

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038286**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.08.04

(21) Номер заявки
201891319

(22) Дата подачи заявки
2016.12.19

(51) Int. Cl. **C07D 403/12** (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЯ АЛКИЛДИГИДРОХИНОЛИНСУЛЬФОАМИДА**(31) **62/269,518**(32) **2015.12.18**(33) **US**(43) **2018.11.30**(86) **PCT/US2016/067617**(87) **WO 2017/106871 2017.06.22**

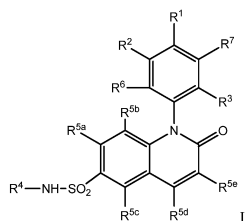
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АМГЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Вайсс Мэттью, Милгрэм Бенджамин
С, Маркс Исаак Е., Динеен Томас (US)**

(74) Представитель:
Строкова О.В. (RU)

(56) **WO-A1-2014201206**

(57) Данное изобретение предлагает соединения формулы I



и их фармацевтически приемлемые соли, которые являются ингибиторами натриевых каналов, в частности Nav1.7. Соединения пригодны для лечения заболеваний, связанных с активностью натриевых каналов, таких как боли, кашель и зуд. Также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединения по данному изобретению.

B1**038286****038286****B1**

Перекры́стные ссылки на родственные заявки

Данная заявка заявляет приоритет по предварительной заявке США № 62/269518, поданной 18 декабря 2015 года, содержание которой включено в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки.

Область техники

Данное изобретение относится к соединениям, которые являются ингибиторами потенциалозависимых натриевых каналов (Nav), в частности, Nav 1.7, и пригодны для лечения заболеваний, поддающихся лечению путем ингибирования натриевых каналов, таких как болевые расстройства. Также предлагаются фармацевтические композиции, содержащие соединения по данному изобретению.

Уровень техники

Согласно докладу Института медицины 2011 года, 100 миллионов взрослых людей в США, примерно 30% населения, страдают от хронической боли (C & E News, Bethany Halford, "Changing the Channel", published 3-24). Хроническая боль по определению включает аномальные нейрональные электрические импульсы в путях передачи болевых сигналов: периферические афферентные нейроны, нейроны спинного мозга, нейроны в болевом матриксе мозга (например, соматосенсорной коре, центральной доле, передней поясной коре), и/или нейроны в стволе головного мозга. Хотя запуск данных нейронов модулируется и регулируется многими различными рецепторами, ферментами и факторами роста, в большинстве нейронов быстрое нарастание электрического импульса вырабатывается введением ионов натрия через потенциалозависимые натриевые каналы (Hille B, Ion Channels of Excitable Membranes. Sinauer Associates, Inc.: Sunderland MA, 3rd Ed. 2001). Существует девять различных изоформ потенциалозависимых натриевых каналов (Nav 1.1-Nav 1.9), имеющие четкие профили экспрессии гена в тканях, включая нейроны, сердечную, и скелетную мышцу (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). Nav1.1 и Nav1.2 высоко экспрессированы в мозге (Raymond, C.K., et al., J. Biol. Chem. (2004) 279 (44):46234-41) и имеют жизненно важное значение для нормальной функции мозга. Определенная потеря функции из-за мутаций Nav 1.1 у людей приводит к эпилепсии, предположительно, поскольку данные каналы экспрессируются в тормозных нейронах (Yu, F.H., et al., Nat. Neuroscience (2006), 9 (9) 1142-1149). Nav1.1 также экспрессируется в периферической нервной системе, а ингибирование Nav1.1 на периферии может обеспечить облегчение боли. Таким образом, хотя ингибирование Nav1.1 может применяться в лечении боли, оно также может приводить к нежелательному возможному тревожному расстройству и повышенной возбудимости. Nav1.3 экспрессируется прежде всего в центральной нервной системе эмбриона, и было установлено, что экспрессия повышается после повреждения нерва у крыс (Hains, B.D., et al., J. Neuroscience (2030) 23(26):8881-8892). Nav1.4 экспрессируется в основном в скелетных мышцах. Мутации гена и его продукта оказывают значительное влияние на функцию мышц, включая паралич (Tamaoka A., Internal Medicine (2003), (9):769-770). Nav1.5 экспрессируется главным образом в кардиомиоцитах, включая предсердия, желудочки, синусно-предсердный узел, предсердно-желудочковый узел и сердечные волокна Пуркинье. Быстрое нарастание потенциала действия сердечной мышцы и быстрая импульсная проводимость через сердечную ткань связана с открытием канала Nav1.5. Мутации канала Nav1.5 приводят к аритмическим синдромам, включая удлинение комплекса QT, синдром Бругада (СБ), синдром внезапной ночной смерти (СВНС) и синдром внезапной детской смерти (СВДС) (Liu, H., et al., Am. J. Pharmacogenomics (2003), 3(3): 173-179). Nav1.6 является широко распространенным потенциалозависимым натриевым каналом, экспрессированным во всей центральной и периферической нервной системе. Nav1.8 экспрессируется прежде всего в сенсорных ганглиях периферической нервной системы, таких как дорсальные корешковые ганглии. На данный момент не идентифицированы мутаций Nav1.8, которые вызывают разнообразные болевые реакции у людей. Nav1.8 отличается от большинства нейрональных Nav изоформ тем, что он нечувствителен к ингибированию тетродотоксином. Nav1.9, подобно Nav1.8, также является натриевым каналом нечувствительным к тетродотоксину, экспрессируемым главным образом в нейронах дорсальных корешковых ганглий (Dib-Hajj, S.D., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998), 95(15):8963-8968).

Недавние данные нескольких независимых генетических исследований показали, что чувствительный к тетродотоксину потенциалозависимый натриевый канал Nav1.7 (SCN9A) необходим для восприятия боли. Редкие генетические формы тяжелой хронической боли, первичная эритромелалгия и пароксизмальное сильное болевое расстройство, являются результатом мутаций, которые увеличивают активность Nav1.7 (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 erythromelgia," 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 erythromelgia as a neuropathic disorder of voltage gated sodium channels," J Invest Dermatol 124:1333-1338). Напротив, в двух отдельных клинических исследованиях было определено, что первопричиной генетического нарушения врожденной нечувствительности к боли (ВНБ) является потеря функции Nav 1.7 за счет мутаций, которые укорачивают белок и нару-

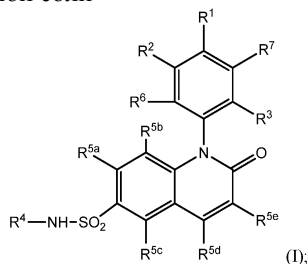
шают его функцию (Cox J.J., Reimann F, Nicholas A. K., et al. "An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain," Nature 444:894-898, 2006; Goldberg Y. P., MacFarlane J., MacDonald M. L., Thompson J., et al. "Loss-of-function mutations in the Nav1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations," Clin Genet 71:311-319, 2007). Расстройство наследуется в менделевской рецессивной манере со 100%-ной пенетрантностью. Фенотип, связанный с ВНБ, является экстремальным: как сообщалось, страдающие испытывали безболезненные ожоги, роды, аппендицит, и перелом кости, а также имели нечувствительность к клиническим критериям боли, таким как булавочный укол или давление на сухожилия. Однако сенсорные, моторные, вегетативные и другие измеренные функции являлись нормальными, с единственной зарегистрированной аномалией - аносмией (отсутствие обоняния). Данные исследования показывают, что среди множества возможных мишеней в пути боли, Nav1.7 управляет одной или более контрольными точками, критическими для восприятия боли.

Неизбирательные ингибиторы натриевых каналов, такие как лидокаин, мексилетин и карбамазепин демонстрируют клиническую эффективность при хронической боли, включая невропатическую боль, но они ограничены в дозировке и в использовании, вероятно, из-за воздействия на натриевые каналы вне болевого пути. Лидокаин является местным обезболивающим средством, которое врачи используют для малых хирургических вмешательств. Стоматологами используется новокаин. Однако данные соединения не различают различные подтипы натриевых каналов, что делает их непригодными для использования в качестве системных болеутоляющих средств. По словам Гленна Ф. Кинга, профессора Австралийского университета в Квинсленде, который изучает яды, блокирующие ионные каналы "Если вы дадите препарат, который блокирует Nav1.7, но также блокирует и Nav1.5, пациент умрет от сердечной недостаточности". "Это будет совершенно безболезненная смерть, но пациент все равно умрет". Таким образом, избирательность в отношении Nav1.7 является желательной, в частности, по сравнению с Nav1.5. Исследователями были приложены все усилия, чтобы найти соединение, которое ингибирует или блокирует активность только Nav1.7. Данная проблема осложнена тем, что идентификация, нахождение, отдельная функция и/или третичные структуры каждого подтипа потенциалозависимых белков натриевых каналов являются неизвестными или не до конца понятны.

Следовательно, ряд исследователей пытается идентифицировать низкомолекулярные ингибиторы Nav1.7. Например, Chafeev et al. описывают спирооксиндольное соединение для лечения и/или профилактики заболеваний, опосредованных натриевыми каналами, таких как боль, в патенте США № 8101647. В международных публикациях WO 2013/134518 и WO 2014/201206 раскрываются производные сульфонида, которые отличаются от производных сульфонида по данному изобретению. Таким образом, существует потребность в идентификации ингибиторов Nav1.7, специфичных по меньшей мере по отношению к Nav1.5 для лечения боли. Данное изобретение предлагает соединения, которые представляют собой избирательно действующие ингибиторы Nav1.7. по меньшей мере по отношению к Nav1.5.

Сущность изобретения

В одном варианте реализации изобретения, данное изобретение относится к соединению формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли



где R¹ представляет собой C₁₋₆фторалкил, выбранный из -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CH₂-CF₃, -CH₂-CH(CH₃)-CF₃, -CH₂-CF₂-CF₃, -CH₂-C(CH₃)₂-CF₃, -C(CH₃)₂-CH₂-CF₃, -CF₂-CH₂-CF₃ и -CH₂-CH₂-CHF₂;

R² представляет собой галоген;

R³ представляет собой -O-C₁₋₆алкил;

R⁴ представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий 2 гетероатома, выбранные из атома кислорода и азота;

каждый из R⁶ и R⁷ представляет собой водород; и

каждый из R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d} и R^{5e} независимо представляет собой водород.

В еще одном варианте реализации изобретения, данное изобретение относится к соединению формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, которое представляет собой:

Пр.	Структура	Химическое название
1		1-(5-фтор-2-метокси-4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-N-3-изоксазолил-2-оксо-1,2-дигидро-6-хинолинсульфонамид
2		1-(5-хлор-2-метокси-4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-N-3-изоксазолил-2-оксо-1,2-дигидро-6-хинолинсульфонамид
3		1-(5-фтор-2-метокси-4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-2-оксо-N-3-пиридазинил-1,2-дигидро-6-хинолинсульфонамид
4		1-(5-фтор-2-метокси-4-((2R)-3,3,3-трифтор-2-метилпропил)фенил)-N-3-изоксазолил-2-оксо-1,2-дигидро-6-хинолинсульфонамид
4		1-(5-фтор-2-метокси-4-((2S)-3,3,3-трифтор-2-метилпропил)фенил)-N-3-изоксазолил-2-оксо-1,2-дигидро-6-хинолинсульфонамид
5		1-(5-фтор-2-метокси-4-(4,4,4-трифторбутил)фенил)-N-3-изоксазолил-2-оксо-1,2-дигидро-6-хинолинсульфонамид
6A		1-(5-фтор-2-метокси-4-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-N-3-изоксазолил-2-оксо-1,2-дигидро-6-хинолинсульфонамид

В одном варианте реализации изобретения данное изобретение относится к соединению формулы (I), которое представляет собой 1-(5-фтор-2-метокси-4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-N-3-изоксазол-2-оксо-1,2-дигидро-6-хиолинсульфонамид, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте реализации изобретения данное изобретение относится к соединению формулы (I), которое представляет собой 1-(5-хлор-2-метокси-4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-N-3-изоксазол-2-оксо-1,2-дигидро-6-хиолинсульфонамид, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте реализации изобретения данное изобретение относится к соединению формулы (I), которое представляет собой 1-(5-фтор-2-метокси-4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-2-оксо-N-3-пиридазинил-1,2-дигидро-6-хиолинсульфонамид, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте реализации изобретения данное изобретение относится к соединению формулы (I), которое представляет собой 1-(5-фтор-2-метокси-4-((2R)-3,3,3-трифтор-2-метилпропил)фенил)-N-3-изоксазол-2-оксо-1,2-дигидро-6-хиолинсульфонамид, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте реализации изобретения данное изобретение относится к соединению формулы (I), которое представляет собой 1-(5-фтор-2-метокси-4-((2S)-3,3,3-трифтор-2-метилпропил)фенил)-N-3-изоксазол-2-оксо-1,2-дигидро-6-хиолинсульфонамид, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте реализации изобретения данное изобретение относится к соединению формулы (I), которое представляет собой 1-(5-фтор-2-метокси-4-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-N-3-изоксазол-2-оксо-1,2-дигидро-6-хиолинсульфонамид, или его фармацевтически приемлемой соли.

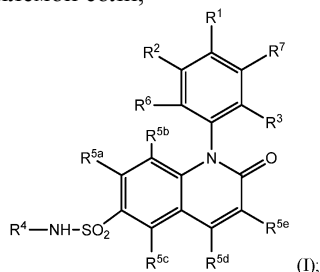
В одном варианте реализации изобретения данное изобретение относится к соединению формулы (I), которое представляет собой 1-(5-фтор-2-метокси-4-(4,4,4-трифторбутил)фенил)-N-3-изоксазол-2-оксо-1,2-дигидро-6-хиолинсульфонамид, или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном варианте реализации изобретения данное изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения состояния, поддающегося лечению ингибированием натриевых каналов, причем состояние выбрано из боли, кашля или зуда, содержащей описанное в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В еще одном варианте реализации изобретения данное изобретение относится к способу лечения состояния, поддающегося лечению ингибированием натриевых каналов, причем состояние выбрано из боли, кашля или зуда, причем способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества описанного в настоящем изобретении соединения или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления боль выбрана из хронической боли, острой боли, невропатической боли, боли, связанной с ревматоидным артритом, боли, связанной с остеоартритом или боли, связанной с раком. В одном варианте осуществления состояние представляет собой кашель, выбранный из поствирусного кашля, вирусного кашля или острого вирусного кашля.

Подробное описание изобретения

Данное изобретение относится к соединению формулы (I), как определено выше, его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси или их фармацевтически приемлемым солям. Данное изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I), соединение, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер или их смеси, или их фармацевтически приемлемые соли, а также способам лечения заболеваний и/или состояний, таких как боль, с применением соединений Формулы (I), соединения, его энантиомера, диастереоизомера, атропоизомера или их смеси, или их фармацевтически приемлемых солей. В варианте реализации изобретения 1, данное изобретение относится к соединению формулы (I), его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли,



где R¹ представляет собой (а) C₁₋₈алкил, где указанный C₁₋₈алкил замещен 0, 1, 2 или 3 группами, выбранными из гидроксигруппы, -OC₁₋₄алкила, -NH₂, -NHC(=O)C₁₋₄алкила, -OC(=O)C₁₋₄алкила или -N(C₁₋₄алкил)C₁₋₄алкила; или (b) C₁₋₈галогеналкила;

R² представляет собой H, галоген, C₁₋₆алкил или C₁₋₆галогеналкил;

R³ представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, -O-C₁₋₆алкил или -CN;

R⁴ представляет собой 5-6-членный гетероарил;

каждый из R⁶ и R⁷ представляет собой водород; и

каждый из R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d} и R^{5e} независимо представляет собой водород или галоген.

В варианте реализации изобретения 2 данное изобретение относится к соединению формулы (I), его

энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 представляет собой C_{4-8} алкил или C_{1-6} галогеналкил, где указанный C_{1-6} галогеналкил представляет собой C_{1-6} фторалкил.

В варианте реализации изобретения 3 данное изобретение относится к соединению формулы (I), его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 выбран из $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH(CH_3)-CF_3$, $-CH_2-CF_2-CF_3$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CF_3$, $-C(CH_3)_2-CH_2-CF_3$, $-CF_2-CH_2-CF_3$ или $-CH_2-CH_2-CHF_2$.

В варианте реализации изобретения 4 данное изобретение относится к соединению формулы (I), его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли, где R^2 представляет собой H, фтор, хлор, метил, CF_3 , CHF_2 , или CH_2F .

В варианте реализации изобретения 5 данное изобретение относится к соединению формулы (I), его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли, где R^2 представляет собой H или фтор. В дополнительном варианте реализации изобретения 5, R^2 представляет собой фтор.

В варианте реализации изобретения 6 данное изобретение относится к соединению формулы (I), его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли, где R^3 представляет собой метокси.

В варианте реализации изобретения 7 данное изобретение относится к соединению формулы (I), его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли, где R^4 представляет собой 5-членный гетероарил.

В варианте реализации изобретения 8 данное изобретение относится к соединению формулы (I), его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли, где R^4 представляет собой 6-членный гетероарил.

В варианте реализации изобретения 9 данное изобретение относится к соединению формулы (I), его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли, где R^4 представляет собой изоксазолил, пиридазинил, тиазолил, тиадиазолил, оксазолил или пиримидинил.

В дополнительном варианте реализации варианта реализации изобретения 8 R^4 представляет собой изоксазолил или пиридазинил. В дополнительном варианте реализации варианта реализации изобретения 8 R^4 представляет собой изоксазолил.

В варианте реализации изобретения 10 данное изобретение относится к соединению формулы (I), его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} и R^{5e} представляет собой водород.

В варианте реализации изобретения 11 данное изобретение относится к соединению формулы (I), его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли, которое представляет собой:

Пр.	Структура	Химическое название
1		1-(5-фтор-2-метокси-4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-N-3-изоксазолил-2-оксо-1,2-дигидро-6-хинолинсульфонамид

2		1-(5-хлор-2-метокси-4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-N-3-изоксазол-2-оксо-1,2-дигидро-6-хинолинсульфонамид
3		1-(5-фтор-2-метокси-4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-2-оксо-N-3-пиридазинил-1,2-дигидро-6-хинолинсульфонамид
4		1-(5-фтор-2-метокси-4-((2R)-3,3,3-трифтор-2-метилпропил)фенил)-N-3-изоксазол-2-оксо-1,2-дигидро-6-хинолинсульфонамид
4		1-(5-фтор-2-метокси-4-((2S)-3,3,3-трифтор-2-метилпропил)фенил)-N-3-изоксазол-2-оксо-1,2-дигидро-6-хинолинсульфонамид
5		1-(5-фтор-2-метокси-4-(4,4,4-трифторбутил)фенил)-N-3-изоксазол-2-оксо-1,2-дигидро-6-хинолинсульфонамид
6A		1-(5-фтор-2-метокси-4-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-N-3-изоксазол-2-оксо-1,2-дигидро-6-хинолинсульфонамид
7		1-(5-фтор-2-метокси-4-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид

(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид или его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте реализации изобретения 11k данное изобретение относится к соединению формулы (I), которое представляет собой 1-(5-фтор-2-метокси-4-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид или его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте реализации изобретения 11l данное изобретение относится к соединению формулы (I), которое представляет собой 1-(5-фтор-2-метокси-4-(1,1,3,3,3-пентафторпропил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид или его энантиомеру, диастереоизомеру, атропоизомеру или их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте реализации изобретения 12 данное изобретение относится к Р атропоизомеру каждого отдельного соединения, независимо или к его смеси, или к их фармацевтически приемлемым солям, введенным в вариантах реализации изобретения 11a-11l.

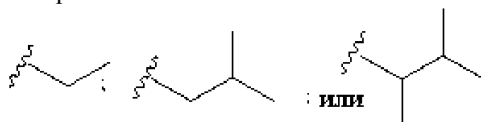
В варианте реализации изобретения 13 данное изобретение относится к М атропоизомеру каждого отдельного соединения, независимо или к его смеси, или к их фармацевтически приемлемым солям, введенным в вариантах реализации изобретения 11a-11l.

В варианте реализации изобретения 14 данное изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение, его энантиомер, диастереоизомер, атропоизомер или их смесь, или их фармацевтически приемлемые соли, в соответствии с любым из вариантов реализации изобретения 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 11a-11l, 12 и 13, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В варианте реализации изобретения 15 данное изобретение относится к способам лечения боли, кашля или зуда, причем способы включают введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, его энантиомера, диастереоизомера, атропоизомера или их смеси, или их фармацевтически приемлемых солей, в соответствии с любым из вариантов реализации изобретения 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 11a-11l, 12 и 13.

В варианте реализации изобретения 16 данное изобретение относится к способам по варианту реализации изобретения 15, причем боль выбрана из хронической боли, острой боли, невропатической боли, боли, связанной с ревматоидным артритом, боли, связанной с остеоартритом, боли, связанной с раком, раком или боли, связанной с диабетом.

В варианте реализации изобретения 17 данное изобретение относится к способам по варианту реализации изобретения 15, причем кашель выбран из поствирусного кашля, вирусного кашля или острого вирусного кашля. См. Dib-Hajj. et. al., "The Nav1.7 sodium channel: from molecule to man", Nature Reviews Neuroscience (2013), 14, 49-62. Термин " $C_{\alpha-\beta}$ -алкил" означает алкильную группу, содержащую минимум α и максимум β атомов углерода в разветвленной или линейной зависимости или любую комбинацию двух, где α и β представляют собой целые числа. Обозначение C_0 алкил указывает на прямую связь. Примеры C_{1-6} алкила включают, но не ограничиваются ими:



Термин "галоген" означает атомы галогена, выбранные из F, Cl, Br или I.

Термин " $C_{\alpha-\beta}$ -галогенал" означает алкилгруппу, как определено в данном документе, в которой по меньшей мере один из атомов водорода замещен атомом галогена, как определено в данном документе. Обычные $C_{\alpha-\beta}$ -галогеналкильные группы представляют собой C_{1-3} -фторалкил. Примером общей группы C_{1-3} -фторалкил является $-CF_3$.

Термин "гетероатом", как используется в данном документе, означает атом кислорода, азота или серы.

Термин "арил" означает циклический ароматический углеводород. Примеры арильных групп включают фенил и нафтил. Обычными арильными группами являются от шести- до тринадцати-членные кольца.

Термин "гетероарил" означает циклический ароматический углеводород, в котором один или более атомов углерода арильной группы замещены гетероатомом. Если гетероарильная группа содержит более чем один гетероатом, гетероатомы могут быть одинаковыми или разными. Примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиримидинил, имидазолил, тиенил, фурил, пиазинил, пирролил, индолил, триазолил, пиридазинил, индазолил, пуринил, хинолизинил, изохинолил, хинолил, нафтиридинил, хиноксалинил, изотиазолил и бензо[b]тиенил. Часто гетероарильные группы представляют собой от пяти- до тринадцати-членные кольца, которые содержат от 1 до 4 гетероатомов. Особенно часто встречаются гетероарильные группы, которые представляют собой пяти- и шестичленные кольца, которые содержат от 1 до 3 гетероатомов.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль, полученную обычными способами, и хорошо известна специалистам в данной области техники. "Фармакологически приемлемые соли" вклю-

чают основные соли неорганических и органических кислот, включая, но не ограничиваясь ими, хлористо-водородную кислоту, бромисто-водородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, яблочную кислоту, уксусную кислоту, щавелевую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, молочную кислоту, фумаровую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, салициловую кислоту, бензойную кислоту, фенилуксусную кислоту, миндальную кислоту и тому подобное. Для дополнительных примеров "фармакологически приемлемых солей" см. Berge et al., J. Pharm. Sci. 66:1 (1977).

Термин "замещенный" означает, что атом водорода в молекуле или группе замещен группой или атомом. Типичные заместители включают: галоген, C_{1-8} алкил, гидроксил, C_{1-8} алкокси, $-NR^xR^x$, нитро, циано, галоген или пергалоген C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, $-SR^x$, $-S(=O)_2R^x$, $-C(=O)OR^x$, $-C(=O)R^x$, где каждый R^x независимо представляет собой водород или C_1 - C_8 -алкил. Следует отметить, что в случае, если заместителем является $-NR^xR^x$, R^x -группы могут быть соединены вместе с атомом азота с образованием кольца. Группа или атом, который замещает атом водорода, также называется заместителем. Любая конкретная молекула или группа может иметь один или более заместителей в зависимости от количества атомов водорода, которые могут быть заменены.

Термин "незамещенный" означает атом водорода в молекуле или группе.

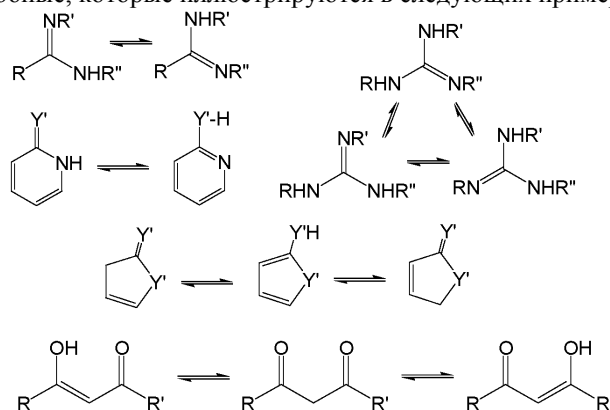
Термин "замещенный" означает, что атом водорода в молекуле или группе замещен группой или атомом. Типичные заместители включают галоген, C_{1-8} алкил, гидроксил, C_{1-8} алкокси, $-NR^xR^x$, нитро, циано, галоген или пергалоген C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, $-SR^x$, $-S(=O)_2R^x$, $-C(=O)OR^x$, $-C(=O)R^x$, где каждый R^x независимо представляет собой водород или C_1 - C_8 алкил. Следует отметить, что в случае, если заместителем является $-NR^xR^x$, R^x -группы могут быть соединены вместе с атомом азота с образованием кольца. Символ "-" представляет собой ковалентную связь и может также использоваться в группе радикала для обозначения точки присоединения к другой группе.

В химических структурах символ обычно используется для обозначения метильной группы в молекуле.

Термин "уходящая группа" обычно относится к группам, легко замещаемым нуклеофилом, таким как амин, тиол или спирт, или металлическим агентом, таким как бороновые кислоты или боронаты, в условиях реакции сочетания катализируемой переходным металлом. Такие уходящие группы хорошо известны в данной области техники. Примерами таких уходящих групп являются, но не ограничиваются ими, N-гидроксисукцинимид, N-гидроксибензотриазол, галогениды, трифлаты, тозилаты и тому подобное. Предпочтительные уходящие группы указаны в данном документе, где это необходимо.

Термин "защитная группа" обычно относится к группам, хорошо известным в данной области техники, которые используются для защиты отдельных реакционноспособных групп, таких как карбокси, амина, гидрокси, меркапто и тому подобное, от нежелательных реакций, таких как реакций нуклеофильного замещения, электрофильного замещения, реакций окисления, реакций восстановления и тому подобное. Предпочтительные защитные группы указаны в данном документе, где это необходимо. Примеры аминокзащитных групп включают, но не ограничиваются ими, аралкил, замещенный аралкил, циклоалкенилалкил и замещенный циклоалкенилалкил, аллил, замещенный аллил, ацил, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, силлил и тому подобное. Примеры аралкила включают, но не ограничиваются ими, бензил, ортометилбензил, тритил и бензгидрил, которые могут быть необязательно замещены галогеном, алкилом, алкокси, гидрокси, нитро, ациламино, ацилом и т.п., и такими солями, как соли фосфония и соли аммония. Примеры арильных групп включают фенил, нафтил, инданил, антраценил, 9-(9-фенилфторенил), фенантренил, дуренил и тому подобное. Примеры циклоалкенилалкильных или замещенных циклоалкиленилалкильных радикалов, предпочтительно имеющих 6-10 атомов углерода, включают, но не ограничиваются ими, циклогексенилметил и тому подобное. Подходящие ацильные, алкоксикарбонильные и аралкоксикарбонильные группы включают бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, бензоил, замещенный бензоил, бутирил, ацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталоил и тому подобное. Смесь защитных групп может быть использована для защиты одной и той же аминокзащитной группы, такой как первичная аминокзащитная группа, которая может быть защищена как аралкильной группой, так и аралкоксикарбонильной группой. Аминокзащитные группы также могут образовывать гетероциклическое кольцо с атомом азота, к которому они присоединены, например, 1,2-бис(метилден) бензол, фталимидил, сукцинимидил, малеимидил и тому подобное, и где эти гетероциклические группы могут дополнительно включать примыкающие арильные и циклоалкильные кольца. Кроме того, гетероциклические группы могут быть моно-, ди- или тризамещенными, такими как нитрофталимидил. Аминокзащитные группы также могут быть защищены от нежелательных реакций, таких как окисление, путем образования аддитивной соли, такой как гидрохлорид, толуолсульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты и тому подобное. Многие из аминокзащитных групп также пригодны для защиты карбокси, гидрокси и меркаптогрупп. Например, аралкильные группы. Алкильные группы также являются подходящими группами для защиты гидрокси- и меркаптогрупп, таких как трет-бутил. Защитные группы удаляют в условиях, которые не влияют на оставшуюся часть молекулы. Эти способы хорошо известны в данной области техники и включают кислотный гидролиз, гидрогенолиз и тому подобное. Предпочтительный способ включает удаление защитной группы, такой как удаление бензилоксикарбонильной

группы гидрогенолизом с использованием палладия на угле в подходящей системе растворителей, такой как спирт, уксусная кислота и тому подобное, или их смеси. Трет-бутоксикарбонильную защитную группу можно удалить с использованием неорганической или органической кислоты, такой как HCl или трифторуксусной кислоты, в подходящей системе растворителей, такой как диоксан или метиленхлорид. Полученную аминоксодержащую соль можно легко нейтрализовать, чтобы получить свободный амин. Защитная группа карбоксила, такая как метил, этил, бензил, трет-бутил, 4-метоксифенилметил и тому подобное, может быть удалена в условиях гидролиза и гидрогенолиза, хорошо известных специалистам в данной области техники. Следует отметить, что соединения по данному изобретению могут содержать группы, которые могут существовать в таутомерных формах, такие как циклические и ациклические амидиновые и гуанидиновые группы, гетероатомзамещенные ароматические гетероциклические группы ($Y'=O, S, NR$) и тому подобные, которые иллюстрируются в следующих примерах:



и хотя одна из форм названа, описана, показана и/или заявлена в данном документе, все таутомерные формы предназначены для неотъемлемо включенных в такое название, описание, отображение и/или формулу изобретения.

Пролекарства соединений по данному изобретению также предусмотрены данным изобретением. Пролекарство представляет собой активное или неактивное соединение, которое химически модифицировано посредством физиологического действия *in vivo*, такого как гидролиз, метаболизм и тому подобное, в соединение по данному изобретению после введения пролекарства пациенту. Специалистам в данной области техники хорошо известны пригодность и методы, используемые при изготовлении и использовании пролекарств. Для общего обсуждения пролекарств, включая сложные эфиры, см. Svensson and Tunek Drug Metabolism Reviews 165 (1988) и Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985). Примеры защищенного карбоксилатного аниона включают множество сложных эфиров, таких как алкил (например, метил, этил), циклоалкил (например, циклогексил), аралкил (например, бензил, *p*-метоксибензил) и алкилкарбонилалкил (например, пивалоилоксиметил). Амины были защищены в виде арилкарбонилалкилкарбонилалкилзамещенных производных, которые расщеплялись эстеразами *in vivo*, высвобождая свободное лекарственное средство и формальдегид (Bundgaard J. Med. Chem. 2503 (1989)). Кроме того, лекарственные средства, содержащие кислую NH-группу, такую как имидазол, имид, индол и тому подобное, были защищены N-ацилоксиметильными группами (Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Гидроксигруппы защищались в виде сложных эфиров и простых эфиров. В EP 039051 (Sloan and Little, 4/11/81) раскрыты пролекарства гидроксамовой кислоты и основания Манниха, их получение и применение.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое улучшает, ослабляет или устраняет один или более симптомов конкретного заболевания или состояния, или предотвращает или задерживает начало одного из более симптомов конкретного заболевания или состояния.

Термин "пациент" означает животных, таких как собаки, кошки, коровы, лошади, овцы и люди. В частности пациентами являются млекопитающие. Термин "пациент" включает самцов и самок.

Термин "фармацевтически приемлемый" означает, что указанное вещество, такое как соединение Формулы I, или соль соединения Формулы I или композиция, содержащая соединение формулы I, или конкретное вспомогательное вещество, пригодны для введения пациенту.

Термины "лечение" или "лечить" и т.п., включают профилактическое (например, профилактическое) и паллиативное лечение.

Термин "вспомогательное вещество" означает любую фармацевтически приемлемую добавку, носитель, разбавитель, адъювант или другой ингредиент, отличный от активного фармацевтического ингредиента (АФИ), который обычно включен для приготовления и/или введения пациенту.

Соединения по данному изобретению вводят пациенту в терапевтически эффективном количестве. Соединения могут вводиться отдельно или как часть фармацевтически приемлемой композиции или состава. Кроме того, соединения или композиции можно вводить все сразу, например, путем болюсной

инъекции, несколько раз, например, с помощью серии таблеток или вводиться, по существу, равномерно в течение определенного периода времени, например, используя способ трансдермальной доставки.

Также отмечается, что доза соединения может меняться со временем.

Кроме того, соединения по данному изобретению можно вводить отдельно в комбинации с другими соединениями по данному изобретению или с другими фармацевтически активными соединениями. Другие фармацевтически активные соединения могут быть предназначены для лечения того же заболевания или состояния, что и соединения по данному изобретению, или другого заболевания или состояния. Если пациент получает или принимает несколько фармацевтически активных соединений, соединения могут вводиться одновременно или последовательно. Например, в случае таблеток активные соединения могут быть в одной таблетке или в отдельных таблетках, которые могут быть введены сразу или последовательно в любом порядке. Кроме того, следует признать, что композиции могут быть представлены разными формами. Например, одно или более соединений могут быть доставлены в виде таблетки, в то время как другое вводится путем инъекции или перорально в виде сиропа. Рассматриваются все комбинации, способы доставки и последовательности введения.

Соединения по данному изобретению могут быть использованы при изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания и/или состояния, опосредованного Nav1.7, таких как боль, хронический кашель или зуд. Боль обычно делится на первичные типы: хроническая и острая боль в зависимости от продолжительности боли. Как правило, хроническая боль длится более чем 3 месяца. Примеры хронической боли включают боль, связанную с ревматоидным артритом, остеоартритом, пояснично-крестцовой радикулопатией или раком. Хроническая боль также включает идиопатическую боль, которая является болью, не имеющая определенной причины. Примером идиопатической боли является фибромиалгия.

Другим типом боли является ноцицептивная боль. Ноцицептивная боль вызвана стимуляцией периферических нервных волокон, которые реагируют на очень неприятные явления, такие как тепловое, механическое или химическое воздействие. Еще один вид боли представляет собой нейропатическую боль.

Нейропатическая боль представляет собой боль, которая вызвана повреждением или болезнью, поражающей часть нервной системы. Фантомные боли в ампутированных конечностях представляют собой тип нейропатической боли. При фантомной боли в ампутированных конечностях тело чувствует боль от части тела, которая больше не существует. Например, у человека, перенесшего ампутацию ноги, может ощущаться боль в ногах, даже если нога больше не существует.

В одном варианте реализации способов лечения, предлагаемых данным изобретением с использованием соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, заболевание представляет собой хроническую боль. В другом аспекте хроническая боль связана с, но не ограничивается этим, постгерпетической невралгией (опоясывающий герпес), ревматоидным артритом, остеоартритом, диабетической невропатией, комплексным регионарным болевым синдромом (CRPS), раком или болью, вызванной химиотерапией, хронической болью в позвоночнике, фантомной болью в ампутированных конечностях, невралгией тройничного нерва, невропатией, вызванной ВИЧ, нарушениями гистаминовой головной боли, мигренью, первичной эритромелалгией и пароксизмальным экстремальным болевым расстройством. Другие симптомы для ингибиторов Nav1.7 включают, но не ограничиваются ими, депрессию (Morinville et al., *J Comp Neurol.*, 504: 680-689 (2007)), биполярные и другие расстройства ЦНС (Ettinger and Argoff, *Neurotherapeutics*, 4: 75-83 (2007)), эпилепсию: в том же источнике, и в Gonzalez, Termin, Wilson, *Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, 29: 168-192 (2006)), рассеянный склероз (Waxman, *Nature Neurosci.* 7 :93 2-941 (2006)), болезнь Паркинсона (Do and Bean, *Neuron* 39 :109-120 (2003); Puopolo et al., *J. Neurosci.* 27: 645-656 (2007)), синдром беспокойных ног, атаксию, тремор, мышечную слабость, дистонию, спазм (Hamann M., et al., *Exp. Neurol.* 184 (2): 830-838, 2003), тревожность, депрессию: McKinney B. C., et al., *Genes Brain Behav.* 7 (6): 629-638, 2008), обучение и память, познание (Woodruff-Pak DS, et al., *Behav. Neurosci.* 120 (2): 229-240, 2006), сердечную аритмию и фибрилляцию, сократительную способность, хроническую сердечную недостаточность, синдром слабости синусового узла (Haufe V., et al., *J. Mol. Cell Cardiol.* 42 (3): 469-477, 2007), шизофрению, нейропротекцию после инсульта, злоупотребление наркотиками и алкоголем (Johannessen LC, *CNS Drugs* 22 (1) 27-47, 2008), болезнь Альцгеймера (Kim DY, et al., *Nat. Cell. Biol.* 9 (7): 755-764, 2007) и рак (Gillet L., et al., *J Biol Chem* 2009, Jan 28 (epub)). Другой аспект изобретения относится к способу лечения острой и/или хронической воспалительной и нейропатической боли, зубной боли, общей головной боли, мигрени, гистаминовой головной боли, смешанных сосудистых и невазкулярных синдромов, тензионной головной боли, неспецифического воспаления, артрита, ревматизмов, ревматоидного артрита, остеоартрита, воспалительных заболеваний кишечника, воспалительных нарушений со стороны органов зрения, воспалительных или нестабильных нарушения мочевого пузыря, псориаза, кожные жалобы с воспалительными компонентами, хронические воспалительные процессы, воспалительная боль и связанная с ней гипералгезия и аллодиния, нейропатическая боль и связанная с ней гипералгезия и аллодиния, диабетическая боль в невропатии, каузалгия, симпатически поддерживаемая боль, болевых синдромов деафферентации, астмы, повреждения или дисфункции эпителиальных тканей, простого герпеса, нарушения висцеральной подвижности в

респираторных, мочеполовых, желудочно-кишечных или сосудистых областях, ран, ожогов, аллергических кожных реакций, зуда, витилиго, общего нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, образования язв желудка, язв двенадцатиперстной кишки, диареи, поражения желудка, вызванные некротизирующими агентами, роста волос, вазомоторного или аллергического ринита, бронхиальные расстройства или расстройства мочевого пузыря, включающие стадию введения соединения в соответствии с данным изобретением. Предпочтительным типом боли, подлежащей лечению, является хроническая невропатическая боль. Другим предпочтительным типом боли, подлежащей лечению, является хроническая воспалительная боль.

В другом аспекте изобретения соединения по данному изобретению могут использоваться в комбинации с другими соединениями, которые используются для лечения боли. Примеры таких других соединений включают, но не ограничиваются ими, аспирин, цефекоксиб, гидрокодон, оксикодон, кодеин, фентанил, ибупрофен, кетопрофен, напроксен, ацетаминофен, габапентин и прегабалин. Примеры классов лекарственных средств, которые содержат соединения, которые могут быть использованы в комбинации с соединениями по данному изобретению, включают нестероидные противовоспалительные соединения (NSAIDS), стероидные соединения, ингибиторы циклооксигеназы и опиоидные анальгетики.

Соединения по данному изобретению также могут быть использованы для лечения диабета, ожирения и/или для облегчения потери веса.

Соединения по данному изобретению могут использоваться в комбинации с другими фармацевтически активными соединениями. Следует отметить, что термин "фармацевтически активные соединения" может включать биологические вещества, такие как белки, антитела и пептидные антитела.

Поскольку один из аспектов данного изобретения предусматривает лечение заболевания/состояний комбинацией фармацевтически активных соединений, которые могут вводиться отдельно, изобретение также относится к объединению отдельных фармацевтических композиций в форме набора. Набор содержит две отдельные фармацевтические композиции: соединение по данному изобретению и второе фармацевтическое соединение. Набор содержит упаковку для содержания отдельных композиций, таких как раздельная бутылка или раздельный пакет из фольги. Дополнительные примеры упаковок включают шприцы, коробки и пакеты. Как правило, набор содержит указания по использованию отдельных компонентов. Форма набора особенно выгодна, когда отдельные компоненты предпочтительно вводят в разных лекарственных формах (например, перорально и парентерально), вводят с различными интервалами между введением лекарственного средства или в случае, когда изменение отдельных компонентов комбинации желательна назначающим врачом или ветеринаром. Примером такого набора является так называемая блистерная упаковка.

Блистерные упаковки хорошо известны в упаковочной промышленности и широко используются для упаковки фармацевтических стандартных лекарственных форм (таблетки, капсулы и тому подобное). Блистерные упаковки обычно состоят из листа относительно жесткого материала, покрытого фольгой из предпочтительно прозрачного пластика. Ячейки формируют в пластиковой фольге во время процесса упаковки. Ячейки имеют размер и форму таблеток или капсул, которые упаковываются. Затем таблетки или капсулы помещали в ячейки, а лист относительно жесткого материала герметизировали против пластиковой фольги на лицевой поверхности фольги, которая противоположна направлению, в котором образованы ячейки. В результате таблетки или капсулы герметизировали в углублениях между пластиковой пленкой и листом. Предпочтительно прочность листа такова, что таблетки или капсулы могут быть удалены из блистерной упаковки путем прикладывания ручного давления к углублениям, посредством чего образуется отверстие на листе в месте углубления. Затем таблетка или капсула может быть удалена с помощью указанного отверстия.

Возможно, было бы желательным предоставить памятку в наборе, например, в виде цифр рядом с таблетками или капсулами, в соответствии с которой цифры отвечают дням схемы приема лекарственного средства, при которой таблетки или капсулы, указанные таким образом, следует принимать внутрь. Другим примером такой памятки является календарь, напечатанный на карточке, например, следующим образом: "Первая неделя, понедельник, вторник,... и т.п.. Вторая неделя, понедельник, вторник,..." и т.д. Другие варианты памятки будут очевидны. "Суточная доза" может быть одной таблеткой или капсулой, или несколькими таблетками или капсулами, которые следует принимать в определенный день. Кроме того, суточная доза соединения по данному изобретению может состоять из одной таблетки или капсулы, тогда как суточная доза второго соединения может состоять из нескольких таблеток или капсул, и наоборот. Памятка должна это отражать и способствовать правильному введению активных агентов.

В другом конкретном варианте реализации изобретения предоставляется дозатор, предназначенный для дозирования ежедневных доз по одному в порядке их предполагаемого использования. Предпочтительно, дозатор снабжен вспомогательной памяткой, чтобы дополнительно способствовать соблюдению режима. Примером такой памятки является механический счетчик, который указывает количество суточных доз, которые были распределены. Другим примером такой памятки является память микрочипов с батарейным питанием, связанная с жидкокристаллическим считыванием или звуковым сигналом напоминания, который, например, считывает дату, когда была принята последняя дневная доза и/или напоминает, когда должна быть принята следующая доза. Соединения по данному изобретению и другие

фармацевтически активные соединения, при желании, могут вводиться пациенту перорально, ректально, парентерально (например, внутривенно, внутримышечно или подкожно) внутримышечно, интравагинально, внутрибрюшинно, интравезикально, локально (например, порошки, мази или капли) или в виде буккального или назального спрея. Рассматриваются все методы, которые используются специалистами в данной области техники для введения фармацевтически активного агента.

Композиции, подходящие для парентеральной инъекции, могут содержать физиологически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии и стерильные порошки для восстановления в стерильные инъекционные растворы или дисперсии. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или носителей включают воду, этанол, полиолы (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и т.п.), подходящие их смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъеклируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Подходящую текучесть можно поддерживать, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и с использованием поверхностно-активных веществ. Данные композиции могут также содержать адъюванты, такие как консервирующие, смачивающие, эмульгирующие и диспергирующие агенты. Загрязнение микроорганизмами можно предотвратить, добавляя различные антибактериальные и противогрибковые средства, например парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновую кислоту и тому подобное. Также может быть желательно включать изотонические агенты, например сахара, хлорид натрия и тому подобное. Пролонгированное поглощение инъекционных фармацевтических композиций может быть достигнуто за счет использования агентов, замедляющих абсорбцию, например моностеарата алюминия и желатина. Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают, по меньшей мере, с одним инертным обычным вспомогательным веществом (или носителем), таким как цитрат натрия или гидрофосфат кальция, или (a) наполнителями или разбавителями, такими как, например, крахмалы, лактоза, сахароза, маннит и кремниевая кислота; (b) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и аравийская камедь; (c) увлажнителями, таким как, например, глицерин; (d) дезинтегрирующими агентами, такими как, например, агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые сложные силикаты и карбонат натрия; (e) замедлителями растворов, такими как, например, парафин; (f) ускорителями абсорбции, такими как, например, соединения четвертичного аммония; смачивающими агентами, такими как цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (h) адсорбентами, такими как, например, каолин и бентонит; и (i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия или их смеси. В случае капсул и таблеток, лекарственные формы могут также содержать буферные агенты.

Твердые композиции аналогичного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных средств, как лактоза, или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и тому подобное.

Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие, хорошо известные в данной области техники. Они также могут содержать замутняющий компонент и могут также иметь такую композицию, которая выпускает активное соединение или соединения в определенной части кишечного тракта с задержкой. Примерами капсулирующих композиций, которые могут быть использованы, являются полимерные вещества и воски. Активные соединения также могут быть в микроинкапсулированной форме, если необходимо, с одним или более из вышеупомянутых вспомогательных средств.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкая лекарственная форма может содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как, например, этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла, в частности, хлопковое масло, арахисовое масло, масло зародышей кукурузы, оливковое масло, касторовое масло и масло из семян кунжута, глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот сорбитана или смеси этих веществ и тому подобное.

Помимо таких инертных разбавителей, композиция может также включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подслащивающие, ароматизирующие и отдушивающие агенты. Суспензии в дополнение к активному соединению могут содержать суспендирующие агенты, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант или смеси этих веществ и т.п.

Композиции для ректального введения являются предпочтительными суппозиториями, которые мо-

гут быть получены путем смешивания соединений по данному изобретению с подходящими не раздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или суппозиторный воск, которые являются твердыми при обычной комнатной температуре, но жидкие при температуре тела и, следовательно, таять в прямой кишке или влагалищной полости и высвобождать активный компонент.

Лекарственные формы для местного введения соединения по данному изобретению включают мази, порошки, спреи и лекарственные формы для ингаляции. Активное соединение или подходящие соединения смешивали в стерильном состоянии с физиологически приемлемым носителем и любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться. Офтальмологические составы, глазные мази, порошки и растворы также рассматриваются как входящие в объем данного изобретения. Соединения по данному изобретению могут вводиться пациенту с дозировкой в пределах от около 0,1 до около 3000 мг в день. Обычно для обычного взрослого человека, имеющего массу тела около 70 кг, обычно достаточна дозировка в диапазоне от около 0,01 до около 100 мг на килограмм массы тела. Специфическая дозировка и диапазон дозировки, которые могут быть использованы, зависят от ряда факторов, включая потребность пациента, тяжести состояния или лечения заболевания и фармакологической активности вводимого соединения. Определение диапазонов доз и оптимальных доз для конкретного пациента находится в пределах обычного специалиста в данной области техники.

Соединения по данному изобретению можно вводить в виде фармацевтически приемлемых солей, сокристаллов, сложных эфиров, амидов или пролекарств. Термин "соли" относится к неорганическим и органическим солям соединений по данному изобретению. Соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединения или путем отдельного взаимодействия очищенного соединения в его форме свободного основания или кислоты с подходящим органическим или неорганическим основанием или кислотой, и выделения полученной таким образом соли. Типичные соли включают гидробромид, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, нитрат, ацетат, оксалат, пальмитиат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтиллат, мезилат, глюкогептонат, лактобионат и лаурилсульфонатные соли и тому подобное. Соли могут включать катионы щелочных и щелочноземельных металлов, таких как натрий, литий, калий, кальций, магний и т.п., а также нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, включая, но не ограничиваясь ими, аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, этиламин и тому подобное. См., например, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J Pharm Sci, 66: 1-19 (1977).

Примеры фармацевтически приемлемых сложных эфиров соединений по данному изобретению включают C₁-C₈-алкилэфиры. Приемлемые сложные эфиры также включают C₅-C₇-циклоалкиловые сложные эфиры, а также арилалкиловые сложные эфиры, такие как бензил. Обычно используются C₁-C₄-алкиловые эфиры. Сложные эфиры соединений по данному изобретению могут быть получены в соответствии со способами, которые хорошо известны в данной области техники.

Примеры фармацевтически приемлемых амидов соединений по данному изобретению включают амиды, полученные из аммиака, первичные C₁-C₈-алкиламины и вторичные C₁-C₈-диалкиламины. В случае вторичных аминов, амин может также быть в форме 5-6-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей по меньшей мере один атом азота. Обычно используют амиды, полученные из аммиака, первичные C₁-C₃-алкиламины и вторичные C₁-C₂-диалкиламины. Амиды соединений по данному изобретению могут быть получены в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области техники.

Термин "пролекарство" означает соединения, которые трансформируются *in vivo* с получением соединения по данному изобретению. Трансформация может происходить с использованием различных механизмов, таких как гидролиз в крови. Обсуждение использования пролекарств представлено T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bio-reversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Для иллюстрации, если соединение по данному изобретению содержит

функциональную группу карбоновой кислоты, пролекарство может содержать сложный эфир, образованный замещением атома водорода кислотной группы такой группой, как (C₁-C₈)алкил, (C₂-C₁₂)алканоилоксиметил, 1-(алканоилокси)этил, имеющий от 4 до 9 атомов углерода, 1-метил-1-(алканоилокси)этил, имеющий от 5 до 10 атомов углерода, алкоксикарбонилоксиметил, имеющий от 3 до 6 атомов углерода, 1-(алкоксикарбонилокси)этил, имеющий от 4 до 7 атомов углерода, 1-метил-1-(алкоксикарбонилокси)этил, имеющий от 5 до 8 атомов углерода, N-(алкоксикарбонил)аминометил, имеющий от 3 до 9 атомов углерода, 1-(N-(алкоксикарбонил)аминометил, имеющий от 4 до 10 атомов углерода, 3-фталидил, 4-критонолактонил, гамма-бутиролактон-4-ил, ди-N,N-(C₁-C₂)алкиламино(C₂-C₃)алкил (такой, как β-диметиламиноэтил), карбамоил-(C₁-C₂)алкил, N,N-ди(C₁-C₂)алкилкарбамоил-(C₁-C₂)алкил и пиперидино-, пирролидино- или морфолино(C_{2,3})алкил. Аналогично, если соединение по данному изобретению содержит спиртовую функциональную группу, пролекарство может быть образовано путем замещения атома водорода спиртовой группы такой группой, как (C₁-C₆)алканоилоксиметил, 1-((C₁-C₆)) алка-

ноилокси) этил, 1-метил-1-((C₁-C₆)алканоилокси)этил, (C₁-C₆)алкоксикарбонилоксиметил, N-(C₁-C₆)алкоксикарбониламинометил, сукциноил, (C₁-C₆)алканоил, α-амино (C₁-C₄)алканоил, арилацил и α-аминоацил или α-аминоацил-α-аминоацил, где каждая α-аминоацильная группа независимо выбрана из встречающихся в природе L-аминокислот, -P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)алкил)₂ или гликозил (радикал, образующийся в результате удаления гидроксильной группы полуацетальной формы карбогидрата).

Кроме того, если соединение по данному изобретению содержит сульфонамидный фрагмент, пролекарство может быть образовано путем замещения сульфонида N(H) группой, такой как -CH₂P(O)(O(C₁-C₆)алкил)₂ или -CH₂OC(O)(C₁-C₆)алкил.

Соединения по данному изобретению также включают таутомерные формы пролекарств.

Соединения по данному изобретению могут содержать асимметричные или хиральные центры и, следовательно, существуют в разных стереоизомерных формах.

Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений, а также их смеси, включая рацемические смеси, являются частью данного изобретения. Кроме того, данное изобретение рассматривает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение содержит двойную связь, рассматриваются как цис, так и трансформы (обозначенные как S и E, соответственно), а также смеси.

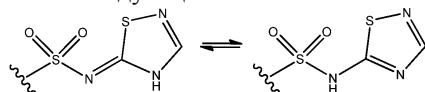
Смесь стереоизомеров, таких как диастереомерные смеси, может быть разделена на их отдельные стереохимические компоненты на основе их физико-химических различий известными способами, такими как хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры также могут быть разделены путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем взаимодействия с соответствующим оптически активным соединением (например, спиртом), отделением диастереомеров и превращением (например, гидролизом) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры.

Соединения общей формулы (I) могут также существовать в форме атропоизомеров. Атропоизомеры представляют собой соединения с идентичными структурными формулами, но которые имеют определенную пространственную конфигурацию, обусловленную ограниченным вращением вокруг одной связи, из-за большого стерического препятствия по обе стороны от этой одинарной связи.

Атропоизомеризм не зависит от наличия стереогенных элементов, таких как асимметричный углерод. Термины "Р атропоизомер" или "М атропоизомер" используют в данном документе для того, чтобы иметь возможность четко обозначать два атропоизомера одной и той же пары. Например, следующее соединение промежуточного соединения В1, стадия 1, имеющее структуру ниже, может быть разделено на пару атропоизомеров Р и М с помощью хиральной колонки:



Соединения по данному изобретению могут существовать в несольватированных, а также сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода (гидрат), этанол и тому подобное. Данное изобретение рассматривает и охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы. Также возможно, что соединения по данному изобретению могут существовать в различных таутомерных формах. Рассматриваются все таутомеры соединений по данному изобретению. Например, все таутомерные формы тетразольной части включены в данное изобретение. Также, например, все кетозольные или имин-енаминовые формы соединений включены в данное изобретение. Другие примеры таутомерии заключаются в следующем:



Специалисты в данной области техники поймут, что названия и структуры соединений, содержащиеся в данном документе, могут быть основаны на конкретном таутомере соединения. Хотя можно использовать название или структуру только для конкретного таутомера, предполагается, что все таутомеры охватываются данным изобретением, если не указано иное.

Также предполагается, что данное изобретение охватывает соединения, которые синтезируются *in vitro* с использованием лабораторных методов, которые хорошо известны в области синтетической химии; или синтезируют с использованием способов *in vivo*, таких как метаболизм, ферментация, пищеварение и тому подобное. Также предполагается, что соединения по данному изобретению могут быть синтезированы с использованием комбинации методов *in vitro* и *in vivo*.

Данное изобретение также включает изотопно-меченные соединения, которые идентичны указанным в данном документе, но для того факта, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в

природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по данному изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl . В другом аспекте соединения по данному изобретению содержат один или более атомов дейтерия (^2H) вместо одного или более атомов водорода. Соединения по данному изобретению, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем данного изобретения. Определенные изотопно-меченые соединения по данному изобретению, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , полезны в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата. Меченые тритием, т.е. ^3H и углеродом-14, т.е. ^{14}C , изотопы особенно предпочтительны вследствие легкости их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, то есть ^2H , может давать определенные терапевтические преимущества, возникающие в результате большей метаболической стабильности, например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение дозировки и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых случаях. Изотопно меченые соединения по данному изобретению обычно могут быть получены путем замены легко доступного изотопно меченого реагента на неизотопно меченый реагент.

Соединения по данному изобретению могут существовать в различных твердых состояниях, включая кристаллические состояния и в виде аморфного состояния. Различные кристаллические состояния, также называемые полиморфами, и аморфные состояния данных соединений рассматриваются как часть данного изобретения. Все патенты и другие публикации, приведенные в данном документе, полностью включены в данное описание посредством ссылки.

Примеры, представленные ниже, иллюстрируют конкретные варианты реализации данного изобретения. Данные примеры должны быть репрезентативными и не предназначены для ограничения сферы применения формулы изобретения любым способом.

Следует отметить, что когда в отношении жидкости используется процент (%), он представляет собой объемный процент по отношению к раствору. При использовании по отношению к твердому веществу, это процент по отношению к твердой композиции. Материалы, полученные от коммерческих поставщиков, обычно использовали без дополнительной очистки. Реакции, связанные с чувствительными к воздуху или влажочувствительными реагентами, обычно проводились в атмосфере азота или аргона. Измерения чистоты проводили с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с УФ-детектированием при 254 нм и 215 нм (система А: Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 4.6×150 мм, 5 мкм, от 5 до 100% CH_3CN в H_2O с 0,1% ТФУ в течение 15 мин при 1,5 мл/мин; Система В: Zorbax SB-C8, 4,6×75 мм, от 10 до 90% CH_3CN в H_2O с 0,1% муравьиной кислотой в течение 12 мин при 1,0 мл/мин) (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). Хроматографию на силикагеле обычно проводили на предварительно упакованных силикагелевых колонках (Biotage, Uppsala, Sweden или Teledyne-Isco, Lincoln, NE). Спектры ^1H -ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker AV-400 (400 МГц) (Bruker Corporation, Madison, WI) или спектрометре Varian (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) 400 МГц при температуре окружающей среды. Химические сдвиги всех наблюдаемых протонов указываются как миллионные доли (м.д.) относительно тетраметилсилана (TMS) или других внутренних стандартов в соответствующем растворителе. Данные представлены следующим образом: химический сдвиг, мультиплетность (с=синглет, д=дублет, т=триплет, кв=квартет, уш.=уширенный, м=мультиплет), константы расщепления и количество протонов. Масс-спектральные данные (МС) низкого разрешения были определены на ЖХ/МС Agilent 1100 Series (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) с УФ-детектированием при 254 нм и 215 нм и режиме с низким резонансным электрораспылением (ЭСИ).

Примеры синтеза

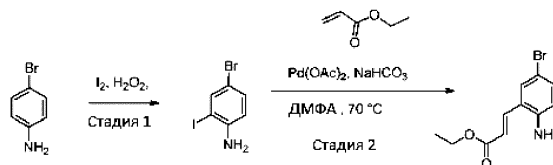
Следующий список сокращений, используемых или обычно используемых во всем описании, представлен далее и помогает в понимании изобретения:

ACN, MeCN	ацетонитрил
Водн.	водный
Ar	аргон (газ)
BOP	бензотриазол-1-ил-окси-гексафторфосфат
BuLi	бутиллитий
Cs_2CO_3	карбонат цезия
CHCl_3	хлороформ
CH_2Cl_2 , ДХМ	дихлорметан, метиленхлорид
Cu(I)	медь(I)иодид

ДЦК	дициклогексилкарбодимид
DiC	1,3-диизопропилкарбодимид
ДИЭА, ДИПЭА	диизопропилэтиламин
ДМЭ	диметоксиэтан
ДМФА	диметилформамид
DMAP	4-диметиламинопиридин
ДМС	диметилсульфид
DMCO	диметилсульфоксид
EDC, EDCI	1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
ФБС	фетальная бычья сыворотка
Г	грамм
ч	час
H ₂	водород
H ₂ O	вода
HCl	соляная кислота
HOAc	уксусная кислота
ВЭЖХ	Жидкостная хроматография высокого давления, высокоэффективная жидкостная хроматография
ИПС, IpOH	изопропиловый спирт
K ₂ CO ₃	карбонат калия
KI	иодистый калий
LG	уходящая группа
ЛДА	диизопропиламид лития
LiOH	гидроксид лития
MgSO ₄	сульфат магния
МС или m/z	Масс-спектр
MeOH	метанола
N ₂	азот
NaCNBH ₃	цианоборгидрид натрия
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
NaH	гидрид натрия
NaI	иодид натрия
NaBH ₄	боргидрид натрия
NaOH	гидроксид натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NH ₄ OH	гидроксид аммония
P(<i>t</i> -bu) ₃	три(трет-бутил)фосфин
PBS	забуференный фосфатом физиологический раствор
Pd/C	палладий на угле
Pd(PPh ₃) ₄	палладий(0)трифенилфосфин тетраакис
Pd(dppf)Cl ₂	палладий (1,1-бисдифенилфосфиноферроцен)(II) хлорид
Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	палладий дицианофенил дихлорид
Pd(OAc) ₂	ацетат палладия
Pd ₂ (dba) ₃	трис (добензилиденацетон)дипалладий
К.т.	комнатная температура
Кр.к.	круглодонная колба
ТСХ	тонкослойная хроматография
ТЭА, Et ₃ N	триэтиламин
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран

Следующие методики получения соединений формулы (I) и промежуточных соединений представлены для того, чтобы дать возможность специалистам в данной области техники более четко понимать и практиковать Данное изобретение. Они не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения, а лишь как иллюстративные и репрезентативные.

Интермедиат А1. Рацемат перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат

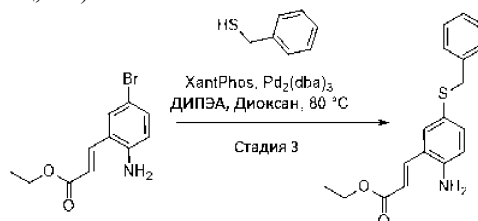


Стадия 1. 4-Бром-2-иоданилин.

К раствору 4-бром-анилина (500 г, 2,90 моль, 2,0 экв., Saibain Chem) в циклогексане (2,5 л) добавляли иод (368 г, 1,45 моль, 1,0 экв., Qualigens) и смесь нагревали при 50°C. Через 30 мин реакционная смесь становилась гомогенной. К реакционной смеси добавляли 30%-ный водный раствор пероксида водорода (250 мл, Spectrochem). Реакционную смесь нагревали в течение 4 ч при 50°C. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (5,0 л) и промывали водным раствором сульфита натрия (2,5 кг в 4,0 л). Органический слой промывали водой (3,0 л) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (3,0 л), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, размер ячейки 60-120, элюирование 0-20% этилацетата в смеси гексанов), получая 4-бром-2-иоданилин (650 г, 75,0%) в виде белого твердого вещества. Система растворителей ТСХ: 100% смеси гексанов. R_f продукта: 0,6. МС (ЭСИ, положительный ион) 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).

Стадия 2. Этил (E)-3-(2-амино-5-бромфенил)акрилат.

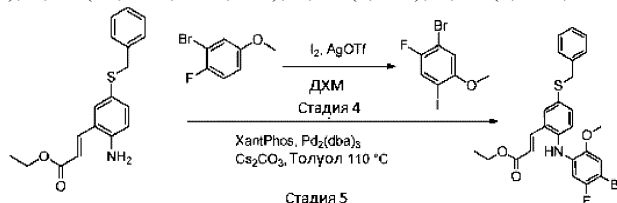
К раствору 4-бром-2-иоданилина (750 г, 2,51 моль, 1,0 экв.) в ДМФ (5,0 л) добавляли этилакрилат (277 г, 2,76 моль, 1,1 экв., Avga) и бикарбонат натрия (680 г, 6,29 моль, 2,5 экв.). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 20 мин с последующим добавлением ацетата палладия (28,8 г, 128,27 ммоль, 0,05 экв., Hindustan Platinum). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через CELITE®, а слой CELITE® промывали этилацетатом (2×500 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, размер ячейки 60-120, элюирование 0-20% этилацетата в смеси гексанов) с получением этил-(E)-этил-3-(2-амино-5-бромфенил) акрилата (620 г, 77,0%) в виде желтого твердого вещества. Система растворителей ТСХ: 20% этилацетата в смеси гексанов. R_f продукта: 0,4. МС (ЭСИ, положительный ион) m/z : 270,2 ($M + 1$). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO$) 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).



Стадия 3. Этил (E)-3-(2-амино-5-(бензилтио)фенил)акрилат (вышеуказанную схему следует перерисовать).

К раствору этил-(E)-этил-3-(2-амино-5-бромфенил)акрилата (620 г, 2,29 моль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (4,0 л) добавляли ДИПЭА (1,26 л, 8,88 моль, 3,9 экв., GLR) и дегазировали азотом в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли XantPhos (92,9 г, 106 ммоль, 0,05 экв., GLR) и трис (дибензилиден-ацетон)дипалладий (84 г, 91,0 ммоль, 0,04 экв., Hindustan Platinum). Смесь продували азотом и нагревали до 80°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли бензилмеркаптан (455,5 г, 3,67 моль, 1,6 экв., Alfa Aesar) и реакционную смесь нагревали при 80°C еще 4 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (4,0 л). Смесь фильтровали через CELITE®, а слой CELITE® промывали этилацетатом (2×1,0 л). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали хроматографией (силикагель, размер ячейки 60-120, элюирование 0-40% этилацетатом в петролейном эфире) с получением этил-(E)-этил-3-(2-амино-5-(бензилтио)фенил) акрилата (520 г, 72,0%) в виде желтого твердого вещества. Система растворителей ТСХ: 30% этилацетата в смеси гексанов. R_f продукта: 0,4. МС (ЭСИ, положительный ион) m/z : 314,1 ($M + 1$). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO$) 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, 1Н), 5,75 (с, 2Н), 4,20 (кв, $J=7,2$ Гц, 2Н), 4,01 (с, 2Н), 1,27 (т, $J=7,2$ Гц, 3Н).

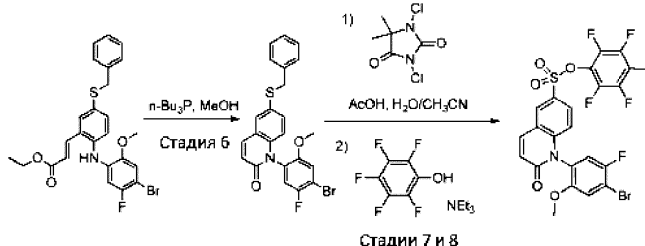


Стадия 4. 1-Бром-2-фтор-4-иод-5-метоксибензол.

К раствору 2-бром-1-фтор-4-метоксибензола (500,0 г, 2,44 моль, 1,0 экв.) в ДХМ (5,0 л) добавляли трифторметансульфонат серебра (686,0 г, 2,68 моль, 1,1 экв., Angene) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут. К реакционной смеси добавляли иод (678,0 г, 2,68 моль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли ДХМ (3,0 л) и фильтровали через CELITE®. Слой CELITE® промывали ДХМ (2×1,0 л) и фильтрат промывали 20% -ным водным раствором тиосульфата натрия (3,0 л) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3,0 л). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный материал, который очищали хроматографией (силикагель, размер ячейки 60-120, элюирование 0-5% этилацетатом в петролейном эфире), получая 1-бром-2-фтор-4-иод-5-метоксибензол (720 г, 87%) в виде серого твердого вещества. Система растворителей ТСХ: 100% смеси гексанов. R_f продукта: 0,6. МС (ЭСИ, положительный ион) m/z : 331,0 ($M + 1$). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,55 (д, $J=7,2$ Гц, 1Н), 6,95 (д, $J=5,6$ Гц, 1Н), 3,89 (с, 3Н).

Стадия 5. Этил (Е)-3-(5-(бензилтио)-2-((4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)амино)фенил)акрилат.

К раствору этил-(Е)-этил-3-(2-амино-5-(бензилтио)фенил)акрилата (300 г, 958,1 ммоль, 1,0 экв.) и 1-бром-2-фтор-4-иод-5-метоксибензола (348,0 г, 1051,6 ммоль, 1,1 экв.) в толуоле (2,5 л) добавляли Cs_2CO_3 (468 г, 1436,3 ммоль, 1,5 экв., Spectrochem) и смесь дегазировали азотом в течение 20 минут. В реакционную смесь добавляли $Pd_2(dba)_3$ (35 г, 38,2 ммоль, 0,04 экв., Hindustan Platinum) и XantPhos (44,6 г, 76,4 ммоль, 0,08 экв., GLR) и смесь нагревали при 110°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном (2,0 л) и фильтровали через CELITE®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный материал, который очищали перемешиванием в 5% этилацетате в смеси гексанов (3,0 л) в течение 30 мин и фильтровали с получением этил-(Е)-этил-3-(5-(бензилтио)-2-((4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)амино)фенил)акрилата (350 г, 71%), в виде желтого твердого вещества. Система растворителей ТСХ: 30% этилацетата в смеси гексанов. R_f продукта: 0,5. МС (ЭСИ, положительный ион) m/z : 516,2 ($M + 1$). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO$) δ 7,73-7,61 (м, 3Н), 7,34-7,15 (м, 6Н), 7,02 (д, $J=11,4$ Гц, 1Н), 6,60 (д, $J=21,2$ Гц, 1Н), 6,33 (д, $J=14,1$ Гц, 1Н), 4,26 (с, 2Н), 4,16-4,09 (м, 2Н), 3,81 (с, 3Н), 1,22 (т, $J=7,2$ Гц, 3Н). Заметка: протон NH не наблюдается.



Стадия 6. 6-(Бензилтио)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)хинолин-2(1Н)-он.

К раствору этил-(Е)-этил-3-(5-(бензилтио)-2-((4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)амино)фенил)акрилата (250,0 г, 484,0 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (2,5 л) добавляли три(н-бутил)фосфин (50% раствор в этилацетате, 48,9 мл, 96,8 ммоль, 0,2 экв., Spectrochem) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали при перемешивании в 5% -ном этилацетате в смеси гексанов (1,0 мл) и фильтровали с получением 6-(бензилтио)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)хинолин-2(1Н)-она (201,0 г, 88%) в виде белого твердого вещества. Система растворителей ТСХ: 30% этилацетата в смеси гексанов. R_f продукта: 0,3. МС (ЭСИ, положительный ион) m/z : 470,0 ($M + 1$). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO$) δ 7,92 (д, $J=9,1$ Гц, 1Н), 7,79 (д, $J=1,7$ Гц, 1Н), 7,65 (д, $J=6,1$ Гц, 1Н), 7,57 (д, $J=8,8$ Гц, 1Н), 7,40-7,22 (м, 6Н), 6,68 (д, $J=9,6$ Гц, 1Н), 6,56 (д, $J=8,8$ Гц, 1Н), 4,24 (с, 2Н), 3,69 (с, 3Н).

Стадии 7 и 8. Перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат.

К раствору 6-(бензилтио)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)хинолин-2(1Н)-она (250,0 г, 531,5 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (2,5 л) добавили уксусную кислоту (200 мл) и воду (130 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по частям в течение 20 мин 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (188,5 г, 956,7 ммоль, 1,8 экв., Aldrich), поддерживая внутреннюю температуру ниже 5°C. Полу-

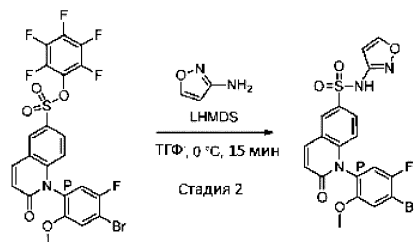
ченную суспензию перемешивали при 0-5°C в атмосфере азота в течение 45 мин. Затем в течение 5 мин добавляли раствор пентафторфенола (127,2 г, 690,95 ммоль, 1,3 экв., Apollo) в ацетонитриле (200 мл), затем NEt_3 (307,7 мл, 2,12 моль, 4,0 экв.) в течение 20 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже 5°C. Смесь продолжали перемешивать при 0-5°C в течение 30 мин. Добавляли воду (4,0 л) и экстрагировали этилацетатом (2×2,0 л). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1,0 л), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который очищали при перемешивании со смесью изопропиловый спирт: гексан (1:1, 1,0 л) и фильтровали с получением рацемического перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфоната (190 г, 60%) в виде белого твердого вещества. Система растворителей ТСХ: 30% этилацетата в петролейном эфире, R_f продукта: 0,4.МС (ЭСИ, положительный ион) 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).

Интермедиат В1. (P)-1-(4-Бром-5-фтор-2-метоксифенил)-n-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид



Стадия 1. (P)-Перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат.

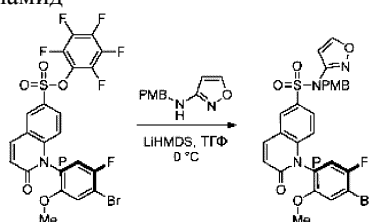
Рацемический перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат (см. интермедиат А1 выше, 76,90 г) разделяли на колонке Chiralcel OJ (40% MeOH / 60% CO_2) с получением (P)-фторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфоната и (M)-перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат в виде бледно-желтых твердых веществ. Данные для пика 1: m/z (ЭСИ) 594,0 ($M + H$)⁺. Данные для пика 2: m/z (ЭСИ) 594,0 ($M + H$)⁺.



Стадия 2. (P)-1-(4-Бром-5-фтор-2-метоксифенил)-n-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

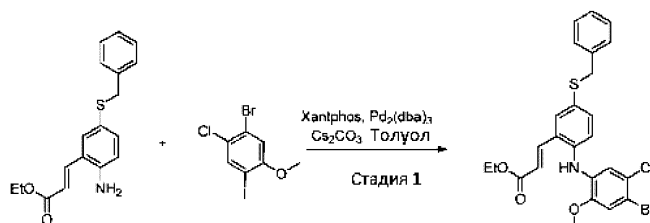
Раствор (P)-перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфоната (6,00 г, 10,10 ммоль) и 3-аминоизоксазола (0,821 мл, 11,11 ммоль) в круглодонной колбе емкостью 250 мл в ТГФ (200 мл) охлаждали до 0°C и добавляли по каплям литий-бис(триметилсилил)амид, 1,0 М раствор в ТГФ (21,20 мл, 21,20 ммоль). После перемешивания желтого раствора при 0°C в течение 15 мин его гасили при 0°C 1Н. HCl и трижды экстрагировали EtOAc. Органические экстракты объединяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали до светло-коричневого остатка. Добавляли Et_2O и суспензию перемешивали и обрабатывали ультразвуком. Фильтрование приводило к серому твердому веществу, которое дважды промывали Et_2O и сушили в вакууме, получая 3,88 г продукта в виде серого твердого вещества. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией (12 г силикагеля, от 35 до 100% EtOAc градиент в гептане) с получением дополнительно 1,36 г продукта в виде бледно-желтого твердого вещества. В общей сложности получали 5,24 г (P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида. m/z (ЭСИ) 494,1 ($M + H$)⁺.

Интермедиат С1. (P)-1-(4-Бром-5-фтор-2-метоксифенил)-n-(изоксазол-3-ил)-n-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид



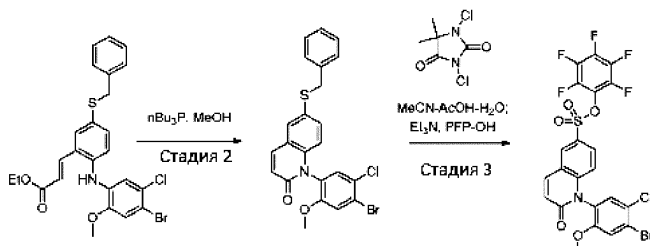
В 250-мл круглодонную колбу загружали (P)-перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат (см. стадию 1, промежуточное соединение В1 выше, 11,34 г, 19,08 ммоль) и N-(4-метоксибензил) изоксазол-3-амин (4,09 г, 20,04 ммоль), затем продували азотом. Добавляли тетрагидрофуран (191 мл) и полученный коричневый раствор охлаждали до 0°C. Добавляли раствор бис (триметилсилил)амида лития в ТГФ (1,0 М, 21,0 мл, 21,0 ммоль) по каплям через шприц к перемешиваемой реакционной смеси в течение 10 мин. Через 15 мин вводили 1,0н. HCl (100 мл) и полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои затем промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток затем очищали колоночной флэш-хроматографией (100 г колонки Biotage, элюент: градиент, от 0 до 100% EtOAc в гептане с 10% CH₂Cl₂ в качестве добавки) с получением (P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (9,54 г, 15,53 ммоль, выход 81%) в виде белого аморфного твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 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 (ЭСИ) 615,1 (M + H)⁺.

Интермедиат D1. (P)-1-(4-Бром-5-хлор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид



Стадия 1. Этил-(E)-3-(5-(бензилтио)-2-((4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)амино)фенил)акрилат.

К раствору этил-(E)-3-(2-амино-5-(бензилтио)фенил)акрилата (175 г, 555,0 ммоль, 1,0 экв.) и 1-бром-2-хлор-4-иод-5-метоксибензола (231,3 г, 666,2 ммоль, 1,1 экв.) в толуоле (1,5 л) добавляли карбонат цезия (357,5 г, 1100 ммоль, 2,0 экв.) и смесь дегазировали азотом в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли Pd₂(dba)₃ (12,5 г, 13,0 ммоль, 0,025 экв.) и xantphos (15,8 г, 27,2 ммоль, 0,05 экв.) и смесь нагревали при 110°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном (1,0 л) и фильтровали через Celite. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали при перемешивании с 5% -ным этилацетатом в гексане (1,5 л) в течение 30 мин и фильтровали, получая этил-(E)-3-(5-(бензилтио)-2-((4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)амино)фенил)акрилат (290 г, 85%) в виде желтого твердого вещества, m/z (ЭСИ) 532,2 (M+H)⁺.



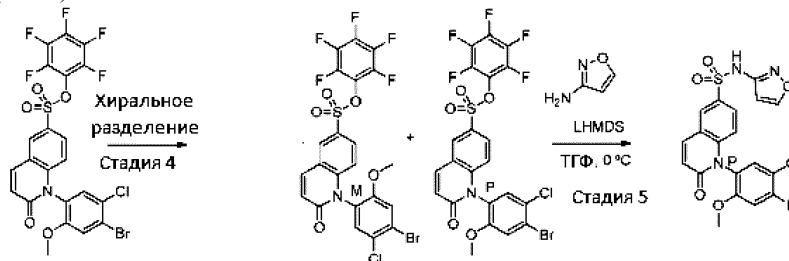
Стадия 2. 6-(Бензилтио)-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)хинолин-2(1H)-он.

К раствору этил-(E)-3-(5-(бензилтио)-2-((4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)амино)фенил)акрилата (300,0 г, 563,0 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (3,0 л) добавляли три(н-бутил)фосфин (50% раствор в этилацетате, 56,2 мл, 1126 ммоль, 0,2 экв.) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 5 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенный материал, который очищали при перемешивании с 5%-ным этилацетатом в гексане (1,0 мл) и фильтровали с получением 6-(бензилтио)-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)хинолин-2(1H)-она (210,0 г, 76,6%) в виде серого твердого вещества, m/z (ЭСИ) 486,0 (M + H)⁺.

Стадия 3. Перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат.

К раствору 6-(бензилтио)-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)хинолин-2(1H)-она (400,0 г, 824,9 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (2,5 л) и ТГФ (2,5 л) добавляли уксусную кислоту (1,0 л) и воду (700 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по частям в течение 30 мин 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (292 г, 1484,8 ммоль, 1,8 экв.), поддерживая внутреннюю температуру ниже 5°C. Полученную суспензию перемешивали при 0°C в атмосфере азота в течение 45 мин. Затем в течение 5 мин добавляли раствор пентафторфенола (197,4 г, 1072,3 ммоль, 1,3 экв.) в ацетонитриле (500

мл), а затем триэтиламин (477 мл, 3299 ммоль, 4,0 экв.) в течение 30 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже 5°C, смесь продолжали перемешивать при 0°C в течение 50 мин. Добавляли воду (4,0 л) и экстрагировали этилацетатом (3×2,0 л). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2,0 л), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при перемешивании с изопропиловым спиртом: гексаном (1:1, 2,0 л) и фильтровали с получением перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфоната (360 г, 72%) в виде белого твердого вещества, m/z (ЭСИ) 610,6 ($M+H$)⁺.



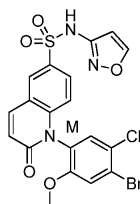
СТАДИЯ 4. (P)-Перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат и (M)-перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат.

1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат (156 г, 255 ммоль) очищали с помощью хиральной СКФ хроматографии ((S, S) Whelk -O, 45% изопропанола) с получением (P)-перфторфенил-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфоната (72,66 г, выход 93%) и (M)-перфторфенил-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфоната (76,13 г, выход 98%) в виде белого твердого вещества, m/z (ЭСИ) 610,6 ($M+H$)⁺.

Стадия 5. (P)-1-(4-Бром-5-хлор-2-метоксифенил-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

В 100 мл круглодонную колбу добавляли (P)-фторфенил-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат (2,56 г, 4,19 ммоль). Колбу продували азотом, и затем добавляли ТГФ (41,9 мл) и изоксазол-3-амин (0,423 г, 5,03 ммоль) в атмосфере азота. Смесь охлаждали до 0°C в течение 10 мин, затем добавляли по каплям в течение 5 мин LHMDS 1,0 М в ТГФ (8,80 мл, 8,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение двух часов. Затем при пониженной температуре добавляли 1н. HCl (50 мл) и EtOAc (50 мл). Слои разделяли и органический слой снова промывали 1н. HCl. Объединяли водные слои и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Все объединенные органические фазы сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (40-100% EtOAc/гептан) с получением (P)-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (2,03 г, 3,97 ммоль, выход 95%) в виде серого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 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 (ЭСИ) 511,0 ($M+H$)⁺.

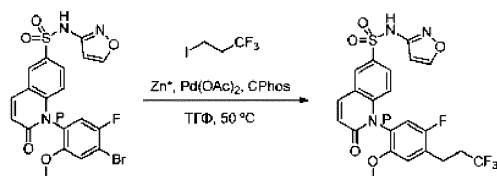
Интермедиат E1. (M)-1-(4-Бром-5-хлор-2-метоксифенил-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали по способу описанному для получения интермедиата D1, за исключением того, что использовали (M)-перфторфенил-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат вместо (P)-перфторфенил-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфоната с получением (M)-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида в виде серого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 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 (ЭСИ) 511,0 ($M+H$)⁺.

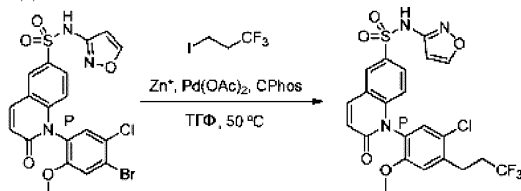
Примеры

Пример 1. (P)-1-(5-Фтор-2-метокси-4-(3,3,3-трифторпропил)фенил-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид



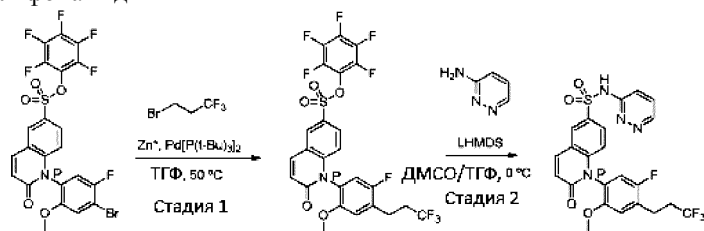
В виалу помещали активированный цинк (цинк Рикке) (4,38 мл, 3,35 ммоль) и охлаждали до 0°C. 1,1,1-трифтор-3-иодпропан (0,268 мл, 2,233 ммоль) медленно добавляли по каплям и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение одного часа. Затем добавляли ацетат палладия (II) (2,73 мг, 0,012 ммоль), 2'-(дициклогексилфосфино)-N2, N2, N6, N6-тетраметил-[1,1'-бифенил]-2,6-диамин (CPhos) (10,60 мг, 0,024 ммоль) и 1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (см. выше интермедиат В1, 0,100 г, 0,202 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение двух часов при 50°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и дважды промывали 1н. раствором HCl. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Материал очищали колоночной хроматографией (RediSep Gold 40 г, градиентное элюирование 0-100% EtOAc: гептан) с получением (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (0,067 г, 0,131 ммоль, выход 64,8%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-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 (ЭСИ) 512,2 (M+H)⁺.

Пример 2. (P)-1-(5-Хлор-2-метокси-4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом примера 1, за исключением того, что использовали (P)-1-(4-бром-5-хлор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (см. выше интермедиат D1), вместо промежуточного соединения В1 с получением (P)-1-(5-хлор-2-метокси-4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (0,025 г, 0,047 ммоль, выход 24,19%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-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 (ЭСИ) 528,0 (M+H)⁺.

Пример 3. (P)-1-(5-Фтор-2-метокси-4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид



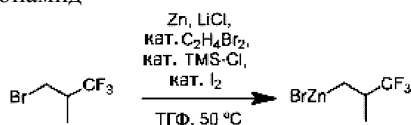
Стадия 1. (P)-Перфторфенил-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат.

В виалу помещали активированный цинк (цинк Рикке) (6,61 мл, 5,05 ммоль) и охлаждали до 0°C. 3-бром-1,1,1-трифторпропан (0,358 мл, 3,37 ммоль) медленно добавляли по каплям. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение одного часа. Затем добавляли (P)-перфторфенил-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат (см. Стадию 1 для получения интермедиата В1 выше, 0,500 г, 0,841 ммоль) и бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий (0) (0,043 г, 0,084 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при 50°C. Реакционную смесь фильтровали через слой CELITE®, который промывали этилацетатом. Фильтрат промывали водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Материал очищали колоночной хроматографией (RediSep Gold 40 г, градиентное элюирование 0-50% EtOAc: гептан) с получением (P)-перфторфенил-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфоната (0,104, 0,170 ммоль, выход 20,22%) в виде белого твердого вещества, m/z (ЭСИ) 612,0 (M+H)⁺.

Стадия 2. (P)-1-(5-Фтор-2-метокси-4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

В круглодонную колбу загружали пиридазин-3-амин (10,11 мг, 0,106 ммоль) и ДМСО (0,204 мл) с получением раствора. Добавляли (P)-фторфенил-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонат (0,050 г, 0,082 ммоль) и ТГФ (0,613 мл). Колбу охлаждали на ледяной бане в течение 5 мин, затем по каплям добавляли LHMDs (1 М в ТГФ) (0,188 мл, 0,188 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и дважды промывали 1н. раствором HCl. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Материал очищали колоночной хроматографией (RediSep Gold 40 г, элюирование градиентом 10-75% [3: 1 EtOAc / EtOH]: гептан) с получением (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (0,036 г, 0,069 ммоль, выход 84%) в виде белого твердого вещества. ^1H NMR (400 MHz, ДМСО- d_6) 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 (ЭСИ) 523,0 (M + H) $^+$.

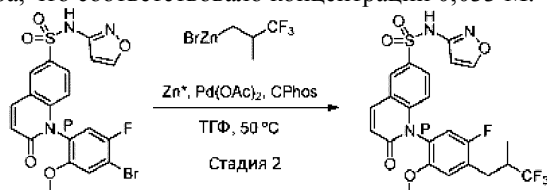
Пример 4. (P)-1-(5-Фтор-2-метокси-4-(3,3,3-трифтор-2-метилпропил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид



Стадия 1

Стадия 1. (3,3,3-Трифтор-2-метилпропил)цинк (II) бромид (0,033 М).

В высушенную в печи круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и резиновой септой помещали хлорид лития (0,888 г, 20,94 ммоль). Сосуд нагревали с помощью нагревательного пистолета в течение 10 мин под высоким вакуумом и заполняли азотом после охлаждения до комнатной температуры. После чего добавляли цинк (1,369 г, 20,94 ммоль). Сосуд нагревали опять с помощью нагревательного пистолета в течение 10 мин под высоким вакуумом и заполняли азотом после охлаждения до комнатной температуры. Затем добавляли ТГФ (13,96 мл) и 1,2-дибромэтан (0,045 мл, 0,524 ммоль) с помощью шприца и реакционную смесь нагревали при 60°C до тех пор, пока не произошло образование пузырьков. После охлаждения до комнатной температуры через шприц добавляли TMS-Cl (0,040 мл, 0,314 ммоль) и раствор иода (0,027 г, 0,105 ммоль) в ТГФ (0,2 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 20 мин и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 3-бром-1,1,1-трифтор-2-метилпропан (1,361 мл, 10,47 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 48 ч. Реакционную смесь оставляли стоять при комнатной температуре в течение 1 ч, раствор отбирали шприцом и переносили в высушенную в сушильном шкафу виалу с закручивающейся сверху тefлоновой септой. Раствор титровали, добавляя по каплям при 0°C к раствору иода (0,0067 г, 0,026 ммоль) в 0,5 М растворе хлориде лития в безводном тетрагидрофуране (1,0 мл, 0,500 ммоль), до исчезновения оранжевого цвета. Использовали 0,8 мл раствора, что соответствовало концентрации 0,033 М.

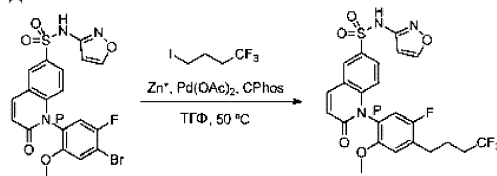


Стадия 2

Стадия 2. (P)-1-(5-Фтор-2-метокси-4-(3,3,3-трифтор-2-метилпропил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

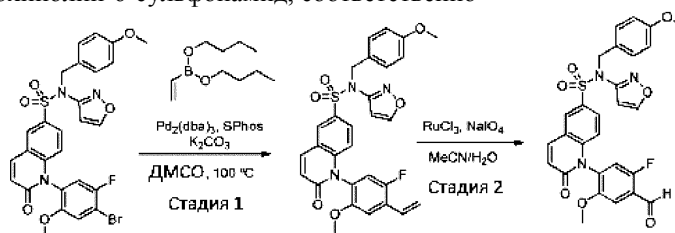
В виалу помещали ацетат палладия (II) (3,27 мг, 0,015 ммоль), 2'-(дициклогексилфосфино)-N2, N2, N6, N6-тетраметил-[1,1'-бифенил]-2,6-диамин (CPhos) (0,013 г, 0,029 ммоль) и (P)-1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (см. выше интермедиат В1, 0,120 г, 0,243 ммоль). (3,3,3-трифтор-2-метилпропил) цинк (II) бромид (0,033 М в ТГФ) (18,39 мл, 0,607 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при 50°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1н. водным раствором HCl. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (RediSep Gold 40 г, градиентное элюирование 0-50% [3: 1 EtOAc/EtOH]: гептан) с получением (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3,3,3-трифтор-2-метилпропил)фенил)-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (0,103 г, 0,196 ммоль, выход 81%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 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 (ЭСИ) 526,0 (M + H) $^+$.

Пример 5. (P)-1-(5-Фтор-2-метокси-4-(4,4,4-трифторбутил)фенил-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом примера 1, за исключением того, что вместо 1,1,1-трифтор-3-иодпропана использовали 1,1,1-трифтор-4-иодбутан с получением (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(4,4,4-трифторбутил)фенил-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (43,4 мг, 0,083 ммоль, 100% выход) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 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 (ЭСИ) 526,0 ($M + H$) $^+$.

Примеры 6А и 6В. Рацемат- и (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(2,2,2-трифторэтил)фенил-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид, соответственно

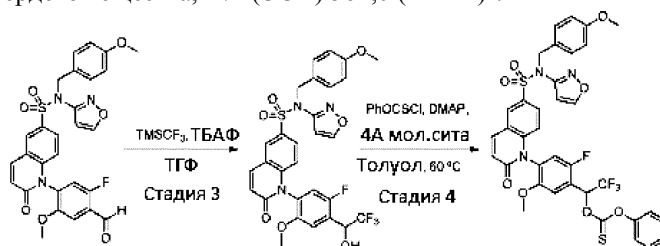


Стадия 1. 1-(5-Фтор-2-метокси-4-винилфенил-N-(изоксазол-3-ил-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

В виалу загружали 1-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил-N-(изоксазол-3-ил-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (см. выше промежуточное соединение С1, 0,750 г, 1,221 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,122 г, 0,122 ммоль), дициклогексил (2', 6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил) фосфин (SPhos) (0,100 г, 0,244 ммоль) и карбоната калия (0,843 г, 6,10 ммоль). Добавляли ДМСО (6,10 мл) и дибутиловый эфир винилбороновой кислоты (0,812 мл, 3,66 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100 °C и перемешивали в течение двух часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (RediSep Gold 40 г, градиентное элюирование 0-100% EtOAc : гептан) с получением 1-(5-фтор-2-метокси-4-винилфенил-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (0,652 г, 1,161 ммоль, выход 95%) в виде светло-желтого твердого вещества, m/z (ЭСИ) 562,0 ($M + H$) $^+$.

Стадия 2. 1-(5-Фтор-4-формил-2-метоксифенил-N-(изоксазол-3-ил-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

1-(5-Фтор-2-метокси-4-винилфенил-N-(изоксазол-3-ил-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (0,652 г, 1,161 ммоль) растворяли в ацетонитриле (9,95 мл) и воде (1,659 мл). Добавляли дигидрат хлорида рутения (III) (0,05 М водный раствор) (1,161 мл, 0,058 ммоль) с последующим порционным добавлением периодата натрия (0,129 мл, 2,322 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. Реакцию гасили с помощью водного раствора тиосульфата натрия и три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Материал очищали колоночной хроматографией (RediSep Gold 40 г, градиентное элюирование 0-100% EtOAc : гептан) с получением 1-(5-фтор-4-формил-2-метоксифенил-N-(изоксазол-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (0,251 г, 0,445 ммоль, выход 38,4%) в виде белого маслянистого твердого вещества, m/z (ЭСИ) 564,0 ($M + H$) $^+$.



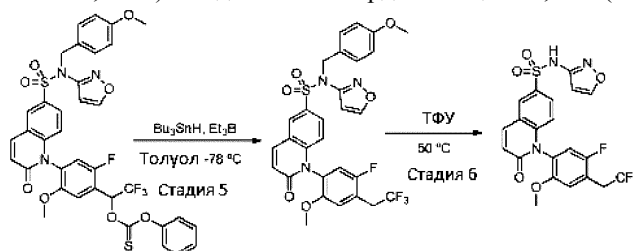
Стадия 3. 1-(5-Фтор-2-метокси-4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил-N-(изоксазол-3-ил-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

В круглодонную колбу загружали 1-(5-фтор-4-формил-2-метоксифенил-N-(изоксазол-3-ил-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (0,100 г, 0,177 ммоль) и ТГФ (0,877 мл). Затем добавляли (трифторметил) триметилсилан (0,045 мл, 0,302 ммоль) и ТБАФ (1,0 М в ТГФ) (0,018 мл, 0,018 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение трех часов при комнатной температуре. После чего добавляли 1н. HCl (1,242 мл, 1,242 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение одного часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Материал очищали колоночной хроматографией (колонка Biotage SNAP 25g, градиентное элюирование 0-75% EtOAc: гептан) с получением 1-(5-фтор-2-метокси-4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил-N-(изоксазол-3-ил-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (0,098 г, 0,155 ммоль, выход 87%) в виде белого твердого вещества, m/z (ЭСИ) 634,0 ($M + H$)⁺.

Стадия 4. О-Фенил-О-(2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-4-(6-(N-(изоксазол-3-ил-N-(4-метоксибензил)сульфамойл)-2-оксохинолин-1(2Н)-ил)-5-метоксифенил)этил)карбонотиоат.

1-(5-фтор-2-метокси-4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)фенил-N-(изоксазол-3-ил-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (0,098 г, 0,155 ммоль) растворяли в толуоле (2,210 мл). После чего добавили 4А молекулярные сита (0,100 г, 0,155 ммоль) и DMAP (0,038 г, 0,309 ммоль) и смесь интенсивно перемешивали. Медленно добавляли фенилхлортионоформат (0,043 мл, 0,309 ммоль), в результате чего получали густую суспензию. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение двух часов. Реакционную смесь фильтровали через CELITE®, который затем промывали ДХМ.

Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией (RediSep Gold 12g, градиентное элюирование 0-100% EtOAc: гептан) с получением О-фенил-О-(2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-4-(6-(N-(изоксазол-3-ил-N-(4-метоксибензил)сульфамойл)-2-оксохинолин-1(2Н)-ил)-5-метоксифенил)этил)карбонотиоата (0,106 г, 0,138 ммоль, 89%) в виде белого твердого вещества, m/z (ЭСИ) 770,0 ($M + H$)⁺.

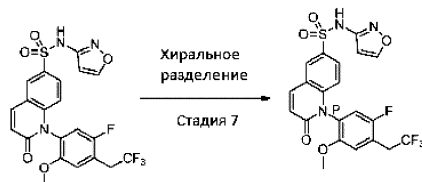


Стадия 5. 1-(5-Фтор-2-метокси-4-(2,2,2-трифторэтил)фенил-N-(изоксазол-3-ил-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид.

О-фенил-О-(2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-4-(6-(N-(изоксазол-3-ил-N-(4-метоксибензил)сульфамойл)-2-оксохинолин-1(2Н)-ил)-5-метоксифенил)этил)карбонотиоат (0,106 г, 0,138 ммоль) растворяли в толуоле (2,75 мл) и охлаждали до $-78^\circ C$. Добавляли гидрид три-н-бутил олова (0,182 мл, 0,689 ммоль) и 1,0 М раствор триэтилборан в гексанах (0,138 мл, 0,138 ммоль), затем через раствор продували воздух с помощью шприца, что приводило к ярко-розовому окрашиванию. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при $-78^\circ C$. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Материал очищали колоночной хроматографией (RediSep Gold 12g, градиентное элюирование 0-100% EtOAc: гептан) с получением 1-(5-фтор-2-метокси-4-(2,2,2-трифторэтил)фенил-N-(изоксазол-3-ил-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (0,076 г, 0,123 ммоль, выход 89%) в виде белого твердого вещества, m/z (ЭСИ) 618,0 ($M + H$)⁺.

Стадия 6. 1-(5-Фтор-2-метокси-4-(2,2,2-трифторэтил)фенил-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (пример 6А).

1-(5-Фтор-2-метокси-4-(2,2,2-трифторэтил)фенил-N-(изоксазол-3-ил-N-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (0,076 г, 0,123 ммоль) растворяли в ТФУ (1,0 мл, 12,98 ммоль) и нагревали до $50^\circ C$ в течение двух часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией (RediSep Gold 40 г, элюирование градиентом 0-75% [3: 1 EtOAc / EtOH]: гептан) с получением 1-(5-фтор-2-метокси-4-(2,2,2-трифторэтил)фенил-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (0,061 г, 0,123 ммоль, 100% выход) в виде серого твердого вещества, m/z (ЭСИ) 498,0 ($M + H$)⁺.



Стадия 7. (P)-1-(5-Фтор-2-метокси-4-(2,2,2-трифторэтил)фенил-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (пример 6В).

Рацемат 1-(5-фтор-2-метокси-4-(2,2,2-трифторэтил)фенил-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид (0,061 г, 0,123 ммоль) очищали с помощью хиральной СФХ (Regis Whelk-O s, s, 25% метанола) с получением (P)-1-(5-фтор-2-метокси-4-(2,2,2-трифторэтил)фенил-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамида (0,027 г, 0,054 ммоль, выход 44,1%) в виде серого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 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, 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 (ЭСИ) 498,0 ($M + H$) $^+$.

Следующие соединения могут быть получены из соответствующих исходных материалов, аналогичных способам получения описанными для вышеуказанных соединений.

Пример	Структура	Химическое название
7		P-1-(5-фтор-2-метокси-4-(2,2,3,3,3-пентафторпропил) фенил-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид
8		P-1-(5-фтор-2-метокси-4-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил) фенил-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид
9		P-1-(5-фтор-2-метокси-4-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил) фенил-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид
10		P-1-(5-фтор-2-метокси-4-(1,1,3,3,3-пентафторпропил) фенил-N-(изоксазол-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонамид

Биологические примеры

Следующие анализы использовали для тестирования соединений примеров по изобретению. Данные для примеров, которые были протестированы в соответствии с протоколами, описанными ниже, представлены ниже в табл. 1. Nav1.7 или Nav1.5 IWQ In Vitro анализ HEK 293 клетки стабильно трансфицированные либо Nav1.7, либо Nav1.5, были исследованы в режиме группового отбора с использованием автоматизированной электрофизиологической системы IonWorks® Quattro в соответствии со спецификациями производителя (Molecular Devices, LLC, Sunnyvale, CA). Потоки натриевых каналов измерялись в ответ на последовательность деполяризации, которая вызывала последовательную большую инактивацию.

Клетки выдерживали при -110 мВ в течение трех секунд (Nav1.7) или половины секунды (Nav1.5) от удерживающего напряжения -15 мВ, а затем пропускали через них серию из 26 импульсов продолжительностью 150 мс до -20 мВ на частоте 5 Гц. Клетки затем оставляли незамкнутыми в течение периода от 3 до 8 мин, в то время как добавляли одну концентрацию тестируемого соединения. Затем клетки по-

вторно замыкали и повторяли протокол стимуляции напряжением. Ток в конце 26-го импульса до -20 мВ вычитался из пикового тока, вызванного 26-м импульсом, до -20 мВ для коррекции тока утечки. Процентное значение блокировки рассчитывали для каждой концентрации в двух экземплярах, а кривые IC₅₀ строили как зависимость активности от концентрации.

Nav1.7 in vitro анализ PX.

Клетки НЕК 293, стабильно трансфицированные человеческим Nav1.7, были исследованы в режиме цельного клеточного напряжения с помощью автоматизированной электрофизиологической системы PatchXpress (Molecular Devices, LLC, Sunnyvale, CA). Эффекты соединений измеряли при частично инактивированном состоянии натриевого канала. Клетки замыкали до удерживающего потенциала, получая от 20 до 50% инактивации. Чтобы вызвать ток натрия, каналы активировались импульсом до -10 мВ в течение 20 мс. Этот протокол напряжения повторялся с частотой 0,1 Гц в течение всего эксперимента. Единичную концентрацию тестируемого соединения применяли к клеткам в течение 3 мин. Пиковый ток натрия измеряли в конце периода добавления соединения для определения процента ингибирования. От трех до пяти клеток тестировали на одну концентрацию, а кривые IC₅₀ соответствовали проценту ингибирования в зависимости от концентрации. Данные для репрезентативных соединений изобретения представлены в таблицах.

Nav1.5 in vitro анализ PX.

Клетки НЕК 293, стабильно трансфицированные Nav1.5, были исследованы в режиме цельного клеточного напряжения с помощью автоматизированной электрофизиологической системы PatchXpress в соответствии со спецификациями производителя (Molecular Devices, LLC, Sunnyvale, CA). Клетки удерживали при удерживающем потенциале -50 мВ для инактивации натриевых каналов. Чтобы вызывать натриевые токи, напряжение было изменено до -120 мВ для восстановления части каналов с последующей подачей тестовых импульсов продолжительностью 20 мкс до 0 мВ при 0,1 Гц. Единичную концентрацию тестируемого соединения применяли к клеткам в течение 5 мин. Пиковый ток натрия измеряли в конце периода добавления соединения для определения процента ингибирования. На каждую концентрацию тестировали минимум две клетки. Кривые IC₅₀ были построены как зависимость процентного ингибирования от концентрации. Данные для репрезентативных соединений изобретения представлены в таблицах.

Соединения по данному изобретению также могут быть испытаны в следующих анализах in vivo.

Формалиновая модель стойкой боли у крыс.

В день испытания животные (ранее не подвергавшиеся лечению, самцы крыс Sprague Dawley) весом от 260 до 300 г в начале тестирования могут быть получены от Harlan (Indianapolis, IN). Все животные могут находиться под 12/12-часовым циклом день/ночь со светом включенным в 0600. Грызунов можно помещать в клетки с твердым дном и подстилкой из кукурузных початков со свободным доступом к пище и воде. Животные должны быть адаптированы к вивариуму в течение как минимум пяти дней до начала тестирования и должны быть доставлены в комнату для тестирования не менее чем за 30 мин до дозирования. Животным предварительно дают соответствующее тестируемое соединение либо с помощью перорального желудочного зонда, либо с помощью внутрибрюшинной инъекцией в предварительно в желаемое время (обычно за два часа до начала теста), а затем возвращают в их клетки. После дозирования и по меньшей мере за 30 мин до начала теста животные могут быть адаптированы к отдельным испытательным камерам. Во время тестирования каждое животное можно аккуратно обернуть в полотенце с открытой левой задней лапой. Разбавленный раствор формалина (2,5%) в забуференном фосфатом физиологическом растворе можно вводить подкожно в дорзальную поверхность левой задней лапы в объеме до 50 мкл с иглой 30 калибра (30 g needle). Сразу после инъекции небольшую металлическую ленту можно прикреплять к подошвенной стороне левой задней лапы каплей LOCTITE (клей). Затем животные могут быть помещены в испытательные камеры, а количество вздрагиваний может быть записано между 10 и 40 мин после инъекции формалина. Вздрагивание определяется как быстрое и спонтанное движение введенной задней лапы, не связанной с ходьбой. Вздрагивания можно количественно определить с помощью автоматизированного анализатора ноцицепции, созданного Калифорнийским университетом, Сан-Диего, Отделом анестезиологии. Отдельные данные могут быть выражены как % максимального потенциального эффекта (% МПЭ), рассчитанный по следующей формуле:

$$\left(\frac{\text{-(Индивидуальное количество вздрагиваний - Среднее количество вздрагиваний в случае с носителем)}}{\text{Среднее количество вздрагиваний в случае с носителем}} \right) * 100 = \% \text{ МПЭ}$$

Статистический анализ может быть выполнен путем анализа дисперсии (ANOVA), с постхоковым анализом с использованием Bonferroni по сравнению с группой которой вводили носитель, для установки значимости основного эффекта. Данные могут быть представлены как среднее значение % МПЭ +/- стандартная ошибка для каждой группы.

Испытания на крысах в "открытом поле".

В день испытания животные (ранее не подвергавшиеся лечению, самцы крыс Sprague Dawley) весом от 260 до 300 г в начале тестирования могут быть получены от Harlan (Indianapolis, IN). Все животные могут находиться под 12/12-часовым циклом день/ночь со светом включенным в 0600. Грызунов можно помещать в клетки с твердым дном и подстилкой из кукурузных початков со свободным досту-

пом к пище и воде. Животные должны быть адаптированы к вивариуму в течение как минимум пяти дней до начала тестирования и должны быть доставлены в комнату для тестирования не менее чем за 30 мин до дозирования. В комнате отдельной от комнаты испытаний животным предварительно дают соответствующее тестируемое соединением либо с помощью перорального желудочного зонда, либо с помощью внутрибрюшинной инъекцией в предварительно в желаемое время (обычно за два часа до начала теста), а затем возвращают в их клетки до следующего введения. Во время тестирования животное может быть перенесено в лабораторию открытого поля в своей домашней клетке. Каждое животное может быть помещено в отдельную испытательную камеру и после чего может быть запущена система отслеживания движения. Свет в испытательной комнате должен быть выключен, и животным разрешали исследовать новое открытое поле в течение 30 мин. Автоматический отслеживатель движения, сделанный San Diego Instruments, Сан-Диего, Калифорния, может использоваться для съемки животных с помощью инфракрасных детекторов для обнаружения движения животных. Эти поведения включают в себя базовое движение и вертикальное вставание, которые могут использоваться в качестве основных конечных точек для этого анализа. По окончании теста можно включить свет, и животных следует удалить из испытательного аппарата. Данные могут быть выражены как процентное изменение от группы, которой вводили носитель, используя следующее уравнение:

$(1 - (\text{среднее тестовое значение} / \text{среднее значение в случае введения носителя})) * 100 = \% \text{ Изменения}$.

Статистический анализ может быть выполнен путем анализа дисперсии (ANOVA), с пост-хок-анализом с использованием Dunnett, для отслеживания значительных основных эффектов.

Формалиновая модель стойкой боли у мышей.

Мыши (ранее не подвергавшиеся лечению, самцы C57B1 / 6) весом от 22 до 30 г в начале тестирования были получены от Harlan (Indianapolis, IN). Все животные могут находиться под 12/12-часовым циклом день/ночь со светом включенным в 06:30. Грызунов помещали в клетки с твердым дном и подстилкой из кукурузных початков со свободным доступом к пище и воде. Животных адаптировали к вивариуму в течение как минимум пяти дней до начала тестирования и доставляли в комнату для тестирования не менее чем за 30 мин до дозирования. Животным предварительно давали соответствующее тестируемое соединением либо с помощью перорального желудочного зонда, либо с помощью внутрибрюшинной инъекцией в предварительно в желаемое время (обычно за два часа до начала теста), а затем возвращают в их клетки. После дозирования и по меньшей мере за 5 мин до начала теста животные могут быть адаптированы к отдельным испытательным камерам. Во время испытания каждое животное осторожно заворачивали в тканевую перчатку с открытой левой задней лапой. Разбавленный раствор формалина (2%) в забуференном фосфатом физиологическом растворе можно вводить подкожно в дорзальную поверхность левой задней лапы в объеме до 20 мкл с иглой 30 калибра. Затем животных помещали в камеры наблюдения, и поведение регистрировали в течение 60 мин после введения формалина. Болезненное поведение определялось как лизание и / или поднятие инъецированной задней лапы, не связанное с перемещением.

Статистический анализ проводили путем анализа дисперсии (ANOVA) с пост-хоковым анализом с использованием пост-хок-теста Dunnett по сравнению с группой, которой вводили носитель, для установления значимости основного эффекта. Данные были представлены как среднее значение +/- стандартная ошибка для каждой группы.

Испытания на мышах в "открытом поле".

Мыши (ранее не подвергавшиеся лечению, самцы C57B1 / 6) весом от 22 до 30 г в начале тестирования были получены от Harlan (Indianapolis, IN). Все животные находились под 12/12-часовым циклом день/ночь со светом включенным в 06:30. Грызунов помещали в клетки с твердым дном и подстилкой из кукурузных початков со свободным доступом к пище и воде. Животных адаптировали к вивариуму в течение как минимум пяти дней до начала тестирования и доставляли в комнату для тестирования не менее чем за 30 мин до дозирования. В комнате отдельной от комнаты испытаний животным предварительно дают соответствующее тестируемое соединением либо с помощью перорального желудочного зонда, либо с помощью внутрибрюшинной инъекцией в предварительно в желаемое время (обычно за два часа до начала теста), а затем возвращают в их клетки до следующего введения. Во время тестирования животное переносили в лабораторию открытого поля в своей домашней клетке. Каждое животное помещали в отдельную испытательную камеру и после чего запускали систему отслеживания движения. Свет в испытательной комнате был выключен, и животным разрешали исследовать новое открытое поле в течение 30 минут. Автоматический отслеживатель движения, сделанный Kinder Scientific, Повэй, Калифорния, может использоваться для съемки животных с помощью инфракрасных детекторов для обнаружения движения животных. Эти поведения включают в себя базовое движение и вертикальное вставание, которые использовали в качестве основных конечных точек для этого анализа. По окончании теста выключали свет, и животных удаляли из испытательного аппарата.

Статистический анализ проводили путем анализа дисперсии (ANOVA) с пост-хоковым анализом с использованием пост-хок-теста Dunnett по сравнению с группой, которой вводили носитель, для установления значимости основного эффекта. Данные были представлены как среднее значение +/- стандартная ошибка для каждой группы. Данные были выражены как процентное изменение от группы, которой вво-

дили носитель, используя следующее уравнение:

$(1 - (\text{среднее тестовое значение} / \text{среднее значение в случае введения носителя})) * 100 = \% \text{ Изменения.}$
CFA-термальный анализ.

Животные (ранее не подвергавшиеся лечению, самцы крыс Sprague Dawley) весом от 260 до 300 г могут быть получены от Harlan (Indianapolis, IN). Все животные могут находиться под 12/12-часовым циклом день/ночь со светом включенным в 06:00. Грызунов можно помещать в клетки с твердым дном и подстилкой из кукурузных початков со свободным доступом к пище и воде. Животных можно адаптировать к вивариуму в течение как минимум пяти дней до начала тестирования и можно доставлять в комнату для тестирования не менее чем за 30 мин до дозирования. Полный адьювант Фрейнда (CFA) - термальный анализ может включать три непрерывных ежедневных теста, состоящих из дня привыкания, базового дня и тестового дня. На 1-й день животные могут быть доставлены в испытательную комнату, помечены и помещены в их отдельные испытательные отсеки на испытательном аппарате. Животным может быть разрешено исследовать эту среду в течение как минимум часа без фактического тестирования. После адаптации животных можно поместить в их постоянные клетки и вернуть в вивариум. На 2-й день животных можно вернуть в испытательную комнату, поместить на испытательный аппарат и дать успокоиться (обычно 30-45 мин). Затем следует использовать базовый тепловой порог со следующей процедурой: после успокоения устройство Ugo Basile помещается под левую заднюю лапу животных; кнопка запуска нажата, включающая постоянно увеличивающийся источник тепла и таймер; когда животное достигнет своего теплового порога, оно откинет заднюю лапу, остановив таймер и тепловой стимул. Эта латентность для вздрагивания может быть записана три раза для каждого животного, по меньшей мере, с интервалом 5 минут между испытаниями, а среднее значение можно использовать в качестве базовой линии животного. После тестирования животным можно вводить внутривенно 25 мкг / 50 мкл полного адьюванта Фрейнда в левую заднюю лапу. Затем животных возвращают в их клетки и возвращали в виварий. В день испытания животных можно снова помещать на тепловой испытательный аппарат и регистрировать их пост-CFA базовые линии, полученные с помощью процедуры, описанной выше. Животным можно предварительно давать соответствующее тестируемое соединение либо с помощью перорального желудочного зонда, либо с помощью внутрибрюшинной инъекции в предварительно в желаемое время (обычно за два часа до начала теста), а затем их можно вернуть в их клетки. За тридцать минут до тестирования животных можно снова помещать в аппарат. Как только время предварительной обработки истекло, животных можно снова протестировать с помощью процедуры, описанной выше. Данные могут быть выражены как процент максимального потенциального эффекта по следующей формуле:

$((\text{Среднее значение после введения лекарственного средства} - \text{среднее значение до введения лекарственного средства}) / (\text{среднее значение в исходном состоянии} - \text{среднее значение до введения лекарственного средства})) * 100 = \% \text{ МПЭ.}$

Статистический анализ может быть выполнен путем анализа дисперсии (ANOVA), с постхоковым анализом с использованием Bonferroni, по сравнению с группой которой вводили носитель для установки значимости основного эффекта. Данные могут быть представлены как среднее значение % МПЭ +/- стандартная ошибка для каждой группы.

Лигирование спинного нерва (Chung).

Животные (ранее не подвергавшиеся лечению, самцы крыс Sprague Dawley) весом от 150 до 200 г в начале первого испытания могут быть получены от Harlan (Indianapolis, IN). Все животные могут находиться под 12/12-часовым циклом день/ночь со светом включенным в 06:00. Грызунов можно помещать по две особи в клетки с твердым дном и подстилкой из кукурузных початков со свободным доступом к пище и воде. Животные должны быть адаптированы к вивариуму в течение как минимум пяти дней до начала тестирования. Операция может быть затем выполнена на основе способа, описанного Kim и Chung (1992). Вкратце, животные могут быть помещены под изофлурановый наркоз и помещены в стерильную хирургическую область. Площадь поясничного отдела позвоночника разрезается, и позвоночные нервы на L4-L5 раскрываются. Спинной нерв L5 идентифицируют и плотно лигируют 5-0 шелковым швом. Мышца может быть закрыта поглощаемым швом и кожей с зажимом для раны. Животные могут быть возвращены в вивариум в течение 7-14 дней и контролироваться ежедневно. В день тестирования животных можно помещать в испытательную комнату и помещать в отдельные испытательные камеры с дном из проволочной сетки. Им также позволяют акклиматизироваться в камерах, пока они не успокоятся. Затем для определения гипералгезического исходного уровня согласно методу, предложенному Chaplan и др. (1994), применяется серия мононитей Semmes-Weinstein (волоски von Frey) с калиброванными изгибными силами. Вкратце, нити применяются с усиливающейся силой (если не было реакции на предыдущий стимул) или уменьшающейся силой (если бы была реакция на предыдущий стимул) до достижения базового значения. Животным предварительно дают соответствующее тестируемое соединение либо с помощью перорального желудочного зонда, либо с помощью внутрибрюшинной инъекцией в предварительно в желаемое время (обычно за два часа до начала теста), а затем возвращают в их клетки. За тридцать минут до тестирования животных снова помещают в аппарат. По истечении времени предварительной обработки вышеуказанная процедура повторяется для определения эффективности лекарст-

венного средства. Данные могут быть выражены как средняя грамм-сила, вызывающая ноцицептивное поведение. Статистический анализ может быть выполнен путем анализа дисперсии (ANOVA), с постхоковым анализом с использованием Bonferroni, по сравнению с группой которой вводили носитель для установли значимости основного эффекта.

В табл. 1 приведены данные для соединений, представленных в настоящей заявке и ее приоритетном документе, в качестве типичных соединений по данному изобретению следующим образом: название соединения (как указано в программном обеспечении ACD, версия 12, тогда как названия соединений в представленных примерах данного документа получены с использованием ChemDraw Ultra версии 12); и биологические данные, в том числе данные *in vitro* Nav1.7 PX (IC₅₀ в мкМ), данные Nav1.7 IWQ (IC₅₀ в мкМ), данные HLM *in vitro* (мкл/(мин·мг)) и PXR человека α 2 мкМ POC S (%), где доступно. Номер примера относится к № примерного соединения по данному изобретению показывающему благоприятные активности относительно hNav1.7, а также данные HLM и PXR человека.

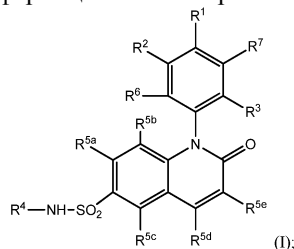
Таблица 1. Биологические данные

Пример №	Название соединения	hNav1.7 PX IC ₅₀ (мкМ)	hNav1.7 IWQ IC ₅₀ (мкМ)	HLM <i>in vitro</i> (мкл / (мин · мг))	PXR человека @ 2 мкМ POC S (%)
1	1-(5-фтор-2-метокси-4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-N-3-изоксазол-2-оксо-1,2-дигидро-6-хинолинсульфонамид	0,32	0,002	<14,0 [2]	0,22
2	1-(5-хлор-2-метокси-4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-N-3-изоксазол-2-оксо-1,2-дигидро-6-хинолинсульфонамид	0,08	0,005	<14,0	2,38
3	1-(5-фтор-2-метокси-4-(3,3,3-трифторпропил)фенил)-2-оксо-N-3-пиридазинил-1,2-дигидро-6-хинолинсульфонамид	0,98	0,002	<14,0	3,20
4	Смесь 1-(5-фтор-2-метокси-4-((2R)-3,3,3-трифтор-2-метилпропил)фенил)-N-3-изоксазол-2-оксо-1,2-дигидро-6-хинолинсульфонамида и 1-(5-фтор-2-метокси-4-((2S)-3,3,3-трифтор-2-метилпропил)фенил)-N-3-изоксазол-2-оксо-1,2-дигидро-6-хинолинсульфонамида	0,72	0,012	<14,0	-0,04
5	1-(5-фтор-2-метокси-4-(4,4,4-трифторбутил)фенил)-N-3-изоксазол-2-оксо-1,2-дигидро-6-хинолинсульфонамид	0,87	0,002	<14,0	1,87
6A	1-(5-фтор-2-метокси-4-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-N-3-изоксазол-2-оксо-1,2-дигидро-6-хинолинсульфонамид	0,31955	0,0017795	<14,0	-1,12
6B	1-(5-фтор-2-метокси-4-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-N-3-изоксазол-2-оксо-1,2-дигидро-6-хинолинсульфонамид	0,08442	0,0053	<14,0	-2,42

Вышеупомянутое изобретение было описано более подробно с помощью иллюстраций и примеров для ясности и понимания. Специалисты в данной области понимают, что изменения и модификации могут быть реализованы в рамках прилагаемой формулы изобретения. Поэтому следует понимать, что приведенное выше описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения. Следовательно, объем изобретения должен определяться не ссылкой на приведенное выше описание, а вместо этого должен быть определен ссылкой на следующую прилагаемую формулу изобретения вместе с полным объемом эквивалентов, на которые такие претензии имеют право. Все патенты, патентные заявки и публикации, цитируемые в данном документе, настоящим включены в качестве ссылки во всей их полноте для всех целей в той же степени, как если бы каждый отдельный патент, патентная заявка или публикация были так индивидуально обозначены.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль



где R¹ представляет собой C₁₋₆фторалкил, выбранный из -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CH₂-CF₃, -CH₂-CH(CH₃)-CF₃, -CH₂-CF₂-CF₃, -CH₂-C(CH₃)₂-CF₃, -C(CH₃)₂-CH₂-CF₃, -CF₂-CH₂-CF₃ и -CH₂-CH₂-CHF₂;

R² представляет собой галоген;

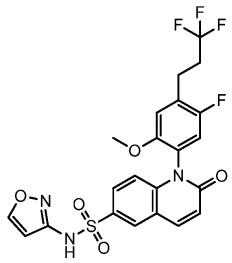
R³ представляет собой -O-C₁₋₆алкил;

R⁴ представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий 2 гетероатома, выбранные из атома кислорода и азота;

каждый из R⁶ и R⁷ представляет собой водород и

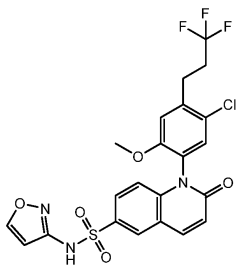
каждый из R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d} и R^{5e} независимо представляет собой водород.

2. Соединение, имеющее формулу



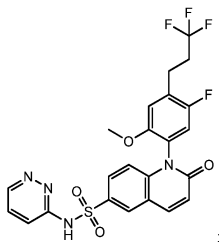
или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение, имеющее формулу



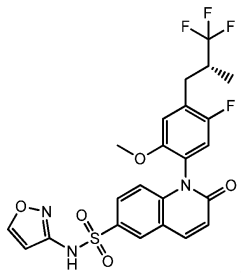
или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение, имеющее формулу



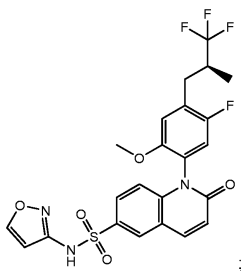
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение, имеющее формулу



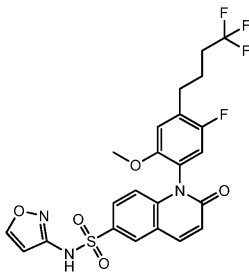
или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение, имеющее формулу



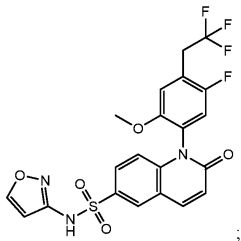
или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение, имеющее формулу



или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение, имеющее формулу



или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Фармацевтическая композиция для лечения состояния, поддающегося лечению ингибированием натриевых каналов, причем состояние выбрано из боли, кашля или зуда, содержащая эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-8 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

10. Способ лечения состояния, поддающегося лечению ингибированием натриевых каналов, причем состояние выбрано из боли, кашля или зуда, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-8, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.9.

11. Способ по п.10, причем состояние представляет собой боль, которая выбрана из хронической боли, острой боли, невропатической боли, боли, связанной с ревматоидным артритом, боли, связанной с остеоартритом, или боли, связанной с раком.

12. Способ по п.10, причем состояние представляет собой кашель, который выбран из поствирусного кашля, вирусного кашля или острого вирусного кашля.

