

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041031

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.08.31

(21) Номер заявки
201992719

(22) Дата подачи заявки
2018.05.16

(51) Int. Cl. C07D 213/75 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
C07F 9/576 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) ДЕЙТЕРИРОВАННЫЕ ПИРИДОНАМИДЫ И ИХ ПРОЛЕКАРСТВА В КАЧЕСТВЕ
МОДУЛЯТОРОВ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ

(31) 62/507,172; 62/547,718

(32) 2017.05.16; 2017.08.18

(33) US

(43) 2020.03.18

(86) PCT/US2018/032939

(87) WO 2018/213426 2018.11.22

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

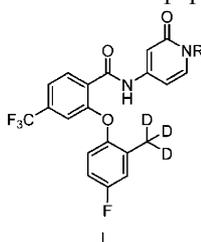
(72) Изобретатель:
Джианг Ликонг, Хадида Руах Сара
Сабина (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2014120808
WO-A1-2015089361

THOMAS G. GANT: "Using Deuterium in
Drug Discovery: Leaving the Label in the Drug",
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.
57, no. 9, 8 May 2014 (2014-05-08), pages
3595-3611, XP055139522, ISSN: 0022-2623, DOI:
10.1021/jm4007998, page 3599

(57) Предложены соединения и их фармацевтически приемлемые соли, используемые в качестве ингибиторов натриевых каналов. Соединения имеют формулу



где R представляет собой H или $\text{CH}_2\text{ORO}(\text{OH})_2$. Предложены также фармацевтические композиции, содержащие соединения или фармацевтически приемлемые соли, и способы применения соединений, фармацевтически приемлемых солей и фармацевтических композиций при лечении различных расстройств, включая боль.

041031
B1

041031
B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По заявке на данное изобретение испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой США № 62/507172, поданной 16 мая 2017 г., и предварительной заявкой США № 62/547718, поданной 18 августа 2017 г., которые обе включены в качестве ссылки во всей их полноте.

Уровень техники

Боль является защитным механизмом, который позволяет здоровым животным избегать повреждения тканей и предотвращать дальнейшее поражение поврежденной ткани. Тем не менее существует много состояний, при которых боль сохраняется за рамками ее полезности или когда пациенты выиграют от подавления боли. Невропатическая боль является формой хронической боли, вызванной повреждением чувствительных нервов. (Dieleman, J.P., et al., Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*, 2008. 137(3), p. 681-8). Невропатическая боль может быть разделена на две категории: боль, вызванная генерализованным метаболическим повреждением нерва, и боль, вызванная дискретным повреждением нерва. Метаболические невропатии включают постгерпетическую невропатию, диабетическую невропатию и невропатию, вызванную приемом лекарственных средств. Дискретные повреждения нервов включают в себя боль после ампутации, послеоперационную боль из-за повреждения нерва и повреждения от защемления нерва, такие как невропатическая боль в спине.

Потенциалзависимые натриевые каналы (Na_V) участвуют в передаче болевых сигналов. Na_V являются биологическими медиаторами электрических сигналов, поскольку они обеспечивают быстрое повышение потенциала действия многих типов возбудимых клеток (например, нейронов, скелетных миоцитов, кардиомиоцитов). Доказательства роли этих каналов в нормальной физиологии, патологические состояния, возникающие в результате мутаций в генах натриевых каналов, доклинические исследования на животных моделях и клиническая фармакология известных агентов, модулирующих натриевые каналы, все это указывает на центральную роль Na_V в болевых ощущениях (Rush, A.M. and T.R. Cummins, Painful Research: Identification of a Small Molecule Inhibitor that Selectively Targets $Na_V1.8$ Sodium Channels. *Mol Interv*, 2007. 7(4), p. 192-5); England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. *Expert Opin Investig Drugs*, 17(12), p. 1849-64 (2008); Krafft, D.S. and Bannon, A.W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. *Curr. Opin. Pharmacol.* 8(1), p. 50-56 (2008)). Na_V опосредуют быстрое повышение потенциала действия многих возбудимых типов клеток (например, нейронов, скелетных миоцитов, кардиомиоцитов) и, таким образом, участвуют в инициации передачи сигналов в этих клетках. (Hille, Bertil, *Ion Channels of Excitable Membranes*, Third ed. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001)). Из-за роли Na_V в инициации и распространении нервных сигналов антагонисты, которые снижают токи Na_V , могут предотвращать или уменьшать нервные сигналы, и каналы Na_V считаются потенциальными мишенями для уменьшения боли в условиях, когда наблюдается повышенная возбудимость (Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., and Krupp, J.J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 7(2), p. 144-58 (2008)). Некоторые клинически используемые анальгетики были идентифицированы как ингибиторы Na_V каналов. Анестезирующие препараты местного действия, такие как лидокаин, блокируют боль путем ингибирования Na_V каналов, и другие соединения, такие как карбамазепин, ламотриджин и трициклические антидепрессанты, которые доказали свою эффективность в уменьшении боли, также предположительно действуют путем ингибирования натриевых каналов (Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. *Eur. J. Pain* 6 Suppl A, p. 3-9 (2002); Wang, G.K., Mitchell, J., and Wang, S.Y., Block of persistent late Na^+ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J. Membr. Biol.* 222(2), p. 79-90 (2008)).

Na_V образуют подсемейство суперсемейства потенциалзависимых ионных каналов и включают девять изоформ, обозначаемых $Na_V1.1$ - $Na_V1.9$. Локализации девяти изоформ в тканях различаются. $Na_V1.4$ является основным натриевым каналом скелетных мышц, а $Na_V1.5$ является основным натриевым каналом кардиомиоцитов. Na_V 1.7, 1.8 и 1.9 в основном локализируются в периферической нервной системе, в то время как Na_V 1.1, 1.2, 1.3 и 1.6 являются нейрональными каналами, обнаруживаемыми как в центральной, так и в периферической нервной системах. Функциональное поведение девяти изоформ схожи, но различаются по специфике своих потенциалзависимых и кинетических свойств (Catterall, W.A., Goldin, A.L., and Waxman, S.G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol. Rev.* 57(4), p. 397 (2005)).

После их обнаружения каналы $Na_V1.8$ были идентифицированы в качестве потенциальных целей для анальгезии (Akopian, A.N., L. Sivilotti, and J.N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature*, 1996. 379(6562), p. 257-62). С тех пор было показано, что $Na_V1.8$ является носителем натриевого тока, который поддерживает потенциал действия, запускающий малые нейроны DRG (Blair, N.T. and B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. 22(23), p. 10277-90). $Na_V1.8$ участвует в спонтанном "выстреле" в поврежденных нейронах, например в нейронах, подобных тем, которые управляют невропатической болью (Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel $Na_V1.8$ is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. 550 (Pt 3), p. 921-6; Jarvis, M.F., et al., A-803467, a potent and selective $Na_V1.8$ sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc. Natl.*

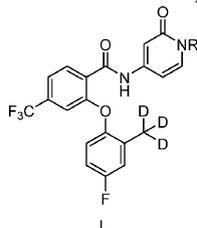
Acad. Sci. USA, 2007. 104(20), p. 8520-5; Joshi, S.K., et al., Involvement of the TTX-resistant sodium channel $Na_v1.8$ in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006. 123(1-2), p. 75-82; Lai, J., et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, $Na_v1.8$. *Pain*, 2002. 95(1-2), p. 143-52; Dong, X.W., et al., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of $Na_v1.8$ tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience*, 2007. 146(2), p. 812-21; Huang, H.L., et al., Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitabile nerves. *Mol Pain*, 2008. 4, p. 33; Black, J.A., et al., Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann Neurol.*, 2008. 64(6), p. 644-53; Coward, K., et al., Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain*, 2000. 85(1-2), p. 41-50; Yiangou, Y., et al., SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett*, 2000. 467(2-3), p. 249-52; Ruangsri, S., et al., Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 ($Na_v1.8$) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. *J. Biol. Chem.* 286(46), p. 39836-47). Малые нейроны DRG, в которых экспрессируется $Na_v1.8$, включают ноцицепторы, участвующие в передаче болевых сигналов. $Na_v1.8$ опосредует потенциалы действия с большой амплитудой в малых нейронах дорзального корневого ганглия (Blair, N.T. and B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. 22(23), p. 10277-90). $Na_v1.8$ необходим для быстрых повторяющихся потенциалов действия в ноцицепторах и для спонтанной активности поврежденных нейронов (Choi, J.S. and S.G. Waxman, Physiological interactions between $Na_v1.7$ and $Na_v1.8$ sodium channels: a computer simulation study. *J Neurophysiol.* 106(6), p. 3173-84; Renganathan, M., T.R. Cummins, and S.G. Waxman, Contribution of $Na_v1.8$ sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J Neurophysiol.*, 2001. 86(2), p. 629-40; Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel $Na_v1.8$ is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. 550 (Pt 3), p. 921-6). В деполяризованных или поврежденных нейронах DRG $Na_v1.8$, по-видимому, является движущей силой гипервозбудимости (Rush, A.M., et al., A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006. 103(21), p. 8245-50). Было показано, что в некоторых моделях боли у животных уровни экспрессии мРНК $Na_v1.8$ увеличиваются в DRG (Sun, W., et al., Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibers contributes to painful diabetic neuropathy in rats. *Brain*. 135 (Pt 2), p. 359-75; Strickland, I.T., et al., Changes in the expression of $Na_v1.7$, $Na_v1.8$ and $Na_v1.9$ in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. *Eur. J. Pain*, 2008. 12(5), p. 564-72; Qiu, F., et al., Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels $Na_v1.8$ and $Na_v1.9$ within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. *Neurosci. Lett.* 512(2), p. 61-6).

Основным недостатком некоторых известных ингибиторов Na_v является их плохое терапевтическое окно, и это, вероятно, является следствием отсутствия избирательности к изоформе. Поскольку $Na_v1.8$ в основном ограничено нейронами, которые воспринимают боль, маловероятно, что селективные блокаторы $Na_v1.8$ будут вызывать побочные эффекты, характерные для неселективных блокаторов Na_v . Соответственно, остается необходимость разработки дополнительных модуляторов Na_v -каналов, предпочтительно таких, которые являются более сильными и селективными для $Na_v1.8$, с повышенной метаболической стабильностью, повышенной растворимостью и с меньшим количеством побочных эффектов.

Класс соединений пиридонамидов, которые могут быть использованы в качестве ингибиторов натриевых каналов $Na_v1.8$, был описан в международной публикации № WO 2014/120808 A9 и публикации США № 2014/0213616 A1, а пролекарства этих соединений были описаны в международной публикации № WO 2015/089361 A1 и публикации США № 2015/0166589 A1, которые все полностью включены посредством ссылки. Эти соединения пиридонамидов устраняют некоторые недостатки предыдущих ингибиторов $Na_v1.8$, но все же могут быть проделаны дальнейшие улучшения.

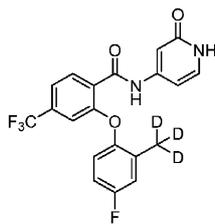
Сущность изобретения

В одном аспекте изобретение относится к соединению формулы I



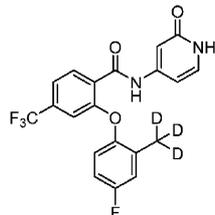
или его фармацевтически приемлемой соли,
где R представляет собой H или $CH_2OPO(OH)_2$.

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы I, которое представляет собой

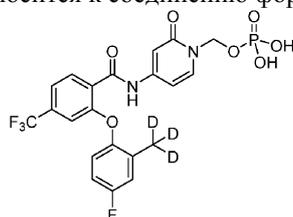


или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы I, которое представляет собой

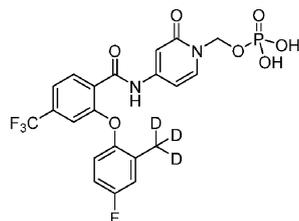


В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы I, которое представляет собой



или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы I, которое представляет собой



В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или несущих сред.

В еще одном аспекте изобретение относится к способу ингибирования потенциалзависимого натриевого канала у субъекта путем введения соединения формулы I, фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции субъекту.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести у субъекта различных заболеваний, расстройств или состояний, включая, но этим не ограничиваясь, хроническую боль, боль в кишечнике, невропатическую боль, скелетно-мышечную боль, острую боль, воспалительную боль, боль при раке, идиопатическую боль, послеоперационную боль (например, боль при бурсэктомии или боль при абдоминопластике), висцеральную боль, рассеянный склероз, синдром Шарко-Мари-Тута, недержание мочи, патологический кашель и сердечную аритмию, путем введения субъекту соединения формулы I, фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 представлен график процентного содержания соединений 7 и 10, оставшихся со временем при инкубации в присутствии микросом печени крыс.

На фиг. 2 представлен график процентного содержания соединений 7 и 10, оставшихся со временем при инкубации в присутствии микросом печени собаки.

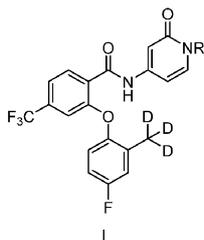
На фиг. 3 представлен график процентного содержания соединений 7 и 10, оставшихся со временем при инкубации в присутствии микросом печени обезьяны.

На фиг. 4 представлен график процентного содержания соединений 7 и 10, оставшихся со временем при инкубации в присутствии микросом печени человека.

На фиг. 5 представлен график концентрации в плазме соединений 7 и 10, оставшихся со временем после внутривенного введения самцам крыс Sprague Dawley.

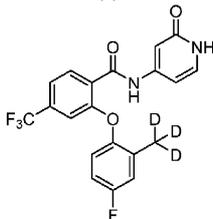
Подробное описание

В одном аспекте изобретение относится к соединению формулы I



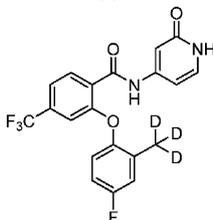
или его фармацевтически приемлемой соли, где R представляет собой H или $\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$.

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы I, которое представляет собой

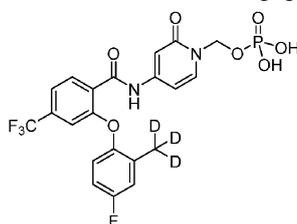


или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы I, которое представляет собой

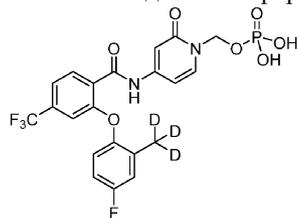


В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы I, которое представляет собой



или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы I, которое представляет собой



Соединение формулы I, в котором R представляет собой $\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$, и его фармацевтически приемлемые соли являются пролекарствами исходного соединения, в котором R представляет собой H.

Как используется в настоящем документе, термин "пролекарство" относится к соединениям и солям, являющимся предшественниками лекарственного средства, которые после введения и всасывания высвобождают лекарственное средство *in vivo* посредством определенного метаболического процесса. Обычно пролекарство обладает меньшей биологической активностью, чем его исходное лекарственное вещество. Пролекарство может также улучшать физические свойства исходного лекарственного вещества и/или может улучшать общую эффективность лекарственного вещества, например, путем снижения токсичности и нежелательных эффектов лекарственного средства путем контроля его всасывания, уровня в крови, метаболического распределения и клеточного поглощения.

Как используется в настоящем документе, термин "исходное соединение" или "исходное лекарственное вещество" относится к биологически активному веществу, которое высвобождается в результате ферментативного действия метаболического или катаболического процесса или химического процесса после введения пролекарства. Исходное соединение также может быть исходным материалом для получения соответствующего ему пролекарства.

В целях настоящего изобретения химические элементы идентифицируются в соответствии с периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75 Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в работах "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. и March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в настоящий документ в качестве ссылки.

Как используется в настоящем документе, термин "соединения по изобретению" относится к соединениям формулы I и всех их вариантов, описанных в настоящем документе.

Как используется в настоящем документе, термин "соединение", когда ссылаются на соединения по изобретению, относится к совокупности молекул, имеющих одинаковую химическую структуру, за исключением того, что между составляющими атомами молекул могут быть изотопные вариации. Термин "соединение" включает в себя такой набор молекул безотносительно к чистоте данного образца, содержащего набор молекул. Таким образом, термин "соединение" включает такой набор молекул в чистом виде или в смеси (например, раствор, суспензия или коллоид) с одним или несколькими другими веществами.

В описании и в формуле изобретения, если не указано иное, любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп в любом соединении по изобретению, предназначен для представления любого стабильного изотопа указанного элемента. В примерах, где атом специально не обозначен как конкретный изотоп в каком-либо соединении по изобретению, не предпринималось никаких усилий для обогащения этого атома конкретным изотопом, и поэтому специалист в данной области техники поймет, что такой атом вероятнее всего предположительно имелся в природном изотопном составе указанного элемента.

Как используется в настоящем документе, термин "стабильный", когда он относится к изотопу, означает, что изотоп не подвергается самопроизвольному радиоактивному распаду. Стабильные изотопы включают, но не ограничиваются ими, изотопы, для которых тип распада не идентифицирован по данным V.S. Shirley & C.M. Lederer, Isotops Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides (January 1980).

Как используется в настоящем документе в описании и формуле изобретения, "H" относится к водороду и включает стабильный изотоп водорода. В примерах, где атом обозначен как "H", не предпринималось никаких усилий для обогащения этого атома определенным изотопом водорода, и поэтому специалист в данной области техники поймет, что такой атом водорода вероятнее всего предположительно имелся в природном изотопном составе водорода.

Как используется в настоящем документе, "D" и "d", оба относятся к дейтерию (²H).

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по изобретению и их фармацевтически приемлемые соли включают один или несколько атомов, имеющих атомную массу или массовое число, которое отличается от атомной массы или массового числа наиболее распространенного изотопа указанного элемента ("изотопно меченые" соединения и соли). Примеры стабильных изотопов, которые являются коммерчески доступными и пригодными для изобретения, включают, без ограничения, изотопы водорода, углерода, азота, кислорода и фосфора, например ²H, ¹³C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O и ³¹P соответственно.

Изотопно меченые соединения и соли могут быть использованы по ряду успешных направлений, в том числе в качестве лекарственных средств. В некоторых вариантах осуществления изотопно меченые соединения и соли являются мечеными дейтерием (²H). Соединения и соли, меченные дейтерием (²H), являются терапевтически полезными с потенциальными терапевтическими преимуществами по сравнению с соединениями, не мечеными ²H. Как правило, соединения и соли, меченные дейтерием (²H), могут иметь более высокую метаболическую стабильность по сравнению с теми, которые не мечены изотопами, вследствие кинетического изотопного эффекта, описанного ниже. Более высокая метаболическая стабильность напрямую приводит к увеличению периода полувыведения *in vivo* или к снижению дозировок, что в большинстве случаев представляет предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения. Изотопно меченые соединения и соли обычно могут быть получены путем осуществления способов, раскрытых в схемах синтеза, примерах и связанном с ними описании, с заменой изотопно меченного реагента на легко доступный изотопно меченый реагент.

Соединения и соли, меченные дейтерием (²H), могут регулировать скорость окислительного метаболизма соединения посредством первичного кинетического изотопного эффекта. Первичным кинетическим изотопным эффектом является изменение скорости химической реакции, которая происходит в результате обмена изотопных ядер, что, в свою очередь, вызвано изменением энергий основного состояния ковалентных связей, участвующих в реакции. Обмен более тяжелого изотопа обычно приводит к снижению энергии основного состояния для химической связи и, таким образом, вызывает уменьшение разрыва связи, ограничивающей скорость. Если разрыв связи происходит в области седловой точки или вблизи нее по координате реакции с несколькими продуктами, отношения распределения продуктов могут быть существенно изменены. Для объяснения: если дейтерий связан с атомом углерода в неизменяемом положении, различия в скорости $k_H/k_D=2-7$ являются типичными. Для дальнейшего обсуждения см. обзор S.L. Harbeson and R.D. Tung, Deuterium In Drug Discovery and Development, Ann. Rep. Med. Chem. 2011,

46, 403-417, полностью включенный в качестве ссылки.

Концентрация изотопа (например, дейтерия), включенного в данное положение изотопно меченого соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, может определяться коэффициентом изотопного обогащения. Термин "коэффициент изотопного обогащения", используемый в настоящем документе, означает соотношение между содержанием изотопа в данном положении в меченом изотопом соединении (или соли) и природным содержанием изотопа.

Когда атом в соединении по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли обозначен как дейтерий, такое соединение (или соль) имеет коэффициент изотопного обогащения для такого атома по меньшей мере 3000 (45% включения дейтерия). В некоторых вариантах осуществления коэффициент изотопного обогащения составляет по меньшей мере 3500 (52,5% включения дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% включения дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% включения дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% включения дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% включения дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% включения дейтерия), по меньшей мере 6333 (95% включения дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% включения дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% включения дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% включения дейтерия).

В некоторых вариантах осуществления в положениях, не обозначенных конкретно как "D", "d" или "дейтерий" в соединениях по изобретению, следует понимать, что они содержат водород в своем природном изотопном составе.

Соли, композиции, применение, состав, введение и дополнительные агенты.

Фармацевтически приемлемые соли и композиции.

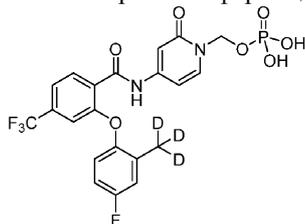
Настоящее изобретение относится к соединениям и их фармацевтически приемлемым солям, которые являются ингибиторами потенциалзависимых натриевых каналов, и, таким образом, настоящие соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы при лечении заболеваний, расстройств и состояний, включая, но этим не ограничиваясь, хроническую боль, боль в кишечнике, невропатическую боль, скелетно-мышечную боль, острую боль, воспалительную боль, боль при раке, идиопатическую боль, послеоперационную боль (например, боль при бурсэктомии или боль при абдоминопластике), висцеральную боль, рассеянный склероз, синдром Шарко-Мари-Тута, недержание мочи, патологический кашель или сердечную аритмию. Соответственно, в другом аспекте изобретения предложены фармацевтические композиции, где эти композиции содержат соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно содержат фармацевтически приемлемый носитель, добавку или несущую среду. В некоторых вариантах осуществления изобретения эти композиции, кроме того, необязательно содержат один или несколько дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительным терапевтическим агентом является ингибитор натриевого канала.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к таким солям, которые подходят для использования в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п. и соразмерны с разумным соотношением польза/риск. "Фармацевтически приемлемая соль" соединения по данному изобретению включает любую нетоксичную соль, которая при введении реципиенту способна обеспечить, прямо или косвенно, соединение по данному изобретению или ингибирующий активный метаболит или его остаток. Как используется в настоящем документе, термин "ингибирующий активный метаболит или его остаток" означает, что метаболит или его остаток также является ингибитором потенциалзависимого натриевого канала.

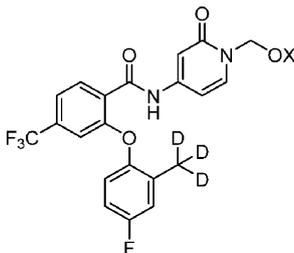
Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S.M. Berge, et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в работе J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенную в настоящий документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединения по данному изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых солей присоединения нетоксичных кислот являются соли аминокислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других методов, используемых в данной области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспарат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканат, соли валериановой кислоты и т.п. Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}алкил)_4$. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. Другие фармацевтически

приемлемые соли включают, когда необходимо, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения



имеет формулу:



где X обозначает $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ или $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$;

M^+ представляет собой фармацевтически приемлемый одновалентный катион;

D^{2+} представляет собой фармацевтически приемлемый двухвалентный катион.

Термин "одновалентный катион" (M^+) относится к катиону, несущему одну единицу положительного заряда. К одновалентным катионам относятся аммоний (например, $\text{N}(\text{R}^9)_4$, где R^9 представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил), ионы щелочных металлов, такие как ионы натрия, лития и калия, ион дициклогексиланамина и ион N-метил-D-глюкамина. Нельзя не отметить, что, если имеется определение 2M^+ , каждый из M^+ может быть одинаковым или различным.

Термин "двухвалентный катион" (D^{2+}) относится к катиону, несущему две единицы положительного заряда. Двухвалентные катионы включают ионы щелочноземельных металлов, такие как ионы кальция и магния, а также ионы двухвалентного алюминия.

Термины "одновалентный катион" и "двухвалентный катион" включают катионы аминокислот, такие как одновалентные или двухвалентные ионы аргинина, лизина, орнитина и так далее. Основные азотсодержащие группы могут быть протонированы или могут быть кватернизованы такими агентами, как низшие алкилгалогениды, такие как метил-, этил-, пропил- и бутил- хлориды, бромиды и йодиды; диалкилсульфатами, такими как диметил-, диэтил-, дибутил-; диамилсульфатами; галогенидами с длинной цепью, такие как децил-, лаурил-, миристил- и стеарил- хлориды, бромиды и йодиды; аралкилгалогенидами, такими как бензилбромид и др.

Фармацевтически приемлемые композиции по изобретению дополнительно содержат фармацевтически приемлемый носитель, добавку или несущую среду, которые, как используется в настоящем документе, включают в себя любые и все растворители, разбавители или другие жидкие носители, дисперсии или суспензионные добавки, поверхностно-активные агенты, изотонические агенты, загущающие или эмульгирующие агенты, консерванты, твердые связующие, смазывающие вещества и т.п., подходящие для конкретной желаемой лекарственной формы. В обзоре Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) описаны различные носители, используемые при составлении фармацевтически приемлемых композиций, и известные способы их приготовления. За исключением случаев, когда какая-либо обычная среда-носитель не совместима с соединениями по изобретению, например, в случае получения какого-либо нежелательного биологического эффекта или иным образом вредным образом взаимодействуя с любым другим компонентом(ами) фармацевтически приемлемой композиции, предполагается, что их использование входит в объем данного изобретения. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту или сорбат калия, частичные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминасульфат, динатрийгидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропилен-блок полимеры, ланолин, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозитория; масла, такие как арахисовое масло,

хлопковое масло; сафлоровое масло; кунжутное масло; оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; гликоли; такие пропиленгликоль или полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, и, кроме того, в соответствии с мнением составителя в композиции также могут присутствовать красители, высвобождающие агенты, покрывающие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты.

В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или несущих сред.

Применение соединений и фармацевтически приемлемых солей и композиций.

В другом аспекте изобретение относится к способу ингибирования потенциалзависимого натриевого канала у субъекта, заключающийся во введении субъекту соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. В другом аспекте потенциалзависимый натриевый канал представляет собой $Na_v1.8$.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести у субъекта хронической боли, боли в кишечнике, невропатической боли, скелетно-мышечной боли, острой боли, воспалительной боли, боли при раке, идиопатической боли, послеоперационной боли (например, боли при бурсэктомии или боли при абдоминопластике), висцеральной боли, рассеянного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, недержания мочи, патологического кашля или сердечной аритмии, заключающийся во введении эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести у субъекта хронической боли, боли в кишечнике, невропатической боли, скелетно-мышечной боли, острой боли, воспалительной боли, боли при раке, идиопатической боли, послеоперационной боли, боли при бурсэктомии, рассеянного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, недержания мочи или сердечной аритмии, заключающийся во введении эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести у субъекта боли в кишечнике, где боль в кишечнике включает в себя боль при воспалительных заболеваниях кишечника, боль при болезни Крона или боль при интерстициальном цистите, где указанный способ заключается во введении эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести у субъекта невропатической боли, заключающийся во введении эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции. В некоторых аспектах невропатическая боль включает постгерпетическую невралгию или идиопатическую невропатию мелких волокон. Как используется в настоящем документе, под выражением "идиопатическая невропатия мелких волокон" следует понимать, что она включает любую невропатию мелких волокон.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести у субъекта невропатической боли, где невропатическая боль включает постгерпетическую невралгию, диабетическую невралгию, болезненную ВИЧ-ассоциированную сенсорную нейропатию, невралгию тройничного нерва, синдром жжения полости рта, боль после ампутации, фантомную боль, болезненную неврому; травматическую неврому; неврому Мортон; травму с защемлением нерва, стеноз позвоночника, синдром запястного канала, корешковую боль, боль при ишиасе; травму нервных корешков авульсию, травму плечевого нервного сплетения; комплексный регионарный болевой синдром, невралгию, вызванную лекарственной терапией, невралгию, вызванную химиотерапией рака, невралгию, вызванную антиретровирусной терапией; боль после повреждения спинного мозга, идиопатическую невропатию мелких волокон, идиопатическую сенсорную нейропатию или тригеминальную вегетативную цефалгию, где указанный способ заключается во введении эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести у субъекта скелетно-мышечной боли, заключающийся во введении эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции. В некоторых аспектах скелетно-мышечная боль включает боль при остеоартрите.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести у субъекта скелетно-мышечной боли, где скелетно-мышечная боль включает боль при остеоартрите, боль в спине, холодную боль, жгучую боль или зубную боль и где указанный способ заключается во введении

эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести у субъекта воспалительной боли, где воспалительная боль включает боль при ревматическом артрите или вульводинии и где указанный способ заключается во введении эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести у субъекта воспалительной боли, где воспалительная боль включает боль при ревматическом артрите и где указанный способ заключается во введении эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести у субъекта идиопатической боли, где идиопатическая боль включает боль при фибромиалгии и где указанный способ заключается во введении эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести у субъекта патологического кашля, где указанный способ заключается во введении эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести у субъекта острой боли, заключающийся во введении эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции. В некоторых аспектах острая боль включает острую послеоперационную боль.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести у субъекта послеоперационной боли (например, боли при бурсэктомии или боли при абдоминопластике), заключающийся во введении эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести у субъекта боли при бурсэктомии, заключающийся во введении эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести у субъекта боли при абдоминопластике, заключающийся во введении эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести у субъекта висцеральной боли, заключающийся во введении эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции. В некоторых аспектах висцеральная боль включает висцеральную боль от абдоминопластики.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к способу, где субъекта лечат одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами, вводимыми одновременно, до или после лечения эффективным количеством соединения, фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительным терапевтическим агентом является ингибитор натриевого канала.

В другом аспекте изобретение относится к способу ингибирования потенциалзависимого натриевого канала в биологическом образце, включающем контактирование биологического образца с эффективным количеством соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции. В другом аспекте потенциалзависимым натриевым каналом является $Na_v1.8$.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести у субъекта острой боли, хронической боли, невропатической боли, воспалительной боли, артрита, мигрени, кластерных головных болей, невралгии тройничного нерва, герпетической невралгии, общих невралгий, эпилепсии, эпилептических состояний, нейродегенеративных расстройств, психиатрических расстройств, тревожности, депрессии, биполярного расстройства, миотонии, аритмии, расстройств движения, нейроэндокринных расстройств, атаксии, рассеянного склероза, синдрома раздраженного кишечника, недержания мочи, патологического кашля, висцеральной боли, боли при остеоартрите, постгерпетической невралгии, диабетической невропатии, корешковой боли, ишиаса, боли в спине, головной боли, боли в шее, сильной боли, трудно поддающейся лечению боли, ноцицептивной боли, прорывной боли, послеоперационной боли (например, боли при бурсэктомии или боли при абдоминопластике), боли при раке, инсульта, церебральной ишемии, черепно-мозговой травмы, бокового амиотрофического склероза, стресса, вызванного стенокардией, вызванной физической нагрузкой стенокардии, учащенного сердцебиения, гипертензии или нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, заключающемуся во введении эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести у субъекта боли от рака бедра; незлокачественной хронической боли в костях; ревматоидного артрита; остеоартрита;

стеноза позвоночника; невропатической боли в пояснице; миофасциального болевого синдрома; фибромиалгии; боли в височно-нижнечелюстном суставе; хронической висцеральной боли, абдоминальной боли; боли поджелудочной железы; боли IBS; хронической и острой головной боли; мигрени; головной боли напряжения; кластерных головных болей; хронической и острой невропатической боли, постгерпетической невралгии; диабетической невропатии; ВИЧ-ассоциированной невропатии; невралгии тройничного нерва; невропатии Шарко-Мари-Тута; наследственной сенсорной невропатии; повреждения периферических нервов; болезненных невром; внematочных проксимальных и дистальных выделений; радикулопатии; невропатической боли, вызванной химиотерапией; невропатической боли, вызванной радиотерапией; боли после мастэктомии; центральной боли; боли при травме спинного мозга; постинсультной боли; таламической боли; комплексного регионарного болевого синдрома; фантомной боли; трудно поддающейся лечению боли; острой боли, острой послеоперационной боли; острой скелетно-мышечной боли; суставной боли; механической боли в пояснице; боли в шее; тендинита; травматической боли; боли при физическом напряжении; острой висцеральной боли; пиелонефрита; аппендицита; холецистита; кишечной непроходимости; грыжи; боли в груди, боли в сердце; тазовой боли, боли при почечных коликах, острой акушерской боли, родовой боли; боли при кесаревом сечении; острой воспалительной боли, жгучей боли, травматической боли; острой прерывистой боли, эндометриоза; острой боли при опоясывающем лишае; серповидноклеточной анемии; острого панкреатита; прорывной боли; орофациальной боли; боли при синусите; зубной боли; боли при рассеянном склерозе (MS); боли при депрессии; боли при проказе; боли при болезни Бехчета; адипоза долороза; флебитической боли; боли при синдроме Гийена-Барре; синдрома "болезненные ноги-движущиеся пальцы"; синдрома Хаглунда; боли при эритромиелалгии; боли при болезни Фабри; заболевания мочевого пузыря и мочеполовой системы; недержания мочи, патологического кашля; гиперактивного мочевого пузыря; синдрома болезненного мочевого пузыря; интерстициального цистита (IC); простатита; комплексного регионарного болевого синдрома (CRPS) типа I, комплексного регионарного болевого синдрома (CRPS) типа II; общей боли, приступообразной интенсивной боли, зуда, шума в ушах или боли, вызванной стенокардией, заключающемся во введении эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

Соединения, фармацевтически приемлемые соли и композиции для применения.

В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции для применения в качестве лекарственного средства.

В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции для применения в способе ингибирования потенциалзависимого натриевого канала у субъекта. В другом аспекте потенциалзависимым натриевым каналом является $Na_v1.8$.

В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции для применения в способе лечения или ослабления тяжести у субъекта хронической боли, боли в кишечнике, невропатической боли, скелетно-мышечной боли, острой боли, воспалительной боли, боли при раке, идиопатической боли, послеоперационной боли (например, боли при бурсэктомии или боли при абдоминопластике), висцеральной боли, рассеянного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, недержания мочи, патологического кашля или сердечной аритмии.

В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции для применения в способе лечения или ослабления тяжести у субъекта хронической боли, боли в кишечнике, невропатической боли, скелетно-мышечной боли, острой боли, воспалительной боли, боли при раке, идиопатической боли, послеоперационной боли, боли при бурсэктомии, рассеянного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, недержания мочи или сердечной аритмии.

В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции для применения в способе лечения или ослабления тяжести у субъекта боли в кишечнике, где боль в кишечнике включает боль при воспалительных заболеваниях кишечника, боль при болезни Крона или боль при интерстициальном цистите.

В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции для применения в способе лечения или ослабления тяжести у субъекта невропатической боли. В некоторых аспектах невропатическая боль включает постгерпетическую невралгию или идиопатическую невропатию мелких волокон. Как используется в настоящем документе, фразу "идиопатическая невропатия мелких волокон" следует понимать, что она включает любую невропатию мелких волокон.

В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции для применения в способе лечения или ослабления тяжести у субъекта невропатической боли, где невропатическая боль включает постгерпетическую невралгию, диабетическую невралгию, болезненную ВИЧ-ассоциированную сенсорную невропатию, нев-

ралгию тройничного нерва, синдром жжения полости рта, боль после ампутации, фантомную боль, болезненную неврому; травматическую неврому; неврому Мортона; травму с защемлением нерва, стеноз позвоночника, синдром запястного канала, корешковую боль, боль при ишиасе; травму нервных корешков авульсию, травму плечевого нервного сплетения; комплексный регионарный болевой синдром, невралгию, вызванную лекарственной терапией, невралгию, вызванную химиотерапией рака, невралгию, вызванную антиретровирусной терапией; боль после повреждения спинного мозга, идиопатическую невропатию мелких волокон, идиопатическую сенсорную невропатию или тригеминальную вегетативную цефалгию.

В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции для применения в способе лечения или ослабления тяжести у субъекта скелетно-мышечной боли. В некоторых аспектах скелетно-мышечная боль включает боль при остеоартрите.

В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции для применения в способе лечения или ослабления тяжести у субъекта скелетно-мышечной боли, где скелетно-мышечная боль включает боль при остеоартрите, боль в спине, холодную боль, жгучую боль или зубную боль.

В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции для применения в способе лечения или ослабления тяжести у субъекта воспалительной боли, где воспалительная боль включает боль при ревматическом артрите или вульводинии.

В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции для применения в способе лечения или ослабления тяжести у субъекта воспалительной боли, где воспалительная боль включает боль при ревматическом артрите.

В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции для применения в способе лечения или ослабления тяжести у субъекта идиопатической боли, где идиопатическая боль включает боль при фибромиалгии.

В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции для применения в способе лечения или ослабления тяжести у субъекта патологического кашля.

В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции для применения в способе лечения или ослабления тяжести у субъекта острой боли. В некоторых аспектах острая боль включает острую послеоперационную боль.

В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции для применения в способе лечения или ослабления тяжести у субъекта послеоперационной боли (например, боли при бурсэктомии или боли при абдоминопластике).

В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции для применения в способе лечения или ослабления тяжести у субъекта боли при бурсэктомии.

В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции для применения в способе лечения или ослабления тяжести у субъекта боли при абдоминопластике.

В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции для применения в способе лечения или ослабления тяжести у субъекта висцеральной боли. В некоторых аспектах висцеральная боль включает висцеральную боль от абдоминопластики.

В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции для применения в способе, где субъекта лечат одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами, вводимыми одновременно, до или после лечения эффективным количеством соединения, фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительным терапевтическим агентом является ингибитор натриевого канала.

В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции для применения в способе ингибирования потенциалзависимого натриевого канала в биологическом образце, включающем контактирование биологического образца с эффективным количеством соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции. В другом аспекте потенциалзависимым натриевым каналом является $Na_v1.8$.

В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции для применения в способе лечения или ослабления

тяжести у субъекта острой боли, хронической боли, невропатической боли, воспалительной боли, артрита, мигрени, кластерных головных болей, невралгии тройничного нерва, герпетической невралгии, общей невралгии, эпилепсии, эпилептических состояний, нейродегенеративных расстройств, психиатрических расстройств, тревожности, депрессии, биполярного расстройства, миотонии, аритмии, расстройств движения, нейроэндокринных расстройств, атаксии, рассеянного склероза, синдрома раздраженного кишечника, недержания мочи, патологического кашля, висцеральной боли, боли при остеоартрите, постгерпетической невралгии, диабетической невропатии, корешковой боли, ишиаса, боли в спине, головной боли, боли в шее, сильной боли, трудно поддающейся лечению боли, ноцицептивной боли, прорывной боли, послеоперационной боли (например, боли при бурсэктомии или боли при абдоминопластике), боли при раке, инсульта, церебральной ишемии, черепно-мозговой травмы, бокового амиотрофического склероза, стресса, вызванного стенокардией, вызванной физической нагрузкой стенокардии, учащенного сердцебиения, гипертензии или нарушения моторики желудочно-кишечного тракта.

В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции для применения в способе лечения или ослабления тяжести у субъекта боли от рака бедра; незлокачественной хронической боли в костях; ревматоидного артрита; остеоартрита; стеноза позвоночника; невропатической боли в пояснице; миофасциального болевого синдрома; фибромиалгии; боли в височно-нижнечелюстном суставе; хронической висцеральной боли, абдоминальной боли; боли поджелудочной железы; боли IBS; хронической и острой головной боли; мигрени; головной боли напряжения; кластерных головных болей; хронической и острой невропатической боли, постгерпетической невралгии; диабетической невропатии; ВИЧ-ассоциированной невропатии; невралгии тройничного нерва; невропатии Шарко-Мари-Тута; наследственной сенсорной невропатии; повреждения периферических нервов; болезненных невром; внematочных проксимальных и дистальных выделений; радикулопатии; невропатической боли, вызванной химиотерапией; невропатической боли, вызванной радиотерапией; боли после мастэктомии; центральной боли; боли при травме спинного мозга; постинсультной боли; таламической боли; комплексного регионарного болевого синдрома; фантомной боли; трудно поддающейся лечению боли; острой боли, острой послеоперационной боли; острой скелетно-мышечной боли; суставной боли; механической боли в пояснице; боли в шее; тендинита; травматической боли; боли при физическом напряжении; острой висцеральной боли; пиелонефрита; аппендицита; холецистита; кишечной непроходимости; грыжи; боли в груди, боли в сердце; тазовой боли, боли при почечных коликах, острой акушерской боли, родовой боли; боли при кесаревом сечении; острой воспалительной боли, жгучей боли, травматической боли; острой прерывистой боли, эндометриоза; острой боли при опоясывающем лишае; серповидноклеточной анемии; острого панкреатита; прорывной боли; орофациальной боли; боли при синусите; зубной боли; боли при рассеянном склерозе (MS); боли при депрессии; боли при проказе; боли при болезни Бехчета; адипоза долороза; флебитической боли; боли при синдроме Гийена-Барре; синдрома "болезненные ноги-движущиеся пальцы"; синдрома Хаглунда; боли при эритромелалгии; боли при болезни Фабри; заболевания мочевого пузыря и мочеполовой системы; недержания мочи, патологического кашля; гиперактивного мочевого пузыря; синдрома болезненного мочевого пузыря; интерстициального цистита (IC); простатита; комплексного регионарного болевого синдрома (CRPS) типа I, комплексного регионарного болевого синдрома (CRPS) типа II; общей боли, приступообразной интенсивной боли, зуда, шума в ушах или боли, вызванной стенокардией.

Изготовление лекарственных средств.

В другом аспекте изобретение относится к применению соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции при изготовлении лекарственного средства.

В другом аспекте изобретение относится к применению соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции при изготовлении лекарственного средства для применения при ингибировании потенциалзависимого натриевого канала. В другом аспекте потенциалзависимым натриевым каналом является $Na_v1.8$.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к применению соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении или ослаблении тяжести у субъекта хронической боли, боли в кишечнике, невропатической боли, скелетно-мышечной боли, острой боли, воспалительной боли, боли при раке, идиопатической боли, послеоперационной боли (например, боли при бурсэктомии или боли при абдоминопластике), висцеральной боли, рассеянного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, недержания мочи, патологического кашля или сердечной аритмии.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к применению соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении или ослаблении тяжести у субъекта хронической боли, боли в кишечнике, невропатической боли, скелетно-мышечной боли, острой боли, воспалительной боли, боли при раке, идиопатической боли, послеоперационной боли, боли при бурсэктомии, рассеянного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, недержания мочи или сердечной аритмии.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к применению соединения, его фармацевтиче-

ски приемлемой соли или его фармацевтической композиции, описанных в настоящем документе, при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении или ослаблении тяжести у субъекта боли в кишечнике, где боль в кишечнике включает боль при воспалительных заболеваниях кишечника, боль при болезни Крона или боль при интерстициальном цистите.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении или ослаблении тяжести у субъекта невропатической боли. В некоторых аспектах невропатическая боль включает постгерпетическую невралгию или идиопатическую невропатию мелких волокон.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении или ослаблении тяжести у субъекта невропатической боли, где невропатическая боль включает постгерпетическую невралгию, диабетическую невралгию, болезненную ВИЧ-ассоциированную сенсорную нейропатию, невралгию тройничного нерва, синдром жжения полости рта, боль после ампутации, фантомную боль, болезненную неврому; травматическую неврому; неврому Мортона; травму с защемлением нерва, стеноз позвоночника, синдром запястного канала, корешковую боль, боль при ишиасе; травму нервных корешков авульсию, травму плечевого нервного сплетения; комплексный регионарный болевой синдром, невралгию, вызванную лекарственной терапией, невралгию, вызванную химиотерапией рака, невралгию, вызванную антиретровирусной терапией; боль после повреждения спинного мозга, идиопатическую невропатию мелких волокон, идиопатическую сенсорную нейропатию или вегетативную невропатию тройничного нерва.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении или ослаблении тяжести у субъекта скелетно-мышечной боли. В некоторых аспектах скелетно-мышечная боль включает боль при остеоартрите.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении или ослаблении тяжести у субъекта скелетно-мышечной боли, где скелетно-мышечная боль включает боль при остеоартрите, боль в спине, холодную боль, жгучую боль или зубную боль.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении или ослаблении тяжести у субъекта воспалительной боли, где воспалительная боль включает боль при ревматическом артрите или вульводинии.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении или ослаблении тяжести у субъекта воспалительной боли, где воспалительная боль включает боль при ревматическом артрите.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении или ослаблении тяжести у субъекта идиопатической боли, где идиопатическая боль включает боль при фибромиалгии.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении или ослаблении тяжести у субъекта патологического кашля.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении или ослаблении тяжести у субъекта острой боли. В некоторых аспектах острая боль включает острую послеоперационную боль.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении или ослаблении тяжести у субъекта послеоперационной боли (например, боли при бурсэктомии или боли при абдоминопластике).

В еще одном другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении или ослаблении тяжести у субъекта боли при бурсэктомии.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении или ослаблении тяжести у субъекта боли при абдоминопластике.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к применению соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении или ослаблении тяжести у субъекта висцеральной боли. В некоторых аспектах висцеральная боль включает висцеральную боль от абдоминопластики.

В еще одном другом аспекте изобретение относится к применению соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции при изготовлении лекарственного средства для применения в сочетании с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами, вводимыми одновременно, до или после лечения соединением или фармацевтической композицией. В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительным терапевтическим агентом является ингибитор натриевого канала.

В другом аспекте изобретение относится к применению соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении или ослаблении тяжести острой боли, хронической боли, невропатической боли, воспалительной боли, артрита, мигрени, кластерных головных болей, невралгии тройничного нерва, герпетической невралгии, общей невралгии, эпилепсии, эпилептических состояний, нейродегенеративных расстройств, психиатрических расстройств, тревожности, депрессии, биполярного расстройства, миотонии, аритмии, расстройств движения, нейроэндокринных расстройств, атаксии, рассеянного склероза, синдрома раздраженного кишечника, недержания мочи, патологического кашля, висцеральной боли, боли при остеоартрите, постгерпетической невралгии, диабетической невропатии, корешковой боли, ишиаса, боли в спине, головной боли, боли в шее, сильной боли, трудно поддающейся лечению боли, ноцицептивной боли, прорывной боли, послеоперационной боли (например, боли при бурсэктомии или боли при абдоминопластике), боли при раке, инсульта, церебральной ишемии, черепно-мозговой травмы, бокового амиотрофического склероза, стресса, вызванного стенокардией, вызванной физической нагрузкой стенокардии, учащенного сердцебиения, гипертензии или нарушения моторики желудочно-кишечного тракта.

В другом аспекте изобретение относится к применению соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении или ослаблении тяжести боли от рака бедра; незлокачественной хронической боли в костях; ревматоидного артрита; остеоартрита; стеноза позвоночника; невропатической боли в пояснице; миофасциального болевого синдрома; фибромиалгии; боли в височно-нижнечелюстном суставе; хронической висцеральной боли, абдоминальной боли; боли поджелудочной железы; боли IBS; хронической и острой головной боли; мигрени; головной боли напряжения; кластерных головных болей; хронической и острой невропатической боли, постгерпетической невралгии; диабетической невропатии; ВИЧ-ассоциированной невропатии; невралгии тройничного нерва; невропатии Шарко-Мари-Тута; наследственной сенсорной невропатии; повреждения периферических нервов; болезненных невром; внematочных проксимальных и дистальных выделений; радикулопатии; невропатической боли, вызванной химиотерапией; невропатической боли, вызванной радиотерапией; боли после мастэктомии; центральной боли; боли при травме спинного мозга; постинсультной боли; таламической боли; комплексного регионарного болевого синдрома; фантомной боли; трудно поддающейся лечению боли; острой боли, острой послеоперационной боли; острой скелетно-мышечной боли; суставной боли; механической боли в пояснице; боли в шее; тендинита; травматической боли; боли при физическом напряжении; острой висцеральной боли; пиелонефрита; аппендицита; холецистита; кишечной непроходимости; грыжи; боли в груди, боли в сердце; тазовой боли, боли при почечных коликах, острой акушерской боли, родовой боли; боли при кесаревом сечении; острого воспаления, жгучей боли, травматической боли; острой прерывистой боли, эндометриоза; острой боли при опоясывающем лишае; серповидноклеточной анемии; острого панкреатита; прорывной боли; орофациальной боли; боли при синусите; зубной боли; боли при рассеянном склерозе (MS); боли при депрессии; боли при проказе; боли при болезни Бехчета; адипоза долороза; флебитической боли; боли при синдроме Гийена-Барре; синдрома "болезненные ноги-движущиеся пальцы"; синдрома Хаглунда; боли при эритромелалгии; боли при болезни Фабри; заболевания мочевого пузыря и мочеполовой системы; недержания мочи; патологического кашля; гиперактивного мочевого пузыря; синдрома болезненного мочевого пузыря; интерстициального цистита (IC); простатита; комплексного регионарного болевого синдрома (CRPS) типа I; комплексного регионарного болевого синдрома (CRPS) типа II; общей боли, приступообразной интенсивной боли, зуда, шума в ушах или боли, вызванной стенокардией.

Введение фармацевтически приемлемых солей и композиций.

В некоторых вариантах осуществления изобретения "эффективное количество" соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции представляет собой количество, эффективное для лечения или ослабления тяжести одного или нескольких состояний, перечисленных выше.

Соединения, соли и композиции в соответствии со способом по изобретению можно вводить с использованием любого количества и любого пути введения, эффективного для лечения или уменьшения тяжести одного или нескольких из перечисленных в настоящем документе болевых или неболевых син-

дромов. Точное требуемое количество будет варьироваться от субъекта к субъекту в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, серьезности состояния, конкретного агента, способа его введения и т.п. Соединения, соли и композиции по изобретению предпочтительно составляют в единичной дозированной форме для простоты введения и однородности дозировки. Выражение "единичная дозированная форма", как используется в настоящем документе, относится к физически дискретной единице агента, подходящей для субъекта, подлежащего лечению. Понятно, однако, что общее ежедневное использование соединений, солей и композиций по изобретению будет решаться лечащим врачом в рамках здравого медицинского заключения. Конкретный уровень эффективной дозы для любого конкретного субъекта или организма будет зависеть от множества факторов, включая расстройство, которое лечат, и тяжесть расстройства; активность конкретного используемого соединения или соли; конкретный используемый состав; возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и диету субъекта; время введения, способ введения и скорость выведения конкретного используемого соединения или соли; продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или одновременно с конкретным применяемым соединением или солью, и подобные факторы, хорошо известные в медицине. Термин "субъект" или "пациент" в контексте настоящего описания означает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека.

Фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению можно вводить людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, интравагинально, внутривнутрибрюшинно, местно (например, с помощью порошков, мазей или капель), буккально, в виде перорального или назального спрея или подобным образом, в зависимости от тяжести состояния, которое лечат. В некоторых вариантах осуществления соединения, соли и композиции по изобретению можно вводить перорально или парентерально в дозах от примерно 0,001 до примерно 100 мг/кг или от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг массы тела субъекта в день, один или несколько раз в день, эффективно для получения желаемого терапевтического эффекта.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному соединению или соли жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси. Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать добавки, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

Инъекционные препараты, например стерильные инъекционные водные или масляные суспензии, могут быть изготовлены в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, входит вода, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используются стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при приготовлении инъекционных препаратов используются жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Инъекционные препараты могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через удерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде перед использованием.

Чтобы продлить действие соединений по изобретению, часто желательно замедлить всасывание соединений при подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. Скорость поглощения соединения зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. Альтернативно, отсроченная абсорбция парентерально вводимой формы соединения достигается путем растворения или суспендирования соединения в масляном носителе. Инъекционные депо-формы получают путем формирования микрокапсульных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения соединения и полимера и природы конкретного используемого полимера скорость высвобождения соединения может контролироваться. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные депо композиции также получают путем захвата соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые можно приготовить путем смешивания соединения или соли по настоящему изобретению с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температура тела и, следовательно, тают в прямой кишке или влагалищной полости и выделяют активное соединение.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение или соль смешивают по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или а) наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота; б) связующими, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и камедь; в) увлажнителями, такими как глицерин; г) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; е) замедляющими растворение веществами, такими как парафин; ф) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения; г) смачивающими веществами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; з) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина; и и) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма также может содержать буферные агенты.

В качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах также могут быть использованы твердые композиции аналогичного типа с использованием таких наполнителей, как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и т.п. Твердые лекарственные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтики. Они могут, необязательно, содержать матирующие агенты, а также могут представлять собой композицию, в которой они высвобождают только активный ингредиент(ы) или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно, с задержкой. Примеры композиций вспомогательных веществ с включенным лекарственным веществом, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. В качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах также могут быть использованы твердые композиции аналогичного типа с использованием таких наполнителей, как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и т.п.

Активное соединение или соль также могут быть в микрокапсулированной форме с одним или несколькими наполнителями, указанными выше. Твердые лекарственные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть изготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия, контролирующее высвобождение, и другими покрытиями, хорошо известными в области фармацевтики. В таких твердых дозированных формах активное соединение или соль могут быть смешаны по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также содержать, как это обычно бывает, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например смазки для таблетирования и другие вспомогательные средства для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированные формы также могут содержать буферные агенты. Они могут, необязательно, содержать матирующие агенты, а также могут представлять собой композицию, в которой они высвобождают только активный ингредиент(ы) или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно, с задержкой. Примеры композиций вспомогательных веществ с включенным лекарственным веществом, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения или соли по настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингалянты или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмологический состав, ушные капли и глазные капли также рассматриваются как входящие в объем данного изобретения. Кроме того, изобретение предусматривает использование трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы получают путем растворения или дозирования соединения в подходящей среде. Для увеличения проникновения соединения через кожу также могут быть использованы усилители абсорбции. Скорость можно регулировать либо обеспечением регулирующей скоростью мембраны, либо диспергированием соединения в полимерной матрице или геле.

Как описано выше, соединения по изобретению могут быть использованы в качестве ингибиторов потенциалзависимых натриевых каналов. В одном варианте осуществления соединения являются ингибиторами $Na_v1.8$ и, таким образом, без желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, со-

единения, соли и композиции особенно полезны для лечения или уменьшения тяжести заболевания, состояния или расстройства, где в заболевании, состоянии или расстройстве участвует активация или гиперактивность Nav1.8 . Когда активация или гиперактивность Nav1.8 связана с конкретным заболеванием, состоянием или расстройством, заболевание, состояние или расстройство также может называться "заболеванием, состоянием или расстройством, опосредованным Nav1.8 ". Соответственно, в другом аспекте изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести заболевания, состояния или расстройства, в котором активация или гиперактивность Nav1.8 связаны с болезненным состоянием.

Активность соединения, используемого в данном изобретении в качестве ингибитора Nav1.8 , можно анализировать в соответствии со способами, описанными, главным образом, в международной публикации № WO 2014/120808 A9 и публикации США № 2014/0213616 A1, которые обе включены в качестве ссылки в полном объеме, способами, описанными в настоящем документе, и другими способами, известными и доступными специалисту в данной области.

Дополнительные терапевтические агенты.

Также следует понимать, что соединения, соли и фармацевтически приемлемые композиции по изобретению можно применять в комбинированной терапии, т.е. соединения, соли и фармацевтически приемлемые композиции можно вводить одновременно, до или после одной или нескольких других желательных терапевтических или медицинских процедур. Конкретная комбинация методов лечения (терапевтических средств или процедур) для применения в комбинированном режиме будет учитывать совместимость желаемых терапевтических средств и/или процедур и желаемого терапевтического эффекта, который должен быть достигнут. Также следует понимать, что применяемые терапевтические средства могут достигать желаемого эффекта при том же расстройстве (например, соединение по изобретению может вводиться одновременно с другим агентом, применяемым для лечения того же расстройства), или они могут достигать различных эффектов (например, подавление каких-либо побочных эффектов). Используемые в настоящем документе дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения или профилактики конкретного заболевания или состояния, известны как "подходящие для заболевания или состояния, которое лечат". Примеры дополнительных терапевтических агентов включают, например, но не ограничиваются ими, неопиоидные анальгетики (индолы, такие как этодолак, индометацин, сулиндак, толметин; нафтилалканоны, такие как набуметон; оксикамы, такие как пироксикам; производные пара-аминофенола, такие как ацетаминофен; пропионовые кислоты, такие как фенпрофен, флурбипрофен, ибупрофен, кетопрофен, напроксен, напроксен натрий, оксапрозин; салицилаты, такие как аспирин, трисалицилат холина магния, дифлунизал; фенаматы, такие как меклофенамовая кислота, мефенаминовая кислота; и пиразолы, такие как фенилбутазон) или опиоидные (наркотические) агонисты (такие как кодеин, фентанил, гидроморфон, леворфанол, меперидин, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, пропоксифен, бупренорфин, буторфанол, дезоцин, налбуфин и пентазоцин). Кроме того, могут быть использованы немедикаментозные анальгетические подходы в сочетании с введением одного или нескольких соединений по изобретению. Например, анестезиологический (интраспинальная инфузия, нейронная блокада), нейрохирургический (нейролиз путей ЦНС), нейростимулирующий (чрескожная электрическая стимуляция нерва, стимуляция дорсальной колонны), физиотерапевтический (физиотерапия, ортопедические устройства, диатермия) или психологический (когнитивные методы-гипноз) подходы с биологической обратной связью или поведенческие методы. Дополнительные подходящие терапевтические агенты или подходы в основном описаны в работе The Merck Manual, Nineteenth Edition, Ed. Robert S. Porter and Justin L. Kaplan, Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., 2011, и на сайте Food and Drug Administration website, www.fda.gov, полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

В другом варианте осуществления дополнительные терапевтические агенты выбраны из следующих:

(1) опиоидный анальгетик, например морфин, героин, гидроморфон, оксиморфон, леворфанол, левалморфан, метадон, меперидин, фентанил, кокаин, кодеин, дигидрокодеин, оксикодон, гидрокодон, пропоксифен, налмефен, налорфин, налоксон, налтрексон, бупренорфин, буторфанол, налбуфин или пентазоцин;

(2) нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), например аспирин, диклофенак, дифлунизал, этодолак, фенбуфен, фенпрофен, флуфенизал, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, меклофенамовая кислота, мефенаминовая кислота, мелоксикам, набуметон, напроксен, нимесулид, нитрофлурбипрофен, олсалазин, оксапрозин, фенилбутазон, пироксикам, сульфасалазин, сулиндак, толметин или зомепирак;

(3) седативное средство на основе барбитурата, например амобарбитал, апробарбитал, бутабарбитал, буталбитал, мефобарбитал, метарбитал, методекситал, пентобарбитал, фенобарбитал, секобарбитал, тальбутал, тиамилал или тиопентал;

(4) бензодиазепин, обладающий седативным действием, например хлордиазепоксид, клоразепат, диазепам, флуразепам, лоразепам, оксазепам, темазепам или триазолам;

(5) антагонист гистамина (H_1), обладающий седативным действием, например дифенгидрамин, пириламид, прометазин, хлорфенирамин или хлорциклизин;

- (6) седативное средство, такое как глутетимид, мепробамат, метаквалон или дихлоралфеназон;
- (7) скелетно-мышечный релаксант, например, баклофен, каризопродол, хлорзоксазон, циклобензаприн, метокарбамол или орфенадрин;
- (8) антагонист NMDA рецептора, например декстрометорфан ((+)-3-гидрокси-N-метилморфина) или его метаболит декстрорфан ((+)-3-гидрокси-N-метилморфина), кетамин, мемантин, пирролохинолин хинин, цис-4-(фосфонометил)-2-пиперидинкарбоновая кислота, будипин, EN-3231 (MorphiDex®), комбинированный препарат морфина и декстрометорфана, топирамат, нерамексан или перзинфотел, в том числе антагонист NR2B, например ифенпродил, траксопродил или (-)-(R)-6-{2-[4-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1-пиперидинил]}-1-гидроксиэтил-3,4-дигидро-2(1H)-хинолинон;
- (9) альфа-адренергетическое средство, например доксазосин, тамсулосин, клонидин, гуанфацин, дексметатомидин, модафинил или 4-амино-6,7-диметокси-2-(5-метансульфонамидо-1,2,3,4-тетрагидроизохинол-2-ил)-5-(2-пиридил)хиназолин;
- (10) трициклический антидепрессант, например десипрамин, имипрамин, амитриптилин или нор-триптилин;
- (11) противосудорожное средство, например карбамазепин (Tegretol®), ламотриджин, топирамат, лакозамид (Vimpat®) или вальпроат;
- (12) антагонист тахикинина (NK), в частности антагонист NK-3, NK-2 или NK-1, например (альфа R,9R)-7-[3,5-бис-(трифторметил)бензил]-8,9,10,11-тетрагидро-9-метил-5-(4-метилфенил)-7H-[1,4]диазацино[2,1-g][1,7]-нафтиридин-6-13-дион (ТАК-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-бис-(трифторметил)фенил]этокси-3-(4-фторфенил)-4-морфолинил]метил]-1,2-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (МК-869), апрепитант, ланепитант, дапитант или 3-[2-метокси-5-(трифторметокси)фенил]метиламино]-2-фенилпиперидин (2S,3S);
- (13) антагонист мускаринового рецептора, например оксibuтинин, толтеродин, пропиверин, тропсиум хлорид, дарифенацин, солифенацин, темиверин и ипратропиум;
- (14) селективный ингибитор COX-2, например целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб, валдекоксиб, деракоксиб, эторикоксиб или лумиракоксиб;
- (15) анальгетик на основе каменноугольной смолы, в частности парацетамол;
- (16) нейрорептическое средство, такое как дроперидол, хлорпромазин, галоперидол, перфеназин, тиоридазин, мезоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин, клозапин, оланзапин, рисперидон, зипразидон, кветиапин, сертиндол, арипипразол, сонепипразол, блонансерин, илоперидон, пероспирон, раклоприд, зотепин, бифепрунокс, асенапин, лурасидон, амисулприд, балаперидон, палиндрон, эпливансерин, осантант, римонабант, меклинертант, Migaxion® или саризотан;
- (17) агонист ваниллоидного рецептора (например, ресинфератоксин или цивамид) или антагонист ваниллоидного рецептора (например, капсазепин, GRC-15300);
- (18) бета-адренергетическое средство, такое как пропранолол;
- (19) местный анестетик, такой как мексилетин;
- (20) кортикостероид, такой как дексаметазон;
- (21) агонист или антагонист 5-HT рецептора, в частности агонист 5-HT_{1B/1D}, такой как элетриптан, суматриптан, наратриптан, золмитриптан или ризатриптан;
- (22) антагонист 5-HT_{2A} рецептора, такой как R(+)-альфа-(2,3-диметоксифенил)-1-[2-(4-фторфенилэтил)]-4-пиперидинметанол (MDL-100907);
- (23) холинергический (никотиновый) анальгетик, такой как испрониклин (ТС-1734), (Е)-N-метил-4-(3-пиридинил)-3-бутен-1-амин (RJR-2403), (R)-5-(2-азетидинилметокси)-2-хлорпиридин (АВТ-594) или никотин;
- (24) Tramadol®, трамадол ER (Ultram ER®), тапентадол ER (Nucynta®);
- (25) ингибитор PDE5, такой как 5-[2-этокси-5-(4-метил-1-пиперазинилсульфонил)фенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он (силденафил), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагидро-2-метил-6-(3,4-метилендиоксифенил)пиразино[2',1':6,1]пиридо[3,4-b]индол-1,4-дион (IC-351 или тадалафил), 2-[2-этокси-5-(4-этилпиперазин-1-ил-1-сульфонил)фенил]-5-метил-7-пропил-3H-имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-он (варденафил), 5-(5-ацетил-2-бутокси-3-пиридинил)-3-этил-2-(1-этил-3-азетидинил)-2,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он, 5-(5-ацетил-2-пропокси-3-пиридинил)-3-этил-2-(1-изопропил-3-азетидинил)-2,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он, 5-[2-этокси-5-(4-этилпиперазин-1-илсульфонил)пиридин-3-ил]-3-этил-2-[2-метоксиэтил]-2,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он, 4-[(3-хлор-4-метоксибензил)амино]-2-[(2S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]-N-(пиримидин-2-илметил)пиримидин-5-карбоксамид,

- 3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)-N-[2-(1-метил-пирролидин-2-ил)этил]-4-пропоксibenзолсульфонамид;
- (26) альфа-2-дельта лиганд, такой как габапентин (Neurontin®), габапентин GR (Gralise®), габапентин, энакарбил (Horizant®), прегабалин (Lyrica®), 3-метил габапентин, (1[альфа],3[альфа],5[альфа])(3-аминометил-бицикло[3,2,0]гепт-3-ил)уксусная кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановая кислота, (2S,4S)-4-(3-хлорфеноксипролин, (2S,4S)-4-(3-фторбензил)пролин, [(1R,5R,6S)-6-(аминометил)бицикло[3,2,0]гепт-6-ил]уксусная кислота, 3-(1-аминометилциклогексилметил)-4H-[1,2,4]оксадиазол-5-он, C-[1-(1H-тетразол-5-илметил)циклогептил]метиламин, (3S,4S)-(1-аминометил-3,4-диметилциклопентил)уксусная кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилнонановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановая кислота, (3R,4R,5R)-3-амино-4,5-диметилгептановая кислота и (3S,4R,5R)-3-амино-4,5-диметилоктановая кислота;
- (27) каннабиноид, такой как КНК-6188;
- (28) антагонист метаботропного рецептора глутамата подтипа (mGluR1);
- (29) ингибитор повторного поглощения серотонина, такой как сертралин, сертралиновый метаболит деметилсертралин, флуоксетин, норфлуоксетин (флуоксетин десметил метаболит), флуоксамин, пароксетин, циталопрам, циталопрамовый метаболит десметилциталопрам, эсциталопрам, d,l-фенфлурамин, фемоксетин, ифоксетин, цианодотиепин, литоксетин, дапоксетин, нефазодон, церикламин и тразодон;
- (30) ингибитор повторного поглощения норадреналина (норэпинефрина), такой как мапротилин, лофепрамин, мirtазепин, оксапротилин, фезоламин, томоксетин, миансерин, бупропирон, бупропириновый метаболит гидроксипропион, номифенсин и виллоксазин (Vivalan®), особенно селективный ингибитор повторного поглощения норадреналина, такой как ребоксетин, в частности, (S,S)-ребоксетин;
- (31) обладающий двойным действием ингибитор повторного поглощения серотонина-норадреналина, такой как венлафаксин, венлафаксиновый метаболит O-десметилвенлафаксин, кломипрамин, кломипраминовый метаболит десметилкломипрамин, дулоксетин (Cymbalta®), милнаципран и имипрамин;
- (32) ингибитор индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS), такой как S-[2-[(1-иминоэтил)амино]этил]-1-гомоцистеин, S-[2-[(1-иминоэтил)амино]этил]-4,4-диоксо-1-цистеин, S-[2-[(1-иминоэтил)амино]этил]-2-метил-1-цистеин, (2S,5Z)-2-амино-2-метил-7-[(1-иминоэтил)амино]-5-гептенная кислота, 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)бутил]тио]-S-хлор-S-пиридинкарбонитрил, 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)бутил]тио]-4-хлорбензонитрил, (2S,4R)-2-амино-4-[[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]тио]-5-триазолбутанол, 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)бутил]тио]-6-(трифторметил)-3-пиридинкарбонитрил, 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)бутил]тио]-5-хлорбензонитрил, N-[4-[2-(3-хлорбензиламино)этил]фенил]тиофен-2-карбоксамидин, NXN-462 или гуанидиноэтилдисульфид;
- (33) ингибитор ацетилхолинэстеразы, такой как допенезил;
- (34) антагонист простагландина E2 подтипа 4 (EP4), такой как N-[(2-[4-(2-этил-4,6-диметил-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-1-ил)фенил]этил)амино]карбонил]-4-метилбензолсульфонамид или 4-[(15)-1-({5-хлор-2-(3-фторфеноксипиридин-3-ил)карбонил}амино)этил]бензойная кислота;
- (35) антагонист лейкотриена B4; такой как 1-(3-бифенил-4-илметил-4-гидрокси-7-ил)циклопентанкарбоновая кислота (CP-105696), 5-[2-(2-карбоксиэтил)-3-[6-(4-метоксифенил)-5E-гексенил]оксифеноксифенил]валериановая кислота (ONO-4057) или DPC-11870;
- (36) ингибитор 5-липоксигеназы, такой как zileuton, 6-[(3-фтор-5-[4-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-ил])феноксиметил]-1-метил-2-хинолон (ZD-2138) или

2,3,5-триметил-6-(3-пиридилметил)-1,4-бензохинон (CV-6504);

(37) блокатор натриевых каналов, такой как лидокаин, крем лидокаин плюс тетракаин (ZRS-201) или эликарбазепина ацетат;

(38) блокатор $\text{Na}_v1.7$, такой как XEN-402, XEN403, TV-45070, PF-05089771, CNV1014802, GDC-0276, RG7893 и такой как описанные в WO 2011/140425 (US 2011/306607); WO 2012/106499 (US 2012196869); WO 2012/112743 (US 2012245136); WO 2012/125613 (US 2012264749), WO 2012/116440 (US 2014187533), WO 2011026240 (US 2012220605), US 8883840, US 8466188 или WO 2013/109521 (US 2015005304), полное содержание каждой заявки включено в настоящий документ в качестве ссылки.

(38а) блокатор $\text{Na}_v1.7$, такой как

(2-бензилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-(4-изопропокси-3-метилфенил)метанон,

2,2,2-трифтор-1-[1'-(3-метокси-4-[2-(трифторметокси)этокси]бензоил)-2,4-диметилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон,

[8-фтор-2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]-(4-изобутокси-3-метоксифенил)метанон,

1-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-[2-(3,4-диметилфенокси)этокси]пропан-2-ол,

(4-бутокси-3-метоксифенил)-[2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон,

[8-фтор-2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]-(5-изопропокси-6-метил-2-пиридил)метанон,

(4-изопропокси-3-метилфенил)-[2-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон,

5-[2-метил-4-[2-метил-6-(2,2,2-трифторацетил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-карбонил]фенил]пиридин-2-карбонитрил,

(4-изопропокси-3-метилфенил)-[6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидро-2Н-пирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон,

2,2,2-трифтор-1-[1'-(3-метокси-4-[2-(трифторметокси)этокси]бензоил)-2-метилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон,

2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-изопропокси-6-метилпиридин-2-карбонил)-3,3-диметилспиро[2,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон,

2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-изопентилоксипиридин-2-карбонил)-2-метилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон,

(4-изопропокси-3-метоксифенил)-[2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон,

2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-изопентилоксипиридин-2-карбонил)-2,4-диметилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон,

1-[(3S)-2,3-диметил-1'-[4-(3,3,3-трифторпропоксиметил)бензоил]спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-6-ил]-2,2,2-трифторэтанон,

[8-фтор-2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]-[3-метокси-4-[(1R)-1-метилпропокси]фенил]метанон,

2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-изопропокси-6-метилпиридин-2-карбонил)-2,4-диметилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон,

1-[1'-[4-метокси-3-(трифторметил)бензоил]-2-метилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-6-ил]-2,2-диметилпропан-1-он,

(4-изопропокси-3-метилфенил)-[2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон,

[2-метил-6-(1-метилциклопропанкарбонил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]-[4-(3,3,3-трифторпропоксиметил)фенил]метанон,

4-бром-N-(4-бромфенил)-3-[(1-метил-2-оксо-4-пиперидил)сульфамоил]бензамид или

(3-хлор-4-изопропокси-фенил)-[2-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон;

(39) блокатор $\text{Na}_v1.7$, такой как PF-04531083, PF-06372865 и такой как описанные в WO 2008/135826 (US 2009/048306), WO 2006/011050 (US 2008/312235), WO 2013/061205 (US 2014/296313), US 2013/0303535, WO 2013/131018, US 8466188, WO 2013/114250 (US 2013/274243), WO 2014/120808 (US 2014/213616), WO 2014/120815 (US 2014/228371) WO 2014/120820 (US 2014221435), WO 2015/010065 (US 2016/0152561) и WO 2015/089361 (US 2015/0166589), полное содержание каждой заявки включено в настоящий документ в качестве ссылки;

(39а) блокатор $\text{Na}_v1.7$, такой как

4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид,

2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(перфторэтил)бензамид,

4,5-дихлор-2-(4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид,

4,5-дихлор-2-(3-фтор-4-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид,

2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)бензамид,
 N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(4-(трифторметокси)феноксид)-4-(трифторметил)бензамид,
 2-(4-фторфеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(перфторэтил)бензамид,
 5-хлор-2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид,
 N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(4-(трифторметокси)феноксид)-5-(трифторметил)бензамид,
 2-(4-фтор-2-метилфеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)бензамид,
 2-(2-хлор-4-фторфеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)бензамид,
 5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид,
 4-хлор-2-(4-фтор-2-метилфеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид,
 5-хлор-2-(2-хлор-4-фторфеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид,
 2-((5-фтор-2-гидроксibenзил)окси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)-
 бензамид,
 N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(о-толилокси)-5-(трифторметил)бензамид,
 2-(2,4-дифторфеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид,
 N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(2-(трифторметокси)феноксид)-5-(трифторметил)бензамид,
 2-(4-фторфеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)бензамид.
 В одном варианте осуществления изобретения соединение представляет собой
 3-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)хиноксалин-2-карбоксамид,
 3-(2-хлор-4-фторфеноксид)-N-(3-сульфамойлфенил)хиноксалин-2-карбоксамид,
 3-(2-хлор-4-метоксифеноксид)-N-(3-сульфамойлфенил)хиноксалин-2-карбоксамид,
 3-(4-хлор-2-метоксифеноксид)-N-(3-сульфамойлфенил)хиноксалин-2-карбоксамид,
 4-(3-(4-(трифторметокси)феноксид)хиноксалин-2-карбоксамидо)пиколиновая кислота,
 2-(2,4-дифторфеноксид)-N-(3-сульфамойлфенил)хинолин-3-карбоксамид,
 2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-N-(3-сульфамойлфенил)хинолин-3-карбоксамид,
 3-(2,4-дифторфеноксид)-N-(3-сульфамойлфенил)хиноксалин-2-карбоксамид,
 N-(3-сульфамойлфенил)-2-(4-(трифторметокси)феноксид)хинолин-3-карбоксамид,
 N-(3-сульфамойлфенил)-3-(4-(трифторметокси)феноксид)хиноксалин-2-карбоксамид,
 3-(4-хлор-2-метилфеноксид)-N-(3-сульфамойлфенил)хиноксалин-2-карбоксамид,
 5-(3-(4-(трифторметокси)феноксид)хиноксалин-2-карбоксамидо)пиколиновая кислота,
 3-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-N-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазо-5-ил)хиноксалин-2-
 карбоксамид,
 3-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-N-(пиридин-4-ил)хиноксалин-2-карбоксамид,
 3-(4-фторфеноксид)-N-(3-сульфамойлфенил)хиноксалин-2-карбоксамид,
 N-(3-цианофенил)-3-(4-фтор-2-метоксифеноксид)хиноксалин-2-карбоксамид,
 N-(4-карбамоилфенил)-3-(4-фтор-2-метоксифеноксид)хиноксалин-2-карбоксамид,
 4-(3-(4-(трифторметокси)феноксид)хиноксалин-2-карбоксамидо)бензойная кислота,
 N-(4-цианофенил)-3-(4-фтор-2-метоксифеноксид)хиноксалин-2-карбоксамид,
 5-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)бензамидо)пиколиновая кислота,
 5-(2-(2,4-диметоксифеноксид)-4,6-бис-(трифторметил)бензамидо)пиколиновая кислота,
 4-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)бензамидо)бензойная кислота,
 5-(2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-4,6-бис-(трифторметил)бензамидо)пиколиновая кислота,
 4-(2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-4-(перфторэтил)бензамидо)бензойная кислота,
 5-(2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-4-(перфторэтил)бензамидо)пиколиновая кислота,
 4-(2-(4-фтор-2-метилфеноксид)-4-(трифторметил)бензамидо)бензойная кислота,
 5-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)бензамидо)пиколиновая кислота,
 4-(2-(2-хлор-4-фторфеноксид)-4-(перфторэтил)бензамидо)бензойная кислота,
 4-(2-(4-фтор-2-метилфеноксид)-4-(перфторэтил)бензамидо)бензойная кислота,
 4-(4,5-дихлор-2-(4-(трифторметокси)феноксид)бензамидо)бензойная кислота,
 4-(4,5-дихлор-2-(4-хлор-2-метилфеноксид)бензамидо)бензойная кислота,
 5-(4-(трет-бутил)-2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)бензамидо)пиколиновая кислота,
 5-(4,5-дихлор-2-(4-(трифторметокси)феноксид)бензамидо)пиколиновая кислота,
 4-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метилфеноксид)бензамидо)бензойная кислота,
 5-(4,5-дихлор-2-(2,4-диметоксифеноксид)бензамидо)пиколиновая кислота,
 5-(4,5-дихлор-2-(2-хлор-4-фторфеноксид)бензамидо)пиколиновая кислота,
 5-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метилфеноксид)бензамидо)пиколиновая кислота,
 4-(4,5-дихлор-2-(4-хлор-2-метоксифеноксид)бензамидо)бензойная кислота,
 5-(4,5-дихлор-2-(2,4-дифторфеноксид)бензамидо)пиколиновая кислота,
 2-(4-фторфеноксид)-N-(3-сульфамойлфенил)-5-(трифторметил)бензамид,
 2-(4-фторфеноксид)-N-(3-сульфамойлфенил)-4-(трифторметил)бензамид,
 2-(2-хлор-4-фторфеноксид)-N-(3-сульфамойлфенил)-5-(трифторметил)бензамид,
 2-(4-фторфеноксид)-N-(3-сульфамойлфенил)-4-(трифторметил)бензамид,
 2-(2-хлор-4-фторфеноксид)-N-(3-сульфамойлфенил)-6-(трифторметил)бензамид,

- 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-5-(дифторметил)-N-(3-сульфамоилфенил)бензамид,
 2-(4-фторфенокси)-4-(перфторэтил)-N-(3-сульфамоилфенил)бензамид,
 2-(4-хлор-2-метоксифенокси)-4-(перфторэтил)-N-(3-сульфамоилфенил)бензамид,
 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)-5-(трифторметил)бензамид,
 5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)бензамид,
 4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)бензамид,
 2,4-дихлор-6-(4-хлор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)бензамид,
 2,4-дихлор-6-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)бензамид,
 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)-4,6-бис-(трифторметил)бензамид,
 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)-4,6-бис-(трифторметил)бензамид,
 5-хлор-2-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)бензамид,
 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)-4-(трифторметокси)бензамид,
 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)-4-(трифторметил)бензамид,
 4,5-дихлор-2-(4-фторфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)бензамид,
 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-4-(перфторэтил)-N-(3-сульфамоилфенил)бензамид,
 5-фтор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)бензамид,
 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-4-циано-N-(3-сульфамоилфенил)бензамид или
 N-(3-сульфамоилфенил)-2-(4-(трифторметокси)фенокси)-4-(трифторметил)бензамид;
 (40) комбинированный блокатор $Na_v1.7$ и $Na_v1.8$, такой как DSP-2230 или BL-1021;
 (41) антагонист 5-HT₃, такой как ондансетрон;
 (42) агонист TPRV1-рецепторов, такой как капсаицин (NeurogesX®, Qutenza®); и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты;
 (43) антагонист никотиновых рецепторов, такой как варениклин;
 (44) антагонист кальциевых каналов N-типа, такой как Z-160;
 (45) антагонист фактора роста нервов, такой как танезумаб;
 (46) эндопептидазный стимулятор, такой как сенреботаз;
 (47) антагонист ангиотензина II, такой как ЕМА401;

В одном варианте осуществления изобретения дополнительные соответствующие терапевтические средства выбраны из V-116517, прегабалина, прегабалина с контролируемым высвобождением, эзогабина (Potiga®), крема для местного применения, содержащего кетамин и амитриптилин (Amiket®), AVP-923, перампанела (E-2007), ралфинамида, трансдермально вводимого бупивакаина, (Eladur®), CNV1014802, JNJ-10234094 (Carisbamate), BMS-954561 или APK-4558.

В другом варианте осуществления дополнительные соответствующие терапевтические агенты выбраны из

- N-(6-амино-5-(2,3,5-трихлорфенил)пиридин-2-ил)ацетамида,
 N-(6-амино-5-(2-хлор-5-метоксифенил)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида или
 3-((4-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-2-ил)метил)оксетан-3-амина.

В другом варианте осуществления дополнительным терапевтическим агентом является ингибитор натриевых каналов (известный также как блокатор натриевых каналов), такой как блокаторы $Na_v1.7$ и $Na_v1.8$, указанные выше.

Количество дополнительного терапевтического средства, присутствующего в композициях по настоящему изобретению, будет не больше, чем количество, которое обычно могло бы быть введено в композицию, содержащие в качестве терапевтического средства только лишь активное вещество. Количество дополнительного терапевтического средства в описанных здесь композициях может меняться от около 10 до 100% количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей этот агент в качестве единственного терапевтически активного агента.

Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые композиции также могут быть включены в композиции для покрытия имплантируемых медицинских устройств, таких как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Соответственно, в другом аспекте изобретение включает композицию для покрытия имплантируемого устройства, содержащего соединение или соль по изобретению, описанные в целом выше, а также в классах и подклассах по данному документу, и носитель, подходящий для покрытия указанного имплантируемого устройства. В еще одном аспекте изобретение включает имплантируемое устройство с покрытием с композицией, содержащей соединение или соль по изобретению, описанные в целом выше, а также в классах и подклассах по данному документу, и носитель, подходящий для покрытия указанного имплантируемого устройства. Подходящие покрытия и общее описание получения имеющих покрытия имплантируемых устройств описаны в патентах США 6099562, 5886026 и 5304121. Покрытия обычно представляют собой биосовместимые полимерные вещества, такие как полимерные гидрогели, полиметилдисилоксан, поликапролактон, полиэтиленгликоль, полимолочная кислота, этиленвинилацетат и их смеси. Покрытия, не обязательно, могут быть дополнительно покрыты подходящим верхним слоем из фторсиликона, полисахаридов, полиэтиленгликоля, фосфолипидов или их сочетаний для придания композиции характеристик

контролируемого высвобождения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к ингибированию активности $Na_v1.8$ в биологическом образце или у субъекта, где способ включает введение субъекту соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции или контактирование указанного биологического объекта с соединением по изобретению, его фармацевтически приемлемой солью или его фармацевтической композицией. Термин "биологический образец", как используется в настоящем документе, включает, без ограничения, клеточные культуры или их экстракты; материал биопсии, полученный от млекопитающего, или его экстракты; и кровь, слюну, мочу, кал, семенную жидкость, слезы или другие жидкости организма или их экстракты.

Ингибирование активности $Na_v1.8$ в биологическом образце используется для различных задач, известных специалисту в данной области техники. Примеры таких задач включают, но ими не ограничиваются, исследование натриевых каналов в биологических и патологических процессах и сравнительную оценку новых ингибиторов натриевых каналов.

Примеры

Общие способы.

Спектры 1H ЯМР (400 МГц) получали в виде растворов в соответствующем дейтерированном растворителе, таком как диметилсульфоксид- d_6 (ДМСО- d_6).

Чистоту соединений, время удерживания и данные масс-спектрометрии с электрораспылением (ESI-MS) определяли посредством ЖХ/МС анализа с использованием двух способов: способа А и способа В.

ЖХ/МС способ А.

ЖХ/МС анализ осуществляли с использованием системы Waters Acquity Ultra Performance LC посредством СВЭЖХ с обращенной фазой, используя колонку Acquity СВЭЖХ ВЕН C18 (30×2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм) от фирмы Waters (pn: 186002349) и элюируя подвижной фазой В с двойным градиентом 1-99% течение 1,2 мин. Подвижная фаза А = H_2O (0,05% CF_3CO_2H). Подвижная фаза В = CH_3CN (0,035% CF_3CO_2H). Скорость потока = 1,5 мл/мин, объем впрыска = 1,5 мкл, температура колонки = 60°C.

ЖХ/МС способ В.

ЖХ/МС анализ осуществляли с использованием системы Waters Acquity Ultra Performance LC посредством СВЭЖХ с обращенной фазой, используя колонку Acquity СВЭЖХ ВЕН C18 (50×2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм) от фирмы Waters (pn: 186002350) и элюируя подвижной фазой В с двойным градиентом 1-99% течение 3,0 мин. Подвижная фаза А = H_2O (0,05% CF_3CO_2H). Подвижная фаза В = CH_3CN (0,035% CF_3CO_2H). Скорость потока = 1,2 мл/мин, объем впрыска = 1,5 мкл, температура колонки = 60°C.

Сокращения.

Если не указано иное или если из контекста не следует иное, следующие сокращения должны иметь следующие значения.

ЯМР - ядерный магнитный резонанс,

МГц - мегагерц,

ДМСО - диметилсульфоксид,

ESI-MS - масс-спектрометрия с электрораспылением,

m/z - отношение массы к заряду,

ЖХ/МС - жидкостная хроматография/масс-спектрометрия,

ЖХ/МС-МС - тандемная жидкостная хроматомасс-спектрометрия,

СВЭЖХ - сверхэффективная жидкостная хроматография,

мл - миллилитры,

мин - минуты,

час - час, часы,

мкл - микролитры,

мм - миллилитры,

мкм - микрометры,

ТГФ - тетрагидрофуран,

n-BuLi - n-бутиллитий,

ДХМ - дихлорметан,

ТЗР - ангидрид пропилфосфиновой кислоты,

ТЕА - триэтиламин,

2-МеТГФ - 2-метилтетрагидрофуран,

AcOH, HOAc - уксусная кислота,

ДАВСО - 1,4-диазабисцикло[2,2,2]октан,

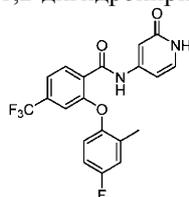
ДХЭ - 1,2-дихлорэтан,

DMF - N,N-диметилформамид,

Bu_4NI - тетрабутиламмоний йодид,
 EtOAc - этилацетат,
 изо-PrOH - изопропиловый спирт,
 г - граммы,
 М - молярная (концентрация),
 ммоль - миллимоли,
 мг - миллиграммы,
 н. - нормальная (концентрация),
 водн. - водный,
 м.д. - миллионные доли,
 E-VIPR - считыватель электростимуляции напряжения/ионного зонда,
 НЕК - эмбриональная почка человека,
 KIR2,1 - внутренний выпрямитель калиевого ионного канала 2.1,
 DMEM - среда Игла в модификации Дульбекко,
 FBS - фетальная бычья сыворотка,
 NEAA - несущественные аминокислоты,
 HEPES - 2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этансульфоновая кислота,
 $\text{DiSBAC}_6(3)$ - бис-(1,3-дигексил-тиобарбитуровая кислота)триметиноксонол,
 CC2-DMPE - хлоркумарин-2-димиристоил фосфатидилэтанолламин,
 VABSC-1 - состав для подавления фона анализа напряжения,
 HS - сыворотка человека,
 л - литр(ы),
 BSA - альбумин бычьей сыворотки,
 нл - нанолитры,
 мс - миллисекунда,
 Гц - Герц,
 нм - нанометр,
 NADPH - никотинамид аденин динуклеотид фосфат, восстановленная форма,
 ACN - ацетонитрил,
 mM - миллимолярная (концентрация),
 мкМ - микромолярная (концентрация),
 ВЭЖХ/МС/МС - тандемная высокоэффективная жидкостная хромато-масс-спектрометрия,
 IS - внутренний стандарт,
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография,
 MRM - мониторинг множественных реакций,
 ESI - электрораспылительная ионизация,
 LLOQ - нижний предел количественного определения,
 AUC_{all} - площадь под кривой зависимости концентрации лекарства в плазме от времени от момента введения лекарства (нулевое время) до последней временной точки с измеряемой концентрацией лекарства,
 $\text{AUC}_{0-\infty}$ - площадь под кривой зависимости концентрации лекарства от времени в плазме от времени введения лекарства (нулевое время), экстраполированного к бесконечности времени,
 C_0 - концентрация сразу после внутривенного введения (в нулевое время),
 Cl - клиренс,
 V_{SS} - объем распределения в устойчивом состоянии,
 $t_{1/2}$ - время полужизни,
 SD - среднее квадратичное отклонение,
 $\%CV$ - коэффициент вариации,
 D5W - 5% декстроза в воде,
 PK - фармакокинетика,
 об/мин - число оборотов в минуту.

Пример 1.

2-(4-Фтор-2-метилфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид (10)



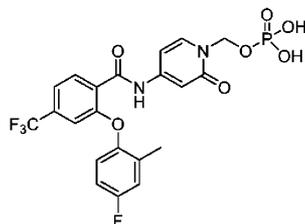
10

Синтез 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)-

бензамида (10) описан в международной публикации № WO 2014/120808 A9 и публикации США № 2014/0213616 A1, которые обе полностью включены в качестве ссылки.

Пример 2.

(4-(2-(4-Фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамидо)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил дигидрофосфат (20)

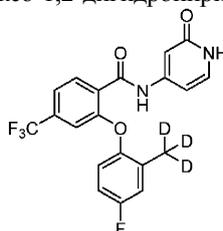


20

Синтез (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамидо)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил дигидрофосфата (20) описан в международной публикации № WO 2015/089361 A1 и публикации США № 2015/0166589 A1, которые обе полностью включены в качестве ссылки.

Пример 3.

2-(4-Фтор-2-(метил-d₃)фенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид (7)

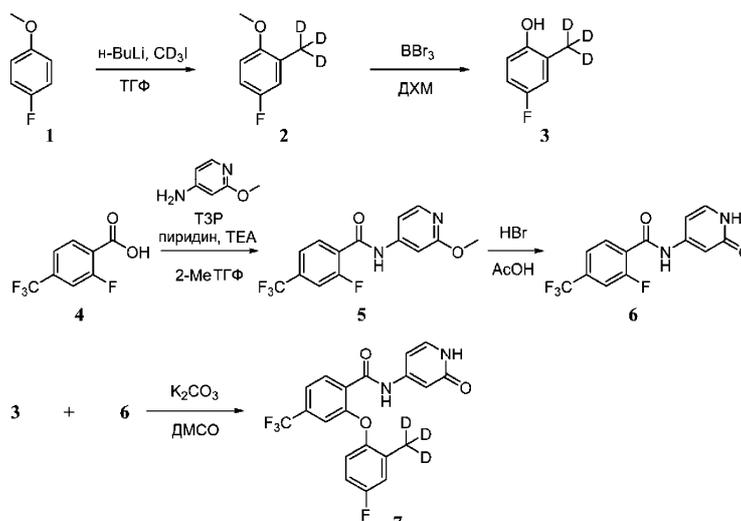


7

2-(4-Фтор-2-(метил-d₃)фенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид (7) был синтезирован, как показано на схеме 1. Тридейтерiomетилирование 1-фтор-4-метокси-бензола (1) давало 4-фтор-1-метокси-2-(метил-d₃)бензол (2), который подвергали деметилированию с получением 4-фтор-2-(метил-d₃)фенола (3). Отдельно, конденсация 2-фтор-4-(трифторметил)бензойной кислоты (4) с 2-метоксипиридин-4-амином давала 2-фтор-N-(2-метокси-4-пиридил)-4-(трифторметил)бензамид (5), который подвергали деметилированию с получением 2-фтор-N-(2-оксо-1H-пиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамида (6). 2-Фтор-N-(2-оксо-1H-пиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид (6) обрабатывали 4-фтор-2-(метил-d₃)фенолом (3) в присутствии основания с получением 2-(4-фтор-2-(метил-d₃)фенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамида (7). Подробные экспериментальные методики и аналитические данные приведены ниже.

Схема 1

Синтез соединения 7



Получение 4-фтор-2-(метил-d₃)фенола (3).

К раствору 1-фтор-4-метоксибензола (1) (1,02 г, 8,09 ммоль) в ТГФ (10 мл) в течение 20 мин при температуре -10°C добавляли n-BuLi (2,38 г 2,5 М в гексане, 8,75 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже -5°C. Раствору давали нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 1 ч. Смесь охлаждали до температуры 0°C и обрабатывали по каплям йодметаном-d₃ (1,30 г,

8,97 ммоль, включение 99,5% D), поддерживая внутреннюю температура выше 5°C. Реакционной смеси давали достичь комнатной температуры и перемешивали в течение 45 мин. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром и холодной водой и слои разделяли. Водный слой экстрагировали дополнительным количеством эфира и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Хроматография на силикагеле (0-10% этилацетат/гексан) давала 4-фтор-1-метокси-2-(метил-d₃)бензол (2) (160 мг, 14%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,03-6,97 (м, 1H), 6,95 (дд, J=8,4, 3,2 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=8,9, 4,8 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H) м.д.

ЖХ/МС, время удерживания (способ А): 0,60 мин (1-минутный пробег).

К раствору 4-фтор-1-метокси-2-(метил-d₃)бензола (2) (160 мг, 1,12 ммоль) в дихлорметане (2 мл) по каплям в течение 5 мин при температуре 0°C добавляли ВВ₃ (2,3 мл 1 М в дихлорметане, 2,3 ммоль). Реакционную смесь убрали с ледяной бани, давали достичь комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого 4-фтор-2-(метил-d₃)фенола (3) (125 мг, 87%) который напрямую использовали в следующей реакции. ЖХ/МС, время удерживания (способ А): 0,43 мин (1-минутный пробег).

Получение 2-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамида (6).

Раствор 2-фтор-4-(трифторметил)бензойной кислоты (4) (5,0 г, 24 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (30 мл) при температуре 40°C обрабатывали раствором ТЗР (23 мл 50% мас./об. в этилацетате, 36 ммоль), затем пиридином (5,7 г, 5,8 мл, 72 ммоль), триэтиламино (7,3 г, 10 мл, 72 ммоль) и 2-метоксипиридин-4-амином (3,3 г, 26 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 40°C в течение 16 ч. Добавляли воду (50 мл) и смесь перемешивали. Образовавшиеся слои разделяли и органический слой промывали 50 мл 0,1н. HCl, 50 мл 10% KOH и 50 мл насыщенного солевого раствора. Раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 2-фтор-N-(2-метокси-4-пиридил)-4-(трифторметил)бензамида (5) (7,1 г, 94%).

ESI-MS m/z вычисл. 314,07, найдено 315,2 (M+1)⁺.

ЖХ/МС, время удерживания (способ В): 1,21 мин (3-минутный пробег).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,96 (с, 1H), 8,14-8,07 (м, 1H), 7,96-7,88 (м, 2H), 7,76 (дд, J=8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,22 (д, J=4,7 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H) м.д.

В суспензию 2-фтор-N-(2-метокси-4-пиридил)-4-(трифторметил)бензамида (5) (6,44 г, 20,5 ммоль) в уксусной кислоте (39 мл) добавляли НВг в уксусной кислоте (25 мл 33% мас./об., 103 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры 28°C и обрабатывали толуолом (15 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, фильтровали и образовавшееся твердое вещество промывали толуолом (15 мл) и сушили в вакууме при температуре 40°C с получением 3,42 г продукта. Вторую (0,35 г) и третью (0,40 г) партии продукта получали последующей фильтрацией маточного раствора и промывкой образовавшегося твердого вещества толуолом (15 мл). Твердые продукты объединяли с получением 2-фтор-N-(2-оксо-1H-пиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамида (6) (4,17 г, 70%).

ESI-MS m/z вычисл. 300,05, найдено 301,1 (M+1)⁺.

ЖХ/МС, время удерживания (способ В): 1,05 мин (3-минутный пробег).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,81 (шир. с, 1H), 10,86 (с, 1H), 7,96-7,87 (м, 2H), 7,76 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=7,1, 1,8 Гц, 1H), 6,96 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,56 (дд, J=7,2, 2,1 Гц, 1H) м.д.

Получение 2-(4-фтор-2-(метил-d₃)фенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамида (7).

2-Фтор-N-(2-оксо-1H-пиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид (6) (265 мг, 0,883 ммоль), K₂CO₃ (366 мг, 2,645 ммоль) и 4-фтор-2-(метил-d₃)фенол (3) (125 мг, 0,968 ммоль) объединяли в безводном ДМСО (2,5 мл) и нагревали при температуре 75°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), фильтровали и образовавшееся твердое вещество промывали водой (10 мл) и сушили на воздухе. Твердый продукт переводили во взвесь в изобутилацетате и фильтровали с получением желаемого продукта в виде не совсем белого вещества (200 мг). Маточную жидкость концентрировали и очищали путем хроматографии на силикагеле (1-15% метанол/дихлорметан) с получением еще 60 мг продукта. Две партии растворяли в дихлорметане, растворитель концентрировали и полученное твердое вещество сушили на воздухе с получением 2-(4-фтор-2-(метил-d₃)фенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамида (7) (260 мг, 72%).

ESI-MS m/z вычисл. 409,11, найдено 410,2 (M+1)⁺.

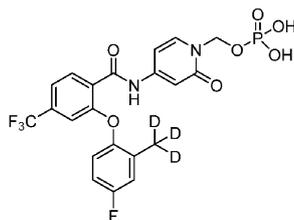
ЖХ/МС, время удерживания (способ В): 1,59 мин (3-минутный пробег).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,26 (с, 1H), 10,61 (с, 1H), 7,88-7,78 (м, 1H), 7,60 (дт, J=8,1, 1,1 Гц, 1H), 7,31 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J=9,2, 2,5, 1,0 Гц, 1H), 7,12-7,07 (м, 2H), 6,97 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,38 (дд, J=7,2, 2,1 Гц, 1H) м.д.

Пример 4.

(4-(2-(4-Фтор-2-(метил-d₃)фенокси)-4-(трифторметил)бензамидо)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил

дигидрофосфат (13)

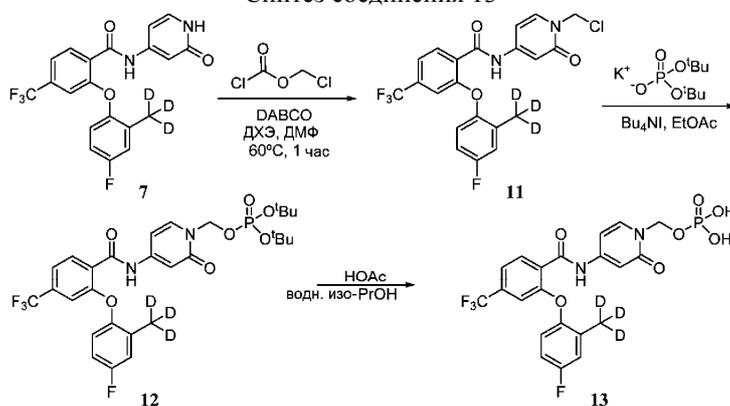


13

(4-(2-(4-Фтор-2-(метил-d₃)фенокси)-4-(трифторметил)бензамидо)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил дигидрофосфат (13) был синтезирован, как показано на схеме 2. Хлорметилирование 2-(4-фтор-2-(метил-d₃)фенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамида (7) хлорметил хлорформиадом давало N-[1-(хлорметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]-2-[4-фтор-2-(метил-d₃)фенокси]-4-(трифторметил)бензамид (11), который затем обрабатывали ди-трет-бутоксифосфорилоросикалием с получением ди-трет-бутил ((4-(2-(4-фтор-2-(метил-d₃)фенокси)-4-(трифторметил)бензамидо)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фосфата (12). Гидролиз соединения 12 давал (4-(2-(4-фтор-2-(метил-d₃)фенокси)-4-(трифторметил)бензамидо)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил дигидрофосфат (13). Подробные экспериментальные методики и аналитические данные приведены ниже.

Схема 2

Синтез соединения 13



Получение N-[1-(хлорметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]-2-[4-фтор-2-(метил-d₃)фенокси]-4-(трифторметил)бензамида (11).

К взвеси 2-(4-фтор-2-(метил-d₃)фенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамида (7) (1,9 г, 4,642 ммоль) в ДХЭ (20 мл) и ДМФ (1 мл) добавляли DABCO (265 мг, 2,362 ммоль). Во взвесь по каплям в течение 5 мин добавляли хлорметил хлорформиад (620 мкл, 6,972 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 1 ч. Взвесь светло-желтого цвета охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (50 мл) и ДХМ (50 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали ДХМ (50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали через целит и концентрировали, получая N-[1-(хлорметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]-2-[4-фтор-2-(метил-d₃)фенокси]-4-(трифторметил)бензамид (11) (2,1 г, 99%). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ESI-MS m/z вычисл. 457,08957, найдено 458,1 (M+1)⁺;

ЖХ/МС, время удерживания (способ В): 2,06 мин (3-минутный пробег).

Получение ди-трет-бутил ((4-(2-(4-фтор-2-(метил-d₃)фенокси)-4-(трифторметил)бензамидо)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фосфата (12).

В суспензию N-[1-(хлорметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил]-2-[4-фтор-2-(метил-d₃)фенокси]-4-(трифторметил)бензамида (11) (2,1 г, 4,587 ммоль) в EtOAc (25 мл) добавляли тетрабутиламмоний йодид (30 мг, 0,08122 ммоль), затем ди-трет-бутоксифосфорилоросикалий (1,3 г, 5,236 ммоль) и смесь нагревали при температуре 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили выливанием в ледяную воду (50 мл) и разбавляли EtOAc (100 мл). Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным солевым раствором. Водные фазы экстрагировали EtOAc (100 мл) и объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали с использованием обращенно фазовой хроматографии (50-100% вода/ACN) с получением ди-трет-бутил ((4-(2-(4-фтор-2-(метил-d₃)фенокси)-4-(трифторметил)бензамидо)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фосфата (12) (1,75 г, 60%).

ESI-MS m/z вычисл. 631,21497, найдено 632,2 (M+1)⁺;

ЖХ/МС, время удерживания (способ В): 2,25 мин (3-минутный пробег).

Получение (4-(2-(4-фтор-2-(метил-d₃)фенокси)-4-(трифторметил)бензамидо)-2-оксопиридин-1(2H)-

ил)метилдигидрофосфата (13).

К смеси ди-трет-бутил ((4-(2-(4-фтор-2-(метил-d₃)фенокси)-4-(трифторметил)бензамидо)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фосфата (12) (1,5 г, 2,375 ммоль) в изопропанол (9 мл) и воде (3 мл) добавляли НОАс (4,5 мл). Смесь нагревали при температуре 70°C в течение 4,5 ч. Смесь концентрировали приблизительно до 2 мл масла и разбавляли 10 мл АСН с получением мутного раствора, который затем разбавляли 10 мл изопропанола. Растворитель концентрировали приблизительно до 2 мл, что давало гранулированное твердое вещество. Твердое вещество собирали, используя среднюю фриттованную воронку, и промывали 3 раза по 5 мл ацетона. Твердый продукт сушили на воздухе в течение 15 мин, затем в вакуумной печи при температуре 40°C в течение 16 ч с получением (4-(2-(4-фтор-2-(метил-d₃)фенокси)-4-(трифторметил)бензамидо)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил дигидрофосфата (13) (150 мг, 12%).

ESI-MS m/z вычисл. 519,0898, найдено 520,0 (M+1)⁺;

ЖХ/МС, время удерживания (способ В): 1,99 мин (3-минутный пробег).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,51 (с, 2H), 10,75 (с, 1H), 7,86 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=7,2, 1,7 Гц, 2H), 7,22 (ддд, J=9,3, 2,5, 1,0 Гц, 1H), 7,15-7,06 (м, 2H), 6,98 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,89 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,44 (дд, J=7,6, 2,3 Гц, 1H), 5,53 (д, J=9,7 Гц, 2H) м.д.

Пример 5.

Оценка преобразования пролекарства в исходное соединение: анализ гепатоцитов *in vitro*.

Материалы.

Криоконсервированные гепатоциты человека и криоконсервирующая среда для восстановления гепатоцитов (CHRM™) были приобретены у компании Life Technologies (Carlsbad, CA). Среда Gibco™ Leibovitz's L-15 была приобретена у компании Fisher Scientific (Waltham, MA).

Способы.

10 мМ исходные растворы, содержащие соединение 20 и соединение 13, были приготовлены в ДМСО. Равные объемы двух 10 мМ исходных растворов смешивали с образованием комбинированного исходного раствора, содержащего соединение 20 и соединение 13 в концентрациях 5 мМ каждого. 5 мМ комбинированного исходного раствора разбавляли до концентрации 50 мкМ каждого соединения в ДМСО ("50 мкМ комбинированного исходного раствора"). Криоконсервированные гепатоциты человека оттаивали в среде CHRM™ и готовили в виде суспензии в инкубационной среде (среда L-15 с добавками, содержащими глюкозу, буфер HEPES и NaHCO₃) с конечной концентрацией клеток 0,625 млн клеток/мл. В 48-луночный планшет в каждую лунку добавляли 1 мкл 50 мкМ комбинированного исходного раствора и затем 199 мкл суспензии гепатоцитов (0,625 млн клеток/мл).

Планшет накрывали и инкубировали при 37°C в инкубаторе с легким встряхиванием (50 об/мин). Реакции гасили через 0, 0,25, 0,5, 1 и 2 ч, добавляя 200 мкл охлажденного на льду гасящего раствора (АСН:MeOH:0,1% водная муравьиная кислота, 2:2:1), содержащего внутренний стандарт (n=3 в каждый момент времени). Погашенные образцы центрифугировали и супернатанты анализировали на количество оставшегося соединения 20 и соединения 13 и образовавшегося количества соединения 10 и соединения 7 с помощью анализа ЖХ-МС/МС. Анализ ЖХ-МС/МС проводили с использованием колонки Phenomenex Luna C8 (3 мкм, диаметр 2 мм, длина 30 мм, при комнатной температуре), элюируя градиентом, состоящим из подвижных фаз, состоящих из 0,1% муравьиной кислоты в воде и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле, при общей скорости потока 0,6 мл/мин и общем времени пробега 4,5 мин. Аналиты регистрировали с помощью МС/МС с электрораспылительной ионизацией (ESI) в режиме мониторинга множественных реакций (MRM). Объем впрыска составлял 10 мкл.

Результаты.

Когда образцы соединения 20 и соединения 13, инкубированные с гепатоцитами человека, анализировали методом ЖХ-МС/МС, пики, соответствующие соединению 20 и соединению 13, быстро уменьшались с сопутствующим увеличением пиков, соответствующих 10 и соединению 7, что указывало на быстрое преобразование соединения 20 и соединения 13 в соединение 10 и соединение 7 соответственно. Время t_{1/2} соединения 20 и соединения 13 в гепатоцитах человека составляло <0,5 ч. Процентное содержание соединения 20 и соединения 13, оставшихся в каждый момент времени в процессе инкубации с гепатоцитами человека, приведено в табл. 1.

Таблица 1

Процентное содержание соединения 20 и соединения 13, оставшихся во время анализа гепатоцитов

Время (час)	% оставшегося (соединение 20)	% оставшегося (соединение 13)
0	100	100
0,25	75,1	73,8
0,5	32,7	33,2
1	11,2	11,1
2	11,6	11,8

Пример 6.

Анализ E-VIPR для обнаружения и измерения ингибирующих свойств Na_v .

Ионные натриевые каналы являются потенциалзависимыми белками, которые можно активировать, вызывая изменения напряжения на мембране путем приложения электрических полей. Прибор для электрической стимуляции и способы его использования, называемые E-VIPR, описаны в международной публикации № WO 2002/008748 A3 и в работе С.-J. Huang et al. Characterization of voltage-gated sodium channel blockers by electrical stimulation and fluorescence detection of membrane potential, 24 Nature Biotech. 439-46 (2006), которые обе полностью включены в качестве ссылки. Прибор содержит устройство для обработки микротитрационных пластин, оптическую систему для возбуждения красителя кумарина при одновременной регистрации эмиссии кумарина и оксонола, генератор сигналов, усилитель с контролем тока или напряжения и параллельные пары электродов, которые вводятся в лунки аналитического планшета. При управлении встроенным компьютером этот прибор передает запрограммированные пользователем протоколы электрического стимула клеткам в лунках планшета для микротитрования.

За 16-20 ч до проведения анализа E-VIPR клетки НЕК, экспрессирующие $Na_v1.8$ человека, высевали в 384-луночные планшеты (Greiner #781091-1B), предварительно покрытые матригелем, с плотностью 25000 клеток/лунку. 5% вирус вакцины KIR2.1 добавляли в конечную клеточную суспензию перед посевом в клеточные планшеты. Клетки НЕК выращивали в среде DMEM (точный состав специфичен для каждого типа клеток и подтипа Na_v) с добавлением 10% FBS (фетальная бычья сыворотка, специфицированная; Sigma #F4135), 1% NEAA (несущественные аминокислоты, Life Tech #11140), 1% HEPES (Life Tech #15630), 1% Pen-Strep (пенициллин-стрептомицин; Life Tech #15640) и 5 мкг/мл бластицидина (Gibco #R210-01). Клетки культивировались в колбах с вентилируемым колпачком при 95% влажности и 5% CO_2 .

Реагенты и исходные растворы: 100 мг/мл Pluronic F-127 (Sigma #P2443) в сухом ДМСО.

Планшеты для нанесения соединения: 384-луночные полипропиленовые планшеты с круглым дном Corning 384-well Polypropylene Round Bottom #3656.

Планшеты для культуры клеток: 384-луночные планшеты, обработанные тканевой культурой Greiner #781091-1B.

5% Вирус KIR 2.1 Vacmam (произведенный собственными силами), приготовленный, как описано в разделе 3.3 обзора J.A. Fornwald et al., Gene Expression in Mammalian Cells Using VacMam, a Modified Baculovirus System, 1350 Methods in Molecular Biology, 95-116 (2016), полное содержание которого включено в виде ссылки.

5 mM DiSBAC₆(3) (акцептор потенциалзависимых оксонолов) (Aurora #00-100-010) в сухом ДМСО.

5 mM CC2-DMPE (донор мембраносвязанного кумарина фосфолипида FRET) (Aurora #00-100-008) в сухом ДМСО.

89 mM VABSC-1 в H₂O.

Сыворотка человека (HS, Millipore #S1P1-01KL, lot #2706671A).

Буфер Bath1:

Хлорид натрия 160 mM (9,35 г/л), хлорид калия, 4,5 mM (0,335 г/л), глюкоза 10 mM (1,8 г/л), хлорид магния (безводный) 1 mM (0,095 г/л), хлорид кальция 2 mM (0,222 г/л), HEPES 10 mM (2,38 г/л) в воде.

Буфер Na/TMA Cl Bath1:

Хлорид натрия 96 mM (5,61 г/л), хлорид калия 4,5 mM (0,335 г/л), тетраметиламмоний (ТМА)-Cl 64 mM (7,01 г/л), глюкоза 10 mM (1,8 г/л), хлорид магния (безводный) 1 mM (0,095 г/л), хлорид кальция 2 mM (0,222 г/л) HEPES 10 mM (2,38 г/л) в воде.

Раствор Hexyl Dye (раствор гексилового красителя) (2X):

Буфер Bath1, содержащий 0,5% β-циклодекстрина (готовили перед использованием, Sigma #C4767), 8 мкМ CC2-DMPE и 2 мкМ DiSBAC₆(3). Раствор получали, добавляя объем исходного раствора 10% Pluronic F127, равный объединенным объемам CC2-DMPE и DiSBAC₆(3). Порядок получения был следующим: сначала смешивали Pluronic и CC2-DMPE, затем добавляли DiSBAC₆(3) при перемешивании с завихрением и потом добавляли Bath1/β-циклодекстрин.

Буфер для внесения соединения (2X): Na/TMA Cl Bath1 Buffer, содержащий HS 50% (отсутствует в

экспериментах, проводимых без HS), VABSC-1 1 мМ, BSA 0,2% (в Bath-1), KCl 9 мМ, ДМСО 0,75%.

Протокол исследования.

1) 400 нл исследуемого соединения (соединение 7 или соединение 13) предварительно наносили (в чистом ДМСО) на полипропиленовые планшеты для нанесения соединения при 400× желаемой конечной концентрации, при 11-точечном ответе на дозу, 3-кратное разбавление, в результате чего максимальная доза составляла 3 мкМ конечной концентрации в планшете для культуры клеток. Контрольную несущую среду (чистый ДМСО) и положительный контроль (соединение 10 (для анализа с соединением 7) или соединение 20 (для анализа с соединением 13), 25 мкМ конечная в анализе в ДМСО) были добавлены вручную в крайние колонки каждого планшета соответственно. Планшеты для нанесения соединения заполняли 80 мкл/лунку буфером для внесения соединения, что приводило к 400-кратному разбавлению соединения после переноса соединения 1:1 в планшет для культуры клеток (стадия 6). Конечная концентрация ДМСО для всех лунок в анализе составляла 0,625% (0,75% ДМСО добавляли в буфер для внесения соединения до конечной концентрации ДМСО 0,625%).

2) Получали раствор Нехул Дие.

3) Подготавливали планшеты для культуры клеток. В день анализа среду аспирировали и клетки трижды промывали 80 мкл буфера Bath-1, поддерживая остаточный объем 25 мкл в каждой лунке.

4) Раствор Нехул Дие распределяли по планшетам для культуры клеток по 25 мкл/лунку. Клетки инкубировали в течение 20 мин при комнатной температуре или в условиях окружающей среды в темноте.

5) Буфер для внесения соединений распределяли в планшеты для культуры клеток по 80 мкл/лунку.

6) Планшеты для культуры клеток промывали три раза по 80 мкл на лунку буфером Bath-1, оставляя 25 мкл остаточного объема. Затем переносили 25 мкл/лунку из планшета для нанесения соединения в каждый планшет для культуры клеток. Смесь инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре/условиях окружающей среды.

7) Планшет считывали на E-VIPR с использованием токоуправляемого усилителя для доставки стимулирующих волновых импульсов с использованием следующего протокола: 1,25 А, двухфазная форма волны с длительностью импульса 2,5 мс, 10 Гц в течение 10 с при частоте сканирования 200 Гц. Для получения исходных значений нестимулированных интенсивностей перед стимулирующим воздействием выполняли регистрацию в течение 0,5 с. Стимулирующий сигнал следовал за постстимуляционной регистрацией в течение 0,5 с, для изучения релаксации в состоянии покоя.

Анализ данных.

Данные были проанализированы и представлены в виде нормализованных соотношений интенсивности излучения, измеренной в каналах 460 и 580 нм. Ответ как функция времени был представлен в виде соотношения, полученного с использованием следующей формулы:

$$R(t) = \frac{(\text{интенсивность}_{460 \text{ нм}})}{(\text{интенсивность}_{580 \text{ нм}})}$$

Данные были дополнительно обработаны путем расчета соотношения начальных (R_i) и конечных (R_f) показателей. Они представляют собой средние значения соотношений во время частичного или полного периода перед стимуляцией и во временных точках отбора проб в период стимуляции. Затем вычисляли соотношение флуоресценции (R_f/R_i) и представляли как функцию времени.

Контрольные значения ответа получали, проводя анализы в присутствии положительного контроля (соединение 10 или соединение 20) и при отсутствии фармакологических агентов (отрицательный контроль несущей среды ДМСО). Ответную реакцию в отрицательном (N) и положительном (P) контролях вычисляли так, как указано выше. Показатель активности соединения антагониста A определяли следующим образом:

$$A = \frac{X - N}{P - N} \times 100$$

где X обозначает коэффициент реакции исследуемого соединения.

Используя этот метод анализа, были построены кривые зависимости от дозы и получены значения IC_{50} и макс. % активности.

Результаты.

Значения IC_{50} и макс. % активности, определенные для соединения 7 и соединения 13, приведены в табл. 2 и 3 соответственно.

Таблица 2

IC ₅₀ и макс. % активности соединения 7 в анализе E-VIPR	
Na _v 1.8 IC ₅₀ (мкМ)	Макс. % активности Na _v 1.8 (%)
0,35	98

Таблица 3

IC ₅₀ и макс. % активности соединения 13 в анализе E-VIPR	
Na _v 1.8 IC ₅₀ (мкМ)	Макс. % активности Na _v 1.8 (%)
1,2	99

Пример 7.

Оценка метаболической стабильности: микросомный анализ *in vitro*.

Материалы.

Микросомы печени крысы, собаки, обезьяны и человека (20 мг/мл) были приобретены у компании Xenotech, LLC (Lenexa, KS). Р-никотинамид аденин динуклеотид фосфат, восстановленная форма (NADPH), хлорид магния (MgCl₂) и диметилсульфоксид (ДМСО) были приобретены у компании Sigma-Aldrich.

Методы. 10 мМ исходные растворы, содержащие исследуемое соединение (соединение 10 или соединение 7) были приготовлены в ДМСО 10 мМ стоковые растворы разводили до 100 мкМ в ДМСО. В каждую кластерную полипропиленовую пробирку добавляли 190,7 мкл 100 мМ фосфатного буфера, pH 7,4, затем добавляли 2,5 мкл микросом печени (20 мг/мл, крыса, собака, обезьяна или человек), затем добавляли аликвоту 2 мкл из 100 мкл исследуемого соединения и смесь предварительно нагревали в течение 10 мин. Реакции инициировали добавлением 4,8 мкл предварительно нагретого раствора NADPH (100 мМ в 100 мМ фосфатном буфере). Конечный реакционный объем составлял 200 мкл и содержал 0,25 мг/мл микросом печени крысы, собаки, обезьяны или человека, 1,0 мкл исследуемого соединения и 2,4 мМ NADPH в 0,1 мкл калий-фосфатного буфера, pH 7,4. Реакционные смеси инкубировали при 37°C, и реакции гасили через 0, 15, 30 и 60 мин, добавляя 200 мкл охлажденного льдом гасящего раствора (ACN:MeOH:0,1% муравьиная кислота в воде 2:2:1), содержащего внутренний стандарт, n=3 на момент времени. Пробирки центрифугировали и супернатанты анализировали на количество оставшегося исследуемого соединения с помощью ЖХ-МС/МС. Система ВЭЖХ включала колонку Phenomenex Luna C8, 3 мкм, диаметром 2 мм и длиной 30 мм, с градиентным элюированием с подвижной фазой, состоящей из 0,1% муравьиной кислоты в воде или в ацетонитриле. Аналиты регистрировали с помощью МС/МС с ионизацией электрораспылением (ESI) в режиме мониторинга множественных реакций (MRM). Объем впрыска составлял 10 мкл.

Результаты.

Процентное содержание соединений 7 и 10, оставшихся в каждый момент времени во время инкубации с микросомами печени крысы, собаки, обезьяны и человека, показано на фиг. 1 (крыса), 2 (собака), 3 (обезьяна) и 4 (человек). Данные представлены также в табл. 4а (крыса), 4б (собака), 4с (обезьяна) и 4д (человек).

Таблица 4а

Данные микросом печени крысы для соединений 7 и 10

Время	Соединение 10 (% оставшегося)	Соединение 7 (% оставшегося)
0 мин	100	100
15 мин	108	109
30 мин	102	105
60 мин	87,4	92,2

Таблица 4б

Данные микросом печени собаки для соединений 7 и 10

Время	Соединение 10 (% оставшегося)	Соединение 7 (% оставшегося)
0 мин	100	100
15 мин	85,9	86,1
30 мин	85,4	85,8
60 мин	85,7	87,5

Таблица 4с

Данные микросом печени крысы обезьяны для соединений 7 и 10

Время	Соединение 10 (% оставшегося)	Соединение 7 (% оставшегося)
0 мин	100	100
15 мин	96,4	97,0
30 мин	92,4	93,3
60 мин	91,4	92,5

Таблица 4d

Данные микросом печени человека для соединений 7 и 10

Время	Соединение 10 (% оставшегося)	Соединение 7 (% оставшегося)
0 мин	100	100
15 мин	110	109
30 мин	105	105
60 мин	106	106

Пример 8.

Фармакокинетическое исследование *in vivo*.

Общие методы.

Концентрации исследуемых соединений в плазме определяли с использованием метода tandemной высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии (ВЭЖХ/МС/МС). Исследуемые соединения вместе с внутренним стандартом (IS) экстрагировали из плазмы (20 мкл) путем прямого осаждения белков с ацетонитрилом (соотношение плазма/ацетонитрил 1:25). После центрифугирования в систему ЖХ/МС/МС вводили супернатант экстракта (10 мкл). Система ВЭЖХ включала колонку Phenomenex Luna C8, 3 мкм, диаметр 2 мм × длина 75 мм, с градиентным элюированием с подвижной фазой, состоящей из 0,1% муравьиной кислоты в воде или в ацетонитриле. Аналиты регистрировали с помощью МС/МС с ионизацией электрораспылением (ESI) в режиме мониторинга множественных реакций (MRM). Нижний предел количественного определения (LLOQ) составлял 1,00 нг/мл. Линейный диапазон анализа составлял от 1 до 3000 нг/мл. Погрешность анализа находилась в пределах 20% от номинальных значений.

Образцы состава дозированных кассет исследуемых соединений анализировали аналогичным методом ВЭЖХ/МС/МС после разведения сначала ДМСО, а затем нулевой плазмой с конечным коэффициентом разведения в 1000 раз.

Профили "концентрация в плазме-время" исследуемых соединений анализировали некомпартментными методами фармакокинетики с использованием программы Watson, версия 7.4.2 (Thermo Scientific). Были определены фармакокинетические параметры, такие как AUC_{all} , $AUC_{0-\infty}$, C_0 , Cl , V_{ss} и $t_{1/2}$.

Описательные статистические данные концентраций в плазме и оценки фармакокинетических параметров были рассчитаны, включая среднее значение, стандартное отклонение (SD) и коэффициент вариации (%CV) с использованием Microsoft Excel 2010.

Исследование крыс IV.

Самцам крыс Sprague Dawley (n=3) через канюлю, введенную в яремную вену, одновременно внутривенно вводили разовую болюсную дозу соединений 7 и 10. Номинальная доза каждого соединения была 0,5 мг/кг. Раствор для кассетного дозирования был приготовлен в D5W с добавками. Животные имели свободный доступ к пище и воде до и после дозирования. Образцы крови (приблизительно по 0,25 мл каждый) собирали через катетер в сонной артерии перед введением дозы и в 0 (перед введением дозы), через 5, 10 мин, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 ч после введения дозы. Каждый образец крови собирали в пробирку, которая хранилась на мокром льду и содержала калий ЭДТА в качестве антикоагулянта. Плазму отделяли и хранили при температуре около 70°C до анализа.

Образцы плазмы и дозирующие растворы анализировали с использованием метода tandemной жидкостной хромато-масс-спектрометрии (ЖХ/МС/МС) для определения концентраций соединений 7 и 10 с нижним пределом количественного определения (LLOQ), равным 1,00 нг/мл. Средние концентрации в плазме соединений 7 и 10 приведены на фиг. 5 и также представлены в табличной форме в табл. 5.

Таблица 5
Внутривенное введение крысам, концентрация в плазме (нг/мл)
относительно времени (часы)

Время (часы)	Соединение 10 (нг/мл)	Соединение 7 (нг/мл)
0,083	391	420
0,167	349	399
0,25	316	371
0,5	239	301
1	174	256
2	111	208
4	51,6	154
8	14,3	91,3
12	4,27	47,6
24		7,57

Данные о концентрации плазмы в зависимости от времени подвергали некомпартментному методу фармакокинетического (ПК) анализа. Результаты этого анализа представлены в табл. 6. Измеренные дозы соединений 7 и 10 также приведены в табл. 6. Чтобы определить измеренную дозу каждого соединения, дозированный состав (50 мкл) аликвотировали в кластерную пробирку во время дозирования. Затем в пробирку добавляли 450 мкл ДМСО, чтобы разбавить в 10 раз. Затем разбавленный дозирующий раствор добавляли в контрольную плазму крысы при 100-кратном разбавлении. Полученный образец плазмы анализировали вместе с образцами плазмы, взятыми у крыс, которым вводили соединения, используя тот же метод ЖХ/МС/МС.

Таблица 6
Фармакокинетические данные исследования внутривенного введения крысам

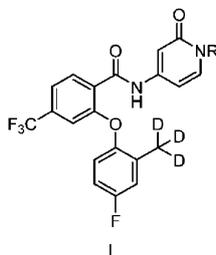
Доза (мг/кг)	Измерен ная доза (мг/кг)	Анал ит	C ₀ (мкг/м л)	AUC _{all} (мкг*час/ мл)	AUC _{0-∞} (мкг*час/ мл)	t _{1/2} (час)	Cl (мл/мин/ кг)	V _{ss} (л/кг)
0,5	0,560	10	0,245	0,415	0,422	2,2	22,1	3,4
0,5	0,464	7	0,211	0,937	0,961	4,4	8,07	3,0

Как показано в табл. 6, соединение 7 имеет более низкий клиренс у крыс и более длительное время t_{1/2}, чем соединение 10.

Многие модификации и вариации вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, могут быть выполнены без выхода за пределы объема, что очевидно специалистам в данной области техники. Конкретные варианты осуществления, описанные в настоящем документе, предлагаются только в качестве примера.

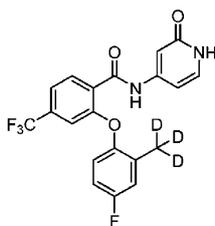
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I

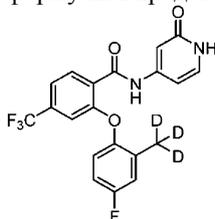


или его фармацевтически приемлемая соль,
где R представляет собой H или CH₂OP(O)(OH)₂.

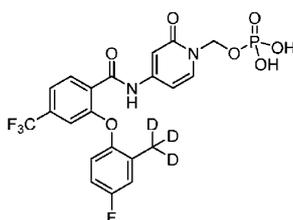
2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I представляет собой



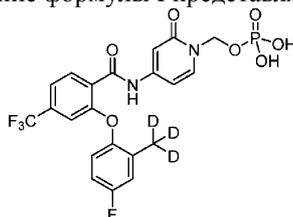
3. Соединение по п.1, где соединение формулы I представляет собой



4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I представляет собой



5. Соединение по п.1, где соединение формулы I представляет собой



6. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или фармацевтически приемлемой соли по пп.1, 2 или 4 или соединения по п.3 или 5 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или наполнителей.

7. Способ ингибирования потенциалзависимого натриевого канала у субъекта, включающий введение субъекту соединения или фармацевтически приемлемой соли по пп.1, 2 или 4, соединения по п.3 или 5 или фармацевтической композиции по п.6.

8. Способ по п.7, где потенциалзависимым натриевым каналом является $Na_v1.8$.

9. Способ лечения или ослабления тяжести у субъекта хронической боли, боли в кишечнике, невропатической боли, скелетно-мышечной боли, острой боли, воспалительной боли, боли при раке, идиопатической боли, послеоперационной боли или висцеральной боли, включающий введение субъекту эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли по пп.1, 2 или 4, соединения по п.3 или 5 или фармацевтической композиции по п.6.

10. Способ по п.9, где способ включает лечение или ослабление тяжести невропатической боли у субъекта.

11. Способ по п.10, где невропатическая боль включает постгерпетическую невралгию.

12. Способ по п.10, где невропатическая боль включает идиопатическую невропатию мелких волокон.

13. Способ по п.10, где невропатическая боль включает диабетическую невропатию.

14. Способ по п.9, где способ включает лечение или ослабление тяжести у субъекта скелетно-мышечной боли.

15. Способ по п.14, где скелетно-мышечная боль включает боль при остеоартрите.

16. Способ по п.9, где способ включает лечение или ослабление тяжести у субъекта острой боли.

17. Способ по п.16, где острая боль включает острую послеоперационную боль.

18. Способ по п.9, где способ включает лечение или ослабление тяжести послеоперационной боли у субъекта.

19. Способ по п.18, где послеоперационная боль включает боль при бурсэктомии.

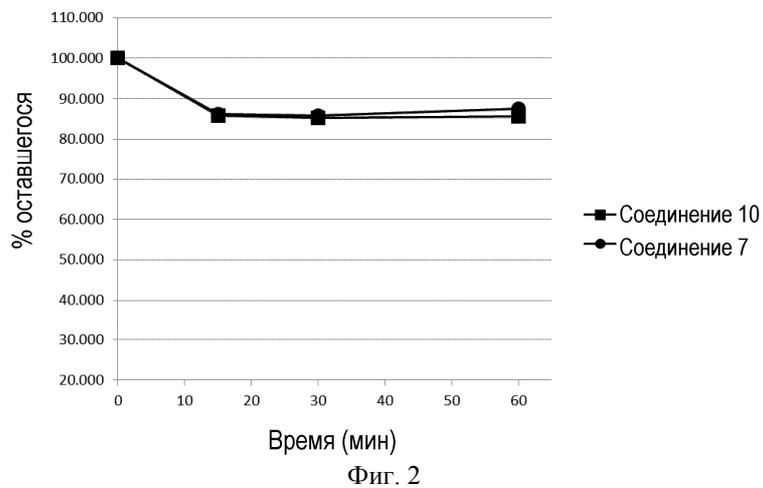
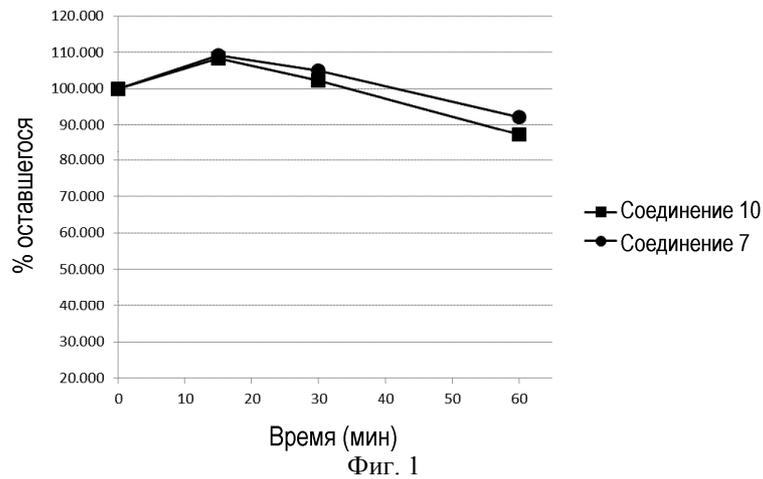
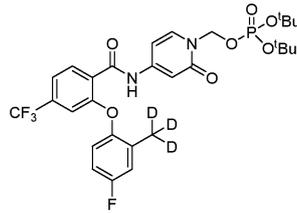
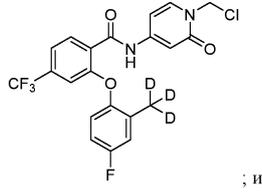
20. Способ по п.18, где послеоперационная боль включает боль при абдоминопластике.

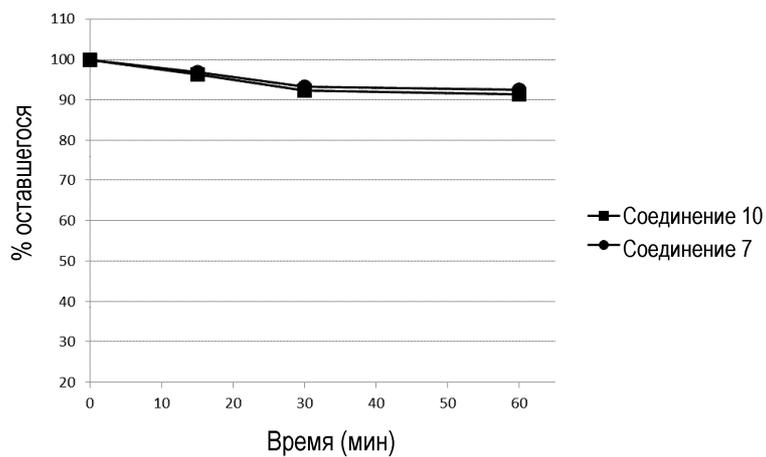
21. Способ по п.9, где способ включает лечение или ослабление тяжести висцеральной боли у

субъекта.

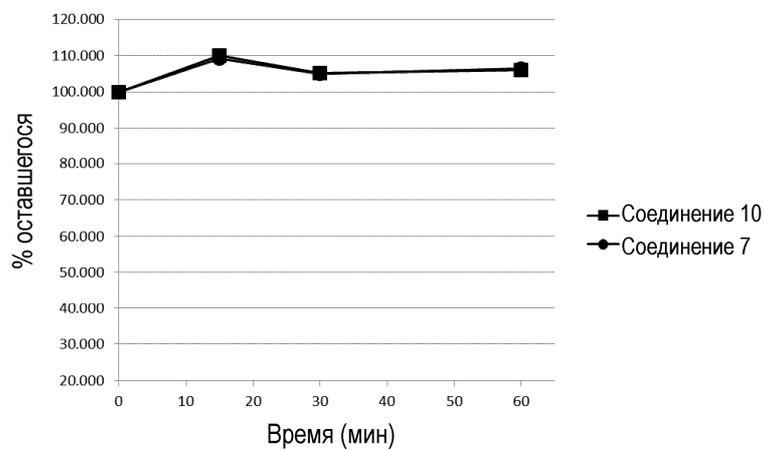
22. Способ по любому из пп.7-21, где указанного субъекта лечат одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами, вводимыми одновременно, до или после лечения соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, где указанные один или несколько дополнительных терапевтических агентов представляют собой ингибитор натриевого канала.

23. Соединение, выбранное из

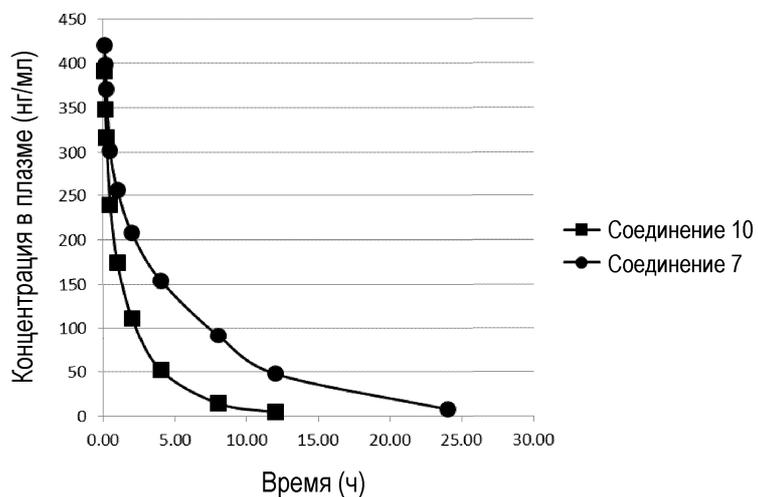




Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

