

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290858 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.27(51) Int. Cl. C07D 213/89 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2020.09.11

(54) ОКСИНИТРИД ПИРИДИНА, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 201910863718.6; 201911094782.9;
202010531381.1; 202010923311.0(72) Изобретатель:
Чжан Цюнь, Ван Чжунли, Дай Мин,
Чэн Фэнкай, Ло Цзю, Е Янь, Пэн
Цзяньбяо, Го Хайбин (CN)(32) 2019.09.12; 2019.11.11; 2020.06.11;
2020.09.04

(33) CN

(86) PCT/CN2020/114700

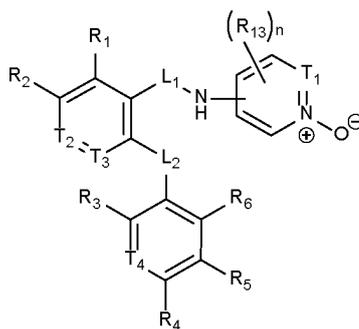
(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(87) WO 2021/047622 2021.03.18

(71) Заявитель:

ШАНХАЙ ДЖЕМИНКЕР
ФАРМАСЬЮТИКАЛС КО., ЛТД;
ЦЗЯНСИ ДЖЕМИНКЕР ГРУП КО.,
ЛТД (CN)

(57) Изобретение относится к области медицинской химии. Раскрыты оксинитрид пиридина, способ его получения и его применение. В частности, настоящее изобретение относится к ряду блокаторов натриевых ионных каналов с новой структурой, способу их получения и их применению. Их структура является такой, как показано в общей формуле (I) ниже. Соединения или их стереоизомер, рацемат, геометрический изомер, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтическую композицию можно использовать для лечения и/или предупреждения родственных заболеваний, опосредованных натриевым ионным каналом (NaV).



A1

202290858

202290858

A1

ОКСИНИТРИД ПИРИДИНА, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет следующих заявок:

[0002] заявки CN201910863718.6, поданной 12 сентября 2019 г.;

[0003] заявки CN201911094782.9, поданной 11 ноября 2019 г.;

[0004] заявки CN202010531381.1, поданной 11 июня 2020 г.;

[0005] заявки CN202010923311.0, поданной 4 сентября 2020 г.

Область техники

[0006] Настоящее раскрытие относится к области медицинской химии. В частности, настоящее раскрытие относится к новому соединению или его стереоизомеру, рацемату, геометрическому изомеру, таутомеру, пролекарству, гидрату, сольвату или фармацевтически приемлемой соли и к фармацевтической композиции, содержащей их, которые являются блокаторами потенциал-зависимых натриевых каналов (NaV) с новыми структурами.

Предпосылки создания изобретения

[0007] Боль является одним из наиболее частых клинических симптомов и является пятым показателем жизнедеятельности после дыхания, пульса, кровяного давления и температуры тела, который оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов. Согласно статистике глобальный рынок анальгетиков составлял приблизительно 36 миллиардов долларов США в 2018 г. и, как ожидается, достигнет 56 миллиардов долларов США в 2023 г. При этом при острых случаях от умеренной до тяжелой степени главным образом полагаются на опиоиды, которые составляют приблизительно две трети доли рынка анальгетиков, и их доля будет постоянно расти с ежегодным уровнем роста для соединений, составляющим 2,5% в будущем. Количество пациентов с хронической болью, главным образом нейропатической болью и болью при артрите, возрастает с каждым годом, на рынке ожидается ежегодный уровень роста для соединений, составляющий приблизительно 18%, что будет основной движущей силой для непрерывного роста глобального рынка обезболивающих средств в следующее десятилетие.

[0008] Нейропатическая боль является хронической болью, вызванной повреждением или заболеванием периферической соматосенсорной нервной системы, ее симптомы включают спонтанную боль и повышенную чувствительность к нормальным безвредным раздражителям. Обычные причины нейропатической боли включают диабет, опоясывающий герпес, повреждение спинного мозга, инсульт, рассеянный склероз, рак, ВИЧ-инфекцию, поясничную или шейную радикулонейропатию, травму или послеоперационное повреждение нерва и т. п. Остеоартрит, также известный как дегенеративный артрит, представляет собой разрушение кости и суставного хряща, вызванное различными факторами, которое может вызывать появление неровности на поверхности кости, участвующей в образовании сустава, и может приводить к образованию остеофитов, при этом клинические проявления главным образом представляют собой боль в суставах и тугоподвижность суставов. Продолжительная боль не только влияет на способность пациентов засыпать, работать и жить, но также повышает частоту возникновения нервных расстройств, таких как депрессия или тревога, таким образом возлагая тяжелое экономическое бремя на семьи пациентов и общество.

[0009] Согласно данным, опубликованным Международным конгрессом по нейропатической боли (NeuPSIG), преобладание нейропатической боли составляет приблизительно 3,3-8,2%. Согласно этому расчету, только в Китае насчитывается по меньшей мере 50 миллионов пациентов. В 2017 г. было 30,5 миллионов пациентов с нейропатической болью в США, Японии и пяти основных регионах в Европе (Франция, Германия, Италия, Испания и Соединенное Королевство), и их количество повышается с каждым годом. Нейропатическая боль является одним из наиболее сложных заболеваний в отношении лечения, и большинство существующих вариантов лечения все еще не позволяют достичь удовлетворительных результатов. Сообщалось, что только у 14,9% амбулаторных пациентов боль может облегчаться со временем посредством медикаментозного лечения, это означает, что приблизительно 85% пациентов с болью не получают своевременного и эффективного медикаментозного лечения, поэтому некоторым пациентам приходится прибегать к хирургическим вмешательствам. В настоящее время лекарственные средства первой линии, используемые клинически для лечения нейропатической боли, главным образом представляют собой модуляторы

кальциевых ионных каналов (такие как прегабалин и габапентин), трициклические антидепрессанты и ингибиторы обратного захвата 5-гидрокситриптамина и норэпинефрина (такие как дулоксетин, венлафаксин и другие противосудорожные лекарственные средства и антидепрессанты). Эти лекарственные средства характеризуются ограниченной эффективностью и их прием сопровождается различными неблагоприятными реакциями. Дулоксетин является одним из лекарственных средств первой линии, используемых в лечении нейропатической боли, основные побочные эффекты включают желудочно-кишечные реакции, тошноту, сонливость, сухость во рту, гипергидроз и головокружение и т. д., при этом результирующая скорость выведения достигает 15-20%. Противосудорожные лекарственные средства габапентин и прегабалин являются основными лекарственными средствами для лечения нейропатической боли, которые могут вызывать головокружение, сонливость, периферический отек, набор веса, слабость, головную боль и сухость во рту и многие другие неблагоприятные реакции. В последние годы также было обнаружено, что прегабалин может вызывать суицидальные мысли и поведение, приводящее к самоповреждению, связанные с применением лекарственного средства у очень небольшого количества пациентов.

[0010] Количество пациентов с остеоартритом очень большое, по оценкам насчитывается более 400 миллионов пациентов с остеоартритом по всему миру, и количество пациентов в Китае превысило 100 миллионов. В настоящее время нет эффективного лечения боли при остеоартрите. Клинически имеют место физиотерапия, терапия лекарственными средствами и хирургическое лечение. Физиотерапия предусматривает гипертермию, гидротерапию, ультразвук, массаж и т. п., кроме того, вспомогательные приспособления могут снижать давление в суставах и ослаблять боль, но эффекты ограничены, и большинство из них все еще должны полагаться на лекарственные средства для лечения. Все эти лекарственные средства характеризуются различными степенями проявления побочных эффектов. Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства являются подходящими только при боли от низкой до умеренной степени и характеризуются побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными рисками. Опиоидные анальгетики

используются при боли тяжелой степени, но характеризуются очевидными побочными эффектами, такими как тошнота и рвота, запор и лекарственная зависимость, и являются неподходящими для длительного применения. Таким образом, разработка новых механизмов нацеливания на новые мишени и безопасные и эффективные анальгетики, удовлетворяющие неудовлетворенные клинические потребности, имеют важное экономическое и социальное значение.

[0011] Результаты исследований в последние годы постепенно позволили установить, что натриевый ионный канал подтипа 1.8 (NaV1.8) играет важную роль в возникновении и передаче боли. NaV1.8 представляет собой потенциал-зависимый натриевый ионный канал, главным образом экспрессируемый на афферентных нейронах, включая сенсорные нейроны, и играет важную роль в поддержании возбудимости ноцицептивных нейронов, возникновении и устойчивости потенциалов действия и регуляции ноцицептивной чувствительности посредством контроля входа ионов натрия в клетки и их выхода из клеток. Пациенты с мутациями NaV1.8, приводящими к его активации, испытывают пароксизмальную боль, вызываемую нейропатией тонких волокон (повреждение волокон Аδ и немиелинизированных волокон С-типа, которые главным образом отвечают за ноцицептивную передачу). При заболеваниях, таких как хроническое воспаление и диабет, может повышаться экспрессия NaV1.8 или может происходить изменение его свойств, что приводит к сенсibilизации ноцицептивных нейронов и вызывает различные типы боли. Тогда как мыши с нокаутом NaV1.8 были нечувствительны к боли.

[0012] При определении положения Nav1.8 при хронической боли поиск лекарственных средств на основе этой мишени стал чрезвычайно необходимым, в настоящее время существует один низкомолекулярный блокатор в клинической фазе 2 на международном уровне, и множество других низкомолекулярных блокаторов и антител находятся на стадии доклинической разработки, в то время как не ведутся поиск и разработка других новых лекарственных средств для этой мишени в Китае. Низкомолекулярный блокатор NaV1.8 VX-150 от Vertex находится на передовой линии разработки, что было протестировано в клинических испытаниях фазы 2 на пациентах с остеоартритом, острой болью и болью вследствие нейропатии тонких волокон, при этом во всех трех испытаниях были

получены положительные результаты, демонстрируя, что подавление активности NaV1.8 может облегчать широкий диапазон типов боли, включая нейропатическую боль. В настоящее время VX-150 был одобрен FDA в США как "прорывное" средство терапии для лечения боли от умеренной до тяжелой степени, что снова доказывает, что NaV1.8 является перспективной мишенью для обезболивания. Кроме того, механизм действия блокатора NaV1.8 и клинические испытания фазы II демонстрируют, что он характеризуется широким диапазоном адаптаций, включая нейропатическую боль, боль при остеоартрите и острую боль при повреждении и т. п., и он характеризуется относительно высокой безопасностью, отсутствием зависимости, отсутствием побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, характерных для нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, и отсутствием побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы; его можно использовать в комбинации с другими анальгетиками для повышения эффективности и снижения проявления побочных эффектов.

[0013] В последние годы исследования продемонстрировали, что натриевый ионный канал подтипа 1.8 (NaV1.8) характеризуется определенным регуляторным эффектом в отношении кашля и блокаторы NaV1.8 можно использовать в качестве потенциальных лекарственных средств для лечения кашля.

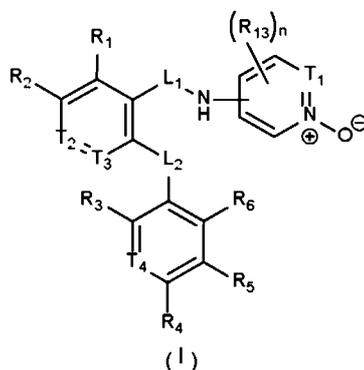
Содержание настоящего изобретения

[0014] Посредством повторных экспериментальных исследований авторы настоящего изобретения рационально разработали и синтезировали ряд низкомолекулярных соединений с новыми структурами, как показано в следующей общей формуле (I), характеризующихся высокой активностью в отношении блокирования натриевого канала 1.8 (NaV1.8). Соединения или их стереоизомер, рацемат, геометрический изомер, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтическую композицию можно использовать для лечения и/или предупреждения родственных заболеваний, опосредованных NaV1.8.

[0015] Соединение по настоящему изобретению характеризуется высокой активностью в отношении блокирования NaV1.8 и обеспечивает новый вариант

лечения для лечения боли и других заболеваний.

[0016] Настоящее изобретение предусматривает соединение, показанное в формуле (I), его оптический изомер или его фармацевтически приемлемую соль,



[0017] где

[0018] T_1 выбран из N или C(R_7);

[0019] T_2 выбран из N или C(R_8);

[0020] T_3 выбран из N или C(R_9);

[0021] T_4 выбран из N или C(R_{10});

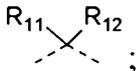
[0022] каждый из R_1 , R_2 , R_8 , R_9 независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, SF_5 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, винил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, 3-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил-, 3-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил-О-, фенил- C_{1-3} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил-О-, 3-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил-О-, фенил- C_{1-3} алкил-О-, фенил- C_{1-3} алкил-NH-, 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкил-, 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкил-О- и 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкил-NH-, при этом C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, винил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, 3-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил-, 3-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил-О-, фенил- C_{1-3} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил-О-, 3-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил-О-, фенил- C_{1-3} алкил-О-, фенил- C_{1-3} алкил-NH-, 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкил-, 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкил-О- или 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкил-NH- необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

[0023] и если T_3 представляет собой N, то R_1 не представляет собой H;

[0024] каждый из R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_{10} независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 ,

SF₅, CN, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкиламино, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкила, -O-C₃₋₆циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₆алкил- и 3-6-членного гетероциклоалкил-C₁₋₆алкил-, при этом C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкиламино, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкил, -O-C₃₋₆циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₆ алкил- или 3-6-членный гетероциклоалкил-C₁₋₆алкил- необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

[0025] R₇ выбран из H, F, Cl, Br, I, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси и C₁₋₆алкиламино, при этом C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси или C₁₋₆алкиламино необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

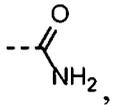
[0026] L₁ выбран из C(=O), NH и  ;

[0027] L₂ выбран из O, S, NH и CH₂, при этом CH необязательно замещен 1 или 2 R, и NH необязательно замещен R;

[0028] каждый из R₁₁, R₁₂ независимо выбран из H, галогена, OH, NH₂ и C₁₋₆алкила, при этом C₁₋₆алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R, или R₁₁ и R₁₂ соединены вместе с образованием 3-6-членного кольца;

[0029] каждый из R₁₃ независимо выбран из H, галогена и C₁₋₆алкила, при этом C₁₋₆алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

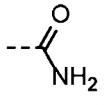
[0030] значение n выбрано из 1, 2 или 3;

[0031] каждый из R независимо выбран из H, D, галогена, OH, NH₂, CN, , C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио и C₁₋₆алкиламино, при этом C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио или C₁₋₆алкиламино необязательно замещен 1, 2 или 3 R';

[0032] R' выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂ и CH₃;

[0033] 3-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или группы с гетероатомами, независимо выбранные из -O-, -NH-, -S-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S(=O)-, -S(=O)₂- и N.

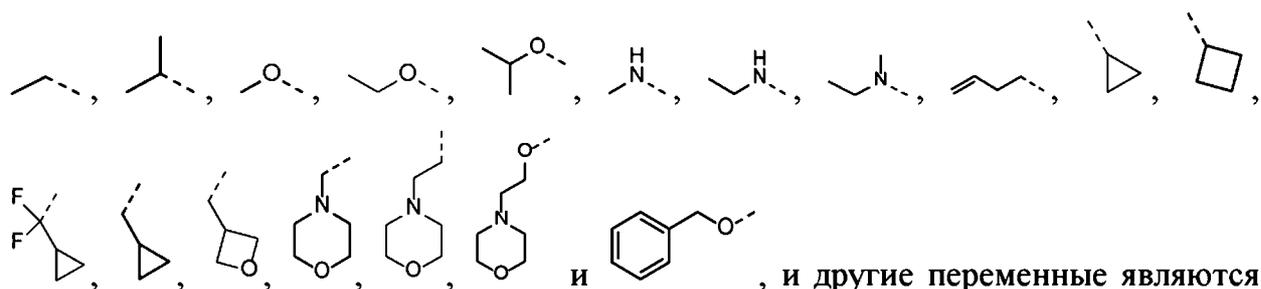
[0034] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R выбран

из H, D, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, , Me, CF₃, CHF₂, CH₂F, ,  и , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0035] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый из

R_1, R_2, R_8, R_9 независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, SF_5 , C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкиламино, винил- C_{1-3} алкил-, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил-, 3-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил-, 3-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил-О-, фенил- C_{1-3} алкил-, фенил- C_{1-3} алкил-О-, фенил- C_{1-3} алкил-NH-, пиридил- C_{1-3} алкил-, пиримидинил- C_{1-3} алкил-, тиофенил- C_{1-3} алкил-, тиазолил- C_{1-3} алкил-, пиазолил- C_{1-3} алкил-, имидазолил- C_{1-3} алкил-, пиридил- C_{1-3} алкил-О-, пиримидинил- C_{1-3} алкил-О-, тиофенил- C_{1-3} алкил-О-, тиазолил- C_{1-3} алкил-О-, пиазолил- C_{1-3} алкил-О-, имидазолил- C_{1-3} алкил-О-, пиридил- C_{1-3} алкил-NH-, пиримидинил- C_{1-3} алкил-NH-, тиофенил- C_{1-3} алкил-NH-, тиазолил- C_{1-3} алкил-NH-, пиазолил- C_{1-3} алкил-NH- и имидазолил- C_{1-3} алкил-NH-, при этом C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкиламино, винил- C_{1-3} алкил-, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил-, 3-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил-, 3-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил-О-, фенил- C_{1-3} алкил-, фенил- C_{1-3} алкил-О-, фенил- C_{1-3} алкил-NH-, пиридил- C_{1-3} алкил-, пиримидинил- C_{1-3} алкил-, тиофенил- C_{1-3} алкил-, тиазолил- C_{1-3} алкил-, пиазолил- C_{1-3} алкил-, имидазолил- C_{1-3} алкил-, пиридил- C_{1-3} алкил-О-, пиримидинил- C_{1-3} алкил-О-, тиофенил- C_{1-3} алкил-О-, тиазолил- C_{1-3} алкил-О-, пиазолил- C_{1-3} алкил-О-, имидазолил- C_{1-3} алкил-О-, пиридил- C_{1-3} алкил-NH-, пиримидинил- C_{1-3} алкил-NH-, тиофенил- C_{1-3} алкил-NH-, тиазолил- C_{1-3} алкил-NH-, пиазолил- C_{1-3} алкил-NH- или имидазолил- C_{1-3} алкил-NH- необязательно замещен 1, 2 или 3 R, и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

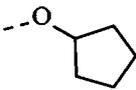
[0036] В некотором варианте осуществления настоящего изобретения каждый из R_1, R_2, R_8, R_9 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, SF_5 , Me, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CF_3CF_2 , OCF_3 , $HOCH_2CH_2O$, $CH_3NHCH_2CH_2O$, $(CH_3)_2NCH_2CH_2O$,



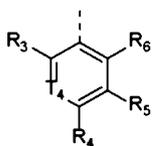
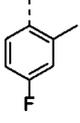
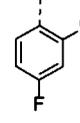
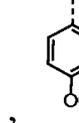
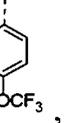
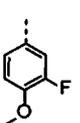
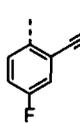
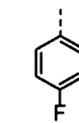
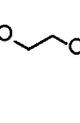
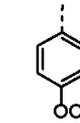
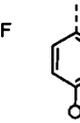
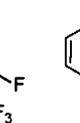
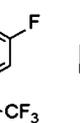
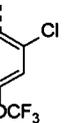
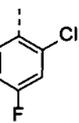
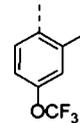
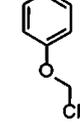
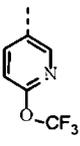
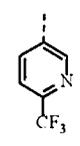
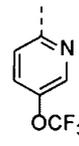
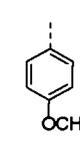
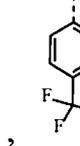
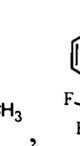
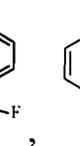
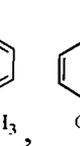
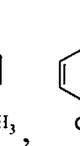
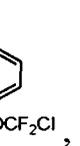
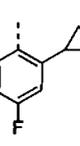
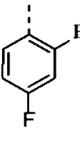
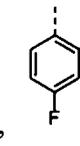
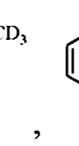
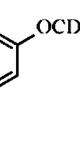
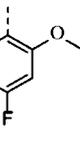
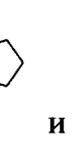
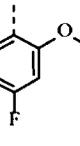
и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкил- или 3-6-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃алкил- необязательно замещен 1, 2 или 3 R, при этом другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

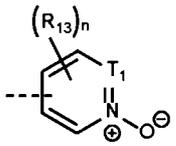
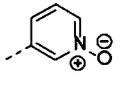
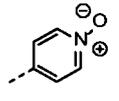
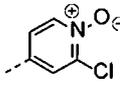
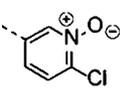
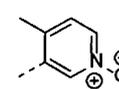
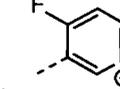
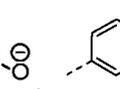
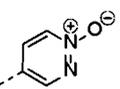
[0039] В некотором варианте осуществления настоящего изобретения каждый из R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₀ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, SF₅, Me, CF₃,

CHF₂, CH₂F, CN, CH(F₂)CH₃, CD₃, OCD₃, , , , , , , , , , , , , ,  и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0040] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения

структурный фрагмент  выбран из , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , при этом другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

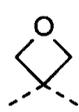
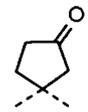
[0041] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения

структурный фрагмент  выбран из , , , , , ,  и , и другие переменные являются

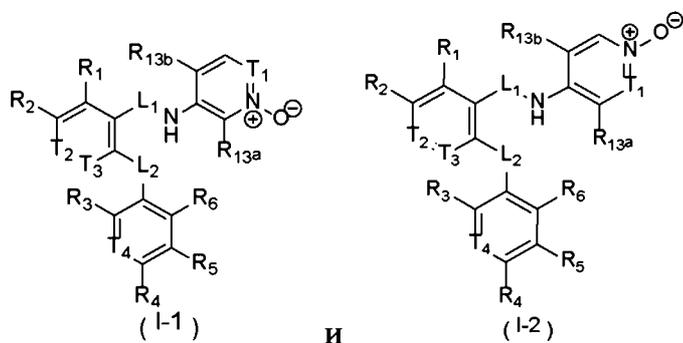
такими, как определено в настоящем изобретении.

[0042] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый из R_{11} , R_{12} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , Me, CHF_2 , CF_3 ,  и , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0043] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_{11} и R_{12} соединены вместе с образованием циклопропила, оксетанила, азетидинила и циклопентанонила, и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0044] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения L_1 выбран из $C(=O)$, CH_2 , NH, $CH(CH_3)$, CHF, CF_2 , $CHCHF_2$, $CHCF_3$, ,  и , и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

[0045] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из



[0046] где

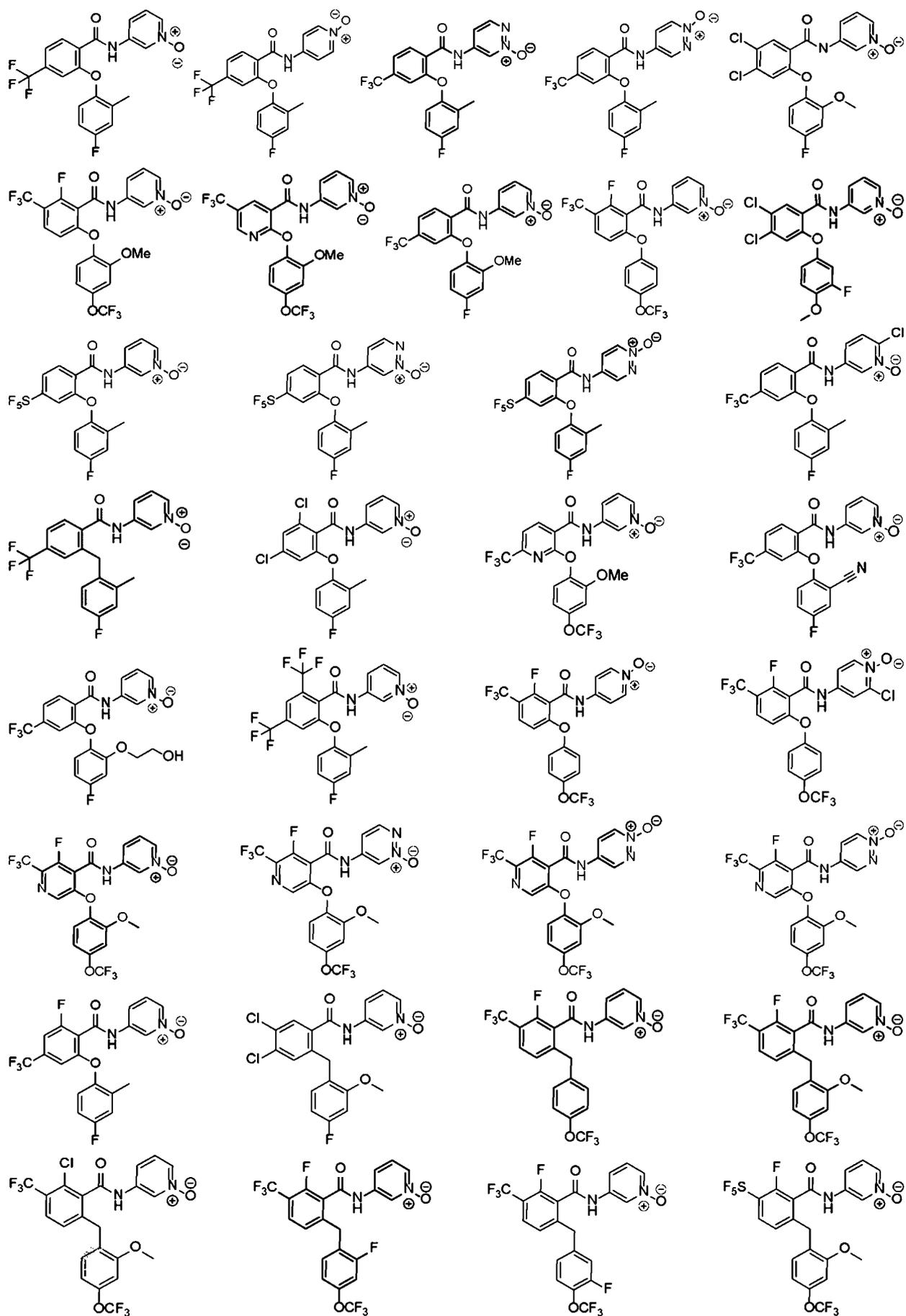
[0047] T_1 , R_1 , R_2 , T_2 , T_3 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , T_4 , L_1 , L_2 , R являются такими, как определено выше;

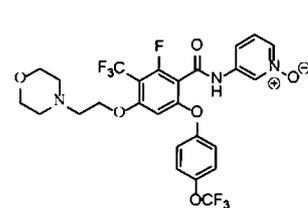
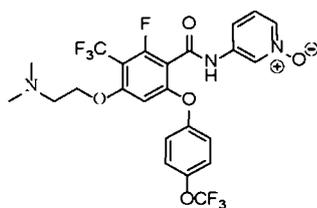
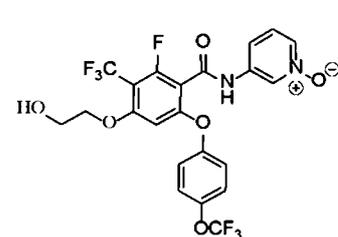
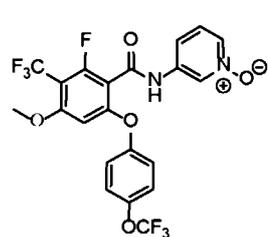
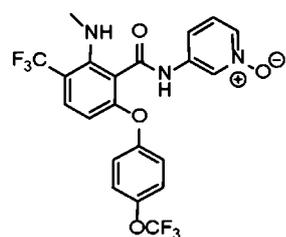
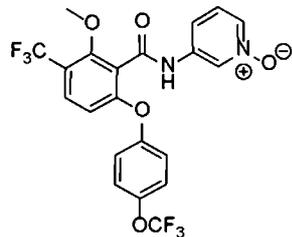
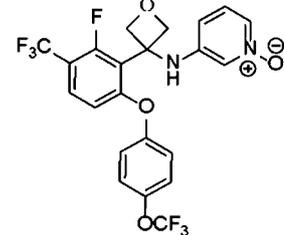
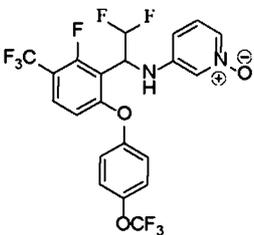
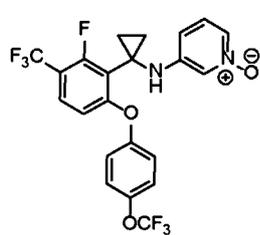
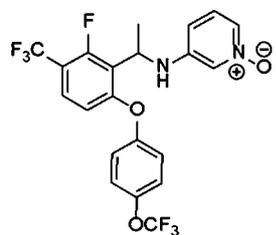
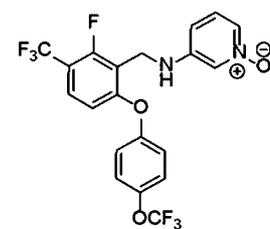
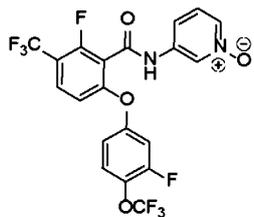
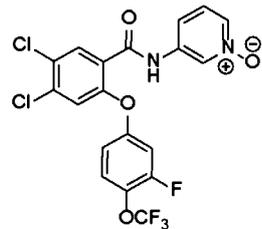
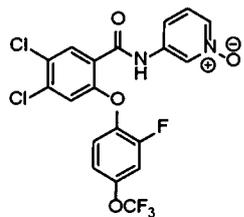
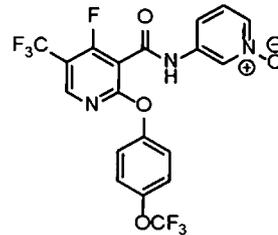
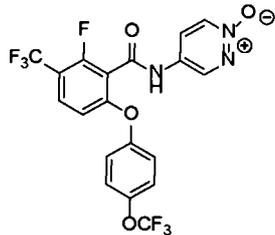
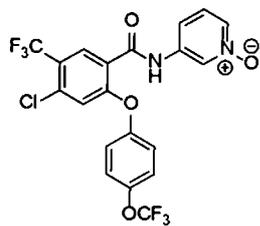
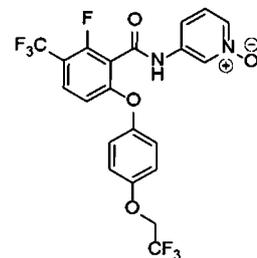
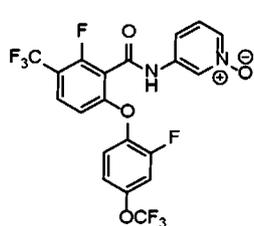
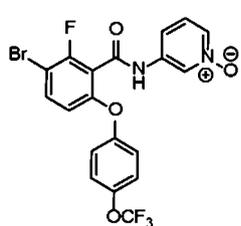
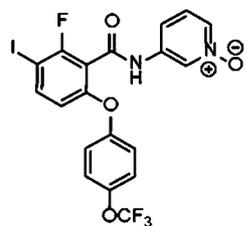
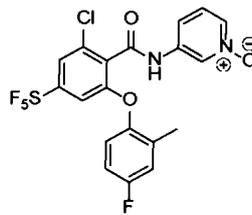
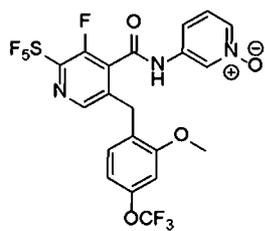
[0048] каждый из R_{13a} , R_{13b} независимо выбран из H, галогена и C_{1-6} алкила, при этом C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R.

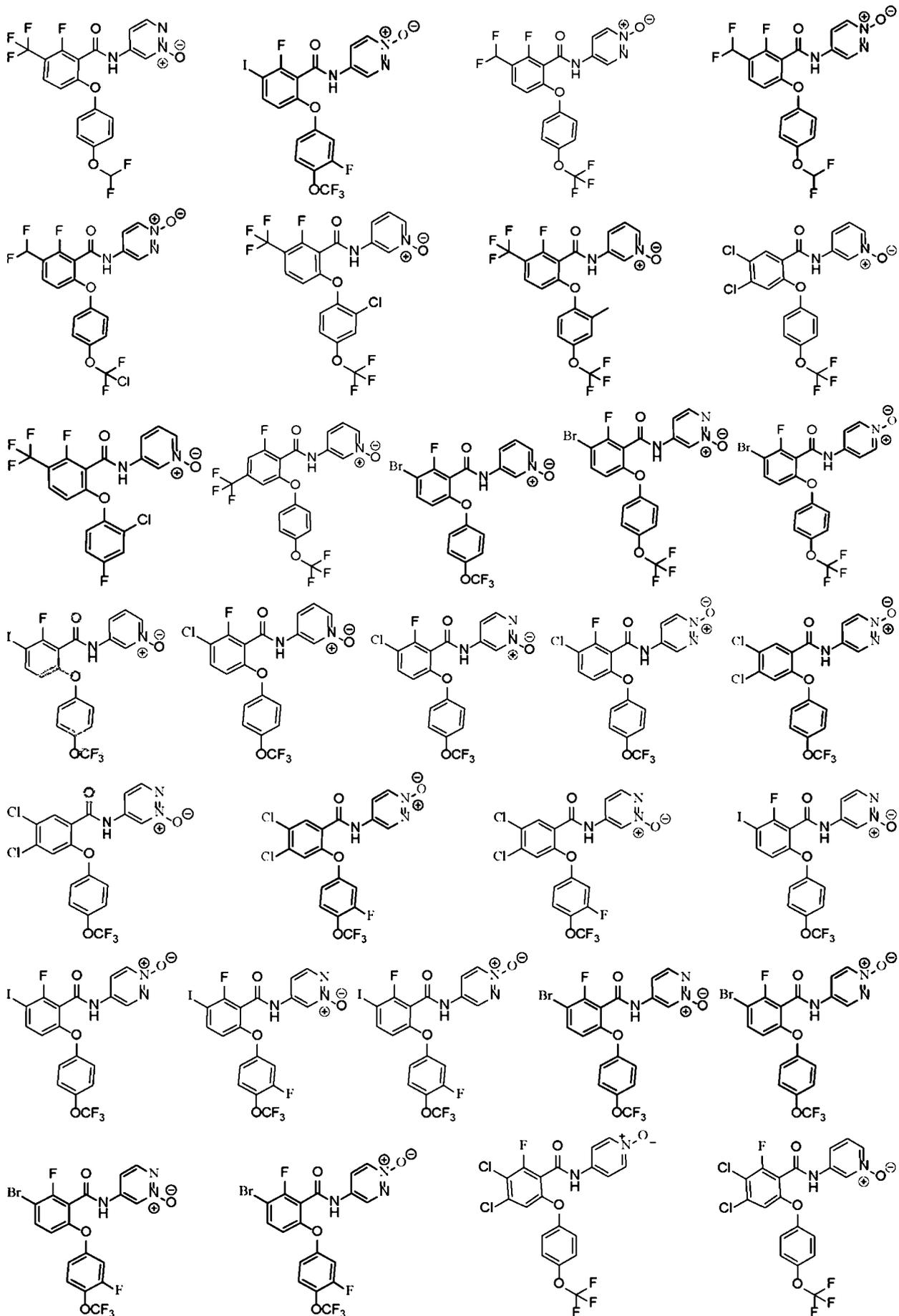
[0049] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый из R_{13a} , R_{13b} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I и Me, и другие переменные являются такими, как определено в настоящем изобретении.

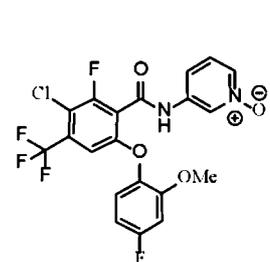
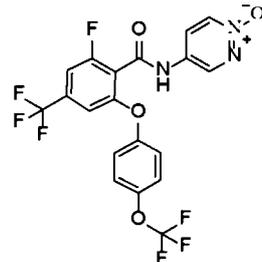
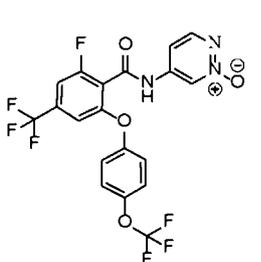
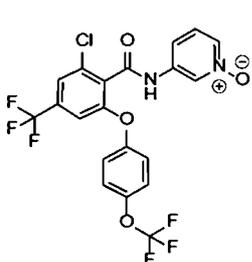
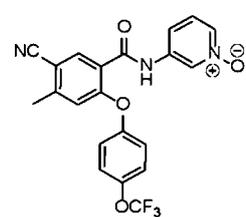
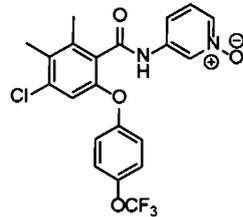
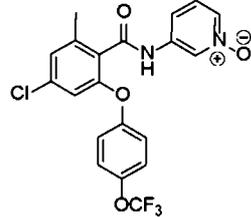
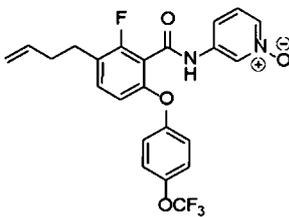
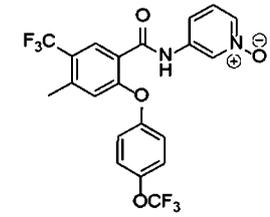
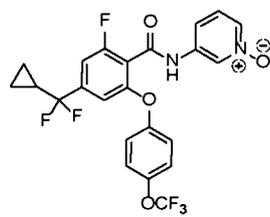
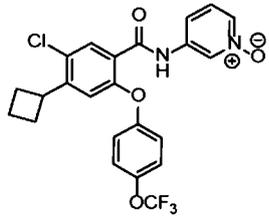
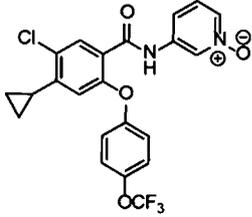
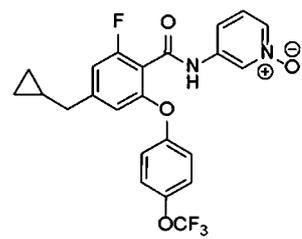
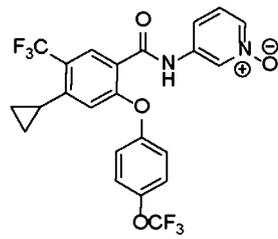
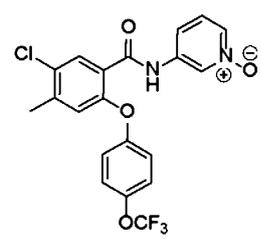
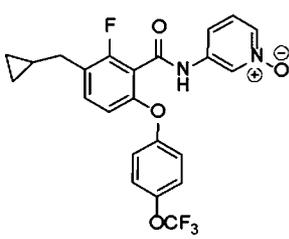
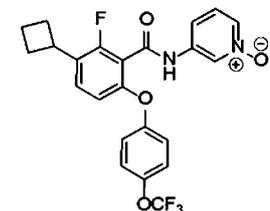
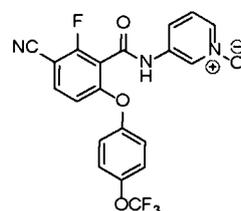
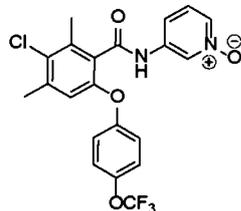
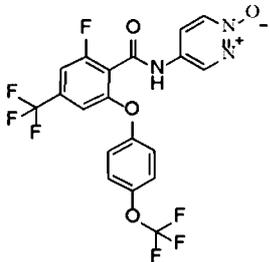
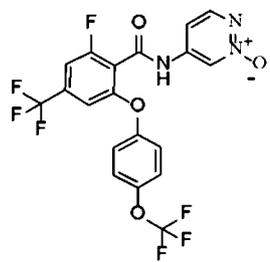
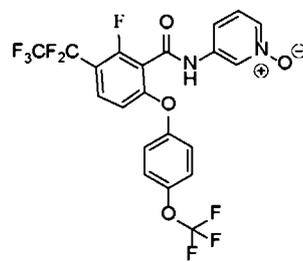
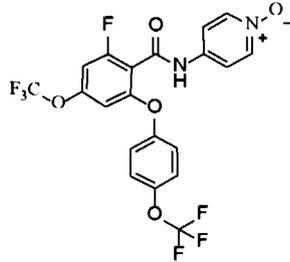
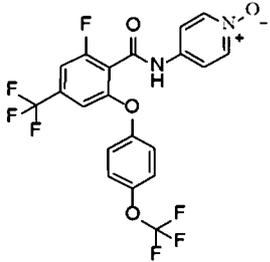
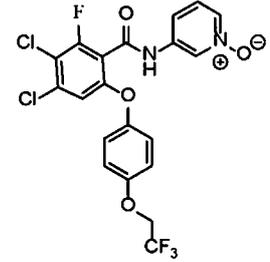
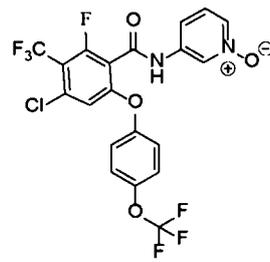
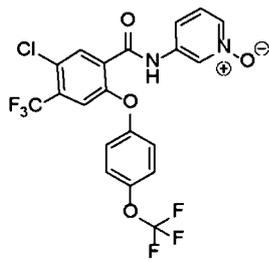
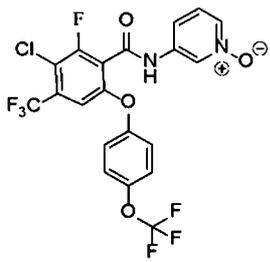
[0050] Настоящее изобретение дополнительно предусматривает соединение, показанное в формуле ниже, его оптический изомер или его фармацевтически

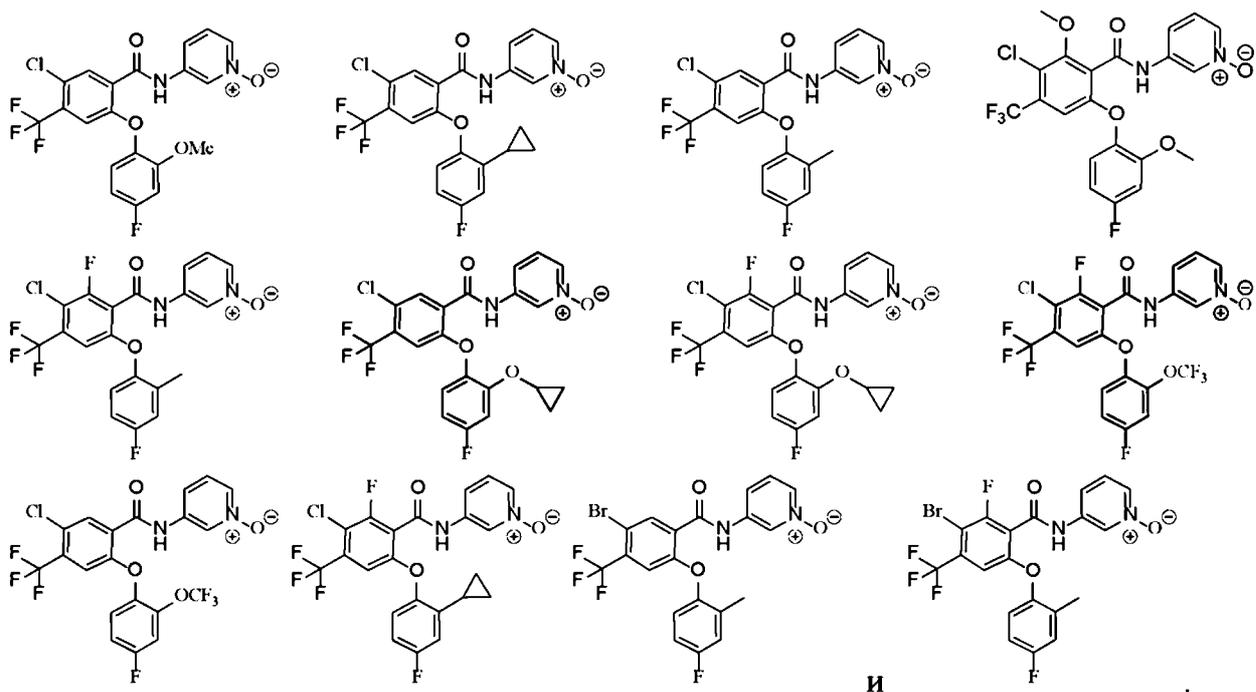
приемлемую соль, выбранные из











[0051] В другом аспекте настоящего изобретения в настоящем изобретении также раскрыта фармацевтическая композиция. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит соединение, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемую соль.

[0052] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

[0053] В другом аспекте настоящего изобретения в настоящем изобретении также раскрыто применение соединения, его оптического изомера и его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции в изготовлении лекарственного препарата для подавления потенциал-зависимого натриевого ионного канала у индивидуума.

[0054] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения потенциал-зависимый натриевый канал представляет собой Nav1.8.

[0055] В дополнительном аспекте настоящего изобретения в настоящем изобретении также раскрыто применение соединения, его оптического изомера и его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции в изготовлении лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения боли или кашля или ослабления тяжести боли или кашля у индивидуума.

[0056] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения боль

выбрана из хронической боли, боли в кишечнике, нейропатической боли, скелетно-мышечной боли, острой боли, боли при воспалении, боли при раке, первичной боли, послеоперационной боли, висцеральной боли, рассеянного склероза, синдрома Шарко, синдрома Марфана и синдрома Дауна, недержания и аритмии.

[0057] В некоторых аспектах настоящего изобретения боль в кишечнике выбрана из боли при воспалительном заболевании кишечника, боли при болезни Крона и боли при интерстициальном цистите.

[0058] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения нейропатическая боль выбрана из постгерпетической невралгии, диабетической невралгии, боли при связанной с ВИЧ сенсорной нейропатии, тригеминальной невралгии, синдрома ожога рта, боли после ампутации, фантомной боли, болезненной невромы, травматической невромы, невромы Мортон, повреждения нерва при сдавливании, стеноза позвоночного канала, запястного туннельного синдрома, боли при радикулите, невралгии седалищного нерва, отрыва нерва, отрыва плечевого сплетения, комплексного регионального болевого синдрома, невралгии, вызванной терапией лекарственными средствами, невралгии, вызванной химиотерапией рака, невралгии, вызванной антиретровирусной терапией, боли после повреждения спинного мозга, первичной нейропатии тонких волокон, первичной сенсорной нейропатии и тригеминальной автономной головной боли.

[0059] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения скелетно-мышечная боль выбрана из боли при остеоартрите, боли в спине, боли при простуде, боли при ожоге и зубной боли.

[0060] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения боль при воспалении выбрана из боли при ревматоидном артрите и вульводинии.

[0061] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения первичная боль выбрана из фибромиалгии.

[0062] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения одно или несколько других терапевтических средств вводятся одновременно, до или после введения соединения, его оптического изомера и его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

[0063] В дополнительном аспекте настоящего изобретения настоящее изобретение

также предусматривает способ лечения или облегчения боли у субъекта. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, его оптического изомера или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки боль у субъекта является такой, как определено в настоящем изобретении.

[0064] В дополнительном аспекте настоящего изобретения настоящее изобретение также предусматривает способ подавления потенциал-зависимых натриевых каналов у субъекта. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, его оптического изомера или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения потенциал-зависимый натриевый канал представляет собой Nav1.8.

Определение

[0065] Следующие термины и символы, используемые в данной заявке, имеют следующие значения, если иное не указано в контексте.

[0066] Дефис ("-"), который находится не между двумя буквами или символами, означает участок присоединения заместителя. Например, C₁₋₆алкилкарбонил относится к C₁₋₆алкилу, который прикреплен к остальной части молекулы посредством карбонила. Однако, если участок присоединения заместителя является очевидным специалистам в данной области, например заместителя, представляющего собой галоген, "-" может быть не указан.

[0067] Если валентная связь группы отмечена пунктирной линией " - - - ", например

в ", волнистая линия указывает на участок присоединения между группой и другой частью молекулы.

[0068] Используемый в данном документе термин "водород" относится к группе -H.

[0069] Используемый в данном документе термин "дейтерий" относится к группе -D.

[0070] Используемый в данном документе термин "гидроксил" относится к группе

-ОН.

[0071] Используемый в данном документе термин "галогенированный" или "галоген" относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) и йоду (I).

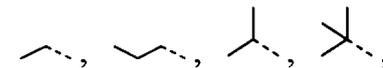
[0072] Используемый в данном документе термин "циано" относится к группе -CN.

[0073] Если не указано иное, C_{n-n+m} или C_n-C_{n+m} предусматривает любой конкретный случай от n до $n+m$ атомов углерода, например, C_{1-12} предусматривает $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}$ и C_{12} , и любой диапазон от n до $n+m$ также включен, например, C_{1-12} предусматривает $C_{1-3}, C_{1-6}, C_{1-9}, C_{3-6}, C_{3-9}, C_{3-12}, C_{6-9}, C_{6-12}$ и C_{9-12} и т. п.; сходным образом, от n -членного до $n+m$ -членного означает, что количество атомов в кольце составляет от n до $n+m$, например, 3-12-членное кольцо предусматривает 3-членное кольцо, 4-членное кольцо, 5-членное кольцо, 6-членное кольцо, 7-членное кольцо, 8-членное кольцо, 9-членное кольцо, 10-членное кольцо, 11-членное кольцо и 12-членное кольцо, и любой диапазон от n до $n+m$ также включен, например, 3-12-членное кольцо предусматривает 3-6-членное кольцо, 3-9-членное кольцо, 5-6-членное кольцо, 5-7-членное кольцо, 6-7-членное кольцо, 6-8-членное кольцо и 6-10-членное кольцо и т. п.

[0074] Если не указано иное, количество атомов в кольце обычно определяется как количество членов кольца. Например, "3-6-членное кольцо" относится к "кольцу", в котором 3-6 атомов расположены по кругу.

[0075] Если не указано иное, термин " C_{1-6} алкил" относится к линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группе, состоящей из 1-6 атомов углерода. C_{1-6} алкил предусматривает $C_{1-5}, C_{1-4}, C_{1-3}, C_{1-2}, C_{2-6}, C_{2-4}, C_6$ и C_5 алкильные группы и т. п.; он может быть одновалентным (таким как CH_3),

двухвалентным (таким как $-CH_2-$) или многовалентным (таким как ).

Примеры C_{1-6} алкила включают без ограничения CH_3 , , ,  и т. п.

[0076] Если не указано иное, термин " C_{1-3} алкил" относится к линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группе, содержащей 1-3 атома

углерода. C₁₋₃алкил предусматривает C₁₋₂ и C₂₋₃алкильные группы и т. п.; он может быть одновалентным (таким как CH₃), двухвалентным (таким как -CH₂-) или многовалентным (таким как ). Примеры C₁₋₃циклоалкила включают без

ограничения CH₃, , , , ,  и т. п.

[0077] Если не указано иное, термин "C₁₋₆алкокси" относится к таким алкильным группам, которые содержат 1-6 атомов углерода, соединенных с остальной частью молекулы посредством одного атома кислорода. C₁₋₆алкокси предусматривает C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₄, C₆, C₅, C₄ и C₃алкоксигруппы и т. п. Примеры C₁₋₆алкоксигрупп включают без ограничения метокси, этокси, пропокси (включая *n*-пропокси и изопропокси), буюкси (включая *n*-буюкси, изобуюкси, *втор*-буюкси и *трет*-буюкси), пентокси (включая *n*-пентокси, изопентокси и неопентокси), гексокси и т. п.

[0078] Если не указано иное, термин "C₁₋₃алкокси" относится к таким алкильным группам, которые содержат 1-3 атома углерода, которые соединены с оставшейся частью молекулы посредством атома кислорода. "C₁₋₃алкокси" предусматривает C₁₋₂, C₂₋₃, C₃ и C₂алкокси и т. п. Примеры C₁₋₃алкокси включают без ограничения метокси, этокси, пропокси (включая *n*-пропокси и изопропокси) и т. п.

[0079] Если не указано иное, термин "C₁₋₆алкиламино" относится к таким алкильным группам, которые содержат 1-6 атомов углерода, которые соединены с остальной частью молекулы посредством аминогруппы. C₁₋₆алкиламино предусматривает C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₄, C₆, C₅, C₄, C₃ и C₂алкиламино и т. п. Примеры C₁₋₆алкиламино включают без ограничения -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₂CH₃)(CH₂CH₃), -NHCH₂CH₂CH₃, -NHCH₂(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂CH₂CH₃ и т. п.

[0080] Если не указано иное, термин "C₁₋₃алкиламино" относится к таким алкильным группам, которые содержат 1-3 атома углерода, которые соединены с остальной частью молекулы посредством аминогруппы. "C₁₋₃алкиламино" предусматривает C₁₋₂, C₃ и C₂алкиламино и т. п. Примеры C₁₋₃алкиламино включают без ограничения -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)CH₂CH₃, -NHCH₂CH₂CH₃, -NHCH₂(CH₃)₂ и т. п.

[0081] Если не указано иное, термин "C₁₋₆алкилтио" относится к таким алкильным

группам, которые содержат 1-6 атомов углерода, соединенных с остальной частью молекулы посредством атома серы. C₁₋₆алкилтио предусматривает C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₄, C₆, C₅, C₄, C₃ и C₂алкилтио и т. п. Примеры C₁₋₆алкилтио включают без ограничения -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH₂CH₂CH₃, -SCH₂(CH₃)₂ и т. п.

[0082] Если не указано иное, термин "C₁₋₃алкилтио" относится к таким алкильным группам, которые содержат 1-3 атома углерода, соединенные с остальной частью молекулы посредством атома серы. "C₁₋₃алкилтио" предусматривает C₁₋₃, C₁₋₂ и C₃алкилтио и т. п. Примеры групп C₁₋₃алкилтио включают без ограничения -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH₂CH₂CH₃, -SCH₂(CH₃)₂ и т. п.

[0083] Если не указано иное, "C₃₋₆циклоалкил" относится к насыщенной циклической углеводородной группе, состоящей из 3-6 атомов углерода, которая является моноциклической системой и бициклической системой, C₃₋₆циклоалкил предусматривает C₃₋₅, C₄₋₅ и C₅₋₆циклоалкил и т. п.; и он может быть одновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры C₃₋₆циклоалкила включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т. п.

[0084] Если не указано иное, термин "3-6-членный гетероциклоалкил" как таковой или в комбинации с другими терминами относится к насыщенной циклической группе, состоящей из 3-6 атомов кольца, при этом 1, 2, 3 или 4 атома кольца представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N, а остальные представляют собой атомы углерода, где атом N необязательно является кватернизированным, и гетероатомы N и S могут быть необязательно окислены (т. е. NO и S(O)_p, p равняется 1 или 2). Он предусматривает моноциклические и бициклические системы, где бициклическая система предусматривает спиральные кольца, конденсированные кольца и мостиковые кольца. Кроме того, в случае "3-6-членного гетероциклоалкила" гетероатом может занимать положение соединения гетероциклоалкила с остальной частью молекулы. 3-6-членный гетероциклоалкил предусматривает 4-6-членный, 5-6-членный, 4-членный, 5-членный и 6-членный гетероциклоалкил и т. п. Примеры 3-6-членного гетероциклоалкила включают без ограничения азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, тетрагидротиенил (включая тетрагидротиофен-2-ил и тетрагидротиофен-3-ил и т. п.), тетрагидрофуранил (включая тетрагидрофуран-2-ил

и т. п.), тетрагидропиранил, пиперидинил (включая 1-пиперидинил, 2-пиперидинил и 3-пиперидинил и т. п.), пиперазинил (включая 1-пиперазинил и 2-пиперазинил и т. п.), морфолинил (включая 3-морфолинил и 4-морфолинил и т. п.), диоксанил, дитианил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, 1,2-оксазинил, 1,2-тиазинил, гексагидропиридазинил, гомопиперазинил или гомопиперидинил и т. п.

[0085] Если не указано иное, термин "3-6-членное кольцо" как таковой или в комбинации с другими терминами относится к насыщенному моноциклическому кольцу или ненасыщенному моноциклическому кольцу, состоящему из 3-6 атомов кольца соответственно, оно может содержать кольцо, состоящее только из атомов углерода, или кольцо с гетероатомами. Где 3-6 относится к количеству атомов, образующих кольцо. Примеры 3-6-членного кольца включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, циклопентанонил, циклогексанонил и т. п.

[0086] Если не указано иное, термин "5-6-членное гетероароматическое кольцо" и "5-6-членный гетероарил" можно использовать взаимозаменяемо в настоящем раскрытии, и термин "5-6-членный гетероарил" относится к моноциклическому кольцу с сопряженной системой π -электронов, состоящему из 5-6 атомов кольца, из которых 1, 2, 3 или 4 атома кольца представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N, а остальные представляют собой атомы углерода. Где атом азота необязательно является кватернизированным, и гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены (т. е. NO и S(O)_p, p равняется 1 или 2). 5-6-членный гетероарил может быть соединен с остальной частью молекулы посредством гетероатома или атома углерода. 5-6-членный гетероарил предусматривает 5-членный и 6-членный гетероарил. Примеры 5-6-членного гетероарила включают без ограничения пирролил (включая N-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил и т. п.), пиразолил (включая 2-пиразолил, 3-пиразолил и т. п.), имидазол (включая N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил и 5-имидазолил и т. п.), оксазолил (включая 2-оксазолил, 4-оксазолил и 5-оксазолил и т. п.), триазолил (1H-1,2,3-триазолил, 2H-1,2,3-триазолил, 1H-1,2,4-триазолил и 4H-1,2,4-триазолил и т. п.), тетразолил, изоксазолил (3-изоксазолил, 4-изоксазолил и 5-изоксазолил и т. п.), тиазолил (включая 2-тиазолил, 4-тиазолил и 5-тиазолил и т. п.), фуранил (включая 2-фуранил и 3-фуранил и т. п.), тиофенил (включая

2-тиофенил и 3-тиофенил и т. п.), пиридил (включая 2-пиридил, 3-пиридил и 4-пиридил и т. п.), пиразинил или пиримидинил (включая 2-пиримидинил и 4-пиримидинил и т. п.).

[0087] Соответственно, используемый в данном документе термин "гетероароматическое кольцо" относится к кольцу гетероарила, как определено выше.

[0088] Используемые в данном документе термины "арил" и "ароматический" следуют правилу Хюккеля, где количество π -электронов составляет $4n + 2$, и n равняется нулю или любому положительному целому числу до 6.

[0089] Используемый в данном документе термин "карбонил" относится к группе $\text{C}(\text{O})$ - и также может быть обозначен как -CO- .

[0090] Используемый в данном документе термин "амино" относится к группе -NH_2 .

[0091] Используемый в данном документе термин "необязательно" относится к тому, что событие, описанное позднее, может происходить или не происходить, и описание предусматривает обстоятельства, при которых событие происходит, и обстоятельства, при которых событие не происходит. Например, "необязательно замещенный алкил" относится к незамещенному алкилу и замещенному алкилу, где алкил является таким, как определено в данном документе. Специалисты в данной области должны понимать, что для любой группы, содержащей один или несколько заместителей, группа не предусматривает никакого пространственно невозможного, химически неправильного, синтетически неосуществимого и/или по существу нестабильного способа замещения.

[0092] Используемый в данном документе термин "замещенный" или "замещенный чем-либо" означает, что один или несколько атомов водорода при указанном атоме или группе замещены, например одним или несколькими заместителями, выбранными из указанной группы заместителей, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышает. Если заместитель представляет собой оксо (т. е. $=\text{O}$), то два атома водорода при одном атоме замещены атомом кислорода. Такие комбинации допускаются, только если комбинации заместителей и/или переменных приводят к получению химически правильных и стабильных соединений. Химически правильное и стабильное

соединение означает, что соединение является достаточно стабильным, чтобы отделяться из реакционной смеси, химическую структуру соединения можно определить и затем соединение можно получить в виде препарата с по меньшей мере практической пользой. Например, в отсутствие подробного перечня заместителей используемый в данном документе термин "является замещенным" или "замещенный" относится к тому, что один или несколько атомов водорода при указанном атоме или группе независимо замещены одним или несколькими, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, и заместитель независимо выбран из дейтерия (D), галогена, -OH, сульфгидрила, циано, -CD₃, алкила (предпочтительно C₁₋₆алкила), алкокси (предпочтительно C₁₋₆алкокси), галогеналкила (предпочтительно галогенированного C₁₋₆алкила), галогеналкокси (предпочтительно галогенированного C₁₋₆алкокси), -C(O)NR_aR_b, и -N(R_a)C(O)R_b, и -C(O)OC₁₋₄алкила (где каждый из R_a и R_b необязательно выбран из водорода, C₁₋₄алкила, галогенированного C₁₋₄алкила), карбоксила (-COOH), циклоалкила (предпочтительно 3-8-членного циклоалкила), гетероциклила (предпочтительно 3-8-членного гетероциклила), арила, гетероарила, арил-C₁₋₆алкил-, гетероарил-C₁₋₆алкил-, -OC₁₋₆алкилфенила, -C₁₋₆алкил-OH (предпочтительно -C₁₋₄алкил-OH), -C₁₋₆алкил-SH, -C₁₋₆алкил-O-C₁₋₂, -C₁₋₆алкил-NH₂ (предпочтительно -C₁₋₃алкил-NH₂), -N(C₁₋₆алкил)₂ (предпочтительно -N(C₁₋₃алкил)₂), -NH(C₁₋₆алкил) (предпочтительно -NH(C₁₋₃алкил)), -N(C₁₋₆алкил)(C₁₋₆алкилфенил), -NH(C₁₋₆алкилфенил), нитро, -C(O)OC₁₋₆алкила (предпочтительно -C(O)OC₁₋₃алкила), -NHC(O)(C₁₋₆алкил), -NHC(O)(фенил), -N(C₁₋₆алкил)C(O)(C₁₋₆алкил), -N(C₁₋₆алкил)C(O)(фенил), -C(O)C₁₋₆алкила, -C(O)гетероарила (предпочтительно -C(O)-5-7-членного гетероарила), -C(O)C₁₋₆алкилфенила, -C(O)C₁₋₆галогенированного алкила, -OC(O)C₁₋₆алкила (предпочтительно -OC(O)C₁₋₃алкила), алкилсульфонила (например -S(O)₂-C₁₋₆алкила), алкилсульфинила (-S(O)-C₁₋₆алкила), -S(O)₂-фенила, -S(O)₂-C₁₋₆галогенированного алкила, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(C₁₋₆алкил), -S(O)₂NH(фенил), -NHS(O)₂(C₁₋₆алкил), -NHS(O)₂(фенил) и -NHS(O)₂(C₁₋₆галогенированный алкил), где каждый из алкила, циклоалкила, фенила, арила, гетероциклила и гетероарила необязательно дополнительно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -OH, -NH₂,

циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогенированного алкил-, -OC₁₋₄алкила, -C₁₋₄алкил-ОН, -C₁₋₄алкил-О-C₁₋₄алкила, -OC₁₋₄галогенированного алкила, циано, нитро, -C(O)-ОН, -C(O)OC₁₋₆алкила, -CON(C₁₋₆алкил)₂, -CONH(C₁₋₆алкил), -CONH₂, -NHC(O)(C₁₋₆алкил), -NH(C₁₋₆алкил)C(O)(C₁₋₆алкил), -SO₂(C₁₋₆алкил), -SO₂(фенил), -SO₂(C₁₋₆галогенированный алкил), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₆алкил), -SO₂NH(фенил), -NHSO₂(C₁₋₆алкил), -NHSO₂(фенил) и -NHSO₂(C₁₋₆галогенированный алкил). Если атом или группа замещены множеством заместителей, то заместители могут быть одинаковыми или различными.

[0093] Если любая переменная (такая как R) встречается в составе или структуре соединения более одного раза, определение переменной в каждом случае является независимым. Таким образом, например, если группа замещена 0-2 R, то группа может быть необязательно замещена максимально двумя R, где определение R в каждом случае является независимым. Более того, комбинация заместителя и/или его варианта допускается только в случае, если комбинация приводит к получению стабильного соединения.

[0094] Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый" относится к нетоксичному, биологически переносимому и подходящему для индивидуума применению.

[0095] Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к нетоксичной, биологически переносимой соли присоединения кислоты или соли присоединения основания соединения, показанного в формуле (I), подходящей для введения индивидууму, включая без ограничения соль присоединения кислоты, образованную соединением, показанным в формуле (I), и неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, карбонат, бикарбонат, фосфат, сульфат, сульфит, нитрат и т. п., и соль присоединения кислоты, образованную соединением, показанным в формуле (I), и органической кислотой, такой как формиат, ацетат, малат, малеат, фумарат, тартрат, сукцинат, цитрат, лактат, метансульфонат, *n*-толуолсульфонат, 2-гидроксиэтилсульфонат, бензоат, салицилат, стеарат и другие соли, образованные алкандикарбоновой кислотой HOOC-(CH₂)_n-COOH (где *n* равняется 0-4). "Фармацевтически приемлемая соль" также предусматривает соли

присоединения основания, образованные соединением, показанным в формуле (I), с кислотной группой, и фармацевтически приемлемыми катионами, такими как натрий, калий, кальций, алюминий, литий и аммоний.

[0096] Кроме того, если соединение, описанное в данном документе, получают в форме соли присоединения кислоты, форму свободного основания можно получать посредством подщелачивания раствора соли присоединения кислоты. Наоборот, если продукт находится в форме свободного основания, соль присоединения кислоты, в частности фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты, можно получать согласно общепринятой процедуре получения солей присоединения кислоты из основных соединений посредством растворения свободного основания в подходящем растворителе и обработки раствора кислотой. Специалисты в данной области смогут определить различные способы синтеза, которые можно использовать для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты без чрезмерного экспериментирования.

[0097] Специалисты в данной области смогут понять, что некоторые соединения формулы, показанной в формуле (I), могут содержать один или несколько хиральных центров, таким образом, существуют два или более стереоизомеров. Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут существовать в форме одиночных стереоизомеров (например, энантиомеров, диастереоизомеров) и смесей в любых соотношениях, таких как рацемат, и в соответствующей ситуации могут существовать в форме их таутомера и геометрического изомера.

[0098] Используемый в данном документе термин "стереоизомер" относится к соединению с таким же химическим составом, но отличающимся по пространственному расположению атомов или групп. Стереоизомеры предусматривают энантиомеры, диастереомеры и конформационные изомеры.

[0099] Используемый в данном документе термин "энантиомер", относится к двум стереоизомерам соединения, которые являются несовместимыми зеркальными отображениями друг друга.

[0100] Используемый в данном документе термин "диастереомер" относится к стереоизомерам с двумя или более хиральными центрами, и молекулы не являются зеркальными отображениями друг друга. Диастереоизомеры характеризуются различными физическими свойствами, такими как точка плавления, точка кипения,

спектральные свойства или биологическая активность. Смеси диастереоизомеров можно разделять посредством аналитических способов с высоким разрешением, таких как электрофорез и хроматография, например HPLC.

[0101] Для определения и применения стереохимии на практике можно следовать S. P. Parker, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York, и Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Многие органические соединения существуют в оптически активной форме, это означает, что они обладают способностью вращать плоскость плоскополяризованного света. При описании оптически активных соединений префиксы D и L или R и S используются для указания на абсолютную конфигурацию молекулы относительно ее хирального центра. Префиксы d и l или (+) и (-) используются для ссылки на обозначение соединения, вращающего плоскополяризованный свет, где (-) или l означает, что соединение является левовращающим. Соединения с префиксом (+) или D являются правовращающими. Для указанной химической структуры стереоизомеры являются одинаковыми, за исключением того, что они являются зеркальными отображениями друг друга. Конкретные стереоизомеры также могут называться энантиомерами, и смеси таких изомеров обычно называются смесями энантиомеров. Смесь энантиомеров в соотношении 50:50 называется рацемической смесью или рацематом, которая может образовываться в отсутствие стереоселективности или стереоспецифичности в химических реакциях или способах. Термины "рацемическая смесь" и "рацемат" относятся к эквимольной смеси двух энантиомеров, которые не обладают оптической активностью.

[0102] Рацемические смеси можно использовать в их собственной форме или разделять на отдельные изомеры. Посредством разделения можно получать стереохимически чистые соединения или смеси, обогащенные одним или несколькими изомерами. Способы разделения изомеров широко известны (см. Allinger n. L. and Eliel E. L., "*topics in stereochemistry*", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971), включая физические способы, такие как хроматография с применением хиральных адсорбентов. Отдельные изомеры в хиральной форме можно получать из хиральных предшественников. В качестве альтернативы, отдельный изомер можно получать посредством химического разделения смеси посредством

образования диастереоизомерной соли с хиральной кислотой (например, одним энантиомером 10-камфорсульфоновой кислоты, камфорной кислоты, α -бромкамфорной кислоты, винной кислоты, диацетилвинной кислоты, яблочной кислоты, пирролидон-5-карбоновой кислоты и т. п.), постадийной кристаллизации соли, а затем высвобождения одного или двух отдельных оснований необязательно с повторением процесса с получением таким образом одного или двух изомеров, практически не содержащих другой изомер, т. е. требуемого стереоизомера с оптической чистотой, составляющей, например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5% по весу. В качестве альтернативы, как хорошо известно специалистам в данной области, рацемат может быть ковалентно присоединен к хиральному соединению (вспомогательному) с получением диастереоизомеров.

[0103] Используемый в данном документе термин "таутомер" или "таутомерная форма" относится к структурным изомерам с различными значениями энергии, которые способны превращаться друг в друга посредством преодоления низкоэнергетических барьеров. Например, протонные таутомеры (также известные как таутомеры с переносом протонов) предусматривают взаимопревращение посредством миграции протонов, такое как кето-енольная и имино-енаминовая изомеризация. Валентный таутомер предусматривает взаимопревращение посредством рекомбинации некоторых связанных электронов.

[0104] Используемый в данном документе термин "лечение" относится к введению одного или нескольких фармацевтических веществ, в частности соединений, показанных в формуле (I), и/или их фармацевтически приемлемой соли индивидууму, страдающему симптомами заболевания, для излечения, ослабления, облегчения, изменения, лечения, улучшения, устранения заболевания или влияния на заболевание или симптомы заболевания, или характеризующемуся указанными симптомами. Используемый в данном документе термин "предупреждение" относится к введению одного или нескольких фармацевтических веществ, в частности соединения, показанного в формуле (I), и/или его фармацевтически приемлемой соли, индивидууму с комплексией, склонной к заболеванию, для предупреждения заболевания, которым страдает индивидуум. В контексте термина "химическая реакция" термины "обработка", "контакт" и "реакция" относятся к

добавлению или смешиванию двух или более реагентов в подходящих условиях с получением показанного и/или требуемого продукта. Следует понимать, что реакция для получения показанного и/или требуемого продукта может не обязательно происходить непосредственно между соединениями из комбинации двух реагентов, добавленных изначально, т. е. в смеси могут образовываться одно или несколько промежуточных соединений, которые в конечном итоге приводят к образованию показанного и/или требуемого продукта.

[0105] Используемый в данном документе термин "эффективное количество" относится к количеству, которое обычно является достаточным для достижения благоприятного эффекта для индивидуума. Эффективное количество соединения по настоящему изобретению можно определять посредством обычных способов (таких как моделирование, исследование с повышением дозы или клиническое испытание) в комбинации с обычными воздействующими факторами (такими как режим введения, фармакокинетика соединения, тяжесть и течение заболевания, анамнез индивидуума, состояние здоровья индивидуума, ответ индивидуума на лечение с применением лекарственного средства и т. п.).

[0106] Используемые в данном документе технические и научные термины, которые не определены конкретно, имеют значения, обычно понимаемые специалистами в области, к которой относится настоящее изобретение.

Подробное описание вариантов осуществления

[0107] **Вариант осуществления**

[0108] Настоящее изобретение будет далее пояснено ниже посредством конкретных вариантов осуществления. Следует понимать, что эти варианты осуществления используются только для иллюстрации настоящего изобретения и не ограничивают объем настоящего изобретения. В следующем варианте осуществления, если не указаны конкретные условия, экспериментальные способы обычно осуществляют в общепринятых условиях для данного типа реакции или в условиях, рекомендованных производителем. Если не указано иное, проценты и части представляют собой весовые проценты и части по весу. Если не указано иное, соотношение жидкостей представляет собой объемное соотношение.

[0109] Экспериментальные материалы и реагенты, используемые в следующем

варианте осуществления, можно получать из коммерчески доступных источников, если не указано иное.

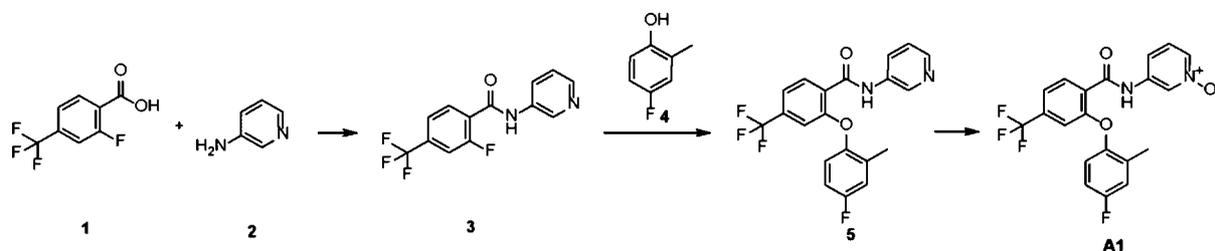
[0110] В следующем варианте осуществления спектр ^1H -ЯМР регистрировали с помощью прибора для определения ядерного магнитного резонанса AVANCE III HD при 400 МГц; спектр ^{13}C -ЯМР регистрировали с помощью прибора для определения ядерного магнитного резонанса Bruker AVANCE III HD при 400 МГц и химический сдвиг выражали в δ (ppm); масс-спектр регистрировали с помощью масс-спектрометра Agilent 1260 (ESI), или Shimadzu LCMS-2020 (ESI), или Agilent 6215 (ESI); разделение посредством препаративной HPLC с обратной фазой осуществляли с помощью УФ-управляемой системы для автоматической очистки Agilent 1290 (Xtimate[®] Prep C18 OBDTM, параметры колонки: 21,2*250 мм, 10 мкм), или УФ-управляемой системы для автоматической очистки Gilson GX281 (xBridge[®] Prep C18 OBDTM, параметры колонки: 19*250 мм, 10 мкм), или QDa-управляемой системы для автоматической очистки Waters (SunFire[®] Prep C18 OBD, параметры колонки: 29*250 мм, 10 мкм).

[0111] Где названия реагентов, представленные химическими формулами или сокращениями на английском языке, являются следующими:

[0112] водн. относится к водному раствору; Ar относится к аргону; BH_3 относится к борану; br относится к широкому пику; B_2Pin_2 относится к бис(пинаколато)дибору; $^\circ\text{C}$ относится к градусам Цельсия; CD_3OD относится к дейтерированному метанолу; CDCl_3 относится к дейтерированному хлороформу; конц. относится к концентрированному; $(\text{COCl})_2$ относится к оксалилхлориду; Cs_2CO_3 относится к карбонату цезия; CuI относится к йодиду меди; d относится к двойному пику; DCM относится к дихлорметану; диоксан или 1,4-диоксан относится к диоксану; DIPEA или DIEA относится к *N,N*-диизопропилэтиламину; DMF относится к диметилформамиду; DMSO относится к диметилсульфоксиду; EA или EtOAc относится к этилацетату; ESI относится к ионизации посредством электрораспыления; г относится к грамму; ч относится к часу; H_2O относится к воде; HATU относится к гексафторфосфату 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида; HOBT относится к 1-гидроксибензотриазолу; HPLC относится к высокоэффективной жидкостной хроматографии; K_2CO_3 относится к карбонату калия; KOAc относится

к ацетату калия; LCMS относится к жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией; LiOH относится к гидроксиду лития; m относится к множественным пикам; m/z относится к соотношению массы и заряда; MeCN, ACN или CH₃CN относится к ацетонитрилу; m-CPBA относится к m-хлорпероксибензойной кислоте; MeOH относится к метанолу; мин относится к минуте; мг относится к миллиграмму; мл относится к миллилитру; ммоль относится к миллимолю; N₂ относится к азоту; Na₂CO₃ относится к карбонату натрия; NaCl относится к хлориду натрия; NaHCO₃ относится к бикарбонату натрия; NaOH относится к гидроксиду натрия; Na₂SO₄ относится к сульфату натрия; NMP относится к N-метил-2-пирролидону; PBr₃ относится к трибромиду фосфора; Pd(dppf)Cl₂ или PdCl₂(dppf) относится к [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладию; PE относится к петролейному эфиру; к. т. или КТ относится к комнатной температуре; s относится к одиночному пику; SOCl₂ относится к дихлорсульфоксиду; t относится к тройному пику; TLC относится к тонкослойной хроматографии; THF относится к тетрагидрофурану; толуол или тол. относится к толуолу.

[0113] Синтез соединения согласно варианту осуществления A1



[0114] Стадия 1, синтез промежуточного соединения 3

[0115] Соединение 1 (2,2 г, 10,57 ммоль) добавляли в DMF (10 мл), к этой смеси добавляли NATU (5,23 г, 13,75 ммоль) при 0°C, смесь перемешивали в течение 10 мин и добавляли соединение 2 (1,09 г, 11,62 ммоль), затем медленно по каплям добавляли DIEA (1,78 г, 13,79 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, LC-MS продемонстрировала, что реакция завершилась, в реакционную смесь добавляли H₂O (20 мл), твердое вещество осаждали, затем смесь фильтровали, осадок на фильтре представлял собой целевое соединение и его высушивали с получением соединения 3, белого твердого вещества, 2,2 г, выход: 73%. LCMS: соотношение масса/заряд 285,0 (M+H)⁺.

[0116] **Стадия 2**, синтез промежуточного соединения **5**

[0117] Соединение **3** (500 мг, 1,76 ммоль) растворяли в NMP (5 мл), в смесь добавляли соединение **4** (333 мг, 2,64 ммоль) и K_2CO_3 (730 мг, 5,28 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи, LC-MS продемонстрировала, что реакция завершилась, в реакционную смесь добавляли H_2O (20 мл) и реакционную смесь экстрагировали с помощью EA (15 мл*3), органическую фазу объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью колонки с нормальной фазой (PE/EA = 0-100%) с получением соединения **5**, желтого твердого вещества, 500 мг, выход: 72,8%. LCMS: соотношение масса/заряд 391,1 (M+H)⁺.

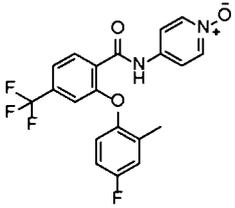
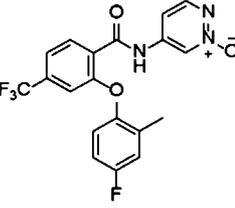
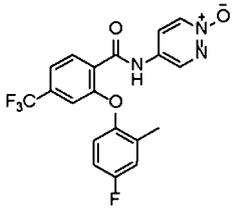
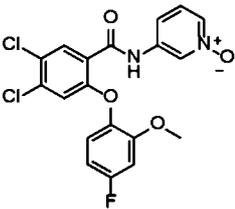
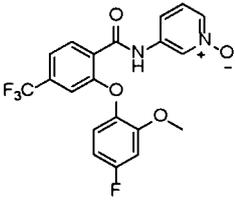
[0118] **Стадия 3**, синтез соединения согласно варианту осуществления **A1**

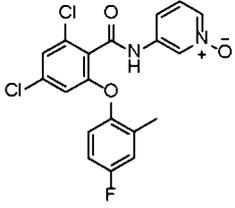
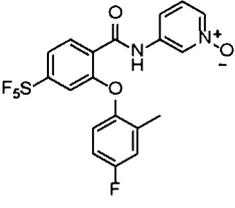
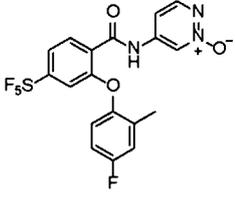
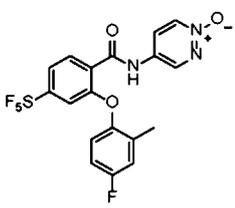
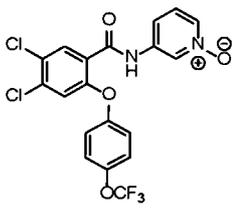
[0119] Соединение **5** (200 мг, 0,51 ммоль) растворяли в DCM (2 мл), добавляли *m*-CPBA (133 мг, 0,77 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, LC-MS продемонстрировала, что реакция завершилась. Значение pH доводили до слабоосновного посредством добавления насыщенного раствора $NaHCO_3$, смесь экстрагировали с помощью EA (20 мл*2), органическую фазу объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, получали неочищенный продукт (5-95% ацетонитрила в воде (содержащей 0,05% NH_4HCO_3)) с получением соединения **A1**. LCMS: соотношение масса/заряд 407,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,93 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,01 (ddd, *J* = 6,4, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,9, 0,8 Гц, 1H), 7,51 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,4, 6,4 Гц, 1H), 7,22 (dd, *J* = 9,2, 2,5 Гц, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 2,17 (s, 3H).

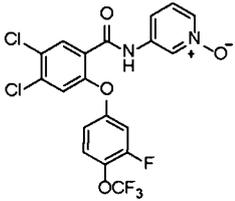
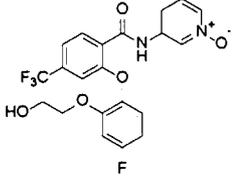
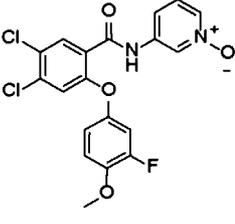
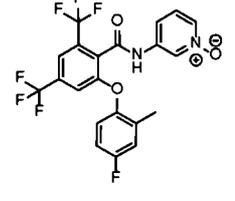
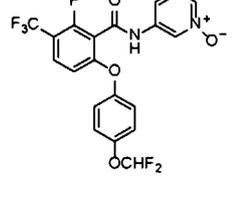
[0120] Аналогично синтезу соединения согласно варианту осуществления **A1** соединения согласно следующим вариантам осуществления **A2-A40** синтезировали, как показано в таблице 1 ниже.

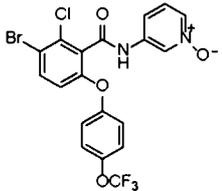
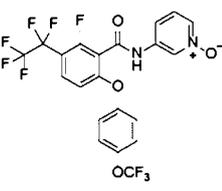
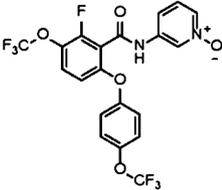
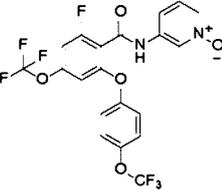
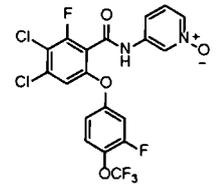
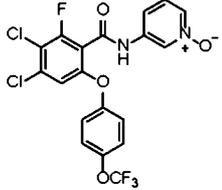
[0121] Таблица 1. Структурная формула и данные, полученные посредством анализа, для соединений согласно вариантам осуществления **A2-A40**

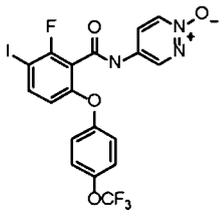
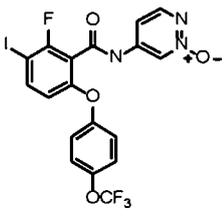
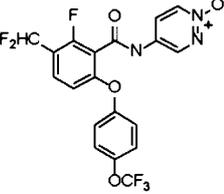
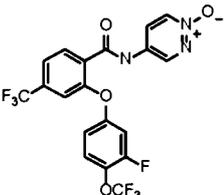
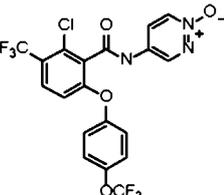
Вариант осуществления	Структурная формула	Данные, полученные посредством анализа
-----------------------	---------------------	--

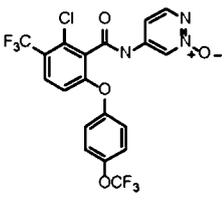
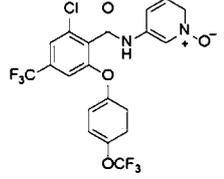
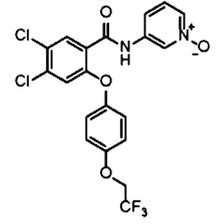
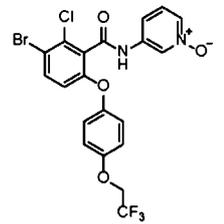
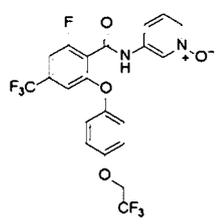
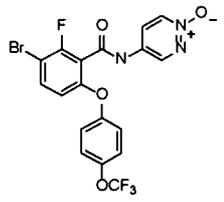
A2		<p>LCMS: масса/заряд 407,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,02 (s, 1H), 8,19 - 8,12 (m, 2H), 7,88 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 7,62 (dd, <i>J</i> = 7,9, 0,8 Гц, 1H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,3 Гц, 1H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 6,8, 3,1 Гц, 2H), 7,00 (s, 1H), 2,16 (s, 3H).</p>
A3		<p>LCMS: масса/заряд 408,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,24 (s, 1H), 8,79 - 8,78 (d, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1H), 8,28 - 8,26 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 8,13 - 8,10 (m, 1H), 7,91 - 7,89 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,64 - 7,62 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,24 - 7,21 (m, 1H), 7,11 - 7,08 (m, 2H), 7,0 (s, 1H), 2,16 (s, 3H).</p>
A4		<p>LCMS: масса/заряд 408,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,36 (s, 1H), 8,66 - 8,65 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 8,47 - 8,46 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 7,92 - 7,90 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,65 - 7,63 (m, 1H), 7,43 - 7,41 (m, 1H), 7,24 - 7,21 (m, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 2,16 (s, 3H).</p>
A5		<p>LCMS: масса/заряд 423,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,79 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,01 (dd, <i>J</i> = 6,3, 0,8 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 8,4, 6,4 Гц, 1H), 7,26 (dd, <i>J</i> = 8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i> = 10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,86 - 6,77 (m, 1H), 3,75 (s, 3H).</p>
A6		<p>LCMS: масса/заряд 423,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,86 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,04 - 7,99 (m, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 8,4, 6,4 Гц, 1H), 7,29 (dd, <i>J</i> = 8,8, 5,9 Гц, 1H), 7,15 (dd, <i>J</i> = 10,7,</p>

		2,9 Гц, 1H), 6,86 (dt, $J = 8,6$, 2,9 Гц, 2H), 3,75 (s, 3H).
A7		LCMS: масса/заряд 407,0 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,17 (s, 1H), 8,67 (t, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,07 - 7,97 (m, 1H), 7,54 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,5$, 0,9 Гц, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,12 (dd, $J = 6,7$, 3,3 Гц, 2H), 6,70 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 2,14 (s, 3H).
A8		LCMS: масса/заряд 465,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,02 (ddd, $J = 6,3$, 1,6, 0,9 Гц, 1H), 7,91 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,5$, 2,1 Гц, 1H), 7,49 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,4$, 6,4 Гц, 1H), 7,23 (dd, $J = 9,3$, 2,8 Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,14 - 7,03 (m, 2H), 2,17 (s, 3H).
A9		LCMS: масса/заряд 466,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,24 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 8,28 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 8,09 (dd, $J = 7,1$, 3,4 Гц, 1H), 7,99 - 7,76 (m, 2H), 7,24 (dd, $J = 9,3$, 2,8 Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 2,16 (s, 3H).
A10		LCMS: масса/заряд 466,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,71 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 8,45 (d, $J = 6,2$ Гц, 1H), 7,98 - 7,77 (m, 2H), 7,38 (dd, $J = 6,3$, 1,6 Гц, 1H), 7,24 (dd, $J = 9,2$, 2,8 Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,14 - 7,03 (m, 2H), 2,17 (s, 3H).
A11		LCMS: масса/заряд 459,0 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,83 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,00 - 7,98 (m, 1H), 7,47 - 7,44 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 3H), 7,21 - 7,16 (m, 2H).

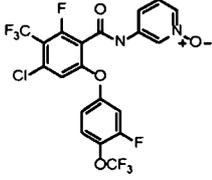
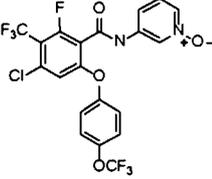
<p>A12</p>		<p>LCMS: масса/заряд 477,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,90 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 3H), 7,39 - 7,30 (m, 3H), 6,90 (s, 1H).</p>
<p>A13</p>		<p>LCMS: масса/заряд 453,10 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,78 (s, 1H), 8,72 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 8,02 (ddd, <i>J</i> = 6,4, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,63 - 7,48 (m, 2H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 7,29 (dd, <i>J</i> = 8,9, 5,8 Гц, 1H), 7,17 (dd, <i>J</i> = 10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 6,89 - 6,77 (m, 1H), 4,83 (t, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 4,00 (t, <i>J</i> = 5,1 Гц, 2H), 3,53 - 3,48 (m, 2H).</p>
<p>A14</p>		<p>LCMS: масса/заряд 422,9 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,82 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,01-7,98 (m, 2H), 7,51-7,48 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 3H), 6,96-6,93 (m, 1H), 3,83 (s, 3H).</p>
<p>A15</p>		<p>LCMS: масса/заряд 475,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,42 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,05-8,04 (t, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,28-7,12 (m, 4H), 2,15 (s, 3H).</p>
<p>A16</p>		<p>LCMS: масса/заряд 459,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,32 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,88 (t, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,44 - 7,04 (m, 6H), 6,83 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H).</p>

<p>A17</p>		<p>LCMS: масса/заряд :504,9 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,20 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7,52 - 7,29 (m, 4H), 7,27 - 7,11 (m, 2H), 6,98 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H).</p>
<p>A18</p>		<p>LCMS: масса/заряд 527,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,32 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1H), 7,84 (t, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,49 (t, <i>J</i> = 8,4 Гц, 3H), 7,43 - 7,36 (m, 3H), 6,94 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H).</p>
<p>A19</p>		<p>LCMS: масса/заряд 492,9 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,30 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 7,73 (t, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,51 - 7,35 (m, 4H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 6,94 (dd, <i>J</i> = 9,2, 1,2 Гц, 1H).</p>
<p>A20</p>		<p>LCMS: масса/заряд 492,9 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,22 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 4H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 2H), 6,92 (s, 1H).</p>
<p>A21</p>		<p>LCMS: масса/заряд 494,8 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,21 (s, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 8,03 (dt, <i>J</i> = 5,6, 1,7 Гц, 1H), 7,60 (t, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 3H), 7,06 (ddd, <i>J</i> = 9,1, 2,9, 1,6 Гц, 1H).</p>
<p>A22</p>		<p>LCMS: масса/заряд 477,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,22 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02 (dd, <i>J</i> = 6,0, 1,6 Гц, 1H), 7,40 (dt, <i>J</i> = 14,4, 7,7 Гц, 4H), 7,32 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 2H).</p>

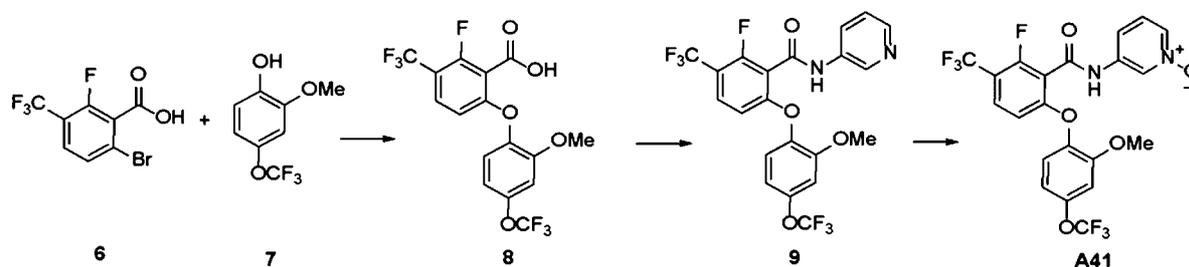
A23		<p>LCMS: масса/заряд 536,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,56 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1H), 8,02 - 7,92 (m, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 6,74 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H).</p>
A24		<p>LCMS: масса/заряд 535,8 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,45 (s, 1H), 8,71 (d, <i>J</i> = 3,3 Гц, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 7,1 Гц, 1H), 8,07 (dd, <i>J</i> = 7,1, 3,4 Гц, 1H), 8,01 - 7,91 (m, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 6,74 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H).</p>
A25		<p>LCMS: масса/заряд 460,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,72 (d, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1H), 8,27 - 8,25 (m, 1H), 8,23 - 8,20 (m, 1H), 7,62 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 2H), 7,23 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 2H), 7,13 - 7,12 (m, 0,3H), 7,11 - 7,10 (m, 0,5H), 6,92 - 6,82 (m, 1H), 6,80 - 6,78 (m, 0,2H).</p>
A26		<p>LCMS: масса/заряд 478,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,34 (s, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 7,98 - 7,95 (m, 1H), 7,81 - 7,79 (m, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 6,4, 1,6 Гц, 1H), 7,31 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,8 Гц, 1H), 6,99 - 6,96 (m, 1H).</p>
A27		<p>LCMS: масса/заряд 494,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 8,41 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 2H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 6,4, 1,6 Гц, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 7,00 (d, 8,8 Гц, 1H).</p>

A28		<p>LCMS: масса/заряд 494,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,53 (s, 1H), 8,69 (dd, <i>J</i> = 3,6, 0,8 Гц, 1H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 7,2, 0,8 Гц, 1H), 8,08 - 8,05 (m, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 2H), 7,29 - 7,25 (m, 2H), 7,99 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H).</p>
A29		<p>LC-MS: MS 493,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,32 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,05 - 8,03 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 - 7,86 (m, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 4H), 7,29 - 7,25 (m, 2H).</p>
A30		<p>LCMS: масса/заряд 473,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,93 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 8,5, 6,4 Гц, 1H), 7,20 - 7,04 (m, 5H), 4,75 (q, <i>J</i> = 8,9 Гц, 2H).</p>
A31		<p>LCMS: масса/заряд :517,9 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,18 (s, 1H), 8,67 (t, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 8,08 - 7,98 (m, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 1H), 7,12 (s, 4H), 6,78 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 4,75 (q, <i>J</i> = 8,9 Гц, 2H).</p>
A32		<p>LCMS: масса/заряд 491,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,29 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 7,85 (t, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 4H), 8,74 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,78 (q, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H).</p>
A33		<p>LCMS: масса/заряд: 488,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,71 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,46 - 8,38 (m, 1H), 7,90 - 7,77 (m, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,27 -</p>

		7,17 (m, 2H), 6,87 (dd, $J = 9,1, 0,8$ Гц, 1H).
A34		LCMS: масса/заряд: 488,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,51 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 8,25 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,07 (dd, $J = 7,1, 3,4$ Гц, 1H), 7,85 (t, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 6,88 (dd, $J = 9,0, 0,9$ Гц, 1H).
A35		LCMS: масса/заряд 460,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,27 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,44 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 3H), 7,27 - 7,06 (m, 2H).
A36		LCMS: масса/заряд 460,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,15 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 8,25 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 8,10 - 7,99 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,25 - 7,07 (m, 2H).
A37		LCMS: масса/заряд 478,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,30 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 8,43 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (t, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J = 6,3, 1,6$ Гц, 1H), 7,31 (dd, $J = 11,4, 2,9$ Гц, 1H), 6,98 (ddd, $J = 9,1, 2,9, 1,5$ Гц, 1H).
A38		LCMS: масса/заряд 478,2 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,16 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 8,25 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 8,09 - 8,03 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (t, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,30 (dd, $J = 11,4, 2,9$ Гц, 1H), 6,98 (ddd, $J = 9,1, 2,8, 1,5$ Гц, 1H).

<p>A39</p>		<p>LCMS: масса/заряд 529,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,28 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,04 (dt, <i>J</i> = 5,9, 1,5 Гц, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 11,1, 2,8 Гц, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 3H), 7,22 - 7,10 (m, 1H).</p>
<p>A40</p>		<p>LCMS: масса/заряд 511,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,33 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1H), 7,55 - 7,31 (m, 6H), 7,16 (s, 1H).</p>

[0122] Синтез соединения согласно варианту осуществления A41



[0123] Стадия 1, синтез промежуточного соединения 8

[0124] Соединение 6 (450 мг, 1,6 ммоль) добавляли в толуол (10 мл), добавляли Cs₂CO₃ (1,25 г, 3,84 ммоль) и соединение 7 (391 мг, 1,9 ммоль), смесь перемешивали при 100°C в защитной атмосфере азота в течение 1,5 ч, LC-MS продемонстрировала, что реакция с исходными материалами завершилась, смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью EA (30 мл*3), объединенную органическую фазу выпаривали до сухого состояния и очищали с помощью колонки с нормальной фазой (PE/EA = 0-100%) с получением соединения 8, белого твердого вещества, 300 мг, выход 45%, LCMS: соотношение масса/заряд 415,2 (M+H)⁺.

[0125] Стадия 2, синтез промежуточного соединения 9

[0126] Соединение 8 (200 мг, 0,48 ммоль) растворяли в DCM (8 мл), охлаждали до 0°C на ледяной бане, добавляли три капли DMF, по каплям добавляли оксалилхлорид (245 мг, 1,93 ммоль), после добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, отбирали образцы и реакцию гасили посредством добавления метанола, TLC продемонстрировала, что реакция с исходным материалом завершилась, и реакционную смесь выпаривали до сухого

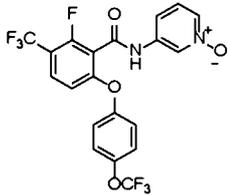
состояния. В смесь добавляли DCM (10 мл) и смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане, в смесь добавляли DIPEA (250 мг, 1,93 ммоль) и соединение 2 (68 мг, 0,72 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, реакцию гасили посредством добавления метанола (10 мл), затем смесь выпаривали до сухого состояния и очищали с помощью колонки с нормальной фазой (PE/EA = 0-100%) с получением соединения 9, белого твердого вещества, 70 мг, выход: 30%. LCMS: соотношение масса/заряд 491,0 (M+H)⁺.

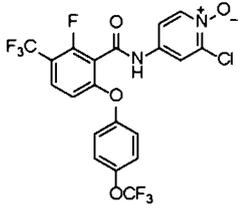
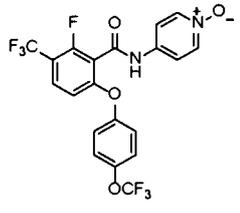
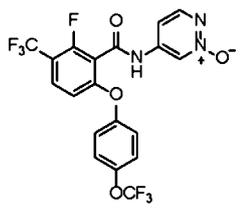
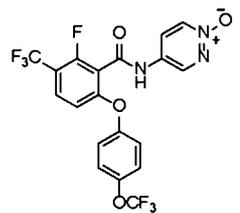
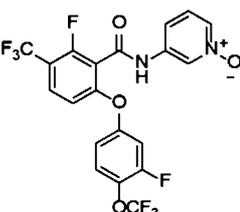
[0127] Стадия 3, синтез соединения согласно варианту осуществления A41

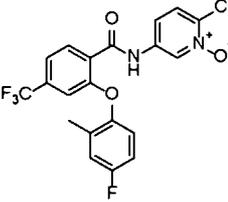
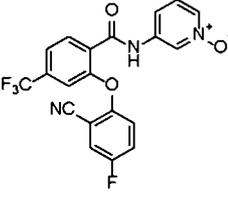
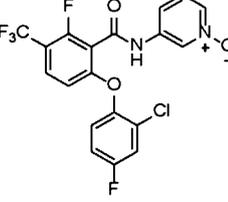
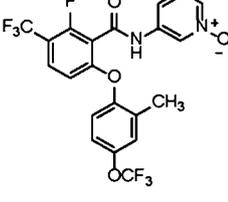
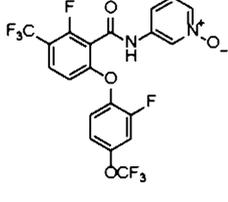
[0128] Соединение 9 (70 мг, 0,14 ммоль) растворяли в DCM (10 мл), добавляли *m*-CPBA (50 мг, 0,29 ммоль) и смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, LCMS продемонстрировала, что реакция с исходными материалами завершилась, в смесь добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (20 мл), затем смесь перемешивали в течение 30 мин, фазы разделяли, водную фазу экстрагировали с помощью DCM (20 мл*2), органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали до сухого состояния (5-95% ацетонитрила в воде (содержащей 0,05% NH₄HCO₃)) с получением соединения A41. LCMS: соотношение масса/заряд 507,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,28 (s, 1H), 8,69 - 8,68 (t, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,05 - 8,03 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,83 - 7,79 (t, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,54 - 7,52 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,27 - 7,26 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,06 - 7,04 (m, 1H), 6,69 - 6,67 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H).

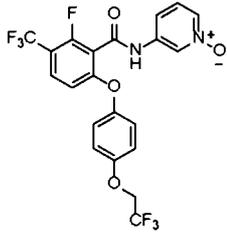
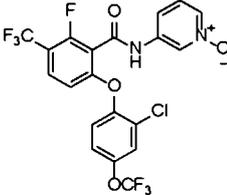
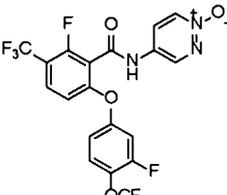
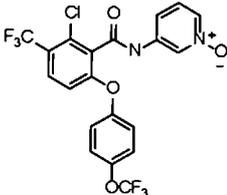
[0129] Аналогично синтезу соединения согласно вариантам осуществления A1 и A41 соединения согласно следующим вариантам осуществления A42-A114 синтезировали, как показано в таблице 2 ниже.

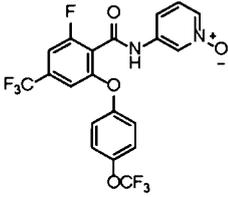
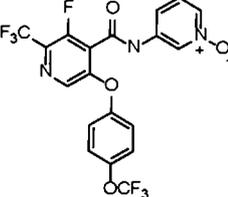
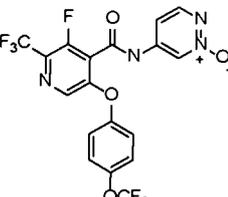
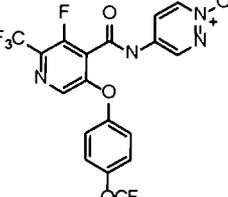
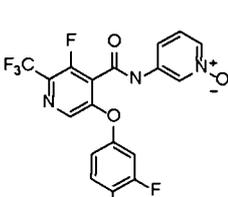
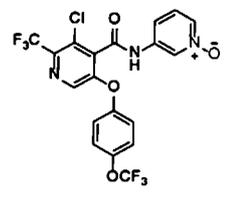
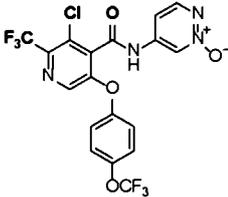
[0130] Таблица 2. Структурная формула и данные, полученные посредством анализа, для соединений согласно вариантам осуществления A42-A114

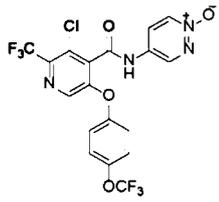
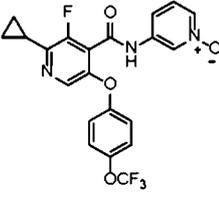
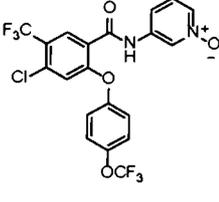
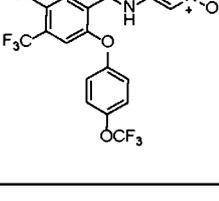
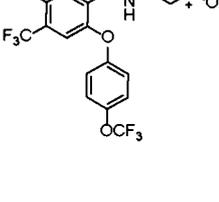
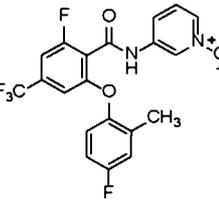
Вариант осуществления	Структурная формула	Данные, полученные посредством анализа
A42		LCMS: масса/заряд 477,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,32 (s, 1H), 8,66 (t, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 8,08 - 8,00 (m, 1H), 7,89 (t, <i>J</i> = 8,7

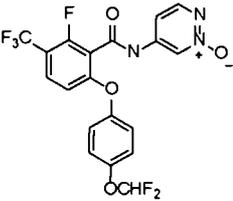
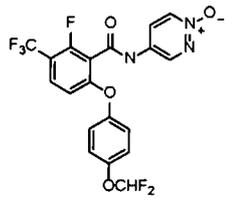
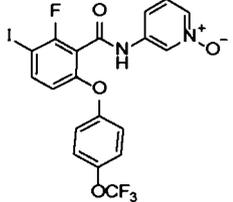
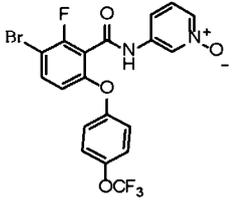
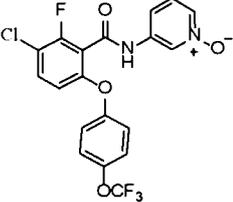
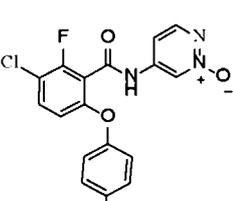
		Гц, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 3H), 7,40 (dd, $J = 8,4, 6,3$ Гц, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 6,91 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H).
A43		LCMS: масса/заряд 511,0 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,55 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 7,91 (t, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,63 - 7,42 (m, 3H), 7,35 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 6,93 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H).
A44		LCMS: масса/заряд 477,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,41 (s, 1H), 8,20 - 8,12 (m, 2H), 7,89 (t, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 6,91 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H).
A45		LCMS: масса/заряд 478,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,61 (s, 1H), 8,81 - 8,69 (m, 1H), 8,28 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 8,12 (dd, $J = 7,1, 3,4$ Гц, 1H), 7,91 (t, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H).
A46		LCMS: масса/заряд 478,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,73 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 8,49 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 7,92 (t, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 3H), 6,93 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H).
A47		LCMS: масса/заряд 495,0 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,30 (s, 1H), 8,65 (t, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,05 (dd, $J = 6,3, 1,6$ Гц, 1H), 7,93 (t, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,69 (t, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,55 - 7,37 (m, 3H), 7,16 (ddd, $J = 9,1, 2,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H).

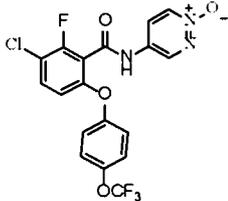
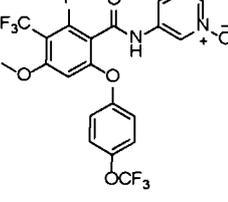
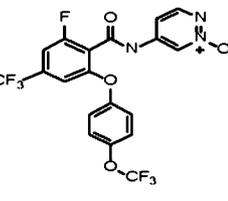
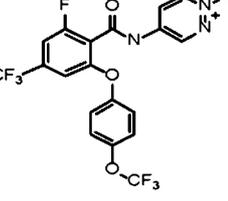
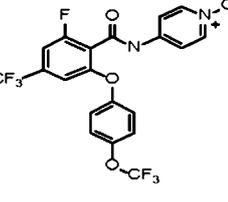
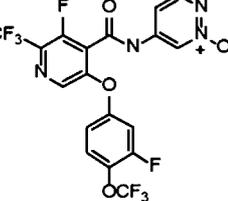
A48		<p>LCMS: масса/заряд 441,10 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,85 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,56 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,2 Гц, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,09 - 6,98 (m, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 2,09 (s, 3H).</p>
A49		<p>LCMS: масса/заряд 418,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CH₃OH-<i>d</i>₆) δ 8,36 (s, 1H), 8,24 - 8,02 (m, 1H), 7,74 - 7,50 (m, 3H), 7,42 - 7,35 (m, 3H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H).</p>
A50		<p>LCMS: масса/заряд 445,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,33 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 7,87 (t, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,73 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,8 Гц, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 6,74 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H).</p>
A51		<p>LCMS: масса/заряд 491,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,34 (s, 1H), 8,68 (t, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 1H), 7,86 (t, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 2H), 7,36 - 7,24 (m, 2H), 6,74 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 2,18 (s, 3H).</p>
A52		<p>LCMS: масса/заряд 495,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,37 (s, 1H), 8,67 (t, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 1H), 7,90 (t, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,73 (dd, <i>J</i> = 10,8, 2,5 Гц, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 18,5, 9,4 Гц, 2H), 7,46 - 7,33 (m, 2H), 6,97 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H).</p>

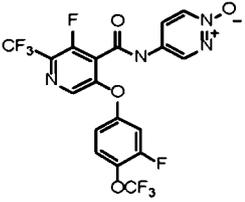
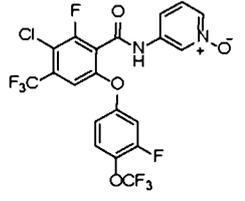
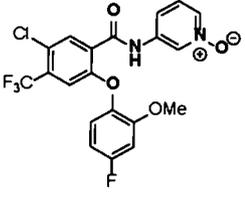
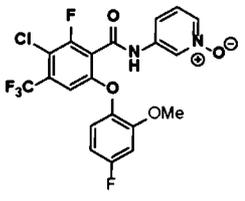
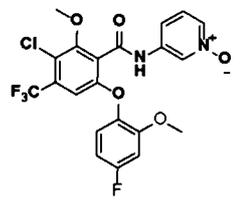
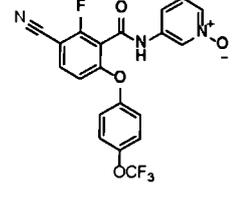
A53		<p>LCMS: масса/заряд 491,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,29 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 1H), 7,85 (t, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 8,5, 6,4 Гц, 1H), 7,28 - 7,12 (m, 4H), 6,74 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 4,78 (q, <i>J</i> = 8,9 Гц, 2H).</p>
A54		<p>LCMS: масса/заряд 511,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,34 (s, 1H), 8,67 (t, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 7,90 (t, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,57 - 7,38 (m, 4H), 6,88 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H).</p>
A55		<p>LC-MS: масса/заряд 496,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,58 (s, 1H), 8,73 (d, <i>J</i> = 3,4 Гц, 1H), 8,28 (dd, <i>J</i> = 7,1, 0,6 Гц, 1H), 8,10 (dd, <i>J</i> = 7,1, 3,4 Гц, 1H), 7,94 (t, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,69 (t, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 11,1, 2,9 Гц, 1H), 7,16 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 2,8, 1,5 Гц, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H).</p>
A56		<p>LCMS: масса/заряд 496,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,54 (s, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1H), 7,95 (t, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,69 (t, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 11,1, 2,8 Гц, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 6,3, 1,6 Гц, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H).</p>
A57		<p>LC-MS: масса/заряд 493,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,34 (s, 1H), 8,69 (t, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,62 - 7,22 (m, 6H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H).</p>

A58		<p>LCMS: масса/заряд 477,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,38 (s, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 8,03 (dd, <i>J</i> = 6,3, 1,6 Гц, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,50 - 7,34 (m, 4H), 7,31 - 7,10 (m, 3H).</p>
A59		<p>LCMS: масса/заряд 478,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 1H), 7,41 (ddd, <i>J</i> = 13,6, 12,4, 5,7 Гц, 7H).</p>
A60		<p>LCMS: масса/заряд 479,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,78 (s, 1H), 8,68 (d, <i>J</i> = 3,3 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 7,1 Гц, 1H), 8,06 (dd, <i>J</i> = 7,1, 3,4 Гц, 1H), 7,56 - 7,16 (m, 4H).</p>
A61		<p>LCMS: масса/заряд 479,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,86 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 7,48-7,34 (m, 5H).</p>
A62		<p>LCMS: масса/заряд 496,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,59 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 8,06 (d, <i>J</i> = 5,8 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 11,2, 2,8 Гц, 1H), 7,49 - 7,32 (m, 2H), 7,23 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H).</p>
A63		<p>LCMS: масса/заряд 494,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,43 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,06 (dt, <i>J</i> = 5,2, 1,6 Гц, 1H), 7,52 - 7,32 (m, 6H).</p>
A64		<p>LCMS: масса/заряд 494,9 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,89 (s, 1H), 8,69 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 8,08 (dd, <i>J</i> = 7,2, 3,6 Гц, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц,</p>

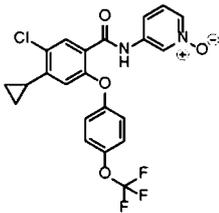
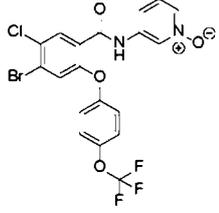
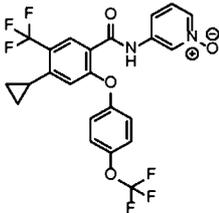
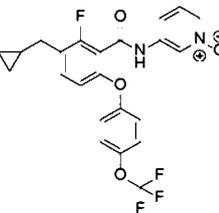
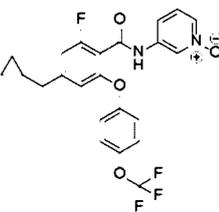
		2H), 7,40 - 7,33 (m, 2H).
A65		LCMS: масса/заряд 495,0 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,03 (s, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> = 12,8 Гц, 2H), 8,43 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,41 - 7,28 (m, 3H).
A66		LCMS: масса/заряд 450,0 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,24 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 5,8 Гц, 1H), 7,47 - 7,18 (m, 4H), 7,07 - 6,92 (m, 2H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 1H), 0,99 - 0,70 (m, 3H).
A67		LCMS: масса/заряд 493,0 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,90 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 3H), 7,41 - 7,30 (m, 4H).
A68		LCMS: масса/заряд 510,8 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,35 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 5H), 7,29 - 7,24 (m, 2H).
A69		LCMS: масса/заряд 493,0 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,99 (s, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,01 (dt, <i>J</i> = 6,3, 1,3 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 4H), 7,24 - 7,14 (m, 2H).
A70		LC-MS: масса/заряд 425,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,30 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 8,4, 6,4 Гц, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,20 - 7,07 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 2,15 (s, 3H).

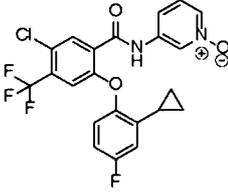
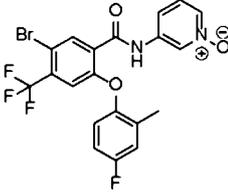
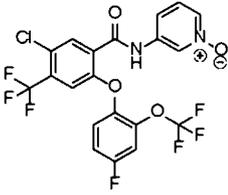
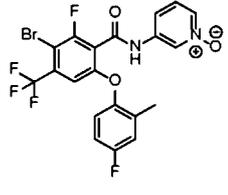
A71		<p>LCMS: масса/заряд 460,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,66 (s, 1H), 8,76 (d, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 7,1 Гц, 1H), 8,13 (dd, <i>J</i> = 7,1, 3,4 Гц, 1H), 7,88 (t, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,52 - 6,97 (m, 5H), 6,83 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H).</p>
A72		<p>LCMS: масса/заряд 460,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,78 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1H), 7,89 (t, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,49 - 7,00 (m, 6H), 6,81 (t, <i>J</i> = 13,7 Гц, 1H).</p>
A73		<p>LCMS: масса/заряд: 535,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,16 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,41 (td, <i>J</i> = 15,7, 8,9 Гц, 4H), 7,22 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 2H), 6,73 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H).</p>
A74		<p>LCMS: масса/заряд: 488,9 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,24 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 1H), 7,84 (t, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,52 - 7,33 (m, 4H), 7,29 - 7,17 (m, 2H), 6,87 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H).</p>
A75		<p>LCMS: масса/заряд 443,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 7,67 (t, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 4H), 7,15 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 2H), 6,86 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H).</p>
A76		<p>LCMS: масса/заряд 444,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,13 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 8,02 - 7,99 (m, 1H), 7,69 (t, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 6,87 (dd, <i>J</i> = 9,2, 1,2 Гц, 1H).</p>

A77		<p>LCMS: масса/заряд 444,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,56 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 7,70 (t, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,37 - 7,34 (m, 2H), 7,29 (dd, <i>J</i> = 6,4, 1,2 Гц, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 2H), 6,87 (dd, <i>J</i> = 9,2, 1,2 Гц, 1H).</p>
A78		<p>LCMS: масса/заряд: 507,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,12 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,05 - 7,97 (m, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 4H), 7,33 - 7,23 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 3,32 (s, 3H).</p>
A79		<p>LCMS: масса/заряд 478,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,55 (s, 1H), 8,71 (dd, <i>J</i> = 3,4, 0,8 Гц, 1H), 8,27 (dd, <i>J</i> = 7,1, 0,7 Гц, 1H), 8,07 (dd, <i>J</i> = 7,1, 3,4 Гц, 1H), 7,81 (dd, <i>J</i> = 8,9, 1,4 Гц, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 7,35 - 7,19 (m, 3H).</p>
A80		<p>LCMS: масса/заряд 478,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1H), 7,82 (dd, <i>J</i> = 9,0, 1,4 Гц, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 6,3, 1,7 Гц, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 3H).</p>
A81		<p>LCMS: масса/заряд 476,8 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,36 (s, 1H), 8,22 - 8,07 (m, 2H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 7,34 - 7,19 (m, 3H).</p>
A82		<p>LCMS: масса/заряд 497,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,74 (s, 1H), 8,69 (dd, <i>J</i> = 3,5, 0,8 Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,28 (dd, <i>J</i> = 7,1, 0,8 Гц, 1H), 8,06 (dd, <i>J</i> = 7,1, 3,4 Гц, 1H), 7,67 (td, <i>J</i> = 9,0, 1,2 Гц, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 11,1, 2,9 Гц, 1H), 7,22 (ddd, <i>J</i> = 9,1, 2,9, 1,6 Гц, 1H).</p>

A83		<p>LCMS: масса/заряд 497,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,88 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,53 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,49 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 7,67 (td, J = 9,0, 1,3 Гц, 1H), 7,58 (dd, J = 11,1, 2,9 Гц, 1H), 7,34 (dd, J = 6,2, 1,7 Гц, 1H), 7,22 (ddd, J = 9,1, 3,0, 1,6 Гц, 1H).</p>
A84		<p>LCMS: масса/заряд 528,9 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,26 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,45 - 7,26 (m, 2H), 7,07 (m, 1H).</p>
A85		<p>LCMS: масса/заряд 456,9 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 8,4, 6,4 Гц, 1H), 7,28 (dd, J = 8,9, 5,8 Гц, 1H), 7,15 (dd, J = 10,6, 2,9 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,85 (td, J = 8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H).</p>
A86		<p>LCMS: масса/заряд 475,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,28 (s, 1H), 8,64-8,63 (m, 1H), 8,04 - 8,03 (m, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 1H), 7,42 - 7,39 (m, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 1H), 6,86- 6,81 (m, 2H), 3,74 (s, 3H).</p>
A87		<p>LCMS: масса/заряд 487,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,13 (s, 1H), 8,70-8,69 (m, 1H), 8,05 - 8,03 (m, 1H), 7,52 - 7,50 (m, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 7,26- 7,22 (m, 1H), 7,17 - 7,14 (m, 1H), 6,88- 6,83 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,77 (s, 3H).</p>
A88		<p>LCMS: масса/заряд 434,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,31 (s, 1H), 8,66 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 8,11 - 7,96 (m, 2H), 7,53 - 7,45 (m, 3H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 6,93</p>

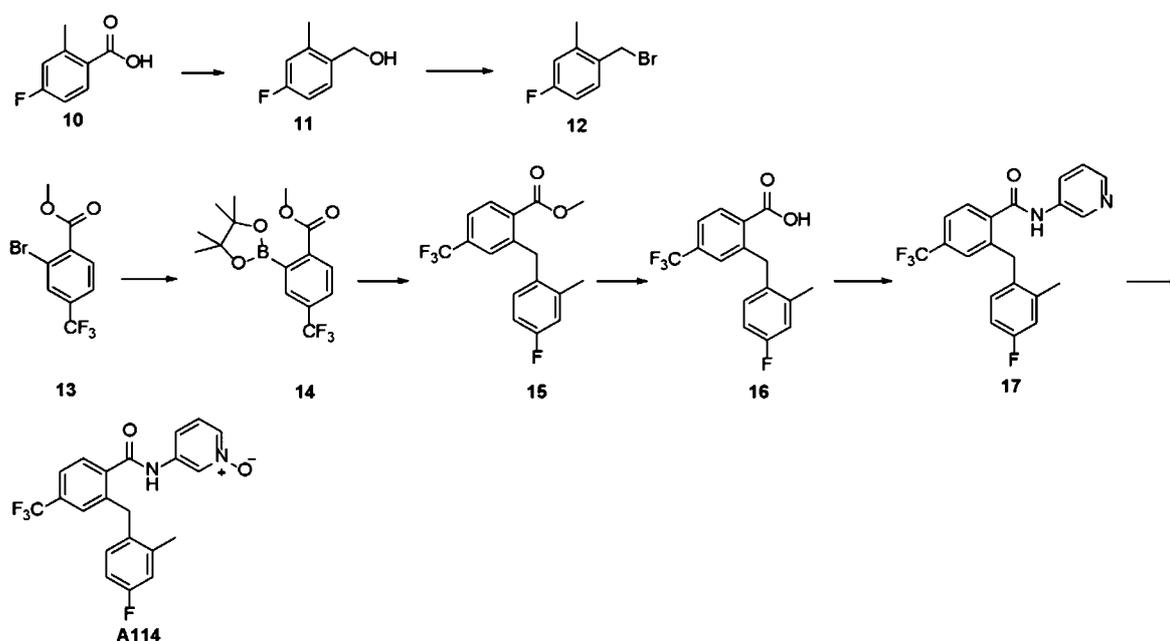
		(dd, J = 8,9, 0,8 Гц, 1H).
A89		LCMS: масса/заряд 522,9 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 7,99 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 7,48 - 7,32 (m, 4H), 7,32 - 7,12 (m, 4H), 3,94 (s, 3H).
A90		LCMS: масса/заряд 473,0 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,79 (s, 1H), 8,66 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,53 - 7,33 (m, 4H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 2,44 (s, 3H).
A91		LCMS: масса/заряд 508,8 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,90 (s, 1H), 8,60 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (ddd, J = 6,3, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 5H), 7,22 - 7,16 (m, 2H).
A92		LCMS: масса/заряд 438,8 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,72 (s, 1H), 8,62 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 7,98 (ddd, J = 6,4, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,48 (dt, J = 8,7, 1,1 Гц, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 3H), 7,18 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).
A93		LCMS: масса/заряд 439,0 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,97 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,02-8,00 (d, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,41-7,39 (m, 3H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 2H), 6,93-6,92 (s, 1H), 2,34 (s, 1H).
A94		LCMS: масса/заряд 430,0 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,82 (s, 1H), 8,66 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,04 - 7,96 (m, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 3H), 7,38 (dd, J = 8,5, 6,4 Гц, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 2,48 (s, 3H).

A95		<p>LCMS: масса/заряд 465,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,69 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35-7,31(m, 3H), 7,02 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 2,21-2,18 (m, 1H), 1,08 - 1,03 (m, 2H), 0,72-0,71(m, 2H).</p>
A96		<p>LCMS: масса/заряд 504,9 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,84 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,05 - 7,89 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,47-7,44(m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 3H), 7,17 (m, 2H).</p>
A97		<p>LCMS: масса/заряд 499,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,74 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 7,45 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 3H), 7,20 - 7,05 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,74 (m, 2H).</p>
A98		<p>LCMS: масса/заряд 463,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,95 (t, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 2,60 (d, 2H), 1,10 - 0,94 (m, 1H), 0,59 - 0,47 (m, 2H), 0,26-0,22 (m, 2H).</p>
A99		<p>LCMS: масса/заряд 463,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 3H), 7,24 - 7,11 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 2,54-2,50(m, 2H), 1,02 - 0,89 (m, 1H), 0,51 - 0,41 (m, 2H), 0,26 - 0,14 (m, 2H).</p>

A106		<p>LCMS: масса/заряд 466,9 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,00 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 8,4, 6,4 Гц, 1H), 7,15 (dd, J = 8,9, 5,1 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 10,0, 3,0 Гц, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 0,89 - 0,79 (m, 2H), 0,73 - 0,63 (m, 2H).</p>
A107		<p>LCMS: масса/заряд 487,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,99 (s, 1H), 8,65 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02 (ddd, J = 6,3, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 3H), 2,17 (s, 3H).</p>
A108		<p>LCMS: масса/заряд 483,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,92 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,03 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 7,52 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 8,4, 6,3 Гц, 1H), 7,29 (ddd, J = 14,6, 9,6, 4,4 Гц, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,88 (td, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 4,00 - 3,87 (m, 1H), 0,75 (q, J = 5,8 Гц, 2H), 0,50 - 0,29 (m, 2H).</p>
A109		<p>LCMS: масса/заряд 510,8 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 3H), 7,35 (d, J = 5,8 Гц, 2H).</p>
A110		<p>LCMS: масса/заряд 502,8 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,33 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,11 - 7,00 (m, 1H), 7,00 - 6,85 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 2,17 (d, J = 2,4 Гц,</p>

		3H).
A111		LCMS: масса/заряд 485,0 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,37 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,06 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (td, J = 8,4, 3,0 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,89 (dd, J = 10,0, 3,0 Гц, 1H), 1,97- 1,90 (m, 1H), 0,89 - 0,82 (m, 2H), 0,72 - 0,66 (m, 2H).
A112		LCMS: масса/заряд 500,9 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11,36 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,00 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H), 6,86 - 6,79 (m, 2H), 3,92-3,87 (m, 1H), 0,77 - 0,65 (m, 2H), 0,47 - 0,37 (m, 2H).
A113		LCMS: масса/заряд 528,9 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11,35 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,99 (dt, J = 5,4, 1,7 Гц, 1H), 7,56 (dd, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,42 - 7,29 (m, 4H), 7,25 (s, 1H).

[0131] Синтез соединения согласно варианту осуществления A114



[0132] Стадия 1, синтез промежуточного соединения 11

[0133] Соединение 10 (5 г, 32,4 ммоль) добавляли в безводный THF (20 мл) в защитной атмосфере азота, на бане с ледяной водой по каплям добавляли 1М

комплекс тетрагидрофурана и борана (65 мл) и реакцию проводили в течение 3 ч, TLC продемонстрировала, что реакция завершилась, реакцию гасили посредством добавления метанола (5 мл), реакционную смесь концентрировали, добавляли EA (100 мл), смесь промывали водой (50 мл) и затем промывали насыщенным раствором NaCl (50 мл), затем высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением соединения 11, 4,46 г, белого твердого вещества, выход 98%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,40 - 7,29 (m, 1H), 7,03 - 6,90 (m, 2H), 5,10 (t, *J* = 5,4 Гц, 1H), 4,45 (d, *J* = 5,4 Гц, 2H), 2,25 (s, 3H).

[0134] Стадия 2, синтез промежуточного соединения 12

[0135] Соединение 11 (4,4 г, 31,4 ммоль) добавляли в дихлорметан (40 мл) в защитной атмосфере азота, на бане с ледяной водой по каплям добавляли PBr₃ (3,6 мл) и реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. TLC продемонстрировала, что реакция завершилась, реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью DCM (50 мл × 2), органическую фазу объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, затем очищали с помощью колонки с нормальной фазой (PE/EA = 0-100%) с получением соединения 12, бесцветной жидкости, 5,6 г, выход: 88%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,51 - 7,40 (m, 1H), 7,15 - 6,95 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 2,36 (s, 3H).

[0136] Стадия 3, синтез промежуточного соединения 14

[0137] Соединение 13 (2 г, 7,09 ммоль), бис(пинаколато)дибор (1,98 г, 7,80 ммоль), KOAc (2,09 г, 21,3 ммоль) и Pd(dppf)(Cl)₂ (0,26 г, 0,35 ммоль) добавляли в трехгорлую колбу объемом 50 мл, затем 3 раза продували азотом, в качестве растворителя добавляли 1,4-диоксан (20 мл), реакцию проводили на масляной бане при 85°C в течение 4 ч, LC-MS продемонстрировала, что реакция завершилась, реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EA (50 мл × 2), органическую фазу объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и очищали с помощью колонки с нормальной фазой (PE/EA = 0-100%) с получением соединения 14, 1,8 г, выход: 77%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,03 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,43 (s, 12H).

[0138] Стадия 4, синтез промежуточного соединения 15

[0139] Соединение 14 (359 мг, 1,1 ммоль), соединение 12 (200 мг, 1 ммоль), K₂CO₃ (273 мг, 1,98 ммоль) и Pd(dppf)(Cl)₂ (36 мг, 0,05 ммоль) добавляли в трехгорлую

колбу объемом 25 мл, затем 3 раза продували азотом, добавляли смешанный растворитель из 1,4-диоксана (10 мл) и воды (3 мл), реакцию проводили на масляной бане при 100°C в течение 2 ч, LC-MS продемонстрировала, что реакция завершилась, реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EA (20 мл × 2), органическую фазу объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и очищали с помощью колонки с нормальной фазой (PE/EA = 0-100%) с получением соединения 15, бесцветного масла, 200 мг, выход: 62%. LC-MS: соотношение масса/заряд 327 (M+H)⁺.

[0140] Стадия 5, синтез промежуточного соединения 16

[0141] Соединение 15 (160 мг, 0,49 ммоль) добавляли в смешанный растворитель из тетрагидрофурана (6 мл) и метанола (3 мл) и на бане с ледяной водой добавляли моногидрат гидроксида лития (82 мг, 1,96 ммоль), затем в смесь добавляли воду (2 мл). Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч, TLC продемонстрировала, что реакция в реакционной смеси завершилась, затем реакционную смесь выливали в ледяную воду, значение pH доводили до 3-4 разбавленной хлористоводородной кислотой и затем смесь экстрагировали с помощью EA (10 мл×2), органическую фазу объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением соединения 16, белого твердого вещества, выход 98%. LCMS: соотношение масса/заряд 311 (M-H)⁻.

[0142] Стадия 6, синтез промежуточного соединения 17

[0143] Соединение 16 (150 мг, 0,48 ммоль) добавляли в DCM (5 мл), на бане с ледяной водой по каплям добавляли 0,2 мл оксалилхлорида и 2 капли DMF использовали для катализа, реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч, TLC продемонстрировала, что реакция завершилась, и реакционную смесь непосредственно концентрировали до сухого состояния с получением 160 мг продукта. Продукт добавляли в дихлорметан (20 мл), на бане с ледяной водой по каплям добавляли DIPEA (0,24 мл, 1,45 ммоль), затем медленно по каплям добавляли соединение 2 (160 мг, 0,48 ммоль) и реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч, LC-MS продемонстрировала, что реакция завершилась, реакционную смесь выливали в ледяную воду, экстрагировали с помощью DCM (20 мл×2), органическую фазу объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄,

концентрировали и очищали с помощью колонки с нормальной фазой (PE/EA= 0-100%) с получением соединения 17, белого твердого вещества, 63 мг, выход: 33%. LCMS: соотношение масса/заряд 389 (M+H)⁺.

[0144] **Стадия 7, синтез соединения согласно варианту осуществления A114**

[0145] Соединение 17 (63 мг, 0,16 ммоль) добавляли в DCM (5 мл), при 0°C добавляли *m*-CPBA (56 мг, 0,32 ммоль) и реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч, LC-MS продемонстрировала, что реакция завершилась, реакционную смесь выливали в ледяную воду, значение pH доводили насыщенным раствором NaHCO₃ до слабоосновного, затем смесь экстрагировали с помощью DCM (20 мл×2), органическую фазу объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта и неочищенный продукт обрабатывали с получением (5-95% ацетонитрила в воде (содержащей 0,05% NH₄HCO₃)) продукта A114. LCMS: соотношение масса/заряд 405,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,83 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,06 - 7,96 (m, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,47 (d, *J* = 10,7 Гц, 2H), 7,38 (dd, *J* = 8,4, 6,3 Гц, 1H), 7,03 - 6,94 (m, 2H), 6,88 (td, *J* = 8,6, 2,7 Гц, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,16 (s, 3H).

[0146] **Вариант осуществления эффекта:**

[0147] **I. Активность соединения по настоящему изобретению в отношении блокирования натриевого ионного канала 1.8 (NaV1.8)**

[0148] 1. Способ тестирования: методику фиксации потенциала использовали для выявления влияния соединений на ток потенциал-зависимого натриевого канала (NaV) подтипа 1.1-1.8

[0149] 2. Получение и анализ дозируемых составов

[0150] 2.1 Способ получения исходного раствора дозируемого состава

[0151] **Контроль:** соответствующий объем DMSO взвешивали в качестве исходного раствора.

[0152] **Тестируемое соединение:** соединение соответствующей массы (фактическое количество = теоретическая концентрация * объем x молекулярная масса/чистота) взвешивали, требуемый объем DMSO рассчитывали согласно формуле и затем получали конечную требуемую массу DMSO. Затем порошок растворяли с помощью взвешенного DMSO. Фактическую концентрацию исходного раствора рассчитывали согласно конечному применению DMSO, как

правило, фактическая концентрация исходного раствора немного отличалась от теоретической концентрации.

[0153] 2.2 Способ получения и концентрация рабочего раствора для дозируемых составов

[0154] Перед тестом в отношении тока канала NaV исходные растворы контрольного и тестируемого соединений разбавляли в 10 мл внеклеточной жидкости в качестве рабочего раствора и обрабатывали ультразвуком в течение 20 мин.

[0155] 3. Экспериментальная система

[0156] 3.1. Культура клеток

[0157] 1) Конкретная информация о линии клеток CHO, стабильно экспрессирующих канал Nav1.8, была следующей: SCN10A: NM_006514

[0158] 2) Клетки культивировали в среде Хэма F-12, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки крови и 10 мкг/мл бластицидина, 200 мкг/мл гигромицина В и 100 мкг/мл зеоцина, температура для культивирования составляла 37°C, и концентрация CO₂ составляла 5%.

[0159] 3) Высев клеток: старую среду удаляли и клетки промывали с помощью PBS один раз, затем к ним добавляли 1 мл 0,25% раствора трипсин-EDTA, затем инкубировали при 37°C в течение 1,5 мин. Клетки отделяли от дна чашки Петри, добавляли 5 мл полной среды, предварительно нагретой до 37°C. Суспензию клеток осторожно продували пипеткой для разделения агрегированных клеток. Суспензию клеток переносили в стерильную центрифужную пробирку и центрифугировали при 1000 об./мин в течение 5 мин для сбора клеток. Культуру размножали или сохраняли, клетками инокулировали чашку Петри диаметром 6 см и количество клеток, которым инокулировали каждую чашку Петри с культурой клеток, составляло $2,5 * 10^5$ клеток (конечный объем: 5 мл).

[0160] 4) Для сохранения электрофизиологической активности клеток плотность клеток не должна превышать 80%.

[0161] 5) При выявлении посредством фиксации потенциала перед экспериментом клетки разделяли с помощью 0,25% раствора трипсин-EDTA, клетками инокулировали 24-луночной планшет с плотностью $8 * 10^3$ клеток на лунку (конечный объем: 500 мкл), в лунки добавляли тетрациклин и экспериментальный

тест проводили на следующий день.

[0162] 3.2. Электрофизиологический раствор

[0163] 1) Внеклеточная жидкость: 140 мМ NaCl, 3,5 мМ KCl, 2 мМ CaCl₂, 10 мМ HEPES, 1,25 мМ NaH₂PO₄, 1 мМ MgCl₂, 10 мМ глюкозы, pH = 7,4 (NaOH).

[0164] 2) Внутриклеточная жидкость: 50 мМ CsCl, 10 мМ NaCl, 10 мМ HEPES, 20 мМ EGTA, 60 мМ CsF, pH = 7,2 (CsOH).

[0165] 4. Способ проведения теста

[0166] 4.1. Прибор показан в таблице 3 ниже

[0167] Таблица 3. Поставщик и модель прибора

Название	Поставщик	Модель
Амплификатор	НЕКА (Германия)	ЕРС10
Микроманипулятор	Sutter Instruments	MP285
Прибор для втягивания электрода	Sutter Instruments	P97
Микроскоп	Olympus (Япония)	IX71
Стеклопипетка	Sutter Instruments	BF150-86-10
Программное обеспечение для сбора и	НЕКА (Германия)	Patchmaster &

[0168] 4.2 Выявление посредством фиксации потенциала

[0169] Схема стимуляции напряжением измерения посредством фиксации потенциала всей клетки в отношении тока канала Nav была следующей: сначала мембранный потенциал клетки фиксировали при -130 мВ, а затем напряжение поэтапно доводили до -40 мВ или -20 мВ с интервалами между стадиями, составляющими 10 мВ, в течение 8 с. Напряжение фиксации поддерживали при -120 мВ и данные собирали несколько раз каждые 20 секунд. Амплитуду пика этого входящего тока измеряли для определения его напряжения полуинактивации.

[0170] Потенциал фиксации клеток устанавливали на -120 мВ. Подавление в состоянии покоя и при полуинактивации натриевого тока измеряли с применением двухимпульсного режима. Двухимпульсный режим предусматривал два тестовых деполяризующих импульса при 0 мВ (TP1 и TP2), длительность которых составляла 50 мс. Условное напряжение между двумя деполяризующими импульсами устанавливали около значения напряжения полуинактивации (длительность которого составляла 8 с). Перед подачей второго деполяризующего импульса потенциал клеточной мембраны фиксировали при -120 мВ в течение 20 мс для восстановления канала, который не был связан с соединением и находился в

неактивном состоянии. Сбор данных повторяли с интервалом 20 с и пик тока измеряли с двумя тестовыми импульсами.

[0171] Экспериментальные данные собирали с помощью амплификатора EPC-10 (НЕКА) и хранили с помощью программного обеспечения PatchMaster (НЕКА) (версия программного обеспечения: v2x73.2).

[0172] В капиллярную стеклянную пробирку (BF150-86-10, Sutter Instruments) втягивали измерительный электрод с помощью прибора для втягивания микроэлектрода (P97, Sutter Instruments). Манипулятором микроэлектрода (MP285) управляли под инвертированным микроскопом (IX71) для приведения измерительного электрода в контакт с клетками, обеспечивая всасывание с отрицательным давлением с установлением GΩ-изоляции. После установления GΩ-изоляции обеспечивали быструю компенсацию емкости и затем продолжали обеспечивать отрицательное давление для всасывания и разрушения клеточной мембраны с установлением режима измерения потенциала всей клетки. Затем обеспечивали медленную компенсацию емкости и измеряли емкость пленки и добавочное сопротивление при отсутствии компенсации утечки.

[0173] Если ток канала Nav, измеренный для целой клетки, был стабильным, вводили лекарственное средство, затем концентрацию каждого лекарственного средства использовали в течение 5 минут (или ток был стабильным), тестировали следующую концентрацию и множество значений концентрации тестировали для каждого тестируемого соединения. Покровное стекло, покрытое клетками, помещали в измеряющее отделение инвертированного микроскопа, тестируемое соединение и внешнюю жидкость без соединения пропускали через измеряющие камеры по очереди от низкой концентрации до высокой концентрации посредством гравитационной перфузии для воздействия на клетки, при измерении обмен жидкостями обеспечивали вакуумным насосом. Ток, выявленный в каждой клетке во внешней жидкости без соединения, служил в качестве собственной контрольной группы. Множество клеток выявляли независимо и многократно. Все электрофизиологические эксперименты проводили при комнатной температуре.

[0174] 4.3 Анализ данных

[0175] Во-первых, ток после воздействия каждой концентрации лекарственного средства и ток интактного контроля нормализовывали и затем рассчитывали

степень блокирования, соответствующую каждой концентрации лекарственного средства. Среднюю и стандартную ошибку рассчитывали для каждой концентрации и все вышеуказанные значения рассчитывали с помощью Microsoft Excel 2013. Кроме того, концентрацию при полумаксимальном подавлении для каждого соединения рассчитывали с помощью программного обеспечения IGOR с применением следующего уравнения: $\text{степень замедления} = 1/[1+(IC_{50}/c)^h]$.

[0176] Дозозависимый эффект нелинейно соответствовал вышеуказанному уравнению, где c относится к концентрации лекарственного средства, IC_{50} представляло собой концентрацию при полумаксимальном подавлении, и h относится к коэффициенту Хилла. Подгонку кривой и расчет IC_{50} осуществляли с помощью программного обеспечения IGOR (версия программного обеспечения: 6.0.1.0).

[0177] В данном варианте осуществления измеряли активность при полумаксимальном блокировании (IC_{50}) некоторых соединений по настоящему изобретению в отношении Nav 1.8, как показано в таблице 4, и степень блокирования некоторых соединений в отношении Nav1.8 при 100 нМ показана в таблице 5. Где:

[0178] Таблица 4. Значение активности соединений по настоящему изобретению в отношении NaV1.8 при IC_{50} (нМ)

Значение	IC_{50} NaV1.8 (нМ)	Значение	IC_{50} NaV1.8 (нМ)	Значение	IC_{50} NaV1.8 (нМ)
A5	7,4	A11	6,2	A19	10,0
A22	0,32	A27	0,64	A28	2,9
A33	4,6	A35	3,0	A37	3,2
A38	7,3	A41	1,3	A42	3,6
A46	3,1	A47	3,0	A51	2,7
A56	3,7	A57	1,8	A61	10,2
A67	6,7	A68	0,27	A69	2,0
A73	3,2	A74	3,5	A80	8,4
A85	1,7	A86	0,08	A106	3,0

[0179] Таблица 5. Степень блокирования соединений по настоящему изобретению в отношении NaV1.8 при определенной концентрации

Значение	Степень блокирования (%) при @100 нМ	Значение	Степень блокирования (%) при @100 нМ	Значение	Степень блокирования (%) при @100 нМ	Значение	Степень блокирования (%) при @100 нМ
A8	81,85	A10	78,17	A16	85,08	A18	96,02
A20	87,14	A21	98,02	A23	97,04	A24	91,28
A25	87,92	A26	79,32	A29	87,63	A31	88,88
A32	82,91	A34	90,16	A36	87,40	A39	97,82
A40	99,91	A43	76,10	A44	77,61	A45	78,46
A50	79,66	A52	80,75	A53	85,77	A54	94,99
A55	83,29	A58	82,55	A59	87,57	A62	89,79
A63	93,13	A65	93,18	A68	99,15	A72	85,63
A75	88,87	A78	96,55	A83	84,98	A84	99,14
A90	89,50	A91	92,81	A92	85,44	A95	93,84
A96	88,78	A97	86,65	A98	95,70	A100	97,60
A101	98,47	A102	82,71	A103	92,47	A104	97,93
A105	98,42	A107	95,60	A108	96,92	A109	88,79
A110	98,75	A111	99,42				

[0180] Можно увидеть, что соединение по настоящему изобретению характеризуется значительным блокирующим эффектом в отношении активности канала NaV1.8.

[0181] II. Результаты фармакокинетического теста соединения по настоящему изобретению

[0182] В данном экспериментальном варианте осуществления фармакокинетику *in vivo* у крыс оценивали посредством одной внутривенной инъекции или перорального введения с помощью желудочного зонда.

[0183] Экспериментальные способы и условия: Всем животным, которые представляли собой самцов крыс Спрег-Доули, после голодания в течение ночи вводили тестируемое соединение при 1 мг/кг (внутривенная инъекция,

растворитель 5% DMSO/10% Solutol/85% солевой раствор) и 10 мг/кг (вводили с помощью желудочного зонда) соответственно, через 5, 15, 30 мин, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 ч после введения собирали кровь из подчелюстной вены, собирали приблизительно 0,20 мл каждого образца, гепарин натрия использовали для антикоагуляции, образцы помещали на лед после сбора, затем центрифугировали в течение 1 часа для отделения плазмы крови для тестирования. Концентрацию лекарственного средства в плазме крови выявляли посредством жидкофазной тандемной масс-спектрометрии (LC/MS/MS) и фармакокинетические параметры рассчитывали по измеренной концентрации. Результаты показаны в таблице 6 и таблице 7 ниже.

[0184] Таблица 6. Фармакокинетика при внутривенном введении (1 мг/кг)

Значение	$T_{1/2}$ (ч)	AUC_{inf} (нг*ч/мл)	V_z (мл/кг)	CL (мл/мин/кг)
A11	0,70	1462,27	699,19	11,44
A46	20,08	15625,27	1847,50	1,08
A56	13,09	9602,04	1969,82	1,74
A67	0,67	2400,69	441,48	7,61
A68	5,24	33349,32	228,44	0,50
A69	12,27	56697,73	311,95	0,30
A84	4,53	18823,37	354,87	0,91
A103	2,28	2758,59	1190,18	6,15

[0185] Таблица 7. Фармакокинетика при внутрижелудочной инъекции (10 мг/кг)

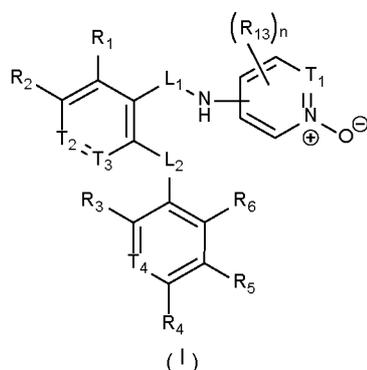
Значение	$T_{1/2}$ (ч)	C_{max} (нг/мл)	AUC_{inf} (нг*ч/мл)	F (%)
A11	2,51	1326,67	10614,74	72,59
A46	914,98	2056,67	2934150,31	46,75
A56	27,88	3000,00	117018,94	68,16
A67	1,61	3543,33	12373,07	51,54
A68	5,72	9703,33	139330,03	41,78
A69	12,15	17100,00	398902,00	70,36
A84	5,75	4916,67	67173,65	35,69
A103	2,47	1713,33	13988,83	50,71

[0186] Можно увидеть, что соединение по настоящему изобретению характеризуется хорошей фармакокинетической абсорбцией у крыс и характеризуется фармакокинетическими преимуществами.

[0187] Все документы, упомянутые в настоящем раскрытии, включены в данную заявку посредством ссылки, как если бы каждый документ был по отдельности включен посредством ссылки. Также следует понимать, что после прочтения вышеуказанного содержания настоящего изобретения специалист в данной области сможет внести различные изменения или модификации в настоящее изобретение, что в эквивалентной форме аналогично входит в объем формулы изобретения, приложенной к данному раскрытию.

Формула изобретения

1. Соединение, показанное в формуле (I), его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль,



где

T_1 выбран из N или C(R_7);

T_2 выбран из N или C(R_8);

T_3 выбран из N или C(R_9);

T_4 выбран из N или C(R_{10});

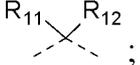
каждый из R_1, R_2, R_8, R_9 независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, SF_5 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, винил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, 3-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил-, 3-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил-O-, фенил- C_{1-3} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил-O-, 3-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил-O-, фенил- C_{1-3} алкил-O-, фенил- C_{1-3} алкил-NH-, 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкил-, 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкил-O- и 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкил-NH-, при этом C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, винил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, 3-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил-, 3-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил-O-, фенил- C_{1-3} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил-O-, 3-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил-O-, фенил- C_{1-3} алкил-O-, фенил- C_{1-3} алкил-NH-, 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкил-, 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкил-O- или 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкил-NH- необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

и если T_3 выбран из N, то R_1 не представляет собой H;

каждый из $R_3, R_4, R_5, R_6, R_{10}$ независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , SF_5 ,

CN, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкиламино, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкила, -O-C₃₋₆циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₆алкил- и 3-6-членного гетероциклоалкил-C₁₋₆алкил-, при этом C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкиламино, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкил, -O-C₃₋₆циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₆алкил- или 3-6-членный гетероциклоалкил-C₁₋₆алкил- обязательно замещен 1, 2 или 3 R;

R₇ выбран из H, F, Cl, Br, I, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси и C₁₋₆алкиламино, при этом C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси или C₁₋₆алкиламино обязательно замещен 1, 2 или 3 R;

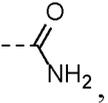
L₁ выбран из C(=O), NH и  ;

L₂ выбран из O, S, NH и CH₂, при этом CH₂ обязательно замещен 1 или 2 R, и NH обязательно замещен R;

каждый из R₁₁ и R₁₂ независимо выбран из H, галогена, OH, NH₂ и C₁₋₆алкила, при этом C₁₋₆алкил обязательно замещен 1, 2 или 3 R, или R₁₁ и R₁₂ соединены вместе с образованием 3-6-членного кольца;

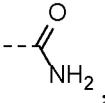
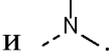
каждый из R₁₃ независимо выбран из H, галогена и C₁₋₆алкила, при этом C₁₋₆алкил обязательно замещен 1, 2 или 3 R;

значение n выбрано из 1, 2 или 3;

каждый из R независимо выбран из H, D, галогена, OH, NH₂, CN, , C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио и C₁₋₆алкиламино, при этом C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио или C₁₋₆алкиламино обязательно замещен 1, 2 или 3 R';

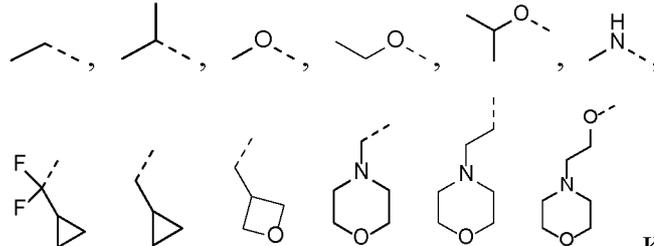
R' выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂ и CH₃;

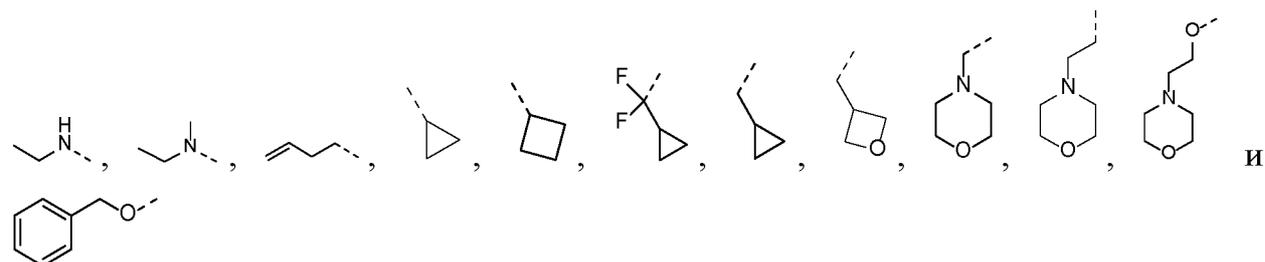
3-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома или группы с гетероатомами, независимо выбранные из -O-, -NH-, -S-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S(=O)-, -S(=O)₂- и N.

2. Соединение по п. 1, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль, где R выбран из H, D, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, , Me, CF₃, CHF₂, CH₂F, ,  и .

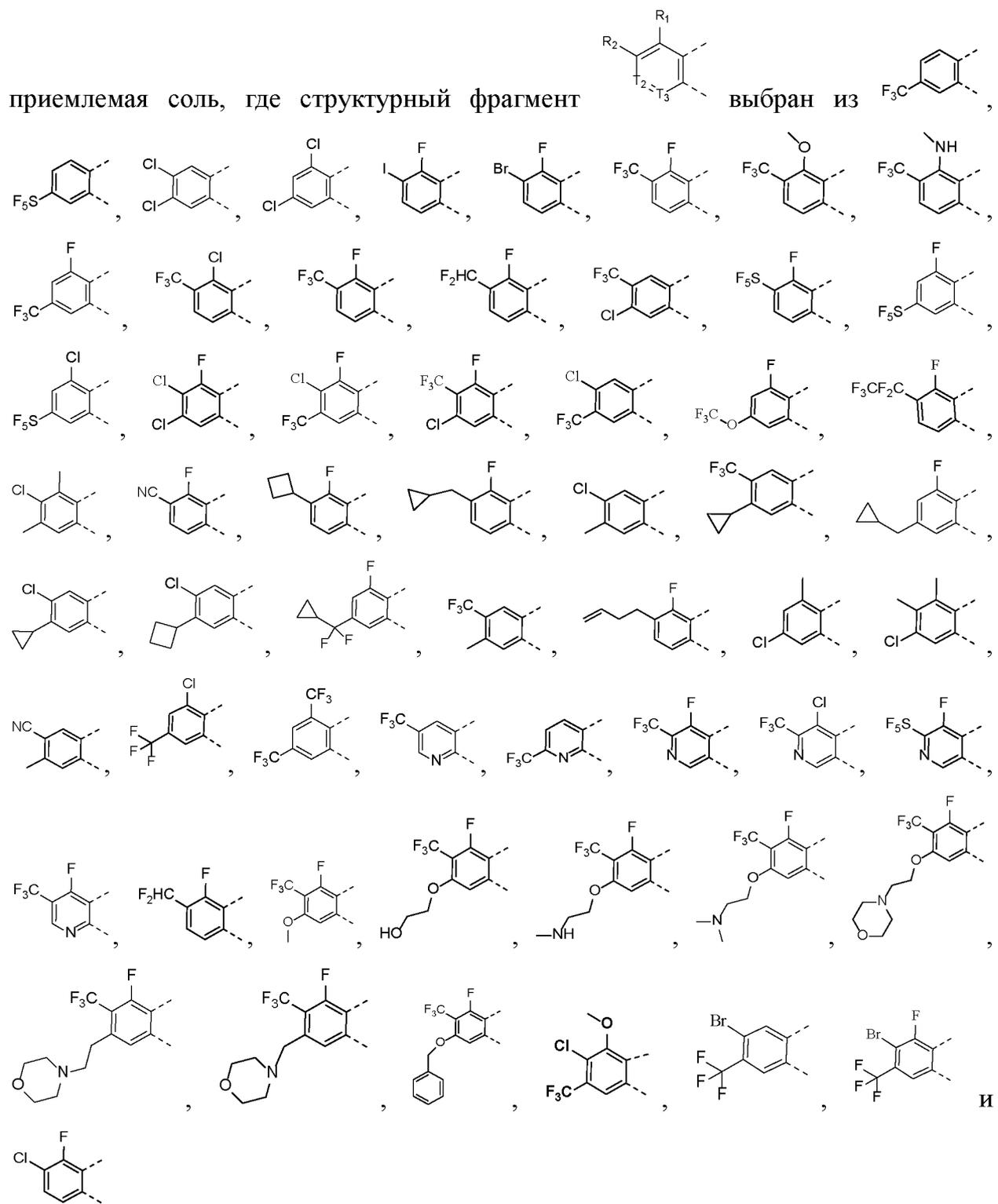
3. Соединение по п. 1 или п. 2, его оптический изомер и его фармацевтически

приемлемая соль, где каждый из R_1, R_2, R_8, R_9 независимо выбран из H, галогена, OH, NH_2 , CN, SF_5 , C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкиламино, винил- C_{1-3} алкил-, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил-, 3-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил-, 3-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил-О-, фенил- C_{1-3} алкил-, фенил- C_{1-3} алкил-О-, фенил- C_{1-3} алкил-NH-, пиридил- C_{1-3} алкил-, пиримидинил- C_{1-3} алкил-, тиофенил- C_{1-3} алкил-, тиазолил- C_{1-3} алкил-, пиразолил- C_{1-3} алкил-, имидазолил- C_{1-3} алкил-, пиридил- C_{1-3} алкил-О-, пиримидинил- C_{1-3} алкил-О-, тиофенил- C_{1-3} алкил-О-, тиазолил- C_{1-3} алкил-О-, пиразолил- C_{1-3} алкил-О-, имидазолил- C_{1-3} алкил-О-, пиридил- C_{1-3} алкил-NH-, пиримидинил- C_{1-3} алкил-NH-, тиофенил- C_{1-3} алкил-NH-, тиазолил- C_{1-3} алкил-NH-, пиразолил- C_{1-3} алкил-NH- и имидазолил- C_{1-3} алкил-NH-, при этом C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкиламино, винил- C_{1-3} алкил-, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкил-, 3-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил-, 3-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкил-О-, фенил- C_{1-3} алкил-, фенил- C_{1-3} алкил-О-, фенил- C_{1-3} алкил-NH-, пиридил- C_{1-3} алкил-, пиримидинил- C_{1-3} алкил-, тиофенил- C_{1-3} алкил-, тиазолил- C_{1-3} алкил-, пиразолил- C_{1-3} алкил-, имидазолил- C_{1-3} алкил-, пиридил- C_{1-3} алкил-О-, пиримидинил- C_{1-3} алкил-О-, тиофенил- C_{1-3} алкил-О-, тиазолил- C_{1-3} алкил-О-, пиразолил- C_{1-3} алкил-О-, имидазолил- C_{1-3} алкил-О-, пиридил- C_{1-3} алкил-NH-, пиримидинил- C_{1-3} алкил-NH-, тиофенил- C_{1-3} алкил-NH-, тиазолил- C_{1-3} алкил-NH-, пиразолил- C_{1-3} алкил-NH- или имидазолил- C_{1-3} алкил-NH- необязательно замещен 1, 2 или 3 R.

4. Соединение по п. 3, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R_1, R_2, R_8, R_9 независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, SF_5 , Me, CF_3 , CHF_2 , CF_3CF_2 , CH_2F , OCF_3 , $HOCH_2CH_2O$, $CH_3NHCH_2CH_2O$, $(CH_3)_2NCH_2CH_2O$, 



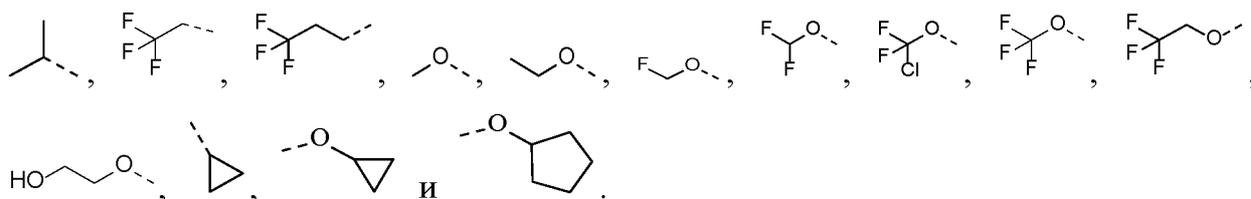
5. Соединение по п. 1 или п. 4, его оптический изомер и его фармацевтически



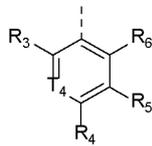
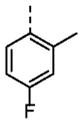
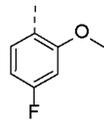
6. Соединение по п. 1 или п. 2, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₀ независимо выбран из H, галогена, OH, NH₂, SF₅, CN, C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкиламино, C₁₋₃алкокси, C₃₋₆циклоалкила, -O-C₃₋₆циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкил- и 3-6-членного гетероциклоалкил-C₁₋₃алкил-, при этом

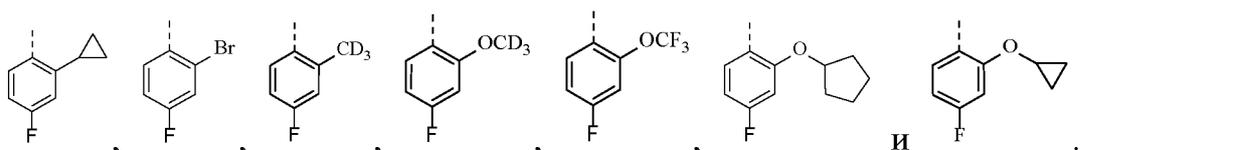
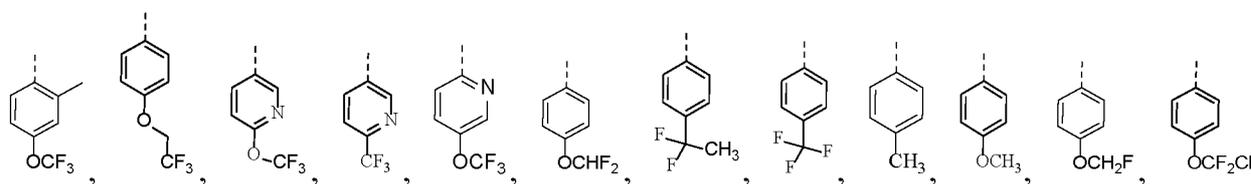
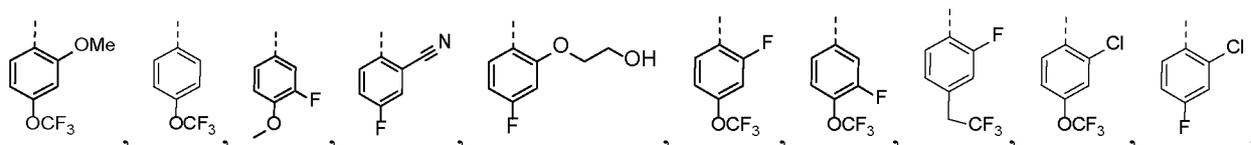
C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкиламино, C₁₋₃алкокси, C₃₋₆циклоалкил, -O-C₃₋₆циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкил- или 3-6-членный гетероциклоалкил-C₁₋₃алкил- необязательно замещен 1, 2 или 3 R.

7. Соединение по п. 6, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₀ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, SF₅, Me, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, CH(F₂)CH₃, CD₃, OCD₃, ,

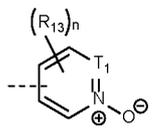
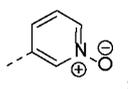


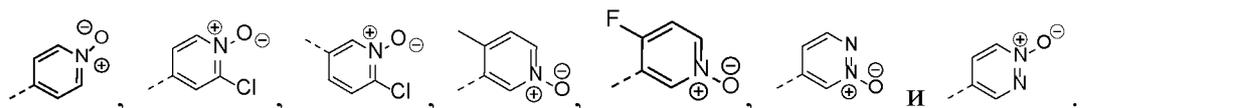
8. Соединение по п. 1 или п. 7, его оптический изомер и его фармацевтически

приемлемая соль, где структурный фрагмент  выбран из , ,



9. Соединение по п. 1, его оптический изомер и его фармацевтически

приемлемая соль, где структурный фрагмент  выбран из ,



10. Соединение по п. 1, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R₁₁, R₁₂ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH,

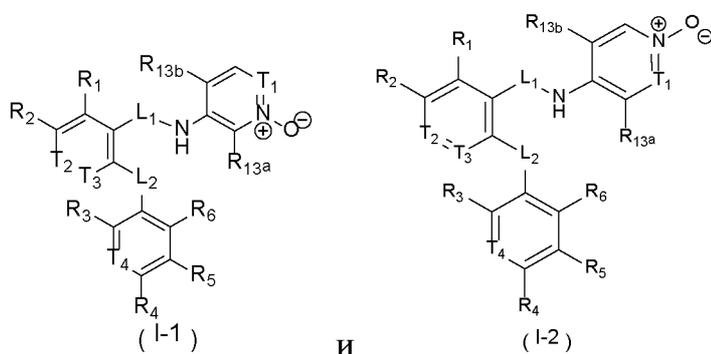
NH₂, Me, CHF₂, CF₃,  и .

11. Соединение по п. 1, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль, где R_{11} и R_{12} соединены вместе с образованием циклопропила, оксетанила, азетидинила и циклопентанонила.

12. Соединение по п. 10 или п. 11, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль, где L_1 выбран из $C(=O)$, CH_2 , NH , $CH(CH_3)$,



13. Соединение по любому из пп. 1-12, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из



где

T_1 является таким, как определено в п. 1 или п. 9;

R_1 , R_2 , T_2 , T_3 являются такими, как определено в пп. 1, 3, 4 или п. 5;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , T_4 являются такими, как определено в пп. 1, 6, 7 или п. 8;

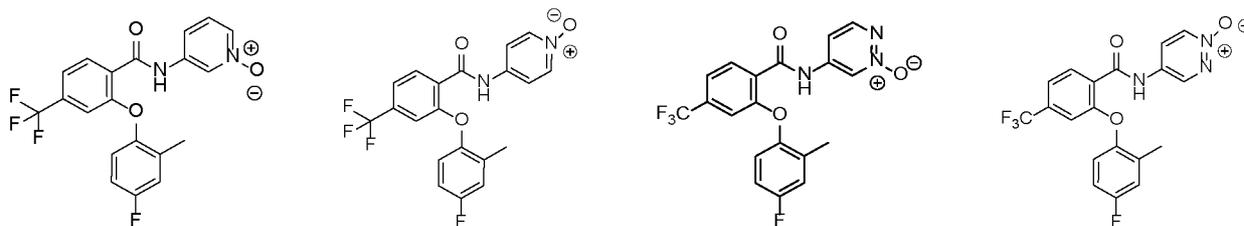
L_1 является таким, как определено в пп. 1, 10, 11 или п. 12;

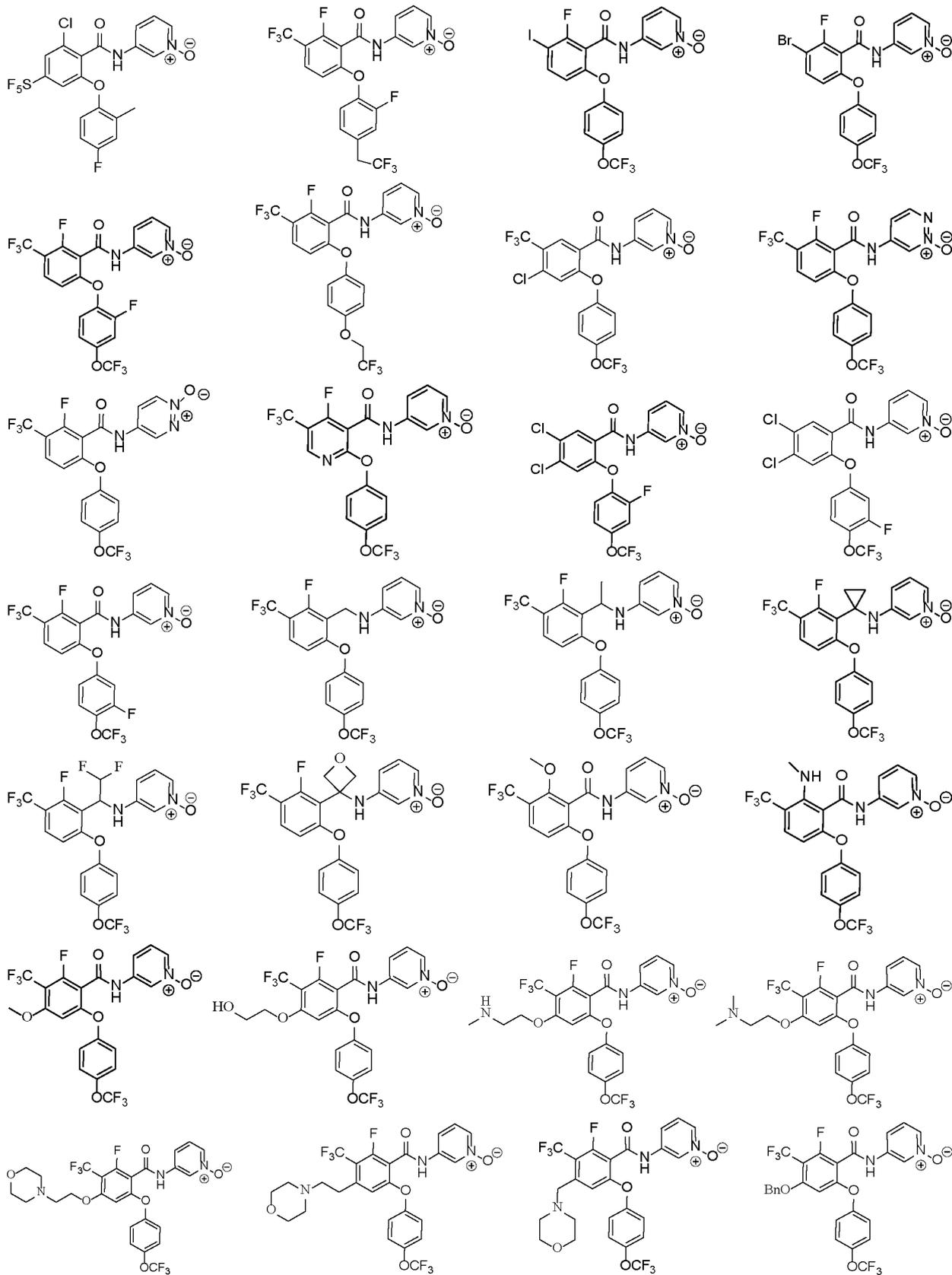
L_2 является таким, как определено в п. 1;

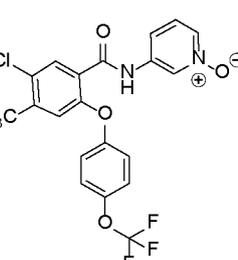
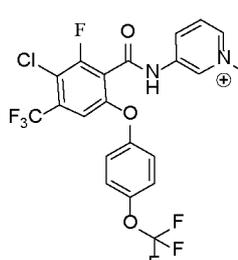
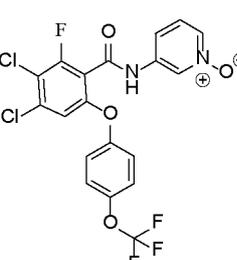
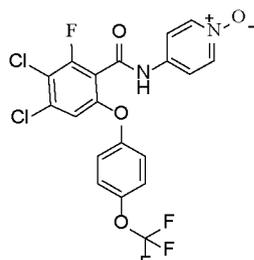
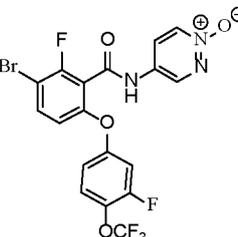
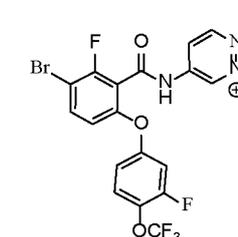
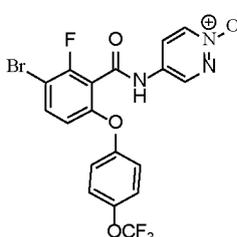
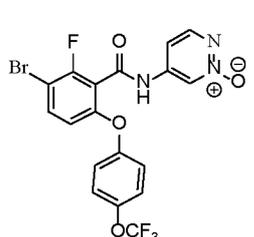
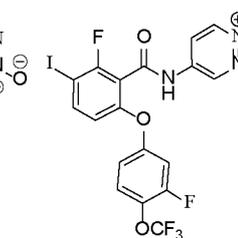
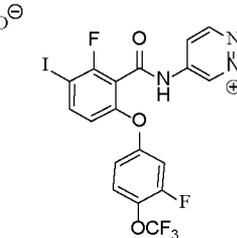
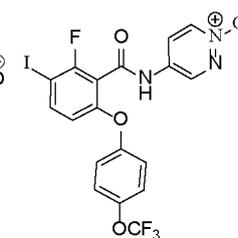
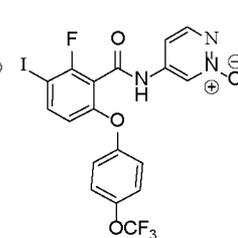
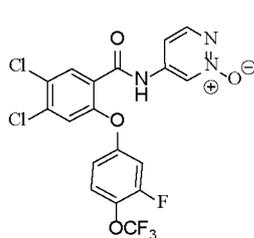
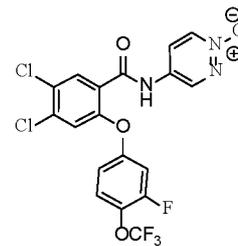
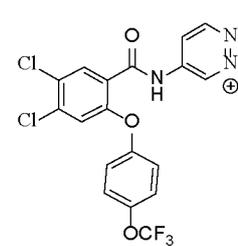
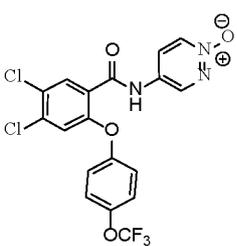
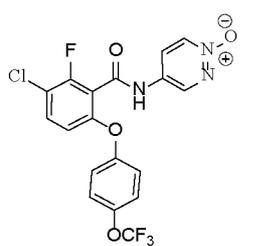
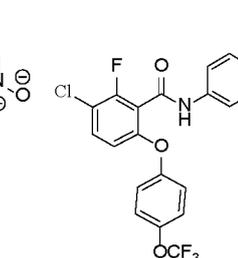
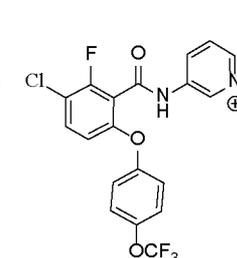
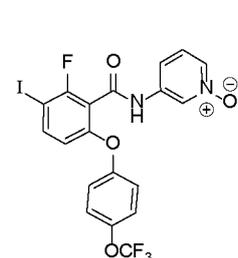
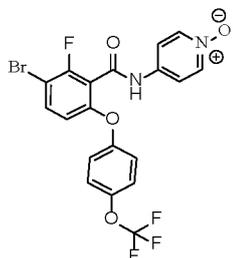
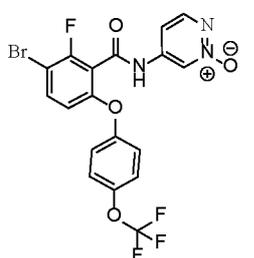
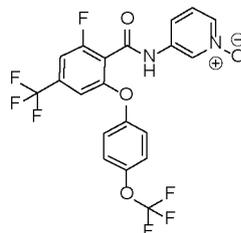
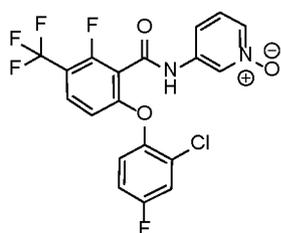
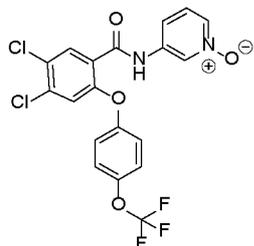
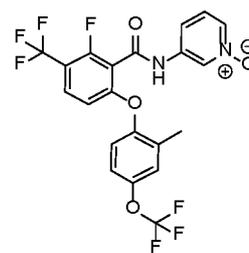
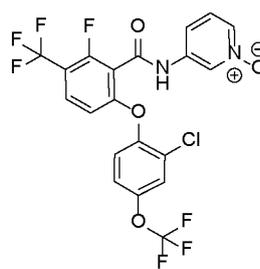
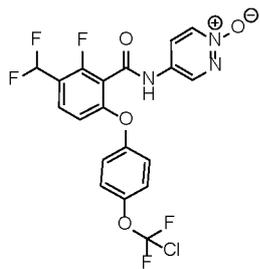
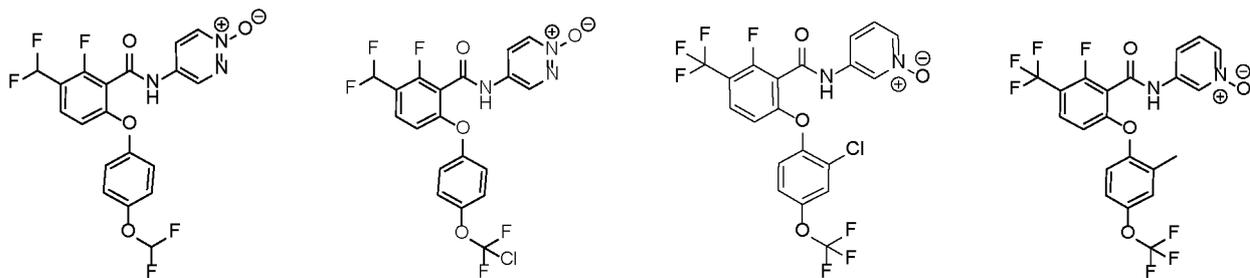
каждый из R_{13a} , R_{13b} независимо выбран из H, галогена и C_{1-6} алкила, при этом C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R;

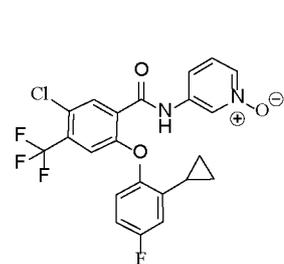
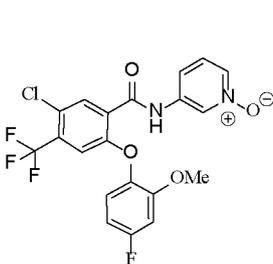
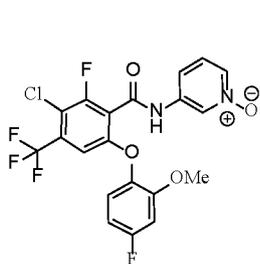
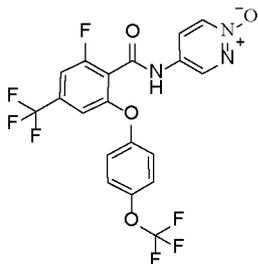
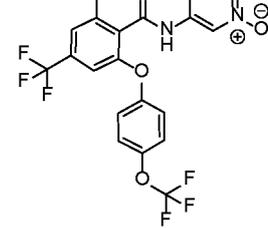
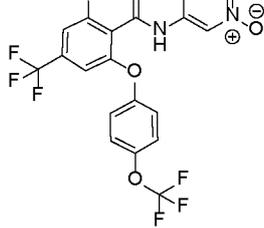
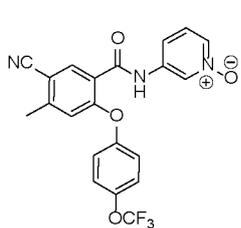
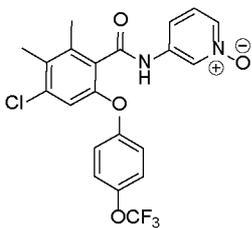
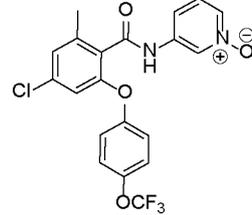
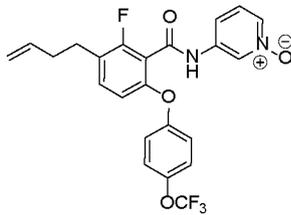
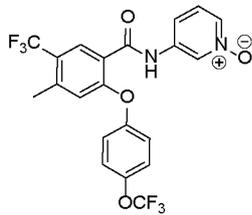
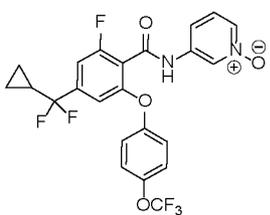
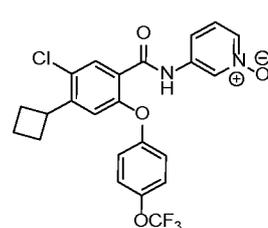
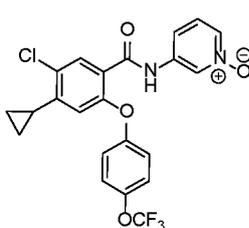
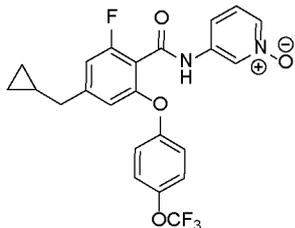
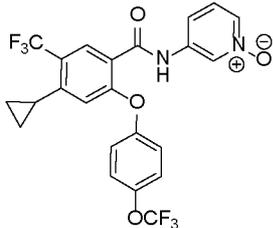
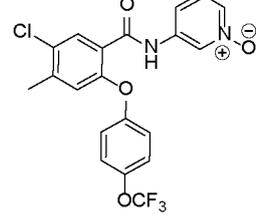
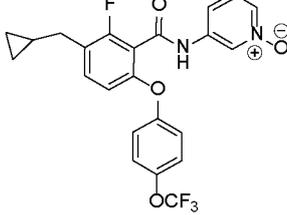
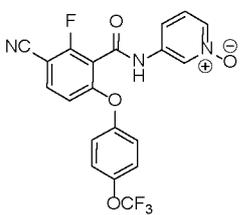
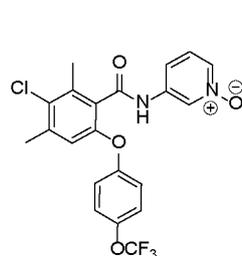
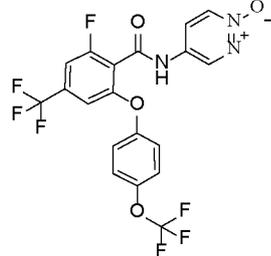
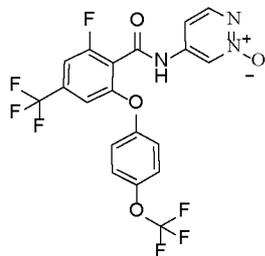
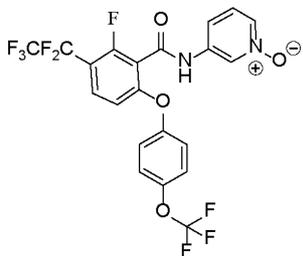
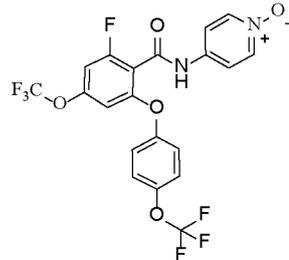
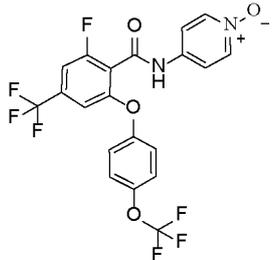
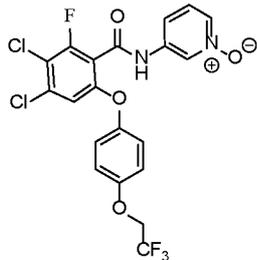
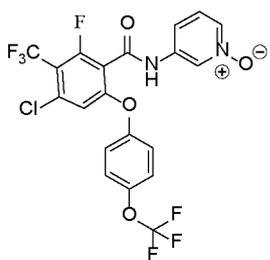
R является таким, как определено в п. 1 или п. 2.

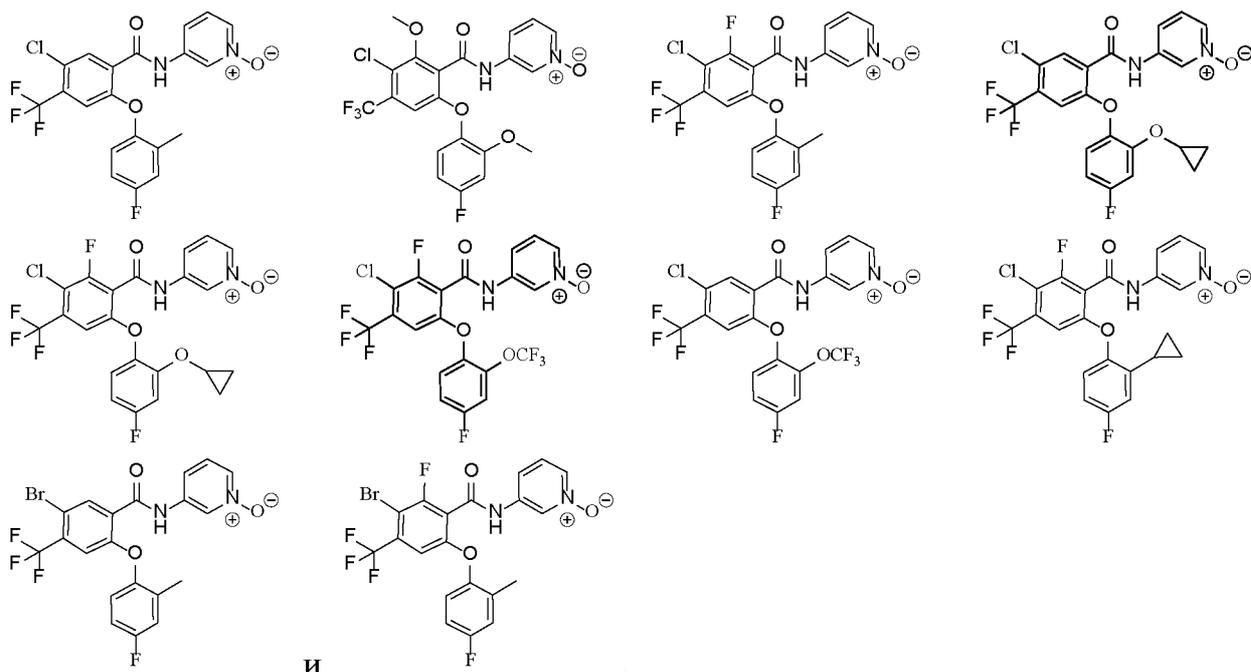
14. Соединение, показанное в формуле ниже, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из











15. Фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция содержит соединение по любому из пп. 1-14, его оптический изомер и его фармацевтически приемлемую соль.

16. Фармацевтическая композиция по п. 15, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

17. Применение соединения по любому из пп. 1-14, его оптического изомера и его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 15 или п. 16 в изготовлении лекарственного средства для подавления потенциал-зависимого натриевого ионного канала у индивидуума.

18. Применение по п. 17, где потенциал-зависимый натриевый ионный канал представляет собой Nav1.8.

19. Применение соединения по любому из пп. 1-14, его оптического изомера и его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 15 или п. 16 в изготовлении лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения боли или кашля или ослабления тяжести боли или кашля у индивидуума.

20. Применение по п. 19, где боль выбрана из хронической боли, боли в кишечнике, нейропатической боли, скелетно-мышечной боли, острой боли, боли при воспалении, боли при раке, первичной боли, послеоперационной боли,

висцеральной боли, рассеянного склероза, синдрома Шарко, синдрома Марфана и синдрома Дауна, недержания и аритмии.