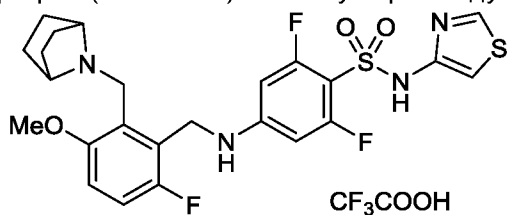


Слідуючи процедурі, описаній у ПРИКЛАДІ 9, Стадія 2, та роблячи некритичні зміни, якщо необхідно, для заміни 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(4-метоксибензил)-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід на 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-3,6-дифторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(4-метоксибензил)-N-(тіазол-4-іл)бензол-сульфонамід, заголовну сполуку отримували у вигляді безбарвної твердої

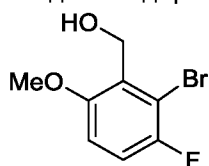
речовини (0,096 г, 52 % вихід): ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,18 (br s, 1H), 8,89 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,46-7,21 (m, 3H), 6,90 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,42-6,30 (m, 2H), 4,51-4,39 (m, 2H), 3,61 (br s, 2H), 3,13 (br s, 2H), 1,68 (br s, 4H), 1,29 (br s, 4H); MS (ES+) m/z 527,1 ($M+1$).

ПРИКЛАД 11

- 5 Синтез 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)-аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід у 2,2,2-трифторацетаті

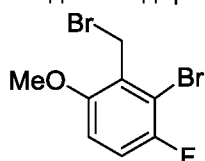


Стадія 1. Одержання (2-бром-3-фтор-6-метоксифеніл)метанолу

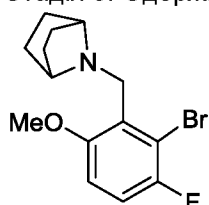


- 10 До розчину 2-бром-3-фтор-6-метоксибензальдегіду (4,19 г, 17,98 ммоль) у безводному метанолі (37 мл) невеликими порціями при 0 °С додавали боргідрид натрію (1,36 г, 35,96 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 1 год. та потім концентрували у вакуумі. Залишок розводили з насиченим водним розчином хлориду амонію (100 мл), та екстрагували етилацетатом (3 × 60 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (50 мл),
- 15 сольовим розчином (60 мл), сушили над безводним сульфатом магнію та фільтрували. Концентрування цього фільтрату у вакуумі забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (4,23 г, кількісний вихід): MS (ES+) m/z 258,0 ($M+1$), 259,8 ($M+1$).

Стадія 2. Одержання 2-бром-3-(бромметил)-1-фтор-4-метоксибензолу

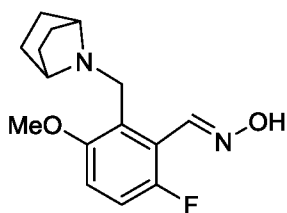


- 20 Слідуючи процедурі, описаній у ПРИКЛАДІ 10, Стадія 1 та роблячи некритичні зміни, якщо необхідно, для заміни (2-бром-3,6-дифторфеніл)метанолу на (2-бром-3-фтор-6-метоксифеніл)метанол, заголовну сполуку отримували у вигляді безбарвної твердої речовини (2,85 г, 53 % вихід): ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,12-7,03 (m, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 4,75-4,70 (m, 2H), 3,90 (s, 3H).
- 25 Стадія 3. Одержання 7-(2-бром-3-фтор-6-метоксибензил)-7-азабіцикло[2.2.1]гептану



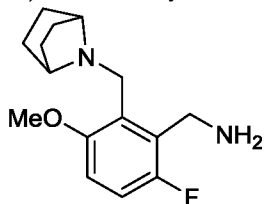
- 30 Слідуючи процедурі, описаній у ПРИКЛАДІ 1, Стадія 1, та роблячи некритичні зміни, якщо необхідно, для заміни 2-(бромметил)-6-фторбензонітрилу на 2-бром-3-(бромметил)-1-фтор-4-метоксибензол, заголовну сполуку отримували у вигляді безбарвної твердої речовини (2,09 г, 70 % вихід): MS (ES+) m/z 314,0 ($M+1$), 316,0 ($M+1$).

Стадія 4. Одержання (E)-2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фтор-3-метоксибензальдегіду оксиму



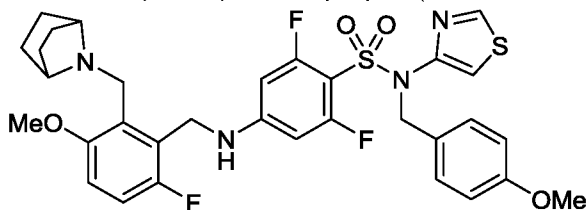
Слідуючи процедурі, описаній у ПРИКЛАДІ 2, Стадія 6, та роблячи некритичні зміни, якщо необхідно, для заміни N-(2-бром-3-фтор-6-метоксибензил)-N-метилпропан-2-аміну на 7-(2-бром-3-фтор-6-метоксибензил)-7-азабіцикло[2.2.1]гептан, заголовну сполуку отримували у вигляді безбарвної твердої речовини (1,9 г, 51 % вихід): MS (ES+) m/z 279,2 (M+1).

Стадія 5. Одержання 2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фтор-3-метокси-феніл)метанаміну



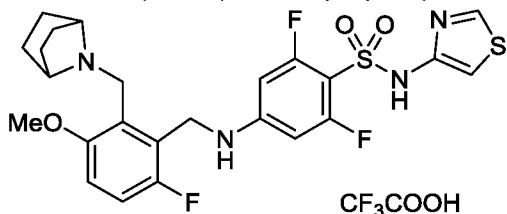
Слідуючи процедурі, описаній у ПРИКЛАДІ 2, Стадія 7, та роблячи некритичні зміни, якщо необхідно, для заміни (E)-6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензальдегіду оксиму на (E)-2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фтор-3-метоксибензальдегіду оксим, заголовну сполуку отримували у вигляді безбарвної твердої речовини (0,84 г, 46 % вихід): MS (ES+) m/z 265,2 (M+1).

Стадія 6. Одержання 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(4-метоксибензил)-N-(тіазол-4-іл)-бензолсульфонамід



Слідуючи процедурі, описаній у ПРИКЛАДІ 9, Стадія 1, та роблячи некритичні зміни, якщо необхідно, для заміни 2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторфеніл)метанаміну на 2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фтор-3-метоксифеніл)метанамін, заголовну сполуку отримували у вигляді безбарвної твердої речовини (0,13 г, 21 % вихід): MS (ES+) m/z 659,2 (M+1).

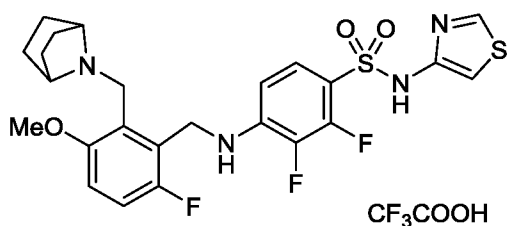
Стадія 7. Одержання 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід 2,2,2-трифторацетату



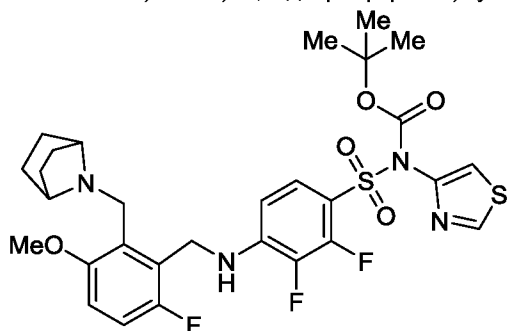
Слідуючи процедурі, описаній у ПРИКЛАДІ 9, Стадія 2, та роблячи некритичні зміни, якщо необхідно, для заміни 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(4-метоксибензил)-N-(тіазол-4-іл)-бензолсульфонамід на 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(4-метоксибензил)-N-(тіазол-4-іл)бензол-сульфонамід, заголовну сполуку отримували у вигляді безбарвної твердої речовини (0,096 г, 75 % вихід): ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,23 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,90 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,40-7,31 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 6,91 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,40-6,31 (m, 2H), 4,39-4,29 (m, 2H), 4,24-4,01 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 2,26-2,09 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 2H), 1,77-1,51 (m, 4H); MS (ES+) m/z 539,1 (M+1).

ПРИКЛАД 12

Синтез 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)-аміно)-2,3-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід 2,2,2-трифторацетату

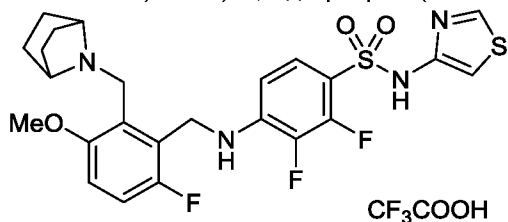


Стадія 1. Одержання трет-бутил ((4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)аміно)-2,3-дифторфеніл)сульфоніл)(тіазол-4-іл)-карбамату



- 5 До суміші трет-бутил тіазол-4-іл((2,3,4-трифторфеніл)сульфоніл)-карбамату (0,39 г, 0,99 ммоль) та (2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)метанаміну (0,26 г, 0,99 ммоль) у безводному диметил-сульфоксиді (10 мл) додавали карбонат калію (0,27 г, 1,98 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год. Реакційну суміш розводили насиченим водним розчином хлориду амонію (30 мл), та екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (50 мл), сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним сульфатом магнію та фільтрували. Концентрування цього фільтрату у вакуумі та очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 0 до 40 % етилацетату (що містить 10 % ізопропанолу та 10 % триетиламіну) у гексанах, забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (0,12 г, 19 % вихід): MS (ES+) m/z 639,2 (M+1).

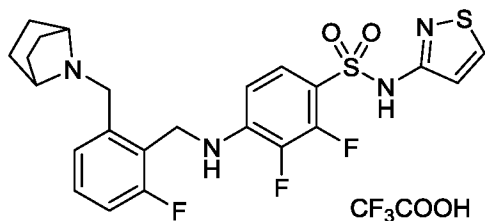
Стадія 2. Одержання 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)аміно)-2,3-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід у 2,2,2-трифторацетаті



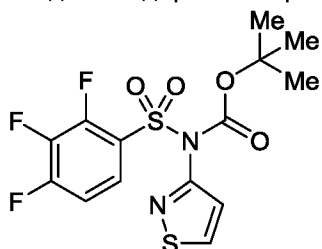
- 20 До розчину трет-бутил ((4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)аміно)-2,3-дифторфеніл)сульфоніл)(тіазол-4-іл)карбамату (0,12 г, 0,19 ммоль) у дихлорметані (3 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,72 мл, 9,39 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин, та потім концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 0 до 10 % метанолу у дихлорметані, забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (0,101 г, 81 % вихід): ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 9,07-8,84 (m, 2H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 1H), 6,99 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,81-6,72 (m, 1H), 4,51-4,41 (m, 2H), 4,30-3,95 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 2,28-2,06 (m, 2H), 1,93-1,55 (m, 6H); MS (ES+) m/z 539,0 (M+1).

ПРИКЛАД 13

- 30 Синтез 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,3-дифтор-N-(ізотіазол-3-іл)бензолсульфонамід у 2,2,2-трифторацетаті

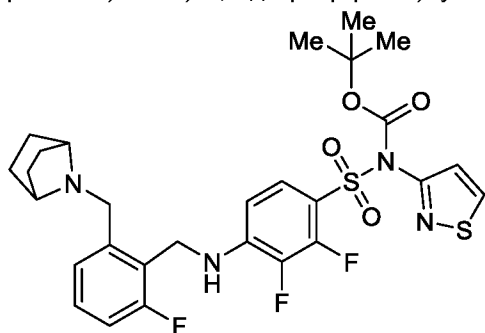


Стадія 1. Одержання трет-бутил ізотіазол-3-іл((2,3,4-трифторфеніл)сульфоніл)-карбамату



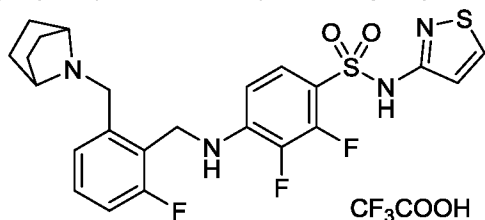
5 Слідуючи процедурі, описаній у ПРИКЛАДІ 1, Стадія 5, та роблячи некритичні зміни, якщо необхідно, для заміни 3-бром-2,4,6-трифторбензолсульфоніл-хлориду на 2,3,4-трифторбензолсульфоніл-хлорид, загальну сполуку отримували у вигляді безбарвної твердої речовини (2,74 г, 46 % вихід): MS (ES+) m/z 395.0 (M+1).

Стадія 2. Одержання трет-бутил ((4-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,3-дифторфеніл)сульфоніл)(ізотіазол-3-іл)карбамату



До суміші трет-бутил ізотіазол-3-іл((2,3,4-трифторфеніл)-сульфоніл)карбамату (0,51 г, 1,30 ммоль) та (2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторфеніл)метанаміну (0,31 г, 1,30 ммоль) у безводному диметил-сульфоксиді (13 мл) додавали карбонат калію (0,36 г, 2,60 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год. Реакційну суміш розводили насиченим водним розчином хлориду амонію (30 мл), та екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (50 мл), сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним сульфатом магнію та фільтрували. Концентрування цього фільтрату у вакуумі та очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 0 до 40 % етилацетату (що містить 10 % ізопропанолу та 10 % триетиламіну) у гексанах, забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (0,144 г, 18 % вихід): MS (ES+) m/z 609,4 (M+1)

Стадія 3. Одержання 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)-аміно)-2,3-дифтор-N-(ізотіазол-3-іл)бензолсульфонамід у 2,2,2-трифторацетаті

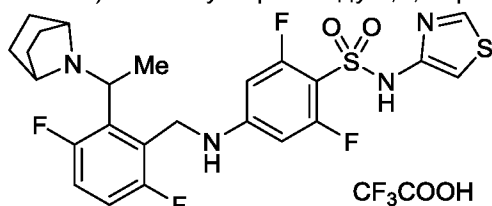


Слідуючи процедурі, описаній у ПРИКЛАДІ 12, Стадія 2, та роблячи некритичні зміни, якщо необхідно, для заміни трет-бутил ((4-((2-((7-азабіцкло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)аміно)-2,3-дифторфеніл)сульфоніл)(тіазол-4-іл)карбамату на трет-бутил ((4-((2-((7-азабіцкло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,3-дифторфеніл)-сульфоніл)(ізотіазол-3-іл)карбамат, заголовну сполуку отримували у вигляді безбарвної твердої речовини (0.146 г, 96 % вихід): ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.91 (d,

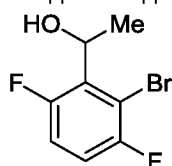
$J=4,7$ Гц, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,40-7,27 (m, 2H), 7,15-7,07 (m, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 6,86-6,76 (m, 1H), 4,49 (dd, $J=3,8, 0,4$ Гц, 2H), 4,30-4,12 (m, 2H), 4,08-3,87 (m, 2H), 2,22-1,82 (m, 4H), 1,75-1,49 (m, 4H); MS (ES+) m/z 509,0 (M+1).

ПРИКЛАД 14

- 5 Синтез 4-((2-(1-(7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)етил)-3,6-дифторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід у 2,2,2-трифторацетату

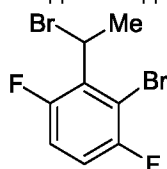


Стадія 1. Одержання 1-(2-бром-3,6-дифторфеніл)етан-1-олу



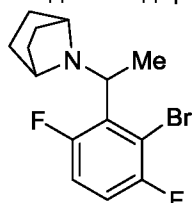
- 10 До розчину 2-бром-3,6-дифторбензальдегіду (1 г, 4,53 ммоль) у безводному діетиловому ефірі повільно додавали 3 М розчин метилмагнію броміду у діетиловому ефірі (2 мл, 5,89 ммоль) при -10°C . Реакційну суміш перемішували при -10°C впродовж 3 годин, після чого до неї краплинним способом додавали додаткову кількість 3 М розчину метилмагнію броміду у діетиловому ефірі (4,53 мл, 13,59 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -10°C впродовж 1 год., та потім невеликими порціями при 0°C виливали у перемішуваний насичений водний розчин хлориду амонію. Цю суміш екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним сульфатом магнію та фільтрували. Концентрування цього фільтрату у вакуумі та очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 0 до 20 % етилацетату у гексанах, забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвного масла (0,97 г, 91 % вихід): ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,07-6,99 (m, 2H), 5,41-5,30 (m, 1H), 2,56-2,44 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 3H); MS (ES+) m/z 260,2 (M+23), 262,1 (M+23).
- 15
- 20

Стадія 2. Одержання 2-бром-3-(1-брометил)-1,4-дифторбензолу



- 25 Слідуючи процедурі, описаній у ПРИКЛАДІ 10, Стадія 1, та роблячи некритичні зміни, якщо необхідно, для заміни (2-бром-3,6-дифторфеніл)метанолу на 1-(2-бром-3,6-дифторфеніл)етан-1-ол, заголовну сполуку отримували у вигляді безбарвної твердої речовини (8,24 г, 65 % вихід): ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,12-6,99 (m, 2H), 5,72-5,57 (m, 1H), 2,18-2,04 (m, 3H).

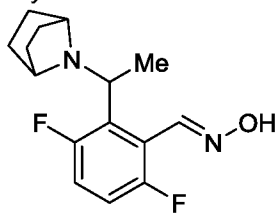
Стадія 3. Одержання 7-(1-(2-бром-3,6-дифторфеніл)етил)-7-азабіцикло[2.2.1]гептану



- 30 До суміші 2-бром-3-(1-брометил)-1,4-дифторбензолу (4,2 г, 14,0 ммоль) та 7-азабіцикло[2.2.1]гептану гідрохлориду (1,87 г, 14,0 ммоль) у безводному диметил-сульфоксиді (25 мл) додавали карбонат калію (3,87 г, 28,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год., та потім при 80°C впродовж 4 год. Реакційну суміш залишали охолотитися до кімнатної температури, розбавляли водою (100 мл), та екстрагували етилацетатом (3×60 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (80 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, та фільтрували. Концентрування цього фільтрату у вакуумі та очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 0 до 10 % метанолу у дихлорметані, забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді
- 35

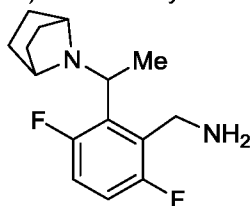
біло-жовтого масла (2,83 г, 64 % вихід): MS (ES+) m/z 316,1 (M+1), 318,1 (M+1).

Стадія 4. Одержання (E)-2-(1-(7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)етил)-3,6-дифторбензальдегіду оксиму



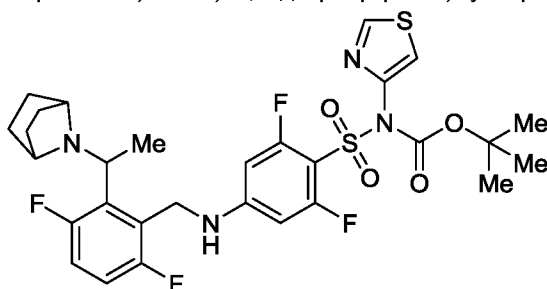
5 Слідуючи процедурі, описаній у ПРИКЛАДІ 2, Стадія 6, та роблячи некритичні зміни, якщо необхідно, для заміни N-(2-бром-3-фтор-6-метоксибензил)-N-метилпропан-2-аміну на 7-(1-(2-бром-3,6-дифторфеніл)етил)-7-азабіцикло[2.2.1]гептан, заголовну сполуку отримували у вигляді безбарвної твердої речовини (0,635 г, 27 % вихід): MS (ES+) m/z 281,2 (M+1).

10 Стадія 5. Одержання (2-(1-(7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)етил)-3,6-дифторфеніл)метанаміну



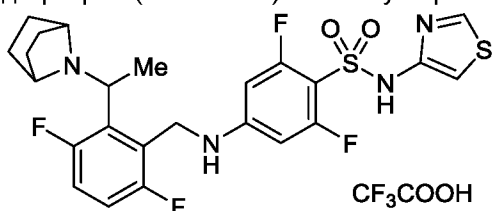
15 Слідуючи процедурі, описаній у ПРИКЛАДІ 2, Стадія 7, та роблячи некритичні зміни, якщо необхідно, для заміни (E)-6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензальдегіду оксиму на (E)-2-(1-(7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)етил)-3,6-дифторбензальдегіду оксим, заголовну сполуку отримували у вигляді біло-жовтого масла (0,53 г, 88 % вихід): MS (ES+) m/z 267,2 (M+1).

Стадія 6. Одержання трет-бутил ((4-((2-(1-(7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)етил)-3,6-дифторбензил)аміно)-2,6-дифторфеніл)сульфоніл)(тіазол-4-іл)карбамату



20 До суміші трет-бутил тіазол-4-іл((2,4,6-трифторфеніл)-сульфоніл)карбамату (0,77 г, 1,95 ммоль) та (2-(1-(7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)етил)-3,6-дифторфеніл)метанаміну (0,52 г, 1,95 ммоль) у безводному диметил-сульфоксиді (20 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (1,02 мл, 5,85 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год. Реакційну суміш розводили насиченим водним розчином хлориду амонію (30 мл), та екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (50 мл), сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним сульфатом магнію та фільтрували. Концентрування цього фільтрату у вакуумі та очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 0 до 40 % етилацетату (що містить 10 % ізопропанолу та 10 % триетиламіну) у гексанах, забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (0,58 г, 46 % вихід): MS (ES+) m/z 641,3 (M+1).

30 Стадія 7. Одержання 4-((2-(1-(7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)етил)-3,6-дифтор-бензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід у 2,2,2-трифторацетаті

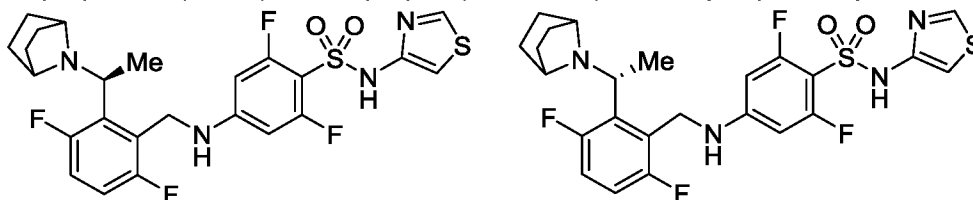


Слідуючи процедурі, описаній у ПРИКЛАДІ 12, Стадія 2, та роблячи некритичні зміни, якщо

необхідно, для заміни трет-бутил ((4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)аміно)-2,3-дифтор-феніл)сульфоніл)(тіазол-4-іл)карбамату на трет-бутил ((4-((2-((1-(7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)етил)-3,6-дифторбензил)аміно)-2,6-дифторфеніл)-сульфоніл)(тіазол-4-іл)карбамат, загловну сполуку отримували у вигляді безбарвної твердої речовини (0,47 г, 83 % вихід): ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,24 (s, 1H), 9,49-9,34 (m, 1H), 8,90 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,57-7,44 (m, 2H), 7,45-7,36 (m, 1H), 6,92 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,45-6,31 (m, 2H), 4,47-4,11 (m, 4H), 3,60 (s, 1H), 2,28-2,08 (m, 2H), 1,98-1,47 (m, 9H); MS (ES+) m/z 541,3 (M+1).

ПРИКЛАД 15A та 15B

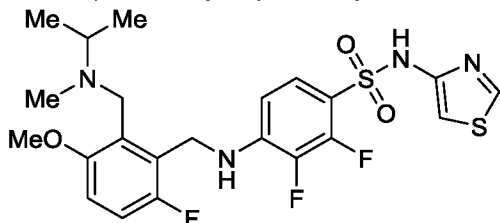
Синтез (S)-4-((2-((1-(7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)етил)-3,6-дифтор-бензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід та (R)-4-((2-((1-(7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)етил)-3,6-дифторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід



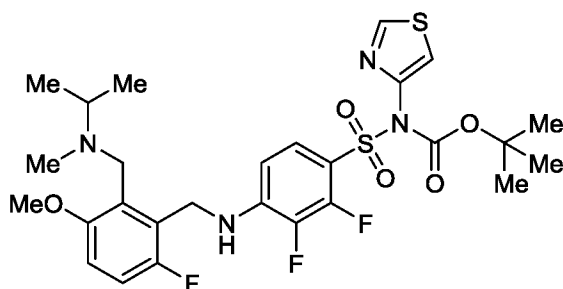
До суміші 4-((2-((1-(7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)етил)-3,6-дифтор-бензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід 2,2,2-трифторацетату (0,100 г, 0,153 ммоль) у етилацетаті (50 мл) та воді (10 мл) додавали водний розчин гідроксиду амонію (0,2 мл 25-28 % розчину). Реакційну суміш перемішували при 25 °C впродовж 30 хвилин. Органічний шар відділяли, сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Цей фільтрат концентрували при зниженому тиску. Очищення та розділення залишку шляхом препаративної надкритичної флуїдної хроматографії, використовуючи 30 % етанол (що містить 0,1 % гідроксиду амонію) у діоксиді вуглецю у надкритичному стані як елюент та колонку Chiralpak AS (250 × 30 мм, 5 мкм), що забезпечувало одержання (S)-4-((2-((1-(7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)етил)-3,6-дифтор-бензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід (безбарвна тверда речовина, 0,014 г, 17 % вихід, 99 % е.н.) як першого елюйованого енантіомеру та (R)-4-((2-((1-(7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)етил)-3,6-дифторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід (безбарвна тверда речовина, 0,015 г, 18 % вихід, 96 % е.н.) як другого елюйованого енантіомеру. Абсолютну конфігурацію відносили довільно. Дані для (S)-4-((2-((1-(7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)етил)-3,6-дифторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,65 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,97-7,00 (m, 2H), 6,10-6,13 (m, 2H), 4,72 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 4,43 (dd, $J=13,6, 2,8$ Гц, 1H), 4,13-4,19 (m, 1H), 3,62 (brs, 1H), 2,93 (m, 1H), 1,90-1,96 (m, 2H), 1,72-1,78 (m, 2H), 1,41-1,43 (m, 4H), 1,28-1,37 (m, 3H), 2 NH не спостерігали; ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -107,8 (s, 2F), -119,0 (d, $J=17,6, 1\text{F}$), -119,6 (d, $J=17,5, 1\text{F}$); MS (ES+) m/z 541,4 (M+1). Дані для (R)-4-((2-((1-(7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)етил)-3,6-дифторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,62 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,90-7,00 (m, 2H), 6,10-6,13 (m, 2H), 4,72 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 4,42 (dd, $J=13,6, 2,8$ Гц, 1H), 4,13-4,18 (m, 1H), 3,62 (brs, 1H), 2,93 (m, 1H), 1,90-1,96 (m, 2H), 1,72-1,78 (m, 2H), 1,41-1,43 (m, 4H), 1,28-1,37 (m, 3H), 2 NH не спостерігали; ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -107,7 (s, 2F), -119,0 (d, $J=17,5, 1\text{F}$), -119,6 (d, $J=17,4, 1\text{F}$); MS (ES+) m/z 541,4 (M+1).

ПРИКЛАД 16

Синтез 2,3-дифтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензил)аміно)-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід

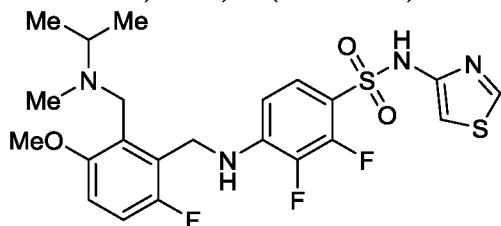


Стадія 1. Одержання трет-бутил ((2,3-дифтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)-аміно)метил)-3-метоксибензил)аміно)феніл)-сульфоніл)(тіазол-4-іл)-карбамату



Слідуючи процедурі, описаній у ПРИКЛАДІ 12, Стадія 1, та роблячи некритичні зміни, якщо необхідно, для заміни (2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фтор-3-метоксибеніл)метанаміну на N-(2-(амінометил)-3-фтор-6-метоксибензил)-N-метилпропан-2-амін, заголовну сполуку отримували у вигляді безбарвної твердої речовини (0,06 г, 12 % вихід): MS (ES+) m/z 615,2 (M+1).

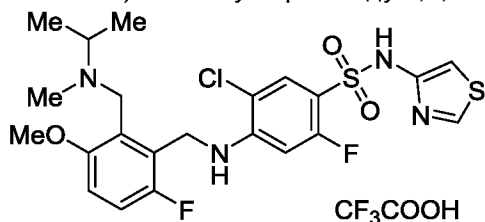
Стадія 2. Одержання 2,3-дифтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензил)аміно)-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонаміду



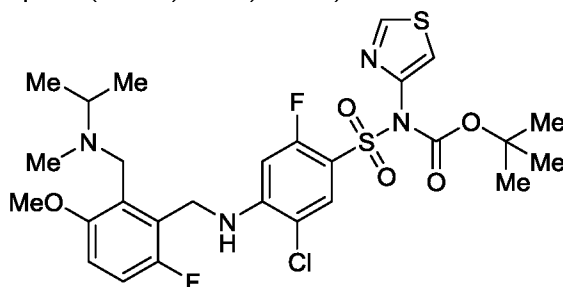
Слідуючи процедурі, описаній у ПРИКЛАДІ 12, Стадія 2, та роблячи некритичні зміни, якщо необхідно, для заміни трет-бутил ((4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)аміно)-2,3-дифтор-феніл)сульфоніл)(тіазол-4-іл)карбамату на трет-бутил ((2,3-дифтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензил)аміно)феніл)сульфоніл)(тіазол-4-іл)карбамат, заголовну сполуку отримували у вигляді безбарвної твердої речовини (0,059, 97 %): ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,88 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47-7,38 (m, 1H), 7,26-7,13 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,89-6,76 (m, 1H), 4,52-4,37 (m, 2H), 3,95-3,61 (m, 5H), 2,91 (br s, 1H), 2,09 (br s, 3H), 1,08 (br s, 6H); MS (ES+) m/z 515,1 (M+1).

ПРИКЛАД 17

Синтез 5-хлор-2-фтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метокси-бензил)аміно)-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонаміду 2,2,2-трифторацетату



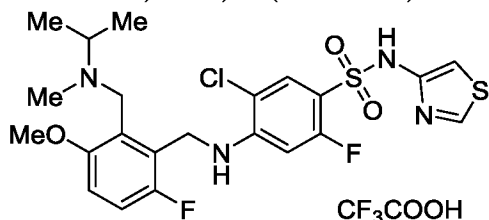
Стадія 1. Одержання трет-бутил ((5-хлор-2-фтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензил)аміно)феніл)-сульфоніл)(тіазол-4-іл)карбамату



До суміші трет-бутил ((5-хлор-2,4-дифторфеніл)сульфоніл)(тіазол-4-іл)карбамату (0,85 г, 2,08 ммоль, одержаного відповідно до Опублікованої Патентної Заявки США № 2017/0334902) та N-(2-(амінометил)-3-фтор-6-метоксибензил)-N-метилпропан-2-аміну (0,50 г, 2,08 ммоль) у безводному диметил-сульфоксиді (17 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (1,09 мл, 6,24 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год. Реакційну

суміш розводили насиченим водним розчином хлориду амонію (30 мл), та екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (50 мл), сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним сульфатом магнію та фільтрували. Концентрування у вакуумі та очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії, елюючи градієнтом від 0 до 40 % етилацетату (що містить 10 % ізопропанолу та 10 % триетиламіну) у гексанах, забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (0,60 г, 46 % вихід): MS (ES+) m/z 631,1 (M+1), 633,1 (M+1).

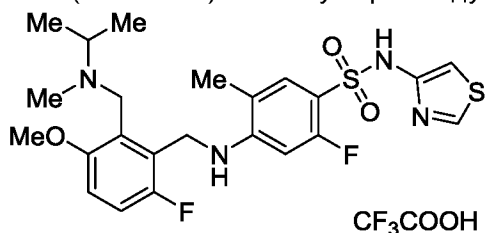
Стадія 2. Одержання 5-хлор-2-фтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензил)аміно)-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід у вигляді безбарвної твердої речовини (0,60 г, 46 % вихід): MS (ES+) m/z 631,1 (M+1), 633,1 (M+1).



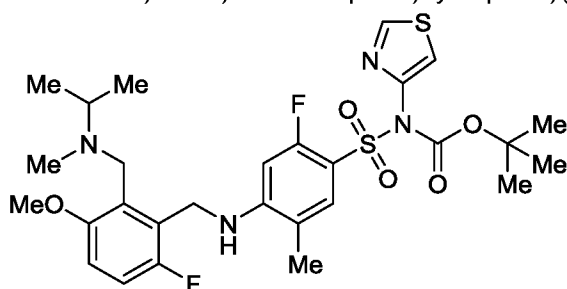
Слідуючи процедурі, описаній у ПРИКЛАДІ 12, Стадія 2, та роблячи некритичні зміни, якщо необхідно, для заміни трет-бутил ((4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)аміно)-2,3-дифтор-феніл)сульфоніл)(тіазол-4-іл)карбамату на трет-бутил ((5-хлор-2-фтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензил)аміно)феніл)-сульфоніл)(тіазол-4-іл)карбамат, заголовну сполуку отримували у вигляді безбарвної твердої речовини (0,139, 90 %): ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,88 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,61 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,21-7,09 (m, 1H), 7,00 (t, J=1,9 Гц, 1H), 6,86-6,78 (m, 1H), 6,75-6,71 (m, 1H), 4,59-4,36 (m, 3H), 4,21-4,06 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,68-3,54 (m, 1H), 2,59 (d, J=4,3 Гц, 3H), 1,33 (dd, J=15,4, 6,4 Гц, 6H); MS (ES+) m/z 531,0 (M+1), 533,0 (M+1).

ПРИКЛАД 18

Синтез 2-фтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензил)-аміно)-5-метил-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід у вигляді безбарвної твердої речовини (0,139, 90 %): ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,88 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,61 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,21-7,09 (m, 1H), 7,00 (t, J=1,9 Гц, 1H), 6,86-6,78 (m, 1H), 6,75-6,71 (m, 1H), 4,59-4,36 (m, 3H), 4,21-4,06 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,68-3,54 (m, 1H), 2,59 (d, J=4,3 Гц, 3H), 1,33 (dd, J=15,4, 6,4 Гц, 6H); MS (ES+) m/z 531,0 (M+1), 533,0 (M+1).



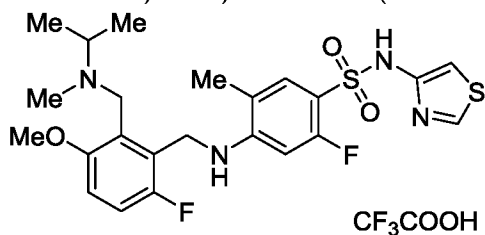
Стадія 1. Одержання трет-бутил ((5-хлор-2-фтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензил)аміно)-5-метилфеніл)сульфоніл)(тіазол-4-іл)карбамату (0,26 г, 0,41 ммоль) та метилборонової кислоти (0,196 г, 3,28 ммоль) у безводному 1,4-діоксані (10 мл) додавали триосновний фосфат калію (0,21 г, 1,24 ммоль) та цю суміш барботували аргonom впродовж 20 хвилин. До неї потім додавали трициклогексилфосфоніум тетрафторборат (0,45 г, 0,12 ммоль) та ацетат паладію (II) (0,014 г, 0,062 ммоль) та отриману суміш нагрівали при 105 °C. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш фільтрували через фільтр з целіту. Цей фільтр промивали етилацетатом (20 мл) та об'єднаний фільтрат концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розводили насиченим водним розчином хлориду амонію (20 мл), та екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (40 мл), сушили над безводним сульфатом магнію та фільтрували. Концентрування цього фільтрату у вакуумі та очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії,



До суміші трет-бутил ((5-хлор-2-фтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензил)аміно)феніл)сульфоніл)(тіазол-4-іл)карбамату (0,26 г, 0,41 ммоль) та метилборонової кислоти (0,196 г, 3,28 ммоль) у безводному 1,4-діоксані (10 мл) додавали триосновний фосфат калію (0,21 г, 1,24 ммоль) та цю суміш барботували аргonom впродовж 20 хвилин. До неї потім додавали трициклогексилфосфоніум тетрафторборат (0,45 г, 0,12 ммоль) та ацетат паладію (II) (0,014 г, 0,062 ммоль) та отриману суміш нагрівали при 105 °C. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш фільтрували через фільтр з целіту. Цей фільтр промивали етилацетатом (20 мл) та об'єднаний фільтрат концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розводили насиченим водним розчином хлориду амонію (20 мл), та екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (40 мл), сушили над безводним сульфатом магнію та фільтрували. Концентрування цього фільтрату у вакуумі та очищення залишку за допомогою колонкової хроматографії,

елюючи градієнтом від 0 до 10 % метанолу у дихлорметані, забезпечувало одержання заголовної сполуки у вигляді блідо-коричневого масла (0,25 г, кількісний вихід): MS (ES+) m/z 611,1 (M+1).

Стадія 2. Одержання 2-фтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензил)аміно)-5-метил-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід у 2,2,2-трифторацетаті



Слідуючи процедурі, описаній у ПРИКЛАДІ 12, Стадія 2, та роблячи некритичні зміни, якщо необхідно, для заміни трет-бутил ((4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)аміно)-2,3-дифтор-феніл)сульфоніл)(тіазол-4-іл)карбамату на трет-бутил ((2-фтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензил)аміно)-5-метилфеніл)-сульфоніл)(тіазол-4-іл)карбамат, заголовну сполуку отримували у вигляді безбарвної твердої речовини (0,131, 51 %): ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 8,86 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 6,88 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,49 (d, J=13,7 Гц, 1H), 6,28-6,21 (m, 1H), 4,50-4,30 (m, 3H), 4,18-4,05 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,66-3,52 (m, 1H), 2,60 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,31 (dd, J=15,0, 6,5 Гц, 6H); MS (ES+) m/z 511,1 (M+1).

БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У даній галузі відомі різні способи перевірки активності сполуки даного винаходу або визначення її розчинності у відомих фармацевтично прийнятих наповнювачах. Для того, щоб описаний тут винахід можна було більш повно зрозуміти, викладені наступні біологічні аналізи. Слід розуміти, що ці приклади призначені лише для ілюстративних цілей і не повинні розглядатися як такі, що обмежують даний винахід.

БІОЛОГІЧНИЙ ПРИКЛАД 1

Електрофізіологічне дослідження (In vitro дослідження)

Електрофізіологічний метод локальної фіксації потенціалу (patch-clamp) дозволяє здійснювати безпосереднє вимірювання та кількісну оцінку блокування потенціал-залежних натрієвих каналів (Nav), а також дозволяє визначати залежність блокування від часу та напруги, що трактується як диференційне зв'язування з натрієвим каналом у стані спокою, відкритому та інактивованому стані (Hille, B., Journal of General Physiology (1977), 69: 497-515).

Наступні електрофізіологічні дослідження локальної фіксації потенціалу можуть бути проведені на репрезентативних сполуках даного винаходу з використанням ниркових клітин ембріона людини (НЕК), постійно трансфікованих з вектором експресії, що містить кДНК повної довжини, що кодує бажану α -субодиницю натрієвого каналу людини, вирощену у культуральному середовищі, що містить 10 % ФБС, 1 % ПСГ та 0,5 мг/мл G418 при 37 °C з 5 % CO_2 . Клітини НЕК, що використовуються для електрофізіологічних записів (EP), мають кількість пасажів менше ніж 40 для всіх досліджень та використовуються протягом трьох днів з моменту посіву. кДНК Nav1.1, Nav1.5 та Nav1.6 (NM_001165964 (SCN1A), NM_000335 (SCN5A) та NM_014191 (SCN8A) відповідно) стабільно експресуються у клітинах НЕК-293.

Струми натрію вимірюють за допомогою методу локальної фіксації потенціалу у конфігурації цілої клітини, використовуючи або автоматичну фіксацію потенціалу PatchXpress, або ручну, використовуючи підсилювач Axopatch 200B (Axon Instruments) або Model 2400 (системи A-M). Протокол ручної фіксації потенціалу виглядає так: Мікропіпетки з боросилікатного скла оплавляються до діаметра наконечника, що створює опір 2-4 МОм у робочих розчинах. Піпетку наповнюють розчином, що складається з: 5 mM NaCl, 10 mM CsCl, 120 mM CsF, 0,1 mM CaCl_2 , 2 mM MgCl_2 , 10 mM HEPES, 10 mM ЕГТК; та доводять pH до 7,2 за допомогою CsOH. Зовнішній розчин має наступний склад: 140 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 10 mM HEPES; та доводять pH до 7,4 за допомогою NaOH. У деяких дослідженнях зовнішній натрій може бути знижений за допомогою еквімолярної заміни на холін. Осмолярність у внутрішньому розчині CsF та зовнішньому розчині NaCl регулюється до 300 мОсм/кг та 310 мОсм/кг з глюкозою, відповідно. Всі записи проводяться при кімнатній температурі у ванній камері об'ємом 150 мкл. Контрольні струми натрію вимірюють у 0,5 % ДМСО. Контролі та репрезентативні сполуки даного винаходу наносять на камеру для запису через перфузійну систему для ванни з 4 або 8 клапанами із затиском, виготовлену ALA Scientific Instruments.

Струми реєструють при частоті дискретизації 40 кГц, фільтрують при 5 Гц та зберігаються за допомогою аналогово-цифрового інтерфейсу Digidata-1322A із програмним забезпеченням

pClamp (Axon Instruments). Застосовують компенсацію послідовного опору (60-80 %). Клітини відкидають, якщо струми продемонстрували неадекватний контроль напруги (як судять за IV співвідношенням під час поетапної активації). Усі статистичні дані у цьому дослідженні слід подавати як середнє значення $\pm$ SD.

Потенціал мембрани підтримують при напрузі, коли інактивація каналу завершена. Потім напругу повертають до дуже негативної ($V_{hold}=150$ мВ) напруги протягом 20 мс, а потім подається контрольний імпульс для кількісного визначення блокування сполукою. 20 мс коротка реполяризація є досить довгою, щоб канали, що не мають сполуки, повністю відновилися після швидкої інактивації, але зв'язані сполукою канали відновлюються повільніше, таким чином, що протягом цього інтервалу може відбуватися незначне відновлення. Відсоткове зменшення струму натрію після змивання сполуки беруть як відсоток блокування натрієвих каналів.

БІОЛОГІЧНИЙ ПРИКЛАД 2

Дослідження інфлюксу натрію (In vitro дослідження)

Це дослідження інфлюксу натрію включає використання проникаючого у клітину, чутливого до натрію барвнику ANG2 для кількісного визначення інфлюксу (надходження) іонів натрію через натрієві канали, які підтримуються у відкритому стані шляхом застосування модуляторів натрієвих каналів. Це високопродуктивне дослідження інфлюксу натрію дозволяє швидко профілювати та характеризувати блокатори натрієвих каналів.

Загалом клітини Тгex HEK293 стабільно трансфікували індукційним вектором експресії, що містить кДНК повної довжини, що кодує бажану α -субодиницю натрієвого каналу людини, та вектором експресії, що містить кДНК повної довжини, кодує $\beta 1$ -субодиницю. Клітинні лінії, що експресують натрієві канали, індукували тетрацикліном (1 мкг/мл) та висівали на 384-лункові планшети, покриті PDL, при щільності 25K-30K клітин/лунку у культуральному середовищі (мінімальне есенціальне середовище Ігла, модифіковане за способом Дульбекко - DMEM, що містить 10 % ФБС та 1 % L-глутаміну). Після інкубації протягом ночі (37 °C, 5 % CO₂) культуральне середовище вилучали та до клітини додавали 5 мкМ барвнику ANG2 протягом 1-1,5 год. у Буфері 1 (155 mM NMDG, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES, 10 mM глюкози, доведений до pH 7,4 за допомогою Tris). Надлишковий барвник вилучали та клітини інкубували з досліджуваними сполуками протягом 1 години у буфері 1, що містить модулятор(и) натрієвих каналів, при кімнатній температурі. Hamamatsu FDSS μ Cell використовували для здійснення додавання 1:1 Na/K конкурентного буферу (140 mM NaCl, 20 mM HEPES, 1 mM CaCl₂, 15 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 10 mM глюкози, доведений до pH 7,4 за допомогою Tris) та одночасно зчитували планшети при довжині хвилі збудження 530 нм та довжині хвилі випромінювання, встановленій на 558 нм. Відсоток інгібування інфлюксу іонів натрію розраховували для кожної досліджуваної сполуки при кожній досліджуваній концентрації для визначення значень IC₅₀.

Репрезентативні сполуки даного винаходу, при дослідженні у цій моделі, продемонстрували афінності до неактивованого стану Nav1.6, Nav1.5 та Nav1.1, як зазначено нижче у Таблиці 1.

Номери Прикладів, представлені у Таблиці 1, відповідають номерам Прикладів у цьому описі та "Флюкс" відноситься до Дослідження інфлюксу натрію:

ТАБЛИЦЯ 1

Інгібування Nav1.1, Nav1.5 та Nav1.6

Прикл. №	Флюкс Nav1.6 IC ₅₀ (мкМ)	Флюкс Nav1.5 IC ₅₀ (мкМ)	Флюкс Nav1.1 IC ₅₀ (мкМ)
1	0,015	>30,000	9,603
2	0,027	28,259	27,539
3	0,142	>30,000	>30,000
4	0,047	>30,000	16,982
5	0,617	>30,000	>30,000
6	0,095	15,272	5,227
7	0,181	21,314	7,441
8	0,026	11,074	27,982
9	0,026	20,428	7,845

Інгібування Nav1.1, Nav1.5 та Nav1.6

Прикл. №	Флюкс Nav1.6 IC ₅₀ (мкМ)	Флюкс Nav1.5 IC ₅₀ (мкМ)	Флюкс Nav1.1 IC ₅₀ (мкМ)
10	0,028	25,357	7,932
11	0,002	27,488	5,911
12	0,054	>30,000	>30,000
13	0,270	>30,000	23,741
14	0,653	12,787	>30,000
15a	0,530	>30,000	>30,000
15b	0,821	>30,000	>30,000
16	0,031	9,459	>30,000
17	0,012	16,285	>30,000
18	0,016	11,817	>30,000

БІОЛОГІЧНИЙ ПРИКЛАД 3

Дослідження електричної стимуляції епілептичних нападів

- Багато досліджень на електричну стимуляцію епілептичних нападів використовували для ідентифікації сполук з протисудомною активністю, тобто які підвищують судомний поріг. Два приклади досліджень на електричну стимуляцію епілептичних нападів, які часто використовуються у даній галузі, включають дослідження психомоторного епілептичного нападу при 6 Гц (6 Гц) та тест Максимального електрошоку (MES). Дослідження 6 Гц вважається моделлю парціальних нападів, що спостерігаються у людей (Löscher, W. та Schmidt, D., *Epilepsy Res.* (1988), том 2, стор. 145-81; Barton, M.E. та співавт., *Epilepsy Res.* (2001), том 47, стор. 217-27). Тест MES є моделлю для генералізованих тоніко-клонічних судомних нападів у людей та забезпечує вказівку на здатність сполуки запобігати поширенню судом, коли всі нейронні ланцюги мозку є максимально активними. Ці судомні напади мають високу відтворюваність та електрофізіологічно відповідають судомним нападам людини (Toman та співавт., 1946; Piredda та співавт., 1984; White та співавт., 1995). Експерименти можна проводити як на здорових тваринах, так і на тваринах, схильних до судомних нападів, яких генетично модифікували для моделювання генетичних епілепсійних синдромів (Piredda, S. G. та співавт., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1985), том 232, стор. 741-5; Toman, J.E. та співавт., *J. Neurophysiol.* (1946), том 9, стор. 231-9; та White, H.S. та співавт., *Ital. J. Neurol. Sci.* (1995), том 16 (1-2), стор. 73-7).
- Для полегшення дослідження мишей можна попередньо обробити досліджувану сполукою або відповідним носієм перед застосуванням електрошоку. Кожну групу лікування (n=4-8 мишей/групу) перевіряють на протисудомні ефекти у різні моменти часу після введення зазначеної сполуки та носія. Очі мишей спочатку знеболюють місцевим застосуванням 0,5 % алкаїну (пропаракаїну гідрохлорид), по одній краплі у кожне око за 30 хвилин до стимуляції. Потім спричиняють напади, накладаючи на очі електроди, які подають транскорнеальний струм.

Дослідження психомоторного епілептичного нападу при 6 Гц:

- Після попередньої обробки кожній миші роблять низькочастотну (6 Гц, ширина імпульсу 0,3 мс) стимуляцію протягом 3 секунд, що подається через корнеальні електроди з кількома інтенсивностями (12-44 мА). Тварин тримають руками та відпускають одразу після стимуляції та спостерігають за наявністю або відсутністю судомної активності. Як правило, стимуляція 6 Гц призводить до судомного нападу, що характеризується мінімальною клонічною фазою, що супроводжується стереотипною, автоматичною поведінкою, включаючи посмикування вібрис та хвіст Штрауба, або генералізованим тоніко-клонічним нападом. Контролюють наявність, тип та час затримки до нападу (у секундах) після подачі струму. Тварини, у яких не спостерігався клонічний або генералізований тоніко-клонічний напад, вважаються "захищеними". Наприкінці аналізу всіх тварин умертвляють. Збирають зразки плазми та мозку.

Тест максимального електрошоку (MES):

Після попередньої обробки кожній миші роблять стимуляцію перемінним струмом (60 Гц,

ширина імпульсу 0,4-0,6 мс) протягом 0,2-0,5 секунди, що подається через корнеальні електроди з кількома інтенсивностями (44-55 мА).

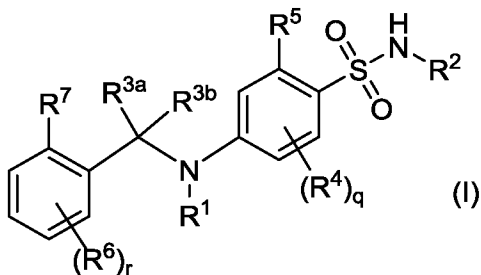
Зазвичай стимуляція MES призводить до генералізованого тонічного нападу, який може супроводжуватися клонічним нападом, автоматичною поведінкою та хвостом Штрауба. Контролюють наявність, тип та час затримки до нападу (у секундах) після подачі струму. Тварину вважають "захищеною" від MES-індукованих судомних нападів після припинення тонічного розгинаючого компонента судомного нападу задньої кінцівки. Після судомного нападу, миші, як очікується, відновлюють нормальну експериментальну поведінку протягом 1-4 хвилин. Час затримки до нападу реєструють з інтервалом 1 хвилина, після чого всіх тварини піддають умертвінню.

Усі патенти США, публікації заявок на патенти США, заявки на патент США, іноземні патенти, заявки на іноземні патенти та непатентні публікації, про які йдеться у цьому описі, включені у даний опис як посилання у повному обсязі.

Незважаючи на те, що вищезазначений винахід було описано докладно для полегшення розуміння, очевидно, що певні зміни та модифікації можуть практикуватися у межах обсягу доданої Формули винаходу. Відповідно, описані варіанти здійснення слід розглядати як ілюстративні, а не обмежувальні, та винахід не обмежується деталями, наведеними у цьому описі, але може бути змінений у межах обсягу та еквівалентів доданої Формули винаходу.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



у вигляді її окремого стереоізомера, енантіомера або таутомеру або їх суміші або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, у якій:

q дорівнює 1 або 2;

r дорівнює 1 або 2;

R¹ являє собою водень або алкіл;

R² являє собою тiazоліл, іzотiazоліл або ізоксазоліл;

R^{3a} та R^{3b}, кожен незалежно, являють собою водень або алкіл;

кожен R⁴ незалежно являє собою галоген або алкіл;

R⁵ являє собою галоген;

кожен R⁶ незалежно являє собою галоген або алкокси; та

R⁷ являє собою азабіцикло[2.2.1]гептанілалкіл або R⁷ являє собою ((метил)(проп-2-іл)аміно)алкіл, коли r дорівнює 2, та щонайменше один R⁶ являє собою алкокси.

2. Сполука за п. 1 у вигляді її окремого стереоізомера, енантіомера або таутомеру або їх суміші або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, у якій

R⁷ являє собою азабіцикло[2.2.1]гептанілалкіл.

3. Сполука за п. 1 або 2 у вигляді її окремого стереоізомера, енантіомера або таутомеру або їх суміші або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, у якій

R² являє собою іzотiazоліл.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, вибрана з таких як:

4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(іzотiazол-3-іл)бензолсульфонамід та

4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,3-дифтор-N-(іzотiazол-3-іл)бензолсульфонамід;

або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

5. Сполука за п. 1 або 2 у вигляді її окремого стереоізомера, енантіомера або таутомеру або їх суміші або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, у якій

R² являє собою тiazоліл.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 та 5 у вигляді її окремого стереоізомера, енантіомера або таутомеру або їх суміші або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, у якій R^1 дорівнює 1.
7. Сполука за п. 6, вибрана з таких як:
4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,3-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід;
4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-3-хлор-2-фтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід;
4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2-фтор-3-метил-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід та
- 10 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід;
або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.
8. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 та 5 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, у якій R^1 дорівнює 2.
- 15 9. Сполука за п. 8, вибрана з таких як:
4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-3,6-дифторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід;
4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід;
20 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)аміно)-2,3-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід;
4-((2-(1-(7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)етил)-3,6-дифторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід;
25 (S)-4-((2-(1-(7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)етил)-3,6-дифторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід та
(R)-4-((2-(1-(7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)етил)-3,6-дифторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід;
або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.
10. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, у якій R^2 являє собою ізоксазоліл.
- 30 11. Сполука за п. 10, вибрана з таких як:
4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(ізоксазол-3-іл)-3-метилбензолсульфонамід та
4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2-фтор-N-(ізоксазол-3-іл)-3-метилбензолсульфонамід;
35 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.
12. Сполука за будь-яким з пп. 1, 3, 5 та 10 у вигляді її окремого стереоізомера, енантіомера або таутомеру або їх суміші або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, у якій R^7 являє собою ((метил)(проп-2-іл)аміно)алкіл, за умови, що R^1 дорівнює 2 та щонайменше один R^6 являє собою алкокси.
- 40 13. Сполука за п. 5, вибрана з таких як:
2,6-дифтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензил)аміно)-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід;
2,6-дифтор-4-((6-фтор-3-ізопропокси-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)бензил)аміно)-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід;
45 2,3-дифтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензил)аміно)-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід;
5-хлор-2-фтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензил)аміно)-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід та
50 2-фтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензил)аміно)-5-метил-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід;
або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.
14. Сполука за п. 1, яка являє собою 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(ізотіазол-3-іл)бензолсульфонамід, або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.
- 55 15. Сполука за п. 1, яка являє собою 2,6-дифтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензил)аміно)-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід, або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.
16. Сполука за п. 1, яка являє собою 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,3-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід, або її фармацевтично
- 60

прийнятна сіль або сольват.

17. Сполука за п. 1, яка являє собою 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(ізоксазол-3-іл)-3-метилбензолсульфонамід, або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

5 18. Сполука за п. 1, яка являє собою 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2-фтор-N-(ізоксазол-3-іл)-3-метилбензолсульфонамід, або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

19. Сполука за п. 1, яка являє собою 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2-фтор-3-метил-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід, у вигляді її окремого стереоізомера, або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

10 20. Сполука за п. 1, яка являє собою 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)аміно)-2,6-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід, або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

15 21. Сполука за п. 1, яка являє собою 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)аміно)-2,3-дифтор-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід, або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

22. Сполука за п. 1, яка являє собою 4-((2-((7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)метил)-6-фторбензил)аміно)-2,3-дифтор-N-(ізотіазол-3-іл)бензолсульфонамід, або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

20 23. Сполука за п. 1, яка являє собою 2-фтор-4-((6-фтор-2-((ізопропіл(метил)аміно)метил)-3-метоксибензил)аміно)-5-метил-N-(тіазол-4-іл)бензолсульфонамід, або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

24. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний наповнювач та сполуку за будь-яким з пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

25 25. Спосіб лікування захворювання або стану, пов'язаного з аберантною активністю Nav1.6 у пацієнта, який включає введення пацієнту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату або фармацевтичної композиції за п. 24.

30 26. Спосіб за п. 25, у якому захворювання або стан являє собою епілепсію або епілептичний розлад.

27. Спосіб за п. 25, у якому захворювання або стан являє собою епілепсію.

28. Спосіб за п. 25, у якому захворювання або стан являє собою епілептичний розлад.

29. Спосіб за п. 25, у якому захворювання або стан являє собою SCN8A енцефалопатію розвитку та епілептичну енцефалопатію (SCN8A-DEE).

35 30. Спосіб за п. 25, у якому пацієнт має мутацію SCN8A.