



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122913** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

A61P 29/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

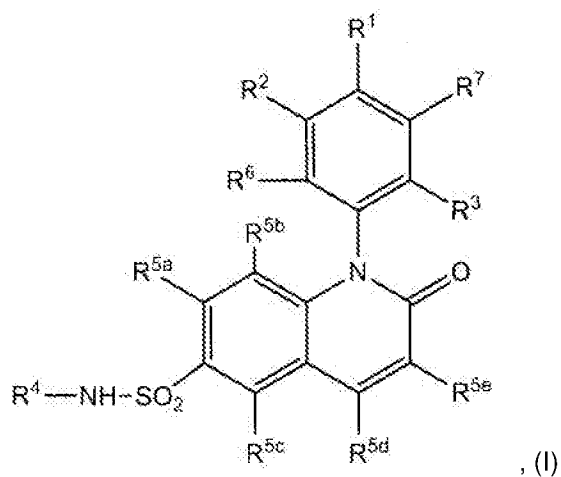
(21) Номер заявки:	а 2018 06895	(72) Винахідник(и):	Уайсс Меттью (US), Мілграм Бенджамін С (US), Маркс Ісаак Е. (US), Дінін Томас (US)
(22) Дата подання заявки:	19.12.2016	(73) Володілець (володільці):	АМДЖЕН ІНК., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	21.01.2021	(74) Представник:	Кістерський Кирило Арсенійович, реєстр. №207
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	62/269,518	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2014/201206 A1, 18.12.2014
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	18.12.2015		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	12.11.2018, Бюл.№ 21		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	20.01.2021, Бюл.№ 3		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2016/067617, 19.12.2016		

(54) СПОЛУКИ АЛКІЛДИГІДРОХІНОЛІНСУЛЬФОНАМІДУ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується сполуки формули I:

UA 122913 C2



і її фармацевтично прийнятних солей, які є інгібіторами натрієвих каналів, зокрема Nav 1.7. Сполуки придатні для лікування захворювань, пов'язаних з активністю натрієвих каналів, таких як біль, кашель і свербіж. Також запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуки за даним винаходом.

Перехресні посилання на споріднені заявки

Ця заявка заявляє пріоритет за попередньою заявкою США № 62/269518, яка подана 18 грудня 2015 року, зміст якої включено у цей документ в усій своїй повноті за допомогою посилання.

5 Галузь техніки

[0001] Цей винахід відноситься до сполук, які є інгібіторами потенціалзалежних натрієвих каналів (Nav), зокрема, Nav 1.7, і придатні для лікування захворювань, що піддаються лікуванню шляхом пригнічення натрієвих каналів, таких як больові розлади. Також пропонуються фармацевтичні композиції, що містять сполуки за цим винаходом.

10 Рівень техніки

[0002] Згідно з доповіддю Інституту медицини 2011 року, 100 мільйонів дорослих людей в США, приблизно 30% населення, страждають від хронічного болю (C& E News, Bethany Halford, "Changing the Channel", published 3-24). Хронічний біль за визначенням включає аномальні нейрональні електричні імпульси в шляхах передачі больових сигналів: периферичні аферентні нейрони, нейрони спинного мозку, нейрони в больовому матриці мозку (наприклад, соматосенсорній корі, центральній долі, передній поясній корі), і/або нейрони в стовбурі головного мозку. Хоча запуск даних нейронів модулюється і регулюється багатьма різними рецепторами, ферментами і факторами росту, в більшості нейронів швидке наростання електричного імпульсу виробляється введенням іонів натрію через потенціалзалежні натрієві канали (Hille B, Ion Channels of Excitable Membranes. Sinauer Associates, Inc.: Sunderland MA, 3rd Ed. 2001). Існує дев'ять різних ізоформ потенціалзалежних натрієвих каналів (Nav 1.1-Nav 1.9), що мають чіткі профілі експресії гену в тканинах, включаючи нейрони, серцевий і скелетний м'яз (Goldin, A. L, "Resurgence of sodium channel research," Ann Rev Physiol 63:871-894, 2001; Wood, J. N. and, Boorman, J. "Voltage-gated sodium channel blockers; target validation and therapeutic potential" Curr. Top Med. Chem. 5:529-537, 2005).

[0003] Nav1.1 і Nav1.2 високоекспресовані в мозку (Raymond, CK, et al., J. Biol.Chem. (2004) 279 (44): 46234-41) і мають життєво важливе значення для нормальної функції мозку. Певна втрата функції через мутації Nav 1.1 у людей призводить до епілепсії, імовірно, оскільки дані канали експресуються в гальмових нейронах (Yu, FH, et al., Nat. Neuroscience (2006), 9 (9) 1142-1149). Nav1.1 також експресується у периферійній нервовій системі, а інгібування Nav1.1 на периферії може забезпечити полегшення болю. Таким чином, хоча інгібування Nav1.1 може застосовуватися при лікуванні болю, воно також може призводити до небажаного можливого тривожного розладу та підвищеної збудливості. Nav1.3 експресується насамперед в центральній нервовій системі ембріона, і було встановлено, що експресія підвищується після пошкодження нерва у щурів (Hains, BD, et al., J. Neuroscience (2030) 23(26):8881-8892). Nav1.4 експресується в основному в скелетних м'язах. Мутації гена і його продукту надають значний вплив на функцію м'язів, включаючи параліч (Tamaoka A., Internal Medicine (2003), (9): 769-770). Nav1.5 експресується переважно в кардіоміоцитах, включаючи передсердя, шлуночки, синусно-передсердний вузол, передсердно-шлуночковий вузол і серцеві волокна Пуркінє. Швидке наростання потенціалу дії серцевого м'яза і швидка імпульсна провідність через серцеву тканину пов'язана з відкриттям каналу Nav1.5. Мутації каналу Nav1.5 призводять до аритмічних синдромів, включаючи подовження комплексу QT, синдром Бругада (СБ), синдром раптової нічної смерті (CPHC) і синдром раптової дитячої смерті (CPDC) (Liu, H., et al., Am. J. Pharmacogenomics (2003), 3(3):173-179). Nav1.6 є широко поширеним потенціалзалежним натрієвим каналом, що експресований у всій центральній і периферичній нервовій системі. Nav1.8 експресується насамперед в сенсорних гангліях периферичної нервової системи, таких як спинні корінцеві ганглії. На даний момент не ідентифіковані мутації Nav1.8, які викликають різноманітні больові реакції у людей. Nav1.8 відрізняється від більшості нейрональних Nav ізотипів тим, що він нечутливий до пригнічення тетродотоксином. Nav1.9, подібно Nav1.8, також являє собою натрієвий канал, який нечутливий до тетродотоксину, що експресується головним чином в нейронах дорсальних корінцевих гангліїв (Dib-Hajj, SD, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998), 95(15):8963-8968).

[0004] Недавні дані декількох незалежних генетичних досліджень показали, що чутливий до тетродотоксину потенціалзалежний натрієвий канал Nav 1.7 (SCN9A) необхідний для сприйняття болю. Рідкісні генетичні форми важкого хронічного болю, первинна еритромелалгія і пароксизмальний сильний болючий розлад, є результатом мутацій, які збільшують активність Nav 1.7 (Fertleman C. R., Baker M. D., Parker K. A., Moffatt S., et al., "SCN9A mutations in paroxysmal extreme pain disorder: allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes," Neuron 52:767-774, 2006; Yang Y., Wang Y., Li S, et al., "Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythralgia," J. Med. Genet. 41:171-174, 2004;

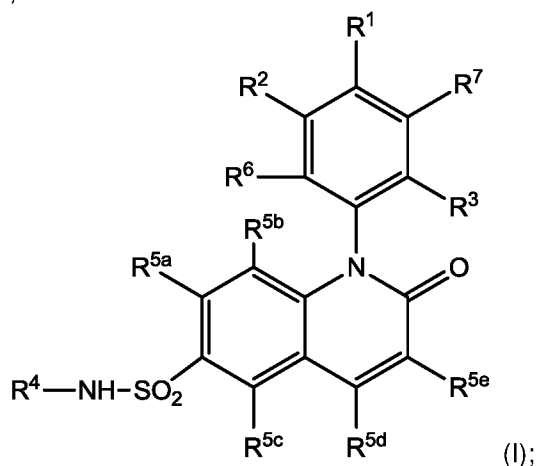
Drenth J. P. H., te Morsche R. H. M., Guillet G., Taieb A., et al., "SCN9A mutations define primary erythralgia as a neuropathic disorder of voltage gated sodium channels," J Invest Dermatol 124:1333-1338). Навпаки, в двох окремих клінічних дослідженнях було визначено, що першопричиною генетичного порушення вродженої нечутливості до болю (ВНБ) є втрата функції Nav 1.7 за рахунок мутацій, які вкорочують білок і порушують його функцію (Cox JJ, Reimann F, Nicholas A. K., et al. "An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain," Nature 444:894-898, 2006; Goldberg Y. P., MacFarlane J., MacDonald M. L., Thompson J., et al. "Loss-of-function mutations in the Nav1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations," Clin Genet 71:311-319, 2007). Розлад успадковується у менделевській рецесивній манері з 100%-вою пенетрантністю. Фенотип, пов'язаний з ВНБ, є екстремальним: як повідомлялося, страждаючи відчували безболісні опіки, пологи, апендицит і перелом кістки, а також мали нечутливість до клінічних критеріїв болю, таких як укол булавки або тиск на сухожилля. Однак сенсорні, моторні, вегетативні та інші виміряні функції були нормальними, з єдиною зареєстрованою аномалією - аносмія (відсутність нюху). Дані дослідження показують, що серед безлічі можливих мішеней в шляху болю, Nav 1.7 управляє однією або більше контрольними точками, критичними для сприйняття болю.

[0005] Невибіркові інгібітори натрієвих каналів, такі як лідокаїн, мексилетин і карбамазепін демонструють клінічну ефективність при хронічному болю, включаючи невропатичний біль, але вони обмежені в дозуванні і в використанні, ймовірно, через вплив на натрієві канали поза болювого шляху. Лідокаїн є місцевим знеболюючим засобом, який лікарі використовують для малих хірургічних втручань. Стоматологами використовується новокаїн. Однак ці сполуки не розрізняють різні підтипи натрієвих каналів, що робить їх непридатними для використання в якості системних знеболюючих засобів. За словами Гленна Ф. Кінга, професора Австралійського університету в Квінсленді, який вивчає отрути, які блокують іонні канали "Якщо ви дасте препарат, який блокує Nav1.7, але також блокує і Nav1.5, пацієнт помре від серцевої недостатності". "Це буде абсолютно безболісна смерть, але пацієнт все одно помре". Таким чином, вибірковість щодо Nav1.7 є бажаною, зокрема, в порівнянні з Nav1.5. Дослідники приклали всі зусилля, щоб знайти сполуку, яка пригнічує або блокує активність тільки Nav1.7. Дана проблема ускладнена ще тим, що ідентифікація, знаходження, окрема функція і/або третинні структури кожного підтипу потенціалзалежних білків натрієвих каналів є невідомими або не до кінця зрозумілими.

[0006] Отже, ряд дослідників намагається ідентифікувати низькомолекулярні інгібітори Nav1.7. Наприклад, Chafeev et al. описують спірооксіндольну сполуку для лікування і/або профілактики захворювань, опосередкованих натрієвими каналами, таких як біль, в патенті США № 8101647. У міжнародних публікаціях WO 2013/134518 і WO 2014/201206 розкриваються похідні сульфонамідів, які відрізняються від похідних сульфонамідів за цим винаходом. Таким чином, існує потреба в ідентифікації інгібіторів Nav1.7, специфічних щонайменше по відношенню до Nav1.5 для лікування болю. Цей винахід пропонує сполуки, які являють собою вибірково діючі інгібітори Nav 1.7. щонайменше по відношенню до Nav1.5.

Суть винаходу

[0007] У варіанті реалізації винаходу 1, цей винахід відноситься до сполуки Формули (I), її енантіомеру, діастереоізомеру, атропоізомеру або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі,



де:

R¹ являє собою (a) C₁₋₈ алкіл, де вказаний C₁-алкіл заміщений 0, 1, 2 або 3 групами,

вибраними з гідрокси, $-\text{OC}_{1-4}$ алкілу, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-4}$ алкілу, $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ алкілу або $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})\text{C}_{1-4}$ алкілу; або

(b) C_{1-8} галогеноалкіл;

R^2 являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл або C_{1-6} галогеноалкіл;

5 R^3 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеноалкіл, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл або $-\text{CN}$;

R^4 являє собою 5-6-членний гетероарил;

кожен з R^6 та R^7 являє собою гідроген; та

кожен з R^{5a} ; R^{5b} ; R^{5c} ; R^{5d} ; та R^{5e} незалежно являє собою гідроген або галоген.

10 [0008] У варіанті реалізації винаходу 2, цей винахід відноситься до сполуки Формули (I), її енантіомеру, діастереоізомеру, атропоізомеру або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі, де $\text{R}1$ являє собою $\text{C}4$ -8алкіл або $\text{C}1$ -6галогеноалкіл, де вказаний $\text{C}1$ -6галогеноалкіл являє собою $\text{C}1$ -6флуороалкіл.

15 [0009] У варіанті реалізації винаходу 3, цей винахід відноситься до сполуки Формули (I), її енантіомеру, діастереоізомеру, атропоізомеру або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі, де $\text{R}1$ вибраний з $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ або $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$.

[0010] У варіанті реалізації винаходу 4, цей винахід відноситься до сполуки Формули (I), її енантіомеру, діастереоізомеру, атропоізомеру або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі, де $\text{R}2$ являє собою H, флуор, хлор, метил, CF_3 , CHF_2 або CH_2F .

20 [0011] У варіанті реалізації винаходу 5, цей винахід відноситься до сполуки Формули (I), її енантіомеру, діастереоізомеру, атропоізомеру або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі, де $\text{R}2$ являє собою H або флуор. У додатковому варіанті реалізації винаходу 5, $\text{R}2$ являє собою флуор.

25 [0012] У варіанті реалізації винаходу 6, цей винахід відноситься до сполуки Формули (I), її енантіомеру, діастереоізомеру, атропоізомеру або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі, де $\text{R}3$ являє собою метокси.

[0013] У варіанті реалізації винаходу 7, цей винахід відноситься до сполуки Формули (I), її енантіомеру, діастереоізомеру, атропоізомеру або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі, де $\text{R}4$ являє собою 5-членний гетероарил.

30 [0014] У варіанті реалізації винаходу 8, цей винахід відноситься до сполуки Формули (I), її енантіомеру, діастереоізомеру, атропоізомеру або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі, де $\text{R}4$ являє собою 6-членний гетероарил.

35 [0015] У варіанті реалізації винаходу 9, цей винахід відноситься до сполуки Формули (I), її енантіомеру, діастереоізомеру, атропоізомеру або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі, де $\text{R}4$ являє собою ізоксазоліл, піридазиніл, тіазоліл, тіадіазоліл, оксазоліл або піримідиніл. У додатковому варіанті реалізації варіанту реалізації винаходу 8, $\text{R}4$ являє собою ізоксазоліл або піридазиніл. У додатковому варіанті реалізації варіанту реалізації винаходу 8, $\text{R}4$ являє собою ізоксазоліл.

40 [0016] У варіанті реалізації винаходу 10, цей винахід відноситься до сполуки Формули (I), її енантіомеру, діастереоізомеру, атропоізомеру або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі, де кожен з $\text{R}5a$; $\text{R}5b$; $\text{R}5c$; $\text{R}5d$; та $\text{R}5e$ являє собою гідроген.

[0017] У варіанті реалізації винаходу 11, цей винахід відноситься до сполуки Формули (I), її енантіомеру, діастереоізомеру, атропоізомеру або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі, яка являє собою:

45

Пр.	Структура	Хімічна назва
1		1-(5-флуоро-2-метокси-4-(3,3,3-трифлуоропропіл)феніл)-N-3-ізоксазоліл-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфонамід
2		1-(5-хлоро-2-метокси-4-(3,3,3-трифлуоропропіл)феніл)-N-3-ізоксазоліл-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфонамід
3		1-(5-флуоро-2-метокси-4-(3,3,3-трифлуоропропіл)феніл)-2-оксо-N-3-піридазиніл-1,2-дигідро-6-хінолінсульфонамід
4		1-(5-флуоро-2-метокси-4-((2R)-3,3,3-трифлуоро-2-метилпропіл)феніл)-N-3-ізоксазоліл-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфонамід

Пр.	Структура	Хімічна назва
4		1-(5-флуоро-2-метокси-4-((2S)-3,3,3-трифлуоро-2-метилпропіл)феніл)-N-3-ізоксазоліл-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфонамід
5		1-(5-флуоро-2-метокси-4-(4,4,4-трифлуоробутіл)феніл)-N-3-ізоксазоліл-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфонамід
6A		1-(5-флуоро-2-метокси-4-(2,2,2-трифлуороетил)феніл)-N-3-ізоксазоліл-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфонамід
7		1-(5-флуоро-2-метокси-4-(2,2,3,3,3-пентафлуоропропіл)феніл)-N-(ізоксазол-3-іл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід

Пр.	Структура	Хімічна назва
8		1-(5-флуоро-2-метокси-4-(3,3,3-трифлуоро-2,2-диметилпропіл)феніл)-N-(ізоксазол-3-іл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід
9		1-(5-флуоро-2-метокси-4-(4,4,4-трифлуоро-2-метилбутан-2-іл)феніл)-N-(ізоксазол-3-іл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід
10		1-(5-флуоро-2-метокси-4-(1,1,3,3,3-пентафлуоропропіл)феніл)-N-(ізоксазол-3-іл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід

[0018] У варіанті реалізації винаходу 11а, цей винахід відноситься до сполуки Формули (I), яка являє собою 1-(5-флуоро-2-метокси-4-(3,3,3-трифлуоропропіл)феніл)-N-3-ізоксазоліл-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфонамід або її енантіомеру, діастереоізомеру, атропоізомеру або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі.

[0019] У варіанті реалізації винаходу 11b, цей винахід відноситься до сполуки Формули (I), яка являє собою 1-(5-хлоро-2-метокси-4-(3,3,3-трифлуоропропіл)феніл)-N-3-ізоксазоліл-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфонамід або її енантіомеру, діастереоізомеру, атропоізомеру або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі...

[0020] У варіанті реалізації винаходу 11с, цей винахід відноситься до сполуки Формули (I), яка являє собою 1-(5-флуоро-2-метокси-4-(3,3,3-трифлуоропропіл)феніл)-2-оксо-N-3-піридазиніл-1,2-дигідро-6-хінолінсульфонамід або її енантіомеру, діастереоізомеру, атропоізомеру або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі...

[0021] У варіанті реалізації винаходу 11d, цей винахід відноситься до сполуки Формули (I), яка являє собою 1-(5-флуоро-2-метокси-4-((2R)-3,3,3-трифлуоро-2-метилпропіл)феніл)-N-3-ізоксазоліл-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфонамід або її енантіомеру, діастереоізомеру, атропоізомеру або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі.

[0022] У варіанті реалізації винаходу 11е, цей винахід відноситься до сполуки Формули (I), яка являє собою 1-(5-флуоро-2-метокси-4-((2S)-3,3,3-трифлуоро-2-метилпропіл)феніл)-N-3-ізоксазоліл-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфонамід або її енантіомеру, діастереоізомеру,

атропоізомеру або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі.

[0023] У варіанті реалізації винаходу 11f, цей винахід відноситься до сполуки Формули (I), яка являє собою 1-(5-флуоро-2-метокси-4-(2,2,2-трифлуороетил)феніл)-N-3-ізоксазоліл-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфонамід або її енантиомеру, діастереоізомеру, атропоізомеру або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі.

[0024] У варіанті реалізації винаходу 11g, цей винахід відноситься до сполуки Формули (I), яка являє собою 1-(5-флуоро-2-метокси-4-(4,4,4-трифлуоробутіл)феніл)-N-3-ізоксазоліл-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфонамід або її енантиомеру, діастереоізомеру, атропоізомеру або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі.

[0025] У варіанті реалізації винаходу 11h, цей винахід відноситься до сполуки Формули (I), яка являє собою 1-(5-флуоро-2-метокси-4-(2,2,2-трифлуороетил)феніл)-N-3-ізоксазоліл-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфонамід або її енантиомеру, діастереоізомеру, атропоізомеру або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі.

[0026] У варіанті реалізації винаходу 11i, цей винахід відноситься до сполуки Формули (I), яка являє собою 1-(5-флуоро-2-метокси-4-(2,2,3,3,3-пентафлуоропропіл)феніл)-N-(ізоксазол-3-іл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід або її енантиомеру, діастереоізомеру, атропоізомеру або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі.

[0027] У варіанті реалізації винаходу 11j, цей винахід відноситься до сполуки Формули (I), яка являє собою 1-(5-флуоро-2-метокси-4-(3,3,3-трифлуоро-2,2-диметилпропіл)феніл)-N-(ізоксазол-3-іл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід або її енантиомеру, діастереоізомеру, атропоізомеру або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі.

[0028] У варіанті реалізації винаходу 11k, цей винахід відноситься до сполуки Формули (I), яка являє собою 1-(5-флуоро-2-метокси-4-(4,4,4-трифлуоро-2-метилбутан-2-іл)феніл)-N-(ізоксазол-3-іл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід або її енантиомеру, діастереоізомеру, атропоізомеру або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі.

[0029] У варіанті реалізації винаходу 11l, цей винахід відноситься до сполуки Формули (I), яка являє собою 1-(5-флуоро-2-метокси-4-(1,1,3,3,3-пентафлуоропропіл)феніл)-N-(ізоксазол-3-іл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід або її енантиомеру, діастереоізомеру, атропоізомеру або їх суміші, або її фармацевтично прийнятної солі.

[0030] У варіанті реалізації винаходу 12, цей винахід відноситься до Р атропоізомеру кожної окремої сполуки, незалежно або до її суміші, або до їх фармацевтично прийнятних солей, які наведені у варіантах реалізації винаходу 11a-11l.

[0031] У варіанті реалізації винаходу 13, цей винахід відноситься до М атропоізомеру кожної окремої сполуки, незалежно або до її суміші, або до їх фармацевтично прийнятних солей, наведених у варіантах реалізації винаходу 11a-11l.

[0032] У варіанті реалізації винаходу 14, цей винахід відноситься до фармацевтичних композицій, які містять сполуку, її енантиомер, ізомер, атропоізомер або їх суміш, або їх фармацевтично прийнятні солі, відповідно будь-якого з варіантів реалізації винаходу 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 11a-11l, 12 і 13, і фармацевтично прийнятний ексципієнт.

[0033] У варіанті реалізації винаходу 15, цей винахід відноситься до способів лікування болю, кашлю або свербіння, причому способи включають введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки, її енантиомера, діастереоізомера, атропоізомера або їх суміші, або їх фармацевтично прийнятних солей, відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 11a-11l, 12 і 13.

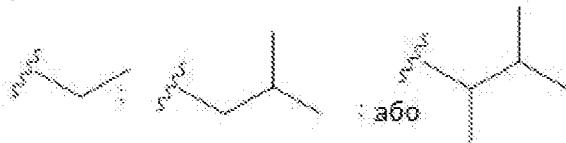
[0034] У варіанті реалізації винаходу 16, цей винахід відноситься до способів за варіантом реалізації винаходу 15, причому більш вибраний з хронічного болю, гострого болю, невропатичного болю, болю, пов'язаного з ревматоїдним артритом, болю, пов'язаного з остеоартритом, болю, пов'язаного з раком, раком або болю, пов'язаного з діабетом.

[0035] У варіанті реалізації винаходу 17, цей винахід відноситься до способів за варіантом реалізації винаходу 15, причому кашель вибраний з поствірусного кашлю, вірусного кашлю або гострого вірусного кашлю. См. Dib-Hajj. et. al., "The Nav1.7 sodium channel: from molecule to man", Nature Reviews Neuroscience (2013), 14, 49-62.

Детальний опис суті винаходу

[0036] Цей винахід відноситься до сполуки Формули (I), як визначено вище, її енантиомеру, діастереоізомеру, атропоізомеру або їх суміші або їх фармацевтично прийнятних солей. Цей винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, які містять сполуку Формули (I), сполуку, її енантиомер, ізомер, атропоізомер або їх суміші, або їх фармацевтично прийнятні солі, а також способам лікування захворювань і/або станів, таких як біль, із застосуванням сполук формули (I), сполуки, її енантиомера, діастереоізомера, атропоізомера або їх суміші, або їх фармацевтично прийнятних солей.

[0037] Термін "C α - β -алкіл" означає алкільну групу, яка містить мінімум α і максимум β атомів карбона в розгалуженій або лінійній залежності або будь-яку комбінацію двох, де α і β являють собою цілі числа. Позначення C0алкіл вказує на прямий зв'язок. Приклади C1-балкіла включають, але не обмежуються ними:



5

[0038] Термін "галоген" означає атоми галогену, вибрані з F, Cl, Br або I.

[0039] Термін "C α - β -галогеноалкіл" означає алкіл-групу, як визначено у цьому документі, в якій щонайменше один з атомів гідрогену заміщений атомом галогену, як визначено у цьому документі. Звичайні C α - β -галогеноалкільні групи являють собою C1-3-флуороалкіл. Прикладом загальної групи C1-3-флуороалкілу є -CF₃.

10

[0040] Термін "гетероатом", як використовується у цьому документі, означає атом оксигену, гідрогену або сульфуру.

[0041] Термін "арил" означає циклічний ароматичний вуглеводень. Приклади арильних груп включають феніл і нафтил. Звичайними арильними групами є від шести до тринадцяти-членні кільця.

15

[0042] Термін "гетероарил" означає циклічний ароматичний вуглеводень, в якому один або більше атомів карбону арильної групи заміщені гетероатомом. Якщо гетероарильна група містить більше ніж один гетероатом, гетероатоми можуть бути однаковими або різними. Приклади гетероарильних груп включають піридил, піримідиніл, імідазоліл, тієніл, фурил, піразиніл, піроліл, індоліл, триазоліл, піридазин, індазоліл, пуриніл, хінолізиніл, ізохіноліл, хіноліл, нафтиридиніл, хіноксалініл, ізотіазоліл і бензо[b]тієніл. Часто гетероарильні групи являють собою від п'яти до тринадцяти-членні кільця, які містять від 1 до 4 гетероатомів. Особливо часто зустрічаються гетероарильні групи, які являють собою п'яти- і шестичленні кільця, які містять від 1 до 3 гетероатомів.

20

[0043] Термін "фармацевтично прийнятна сіль" означає сіль, отриману звичайними способами, і добре відома фахівцям в даній галузі техніки. "Фармакологічно прийнятні солі" включають основні солі неорганічних і органічних кислот, включаючи, але не обмежуючись ними, хлоридну кислоту, бромідну кислоту, сульфатну кислоту, фосфатну кислоту, метансульфонатну кислоту, етансульфонатну кислоту, яблучну кислоту, ацетатну кислоту, оксалатну кислоту, тартратну кислоту, цитратну кислоту, лактатну кислоту, фумаратну кислоту, бурштинову кислоту, малеїнову кислоту, саліцилатну кислоту, бензенову кислоту, фенілацетатну кислоту, мигдалеву кислоту тощо. Для додаткових прикладів "фармакологічно прийнятних солей" див. Berge et al., J. Pharm. Sci. 66:1 (1977).

25

[0044] Термін "заміщений" означає, що атом гідрогену в молекулі або групі заміщений групою або атомом. Типові замісники включають: галоген, C1-8алкіл, гідроксил, C1-8алкокси, -NR_xR_x, нітро, ціано, галоген або пергалоген C1-8алкіл, C2-8алкеніл, C2-8алкініл, -SR_x, -S(=O)₂R_x, -C(=O)OR_x, -C(=O)R_x, де кожен R_x незалежно являє собою гідроген або C1-C8 алкіл. Слід зазначити, що у випадку, якщо замісник являє собою -NR_xR_x, R_x-групи можуть бути сполучені разом з атомом нітрогену з утворенням кільця.

30

[0045] Група або атом, який заміщає атом гідрогену, також називається замісником.

40

[0046] Будь-яка конкретна молекула або група може мати один або більше замісників залежно від кількості атомів гідрогену, які можуть бути замінені.

[0047] Термін "незаміщений" означає атом гідрогену в молекулі або групі. Термін "заміщений" означає, що атом гідрогену в молекулі або групі заміщений групою або атомом. Типові замісники включають галоген, C1-8алкіл, гідроксил, C1-8алкокси, -NR_xR_x, нітро, ціано, галоген або пергалоген C1-8алкіл, C2-8алкеніл, C2-8алкініл, -SR_x, -S(=O)₂R_x, -C(=O)OR_x, -C(=O)R_x, де кожен R_x незалежно являє собою гідроген або C1-C8 алкіл. Слід зазначити, що у випадку, якщо замісник являє собою -NR_xR_x, R_x-групи можуть бути сполучені разом з атомом нітрогену з утворенням кільця.

45

[0048] Символ «-» являє собою ковалентний зв'язок і може також використовуватися в групі радикала для позначення точки приєднання до іншої групи. У хімічних структурах символ зазвичай використовується для позначення метильної групи в молекулі.

50

[0049] Термін "відхідна група" зазвичай відноситься до груп, які легко заміщаються нуклеофілом, таким як амін, тіол або спирт, або металевим агентом, таким як боронові кислоти або боропати, в умовах реакції поєднання, що каталізується перехідним металом. Такі відхідні групи, що відходять, добре відомі в цій галузі техніки. Прикладами таких відхідних груп, що

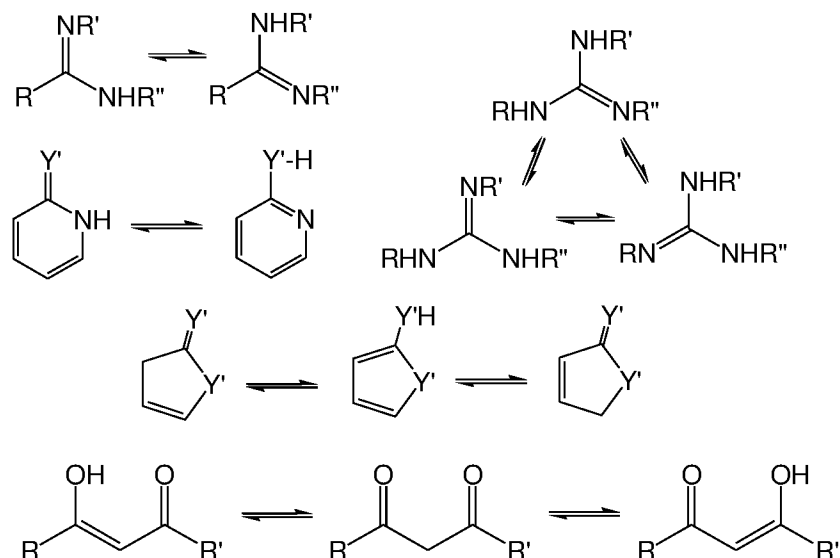
55

відходять, є, але не обмежуючись ними, N-гідроксисукцинімід, N-гідроксибензотриазол, галогеніди, трифлати, тозилати тощо. Переважні відхідні групи, що вказані у цьому документі, де це необхідно.

[0050] Термін "захисна група" зазвичай відноситься до груп, які добре відомі у цій галузі техніки, які використовуються для захисту окремих реакційноздатних груп, таких як карбокси, аміно, гідрокси, меркапто тощо, від небажаних реакцій, таких як реакцій нуклеофільного заміщення, електрофільного заміщення, реакцій окислення, реакцій відновлення тощо. Переважні захисні групи вказані у цьому документі, де це необхідно. Приклади амінозахисних груп включають, але не обмежуються ними, аралкіл, заміщений аралкіл, циклоалкенілалкіл і заміщений циклоалкенілалкіл, аліл, заміщений аліл, ацил, алкоксикарбоніл, аралкоксикарбоніл, силіл тощо. Приклади аралкілу включають, але не обмежуються ними, бензил, орто-метилбензил, тритил і бензгідріл, які можуть бути необов'язково заміщені галогеном, алкілом, алкокси, гідрокси, нітро, ациламіно, ацилом тощо, і такими солями, як солі фосфонію і солі амонію. Приклади арильних груп включають феніл, нафтил, інданіл, антраценіл, 9-(9-фенілфлуореніл), фенантренил, дуреніл тощо. Приклади циклоалкенілалкільних або заміщених циклоалкіленілалкільних радикалів, переважно мають 6-10 атомів карбону, включають, але не обмежуються ними, циклогексенілметил тощо. Відповідні ацильні, алкоксикарбонільні та аралкоксикарбонільні групи включають бензилоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, ізобутоксикарбоніл, бензоїл, заміщений бензоїл, бутирил, ацетил, трифлуороацетил, трихлороацетил, фталоїл тощо. Суміш захисних груп може бути використана для захисту однієї і тієї ж аміногрупи, такої як первинна аміногрупа, яка може бути захищена як аралкільною групою, так і аралкоксикарбонільною групою. Амінозахисні групи також можуть утворювати гетероциклічне кільце з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, наприклад, 1,2-біс(метилен)бензен, фталімід, сукцинімідил, малеїмідил тощо, і де ці гетероциклічні групи можуть додатково включати сусідні арильні і циклоалкільні кільця. Крім того, гетероциклічні групи можуть бути моно-, ди- або тризаміщеними, такими як нітрофталіміділ. Аміногрупи також можуть бути захищені від небажаних реакцій, таких як окислення, шляхом утворення адитивної солі, такої як гідрохлорид, толуенсульфонової кислоти, трифлуороцтової кислоти тощо. Багато з амінозахисних груп також придатні для захисту карбокси, гідрокси і меркаптогруп. Наприклад, аралкільні групи. Алкіли також є придатними групами для захисту гідрокси- і меркаптогруп, такої як трет-бутил.

[0051] Захисні групи видаляють в умовах, які не впливають на решту молекули. Ці способи добре відомі в цій галузі техніки і включають кислотний гідроліз, гідрогеноліз тощо. Переважний спосіб включає видалення захисної групи, такий як видалення бензилоксикарбонільної групи гідрогенолізом з використанням паладію на вугіллі у придатній системі розчинників, такий як спирт, оцтова кислота тощо, або їх суміші. Трет-бутоксикарбонільну захисну групу можна видалити з використанням неорганічної або органічної кислоти, такої як HCl або трифлуорооцтової кислоти, у відповідній системі розчинників, такий як діоксан або метиленхлорид. Отриману аміновмісну сіль можна легко нейтралізувати, щоб отримати вільний амін. Захисна група карбоксилу, така як метил, етил, бензил, трет-бутил, 4-метоксифенілметил тощо, може бути видалена в умовах гідролізу і гідрогенолізу, добре відомих фахівцям в цій галузі техніки.

[0052] Слід зазначити, що сполуки за цим винаходом можуть містити групи, які можуть існувати в таутомерних формах, такі як циклічні і ациклічні амідинові гуанідинові групи, гетероатомзаміщені ароматичні гетероциклічні групи (Y '= O, S, NR) і тому подібні, які ілюструються в наступних прикладах:



і хоча одна з форм названа, описана, показана і/або заявлена у цьому документі, всі таутомерні форми призначені для невід'ємно включених в таку назву, опис, відображення і/або формулу винаходу.

[0053] Проліки сполук за цим винаходом також передбачені цим винаходом. Проліки являють собою активну або неактивну сполуку, яка хімічно модифікована за допомогою фізіологічної дії *in vivo*, такої як гідроліз, метаболізм тощо, у сполуку за цим винаходом після введення проліків пацієнтові. Фахівцям у цій галузі техніки добре відомі придатність і методи, що використовуються при виготовленні і використанні проліків. Для загального обговорення проліків, включаючи естери, див. Svensson and Tunek Drug Metabolism Reviews 165 (1988) і Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985). Приклади захищеного карбоксилатного аніона включають безліч естерів, таких як алкіл (наприклад, метил, етил), циклоалкіл (наприклад, циклогексил), аралкіл (наприклад, бензил, *p*-метоксибензил) і алкілкарбонілоксиалкіл (наприклад, півалоілоксиметил). Аміни були захищені у вигляді арилкарбонілоксиметилзаміщених похідних, які розщеплювалися естеразами *in vivo*, що вивільняють вільний лікарський засіб і формальдегід (Bundgaard J. Med. Chem. 2503 (1989)). Крім того, лікарські засоби, що містять кислотну NH-групу, таку як імідазол, імід, індол тощо, були захищені *N*-ацилоксиметильними групами (Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Гідроксигрупи захищалися у вигляді естерів і етерів. В EP 039051 (Sloan і Little, 4/11/81) розкриті проліки гідроксамової кислоти і основи Манніха, їх отримання і застосування.

[0054] Термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки, що поліпшує, послаблює або усуває один або більше симптомів конкретного захворювання або стану, або запобігає або затримує початок одного або більше симптомів конкретного захворювання або стану.

[0055] Термін "пацієнт" означає тварин, таких як собаки, кішки, корови, коні, вівці і люди. Зокрема пацієнтами є ссавці. Термін "пацієнт" включає самців і самок.

[0056] Термін "фармацевтично прийнятний" означає, що вказана речовина, така як сполука Формули I, або сіль сполуки Формули I або композиція, що містить сполуку Формули I, або конкретну допоміжну речовину, придатна для введення пацієнту.

[0057] Терміни "лікування" або "лікувати" і т.п., включають профілактичне (наприклад, профілактичне) і паліативне лікування.

[0058] Термін "допоміжна речовина" означає будь-яку фармацевтично прийнятну добавку, носій, розчинник, ад'ювант або інший інгредієнт, відмінний від активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ), який зазвичай включений для приготування і/або введення пацієнту.

[0059] Сполуки за цим винаходом вводять пацієнту в терапевтично ефективній кількості. Сполуки можуть вводитися окремо або як частина фармацевтично прийнятної композиції або складу. Крім того, сполуки або композиції можна вводити всі відразу, наприклад, у формі болусної ін'єкції, кілька разів, наприклад, за допомогою серії таблеток або вводитися, по суті, рівномірно протягом певного періоду часу, наприклад, використовуючи спосіб трансдермальної доставки. Також наголошується, що доза сполуки може змінюватися з часом.

[0060] Крім того, сполуки за цим винаходом можна вводити окремо в комбінації з іншими сполуками за цим винаходом або з іншими фармацевтично активними сполуками. Інші

фармацевтичні активні сполуки можуть бути призначені для лікування того самого захворювання або стану, що і сполуки за цим винаходом, або іншого захворювання або стану. Якщо пацієнт отримує або приймає кілька фармацевтично активних сполук, сполуки можуть вводитися одночасно або послідовно. Наприклад, у випадку таблеток активні сполуки можуть

бути в одній таблетці або в окремих таблетках, які можуть бути введені відразу або послідовно в будь-якому порядку. Крім того, слід визнати, що композиції можуть бути представлені різними формами. Наприклад, одна або більше сполук можуть бути доставлені у вигляді таблетки, в той час як інша вводиться шляхом ін'єкції або перорально у вигляді сиропу. Розглядаються всі комбінації, способи доставки та послідовності введення.

[0061] Сполуки за цим винаходом можуть бути використані при виготовленні лікарського засобу для лікування захворювань і/або стану, опосередкованого Nav 1.7, таких як біль, хронічний кашель або свербіж.

[0062] Біль зазвичай ділиться на первинні типи: хронічний та гострий біль в залежності від тривалості болю. Як правило, хронічний біль триває більш ніж 3 місяці. Приклади хронічного болю включають біль, пов'язаний з ревматоїдним артритом, остеоартритом, попереково-крижової радикулопатії або раком. Хронічний біль також включає ідіопатичний біль, який є болем, який не має певної причини. Прикладом ідіопатичного болю є фіброміалгія.

[0063] Іншим типом болю є ноцицептивний біль. Ноцицептивний біль викликаний стимуляцією периферичних нервових волокон, які реагують на дуже неприємні явища, такі як тепловий, механічний або хімічний вплив.

[0064] Ще один вид болю являє собою нейропатичний біль. Нейропатичний біль являє собою біль, який викликаний пошкодженням або хворобою, що вражає частину нервової системи. Фантомні болі в ампутованих кінцівках являють собою тип нейропатичного болю. При фантомному болі в ампутованих кінцівках тіло відчуває біль від частини тіла, яка більше не існує. Наприклад, у людині, яка перенесла ампутацію ноги, може відчуватися біль в ногах, навіть якщо нога більше не існує.

[0065] В одному варіанті реалізації способів лікування, які пропонуються в цьому винаході з використанням сполук Формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, захворювання являє собою хронічний біль. В іншому аспекті хронічний біль пов'язаний з, але не обмежується цим, постгерпетичною невралгією (оперізуючий герпес), ревматоїдним артритом, остеоартритом, діабетичною невропатією, комплексним регіонарним больовим синдромом (CRPS), раком або болем, що викликаний хіміотерапією, хронічним болем в хребті, фантомним болем в ампутованих кінцівках, невралгією трійчастого нерва, невропатією, викликану ВІЛ, порушення гістамінового головного болю, мігрень, первинною ерітромелалгією і пароксизмальним екстремальним больовим розладом. Інші симптоми для інгібіторів Nav 1.7 включають, але не обмежуються ними, депресію (Morinville et al., J Comp Neurol., 504: 680-689 (2007)), біполярні та інші розлади центральної нервової системи (Ettinger and Argoff, Neurotherapeutics, 4: 75-83 (2007)), епілепсію: в тому ж джерелі, і в Gonzalez, Termin, Wilson, Methods and Principles in Medicinal Chemistry, 29: 168-192 (2006)), розсіяний склероз (Waxman, Nature Neurosci. 7: 932-941 (2006)), хворобу Паркінсона (Do and Bean, Neuron 39: 109-120 (2003); Puopolo et al., J. Neurosci. 27: 645-656 (2007)), синдром неспокійних ніг, атаксію, тремор, м'язову слабкість, дистонію, спазм (Hamann M., et al., Exp. Neurol. 184 (2): 830-838, 2003), тривожність, депресію: McKinney B. C., et al., Genes Brain Behav. 7 (6): 629-638, 2008), навчання і пам'ять, пізнання (Woodruff-Pak DS, et al., Behav. Neurosci. 120 (2): 229-240, 2006), серцеву аритмію та фібриляцію, скоротливу здатність, хронічну серцеву недостатність, синдром слабкості синусового вузла (Haufe V., et al., J. Mol. Cell Cardiol. 42 (3): 469-477, 2007), шизофренію, нейропротекцію після інсульту, зловживання наркотиками і алкоголем (Johannessen LC, CNS Drugs 22 (1) 27-47, 2008), хворобу Альцгеймера (Kim DY, et al., Nat. Cell. Biol. 9 (7): 755-764, 2007) і рак (Gillet L., et al., J Biol Chem 2009 Jan 28 (epub)).

[0066] Інший аспект винаходу стосується способу лікування гострого і/або хронічного запального і нейропатичного болю, зубного болю, загального головного болю, мігрені, гістамінового головного болю, змішаних судинних і невазкулярних синдромів, тензійного головного болю, неспецифічного запалення, артрити, ревматизмів, ревматоїдного артрити, остеоартрити, запальних захворювань кишківника, запальних порушень з боку органів зору, запальних або нестабільних порушень сечового міхура, псоріазу, шкірних скарг з запальними компонентами, хронічних запальних процесів, запального болю і пов'язаних з ним гіпералгією і аллодинію, нейропатичного болю і пов'язаних з ним гіпералгією і аллодинію, діабетичного болю в невропатії, каузальгії, симпатичного підтримуваного болю, больових синдромів деафферентації, астми, пошкодження або дисфункції епітеліальних тканин, простого герпесу, порушення вісцеральної рухливості в респіраторних, сечостатеви, шлунково-кишкових або

судинних областях, ран, опіків, алергічних шкірних реакцій, свербіння, вітіліго, загального порушення з боку шлунково-кишкового тракту, утворення виразок шлунка, виразок дванадцятипалої кишки, діареї, ураження шлунка, викликані некротизуючими агентами, зростання волосся, вазомоторного або алергічного риніту, бронхіальні розлади або розлади сечового міхура, що включають стадію введення сполуки відповідно до цього винаходу. Бажаним типом болю, що підлягає лікуванню, є хронічний невропатичний біль. Іншим переважним типом болю, що підлягає лікуванню, є хронічний запальний біль.

[0067] В іншому аспекті винаходу сполуки за цим винаходом можуть використовуватися в комбінації з іншими сполуками, які використовуються для лікування болю. Приклади таких інших сполук включають, але не обмежуються ними, аспірин, цефекоксид, гідроксон, оксикодон, кодеїн, фентаніл, ібупрофен, кетопрофен, напроксен, ацетамінофен, габапентин і прегабалін. Приклади класів лікарських засобів, які містять сполуки, які можуть бути використані в комбінації зі сполуками за цим винаходом, включають нестероїдні протизапальні сполуки (NSAIDS), стероїдні сполуки, інгібітори циклооксигенази і опіоїдні анальгетики.

[0068] Сполуки за цим винаходом також можуть бути використані для лікування діабету, ожиріння і/або для полегшення втрати ваги.

[0069] Сполуки за цим винаходом можуть використовуватися в комбінації з іншими фармацевтично активними сполуками. Слід зазначити, що термін "фармацевтичні активні сполуки" може включати біологічні речовини, такі як білки, антитіла і пептидні антитіла.

[0070] Оскільки один з аспектів цього винаходу передбачає лікування захворювання/станів комбінацією фармацевтично активних сполук, які можуть вводитися окремо, винахід також відноситься до об'єднання окремих фармацевтичних композицій в формі набору. Набір містить дві окремі фармацевтичні композиції: сполуку за цим винаходом і другу фармацевтичну сполуку. Набір містить упаковку для вмісту окремих композицій, таких як роздільна пляшка або роздільний пакет з фольги. Додаткові приклади упаковок включають шприци, коробки і пакети. Як правило, набір містить вказівки щодо використання окремих компонентів. Форма набору особливо придатна, коли окремі компоненти переважно вводять в різних лікарських формах (наприклад, перорально і парентерально), вводять з різними інтервалами між введенням лікарського засобу або у випадку, коли зміна окремих компонентів комбінації бажана і призначається лікарем або ветеринаром.

[0071] Прикладом такого набору є так звана блістерна упаковка. Блістерні упаковки добре відомі в пакувальній промисловості і широко використовуються для упаковки фармацевтичних стандартних лікарських форм (таблетки, капсули тощо). Блістерні упаковки зазвичай складаються з листа відносно жорсткого матеріалу, покритого фольгою з переважно прозорого пластика. Комірочки формують в пластиковій фользі під час процесу упаковки. Комірочки мають розмір і форму таблеток або капсул, які упаковуються. Потім таблетки або капсули поміщають у комірочку, а лист відносно жорсткого матеріалу герметизують проти пластикової фольги на лицьовій поверхні фольги, яка протилежна напрямку, в якому утворені комірочки. В результаті таблетки або капсули герметизували в поглибленнях між пластиковою плівкою і листом. Переважно міцність листа така, що таблетки або капсули можуть бути видалені з блістерної упаковки шляхом прикладання ручного тиску до заглиблень, за допомогою чого утворюється отвір на аркуші в місці поглиблення. Потім таблетка або капсула може бути вилучена за допомогою зазначеного отвору.

[0072] Можливо, було б бажаним надати пам'ятку в наборі, наприклад, у вигляді цифр поруч з таблетками або капсулами, відповідно до якої цифри відповідають дням схеми прийому лікарського засобу, по якій таблетки або капсули, зазначені таким чином, слід приймати внутрішньо. Іншим прикладом такої пам'ятки є календар, надрукований на картці, наприклад, наступним чином: "Перший тиждень, понеділок, вівторок, ... і т.п. Другий тиждень, понеділок, вівторок, ..." тощо. Інші варіанти пам'ятки будуть очевидними. "Добова доза" може бути однією таблеткою або капсулою, або декількома таблетками або капсулами, які слід приймати у визначений день. Крім того, добова доза сполуки за цим винаходом може складатися з однієї таблетки або капсули, тоді як добова доза другої сполуки може складатися з декількох таблеток або капсул, і навпаки. Пам'ятка має це відображати і сприяти правильному введенню активних агентів

[0073] В іншому конкретному варіанті реалізації винаходу надається дозатор, призначений для дозування щоденних доз по одному в порядку їх передбачуваного використання. Переважно, дозатор забезпечений допоміжною пам'яткою, щоб додатково сприяти дотриманню режиму. Прикладом такої пам'ятки є механічний лічильник, який вказує кількість добових доз, які були розподілені. Іншим прикладом такої пам'ятки є пам'ять мікрочіпів на батарейках, пов'язана з рідкокристалічним зчитуванням або звуковим сигналом нагадування, який, наприклад, зчитує

дату, коли була прийнята остання денна доза та/або нагадує, коли повинна бути прийнята наступна доза.

[0074] Сполуки за цим винаходом і інші фармацевтичні активні сполуки, при бажанні, можуть вводитися пацієнту перорально, ректально, парентерально (наприклад, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно) внутрішньом'язово, вагінально, внутрішньобрюшинно, інтравезикально, локально (наприклад, порошки, мазі або краплі) або у вигляді буккального або назального спрею. Розглядаються всі методи, які використовуються фахівцями в цій галузі техніки для введення фармацевтично активного агента.

[0075] Композиції, які підходять для парентеральної ін'єкції, можуть містити фізіологічно прийнятні стерильні водні або неводні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії і стерильні порошки для відновлення в стерильні ін'єкційні розчини або дисперсії. Приклади відповідних водних і неводних носіїв, розріджувачів, розчинників або носіїв включають воду, етанол, поліюлі (пропіленгліколь, поліетиленгліколь, гліцерин і т.п.), відповідні їх суміші, рослинні масла (такі як оливкова олія) і органічні естери, що ін'єктуються, такі як етилолеат. Відповідну плинність можна підтримувати, наприклад, шляхом використання покриття, такого як лецитин, шляхом підтримки необхідного розміру частинок у випадку дисперсії і з використанням поверхнево-активних речовин.

[0076] Дані композиції можуть також містити ад'юванти, такі як консервуючі, змочуючі, емульгуючі та диспергуючі агенти. Забруднення мікроорганізмами можна запобігти, додаючи різні антибактеріальні і протигрибкові засоби, наприклад парабени, хлорбутанол, фенол, сорбінову кислоту тощо. Також може бути бажано включати ізотонічні агенти, наприклад цукри, хлорид натрію тощо. Пролонговане поглинання ін'єкційних фармацевтичних композицій може бути досягнуто за рахунок використання агентів, які уповільнюють абсорбцію, наприклад, моностеарат алюмінію і желатин.

[0077] Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, порошки і гранули. В таких твердих лікарських формах активну сполуку змішують, щонайменше, з однією інертною звичайною допоміжною речовиною (або носієм), таким як цитрат натрію або гідрофосфат кальцію, або (а) наповнювачами або розчинниками, такими як, наприклад, крохмаль, лактоза, сахароза, маніт і кремнієва кислота; (b) сполучними речовинами, такими як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгірати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза та аравійська камідь; (c) зволожувачами, таким як, наприклад, гліцерин; (d) дезінтегруючими агентами, такими як, наприклад, агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або тапіоковий крохмаль, альгінова кислота, деякі складні силікати і карбонат натрію; (e) сповільнювачами розчинів, такими як, наприклад, парафін; (f) прискорювачами абсорбції, такими як, наприклад, сполука четвертинного амонію; змочуючими агентами, такими як цетиловий спирт і моностеарат гліцерину; (h) адсорбентами, такими як, наприклад, каолін і бентоніт; та (i) змашувальними речовинами, такими як тальк, стеарат кальцію, магнію стеарат, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію або їх суміші. У випадку капсул і таблеток, лікарські форми можуть також містити буферні агенти.

[0078] Тверді композиції аналогічного типу також можуть бути використані в якості наповнювачів в м'яких і твердих заповнених желатинових капсулах з використанням таких допоміжних засобів, як лактоза, або молочний цукор, а також поліетиленгліколь з високою молекулярною масою тощо.

[0079] Тверді лікарські форми, такі як таблетки, драже, капсули, пігулки і гранули, можуть бути отримані з покриттями і оболонками, такими як ентросоліюбильні покриття та інші, добре відомі в цій галузі. Вони також можуть містити компонент, що замутняє, і можуть також мати таку композицію, яка випускає активну сполуку або сполуку в певній частині кишкового тракту з затримкою. Прикладами капсулюючих композицій, які можуть бути використані, є полімерні речовини та віск. Активні сполуки також можуть бути в мікроінкапсульованій формі, якщо необхідно, з одним або більше із вищезазначених допоміжних засобів.

[0080] Рідкі лікарські форми для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи та еліксири. На додаток до активних сполук рідка лікарська форма може містити інертні розріджувачі, які зазвичай використовуються в цій галузі техніки, такі як вода або інші розчинники, соліюбілізуєчі агенти і емульгатори, такі як, наприклад, етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, масла, зокрема, бавовняне масло, арахісове масло, олія зародків кукурудзи, оливкова олія, рицинова олія і масло з насіння кунжуту, гліцерин, тетрагідрофурфуріловий спирт, поліетиленгліколь і ефіри жирних кислот сорбітану або суміші цих речовин тощо.

[0081] Крім таких інертних розріджувачів, композиція може також включати ад'юванти, такі як

змочувальні агенти, емульгуючі та суспендуючі агенти, підсолоджувачі, ароматизатори та віддушуючі агенти. Суспензії на додаток до активної сполуки можуть містити суспендуючі агенти, наприклад, етоксильовані ізостеарилові спирти, естери поліоксietиленсорбіту і сорбітану, мікрокристалічну целюлозу, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар і трагакант або суміші цих речовин і т.п.

[0082] Композиції для ректального введення є переважними супозиторіями, які можуть бути отримані шляхом змішування сполук за цим винаходом з придатними допоміжними речовинами, що не роздражають, або носіями, такими як масло какао, поліетилєнглїколь або супозиторний віск, які є твердими при звичайній кімнатній температурі, але рідкі при температурі тіла і, отже, танути в прямій кишці або вагінальній порожнині та вивільняти активний компонент.

[0083] Лікарські форми для місцевого введення сполуки за цим винаходом включають мазі, порошки, спреї та лікарські форми для інгаляції. Активну сполуку або відповідні сполуки змішували в стерильному стані з фізіологічно прийнятним носієм і будь-якими консервантами, буферами або пропілєнтами, які можуть знадобитися. Офтальмологічні склади, очні мазі, порошки і розчини також розглядаються як такі, що входять в обсяг цього винаходу.

[0084] Сполуки за цим винаходом можуть вводитися пацієнту з дозуванням в межах від близько 0,1 до близько 3000 мг на добу. Зазвичай для звичайної дорослої людини, що має масу тіла близько 70 кг, як правило достатнє дозування в діапазоні від близько 0,01 до близько 100 мг на кілограм маси тіла. Специфічне дозування і діапазон дозування, яке може бути використане, залежать від ряду факторів, включаючи потреби пацієнта, тяжкості стану або лікування захворювання і фармакологічної активності сполуки, що вводиться. Визначення діапазонів доз і оптимальних доз для конкретного пацієнта знаходиться в межах звичайного фахівця в цій галузі техніки.

[0085] Сполуки за цим винаходом можна вводити у вигляді фармацевтично прийнятних солей, сокристалів, естерів, амідів або проліків. Термін "солі" відноситься до неорганічних та органічних солей сполук за цим винаходом. Солі можуть бути отримані *in situ* під час остаточного виділення і очищення сполуки або шляхом окремої взаємодії очищеної сполуки в її формі вільної основи або кислоти з відповідною органічною або неорганічною основою або кислотою, і виділення отриманої таким чином солі. Типові солі включають гідробромід, гідрохлорид, сульфат, бісульфат, нітрат, ацетат, оксалат, пальмітат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтиллат, мезилат, глюкогептонат, лактобїонат і лаурилсульфонатні солі тощо. Солі можуть включати катіони лужних і лужноземельних металів, таких як натрій, літій, калій, кальцій, магній і т.п., а також нетоксичні катіони амонію, четвертинного амонію і аміну, включаючи, але не обмежуючись ними, амоній, тетраметиламоній, тетраетиламоній, метиламін, диметиламін, триметиламін, триетиламін, етиламін тощо. Див., наприклад, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J Pharm Sci, 66: 1-19 (1977).

[0086] Приклади фармацевтично прийнятних естерів сполук за цим винаходом включають C1-C8 алкілефіри. Прийнятні естери також включають C5-C7-циклоалкілові естери, а також арилалкілові естери, такі як бензил. Як правило використовуються C1-C4 алкілові ефіри. Естери сполук за цим винаходом можуть бути отримані відповідно до способів, які добре відомі в цій галузі техніки.

[0087] Приклади фармацевтично прийнятних амідів сполук за цим винаходом включають аміді, отримані з аміаку, первинні C1-C8 алкіламіни і вторинні C1-C8-діалкіламіни. У випадку вторинних амінів, амін може набувати форми 5-6-членної гетероциклоалкільної групи, що містить щонайменше один атом нітрогену. Як правило використовують аміді, отримані з аміаку, первинні C1-C3-алкіламіни та вторинні C1-C2-діалкіламіни. Аміді сполук за цим винаходом можуть бути отримані відповідно до способів, які добре відомі фахівцям в цій галузі техніки.

[0088] Термін "проліки" означає сполуки, які трансформуються *in vivo* з утворенням сполуки за цим винаходом. Трансформація може відбуватися з використанням різних механізмів, таких як гідроліз в крові. Обговорення використання проліків представлено в T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

[0089] Для ілюстрації, якщо сполука за цим винаходом містить функціональну групу карбонової кислоти, проліки можуть містити естер, утворений заміщенням атома гідрогену кислотної групи такою групою, як (C1-C8) алкіл, (C2-C12)алканойлоксиметил, 1-(алканойлокси)етил, що має від 4 до 9 атомів карбону, 1-метил-1-(алканойлокси)етил, що має від 5 до 10 атомів карбону, алкоксикарбонілоксиметил, що має від 3 до 6 атомів карбону, 1-(алкоксикарбонілокси)етил, що має від 4 до 7 атомів карбону, 1-метил-1-

(алкоксикарбонілокси)етил, що має від 5 до 8 атомів карбону, N-(алкоксикарбоніл)амінометил, що має від 3 до 9 атомів карбону, 1-(N-(алкоксикарбоніл)амінометил, що має від 4 до 10 атомів карбону, 3-фталідил, 4-кротонолактоніл, гама-бутиролактон-4-іл, ди-N, N-(C1-C2)алкіламіно(C2-C3)алкіл (такий, як β-диметиламіноетил), карбамоіл-(C1-C2)алкіл, N, N-ди(C1-C2)алкілкарбамоіл-(C1-C2)алкіл та піперидино-, піролідино- або морфоліно(C2-3)алкіл.

[0090] Аналогічно, якщо сполука за цим винаходом містить спиртову функціональну групу, проліки можуть бути утворені шляхом заміщення атома гідрогену спиртової групи такою групою, як (C1-C6) алканойлоксиметил, 1-((C1-C6)) алканойлокси)етил, 1-метил-1-((C1-C6)алканойлокси)етил, (C1-C6)алкоксикарбонілоксиметил, N-(C1-C6) алкоксикарбоніламінометил, сукциноіл, (C1-C6) алканойл, α-аміно (C1-C4)алканойл, арилацил та α-аміноацил або α-аміноацил-α-аміноацил, де кожна α-аміноацильна група незалежно вибрана з L-амінокислот, що зустрічаються в природі, -P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C1-C6) алкіл)₂ або глікозилу (радикал, що утворюється в результаті видалення гідроксильної групи полуацетальної форми карбогідратів).

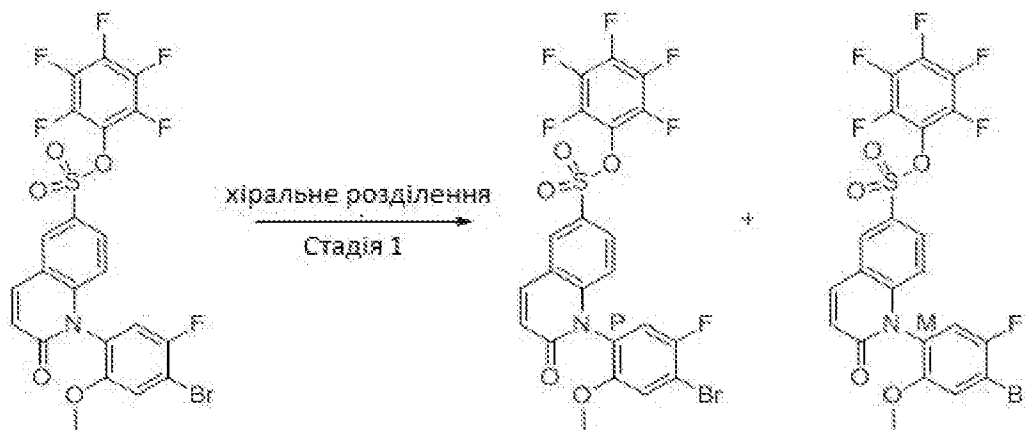
[0091] Крім того, якщо сполука за цим винаходом містить сульфонамідний фрагмент, проліки можуть бути утворені шляхом заміщення сульфонаміда N(H) групою, такою як -CH₂P(O)(O(C1-C6)алкіл)₂ або -CH₂ °C(O)(C1-C6) алкіл.

[0092] Сполуки за цим винаходом також включають таутомерні форми проліків.

[0093] Сполуки за цим винаходом можуть містити асиметричні або хіральні центри і, отже, існують в різних стереоізомерних формах. Передбачається, що всі стереоізомерні форми сполук, а також їх суміші, включаючи рацемічні суміші, є частиною цього винаходу. Крім того, цей винахід розглядає всі геометричні і позиційні ізомери. Наприклад, якщо сполука містить подвійний зв'язок, розглядаються як цис, так і трансформи (позначені як S і E, відповідно), а також суміші.

[0094] Суміш стереоізомерів, таких як діастереомерні суміші, може бути розділена на їх окремі стереохімічні компоненти на основі їх фізико-хімічних відмінностей відомими способами, такими як хроматографія і/або фракційна кристалізація. Енантіомери також можуть бути розділені шляхом перетворення енантіомерної суміші в діастереомерну суміш шляхом взаємодії з відповідною оптично активною сполукою (наприклад, спиртом), відділенням діастереомерів і перетворенням (наприклад, гідролізом) окремих діастереомерів у відповідні чисті енантіомери.

[0095] Сполуки загальної формули (I) можуть також існувати у формі атропоізомерів. Атропоізомери являють собою сполуки з ідентичними структурними формулами, але які мають певну просторову конфігурацію, обумовлену обмеженням обертанням навколо одного зв'язку, через велику стеричну перешкоду по обидві сторони від цього одинарного зв'язку. Атропоізомеризм не залежить від наявності стереогенних елементів, таких як асиметричний вуглець. Терміни "Р атропоізомер" або "М атропоізомер" використовують в цьому документі для того, щоб мати можливість чітко позначати два атропоізомера однієї і тієї ж пари. Наприклад, наступна сполука інтермедіата В1, стадія 1, що має структуру нижче, може бути розділена на пару атропоізомерів Р і М на хіральній колонці:

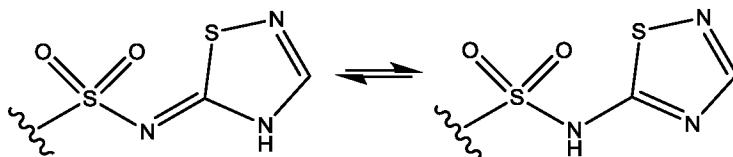


[0096] Сполуки за цим винаходом можуть існувати в несольватованих, а також сольватованих формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода (гідрат), етанол тощо. Цей винахід розглядає і охоплює як сольватовані, так і несольватовані форми.

[0097] Також можливо, що сполуки за цим винаходом можуть існувати в різних таутомерних

формах. Розглядаються всі таутимери сполук за цим винаходом. Наприклад, всі таутимерні форми тетразольної частини включені в цей винахід. Також, наприклад, всі кетоснольні або іміненамінові форми сполук включені в цей винахід. Інші приклади таутимерії полягають у наступному:

5



[0098] Фахівці в цій галузі техніки розуміють, що назви і структури сполук, що містяться у цьому документі, можуть бути засновані на конкретному таутимері сполуки. Хоча можна використовувати назву або структуру тільки для конкретного таутимеру, передбачається, що всі таутимери охоплюються цим винаходом, якщо не вказано інше.

10

[0099] Також передбачається, що цей винахід охоплює сполуки, які синтезуються *in vitro* з використанням лабораторних методів, які добре відомі в галузі синтетичної хімії; або синтезують з використанням способів *in vivo*, таких як метаболізм, ферментація, травлення тощо. Також передбачається, що сполуки за цим винаходом можуть бути синтезовані з використанням комбінації методів *in vitro* і *in vivo*.

15

[00100] Цей винахід також включає ізотопно-мічені сполуки, які ідентичні зазначеним у цьому документі, але для того факту, що один або більше атомів замінені атомом, що має атомну масу або масове число, відмінне від атомної маси або масового числа, яке як правило зустрічається в природі. Приклади ізотопів, які можуть бути включені в сполуки за цим винаходом, включають ізотопи гідрогену, карбону, нітрогену, кисню, фосфору, фтору і хлору, такі як 2H , 3H , 13C , 14C , 15N , 16O , 17O , 31P , 32P , 35S , 18F та 36Cl . В іншому аспекті сполуки за цим винаходом містять один або більше атомів дейтерію (2H) замість одного або більше атомів гідрогену.

20

[00101] Сполуки за цим винаходом, які містять вищезгадані ізотопи і/або інші ізотопи інших атомів, входять в обсяг цього винаходу. Певні ізотопно-мічені сполуки за цим винаходом, наприклад ті, в які включені радіоактивні ізотопи, такі як 3H та 14C , корисні в аналізах розподілу лікарського засобу і/або субстрату. Мічені тритієм, тобто 3H і карбоном-14, тобто 14C , ізотопи особливо бажані внаслідок легкості їх отримання і виявлення. Крім того, заміщений важчими ізотопами, такими як дейтерій, тобто 2H , може давати певні терапевтичні переваги, що виникають в результаті більшої метаболічної стабільності, наприклад, збільшення періоду напіввиведення *in vivo* або зниження дозування і, отже, може бути кращим в деяких випадках. Ізотопно мічені сполуки за цим винаходом як правило можуть бути отримані шляхом заміни легко доступного ізотопно міченого реагенту на неізотопно мічений реагент.

25

[00102] Сполуки за цим винаходом можуть існувати в різних твердих станах, включаючи кристалічний стан і у аморфному стані. Різні кристалічні стани, які також називаються поліморфами, і аморфні стани цих сполук розглядаються як частина цього винаходу.

30

[00103] Всі патенти та інші публікації, наведені в цьому документі, повністю включені в цей опис за допомогою посилання.

35

[00104] Приклади, наведені нижче, ілюструють конкретні варіанти реалізації цього винаходу.

40

Дані приклади повинні бути репрезентативними і не призначені для обмеження сфери застосування формули винаходу будь-яким способом.

[00105] Слід зазначити, що коли по відношенню до рідини використовується відсоток (%), він являє собою об'ємний відсоток по відношенню до розчину. При використанні по відношенню до твердої речовини, це відсоток по відношенню до твердої композиції. Матеріали, отримані від комерційних постачальників, зазвичай використовували без додаткового очищення. Реакції, пов'язані з чутливими до повітря або вологочутливими реагентами, зазвичай проводилися в атмосфері азоту або аргону. Вимірювання чистоти проводили з використанням високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з УФ-детектуванням при 254 нм і 215 нм (система А: Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 4.6 × 150 мм, 5 мкм, від 5 до 100 % CH_3CN в H_2O з 0,1 % ТФК протягом 15 хв при 1,5 мл/хв; Система В: Zorbax SB-C8, 4,6 × 75 мм, від 10 до 90 % CH_3CN в H_2O з 0,1 % мурашиної кислотою протягом 12 хв при 1,0 мл/хв) (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). Хроматографію на силікагелі зазвичай проводили на попередньо упакованих колонках з силікагелем (Biotage, Uppsala, Sweden або Teledyne-Isco, Lincoln, NE). Спектри 1H -ЯМР реєстрували на спектрометрі Bruker AV-400 (400 МГц) (Bruker Corporation, Madison, WI) або спектрометрі Varian (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) 400 МГц при температурі

50

55

навколишнього середовища. Хімічні зсуви всіх спостережуваних протонів вказуються як мільйонні частки (м.ч.) по відношенню до тетраметилсилану (TMS) або інших внутрішніх стандартів у відповідному розчиннику. Дані представлені наступним способом: хімічний зсув, мультиплетність (с = синглет, д = дублет, т = триплет, кв = квартет, уш. = уширений, м = мультиплет), константи розщеплення і кількість протонів. Мас-спектральні (МС) дані низького розділення були отримані на PX/MC Agilent 1100 Series (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) з УФ-детектуванням при 254 нм і 215 нм і режимі з низьким резонансним електророзпиленням (EPI).

Синтетичні приклади

10 [00106] Наступний список скорочень, що використовуються або зазвичай використовуються у всьому описі, представлений далі і допомагає в розумінні винаходу:

ACN, MeCN ацетонітрил

Водн. водний

Ar аргон (газ)

15 BOP бензотриазол-1-іл-окси-гексафлуорофосфат

BuLi бутиллітій

Cs₂CO₃ цезій карбонат

CHCl₃ хлороформ

CH₂Cl₂, ДХМ дихлорометан, метиленхлорид

20 Cu(I)I купрум(I) йодид

ДЦК дициклогексилкарбодіїмід

DIC 1,3-діізопропілкарбодіїмід

ДІЕА, ДІПЕА діізопропілетиламін

ДМЕ диметоксиетан

25 ДМФА диметилформамід

DMAP 4-диметиламінопіридин

ДМС диметилсульфід

ДМСО диметилсульфоксид

EDC, EDCI 1- (3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмід

30 Et₂O діетиловий етер

EtOAc етилацетат

ФБС фетальна бичача сироватка

Г грам

год. година

35 H₂ водень

H₂O вода

HCl соляна кислота

HOAc оцтова кислота

ВЕРХ Рідинна хроматографія високого тиску, високоефективна рідинна хроматографія

40 ІПС, ІрОН ізопропіловий спирт

K₂CO₃ калій карбонат

KI калій йодид

LG відхідна група

ЛДА літій діізопропіламід

45 LiOH літій гідроксид

MgSO₄ магній сульфат

МС або m/z мас-спектр

MeOH метанол

N₂ азот

50 NaCNBH₃ натрій ціаноборгідрид

Na₂CO₃ натрій карбонат

NaHCO₃ натрій гідрокарбонат

NaH натрій гідрид

NaI натрій йодид

55 NaBH₄ натрій боргідрид

NaOH натрій гідроксид

Na₂SO₄ натрій сульфат

NH₄Cl амоній хлорид

NH₄OH амоній гідроксид

60 P(t-bu)₃ три(трет-бутил)фосфін

PBS забуферений фосфатом фізіологічний розчин

Pd/C паладій на вугіллі

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ паладій(0) тетракістрифенілфосфін

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ паладій (1,1-бісдифенілфосфінофероцен)(II) хлорид

5 $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ паладій диціанофеніл дихлорид

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ паладій ацетат

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ трис(дибензиліденацетон)дипалладій

К.т. кімнатна температура

Кр.к. круглодонна колба

10 ТШХ тонкошарова хроматографія

TEA, Et_3N триетиламін

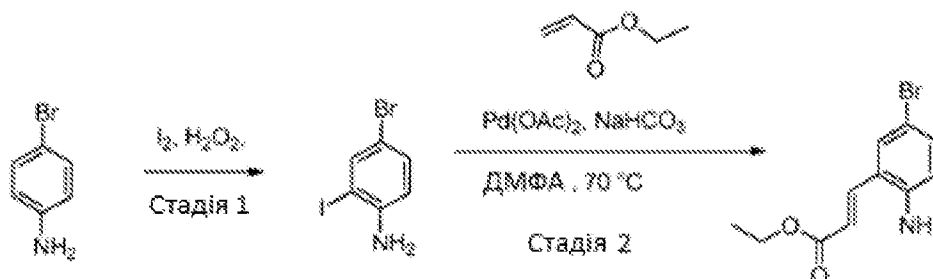
ТФК трифлуороцтова кислота

ТГФ тетрагідрофуран

15 [00107] Наступні методики отримання сполук формули (I) і проміжних сполук приведені для того, щоб дати можливість фахівцям в даній області техніки чіткіше розуміти і практикувати даний Винахід. Вони не повинні розглядатися як обмежуючі обсяг винаходу, а лише як ілюстративні і репрезентативні.

[00108] Інтермедіат A1: РАЦЕМАТ ПЕРФЛУОРОФЕНІЛ-1-(4-БРОМО-5-ФЛУОРО-2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-6-СУЛЬФОНАТ

20



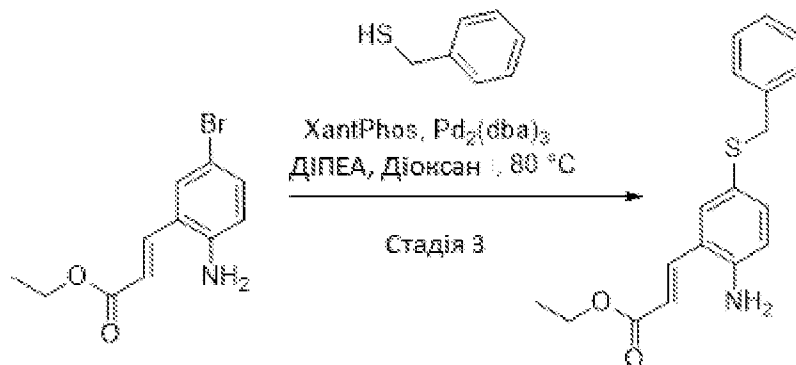
Стадія 1: 4-бromo-2-йодоанілін

25 [00109] До розчину 4-бромоаніліну (500 г, 2,90 моль, 2,0 екв., Saibain Chem) в циклогексані (2,5 л) додавали йод (368 г, 1,45 моль, 1,0 екв., Qualigens) і суміш нагрівали при 50° С. Через 30 хв реакційна суміш ставала гомогенною. До реакційної суміші додавали 30 %-ний водний розчин пероксиду водню (250 мл, Spectrochem). Реакційну суміш нагрівали протягом 4 год. при 50 °С. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (5,0 л) і промивали водним розчином сульфату натрію (2,5 кг в 4,0 л). Органічний шар промивали водою (3,0 л) і насиченим водним розчином хлориду натрію (3,0 л), сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного матеріалу, який очищали хроматографією (силікагель, розмір пор 60-120, елювання 0-20 % етилацетату в суміші гексанів), отримуючи 4-бromo-2-йодоанілін (650 г, 75,0 %) у вигляді білої твердої речовини. Система розчинників ТШХ: 100 % суміш гексанів. Rf продукту: 0,6. МС (EPI, позитивний іон) m/z: 297,0 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,72 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,62 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,09 (с, 2H).

Стадія 2: Етил(Е)-3-(2-аміно-5-бромофеніл)акрилат

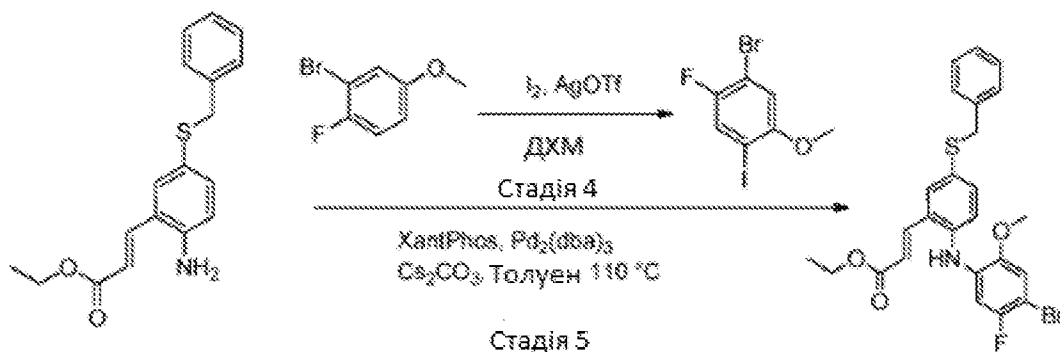
40 [00110] До розчину 4-бромо-2-йодоаніліну (750 г, 2,51 моль, 1,0 екв.) в ДМФ (5,0 л) додавали етилакрилат (277 г, 2,76 моль, 1,1 екв., Avra) і натрій гідрокарбонат (680 г, 6,29 моль, 2,5 екв.). Реакційну суміш дегазували азотом протягом 20 хв з подальшим додаванням паладій ацетату (28,8 г, 128,27 ммоль, 0,05 екв., Hindustan Platinum). Реакційну суміш нагрівали при 70 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрували через CELITE®, а шар CELITE® промивали етилацетатом (2 × 500 мл). Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного залишку, який очищали хроматографією (силікагель, розмір пор 60-120, елювання 0-20 % етилацетату в суміші гексанів) з отриманням етил(Е)-3-(2-аміно-5-бромофеніл)акрилату (620 г, 77,0 %) у вигляді жовтої твердої речовини. Система розчинників ТШХ: 20 % етилацетату в суміші гексанів. Rf продукту: 0,4. МС (EPI, позитивний іон) m/z: 270,2 (M + 1). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,75 (д, J=16,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=9, 1, 2,4 Гц, 1H), 6,66 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,43 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 4,20 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3H).

50



Стадія 3: ЕТИЛ(Е)-3-(2-аміно-5-(бензилтіо)феніл)акрилат

[00111] До розчину етил(Е)-3-(2-аміно-5-бромфеніл)акрилату (620 г, 2,29 моль, 1,0 екв.) у 1,4-діоксані (4,0 л) додавали ДІПЕА (1,26 л, 8,88 моль, 3,9 екв., GLR) і дегазували азотом протягом 20 хвилин. До реакційної суміші додавали XantPhos (92,9 г, 106 ммоль, 0,05 екв., GLR) і трис(добензиліденацетон)дипалладій (84 г, 91,0 ммоль, 0,04 екв., Hindustan Platinum). Суміш продували азотом і нагрівали до 80° С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали бензилмеркаптан (455,5 г, 3,67 моль, 1,6 екв., Alfa Aesar) і реакційну суміш нагрівали при 80 °С ще 4 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли етилацетатом (4,0 л). Суміш фільтрували через CELITE®, а шар CELITE® промивали етилацетатом (2 × 1,0 л). Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного матеріалу, який очищали хроматографією (силікагель, розмір пор 60-120, елювання 0-40 % етилацетат в петролейном ефірі) з отриманням етил-(Е)-3-(2-аміно-5-(бензилтіо)феніл)акрилату (520 г, 72,0 %) у вигляді жовтої твердої речовини. Система розчинників ТШХ: 30 % етилацетату в суміші гексанів. Rf продукту: 0,4. МС (EPI, позитивний іон) m/z: 314,1 (M + 1). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,79 (д, J=16,1 Гц, 1H), 7,37 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 5H) 7,10 (дд, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,61 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,32 (д, J=15,2 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 4,20 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,01 (с, 2H), 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3H).



Стадія 4: 1-Бром-2-флуоро-4-йодо-5-метоксибензен

[00112] До розчину 2-бром-1-флуоро-4-метоксибензену (500,0 г, 2,44 моль, 1,0 екв.) в ДХМ (5,0 л) додавали аргентум трифлуорометансульфонат (686,0 г, 2,68 моль, 1,1 екв., Angene) і реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. До реакційної суміші додавали йод (678,0 г, 2,68 моль, 1,1 екв.) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш розбавляли ДХМ (3,0 л) і фільтрували через CELITE®. Шар CELITE® промивали ДХМ (2 × 1,0 л) і фільтрат промивали 20 % -ним водним розчином натрій тіосульфату (3,0 л) і насиченим водним розчином натрій бікарбонату (3,0 л). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений матеріал, який очищали хроматографією (силікагель, розмір пор 60-120, елювання 0-5 % етилацетату в петролейном ефірі), отримуючи 1-бром-2-флуоро-4-йодо-5-метоксибензен (720 г, 87 %) у вигляді сірої твердої речовини. Система розчинників ТШХ: 100 % суміш гексанів. Rf продукту:

0,6. МС (ЕІ, позитивний іон) m/z : 331,0 ($M+1$). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,55 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,89 (с, 3H).

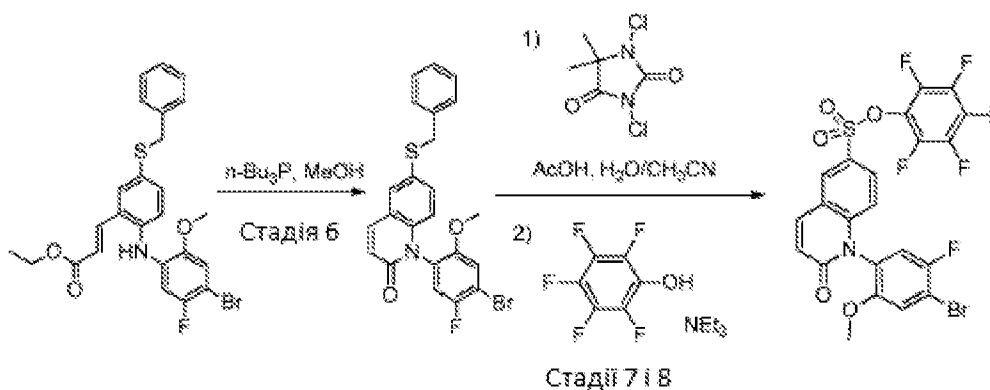
Стадія 5:

ЕТИЛ(Е)-3-(5-(бензилтіо)-2-((4-бромо-5-флуоро-2-

метоксифеніл)аміно)феніл)акрилат

5 [00113] До розчину етил(Е)-3-(2-аміно-5-(бензилтіо)феніл)акрилату (300 г, 958,1 ммоль, 1,0 екв.) і 1-бромо-2-флуоро-4-йодо-5-метоксибензену (348,0 г, 1051,6 ммоль, 1,1 екв.) в толуені (2,5 л) додавали Cs_2CO_3 (468 г, 1436,3 ммоль, 1,5 екв., Spectrochem) і суміш дегазували азотом протягом 20 хвилин. У реакційну суміш додавали $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (35 г, 38,2 ммоль, 0,04 екв., Hindustan Platinum) і XantPhos (44,6 г, 76,4 ммоль, 0,08 екв., GLR) і суміш нагрівали при 110°C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли дихлорометаном (2,0 л) і фільтрували через CELITE®. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений матеріал, який очищали перемішуванням в 5 % етилацетаті в суміші гексанів (3,0 л) протягом 30 хв і фільтрували з одержанням етил-(Е)-3-(5-(бензилтіо)-2-((4-бромо-5-флуоро-2-метоксифеніл)аміно)феніл)акрилату (350 г, 71 %), у вигляді жовтої твердої речовини. Система розчинників ТШХ: 30 % етилацетату в суміші гексанів. R_f продукту: 0,5. МС (ЕІ, позитивний іон) m/z : 516,2 ($M+1$). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,73-7,61 (м, 3H), 7,34-7,15 (м, 6H), 7,02 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 6,60 (д, $J=21,2$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 4,26 (с, 2H), 4,16-4,09 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 1,22 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). Примітка: Протон NH не спостерігається.

20



Стадія 6: 6-(бензилтіо)-1-(4-бромо-5-флуоро-2-метоксифеніл)хінолін-2(1H)-он

25 [00114] До розчину етил(Е)-3-(5-(бензилтіо)-2-((4-бромо-5-флуоро-2-метоксифеніл)аміно)феніл)акрилату (250,0 г, 484,0 ммоль, 1,0 екв.) в метанолі (2,5 л) додавали три(н-бутил)фосфін (50 % розчин в етилацетаті, 48,9 мл, 96,8 ммоль, 0,2 екв., Spectrochem) і реакційну суміш нагрівали при 70°C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного матеріалу, який очищали при перемішуванні в 5 % -ному етилацетаті в суміші гексанів (1,0 мл) і фільтрували з одержанням 6-(бензилтіо)-1-(4-бромо-5-флуоро-2-метоксифеніл)хінолін-2 (1H)-ону (201,0 г, 88 %) у вигляді білої твердої речовини. Система розчинників ТШХ: 30 % етилацетату в суміші гексанів. R_f продукту: 0,3. МС (ЕІ, позитивний іон) m/z : 470,0 ($M+1$). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,92 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,40-7,22 (м, 6H), 6,68 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,56 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,69 (с, 3H).

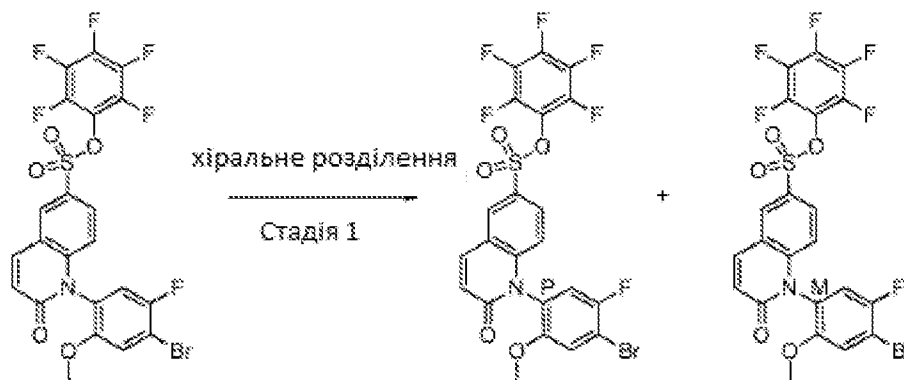
35 Стадії 7 і 8: Перфлуорофеніл-1-(4-бромо-5-флуоро-2-метоксифеніл) -2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонат

40 [00115] До розчину 6-(бензилтіо)-1-(4-бромо-5-флуоро-2-метоксифеніл)хінолін-2(1H)-ону (250,0 г, 531,5 ммоль, 1,0 екв.) в ацетонітрилі (2,5 л) додали оцтову кислоту (200 мл) і воду (130 мл). Отриману суміш охолоджували до 0°C і додавали частинами протягом 20 хвилин 1,3-дихлоро-5,5-диметилімідазолідин-2,4-діон (188,5 г, 956,7 ммоль, 1,8 екв., Aldrich), підтримуючи внутрішню температуру нижче 5°C . Отриману суспензію перемішували при $0-5^\circ\text{C}$ в атмосфері азоту протягом 45 хв. Потім протягом 5 хв додавали розчин пентафлуорофенолу (127,2 г, 690,95 ммоль, 1,3 екв., Apollo) в ацетонітрилі (200 мл), потім NEt_3 (307,7 мл, 2,12 моль, 4,0 екв.) протягом 20 хв, підтримуючи внутрішню температуру нижче 5°C . Суміш продовжували перемішувати при $0-5^\circ\text{C}$ протягом 30 хв. Додавали воду (4,0 л) і екстрагували етилацетатом (2

45

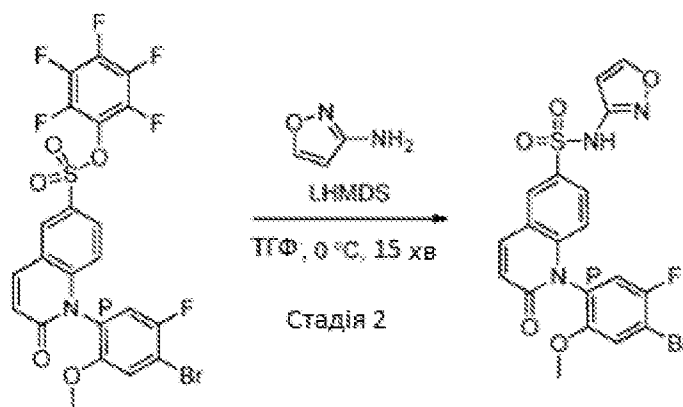
× 2,0 л). Органічний шар промивали насиченим водним розчином натрій хлориду (1,0 л), сушили над натрій сульфатом, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, одержуючи неочищений продукт, який очищали при перемішуванні з сумішшю ізопропіловий спирт: гексан (1: 1, 1,0 л) і фільтрували з одержанням рацемічного перфлуорофеніл-1-(4-бромо-5-флуоро-2-метоксифеніл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонату (190 г, 60 %) у вигляді білої твердої речовини. Система розчинників ТШХ: 30 % етилацетату в петролейном ефірі, Rf продукту: 0,4. МС (ЕІ, позитивний іон) m/z: 594,2 (M + 1). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,60 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,26 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=2,2, 9,1 Гц, 1H) 7,70 (т, J=8,6 Гц, 2H), 6,95-6,88 (м, 2H), 3,72 (с, 3H).

ІНТЕРМЕДІАТ В1: (P)-1-(4-БРОМО-5-ФЛУОРО-2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-N-(ІЗОКСАЗОЛ-3-ІЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-6-СУЛЬФОНАМІД



СТАДІЯ 1: (P)-ПЕРФЛУОРОФЕНІЛ-1-(4-БРОМО-5-ФЛУОРО-2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-6-СУЛЬФОНАТ

[00116] Рацемічний перфлуорофеніл-1-(4-бромо-5-флуоро-2-метоксифеніл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонат (див. інтермедіат А1 вище, 76,90 г) розділяли на колонці Chiralcel OJ (40 % MeOH / 60 % CO₂) з отриманням (P)-флуорофеніл-1-(4-бромо-5-флуоро-2-метоксифеніл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонату і (M)-перфлуорофеніл-1-(4-бромо-5-флуоро-2-метоксифеніл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонату у вигляді блідо-жовтих твердих речовин. Дані для піку 1: m/z (ЕІ) 594,0 (M + H)⁺. Дані для піку 2: m/z (ЕІ) 594,0 (M + H)⁺.

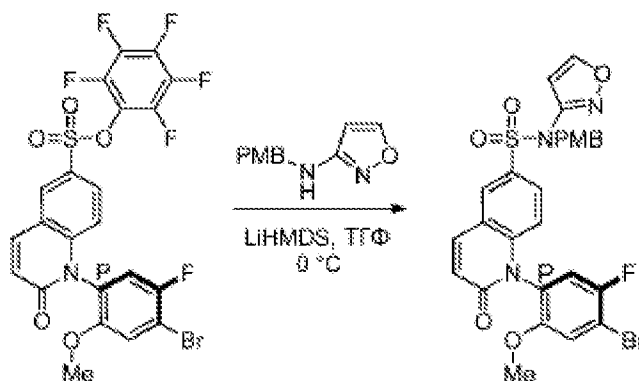


СТАДІЯ 2: (P)-1-(4-БРОМО-5-ФЛУОРО-2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-N-(ІЗОКСАЗОЛ-3-ІЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-6-СУЛЬФОНАМІД

[00117] Розчин (P)-перфлуорофеніл-1-(4-бромо-5-флуоро-2-метоксифеніл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонату (6,00 г, 10,10 ммоль) і 3-аміноізоксазолу (0,821 мл, 11,11 ммоль) в круглодонній колбі ємністю 250 мл в ТГФ (200 мл) охолоджували до 0 °С і додавали по краплях літій-біс(триметилсиліл)амід, 1,0 М розчин в ТГФ (21,20 мл, 21,20 ммоль). Після перемішування жовтого розчину при 0 °С протягом 15 хв його гасили при 0 °С 1Н. HCl і тричі екстрагували

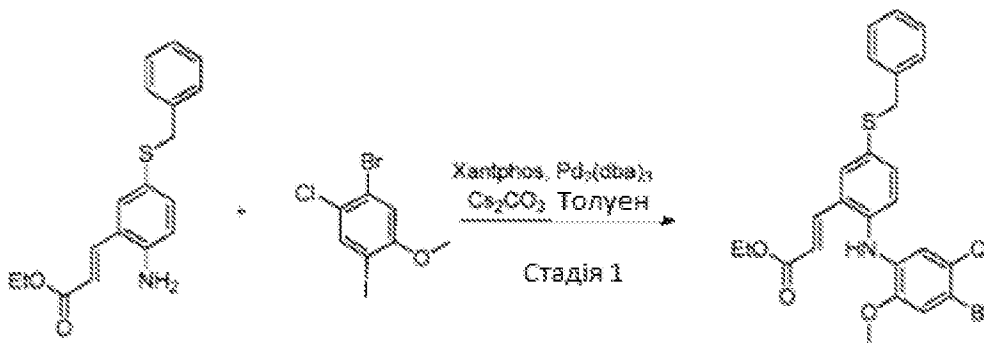
EtOAc. Органічні екстракти об'єднували, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували з отриманням світло-коричневого залишку. Додавали Et_2O і суспензію перемішували і обробляли ультразвуком. Фільтрування приводило до сірої твердої речовини, яку двічі промивали Et_2O і сушили в вакуумі, отримуючи 3,88 г продукту у вигляді сірої твердої речовини. Фільтрат концентрували у вакуумі і очищали хроматографією (12 г силікагелю, від 35 до 100 % EtOAc градієнт в гептані) з отриманням додатково 1,36 г продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. В цілому отримували 5,24 г (P)-1-(4-бромо-5-флуоро-2-метоксифеніл)-N-(ізоксазол-3-іл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід. m/z (EPI) 494,1 (M + H) +.

ІНТЕРМЕДІАТ С1: (P)-1-(4-БРОМО-5-ФЛУОРО-2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-N-(ІЗОКСАЗОЛ-3-ІЛ)-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-6-СУЛЬФОНАМІД

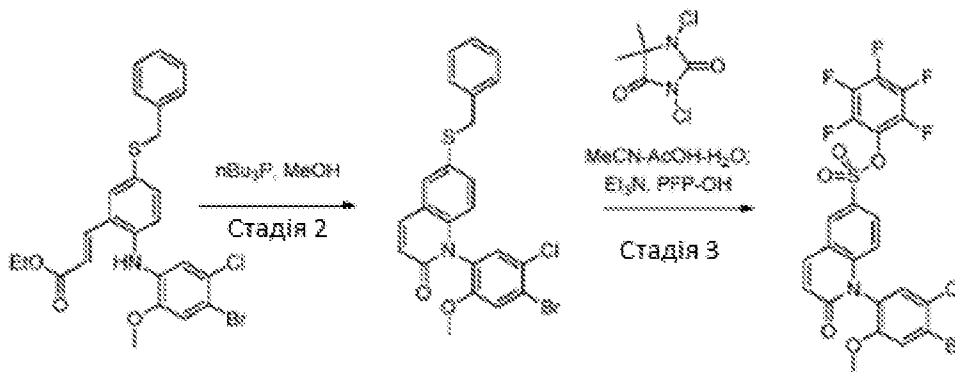


[00118] У 250-мл круглодонну колбу завантажували (P)-перфлуорофеніл-1-(4-бромо-5-флуоро-2-метоксифеніл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонат (див. Стадію 1 Проміжна сполука В1 вище, 11,34 г, 19,08 ммоль) і N-(4-метоксибензил)ізоксазол-3-амін (4,09 г, 20,04 ммоль), потім продували азотом. Додавали тетрагідрофуран (191 мл) і отриманий коричневий розчин охолоджували до 0 °C. Додавали розчин літій біс(триметилсиліл)аміду в ТГФ (1,0 М, 21,0 мл, 21,0 ммоль) по краплям через шприць до реакційної суміші, що перемішується протягом 10 хв. Через 15 хв вводили 1,0 н. HCl (100 мл) і отриману реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Суміш розбавляли EtOAc (100 мл) і шари розділяли і водний шар додатково екстрагували EtOAc (2 × 100 мл). Об'єднані органічні шари потім промивали насиченим водним розчином натрій хлориду (100 мл), сушили над безводним натрій сульфатом, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок потім очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (100 г колонки Biotage, елюєнт: градієнт, від 0 до 100 % EtOAc в гептані з 10 % CH_2Cl_2 як добавки) з отриманням (P)-1-(4-бромо-5-флуоро-2-метоксифеніл)-N-(ізоксазол-3-іл)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід (9,54 г, 15,53 ммоль, вихід 81 %) у вигляді білої аморфної твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,82 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,38 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 6,91-6,78 (м, 4H), 6,74 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 3,73-3,69 (м, 6H), 3,32 (с, 1H). m/z (EPI) 615,1 (M + H) +.

Інтермедіат D1: (P)-1-(4-бромо-5-хлоро-2-метоксифеніл)-N-(ізоксазол-3-іл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід



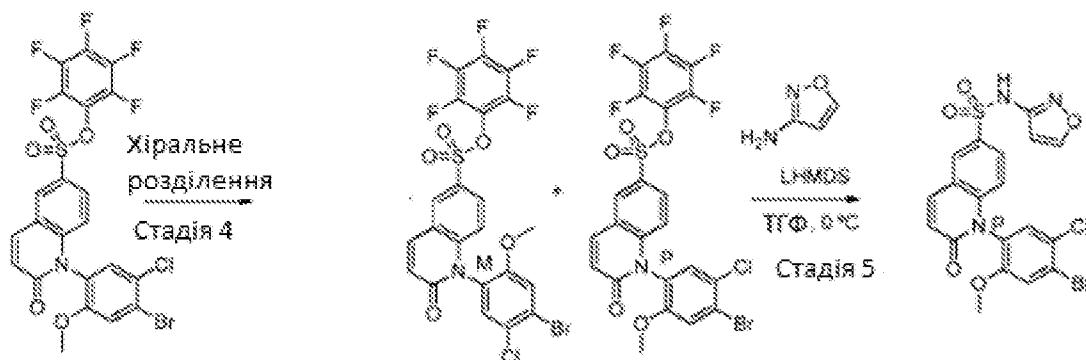
Стадія 1: Етил(Е)-3-(5-(бензилтіо)-2-((4-бromo-5-хлоро-2-метоксифеніл)аміно)феніл)акрилат [00119] До розчину етил(Е)-3-(2-аміно-5-(бензилтіо)феніл)акрилату (175 г, 555,0 ммоль, 1,0 екв.) і 1-бromo-2-хлоро-4-йодо-5-метоксибензену (231,3 г, 666,2 ммоль, 1,1 екв.) в толуені (1,5 л) додавали цезій карбонат (357,5 г, 1100 ммоль, 2,0 екв.) і суміш дегазували азотом протягом 20 хвилин. До реакційної суміші додавали Pd2(dba)3 (12,5 г, 13,0 ммоль, 0,025 екв.) і хантphos (15,8 г, 27,2 ммоль, 0,05 екв.) і суміш нагрівали при 110 °C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли дихлорметаном (1,0 л) і фільтрували через Celite. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного матеріалу, який очищали при перемішуванні з 5 %-ним етилацетатом в гексані (1,5 л) протягом 30 хв і фільтрували, одержуючи етил(Е)-3-(5-(бензилтіо)-2-((4-бromo-5-хлоро-2-метоксифеніл)аміно)феніл)акрилат (290 г, 85 %) у вигляді жовтої твердої речовини. m/z (EPI) 532,2 (M + H)+.



Стадія 2: 6-(бензилтіо)-1-(4-бromo-5-хлоро-2-метоксифеніл)хінолін-2(1H)-он [00120] До розчину етил(Е)-3-(5-(бензилтіо)-2-((4-бromo-5-хлоро-2-метоксифеніл)аміно)феніл)акрилату (300,0 г, 563,0 ммоль, 1,0 екв.) в метанолі (3,0 л) додавали три(н-бутил)фосфін (50 % розчин в етилацетаті, 56,2 мл, 1126 ммоль, 0,2 екв.) і реакційну суміш нагрівали при 70 °C протягом 5 годин. Реакційної суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували при зниженому тиску і отримували неочищений матеріал, який очищали при перемішуванні з 5 %-ним етилацетатом в гексані (1,0 мл) і фільтрували з одержанням 6-(бензилтіо)-1-(4-бromo-5-хлоро-2-метоксифеніл)хінолін-2(1H) -ону (210,0 г, 76,6 %) у вигляді сірої твердої речовини. m/z (EPI) 486,0 (M + H)+.

Стадія 3: Перфлуорофеніл-1-(4-бromo-5-хлоро-2-метоксифеніл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонат

[00121] До розчину 6-(бензилтіо)-1-(4-бromo-5-хлоро-2-метоксифеніл) хінолін-2(1H)-ону (400,0 г, 824,9 ммоль, 1,0 екв.) в ацетонітрилі (2,5 л) і ТГФ (2,5 л) додавали оцтову кислоту (1,0 л) і воду (700 мл). Отриману суміш охолоджували до 0 °C і додавали частинами протягом 30хв 1,3-дихлоро-5,5-диметилімідазолідин-2,4-діон (292 г, 1484,8 ммоль, 1,8 екв.). Підтримуючи внутрішню температуру нижче 5 °C. Отриману суспензію перемішували при 0 °C в атмосфері азоту протягом 45 хв. Потім протягом 5 хв додавали розчин пентафлуорофенолу (197,4 г, 1072,3 ммоль, 1,3 екв.) в ацетонітрилі (500 мл), а потім триетиламін (477 мл, 3299 ммоль, 4,0 екв.) Протягом 30 хв, підтримуючи внутрішню температуру нижче 5 °C, суміш продовжували перемішувати при 0 °C протягом 50 хв. Додавали воду (4,0 л) і екстрагували етилацетатом (3 × 2,0 л). Органічний шар промивали насиченим водним розчином натрій хлориду (2,0 л), сушили над натрій сульфатом, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали при перемішуванні з ізопропіловим спиртом:гексаном (1:1, 2,0 л) і фільтрували з одержанням перфлуорофеніл-1-(4-бromo-5-хлоро-2-метоксифеніл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонату (360 г, 72 %) у вигляді білої твердої речовини. m/z (EPI) 610,6 (M + H) +.



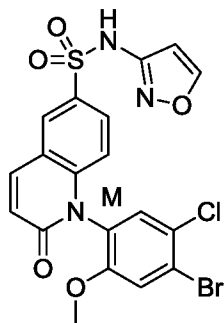
СТАДІЯ 4: (P) - ПЕРФЛУОРОФЕНІЛ-1-(4-БРОМО-5-ХЛОРО-2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-6-СУЛЬФОНАТ І (M) - ПЕРФЛУОРОФЕНІЛ-1-(4-БРОМО-5-ХЛОРО-2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-6-СУЛЬФОНАТ

[00122] Перфлуорофеніл-1-(4-бромо-5-хлоро-2-метоксифеніл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонат (156 г, 255 ммоль) очищали за допомогою хіральної СКФ хроматографії ((S, S) Wheelk-O, 45 % ізопропанолу) з отриманням (P)-перфлуорофеніл-1-(4-бромо-5-хлоро-2-метоксифеніл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонату (72,66 г, вихід 93 %) і (M)-перфлуорофеніл-1-(4-бромо-5-хлоро-2-метоксифеніл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонату (76,13 г, вихід 98 %) у вигляді білої твердої речовини. m/z (EPI) 610,6 (M + H)+.

Стадія 5: (P) -1-(4-бромо-5-хлоро-2-метоксифеніл)-N-(ізоксазол-3-іл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід

[00123] У 100 мл круглодонную колбу додавали (P)-флуорофеніл-1-(4-бромо-5-хлоро-2-метоксифеніл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонат (2,56 г, 4,19 ммоль). Колбу продували азотом, і потім додавали ТГФ (41,9 мл) і ізоксазол-3-амін (0,423 г, 5,03 ммоль) в атмосфері азоту. Суміш охолоджували до 0 °C протягом 10 хв, потім додавали по краплях протягом 5 хв LHMDS 1,0 М в ТГФ (8,80 мл, 8,80 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом двох годин. Потім при пониженій темпреатурі додавали 1 н. HCl (50 мл) і EtOAc (50 мл). Шари розділяли і органічний шар знову промивали 1 н. HCl. Об'єднували водні шари і екстрагували EtOAc (2 × 50 мл). Всі об'єднані органічні фази сушили натрій сульфатом, фільтрували і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (40-100 % EtOAc/гептан) з отриманням (P)-1-(4-бромо-5-хлоро-2-метоксифеніл)-N-(ізоксазол-3-іл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамиду (2,03 г, 3,97 ммоль, вихід 95 %) у вигляді сірої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 11,66 (шир. С, 1H), 8,69 (д, J=1,47 Гц, 1H), 8,35 (д, J=2,15 Гц, 1H), 8,22 (д, J=9,59 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,95, 2,20 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,70-7,74 (м, 1H), 6,85 (д, J=8,90 Гц, 1H), 6,79 (д, J=9,59 Гц, 1H), 6,42 (д, J=1,76 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H). m/z (EPI) 511,0 (M + H)+.

ІНТЕРМЕДІАТ E1: (M)-1-(4-БРОМО-5-ХЛОРО-2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-N-(ІЗОКСАЗОЛ-3-ІЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-6-СУЛЬФОНАМІД

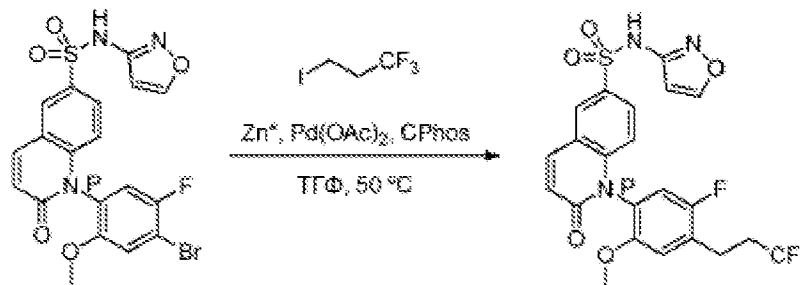


[00124] Зазначену в заголовку сполуку отримували за способом описаним для отримання інтермедіату D1, за винятком того, що використовували (M)-перфлуорофеніл-1-(4-бромо-5-хлоро-2-метоксифеніл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонату замість (P)-перфлуорофеніл-1-(4-бромо-5-хлоро-2-метоксифеніл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонату з отриманням (M)-1-(4-бромо-5-хлоро-2-метоксифеніл)-N-(ізоксазол-3-іл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамиду у вигляді сірої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ; = 11,66 (шир. С, 1H), 8,69 (д,

J=1,47 Гц, 1H), 8,35 (д, J=2,15 Гц, 1H) 8,22 (д, J=9,59 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,95, 2,20 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,70-7,74 (м, 1H), 6,85 (д, 8,90 Гц, 1H), 6,79 (д, J=9,59 Гц, 1H), 6,42 (д, J=1,76 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H). m/z (EPI) 511,0 (M + H) +.

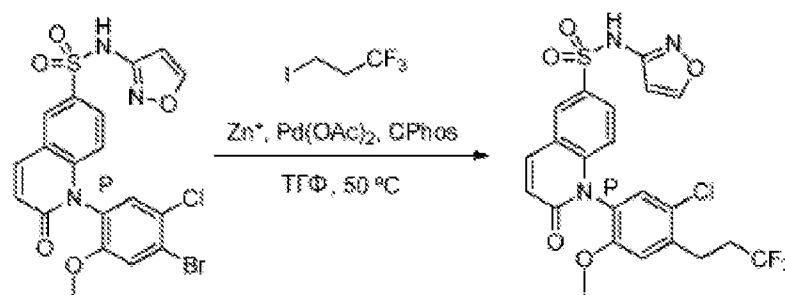
Приклади

- 5 [00125] ПРИКЛАД 1: (P)-1-(5-ФЛУОРО-2-МЕТОКСИ-4-(3,3,3-ТРИФЛУОРОПРОПІЛ) ФЕНІЛ-N-(ІЗОКСАЗОЛ-3-ІЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-6 СУЛЬФОНАМІД



- 10 [00126] У віалу поміщали активований цинк (цинк Ріке) (4,38 мл, 3,35 ммоль) і охолоджували до 0 °С. 1,1,1-трифлуоро-3-йодопропан (0,268 мл, 2,233 ммоль) повільно додавали по краплях і реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом однієї години. Потім додавали паладій(II) ацетат (2,73 мг, 0,012 ммоль), 2'- (дициклогексилфосфіно)-N2, N2, N6, N6-тетраметил- [1,1'-біфеніл]-2,6-діамін (CPhos) (10,60 мг, 0,024 ммоль) і 1- (4-бромо-5-флуоро-2-метоксифеніл-N-(ізоксазол-3-іл) -2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід (див. вище інтермедіат В1, 0,100 г, 0,202 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом двох годин при 50 °С. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і двічі промивали 1 н. розчином HCl. Органічний шар промивали насиченим водним розчином натрій хлориду, сушили натрій сульфатом, фільтрували і концентрували. Матеріал очищали хроматографією (RediSep Gold 40 г, градієнтне елюювання 0-100 % EtOAc:гептан) з отриманням (P)-1-(5-флуоро-2-метокси-4-(3,3,3-трифлуоропропіл)феніл-N-(ізоксазол-3-іл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід (0,067 г, 0,131 ммоль, вихід 64,8 %) у вигляді білої твердої речовини. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 2,64-2,78 (м, 2H), 2,87-3,03 (м, 2H), 3,66 (с, 3H), 6,44 (д, J=1,81 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=15,32, 9,30 Гц, 2H) 7,30-7,41 (м, 2H), 7,84 (дд, J=8,97, 2,23 Гц, 1H), 8,21 (д, J=9,69 Гц, 1H) 8,36 (д, J=2,18 Гц, 1H), 8,73 (д, J=1,76 Гц, 1H), 11,65 (с, 1H). m/z (EPI) 512,2 (M + H) +.
- 15
- 20
- 25

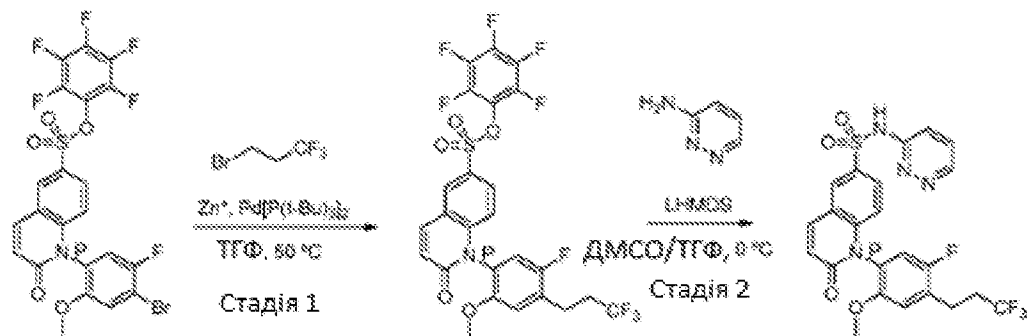
ПРИКЛАД 2: (P)-1-(5-ХЛОРО-2-МЕТОКСИ-4-(3,3,3-ТРИФЛУОРОПРОПІЛ)ФЕНІЛ-N-(ІЗОКСАЗОЛ-3-ІЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-6- СУЛЬФОНАМІД



- 30 [00127] Зазначену в заголовку сполуку отримували відповідно до способу прикладу 1, за винятком того, що використовували (P) -1-(4-бромо-5-хлоро-2-метоксифеніл-N-(ізоксазол-3-іл)-2- оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід (див. вище інтермедіат D1), замість інтермедіата В1 з отриманням (P)-1-(5-хлоро-2-метокси-4-(3,3,3-трифлуоропропіл)феніл-N-(ізоксазол-3-іл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід (0,025 г, 0,047 ммоль, вихід 24,19 %) у вигляді білої твердої речовини. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 2,62-2,78 (м, 2H), 2,97-3,09 (м, 2H), 3,69 (с, 3H), 6,44 (д, J=1,71 Гц, 1H) 6,77 (дд, J=14,25, 9,33 Гц, 2H) 7,43 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,84 (дд, J=8,97, 2,12 Гц, 1H), 8,21 (д, J=9,69 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,02 Гц, 1H), 8,73 (д, J=1,71 Гц, 1H), 11,66 (с, 1H). m/z (EPI) 528,0 (M + H) +.
- 35
- 40

Приклад 3: (P)-1-(5-ФЛУОРО-2-МЕТОКСИ-4-(3,3,3-ТРИФЛУОРОПРОПІЛ)ФЕНІЛ)-2-ОКСО-N-

(ПІРИДАЗИН-3-ІЛ)-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-6-СУЛЬФОНАМІД



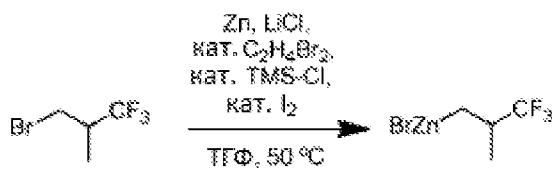
Стадія 1: (P)-ПЕРФЛУОРОФЕНІЛ-1-(5-ФЛУОРО-2-МЕТОКСИ-4-(3,3,3-ТРИФЛУОРОПРОПІЛ)ФЕНІЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-6-СУЛЬФОНАТ

[00128] У віалу поміщали активований цинк (цинк Піке) (6,61 мл, 5,05 ммоль) і охолоджували до 0 °С. 3-бromo-1,1,1-трифлуоропропан (0,358 мл, 3,37 ммоль) повільно додавали по краплях. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом однієї години. Потім додавали (P)-перфлуорофеніл-1-(4-бromo-5-флуоро-2-метоксифеніл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонат (див. Стадію 1 для отримання інтермедіату В1 вище, 0,500 г, 0,841 ммоль) і біс- (три-трет-бутилфосфін)паладій (0) (0,043 г, 0,084 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом однієї години при 50 °С. Реакційну суміш фільтрували через шар CELITE®, який промивали етилацетатом. Фільтрат промивали водою. Водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрій хлориду, сушили натрій сульфатом, фільтрували і концентрували. Матеріал очищали хроматографією (RediSep Gold 40 г, градієнтне елювання 0-50 % EtOAc:гептан) з отриманням (P)-перфлуорофеніл-1-(5-флуоро-2-метокси-4-(3,3,3-трифлуоропропіл)феніл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонату (0,104, 0,170 ммоль, вихід 20,22 %) у вигляді білої твердої речовини. m/z (EPI) 612,0 (M + H) +.

Стадія 2: (P)-1-(5-ФЛУОРО-2-МЕТОКСИ-4-(3,3,3-ТРИФЛУОРОПРОПІЛ) ФЕНІЛ)-2-ОКСО-N-(ПІРИДАЗИН-3-ІЛ) -1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-6-СУЛЬФОНАМІД

[00129] У круглодонну колбу завантажували піридазин-3-амін (10,11 мг, 0,106 ммоль) і ДМСО (0,204 мл) з отриманням розчину. Додавали (P)-флуорофеніл-1-(5-флуоро-2-метокси-4-(3,3,3-трифлуоропропіл)феніл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонат (0,050 г, 0,082 ммоль) і ТГФ (0,613 мл). Колбу охолоджували на льодяній бані протягом 5 хвилин, потім по краплях додавали LHMDS (1 М в ТГФ) (0,188 мл, 0,188 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і двічі промивали 1 н. розчином HCl. Органічний шар промивали насиченим водним розчином натрій хлориду, сушили натрій сульфатом, фільтрували і концентрували. Матеріал очищали хроматографією (RediSep Gold 40 г, елювання градієнтом 10-75 % [3: 1 EtOAc/EtOH]:гептан) з отриманням (P) -1-(5-флуоро-2-метокси-4-(3,3,3-трифлуоропропіл)феніл)-2-оксо-N-(піридазин-3-іл)-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонаміду (0,036 г, 0,069 ммоль, вихід 84 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H NMR (400 MHz, ДМСО -d₆) δ = 2,62-2,79 (м, 2H), 2,89-3,04 (м, 2H), 3,66 (с, 3H), 6,67 (д, J=8,86 Гц, 1H), 6,76 (д, J=9,59 Гц, 1H), 7,30-7,40 (м, 2H), 7,68 (дд, J=9,43, 3,73 Гц, 1H), 7,84 (д, J=7,98 Гц, 1H), 7,93 (д, J=9,23 Гц, 1H), 8,18 (д, J=9,64 Гц, 1H), 8,25-8,38 (м, 2H), 14,49 (шир., 1H). m/z (EPI) 523,0 (M + H) +.

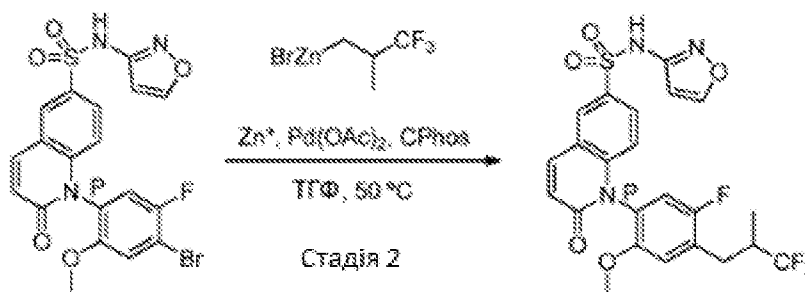
Приклад 4: (P)-1-(5-ФЛУОРО-2-МЕТОКСИ-4-(3,3,3-ТРИФЛУОРО-2-МЕТИЛПРОПІЛ)ФЕНІЛ)-N-(ІЗОКСАЗОЛ-3-ІЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-6-СУЛЬФОНАМІД



Стадія 1

Стадія 1: (3,3,3-трифлуоро-2-метилпропіл)цинк (II) бромід (0,033 М)

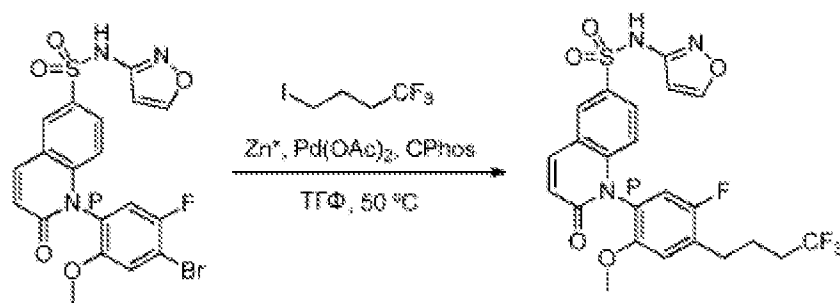
[00130] У висушену в печі круглодонную колбу, з магнітною мішалкою і гумовою септою поміщали літій хлорид (0,888 г, 20,94 ммоль). Посудину нагрівали за допомогою нагрівального пістолета протягом 10 хв під високим вакуумом і заповнювали азотом після охолодження до кімнатної температури. Після чого додавали цинк (1,369 г, 20,94 ммоль). Посудину нагрівали за допомогою нагрівального пістолета протягом 10 хв під високим вакуумом і заповнювали азотом після охолодження до кімнатної температури. Потім додавали ТГФ (13,96 мл) і 1,2-диброметан (0,045 мл, 0,524 ммоль) за допомогою шприця і реакційну суміш нагрівали при 60 °С до тих пір, поки не відбулося утворення бульбашок. Після охолодження до кімнатної температури через шприць додавали TMS-Cl (0,040 мл, 0,314 ммоль) і розчин йоду (0,027 г, 0,105 ммоль) в ТГФ (0,2 мл). Реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 20 хв і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали 3-бромо-1,1,1-трифлуоро-2-метилпропан (1,361 мл, 10,47 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 48 годин. Реакційну суміш залишали стояти при кімнатній температурі протягом 1 години, розчин відбирали шприцем і переносили в висушену в сушильній шафі віалу з тефлоновою септою, що закручується зверху. Розчин титрували, додаючи по краплях при 0 °С до розчину йоду (0,0067 г, 0,026 ммоль) в 0,5 М розчині літій хлориду в безводному тетрагідрофурані (1,0 мл, 0,500 ммоль), до зникнення оранжевого кольору. Використовували 0,8 мл розчину, що відповідало концентрації 0,033 М.



Стадія 2: (P)-1-(5-ФЛУОРО-2-МЕТОКСИ-4-(3,3,3-ТРИФЛУОРО-2-МЕТИЛПРОПІЛ)ФЕНІЛ-N-(ІЗОКСАЗОЛ-3-ІЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-6-СУЛЬФОНАМІД

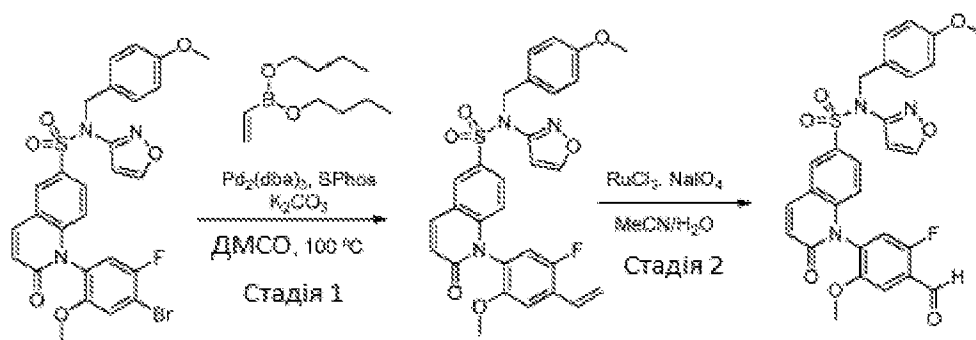
[00131] У віалу поміщали паладій(II) ацетат (3,27 мг, 0,015 ммоль), 2'-(дициклогексилфосфіно)-N2,N2,N6,N6-тетраметил-[1,1'-біфеніл]-2,6-діамін (CPhos) (0,013 г, 0,029 ммоль) і (P)-1-(4-бромо-5-флуоро-2-метоксифеніл-N-(ізоксазол-3-іл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід (див. вище інтермедіат В1, 0,120 г, 0,243 ммоль). (3,3,3-трифлуоро-2-метилпропіл)цинк (II) бромід (0,033 М в ТГФ) (18,39 мл, 0,607 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом однієї години при 50 °С. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали 1н. водним розчином HCl. Органічний шар промивали насиченим водним розчином натрій хлориду, сушили натрій сульфатом, фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очищали хроматографією (RediSep Gold 40 г, градієнтне елюювання 0-50 % [3: 1 EtOAc/EtOH]: гептан) з отриманням (P)-1-(5-флуоро-2-метокси-4-(3,3,3-трифлуоро-2-метилпропіл) феніл-N-(ізоксазол-3-іл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонаміду (0,103 г, 0,196 ммоль, вихід 81 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 1,09 (дд, J=6,79, 2,54 Гц, 3H) 2,69-2,77 (м, 1H), 2,85 (шир. с, 1H) 3,08 (дд, J=12,96, 3,84 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 6,44 (д, J=1,76 Гц, 1H), 6,74-6,81 (м, 2H), 7,29-7,41 (м, 2H), 7,84 (дд, J=9,17, 2,23 Гц, 1H), 8,21 (д, J=9,64 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,18 Гц, 1H), 8,72 (д, J=1,76 Гц, 1H) 11,65 (с, 1H). m/z (EPI) 526,0 (M + H)⁺.

Приклад 5: (P)-1-(5-ФЛУОРО-2-МЕТОКСИ-4-(4,4,4-ТРИФЛУОРОБУТИЛ)ФЕНІЛ-N-(ІЗОКСАЗОЛ-3-ІЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-6-СУЛЬФОНАМІД



[00132] Зазначену в заголовку сполуку отримували відповідно до способом прикладу 1, за винятком того, що замість 1,1,1-трифлуоро-3-йодопропану використовували 1,1,1-трифлуоро-4-йодобутан з отриманням (P)-1-(5-флуоро-2-метокси-4-(4,4,4-трифлуоробутіл)феніл-N-(ізоксазол-3-іл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід (43,4 мг, 0,083 ммоль, 100 % вихід) отримували у вигляді світло-коричневої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 11,65 (с, 1H), 8,71 (д, J=1,66 Гц, 1H), 8,35 (д, J=2,18 Гц, 1H), 8,20 (д, J=9,64 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=9,02, 2,18 Гц, 1H), 7,31 (д, J=9,74 Гц, 1H), 7,25 (д, J=6,84 Гц, 1H), 6,76-6,80 (м, 2H), 6,43 (с, 1H), 2,80 (т, J=7,88 Гц, 2H), 2,32-2,45 (м, 2H), 1,84-1,92 (м, 2H), m/z (EPI) 526,0 (M + H)⁺.

Приклади 6A і 6B: РАЦЕМАТ- і (P)-1-(5-ФЛУОРО-2-МЕТОКСИ-4-(2,2,2-ТРИФЛУОРОЕТИЛ)ФЕНІЛ-N-(ІЗОКСАЗОЛ-3-ІЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-6-СУЛЬФОНАМІД, ВІДПОВІДНО.



Стадія 1: 1-(5-ФЛУОРО-2-МЕТОКСИ-4-ВІНІЛФЕНІЛ-N-(ІЗОКСАЗОЛ-3-ІЛ-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-6-СУЛЬФОНАМІД

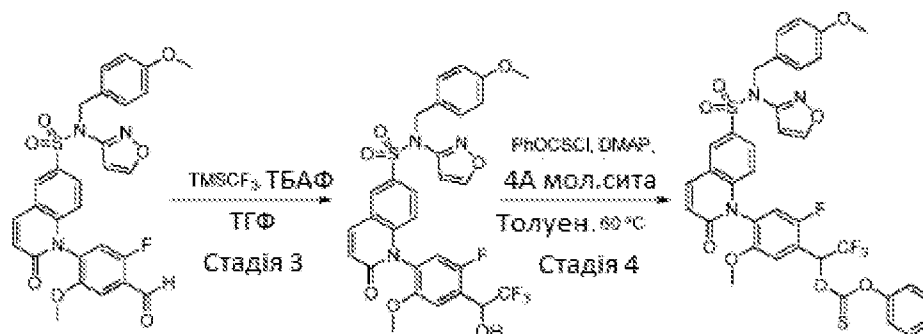
[00133] У віалу завантажували 1-(4-бromo-5-флуоро-2-метоксифеніл-N-(ізоксазол-3-іл-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід (див. вище проміжну сполуку С1, 0,750 г, 1,221 ммоль), Pd2(dba)₃ (0,112 г, 0,122 ммоль), дициклогексил(2', 6'-диметокси-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфін (SPhos) (0,100 г, 0,244 ммоль) і калій карбонат (0,843 г, 6,10 ммоль). Додавали ДМСО (6,10 мл) і дибутиловий естер вінілборонової кислоти (0,812 мл, 3,66 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 100 °C і перемішували протягом двох годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водою. Водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари сушили натрій сульфатом, фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очищали хроматографією (RediSep Gold 40 г, градієнтне елюювання 0-100 % EtOAc:гептан) з отриманням 1-(5-флуоро-2-метокси-4-вінілфеніл-N-(ізоксазол-3-іл)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід (0,652 г, 1,161 ммоль, вихід 95 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. m/z (EPI) 562,0 (M + H)⁺.

Стадія 2: 1-(5-ФЛУОРО-4-ФОРМІЛ-2-МЕТОКСИФЕНІЛ-N-(ІЗОКСАЗОЛ-3-ІЛ-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-6-СУЛЬФОНАМІД

[00134] 1-(5-флуоро-2-метокси-4-вінілфеніл-N-(ізоксазол-3-іл-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід (0,652 г, 1,161 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (9,95 мл) і воді (1,659 мл). Додавали рутеній(III) хлорид дигідрат (0,05 М водний розчин) (1,161 мл, 0,058 ммоль) з наступним пропорційним додаванням натрій періодату (0,129 мл, 2,322 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі. Реакцію гасили за допомогою водного розчину натрій тіосульфату і три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрій хлориду, сушили натрій сульфатом, фільтрували і концентрували. Матеріал очищали

хроматографією (RediSep Gold 40 г, градієнтне елюювання 0-100 % EtOAc:гептан) з отриманням 1-(5-флуоро-4-форміл-2-метоксифеніл-N-(ізоксазол-3-іл)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід (0,251 г, 0,445 ммоль, вихід 38,4 %) у вигляді білої маслянистої твердої речовини. m/z (EPI) 564,0 (M + H)+.

5



Стадія 3: 1-(5-ФЛУОРО-2-МЕТОКСИ-4-(2,2,2-ТРИФЛУОРО-1-ГІДРОКСИЕТИЛ)ФЕНІЛ-N-(ІЗОКСАЗОЛ-3-ІЛ-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-6-СУЛЬФОНАМІД

10 [00135] У круглодонну колбу поміщали 1-(5-флуоро-4-форміл-2-метоксифеніл-N-(ізоксазол-3-іл-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід (0,100 г, 0,177 ммоль) і ТГФ (0,887 мл). Потім додавали (трифлуорометил)триметилсилан (0,045 мл, 0,302 ммоль) і ТБАФ (1,0 М в ТГФ) (0,018 мл, 0,018 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом трьох годин при кімнатній температурі. Після чого додавали 1 н. HCl (1,242 мл, 1,242 ммоль) і реакційну суміш

15 перемішували протягом однієї години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водою. Водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрій хлориду, сушили натрій сульфатом, фільтрували і концентрували. Матеріал очищали хроматографією (колонка Biotage SNAP 25 г, градієнтне елюювання 0-75 % EtOAc:гептан) з отриманням 1-(5-флуоро-2-метокси-4-(2,2,2-трифлуоро-1-гідроксиетил)феніл-N-(ізоксазол-3-іл-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-

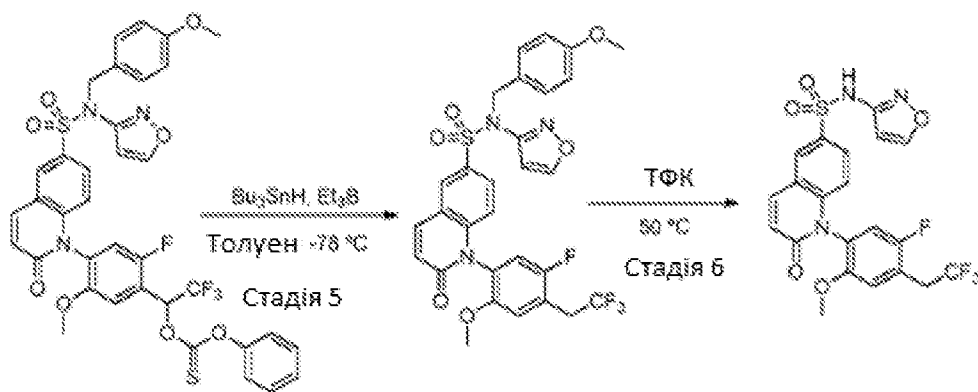
20 сульфонамід (0,098 г, 0,155 ммоль, вихід 87 %) у вигляді білої твердої речовини, m/z (EPI) 634,0 (M + H)+.

Стадія 4: О-ФЕНІЛ О- (2,2,2-ТРИФЛУОРО-1-(2-ФЛУОРО-4-(6-(N- (ІЗОКСАЗОЛ-3-ІЛ-N-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ) СУЛЬФАМОІЛ)-2-ОКСОХІНОЛІН-1(2Н)-ІЛ) -5-МЕТОКСИФЕНІЛ)ЕТИЛ)КАРБОНОТІОАТ

25 [00136] 1-(5-флуоро-2-метокси-4-(2,2,2-трифлуоро-1-гідроксиетил)феніл-N-(ізоксазол-3-іл-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід (0,098 г, 0,155 ммоль) розчиняли в толуені (2,210 мл). Після чого додали 4 А молекулярні сита (0,100 г, 0,155 ммоль) і DMAP (0,038 г, 0,309 ммоль) і суміш інтенсивно перемішували. Повільно додавали фенілхлортіоноформат (0,043 мл, 0,309 ммоль), в результаті чого отримували густу суспензію. Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом двох годин. Реакційну суміш фільтрували через CELITE®, який потім промивали ДХМ. Фільтрат концентрували і очищали хроматографією (RediSep Gold 12г, градієнтне елюювання 0-100 % EtOAc:гептан) з отриманням О-феніл-О-(2,2,2-трифлуоро-1-(2-флуоро-4-(6-(N-(ізоксазол-3-іл-N-(4-метоксибензил)сульфамоїл)-2-оксохінолін-1(2Н)іл)-5-

30 метоксифеніл)етил)карбонотіоату (0,106 г, 0,138 ммоль, 89 %) у вигляді білої твердої речовини. m/z (EPI) 770,0 (M + H)+.

35

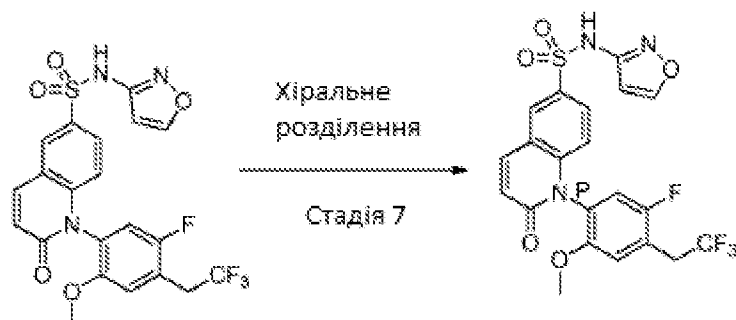


Стадія 5: 1-(5-флуоро-2-метокси-4-(2,2,2-трифлуороетил)феніл-N-(ізоксазол-3-іл-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід

5 [00137] О-феніл О-(2,2,2-трифлуоро-1-(2-флуоро-4-(6-(N-(ізоксазол-3-іл)-N-(4-метоксибензил)сульфамойл)-2-оксохінолін 1(2H)іл)-5-метоксифеніл)етил)карбонатіоат (0,106 г, 0,138 ммоль) розчиняли в толуені (2,75 мл) і охолоджували до -78 °С. Додавали три-н-бутил олово гідрид (0,182 мл, 0,689 ммоль) і 1,0 М розчин триетилборану в гексані (0,138 мл, 0,138 ммоль), потім через розчин продували повітря за допомогою шприця, що призводило до
10 яскраво-рожевого забарвлення. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78 °С. Реакційну суміш гасили водою і екстрагували етилацетатом. Водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрій хлориду, сушили натрій сульфатом, фільтрували і концентрували. Матеріал очищали хроматографією (RediSep Gold 12г, градієнтне елюювання 0-100 % EtOAc:гептан) з отриманням
15 1-(5-флуоро-2-метокси-4-(2,2,2-трифлуороетил)феніл)-N-(ізоксазол-3-іл-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід (0,076 г, 0,123 ммоль, вихід 89 %) у вигляді білої твердої речовини. m/z (EPI) 618, 0 (M + H)+.

Стадія 6: 1-(5-ФЛУОРО-2-МЕТОКСИ-4-(2,2,2-ТРИФЛУОРОЕТИЛ)ФЕНІЛ-N-(ІЗОКСАЗОЛ-3-ІЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-6-СУЛЬФОНАМІД (ПРИКЛАД 6А)

20 [00138] 1-(5-флуоро-2-метокси-4-(2,2,2-трифлуороетил)феніл-N-(ізоксазол-3-іл-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін -6-сульфонамід (0,076 г, 0,123 ммоль) розчиняли в ТФК (1,0 мл, 12,98 ммоль) і нагрівали до 50 °С протягом двох годин. Реакційну суміш концентрували і очищали хроматографією (RediSep Gold 40 г, елюювання градієнтом 0-75 % [3: 1 EtOAc/EtOH]: гептан) з отриманням 1-(5-флуоро-2-метокси-4-(2,2,2-трифлуороетил)феніл-N-(ізоксазол-3-іл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід (0,061 г, 0,123 ммоль, 100 % вихід) у
25 вигляді сірої твердої речовини. m/z (EPI) 498,0 (M + H)+.



30 Стадія 7: (P)-1-(5-флуоро-2-метокси-4-(2,2,2-трифлуороетил)феніл-N-(ізоксазол-3-іл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід (приклад 6В)

[00139] Рацемат 1-(5-флуоро-2-метокси-4-(2,2,2-трифлуороетил)феніл-N-(ізоксазол-3-іл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід (0,061 г, 0,123 ммоль) очищали за допомогою хіральної СФХ (Regis Whelk-O s, s, 25 % метанолу) з отриманням (P)-1-(5-флуоро-2-метокси-4-(2,2,2-трифлуороетил)феніл-N-(ізоксазол-3-іл)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонамід (0,027 г, 0,054 ммоль, вихід 44,1 %) у вигляді сірої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 3,66 (с, 3H) 3,82 (д, J=11,42 Гц, 2H), 6,35 (уш.с, 1H), 6,71 (д, J=8,50 Гц, 1H), 6,77 (д, J=9,28 Гц,
35

1H), 7,41 (д, J=5,84 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9,28 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,69 Гц, 1H)), 8,19 (д, J=9,60 Гц, 1H), 8,30 (уш. с, 1H), 8,59 (уш.с, 1H). m/z (EPI) 498,0 (M + H)+.

[00140] Наступні сполуки можуть бути отримані з відповідних вихідних матеріалів, аналогічними способами отримання описаними для вищевказаних сполук.

5

Приклад	Структура	Хімічна назва
7		P-1-(5-флуоро-2-метокси-4-(2,2,3,3,3-пентафлуоропропіл)феніл-N-(ізоксазол-3-іл)-2-оксо-1,2-дігідрохінолін-6-сульфонамід
8		P-1-(5-флуоро-2-метокси-4-(3,3,3-трифлуоро-2,2-диметилпропіл)феніл-N-(ізоксазол-3-іл)-2-оксо-1,2-дігідрохінолін-6-сульфонамід
9		P-1-(5-флуоро-2-метокси-4-(4,4,4-трифлуоро-2-метилбутан-2-іл)феніл-N-(ізоксазол-3-іл)-2-оксо-1,2-дігідрохінолін-6-сульфонамід
10		P-1-(5-флуоро-2-метокси-4-(1,1,3,3,3-пентафлуоропропіл)феніл-N-(ізоксазол-3-іл)-2-оксо-1,2-дігідрохінолін-6-сульфонамід

Біологічні приклади

[00141] Наступні аналізи використовували для тестування сполук прикладів даного винаходу. Дані для прикладів, які були протестовані відповідно до протоколів, описаних нижче, представлені нижче в таблиці 1.

Nav 1.7 або Nav 1.5 IWQ In Vitro аналіз

5 [00142] HEK 293 клітини стабільно трансфіковані або Nav 1.7, або Nav 1.5, були досліджені в режимі групового відбору з використанням автоматизованої електрофізіологічної системи IonWorks® Quattro у відповідності зі специфікаціями виробника (Molecular Devices, LLC, Sunnyvale, CA). Потоки натрієвих каналів вимірювалися у відповідь на послідовність деполяризації, яка викликала послідовну велику інактивацію.

10 [00143] Клітини витримували при -110 мВ протягом трьох секунд (Nav 1.7) або половини секунди (Nav 1.5) від утримуючої напруги -15 мВ, а потім пропускали через них серію з 26 імпульсів тривалістю 150 мс до -20 мВ на частоті 5 Гц. Клітини потім залишали незамкненими протягом періоду від 3 до 8 хвилин, в той час як додавали одну концентрацію тестованого сполуки. Потім клітини повторно замикали і повторювали протокол стимуляції напругою. Струм в кінці 26-го імпульсу до -20 мВ вираховувався з пікового струму, викликаного 26-м імпульсом, до -20 мВ для корекції струму витоку. Процентне значення блокування розраховували для кожної концентрації в двох прикладах, а криві IC50 будували як залежність активності від концентрації.

Nav 1.7 in vitro аналіз PX

20 [00144] Клітини HEK 293, стабільно трансфіковані людським Nav1.7, були досліджені в режимі цільної клітинної напруги за допомогою автоматизованої електрофізіологічної системи PatchXpress (Molecular Devices, LLC, Sunnyvale, CA). Ефекти сполук вимірювали при частково інактивованому стані натрієвого каналу. Клітини замикали до утримуючого потенціалу, отримуючи від 20 до 50 % інактивації. Щоб викликати струм іонів натрію, канали активувалися імпульсом до -10 мВ протягом 20 мс. Цей протокол напруги повторювався з частотою 0,1 Гц протягом усього експерименту. Одиничну концентрацію тестованої сполуки застосовували до клітин протягом 3 хвилин. Піковий струм іонів натрію вимірювали в кінці періоду додавання сполуки для визначення відсотка інгібування. Від трьох до п'яти клітин тестували на одну концентрацію, а криві IC50 відповідали відсотку інгібування залежно від концентрації. Дані для репрезентативних сполук винаходу представлені в таблицях.

Nav 1.5 in vitro аналіз PX

35 [00145] Клітини HEK 293, стабільно трансфіковані Nav 1.5, були досліджені в режимі цільної клітинної напруги за допомогою автоматизованої електрофізіологічної системи PatchXpress у відповідності зі специфікаціями виробника (Molecular Devices, LLC, Sunnyvale, CA). Клітини витримували при утримуючому потенціалі -50 мВ для інактивації натрієвих каналів. Щоб викликати струми іонів натрію, напруга була змінена до -120 мВ для відновлення частини каналів з подальшою подачею тестових імпульсів тривалістю 20 мкс до 0 мВ при 0,1 Гц. Одиничну концентрацію тестованої сполуки застосовували до клітин протягом 5 хвилин. Піковий струм іонів натрію вимірювали в кінці періоду додавання сполуки для визначення відсотка інгібування. На кожну концентрацію тестували мінімум дві клітини. Криві IC50 були побудовані як залежність процентного інгібування від концентрації. Дані для репрезентативних сполук винаходу представлені в таблицях.

[00146] Сполуки за даним винаходом також можуть бути випробувані в наступних аналізах in vivo.

45 Формалінова модель стійкого болю у щурів

[00147] У день випробування тварини (що раніше не піддавалися лікуванню, самці щурів Sprague Dawley) вагою від 260 до 300 г на початку тестування можуть бути отримані від Harlan (Індіанополіс). Всі тварини можуть перебувати під 12/12-годинним циклом день/ніч зі світлом включеним в 0600. Гризунів можна поміщати в клітини з твердим дном і підстилкою з кукурудзяних качанів з вільним доступом до їжі і води. Тварини повинні бути адаптовані до віваріуму протягом як мінімум п'яти днів до початку тестування і повинні бути доставлені в кімнату для тестування не менше ніж за 30 хвилин до дозування. Тваринам попередньо дають відповідну тестовану сполуку або за допомогою перорального шлуночкового зонда, або за допомогою внутрішньочеревної ін'єкції попередньо в бажаний час (зазвичай за дві години до початку тесту), а потім повертають в їх клітки. Після дозування і щонайменше за 30 хвилин до початку тесту тварини можуть бути адаптовані до окремих випробувальних камер. Під час тестування кожну тварину можна акуратно обернути в рушник з відкритою лівою задньою лапою. Розведений розчин формаліну (2,5 %) в забуференому фосфатом фізіологічному розчині можна вводити підшкірно в дорзальну поверхню лівої задньої лапи в обсязі до 50 мкл з голкою 30 калібру. Відразу після ін'єкції невелику металеву стрічку можна прикріплювати до

підшовенної сторони лівої задньої лапи краплею LOCTITE (клей). Потім тварини можуть бути поміщені в випробувальні камери, а кількість здригунів може бути записана між 10 і 40 хвилинами після ін'єкції формаліну. Здригання визначається як швидкий і спонтанний рух задньої лапи в яку вводили формалін, не пов'язаний з ходьбою. Здригання можна кількісно визначити за допомогою автоматизованого аналізатора ноцицепції, створеного

Каліфорнійським університетом, Сан-Дієго, Відділом анестезіології. Окремі дані можуть бути виражені як % максимального потенційного ефекту (% МПЕ), який розраховано за наступною формулою: $(- (\text{Індивідуальна кількість здригунів} - \text{Середня кількість здригунів у випадку з носієм}) / \text{Середня кількість здригунів у випадку з носієм}) * 100 = \% \text{ МПЕ}$

[00148] Статистичний аналіз може бути виконаний шляхом аналізу дисперсії (ANOVA), з

постхоковим аналізом з використанням Bonferroni в порівнянні з групою якій вводили носій, для

установки значущості основного ефекту. Дані можуть бути представлені як середнє значення % МПЕ +/- стандартна помилка для кожної групи.

Випробування на щурах в "відкритому полі"

[00149] У день випробування тварини (що раніше не піддавалися лікуванню, самці щурів Sprague Dawley) вагою від 260 до 300 г на початку тестування можуть бути отримані від Harlan (Індіанаполіс). Всі тварини можуть перебувати під 12/12-годинним циклом день/ніч зі світлом

включеним в 0600. Гризунів можна поміщати в клітини з твердим дном і підстилкою з кукурудзяних качанів з вільним доступом до їжі і води. Тварини повинні бути адаптовані до віваріуму протягом як мінімум п'яти днів до початку тестування і повинні бути доставлені в кімнату для тестування не менше ніж за 30 хвилин до дозування. В кімнаті відділеній від кімнати випробувань тваринам попередньо дають відповідну тестовану сполуку або за допомогою перорального шлункового зонда, або за допомогою внутрішньочеревної ін'єкції

попередньо в бажаний час (зазвичай за дві години до початку тесту), а потім повертають в їх клітки до наступного введення. Під час тестування тварина може бути перенесена в лабораторію відкритого поля в своїй домашній клітці. Кожна тварина може бути поміщена в окрему випробувальну камеру і після чого може бути запущена система відстеження руху. Світло в випробувальній кімнаті повинне бути вимкнене, і тваринам дозволяти досліджувати нове відкрите поле протягом 30 хвилин. Автоматичний відслідковувач руху, розроблений San

Diego Instruments, Сан-Дієго, Каліфорнія, може використовуватися для зйомки тварин за допомогою інфрачервоних детекторів для виявлення руху тварин. Ці поведінки включають в себе базовий рух і вертикальне вставання, які можуть використовуватися як основні кінцеві точки для цього аналізу. Після закінчення тесту можна включити світло, і тварин слід видалити з випробувального апарату. Дані можуть бути виражені як процентна зміна від групи, якій вводили носій, використовуючи наступне рівняння.

[00150] $(1 - (\text{середнє тестове значення} / \text{середнє значення в разі введення носія})) * 100 = \% \text{ Зміни}$.

[00151] Статистичний аналіз може бути виконаний шляхом аналізу дисперсії (ANOVA), з пост-хок-аналізом з використанням Dunnett, для відстеження значних основних ефектів.

Формалінова модель стійкого болю у мишей

[00152] Миші (що раніше не піддавалися лікуванню, самці C57Bl / 6) вагою від 22 до 30 г на початку тестування були отримані від Harlan (Індіанаполіс). Всі тварини можуть перебувати під 12/12-годинним циклом день/ніч зі світлом включеним в 06:30. Гризунів поміщали в клітини з твердим дном і підстилкою з кукурудзяних качанів з вільним доступом до їжі і води. Тварин

адаптували до віваріуму протягом як мінімум п'яти днів до початку тестування і доставляли в кімнату для тестування не менше ніж за 30 хвилин до дозування. Тваринам попередньо давали відповідну тестовану сполуку або за допомогою перорального шлункового зонда, або за допомогою внутрішньочеревної ін'єкції попередньо в бажаний час (зазвичай за дві години до початку тесту), а потім повертали в їх клітки. Після дозування і щонайменше за 5 хвилин до

початку тесту тварини можуть бути адаптовані до окремих випробувальних камер. Під час тестування кожну тварину можна акуратно обернути в тканинну рукавицю з відкритою лівою задньою лапою. Розведений розчин формаліну (2 %) в забуференому фосфатом фізіологічному розчині можна вводити підшкірно в дорзальну поверхню лівої задньої лапи в обсязі до 20 мкл з голкою 30 калібру. Потім тварин поміщали в камери спостереження, і поведінку реєстрували

протягом 60 хвилин після введення формаліну. Больову поведінку визначали як лизання і/або підняття задньої лапи в яку проводили ін'єкцію, не пов'язану з переміщенням.

[00153] Статистичний аналіз проводили шляхом аналізу дисперсії (ANOVA) з пост-хоковим аналізом з використанням пост-хок-тесту Dunnett в порівнянні з групою, якій вводили носій, для встановлення значущості основного ефекту. Дані були представлені як середнє значення +/- стандартна помилка для кожної групи.

Випробування на мишах у "відкритому полі"

[00154] Миші (що раніше не піддавалися лікуванню, самці C57Bl / 6) вагою від 22 до 30 г на початку тестування були отримані від Harlan (Індіанаполіс). Всі тварини знаходилися під 12/12-годинним циклом день/ніч зі світлом включеним о 06:30. Гризунів поміщали в клітини з твердим дном і підстилкою з кукурудзяних качанів з вільним доступом до їжі і води. Тварин адаптували до віваріуму протягом як мінімум п'яти днів до початку тестування і доставляли в кімнату для тестування не менше ніж за 30 хвилин до дозування. В кімнаті відділеній від кімнати випробувань тваринам попередньо дають відповідну тестову сполуку або за допомогою перорального шлунокового зонда, або за допомогою внутрішньочеревної ін'єкції попередньо в бажаний час (зазвичай за дві години до початку тесту), а потім повертають в їх клітки до наступного введення. Під час тестування тварину переносили в лабораторію відкритого поля в своїй домашній клітці. Кожну тварина поміщали в окрему випробувальну камеру і після чого запускали систему відстеження руху. Світло в випробувальній кімнаті було вимкнене, і тваринам дозволяли досліджувати нове відкрите поле протягом 30 хвилин. Автоматичний відслідковувач руху, вироблений Kinder Scientific, Повей, Каліфорнія, може використовуватися для зйомки тварин за допомогою інфрачервоних детекторів для виявлення руху тварин. Ці поведінки включають в себе базовий рух і вертикальне вставання, які можуть використовуватися як основні кінцеві точки для цього аналізу. Після закінчення тесту вимикали світло, і тварин видаляли з випробувального апарату.

[00155] Статистичний аналіз проводили шляхом аналізу дисперсії (ANOVA) з пост-хоковим аналізом з використанням пост-хок-тесту Dunnett в порівнянні з групою, якій вводили носій, для встановлення значущості основного ефекту. Дані були представлені як середнє значення +/- стандартна помилка для кожної групи. Дані були виражені як процентна зміна від групи, якій вводили носій, використовуючи наступне рівняння.

[00156] $(1 - (\text{середнє тестове значення} / \text{середнє значення в разі введення носія})) * 100 = \% \text{Зміни}$.

CFA-термальний аналіз

[00157] Тварини (що раніше не піддавалися лікуванню, самці щурів Sprague Dawley) вагою від 260 до 300 г можуть бути отримані від Harlan (Індіанаполіс). Всі тварини можуть перебувати під 12/12-годинним циклом день/ніч зі світлом включеним в 06:00. Гризунів можна поміщати в клітини з твердим дном і підстилкою з кукурудзяних качанів з вільним доступом до їжі і води. Тварин можна адаптувати до віваріуму протягом як мінімум п'яти днів до початку тестування і можна доставляти в кімнату для тестування не менше ніж за 30 хвилин до дозування. Повний ад'ювант Фрейнда (CFA) - термальний аналіз може включати три безперервних щоденних тести, що складаються з дня звикання, базового дня і тестового дня. На 1-й день тварини можуть бути доставлені в випробувальну кімнату, позначені і поміщені в їх окремі випробувальні відсіки на випробувальному апараті. Тваринам може бути дозволено досліджувати це середовище протягом як мінімум години без фактичного тестування. Після адаптації тварин можна помістити в їх постійні клітини і повернути в віваріум. На 2-й день тварин можна повернути в випробувальну кімнату, помістити на випробувальний апарат і дати заспокоїтися (зазвичай 30-45 хвилин). Потім слід використовувати базовий теплової поріг з наступною процедурою: після заспокоєння пристрій Ugo Basile поміщається під ліву задню лапу тварин; кнопка запуску натиснута, що включає постійно збільшуваче джерело тепла і таймер; коли тварина досягне свого теплового порогу, вона відкине задню лапу, зупинивши таймер і теплової стимул. Ця латентність для здригання може бути записана три рази для кожної тварини, щонайменше, з інтервалом 5 хвилин між випробуваннями, а середнє значення можна використовувати в якості базової лінії тварини. Після тестування тваринам можна вводити внутрішньопідшвенно 25 мкг/50 мкл повного ад'юванта Фрейнда в ліву задню лапу. Потім тварин повертають в їх клітки і повертають в віварій. У день випробування тварин можна знову поміщати на теплової випробувальний апарат і реєструвати їх пост-CFA базові лінії, отримані за допомогою процедури, описаної вище. Тваринам можна попередньо давати відповідну тестову сполуку або за допомогою перорального шлунокового зонда, або за допомогою внутрішньочеревної ін'єкції попередньо в бажаний час (зазвичай за дві години до початку тесту), а потім їх можна повернути в їх клітки. За тридцять хвилин до тестування тварин можна знову поміщати в апарат. Як тільки час попередньої обробки минув, тварин можна знову протестувати за допомогою процедури, описаної вище. Дані можуть бути виражені як відсоток максимального потенційного ефекту за такою формулою:

[00158] $((\text{Середнє значення після введення лікарського засобу} - \text{середнє значення до введення лікарського засобу}) / (\text{середнє значення в початковому стані} - \text{середнє значення до введення лікарського засобу})) * 100 = \% \text{МПЕ}$

[00159] Статистичний аналіз може бути виконаний шляхом аналізу дисперсії (ANOVA), з постхоковим аналізом з використанням Bonferroni в порівнянні з групою якій вводили носій, для встановлення значущості основного ефекту. Дані можуть бути представлені як середнє значення % МПЕ +/- стандартна помилка для кожної групи.

5 Лігування спинного нерву (Chung)

[00160] Тварини (що раніше не піддавалися лікуванню, самці щурів Sprague Dawley) вагою від 150 до 200 г на початку першого випробування можуть бути отримані від Harlan (Індіанаполіс). Всі тварини можуть перебувати під 12/12-годинним циклом день/ніч зі світлом включеним в 06:00. Гризунів можна поміщати по дві особини в клітки з твердим дном і підстилкою з кукурудзяних качанів з вільним доступом до їжі і води. Тварини повинні бути адаптовані до віваріуму протягом як мінімум п'яти днів до початку тестування. Операція може бути потім виконана на основі способу, описаного Kim і Chung (1992). Якщо коротко, тварини можуть бути поміщені під ізофлурановий наркоз і поміщені в стерильну хірургічну область. Площа поперекового відділу хребта розрізається, і хребетні нерви на L4-L5 розкриваються. Спинний нерв L5 ідентифікують і щільно лігують 5-0 шовковим швом. М'яз може бути закритий поглинаючим швом і шкірою з затискачем для рани. Тварини можуть бути повернуті в віваріум протягом 7-14 днів і контролюватися щодня. У день тестування тварин можна поміщати в випробувальну кімнату і поміщати в окремі випробувальні камери з дном з дрітної сітки. Їм також дозволяють акліматизуватися в камерах, поки вони не заспокояться. Потім для визначення гіпералгезичного вихідного рівня згідно з методом, запропонованим Chaplan і ін. (1994), застосовується серія монониток Semmes-Weinstein (волоски von Frey) з каліброваними вигинаючими силами. Якщо коротко, нитки застосовуються з посилюючою силою (якщо не було реакції на попередній стимул) або зменшуючою силою (якщо була реакція на попередній стимул) до досягнення базового значення. Тваринам попередньо дають відповідну тестовану сполуку або за допомогою перорального шлунокового зонда, або за допомогою внутрішньочеревної ін'єкції попередньо в бажаний час (зазвичай за дві години до початку тесту), а потім повертають в їх клітки. За тридцять хвилин до тестування тварин знову поміщають в апарат. Після закінчення часу попередньої обробки вищевказана процедура повторюється для визначення ефективності лікарського засобу. Дані можуть бути виражені як середня грам-сила, що викликає ноцицептивну поведінку. Статистичний аналіз може бути виконаний шляхом аналізу дисперсії (ANOVA), з постхоковим аналізом з використанням Bonferroni в порівнянні з групою якій вводили носій, для встановлення значущості основного ефекту.

[00161] У Таблиці 1 наведені дані для сполук, представлених в цій заявці, і її пріоритетному документі, як типових сполук за даним винаходом наступним чином: назва сполуки (як зазначено в програмному забезпеченні ACD, версія 12, тоді як назви сполук в представлених прикладах даного документа отримані з використанням ChemDraw Ultra версії 12); і біологічні дані, в тому числі дані in vitro Nav 1.7 PX (IC₅₀ в мкМ), дані Nav 1.7 IWQ (IC₅₀ в мкМ), дані HLM in vitro (мкл/(хв·мг)) і PXR людини @ 2 мкМ POC S (%), де доступно. Номер прикладу відноситься до № зразкової сполуки за даним винаходом що показує сприятливі активності щодо hNav1.7, а також дані HLM і PXR людини.

Таблиця 1

Біологічні дані

Приклад №	Назва сполуки	hNav1.7 PX IC ₅₀ (мкМ)	hNav1.7 IWQ IC ₅₀ (мкМ)	HLM in vitro (мкл/(хв·мг))	PXR людини @ 2 мкМ POC S (%)
1	1-(5-флуоро-2-метокси-4-(3,3,3-трифлуоропропіл)феніл)-N-3-ізоксазоліл-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфонамід	0,32	0,002	<14,0 [2]	0,22
2	1-(5-хлоро-2-метокси-4-(3,3,3-трифлуоропропіл)феніл)-N-3-ізоксазоліл-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфонамід	0,08	0,005	<14,0	2,38
3	1-(5-флуоро-2-метокси-4-(3,3,3-трифлуоропропіл)феніл)-2-оксо-N-3-піридазин-1,2-дигідро-6-хінолінсульфонамід	0,98	0,002	<14,0	3,20

Біологічні дані

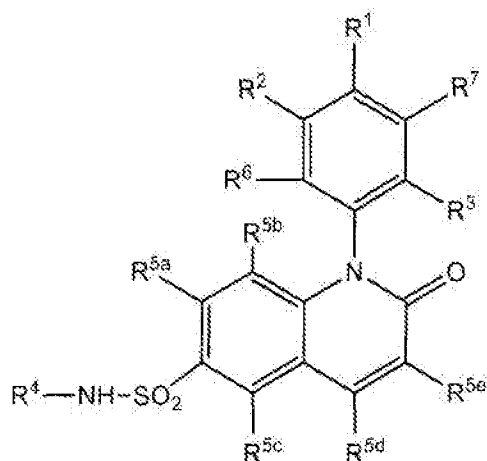
Приклад №	Назва сполуки	hNav1.7 PX IC ₅₀ (мкМ)	hNav1.7 IWQ IC ₅₀ (мкМ)	HLM in vitro (мкл/(хв·мг))	PXR людини @ 2 мкМ ROC S (%)
4	Суміш 1-(5-флуоро-2-метокси-4-((2R)-3,3,3-трифлуоро-2-метилпропіл)феніл)-N-3-ізоксазоліл-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфонамід і 1-(5-флуоро-2-метокси-4-((2S)-3,3,3-трифлуоро-2-метилпропіл)феніл)-N-3-ізоксазоліл-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфонаміда	0,72	0,012	<14,0	-0,04
5	1-(5-флуоро-2-метокси-4-(4,4,4-трифлуоробутил)феніл)-N-3-ізоксазоліл-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфонамід	0,87	0,002	<14,0	1,87
6A	1-(5-флуоро-2-метокси-4-(2,2,2-трифлуороетил)феніл)-N-3-ізоксазоліл-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфонамід	0,31955	0,0017795	<14,0	-1,12
6B	1-(5-флуоро-2-метокси-4-(2,2,2-трифлуороетил)феніл)-N-3-ізоксазоліл-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфонамід	0,08442	0,0053	<14,0	-2,42

[00162] Вищезазначений винахід було описано більш детально за допомогою ілюстрацій і прикладів для ясності і розуміння. Фахівці в цій галузі розуміють, що зміни і модифікації можуть бути реалізовані в рамках прикладеної формули винаходу. Тому слід розуміти, що наведений вище опис лише для ілюстрації, а не для обмеження. Отже, обсяг винаходу повинен визначатися не посиланням на наведене вище, а замість цього повинен бути визначений посиланням на наступну прикладену формулу винаходу разом з повним об'ємом еквівалентів, на які такі претензії мають право.

[00163] Всі патенти, патентні заявки і публікації, цитовані в даному документі, справжнім включені в якості посилання в усій їхній повноті для всіх цілей в тій же мірі, як якщо кожен окремий патент, патентна заявка або публікація були так індивідуально позначені.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль:



де:

, (I)

R^1 вибраний з $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{-CH}_2\text{-CF}_3$ і $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHF}_2$;

R^2 являє собою галоген;

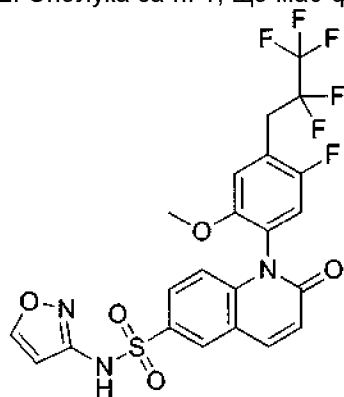
R^3 являє собою $-\text{O-C}_{1-6}$ алкіл;

5 R^4 являє собою 5-6-членний гетероарил, що має 2 гетероатоми, що вибрані з атома кисню й азоту;

кожен з R^6 і R^7 являє собою гідроген; а також

кожен з R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} і R^{5e} незалежно являє собою гідроген.

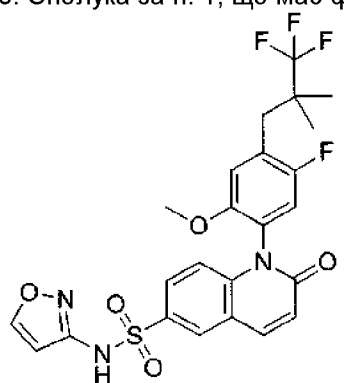
2. Сполука за п. 1, що має формулу:



10

або її фармацевтично прийнятна сіль.

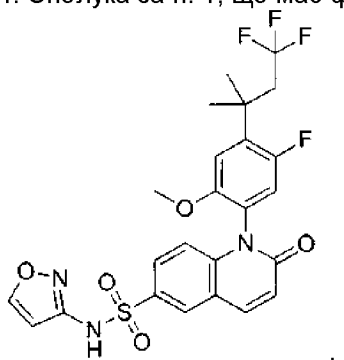
3. Сполука за п. 1, що має формулу:



15

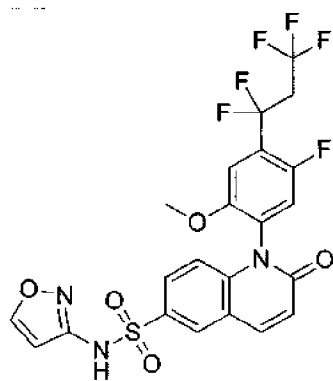
або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за п. 1, що має формулу:

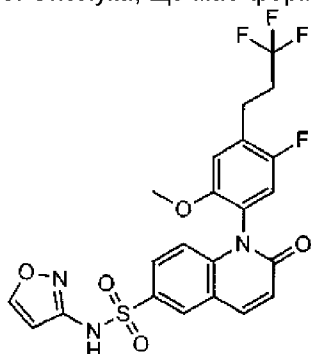


або її фармацевтично прийнятна сіль.

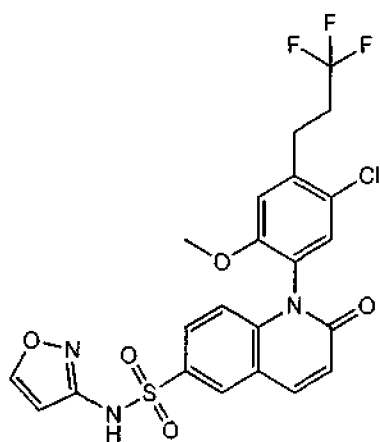
5. Сполука за п. 1, що має формулу:



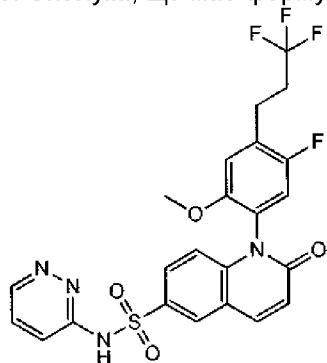
або її фармацевтично прийнятна сіль.
6. Сполука, що має формулу:



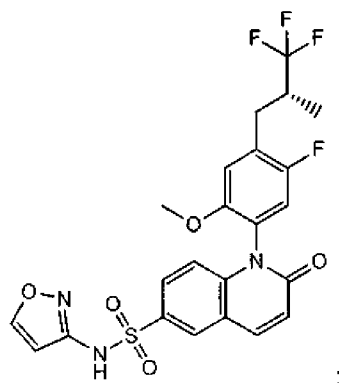
5 або її фармацевтично прийнятна сіль.
7. Сполука, що має формулу:



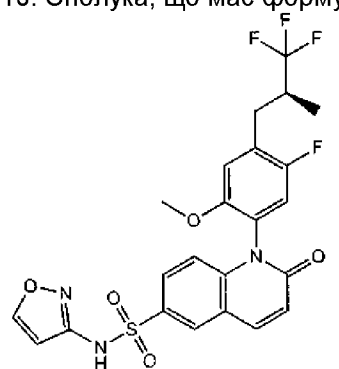
або її фармацевтично прийнятна сіль.
8. Сполука, що має формулу:



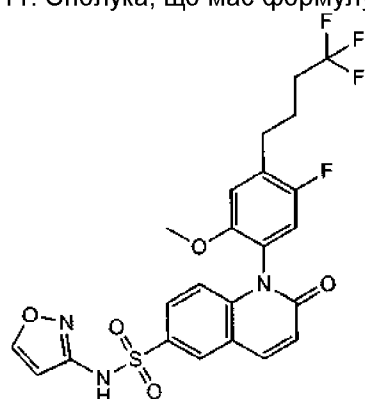
10 або її фармацевтично прийнятна сіль.
9. Сполука, що має формулу:



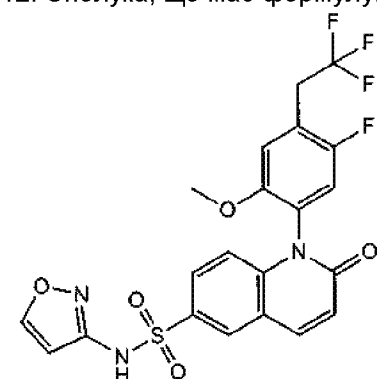
або її фармацевтично прийнятна сіль.
10. Сполука, що має формулу:



5 або її фармацевтично прийнятна сіль.
11. Сполука, що має формулу:



або її фармацевтично прийнятна сіль.
12. Сполука, що має формулу:



10 або її фармацевтично прийнятна сіль.
13. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пунктів 1-12 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

14. Спосіб лікування стану, що піддається лікуванню шляхом інгібування натрієвих каналів, причому стан вибраний з болю, кашлю або свербіння, що включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пунктів 1-12 або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції за п. 13.

5 15. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що біль вибраний з хронічного болю, гострого болю, невропатичного болю, болю, пов'язаного з ревматоїдним артритом, болю, пов'язаного з остеоартритом, або болю, пов'язаного з раком.

16. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що кашель вибраний з поствірусного кашлю, вірусного кашлю або гострого вірусного кашлю.

10