

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092719** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.03.16

(22) Дата подачи заявки
2019.06.13

(51) Int. Cl. *C07D 487/08* (2006.01)
C07D 277/52 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

(54) **БЕНЗОЛСУЛЬФОНАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ**

(31) 62/684,436

(32) 2018.06.13

(33) US

(86) PCT/US2019/037011

(87) WO 2019/241533 2019.12.19

(71) Заявитель:
**КСЕНОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНК. (СА)**

(72) Изобретатель:

**Фокен Тайло, Берфорд Кристен
Николь, Лофstrand Вернер
Александр, Уилсон Майкл Скотт,
Зенова Алла Юрьевна (СА)**

(74) Представитель:

**Гизатуллина Е.М., Угрюмов В.М.,
Христофоров А.А., Строкова О.В.,
Гизатуллин Ш.Ф., Костюшенкова
М.Ю., Лебедев В.В., Пармонова К.В.
(RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к бензолсульфонамидным соединениям в виде их стереоизомеров, энантиомеров, таутомеров или их смесей; или к их фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам для лечения заболеваний или состояний, связанных с управляемыми потенциалом натриевыми каналами, таких как эпилепсия и/или расстройства с эпилептическими приступами.

A1

202092719

202092719

A1

БЕНЗОЛСУЛЬФОНАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

ОПИСАНИЕ

Ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет согласно 37 U.S.C. § 119(e) в соответствии с находящейся на рассмотрении заявкой на выдачу патента США с серийным № 62/684436, поданной 13 июня 2018 года, которая включена в настоящий документ посредством ссылки в полном своем объеме.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к бензолсульфонамидным соединениям и фармацевтическим композициям, содержащим соединения, и к способам применения соединений и фармацевтических композиций в лечении опосредованных натриевым каналом заболеваний или состояний, таких как эпилепсия и/или расстройство с эпилептическими приступами, а также других заболеваний и состояний, связанных с опосредованием натриевыми каналами.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Управляемые потенциалом натриевые каналы (Na_v) являются критическими детерминантами клеточной возбудимости в мышце и нерве (Hille, B, *Ion Channels of Excitable Membranes* (2001), Sunderland, MA, Sinauer Associates, Inc.). В частности, четыре изоформы $Na_v1.1$, $Na_v1.2$, $Na_v1.3$ и $Na_v1.6$ составляют большую часть натриевого тока в нейронах центральной нервной системы. $Na_v1.3$ преимущественно экспрессируется эмбрионально. Помимо неонатальной стадии $Na_v1.1$, $Na_v1.2$ и $Na_v1.6$ являются критическими изоформами, которые регулируют нейрональную передачу сигналов в головном мозге (Catterall, W.A., *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* (2014), Vol. 54, pp. 317-338).

$Na_v1.5$ экспрессируется в основном в сердечных миоцитах (Raymond, C.K. *et al.*, *J. Biol. Chem.* (2004), Vol. 279, No. 44, pp. 46234-41), включая предсердия, желудочки, синоатриальный узел, атриовентрикулярный узел и сердечные волокна Пуркинье.

Мутации в человеческом $Na_v1.5$ приводят к множественным аритмическим синдромам, включающим в себя, например, удлинённый QT3 (LQT3), синдром Бругада (BS), наследственный дефект сердечной проводимости, синдром внезапной неожиданной ночной смерти (SUNDS) и синдром внезапной детской смерти (SIDS) (Liu, H., *et al.*, *Am. J. Pharmacogenomics* (2003), Vol. 3, No. 3, pp. 173-9). Терапия блокаторами натриевых каналов широко используется при лечении сердечных аритмий.

Эпилепсия представляет собой состояние, характеризующееся чрезмерной синхронной возбудимостью в головном мозге, которая возникает, когда тонкий баланс возбуждающих и ингибиторных сигналов в мозге выходит из равновесия. Это может произойти либо из-за чрезмерного возбуждения, либо из-за недостатка ингибирования. Мутации в генах, кодирующих каналы Na_v , были связаны с обоими типами нарушения равновесия.

$Na_v1.1$ идентифицировали как первичную изоформу Na_v ингибиторных промежуточных нейронов (Yu, F.H. *et al.*, *Nat. Neurosci.* (2006), Vol. 9, pp. 1142-1149). Эти промежуточные нейроны обеспечивают синапс многих других нейронов, в том числе возбуждающих глутаматергических нейронов. Потенциалы действия в промежуточных нейронах индуцируют высвобождение нейротрансмиттера GABA в другие нейроны, гиперполяризуя их и тем самым ослабляя возбуждение. Это приводит к отрицательной обратной связи, которая обеспечивает управляемую передачу сигналов и предотвращает распространение локальных сигналов в волны возбуждения, которые распространяются по большим областям мозга. Из-за этой критической роли в ингибиторных промежуточных нейронах мутации, которые нарушают функцию канала $Na_v1.1$, могут привести к неспособности этих нейронов активироваться и высвободить GABA (Ogiwara, I. *et al.*, *J. Neurosci.* (2007), Vol. 27, pp. 5903-5914; Martin, M.S. *et al.*, *J. Biol. Chem.* (2010), Vol. 285, pp. 9823-9834; Cheah, C.S. *et al.*, *Channels (Austin)* (2013), Vol. 7, pp. 468-472; и Dutton, S.B., *et al.*, (2013), Vol. 49, pp. 211-220). Результатом является потеря ингибиторного тонуса головного мозга и неспособность сдерживать возбудимость глутаматергических нейронов. Эта неспособность ингибиторных промежуточных нейронов может привести к aberrантному широкомасштабному синхронному возбуждению нейронов в разных областях мозга (эпилепсии).

Мутации в гене, кодирующем $Na_v1.1$ (SCN1A), делятся на два обширных класса: те, которые вызывают генерализованную эпилепсию с фебрильными судорогами плюс (GEFS +), и те, которые вызывают тяжелую миоклоническую эпилепсию младенчества (SMEI), также известную как синдром Драве или ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 6 (EIEE6) (McKusik, V.K. *et al.*, *A Epileptic Encephalopathy, Early Infantile 6,*

EIEE6 (2012), Online Mendelian Inheritance in Man: John Hopkins University). Мутации SMEI являются гетерозиготными аутосомно-доминантными мутациями и часто вызываются делецией или усечением гена, которые приводят к каналу с недостаточной функцией или без таковой. Мутации возникают *de novo* или в некоторых случаях, как было показано, возникают у бессимптомных мозаичных родителей (Tuncer, F.N. *et al.*, *Epilepsy Research* (2015), Vol. 113, pp. 5-10). Больные рождаются фенотипически нормальными и достигают основных этапов развития до начала приступов, обычно в возрасте от 6 месяцев до 1 года. Это время проявления, как полагают, является следствием нормального снижения экспрессии эмбриональной изоформы Nav1.3 и совпадающего повышения Nav1.1. Когда каналы Nav1.1 не достигают нормальных уровней, фенотип проявляется (Cheah, C.S. *et al.*, *Channels (Austin)* (2013), Vol. 7, pp. 468-472). Первоначальный приступ часто вызывается фебрильным эпизодом и может проявляться в виде эпилептического статуса. Приступы продолжаются, их частота и тяжесть увеличиваются в течение первых нескольких лет жизни и могут достигать частоты более 100 эпизодов в сутки. Приступы могут быть спровоцированы лихорадкой или могут возникать спонтанно без видимой причины. После начала приступа больные начинают отставать в развитии, и возникают значительные когнитивные и поведенческие дефициты (Dravet, C. and Oguni, H., *Handbook of Clinical Neurology* (2013), Vol. 111, pp. 627-633). Считают, что от 80 до 85% больных с фенотипически диагностированным синдромом Драве имеют обуславливающую мутацию в SCN1A, в то время как другие 15-20% больных имеют другие мутации или характеризуются неизвестной этиологией. Наблюдают высокий уровень внезапной необъяснимой смерти при эпилепсии (SUDEP) среди больных SMEI, при этом по оценкам 37% больных умирают от SUDEP, но механизм этого катастрофического исхода остается неясным (Massey, C.A., *et al.*, *Nature Reviews Neurology* (2014), Vol. 10, pp. 271-282). Клинически применимые противоэпилептические лекарственные средства, неселективно воздействующие на управляемые потенциалом натриевые каналы, такие как карбамазепин и фенитоин, противопоказаны больным SMEI, поскольку они могут усугубить приступы у таких больных (Wilmshurst, JM *et al.*, *Epilepsia* (2015), Vol. 56, pp. 1185-1197). Предполагают, что это связано с тем, что больные не могут выдержать дальнейшего снижения функции Nav1.1.

GEFS + часто обуславливается миссенс-мутациями SCN1A, которые индуцируют относительно легкую дисфункцию каналов, что согласуется с относительно более легким фенотипом приступов. Выявлено большое и постоянно растущее число мутаций, при этом как тяжесть, так и пенетрантность фенотипа значительно варьируют. Многие больные GEFS + перерастают фенотип эпилепсии, однако не все, а больные GEFS + с детской

эпилепсией значительно более склонны к эпилепсии во взрослом возрасте, чем популяция в целом. Мутации, вызывающие дефициты в других генах, участвующих в ГАБА-эргической передаче сигналов, таких как SCN1B, который кодирует вспомогательную субъединицу натриевого канала, и GABRG2, который кодирует субъединицу рецепторов ГАБА_A, также могут вызывать GEFS + (Helbig, I., *Seminars in Neurology* (2015). Vol. 35, pp. 288-292).

Разработаны трансгенные мыши, несущие те же мутации, что и у больных SMEI и GEFS +. В обоих случаях мыши хорошо воспроизводят фенотип человека, хотя на пенетрантность фенотипа может существенно влиять генетический фон. Некоторые линии мышей относительно хорошо переносят мутации, в то время как в других линиях те же мутации могут вызывать фенотипы с сильными эпилептическими приступами. Предполагают, что эти различия связаны с различающимися уровнями экспрессии других генов, которые модулируют фенотип возбуждения (Miller, A.R. *et al.*, *Genes, Brain, and Behavior* (2014), Vol. 13, pp. 163-172; Mistry, A.M. *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2014), Vol. 65, pp. 1-11; и Hawkins, N.A. *et al.*, *Epilepsy Research* (2016), Vol. 119, pp. 20-23).

В головном мозге Na_v1.2 и Na_v1.6 в основном экспрессируются в возбуждающих глутаматергических нейронах. Оба канала особенно плотны в начальном сегменте действия (AIS), области нейрона, смежной с нейрональной сомой, которая действует для интеграции входных сигналов и инициирует распространение потенциала действия на сому и дистальные дендриты (Royeck, M. *et al.*, *J. Neurophysiol.* (2008), Vol. 100, pp. 2361-2380; Vega, A.V. *et al.*, *Neurosci. Lett.* (2008), Vol. 442, pp. 69-73; и Hu, W. *et al.*, *Nat. Neurosci.* (2009), Vol. 12, pp. 996-1002). Na_v1.6 характеризуется тенденцией к особенно плотной локализации в раннем AIS (дистальнее сомы), где, как полагают, он действует, чтобы запустить инициацию потенциала действия. Na_v1.2 в более высокой степени локализован в сегменте AIS, наиболее проксимальном к соме. Мутации в SCN2A (Na_v1.2) и SCN8A (Na_v1.6) были связаны с эпилепсией и задержкой когнитивных функций. Эффекты мутаций разнообразны как по уровню воздействия на функцию каналов, так и по фенотипу больного. И Na_v1.2, и Na_v1.6 также экспрессируются в периферических нейронах. Na_v1.6 особенно плотен в узлах Ранвье миелинизированных нейронов, где он имеет решающее значение для поддержания скачущей проводимости и высокой скорости нейронной передачи сигналов.

Описано лишь несколько мутаций Na_v1.2, но они в первую очередь связаны с патологиями центральной нервной системы, особенно с эпилепсией (Kearney, J.A. *et al.*, *Neuroscience* (2001), Vol. 102, pp. 307-317; Zerem, A. *et al.*, *European Journal of Paediatric Neurology : EJPN : Official Journal of the European Paediatric Neurology Society* (2014), Vol.

18, pp. 567-571; Fukasawa, T. *et al.*, *Brain & Development* (2015), Vol. 37, pp. 631-634; Howell, K.B. *et al.*, *Neurology* (2015), Vol. 85, pp. 958-966; Saitoh, M. *et al.*, *Epilepsy Research* (2015), Vol. 117, pp. 1-6; Samanta, D. *et al.*, *Acta Neurologica Belgica* (2015), Vol. 115, pp. 773-776; Carroll, L.S. *et al.*, *Psychiatric Genetics* (2016), Vol. 26, pp. 60-65; и Schwarz, N. *et al.*, *Journal of Neurology* (2016), Vol. 263, pp. 334-343). Предполагают, что мутации эпилепсии в первую очередь связаны с мутациями с приобретением функции, что означает, что они приводят к повышению величины натриевого тока и, таким образом, к увеличению возбудимости. Установление влияния на функцию каналов *in vivo* неоспоримо является сложной задачей, и некоторые из этих мутаций могут все же привести к потере функциональных фенотипов.

Сообщалось также, что мутации в SCN8A демонстрируют ряд эффектов приобретения и потери функции в отношении канала Na_v1.6, хотя для Na_v1.6 большинство изученных мутаций было связано с фенотипами с приобретением функции. Мутации в Na_v1.6 были связаны с эпилепсией и расстройствами аутистического спектра (Trudeau, M.M. *et al.*, *Journal of Medical Genetics* (2006), Vol. 43, pp. 527-530; Veeramah, K.R. *et al.*, *Am. J. Hum. Genet.* (2012), Vol. 90, pp. 502-510; Vaher, U. *et al.*, *Journal of Child Neurology* (2013); de Kovel, C.G. *et al.*, *Epilepsy Research* (2014); Estacion, M. *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2014), Vol. 69, pp.117-123; Ohba, C. *et al.*, *Epilepsia* (2014), Vol. 55, pp. 994-1000; Wagnon, J.L. *et al.*, *Human Molecular Genetics* (2014); Kong, W. *et al.*, *Epilepsia* (2015), Vol. 56, pp. 431-438; и Larsen, J. *et al.*, *Neurology* (2015), Vol. 84, pp. 480-489). Наиболее описанные больные с мутациями в SCN8A имеют синдром, известный как ранняя детская эпилептическая энцефалопатия 13 (EIEE13). Выявлено более 100 больных EIEE13. Обычно встречаются больные с трудноизлечимыми приступами в возрасте от рождения до 18 месяцев. Больные имеют задержку развития и когнитивной функции, а также двигательное нарушение, часто связанное с хронической мышечной гипотонией. У больных с наиболее тяжелым поражением никогда не вырабатывается достаточный контроль над моторикой, чтобы ходить. Многие не говорят. С менее тяжелыми фенотипами учатся ходить и говорить, но имеют двигательные нарушения и пропускают когнитивные и социальные стадии. Большинство идентифицированных мутаций являются миссенс-мутациями, и предполагается, что конкретное функциональное воздействие мутации способствует изменчивости фенотипа, хотя генетический фон также, вероятно, имеет значение (Larsen, J. *et al.*, *Neurology* (2015), Vol. 84, pp. 480-489). Неофициальные данные свидетельствуют о том, что противоэпилептические лекарственные средства, неселективно воздействующие на управляемые потенциалом натриевые каналы, могут облегчить симптомы у больных EIEE13 в отличие от больных SMEI, хотя

контролируемые клинические испытания не были завершены (Boerma, R.S. *et al.*, *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* (2016), Vol. 13, pp. 192-197). Хотя фенитоин, как полагают, действительно обеспечивает эффективность для больных EIEE13, он обходится дорого. Эффективность достигается только при очень высоких дозах, когда серьезные побочные эффекты допускаются только потому, что больные в нем остро нуждаются. Побочные эффекты, обычно связанные с терапией фенитоином, включают в себя некроз печени, гипертрихоз, нервозность, тремор рук, онемение, головокружение, сонливость, тремор, депрессию, спутанность сознания, усталость, запор, головокружение, атаксию, изменения психического статуса, миастению, изменения настроения, беспокойство, раздражительность и возбуждение. По-видимому, лекарственное средство, которое селективно воздействует на $Na_v1.6$, сохранит эффективность при одновременном снижении бремени побочных эффектов.

Мутации с потерей функции в *SCN8A* у мышей приводят к фенотипу, известному как болезнь моторной замыкательной пластинки (*med*), и множественные мутации и фенотипы связывали с областью гена *med* до идентификации гена *SCN8A* (Burgess, D.L. *et al.*, *Nat. Genet.* (1995), Vol. 10, pp. 461-465). Мыши с мутациями *SCN8A^{med}* имеют разную степень мышечной гипотонии, что соответствует степени дисфункции $Na_v1.6$. Мыши с *SCN8A^{med/jo}* имеют каналы $Na_v1.6$, характеризующиеся фенотипом с потерей функции, но не нулевой функции. Мыши *SCN8A^{med}* и *SCN8A^{med/jo}* устойчивы к приступам, вызванным химическим воздействием (фторотилом, каиновой кислотой и пикротоксином) (Martin, M.S. *et al.*, *Human Molecular Genetics* (2007), Vol. 16, pp. 2892-2899; Hawkins, N.A. *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2011), Vol. 41, pp. 655-660; и Makinson, C.D. *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2014), Vol. 68, pp. 16-25). Любопытно, что при скрещивании мышей *SCN8A^{med/jo}* с мутантными мышами *SCN1A^{null}* с получением мышей, гетерозиготных как по аллелю *SCN1A^{null}*, так и по аллелю *SCN8A^{med/jo}*, у мышей с двойной мутацией наблюдается намного улучшенный фенотип припадков и когнитивной функции, чем у мышей с мутацией только *SCN1A^{null}* (Martin, M.S. *et al.*, *Human Molecular Genetics* (2007), Vol. 16, pp. 2892-2899). У таких мышей уровень спонтанных припадков и смертности такой же, как у мышей дикого типа, и их порог судорожной готовности после химического воздействия также повышен. Подобный результат наблюдается при скрещивании мышей с миссенс-мутациями *SCN1A* (модель для GEFS +) и мышей с мутациями с потерей функции *SCN8A*. Наличие единственного аллеля *SCN8A^{med/jo}* защищает мышей модели GEFS + от припадков и преждевременной смерти (Hawkins, N.A. *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2011), Vol. 41, pp. 655-660). Способность *SCN8A* к нокауту с улучшением сопротивляемости припадкам не ограничивается нокаутами, когда этот ген глобально

отсутствует на протяжении всего развития животных. Нокдаун SCN8A у взрослых мышей глобально или специфически в гиппокампе с помощью подхода с индуцированием CRE-LOX также улучшал устойчивость к электрически и химически индуцированным припадкам (Makinson, C.D. *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2014), Vol. 68, pp. 16-25). Эти данные позволяют предположить, что подавление ингибирующей передачи сигналов, вызванное уменьшением тока $Na_v1.1$, может быть компенсировано, по меньшей мере частично, путем подавления возбуждающей передачи сигналов посредством уменьшения тока $Na_v1.6$.

Антагонизм управляемых потенциалом натриевых каналов является наиболее распространенным механизмом широко назначаемых противоэпилептических лекарственных средств (AED) (Ochoa, J.R. *et al.*, *Sodium Channel Blockers. In: Antiepileptic Drugs* (2016), Vol. (Benbadis, S., ed) Medscape News & Perspectives). Считают, что карбамазепин, эсикарбазепин, окскарбазепин, лакозамид, ламотриджин, фенитоин, руфинамид и зонисамид действуют, в первую очередь, путем блокирования этой функции каналов Na_v . Несмотря на предполагаемый механизм действия, эти лекарственные препараты относительно неизбирательные. Они блокируют все изоформы канала Na_v без разбора, поэтому можно ожидать, что блокада $Na_v1.1$ будет провоцировать судороги. Блокада $Na_v1.6$ и, возможно, $Na_v1.2$ будет служить противосудорожным средством. Помимо натриевых каналов эти соединения также блокируют другие мишени, в том числе управляемые потенциалом кальциевые каналы. Предполагают, что селективные антагонисты Na_v , которые сохраняют $Na_v1.1$ и другие нецелевые рецепторы, будут характеризоваться улучшенной эффективностью и терапевтическим индексом по сравнению с доступными в настоящее время лекарственными средствами, блокирующими Na_v .

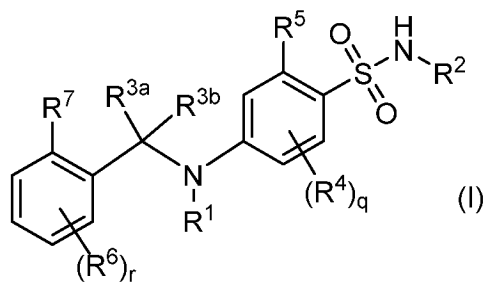
Следовательно, в медицине существует неудовлетворенная потребность в эффективном лечении эпилепсии и других связанных с $Na_v1.6$ патологических состояний без побочных эффектов, связанных с блокированием других натриевых каналов, таких как $Na_v1.1$ и/или $Na_v1.5$. Настоящее изобретение обеспечивает способы для удовлетворения этих критических потребностей.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к бензолсульфонамидным соединениям и фармацевтическим композициям, содержащим соединения, а также к способам применения соединений и фармацевтических композиций в соответствии с настоящим

изобретением для лечения заболеваний или состояний, связанных с активностью управляемых потенциалом натриевых каналов, в частности, с активностью $Na_v1.6$, таких как эпилепсия и/или расстройство с эпилептическими приступами.

Следовательно, согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



в которой

q равняется 1 или 2;

r равняется 1 или 2;

R^1 представляет собой водород или алкил;

R^2 представляет собой тиазолил, изотиазолил или изоксазолил;

каждый R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород или алкил;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген или алкил;

R^5 представляет собой галоген;

каждый R^6 независимо представляет собой галоген или алкокси;

R^7 представляет собой азабицикло[2.2.1]гептаналкил, или R^7 представляет собой ((метил)(проп-2-ил)амино)алкил, при этом r равняется 2, и по меньшей мере один R^6 представляет собой алкокси;

в виде их отдельного стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси;

или к их фармацевтически приемлемым соли, сольвату или пролекарству.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением, которые являются соединениями формулы (I), описанными выше, в виде их отдельных стереоизомеров, энантиомеров или таутомеров, или их смесей; или в виде их фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств применимы в лечении заболеваний или состояний, связанных с управляемыми потенциалом натриевыми каналами, предпочтительно $Na_v1.6$. Предпочтительно, соединения в соответствии с настоящим изобретением являются ингибиторами $Na_v1.6$. Более предпочтительно, соединения в соответствии с настоящим изобретением демонстрируют селективность ингибирования $Na_v1.6$ по сравнению с ингибированием $Na_v1.5$ и/или $Na_v1.1$. Без привлечения теории следует отметить, что такая селективность преимущественно снижает любые побочные

эффекты, которые могут быть связаны с ингибированием Na^+/K^+ и/или $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемое вспомогательное средство и соединение формулы (I), описанное выше, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера, или их смесей; или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способам лечения эпилепсии и/или расстройства с эпилептическими приступами у млекопитающего, предпочтительно человека, при этом способы предусматривают введение млекопитающему при необходимости этого терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением, изложенного выше, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера, или их смесей; или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства, или фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с настоящим изобретением, изложенного выше, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера, или их смесей, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства и фармацевтически приемлемое вспомогательное средство.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения или снижения тяжести заболевания, состояния или расстройства у млекопитающего, при этом в заболевание, состояние или расстройство вовлекается активация или гиперактивность Na^+/K^+ , при этом способ предусматривает введение млекопитающему при необходимости этого терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением, изложенного выше, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера, или их смесей; или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства или фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с настоящим изобретением, изложенного выше, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера, или их смесей, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства, и фармацевтически приемлемое вспомогательное средство.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способам лечения или облегчения, но не предупреждения, эпилепсии и/или расстройства с эпилептическими приступами у млекопитающего, при этом способы предусматривают введение млекопитающему при необходимости этого терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением, изложенного выше, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера, или их смесей, или его фармацевтически

приемлемых соли, сольвата или пролекарства или фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с настоящим изобретением, изложенного выше, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера, или их смесей, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства и фармацевтически приемлемое вспомогательное средство.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической терапии в комбинации с одним или несколькими другими соединениями в соответствии с настоящим изобретением или одним или несколькими другими общепризнанными терапевтическими средствами, или в виде любой их комбинации для повышения эффективности существующей или будущей лекарственной терапии или для уменьшения побочных эффектов, связанных с общепризнанной терапией. Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, объединяющей соединения в соответствии с настоящим изобретением с признанными или будущими терапевтическими средствами по показаниям, перечисленным в настоящем документе.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способам селективного ингибирования первого управляемого потенциалом натриевого канала у млекопитающего по сравнению со вторым управляемым потенциалом натриевым каналом, при этом способ предусматривает введение млекопитающему ингибирующего количества соединения в соответствии с настоящим изобретением, изложенного выше, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера, или их смесей; или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства, или фармацевтической композиции, содержащей ингибирующее количество соединения в соответствии с настоящим изобретением, изложенного выше, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера, или их смесей, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства и фармацевтически приемлемое вспомогательное средство.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению соединений в соответствии с настоящим изобретением, изложенных выше, в виде их стереоизомера, энантиомера или таутомера, или их смесей, или их фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства, или к применению фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемое вспомогательное средство и соединение в соответствии с настоящим изобретением, изложенное выше, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера, или их смесей, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство, в получении медикамента для лечения заболевания или состояния, связанного с активностью управляемого потенциалом

натриевого канала, предпочтительно $\text{Na}_v1.6$, у млекопитающего, и предпочтительно при этом заболевание или состояние представляет собой эпилепсию и/или расстройство с эпилептическими приступами.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Определения

Определенным химическим группам, названным в настоящем документе, может предшествовать сокращенное обозначение, указывающее общее количество атомов углерода, которые должны находиться в указанной химической группе. Например, $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ алкил описывает алкильную группу, определяемую ниже, содержащую в сумме от 7 до 12 атомов углерода, $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ циклоалкилалкил описывает циклоалкилалкильную группу, определяемую ниже, содержащую в сумме от 4 до 12 атомов углерода. Общее количество атомов углерода в сокращенном обозначении не включает в себя атомы углерода, которые могут присутствовать в заместителях описанной группы.

В дополнение к вышеизложенному, как используется в описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, следующие термины имеют указанное значение.

Термин «алкил» относится к радикалу с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенности, имеющему от одного до двенадцати атомов углерода, предпочтительно от одного до восьми атомов углерода, более предпочтительно от одного до шести атомов углерода, и который присоединяется к остальной части молекулы одинарной связью, например, метил, этил, *n*-пропил, 1-метилэтил (*изо*-пропил), *n*-бутил, *n*-пентил, 1,1-диметилэтил (*трет*-бутил), 3-метилгексил, 2-метилгексил и т. п. Если в настоящем описании специально указано, алкильная группа может быть необязательно замещена одной из следующих групп: алкил, алкенил, галоген, галогеналкенил, циано, нитро, арил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, оксо, триметилсиланил, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{22}$ (при этом p равняется 1-2), $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}^{22}$ (при этом p равняется 1-2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{22}$ (при этом t равняется 0-2) и $-\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^{20})_2$ (при этом p равняется 1-2), при этом каждый R^{20} независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; и каждый R^{22} представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или

гетероарилалкил.

Термин «алкенил» относится к группе радикала с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну двойную связь, имеющей от двух до двенадцати атомов углерода, предпочтительно от двух до восьми атомов углерода, и которая присоединяется к остальной части молекулы одинарной связью, например, этенил, проп-1-енил, бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и т. п. Если в настоящем описании специально указано, алкенильная группа может быть необязательно замещена одной из следующих групп: галоген, циано, нитро, арил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, оксо, триметилсиланил, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (при этом p равняется 1-2), $-S(O)_pOR^{22}$ (при этом p равняется 1-2), $-S(O)_tR^{22}$ (при этом t равняется 0-2) и $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (при этом p равняется 1-2), при этом каждый R^{20} независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; и каждый R^{22} представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

Термин «алкокси» относится к радикалу формулы $-OR_a$, при этом R_a представляет собой алкильную группу, определяемую выше, например, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и т. п. Если в настоящем описании специально указано, алкильная группа может быть необязательно замещена, как определяется выше для алкильного радикала. Предпочтительно, термин «алкокси» относится к метокси или изопропокси.

Термин «алкилен» или «алкиленовая цепь» относится к прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остальную часть молекулы с группой радикала или связывающей две части молекулы, состоящей исключительно из углерода и водорода, не содержащей ненасыщенность и имеющей от одного до двенадцати атомов углерода, например, метилен, этилен, пропилен, *n*-бутилен и т. п. Алкиленовая цепь необязательно может содержать один или несколько гетероатомов, при этом углерод в алкиленовой цепи замещается гетероатомом, выбранным из кислорода, азота или серы. Алкиленовая цепь присоединяется к остальной части молекулы через одинарную связь, а к группе радикала через одинарную связь, или присоединяется к двум частям молекулы через одинарную связь в каждой точке присоединения. Если в настоящем описании специально указано, алкиленовая цепь может быть необязательно замещена одной из следующих групп: алкил, алкенил, галоген, галогеналкенил, циано, нитро, арил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, оксо, триметилсиланил, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$,

$-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (при этом p равняется 1-2), $-S(O)_pOR^{22}$ (при этом p равняется 1-2), $-S(O)_tR^{22}$ (при этом t равняется 0-2) и $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (при этом p равняется 1-2), при этом каждый R^{20} независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; а каждый R^{22} представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

Термин «арил» относится к радикалу углеводородной кольцевой системы, содержащему водород, от 6 до 18 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Для целей настоящего изобретения арильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может быть включена в слитые или мостиковые кольцевые системы. Арильные радикалы включают в себя без ограничения арильные радикалы, полученные из ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, флуорантена, флуорена, *as*-индацена, *s*-индацена, индана, индена, нафталена, феналена, фенантрета, плейдена, пирена и трифенилена. Если в настоящем описании специально указано, арильная группа может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, циано, нитро, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (при этом p равняется 1-2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (при этом p равняется 1-2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (при этом t равняется 0-2) и $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (при этом p равняется 1-2), при этом каждый R^{20} независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; каждый R^{21} независимо представляет собой прямую связь или прямую, или разветвленную алкиленовую цепь; каждый R^{22} представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^{23} представляет собой прямую связь или прямую, или разветвленную алкиленовую цепь. Предпочтительно, необязательные заместители в необязательно замещенной арильной группе для R^1 в данном случае представляют собой алкил, необязательно замещенный циклоалкил, галоген, галогеналкил, циано, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно

замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероарил $-R^{21}-OR^{20}$ и $-R^{21}-N(R^{20})_2$ (при этом R^{20} и R^{21} определяются выше).

Термин «циклоалкил» относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, который может включать в себя слитые или мостиковые кольцевые системы, имеющие от трех до пятнадцати атомов углерода, предпочтительно имеющие от трех до десяти атомов углерода, которые являются насыщенными или ненасыщенными и присоединяются к остальной части молекулы одинарной связью. Моноциклические радикалы включают в себя, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические радикалы включают в себя, например, адамантил, норборнил, декалинил и т. п. Если в настоящем описании специально указано, циклоалкильная группа может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, циано, нитро, оксо, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (при этом p равняется 1-2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (при этом p равняется 1-2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (при этом t равняется 0-2) и $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (при этом p равняется 1-2), при этом каждый R^{20} независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; каждый R^{21} независимо представляет собой прямую связь или прямую, или разветвленную алкиленовую цепь; каждый R^{22} представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^{23} представляет собой прямую связь или прямую, или разветвленную алкиленовую цепь.

Термин «циклоалкилалкил» относится к радикалу формулы $-R_bR_g$, в которой R_b представляет собой алкиленовую цепь, определяемую выше, а R_g представляет собой циклоалкильный радикал, определяемый выше. Если в настоящем описании специально указано, алкиленовая цепь и/или циклоалкильный радикал могут быть необязательно замещены, как определяется выше для необязательно замещенной алкиленовой цепи и необязательно замещенного циклоалкила.

Термин «галоген» относится к бром, хлору, фтору или йоду.

Термин «галогеналкил» относится к алкильному радикалу, определяемому выше,

который замещен одним или несколькими галогеновыми радикалами, определяемыми выше, например, трифторметил, дифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1-бромметил-2-бромэтил и т. п. Алкильная часть галогеналкильного радикала может быть необязательно замещена, как определяется выше для алкильной группы.

Термин «гетероцикл» относится к стабильному 3-18-членному неароматическому кольцевому радикалу, который состоит из двух - двенадцати атомов углерода и из одного - шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Если в настоящем описании не указано иное, гетероциклический радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать в себя слитые, мостиковые и спиро кольцевые системы; а атомы азота, углерода или серы в гетероциклическом радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизирован; и гетероциклический радикал может быть частично или полностью насыщенным. Примеры таких гетероциклических радикалов включают в себя без ограничения азетидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил, 1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил, 5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил, азабицикло[2.2.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил, 1-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил, 1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил, 6-азаспиро[3.4]октан-6-ил, 7-окса-2-азаспиро[3,5]нонан-2-ил, 2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил, диоксоланил, диоксинил, тиенил[1.3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, 1,2,4-тиадиазол-5(4*H*)-илиден, тетрагидрофурил, триоксанил, тритианил, триазинанил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксо-тиоморфолинил и 1,1-диоксо-тиоморфолинил. Если в настоящем описании специально указано, гетероциклическая группа может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, циано, оксо, тиоксо, нитро, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (при этом p равняется 1-2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (при этом p равняется 1-2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (при этом t равняется 0-2) и

$-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (при этом p равняется 1-2), при этом каждый R^{20} независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероцикл, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; каждый R^{21} независимо представляет собой прямую связь или прямую, или разветвленную алкиленовую цепь; каждый R^{22} представляет собой алкил, алкенил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероцикл, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^{23} представляет собой прямую связь или прямую, или разветвленную алкиленовую цепь.

Термин «гетероциклилалкил» относится к радикалу формулы $-R_bR_h$, в которой R_b представляет собой алкиленовую цепь, определяемую выше, а R_h представляет собой гетероциклильный радикал, определяемый выше, и если гетероцикл является содержащим азот гетероциклилом, то гетероцикл может быть присоединен к алкильному радикалу по атому азота. Если в настоящем описании специально указано, алкиленовая цепь гетероциклилалкильного радикала может быть необязательно замещена, как определяется выше для необязательно замещенной алкиленовой цепи. Если в настоящем описании специально указано, гетероциклильная часть гетероциклилалкильного радикала может быть необязательно замещена, как определяется выше для необязательно замещенной гетероциклильной группы. Предпочтительно необязательные заместители в необязательно замещенной гетероциклилалкильной группе для R^5 в данном случае представляют собой галоген.

Термин «азабицикло[2.2.1]гептилалкил» относится к радикалу формулы $-R_bR_j$, в которой R_b представляет собой алкиленовую цепь, определяемую выше, а R_j представляет собой азабицикло[2.2.1]гептил. Предпочтительно, R_b представляет собой прямую или разветвленную двухвалентную углеводородную цепь, состоящую исключительно из углерода и водорода, не содержащую ненасыщенность и имеющую от одного до восьми атомов углерода, предпочтительно прямую двухвалентную углеводородную цепь, состоящую из одного атома углерода, или разветвленную двухвалентную углеводородную цепь, состоящую из двух углеродов.

Термин «((метил)(проп-2-ил)амино)алкил» относится к радикалу формулы $-R_bN(R_a)_2$, в которой R_b представляет собой алкиленовую цепь, определяемую выше, и один R_a представляет собой метил, а другой R_a представляет собой проп-2-ил. Предпочтительно, R_b представляет собой прямую или разветвленную двухвалентную углеводородную цепь, состоящую исключительно из углерода и водорода, не содержащую ненасыщенность и имеющую от одного до восьми атомов углерода, предпочтительно один атом углерода.

Термин «гетероарил» относится к радикалу 5-14-членной кольцевой системы, содержащему атомы водорода, от одного до тринадцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Для целей настоящего изобретения, гетероарильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать в себя слитые или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероарильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизирован. Примеры включают в себя без ограничения азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензтиазолил, бензиндолил, бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[*b*][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотиазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-*a*]пиридинил, бензоксазолинонил, бензимидазолтионил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, 2-оксазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1*H*-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, птеридинонил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиридинонил, пиразинил, пиримидинил, пиримидинонил, пиридазинил, пирролил, пиридо[2,3-*d*]пиримидинонил, хиназолинил, хиназолинонил, хиноксалинил, хиноксалинонил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил, тиadiaзолил, тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онил, тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-онил, тиазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил (т. е. тиенил). Если в настоящем описании специально указано, гетероарильная группа может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, циано, оксо, тиоксо, нитро, тиоксо, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (при этом *p* равняется 1-2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (при этом *p* равняется 1-2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (при этом *t* равняется 0-2) и $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (при этом *p* равняется 1-2), при этом каждый R^{20} независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, галогеналкил, циклоалкил,

циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; каждый R^{21} независимо представляет собой прямую связь или прямую, или разветвленную алкиленовую цепь; каждый R^{22} представляет собой алкил, алкенил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^{23} представляет собой прямую связь или прямую, или разветвленную алкиленовую цепь. Предпочтительно, необязательные заместители в необязательно замещенной бициклической гетероарильной группе для R^1 в данном случае представляют собой галоген. Предпочтительно, необязательные заместители в необязательно замещенной моноциклической гетероарильной группе для R^1 в данном случае представляют собой алкил.

Термин «гетероарилалкил» относится к радикалу формулы $-R_bR_i$, в которой R_b представляет собой алкиленовую цепь, определяемую выше, а R_i представляет собой гетероарильный радикал, определяемый выше. Если в настоящем описании специально указано, гетероарильная часть гетероарилалкильного радикала может быть необязательно замещена, как определяется выше для необязательно замещенной гетероарильной группы. Если в настоящем описании специально указано, часть алкиленовой цепи гетероарилалкильного радикала может быть необязательно замещена, как определяется выше для необязательно замещенной алкиленовой цепи.

Термин «пролекарство» означает соединение, которое может быть преобразовано в физиологических условиях или путем сольволиза в биологически активное соединение в соответствии с настоящим изобретением. Таким образом, термин «пролекарство» относится к метаболитическому предшественнику соединения в соответствии с настоящим изобретением, который является фармацевтически приемлемым. Пролекарство может быть неактивным при введении субъекту при необходимости этого, но превращается *in vivo* в активное соединение в соответствии с настоящим изобретением. Пролекарства обычно быстро трансформируются *in vivo* с образованием исходного соединения в соответствии с настоящим изобретением, например, путем гидролиза в крови. Пролекарственное соединение часто обладает преимуществом в отношении растворимости, тканевой совместимости или замедленного высвобождения в организме млекопитающих (см. Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)). Обсуждение пролекарств представлено в работе Higuchi, T., *et al.*, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, и в работе *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обе из которых включены в настоящий документ посредством ссылки в полном своем объеме.

Термин «пролекарство» также включает в себя любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное соединение в соответствии с настоящим изобретением *in vivo* при введении такого пролекарства субъекту-млекопитающему. Пролекарственные соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении в соответствии с настоящим изобретением, таким образом, чтобы модификации расщеплялись до исходного соединения в соответствии с настоящим изобретением либо с помощью рутинной манипуляции, либо *in vivo*. Пролекарства включают в себя соединения в соответствии с настоящим изобретением, в которых гидроксильная, амино или меркапто группа связана с любой группой, которая при введении пролекарственного соединения в соответствии с настоящим изобретением субъекту-млекопитающему расщепляется с образованием свободной гидроксильной, свободной амино или свободной меркапто группы, соответственно. Примеры пролекарств включают в себя без ограничения ацетатные, формиатные и бензоатные производные спирта или амидные производные аминных функциональных групп в соединениях в соответствии с настоящим изобретением и т. п.

Настоящее изобретение, раскрываемое в настоящем документе, также охватывает все фармацевтически приемлемые соединения формулы (I), которые мечены изотопами путем замены одного или нескольких атомов атомом, имеющим отличающуюся атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в раскрываемые соединения, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I , соответственно. Такие меченные радиоактивными изотопами соединения могут быть применимы для определения или измерения эффективности соединений путем характеристики, например, участка или способа действия в натриевых каналах или аффинности связывания с фармакологически важным участком действия в натриевых каналах. Некоторые меченные изотопами соединения формулы (I), например, соединения, включающие в себя радиоактивный изотоп, применимы в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы трития, т. е. ^3H , и углерода-14, т. е. ^{14}C , особенно применимы для этой цели ввиду простоты их включения и удобных средств выявления.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т. е. ^2H , может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полужизни *in vivo* или требованиями уменьшенной дозировки, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения

соединения формулы (I) обогащены дейтерием. Такие дейтерированные соединения могут быть получены способами, известными специалистам в данной области, такими как обмен протонов с дейтерием или синтез молекулы с обогащенными исходными материалами.

Замещение изотопами, излучающими позитроны, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть применимо в исследованиях топографии эмиссии позитронов (PET) для изучения занятости рецептора субстратом. Меченные изотопами соединения формулы (I), как правило, могут быть получены обычными методами, известными специалистам в данной области, или процессами, аналогичными тем, которые описаны в примерах и в получениях, как изложено ниже, с использованием соответствующего меченного изотопом реагента вместо ранее использованного немеченого реагента.

Настоящее изобретение, раскрываемое в настоящем документе, также охватывает *in vivo* продукты метаболизма раскрываемых соединений. Такие продукты могут быть результатом, например, окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, эстерификации и т. п. вводимого соединения, в первую очередь из-за ферментативных процессов. Соответственно, настоящее изобретение включает в себя соединения, полученные процессом, предусматривающим введение в контакт соединения в соответствии с настоящим изобретением с млекопитающим в течение периода времени, достаточного для получения продукта его метаболизма. Такие продукты обычно идентифицируют путем введения меченного радиоактивным изотопом соединения в соответствии с настоящим изобретением в определяемой дозе животному, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна, или человеку с обеспечением времени, достаточного для метаболизма, и выделения продуктов его превращения из мочи, крови или других биологических образцов.

Термины «стабильное соединение» и «стабильная структура» предназначены для обозначения соединения, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение до применимой степени чистоты из реакционной смеси и составление эффективного терапевтического средства.

Термин «млекопитающее» включает в себя людей и домашних животных, таких как лабораторные животные и животные-компаньоны (например, кошки, собаки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, козы, лошади, кролики), и не являющихся домашними животными, таких как дикие животные и т. п.

Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное далее наступление обстоятельств может или не может произойти, и что настоящее описание включает в себя случаи, когда упомянутое событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит. Например, термин «необязательно замещенный арил»

означает, что арильный радикал может быть или может не быть замещенным, и что настоящее описание включает в себя как замещенные арильные радикалы, так и арильные радикалы, не имеющие замещения («незамещенные»). Если функциональная группа описывается как «необязательно замещенная», и, в свою очередь, заместители в функциональной группе также являются «необязательно замещенными» и т. д., то для целей настоящего изобретения такие итерации ограничиваются пятью, предпочтительно такие итерации ограничиваются двумя.

Термин «фармацевтически приемлемые носитель, разбавитель или вспомогательное средство» включает в себя без ограничения любые адъювант, носитель, вспомогательное средство, обеспечивающее скольжение средство, подсластитель, разбавитель, консервант, пигмент/краситель, интенсификатор вкусоароматических свойств, поверхностно-активное средство, смачивающее средство, диспергирующее средство, суспендирующее средство, стабилизатор, изотоническое средство, растворитель или эмульгатор, которые были одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств Соединенных Штатов Америки как приемлемые для применения людям или домашним животным.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» включает в себя соли присоединения как кислоты, так и основания.

Термин «фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты» относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения и которые образуются с неорганическими кислотами, такими как без ограничения хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т. п., а также с органическими кислотами, такими как без ограничения уксусная кислота, 2,2-дихлоруксусная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, 4-ацетамидобензойная кислота, камфорная кислота, камфор-10-сульфоновая кислота, каприновая кислота, капроновая кислота, каприловая кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, цикламинная кислота, додецилсерная кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, галактаровая кислота, гентизиновая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, глутаминовая кислота, глутаровая кислота, 2-оксоглутаровая кислота, глицерофосфорная кислота, гликолевая кислота, гиппуровая кислота, изомасляная кислота, молочная кислота, лактобионовая кислота, лауриновая кислота,

малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, слизевая кислота, нафталин-1.5-дисульфоновая кислота, нафталин-2-сульфоновая кислота, 1-гидрокси-2-нафтойная кислота, никотиновая кислота, олеиновая кислота, оротовая кислота, щавелевая кислота, пальмитиновая кислота, памоевая кислота, пропионовая кислота, пироглутаминовая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, 4-аминосалициловая кислота, себациновая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, тиоциановая кислота, *n*-толуолсульфоновая кислота, трифторуксусная кислота, ундециленовая кислота и т. п.

Термин «фармацевтически приемлемая соль присоединения основания» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Эти соли получают добавлением неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, полученные из неорганических оснований, включают в себя без ограничения соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т. п. Предпочтительными неорганическими солями являются соли аммония, натрия, калия, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают в себя без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе встречающихся в природе замещенных аминов, циклических аминов и основных ионообменных смол, такие как аммиак, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, диэтанолламин, этанолламин, деанол, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, бенетамин, бензатин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, триэтанолламин, трометамин, пурины, пиперазин, пиперидин, *N*-этилпиперидин, полиаминовые смолы и т. п. Особенно предпочтительными органическими основаниями являются изопропиламин, диэтиламин, этанолламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

Часто кристаллизации дают сольват соединения в соответствии с настоящим изобретением. Используемый в настоящем документе термин «сольват» относится к агрегату, который включает в себя одну или несколько молекул соединения в соответствии с настоящим изобретением с одной или несколькими молекулами растворителя. Растворитель может представлять собой воду, в случае чего сольват может быть гидратом. В качестве альтернативы, растворитель может представлять собой органический растворитель. Таким образом, соединения в соответствии с настоящим изобретением могут существовать в виде гидрата, в том числе моногидрата, дигидрата,

гемигидрата, полуторагидрата, тригидрата, тетрагидрата и т. п., а также в соответствующих сольватированных формах. Соединение в соответствии с настоящим изобретением может представлять собой истинные сольваты, тогда как в других случаях соединение в соответствии с настоящим изобретением может просто удерживать побочную воду или быть смесью воды с некоторым побочным растворителем.

Термин «фармацевтическая композиция» относится к составу соединения в соответствии с настоящим изобретением и среде, общепризнанной в уровне техники для доставки биологически активного соединения млекопитающим, например, людям. Такая среда включает в себя все фармацевтически приемлемые носители, разбавители или вспомогательные средства для него.

Термин «терапевтически эффективное количество» относится к такому количеству соединения в соответствии с настоящим изобретением, которое при введении млекопитающему, предпочтительно человеку, является достаточным для эффективного лечения, как определено ниже, опосредованного натриевым каналом заболевания или состояния у млекопитающего, предпочтительно человека. Количество соединения в соответствии с настоящим изобретением, которое составляет «терапевтически эффективное количество», будет варьировать в зависимости от соединения, состояния и его тяжести, способа введения и возраста млекопитающего, подлежащего лечению, но может быть определено рутинным способом специалистом в данной области с учетом его собственных знаний и настоящего раскрытия.

Используемый в настоящем документе термин «процесс лечения» или «лечение» охватывает лечение представляющего интерес заболевания или состояния у млекопитающего, предпочтительно человека, имеющего представляющее интерес заболевание или состояние, и включает в себя:

(a) предупреждение возникновения заболевания или состояния у млекопитающего, в частности, если такое млекопитающее предрасположено к состоянию, но его наличие еще не диагностировано;

(b) ингибирование заболевания или состояния, т. е. остановку его развития;

(c) ослабление (или облегчение) заболевания или состояния, т. е. обеспечение регрессии заболевания или состояния; или

(d) ослабление (или облегчение) симптомов, возникающих в результате заболевания или состояния, например, ослабление эпилепсии без устранения основного заболевания или состояния.

Используемые в настоящем документе термины «заболевание» и «состояние» могут использоваться взаимозаменяемо или могут отличаться в том смысле, что

конкретное заболевание или состояние может не иметь известного причинного фактора (так что этиология еще не выяснена) и поэтому пока не распознается как заболевание, а только как нежелательное состояние или синдром, при котором клиницистами был идентифицирован более или менее определенный набор симптомов.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением или их фармацевтически приемлемые соли могут включать в себя один или несколько асимметричных центров и, таким образом, могут давать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-, или как (D)- или (L)- для аминокислот. Настоящее изобретение охватывает все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)- или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием традиционных методов, например, хроматографии и фракционной кристаллизации. Традиционные методы получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают в себя хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC). Если описываемые в настоящем документе соединения содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и, если не указано иное, предполагают, что соединения включают в себя геометрические изомеры E, и Z. Подобным образом, предполагается включение всех таутомерных форм.

Термин «стереоизомер» относится к соединению, состоящему из одинаковых атомов, связанных одинаковыми связями, но имеющему отличающиеся трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее изобретение охватывает различные стереоизомеры и их смеси и включает в себя энантиомеры, которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых являются несовпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга. Подробное описание структуры и свойств энантиомеров и стереоизомеров см., например, в Smith, M.B. and J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th edition (Wiley, 2007).

Термин «таутомер» относится к сдвигу протона от одного атома молекулы к другому атому той же самой молекулы. Настоящее изобретение охватывает таутомеры любых указанных соединений.

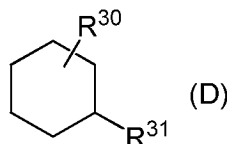
Использование круглых и квадратных скобок в группах-заместителях применяют в настоящем документе для экономии места. Соответственно, использование скобок в группе-заместителе указывает на то, что группа, заключенная в скобки, присоединена

непосредственно к атому, предшествующему скобке. Использование скобок в группе-заместителе указывает на то, что группа, заключенная в скобки, также присоединена непосредственно к атому, предшествующему скобке.

Термин «энантимеры» относится к асимметричным молекулам, которые могут существовать в двух разных изомерных формах, имеющих разные конфигурации в пространстве. Другие термины, используемые для обозначения или названия энантимеров, включают в себя «стереоизомеры» (из-за разных расположения или стереохимии вокруг хирального центра; при этом все энантимеры являются стереоизомерами, но не все стереоизомеры являются энантимерами) или «оптические изомеры» (из-за оптической активности чистых энантимеров, то есть способности разных чистых энантимеров вращать плоско-поляризованный свет в разных направлениях).

Обозначения «R» и «S» для абсолютной конфигурации энантимера в соответствии с настоящим изобретением могут быть показаны как приставка или как суффикс в названии соединения; они могут или не могут быть отделены от названия энантимера дефисом; они могут или не могут быть записаны через дефис; и они могут быть или не могут быть заключены в круглые скобки.

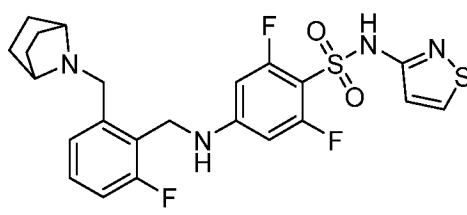
В формулах, изображенных в настоящем документе, связь с заместителем и/или связь, которая связывает молекулярный фрагмент с остальной частью соединения, может быть показана как пересекающая одну или несколько связей в кольцевой структуре. Это указывает на то, что связь может быть присоединена к любому из атомов, составляющих кольцевую структуру, при условии, что в противном случае атом водорода мог бы находиться на этом атоме. Если конкретный заместитель(заместители) не идентифицируется для конкретного положения в структуре, тогда атом(атомы) водорода находится в этом положении. Например, в следующей структуре (D) связь, присоединяющая заместитель R^{30} , может находиться на любом из атомов углерода, включая атом углерода, к которому присоединен R^{31} , при условии, что валентность позволяет такое присоединение:



Термин «разделение» или «процесс разделения» при использовании по отношению к рацемическому соединению или рацемической смеси соединения в соответствии с настоящим изобретением относится к разделению рацемического соединения или рацемической смеси на две его энантимерные формы (т. е. (+) и (-); (R) и (S) формы).

Протокол химического наименования и структурные диаграммы, используемые в настоящем документе, представляют собой модифицированную форму номенклатурной системы I.U.P.A.C. с использованием программы ChemDraw Professional Version 18,0,0,231, по которой в настоящем документе названы соединения в соответствии с настоящим изобретением, например, как производные структуры центрального ядра, например, структуры бензолсульфонамида. Для сложных химических названий, используемых в настоящем документе, группа-заместитель названа перед группой, к которой она присоединена. Например, циклопропилэтил включает в себя этильную основную цепь с циклопропиловым заместителем. На диаграммах химической структуры идентифицируются все связи, за исключением некоторых атомов углерода, которые, как предполагают, связаны с достаточным количеством атомов водорода для заполнения валентности.

Следовательно, соединение формулы (I), описанной выше кратком раскрытии настоящего изобретения, в которой и q, и r равняются 1, R¹ представляет собой водород, R² представляет собой изотиазол-3-ил, каждый R^{3a} и R^{3b} представляет собой водород, R⁴ представляет собой фтор, R⁶ представляет собой фтор, и R⁷ представляет собой (7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил, т. е. соединение следующей структуры:



называют в настоящем документе 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,6-дифтор-N-(изотиазол-3-ил)бензолсульфонамидом.

Варианты осуществления настоящего изобретения

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), изложенным выше в кратком раскрытии настоящего изобретения, в виде их отдельного стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или к их фармацевтически приемлемым соли, сольвату или пролекарству.

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой R⁷ представляет собой азабицикло[2.2.1]гептанилалкил.

Подобно этому варианту осуществления дополнительный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I), в которой R² представляет собой изотиазолил.

Подобно этому дополнительному варианту осуществления предпочтительные варианты осуществления выбраны из:

4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,6-дифтор-*N*-(изотиазол-3-ил)бензолсульфонамида и

4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,3-дифтор-*N*-(изотиазол-3-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата.

Подобно варианту осуществления, в котором R^7 представляет собой азабицикло[2.2.1]гептанилалкил, другой вариант осуществления относится к соединениям формулы (I), в которой R^2 представляет собой тиазолил.

Подобно этому варианту осуществления один дополнительный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I), в которой g равняется 1.

Подобно этому дополнительному варианту осуществления предпочтительные варианты осуществления выбраны из:

4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,3-дифтор-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида;

4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-3-хлор-2-фтор-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата;

4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2-фтор-3-метил-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата и

4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,6-дифтор-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата.

Подобно дополнительному варианту осуществления, в котором R^2 представляет собой тиазолил, другой дополнительный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I), в которой g равняется 2.

Подобно этому дополнительному варианту осуществления предпочтительные варианты осуществления выбраны из:

4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-3,6-дифторбензил)амино)-2,6-дифтор-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида;

4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)амино)-2,6-дифтор-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата;

4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)амино)-2,3-дифтор-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата;

4-((2-(1-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)этил)-3,6-дифторбензил)амино)-2,6-дифтор-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата;

(*S*)-4-((2-(1-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)этил)-3,6-дифторбензил)амино)-2,6-дифтор-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида и

(*R*)-4-((2-(1-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)этил)-3,6-дифторбензил)амино)-2,6-

дифтор-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида.

Подобно варианту осуществления, в котором R^7 представляет собой азабицикло[2.2.1]гептанилалкил, другой вариант осуществления относится к соединениям формулы (I), в которой R^2 представляет собой изоксазоллил.

Подобно этому варианту осуществления предпочтительные варианты осуществления относятся к соединениям формулы (I), выбранным из:

4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,6-дифтор-*N*-(изоксазол-3-ил)-3-метилбензолсульфонамида и

4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2-фтор-*N*-(изоксазол-3-ил)-3-метилбензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой R^7 представляет собой азабицикло[2.2.1]гептанилалкил.

Подобно этому варианту осуществления дополнительный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I), в которой R^7 представляет собой ((метил)(проп-2-ил)амино)алкил, при условии, что g равняется 2, и по меньшей мере один R^6 представляет собой алкокси.

Подобно этому дополнительному варианту осуществления дополнительный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I), в которой R^2 представляет собой изотиазолил.

Подобно дополнительному варианту осуществления, в котором R^7 представляет собой ((метил)(проп-2-ил)амино)алкил, g равняется 2, и по меньшей мере один R^6 представляет собой алкокси, другой дополнительный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I), в которой R^2 представляет собой тиазолил.

Подобно этому дополнительному варианту осуществления предпочтительные соединения формулы (I) выбраны из:

2,6-дифтор-4-((6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)метил)-3-метоксибензил)амино)-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида;

2,6-дифтор-4-((6-фтор-3-изопропокси-2-((изопропил(метил)амино)метил)бензил)амино)-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида;

2,3-дифтор-4-((6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)метил)-3-метоксибензил)амино)-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида;

5-хлор-2-фтор-4-((6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)метил)-3-метоксибензил)амино)-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата и

2-фтор-4-((6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)метил)-3-метоксибензил)амино)-5-метил-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата.

Подобно дополнительному варианту осуществления, в котором R^7 представляет собой ((метил)(проп-2-ил)амино)алкил, g равняется 2, и по меньшей мере один R^6 представляет собой алкокси, другой дополнительный вариант осуществления относится к соединениям формулы (I), в которой R^2 представляет собой изоксазолил.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой один R^4 находится в орто положении относительно заместителя -S(O)₂-N(H)-R².

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой один R^4 находится в орто положении относительно -C(R^{3a})(R^{3b})-.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой один R^6 находится в орто положении относительно -C(R^{3a})(R^{3b})-.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой R^5 представляет собой фтор.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой один R^4 представляет собой фтор.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой один R^4 представляет собой хлор.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой один R^4 представляет собой метил.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой один R^4 представляет собой фтор, а другой R^4 представляет собой метил.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой один R^6 представляет собой фтор.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой один R^6 представляет собой фтор, а другой R^6 представляет собой метокси.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой один R^6 представляет собой фтор, а другой R^6 представляет собой изопропокси.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой один R^6 представляет собой фтор, а другой R^6 представляет собой фтор.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу применения соединений формулы (I) в качестве стандартов или контролей в *in vitro* или *in*

in vivo анализах определения эффективности тестируемых соединений в модулировании зависимых от потенциала натриевых каналов.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Ia), соединениям формулы (Ib), соединениям формулы (Ic), соединениям формулы (Id), соединениям формулы (Id), соединениям формулы (Ie), соединениям формулы (If), соединениям формулы (Ig), соединениям формулы (Ih), соединениям формулы (Ii), соединениям формулы (Ij) или соединениям формулы (Ik) в виде их отдельных стереоизомеров, энантиомеров или таутомеров, или их смесей; или к их фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, как описывается ниже в получении соединений в соответствии с настоящим изобретением.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу получения соединения формулы (Ia) в виде его отдельного стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемой соли, как описывается в настоящем документе в схеме реакций 1.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу получения соединения формулы (Ib) в виде его отдельного стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемой соли, как описывается в настоящем документе в схеме реакций 2.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу получения соединения формулы (Ic) в виде его отдельного стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемой соли, как описывается в настоящем документе в схеме реакций 3.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу получения соединения формулы (If) в виде его отдельного стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемой соли, как описывается в настоящем документе в схеме реакций 3.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу получения соединения формулы (Ig) в виде его отдельного стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемой соли, как описывается в настоящем документе в схеме реакций 3.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу получения соединения формулы (Id) в виде его отдельного стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемой соли, как описывается в настоящем документе в схеме реакций 4.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу

получения соединения формулы (Ie) в виде его отдельного стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемой соли, как описывается в настоящем документе в схеме реакций 5.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу получения соединения формулы (Ia) в виде его отдельного стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемой соли, как описывается в настоящем документе в схеме реакций 6.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу получения соединения формулы (Ih) в виде его отдельного стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемой соли, как описывается в настоящем документе в схеме реакций 7.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу получения соединения формулы (Ii) в виде его отдельного стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемой соли, как описывается в настоящем документе в схеме реакций 8.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу получения соединения формулы (Ij) в виде его отдельного стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемой соли, как описывается в настоящем документе в схеме реакций 9.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу получения соединения формулы (Ik) в виде его отдельного стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемой соли, как описывается в настоящем документе в схеме реакций 9.

Следует учитывать, что любой вариант осуществления соединений в соответствии с настоящим изобретением, изложенный выше, и любой специфический заместитель, изложенный в настоящем документе для конкретного заместителя R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 в соединениях в соответствии с настоящим изобретением, изложенных выше, может быть независимо объединен с другими вариантами осуществления и/или заместителями соединений в соответствии с настоящим изобретением с образованием вариантов осуществления настоящего изобретения, специально не изложенных выше. Кроме того, в случае, если перечень заместителей раскрыт для любого конкретного заместителя R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 , в конкретном варианте осуществления и/или в формуле изобретения следует учитывать, что один или несколько заместителей могут быть удалены из перечня, и что оставшийся перечень заместителей будет рассматриваться как вариант осуществления настоящего изобретения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемое вспомогательное средство и соединение в соответствии с настоящим изобретением, описанное выше, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера, или их смеси; или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или состояния, связанного с активностью $Na_v1.6$, у млекопитающего, при этом заболевание или состояние представляет собой эпилепсию и/или расстройство с эпилептическими приступами, и при этом способ предусматривает введение млекопитающему при необходимости этого терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением, описанного выше, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера, или их смеси; или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства.

Согласно одному варианту осуществления данного аспекта эпилепсия или расстройство с эпилептическими приступами выбраны из светочувствительной эпилепсии, самоиндуцированного обморока, трудноизлечимой эпилепсии, синдрома Ангельмана, доброкачественной роландической эпилепсии, расстройства CDKL5, детской и юношеской абсансной эпилепсии, синдрома Драве, эпилепсии лобных долей, синдрома дефицита GLUT1, гипоталамической гамартомы, инфантильных спазмов/синдрома Веста, ювенильной миоклонической эпилепсии, синдрома Ландау-Клеффнера, синдрома Леннокса-Гасто (LGS), эпилепсии с миоклоническими абсансами, синдрома Охтахаара, синдрома Панайотопулоса, эпилепсии PCDH19, прогрессирующих миоклонических эпилепсий, синдрома Расмуссена, синдрома кольцевой хромосомы 20, рефлекторных эпилепсий, височной эпилепсии, прогрессирующей миоклонической эпилепсии Лафора, нейрокожных синдромов, комплекса туберозного склероза, ранней детской эпилептической энцефалопатии, эпилептической энцефалопатии с ранним началом, генерализованной эпилепсии с фебрильными судорогами +, синдрома Ретта, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, аутизма, атаксии, гипотонии и пароксизмальной дискинезии.

Согласно одному варианту осуществления подобно этому варианту осуществления эпилепсия или расстройство с эпилептическими приступами выбраны из синдрома Драве, инфантильных спазмов/синдрома Веста, височной эпилепсии, синдрома Леннокса-Гасто (LGS), генерализованной эпилепсии с фебрильными судорогами + и ранней детской эпилептической энцефалопатии.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу снижения потока

ионов через $Na_v1.6$ в клетке млекопитающего, при этом способ предусматривает введение в контакт клетки с соединением в соответствии с настоящим изобретением, описанным выше, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера, или их смеси; или его фармацевтически приемлемыми солью, сольватом или пролекарством.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу селективного ингибирования первого управляемого потенциалом натриевого канала по сравнению со вторым управляемым потенциалом натриевым каналом, у млекопитающего, при этом способ предусматривает введение млекопитающему модулирующего количества соединения в соответствии с настоящим изобретением, описанного выше, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера, или их смеси; или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства.

Согласно одному варианту осуществления данного аспекта первый управляемый потенциалом натриевый канал представляет собой $Na_v1.6$.

Согласно другому варианту осуществления данного аспекта первый управляемый потенциалом натриевый канал представляет собой $Na_v1.6$, а второй управляемый потенциалом натриевый канал представляет собой $Na_v1.5$.

Согласно другому варианту осуществления данного аспекта первый управляемый потенциалом натриевый канал представляет собой $Na_v1.6$, а второй управляемых потенциалом натриевый канал представляет собой $Na_v1.1$.

Специфические варианты осуществления соединений в соответствии с настоящим изобретением описываются более подробно ниже в получении соединений в соответствии с настоящим изобретением и в примерах.

Применимость и тестирование соединений в соответствии с настоящим изобретением

Соединения в соответствии с настоящим изобретением модулируют, предпочтительно ингибируют, поток ионов через зависимый от потенциала натриевый канал, предпочтительно $Na_v1.6$, у млекопитающего, особенно у человека. Любую такую модуляцию, будь то частичное или полное ингибирование или предотвращение потока ионов, иногда в настоящем документе называют «блокированием», а соответствующие соединения «блокаторами» или «ингибиторами». Как правило, соединения в соответствии с настоящим изобретением модулируют активность управляемого потенциалом натриевого канала в сторону снижения путем ингибирования зависимой от потенциала активности натриевого канала и/или снижения или предотвращения потока ионов натрия через клеточную мембрану путем предотвращения активности натриевого канала, такой

как поток ионов.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением являются модификаторами состояния или частоты натриевого канала, имеющими низкую аффинность по отношению к состоянию покоя/закрытому состоянию и высокую аффинность по отношению к инактивированному состоянию. Эти соединения, вероятно, будут взаимодействовать с перекрывающимися сайтами, расположенными во внутренней полости проводящей натрий поры канала, подобно тому, как описано для других зависимых от состояния блокаторов натриевых каналов (Cestèle, S., *et al.*, *op. cit.*). Эти соединения могут также взаимодействовать с участками за пределами внутренней полости и оказывать аллостерические эффекты на проводимость ионов натрия через поры канала.

Любое из этих последствий может в конечном итоге быть ответственным за общий терапевтический эффект, обеспечиваемый этими соединениями.

Следовательно, соединения в соответствии с настоящим изобретением представляют собой ингибиторы управляемых потенциалом натриевых каналов, предпочтительно ингибиторы $Na_v1.6$, и поэтому применимы для лечения заболеваний и состояний, предпочтительно эпилепсии и/или расстройства с эпилептическими приступами, у млекопитающих, предпочтительно людей, и других организмов, включая все те заболевания и состояния человека, которые являются результатом aberrантной биологической активности зависимых от потенциала натриевых каналов, предпочтительно aberrантной активности $Na_v1.6$, или которые могут быть облегчены путем модуляции биологической активности зависимых от потенциала натриевых каналов. В частности, соединения в соответствии с настоящим изобретением, т. е. соединения формулы (I), изложенные выше в кратком раскрытии настоящего изобретения, в виде их отдельных стереоизомеров, энантиомеров или таутомеров, или их смесей; или в виде их фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств, применимы для лечения заболеваний и состояний у млекопитающих, предпочтительно людей, которые являются результатом aberrантной биологической активности зависимых от потенциала $Na_v1.6$ или которые могут быть облегчены путем модуляции, предпочтительно ингибирования, биологической активности $Na_v1.6$. Предпочтительно соединения в соответствии с настоящим изобретением селективно ингибируют $Na_v1.6$ по сравнению с $Na_v1.5$ и/или $Na_v1.1$.

Как определяется в настоящем документе, заболевание, расстройство или состояние, связанное с активностью $Na_v1.6$, включает в себя, без ограничения эпилепсию и/или расстройство с эпилептическими приступами. Такие эпилепсия и/или расстройства с эпилептическими приступами включают в себя без ограничения светочувствительную

эпилепсию, самоиндуцированный обморок, трудноизлечимую эпилепсию, синдром Ангельмана, доброкачественную роландическую эпилепсию, расстройство CDKL5, детскую и юношескую абсансную эпилепсию, синдром Драве, эпилепсию лобных долей, синдром дефицита GLUT1, гипоталамическую гамартому, инфантильные спазмы/синдром Веста, ювенильную миоклоническую эпилепсию, синдром Ландау-Клеффнера, синдром Леннокса-Гасто (LGS), эпилепсию с миоклоническими абсансами, синдром Охтаха, синдром Панайотопулоса, эпилепсию PCDH19, прогрессирующие миоклонические эпилепсии, синдром Расмуссена, синдром кольцевой хромосомы 20, рефлекторные эпилепсии, височную эпилепсию, прогрессирующую миоклоническую эпилепсию Лафора, нейрокожные синдромы, комплекс туберозного склероза, раннюю детскую эпилептическую энцефалопатию, эпилептическую энцефалопатию с ранним началом, генерализованную эпилепсию с фебрильными судорогами +, синдром Ретта, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, аутизм, атаксию, гипотонию и пароксизмальную дискинезию.

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям и способам применения соединений и фармацевтических композиций для лечения заболеваний или состояний, связанных с активностью $Na_v1.6$, у млекопитающего, предпочтительно человека, путем введения млекопитающему, предпочтительно человеку, при необходимости такого лечения эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением или фармацевтической композиции, содержащей соединение в соответствии с настоящим изобретением.

Общее значение соединений в соответствии с настоящим изобретением в ингибировании потока ионов $Na_v1.6$ можно определить с помощью анализов, описанных ниже в разделе «Биологические анализы». В качестве альтернативы, общая ценность соединений для лечения состояний и заболеваний у людей может быть установлена на стандартных промышленных животных моделях для демонстрации эффективности соединений при лечении эпилепсии и/или расстройства с эпилептическими приступами. Были разработаны животные модели эпилептических состояний человека, которые приводят к воспроизводимым сенсорным дефицитам в течение длительного периода времени, что можно оценить с помощью сенсорного тестирования.

Например, многие модели грызунов были разработаны для оценки предрасположенности к судорогам или эпилептиформной активности (Klein, B.R. *et al.*, (2016), "Models Currently in Active Use. In: Epilepsy Therapy Screening Program", Vol. 2016, National Institute of Neurological Disorders and Stroke). К ним относятся острые химические или электрические инсульты, вызывающие судороги, а также хронические

химические или генетические инсульты, вызывающие у животных предрасположенность к судорогам. Эти модели могут использоваться для определения относительной способности соединения стимулировать или предотвращать судорожную активность. Тест максимального электрошока (MES) и тест психомоторной судороги при частоте 6 Гц (6 Гц) являются двумя примерами анализов приступов острого инсульта, используемых для оценки противосудорожных вмешательств (Suzuki, F. *et al.*, *Neuroscience* (1995), Vol. 64, pp. 665-674; Barton, M.E. *et al.*, *Epilepsy Research* (2001), Vol. 47, pp. 217-227). Оба анализа предусматривают электрический удар, с помощью прикладываемых к роговице или ушам электродов, чтобы спровоцировать сильную судорогу. Сильные судороги также могут быть индуцированы химическим путем, например, введением проконвульсантного эфирного соединения фторотила (Makinson, C.D. *et al.*, *Exp. Neurol.* (2016), Vol. 275, Pt 1, pp. 46-58).

Такие эксперименты могут включать в себя предотвращение спонтанных судорог или могут использовать стимулы, вызывающие судороги, аналогичные тем, которые используются у мышей дикого типа. Животные модели ранней детской эпилептической энцефалопатии 6 (EIEE6), также известной как тяжелая миоклоническая эпилепсия детского возраста или синдром Драве, были созданы путем мутации гена SCN1A, который кодирует управляемый потенциалом натриевый канал Na_v1.1 (Yu, F.H. *et al.*, *Nat. Neurosci.* (2006), Vol. 9, pp. 1142-1149). Модели EIEE13 также были созданы путем мутации гена SCN6A, который кодирует управляемый потенциалом натриевый канал Na_v1.6 (Wagnon, J.L. *et al.*, *Human Molecular Genetics* (2014)). Обе эти линии мышей предоставляют возможность оценивать потенциальные терапевтические вмешательства, которые могут оказаться полезными в популяциях клинических больных (Martin, M.S. *et al.*, *J. Biol. Chem.* (2010), Vol. 285, pp. 9823-9834; и Martin, M.S. *et al.*, *Human Molecular Genetics* (2007), Vol. 16, pp. 2892-2899).

Настоящее изобретение обеспечивает множество различных средств для идентификации ингибирующих Na_v1.6 средств, которые можно использовать в качестве терапевтических средств. Идентификацию ингибиторов Na_v1.6 можно оценивать с помощью различных анализов *in vitro* и *in vivo*, например, измерения тока, измерения мембранного потенциала, измерения потока ионов (например, натрия или гуанидиния), измерения концентрации натрия, измерения вторичных мессенджеров и уровней транскрипции, и с использованием, например, чувствительных к потенциалу красителей, радиоактивных индикаторов и характеристики электрофизиологии с помощью техники фиксации потенциала.

Один из таких протоколов предусматривает скрининг химических средств на

способность модулировать активность натриевого канала, тем самым идентифицируя его как модулирующее средство.

В типичном анализе, описанном в работе Bean *et al.*, *J. General Physiology* (1983), 83:613-642, and Leuwer, M., *et al.*, *Br. J. Pharmacol* (2004), 141(1):47-54, используют техники фиксации потенциала для исследования поведения каналов. Такие техники известны специалистам в данной области и могут быть разработаны с использованием современных технологий в анализах с низкой или средней пропускной способностью для оценивания соединений по их способности модулировать поведение натриевых каналов.

Пропускная способность тестируемых соединений является важным фактором при выборе используемого анализа скрининга. В некоторых стратегиях, в которых тестированию подлежат сотни тысяч соединений, нежелательно использовать средства с низкой пропускной способностью. В других случаях, однако, низкая пропускная способность является удовлетворительной для выявления важных различий между ограниченным числом соединений. Часто бывает необходимо комбинировать типы анализов для идентификации конкретных соединений, модулирующих натриевые каналы.

Электрофизиологические анализы с использованием техник фиксации потенциала признаны золотым стандартом для подробной характеристики взаимодействий соединений с натриевыми каналами, и как описано в работе Bean *et al.*, *op. cit.* и Leuwer, M., *et al.*, *op. cit.* Существует способ ручного скрининга с низкой пропускной способностью (LTS), который позволяет сравнивать 2-10 соединений в сутки; недавно разработанная система для автоматизированного скрининга со средней пропускной способностью (MTS) 20-50 пятен (т. е. соединений) в сутки и технология от Molecular Devices Corporation (Sunnyvale, CA), которая обеспечивает автоматизированный скрининг с высокой пропускной способностью (HTS) 1000-3000 пятен (т. е. соединений) в сутки.

В одной автоматизированной системе с использованием техники фиксации потенциала используют технологию плоских электродов для ускорения разработки лекарственных средств. Плоские электроды способны обеспечить высокоомные уплотнения прикрепленных клеток с последующими стабильными и малозумными фиксациями потенциала всей клетки, что сравнимо с традиционными фиксациями. Подходящим инструментом является PatchXpress 7000A (Axon Instruments Inc, Union City, CA). Различные клеточные линии и техники культивирования, которые включают в себя адгезивные клетки, а также клетки, спонтанно растущие в суспензии, оценивают по степени успешности и стабильности уплотнения. Иммуортиализованные клетки (например, НЕК и СНО), стабильно экспрессирующие высокие уровни соответствующего ионного натриевого канала, могут быть адаптированы в суспензионных культурах высокой

плотности.

Могут быть выбраны другие анализы, позволяющие исследователю идентифицировать соединения, которые блокируют определенные состояния канала, такие как открытое состояние, закрытое состояние или состояние покоя, или которые блокируют переход из открытого в закрытое, из закрытого в состояние покоя или из состояния покоя в открытое. Специалисты в данной области обычно знакомы с такими анализами.

Также доступны анализы связывания. Схемы включают в себя традиционные анализы связывания на основе радиоактивных фильтров или конфокальную флуоресцентную систему, доступную от группы компаний Evotec OAI (Hamburg, Germany), все из которых являются HTS.

Также могут быть использованы анализы радиоактивного потока. В этом анализе стимулируют открытие каналов вератридином или аконитином и поддерживают в стабилизированном открытом состоянии с помощью токсина, а блокаторы канала идентифицируют по их способности препятствовать притоку иона. В анализе можно исследовать радиоактивные ионы $^{22}\text{[Na]}$ и $^{14}\text{[C]}$ гуанидина в качестве индикаторов. Планшеты FlashPlate & Cytostar-T с живыми клетками не требуют стадий разделения и пригодны для HTS. Технология сцинтилляционного планшета также развила этот способ до пригодности в HTS. Из-за функциональных аспектов данного анализа, информативность является достаточно хорошей.

В еще одном формате измерений перераспределения мембранного потенциала используют набор системы мембранного потенциала FLIPR (HTS), доступный от компании Molecular Dynamics (подразделение Amersham Biosciences, Piscataway, NJ). Это способ ограничен медленными изменениями мембранного потенциала. Некоторые проблемы могут возникать от флуоресцентного фона соединений. Тестируемые соединения также могут непосредственно влиять на текучесть клеточной мембраны и приводить к увеличению концентраций внутриклеточного красителя. Тем не менее, из-за функциональных аспектов анализа информативность является достаточно хорошей.

Для измерения скорости или количества иона натрия, протекающего через канал, могут быть использованы натриевые красители. Этот тип анализа обеспечивает очень высокую информативность в отношении потенциальных блокаторов канала. Анализ является функциональным и будет измерять приток непосредственно Na^+ . CoroNa красный, SBF1 и/или натрий зеленый (Molecular Probes, Inc. Eugene OR) могут быть использованы для измерения притока Na ; все являются реагирующими на Na красителями. Они могут быть использованы в комбинации с устройством FLIPR.

Применение этих красителей в скрининге не было ранее описано в литературе. Кальциевые красители также могут иметь перспективу в этом формате.

В другом анализе используют датчики напряжения на основе FRET для измерения способности тестируемого соединения непосредственно блокировать приток Na. Коммерчески доступные HTS системы включают в себя систему VIPR™ II FRET (Aurora Biosciences Corporation, подразделение Vertex Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA), которые могут быть использованы в комбинации с FRET красителями, также доступными от компании Aurora Biosciences. В этом анализе измеряют субвторичные ответы на изменения потенциала. Отсутствуют требования к модификатору функции канала. В анализе измеряют деполяризацию и гиперполяризации и получают логарифмические выходы для подсчета. В менее дорогой MTS версии этого анализа используют FLEXstation™ (Molecular Devices Corporation) в комбинации с FRET красителями от компании Aurora Biosciences. Другие способы тестирования соединений, раскрываемых в настоящем документе, также хорошо известны и доступны специалистам в данной области.

Эти результаты служат основой для анализа взаимосвязи структура-активность (SAR) между тестируемыми соединениями и натриевым каналом. Некоторые заместители в основной структуре тестируемого соединения обладают тенденцией давать более сильные ингибирующие соединения. Анализ SAR является одним из инструментов, которые специалисты в данной области могут теперь использовать для идентификации предпочтительных вариантов осуществления соединений в соответствии с настоящим изобретением для применения в качестве терапевтических средств.

Идентифицированные таким образом модулирующие средства затем тестируют на ряде моделей *in vivo*, чтобы определить, применимы ли они при лечении заболевания или состояния, связанного с активностью представляющего интерес натриевого канала, предпочтительно Na_v1.6, с минимальными побочными эффектами. Анализы, описанные ниже в разделе «Биологические анализы», применимы для оценивания биологической активности соединений в соответствии с настоящим изобретением.

Как правило, эффективность соединения в соответствии с настоящим изобретением выражается через его значение IC₅₀ («концентрация ингибирования на 50%»), которая является мерой количества соединения, необходимого для достижения 50% ингибирования активности целевого натриевого канала в течение определенного периода времени.

При альтернативном применении в соответствии с настоящим изобретением соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы в

исследованиях *in vitro* или *in vivo* в качестве иллюстративных средств для сравнительных целей, чтобы найти другие соединения, также применимые для лечения или защиты от различных заболеваний, раскрываемых в настоящем документе.

Другой аспект настоящего изобретения относится к ингибированию активности $Na_v1.6$ в биологическом образце или у млекопитающего, предпочтительно у человека, при этом способ предусматривает введение млекопитающему, предпочтительно человеку, или введение в контакт указанного биологического образца с соединением формулы (I) или фармацевтической композицией, содержащей соединение формулы (I). Используемый в настоящем документе термин «биологический образец» включает в себя без ограничения культуры клеток или их экстракты; биопсийный материал, полученный от млекопитающего, или его экстракты; а также кровь, слюну, мочу, фекалии, сперму, слезы или другие жидкости организма или их экстракты.

Ингибирование активности $Na_v1.6$ в биологическом образце применимо для множества целей, известных специалисту в данной области. Примеры таких целей включают в себя без ограничения исследование натриевых ионных каналов в биологических и патологических явлениях и сравнительную оценку новых ингибиторов натриевых ионных каналов.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением, изложенные выше в кратком раскрытии настоящего изобретения, в виде их стереоизомеров, энантиомеров, таутомеров или их смесей, или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства и/или фармацевтические композиции, описываемые в настоящем документе, которые содержат фармацевтически приемлемое вспомогательное средство и одно или несколько соединений в соответствии с настоящим изобретением, изложенных выше в кратком раскрытии настоящего изобретения, в виде их стереоизомера, энантиомера или таутомера, или их смесей, или их фармацевтически приемлемые соль, сольват или пролекарство, могут быть использованы в получении медикамента для лечения заболеваний или состояний, связанных с активностью управляемого потенциалом натриевого канала, предпочтительно активностью $Na_v1.6$, у млекопитающего.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением и введение

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединения в соответствии с настоящим изобретением, раскрываемые в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединения в соответствии с настоящим

изобретением в фармацевтически приемлемом носителе, вспомогательном средстве или разбавителе и в количестве, эффективном для модулирования, предпочтительно ингибирования, потока ионов через зависимый от потенциала натриевый канал, для лечения опосредованных натриевым каналом заболеваний, таких как эпилепсия и/или расстройство с эпилептическими приступами, при введении животному, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно больному человеку.

Введение соединений в соответствии с настоящим изобретением или их фармацевтически приемлемых солей в чистой форме или в подходящей фармацевтической композиции может быть выполнено любым из общепризнанных путей введения средств для аналогичных применений. Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены путем объединения соединения в соответствии с настоящим изобретением с подходящим фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или вспомогательным средством, и могут быть составлены в препараты в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной формах, таких как таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, инъекции, ингаляции, гели, микросферы и аэрозоли. Типичные пути введения таких фармацевтических композиций включают в себя без ограничения пероральный, местный, трансдермальный, ингаляционный, парентеральный, сублингвальный, ректальный, вагинальный и интраназальный. Используемый в настоящем документе термин «парентеральный» включает в себя техники подкожных инъекций, внутривенных, внутримышечных, внутригрудных инъекций или инфузий. Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением составляют таким образом, чтобы содержащиеся в них активные ингредиенты были биодоступными при введении композиции больному. Композиции, которые будут вводиться субъекту или больному, имеют форму одной или нескольких дозированных единиц, при этом, например, таблетка может быть однократной дозированной единицей, а контейнер с соединением в соответствии с настоящим изобретением в аэрозольной форме может содержать множество дозированных единиц. Фактические способы получения таких дозированных форм известны или будут очевидны специалистам в данной области; например, см. *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). Вводимая композиция в любом случае будет содержать терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли для лечения представляющего интерес заболевания или состояния в соответствии с идеями настоящего изобретения.

Применимые в настоящем документе фармацевтические композиции также

содержат фармацевтически приемлемый носитель, включающий в себя любые подходящие разбавитель или вспомогательное средство, включающие в себя любое фармацевтическое средство, которое сам по себе не индуцирует продуцирование антител, вредных для индивидуума, получающего композицию, и которые можно вводить без чрезмерной токсичности. Фармацевтически приемлемые носители включают в себя без ограничения жидкости, такие как вода, солевой раствор, глицерин и этанол и т. п. Подробное обсуждение фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и других вспомогательных средств представлено в *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Pub. Co., N.J., текущее издание).

Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может иметь форму твердого вещества или жидкости. Согласно одному аспекту носитель(носители) представляет собой частицы, так что композиции находятся, например, в форме таблеток или порошка. Носитель(носители) может быть жидким, при этом композиции представляют собой, например, пероральный сироп, жидкость для инъекций или аэрозоль, который можно использовать, например, для ингаляционного введения.

Если фармацевтическая композиция предназначена для перорального введения, она предпочтительно находится либо в твердой, либо в жидкой форме, при этом полутвердые, полужидкие, суспензионные и гелевые формы включены в формы, рассматриваемые в настоящем документе как твердые или жидкие.

В качестве твердой композиции для перорального введения фармацевтическая композиция может быть составлена в виде порошка, гранулы, прессованной таблетки, пилюли, капсулы, жевательной резинки, вафли или подобной формы. Такая твердая композиция обычно будет содержать один или несколько инертных разбавителей или съедобных носителей. Кроме того, может присутствовать одно или несколько из следующего: связующие, такие как карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательные средства, такие как крахмал, лактоза или декстрины, дезинтегрирующие средства, такие как альгиновая кислота, альгинат натрия, примогель, кукурузный крахмал и т. п.; лубриканты, такие как стеарат магния или Sterotex; обеспечивающие скольжение средства, такие как коллоидный диоксид кремния; подсластители, такие как сахароза или сахарин; ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор; и краситель.

Если фармацевтическая композиция имеет форму капсулы, например, желатиновой капсулы, она может содержать, помимо материалов вышеуказанного типа, жидкий

носитель, такой как полиэтиленгликоль или масло.

Фармацевтическая композиция может иметь форму жидкости, например, эликсира, сиропа, раствора, эмульсии или суспензии. Жидкость может служить для перорального введения или для доставки путем инъекции, в качестве двух примеров. Если она предназначена для перорального введения, предпочтительная композиция содержит, помимо соединений в соответствии с настоящим изобретением, один или несколько подсластителей, консервантов, пигментов/красителей и интенсификаторов вкусоароматических свойств. В композицию, предназначенную для введения путем инъекции, могут быть включены одно или несколько из поверхностно-активного средства, консерванта, смачивающего средства, диспергирующего средства, суспендирующего средства, буфера, стабилизатора и изотонического средства.

Жидкие фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением, будь то растворы, суспензии или другие подобные формы, могут включать в себя один или несколько из следующих адъювантов: стерильные разбавители, такие как вода для инъекций, солевой раствор, предпочтительно физиологический раствор, раствор Рингера, изотонический хлорид натрия, нелетучие масла, такие как синтетические моно- или диглицериды, которые могут служить в качестве растворителя или суспендирующей среды, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие растворители; противобактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабен; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие средства, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и средства для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Препарат для парентерального введения может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или флаконы с многократными дозами, изготовленные из стекла или пластика. Предпочтительным адъювантом является физиологический раствор. Фармацевтическая композиция для инъекций предпочтительно является стерильной.

Жидкая фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, предназначенная либо для парентерального, либо для перорального введения, должна содержать такое количество соединения в соответствии с настоящим изобретением, чтобы можно было получить подходящую дозировку. Как правило, такое количество составляет по меньшей мере 0,01% соединения в соответствии с настоящим изобретением в композиции. Если предназначено для перорального введения, такое количество может варьировать от 0,1 до приблизительно 70% массы композиции. Предпочтительные пероральные фармацевтические композиции содержат от приблизительно 4% до приблизительно 50% соединения в соответствии с настоящим изобретением.

Предпочтительные фармацевтические композиции и препараты в соответствии с настоящим изобретением получают так, что парентеральная дозированная единица содержит от 0,01 до 10% массы соединения до разбавления в соответствии с настоящим изобретением.

Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может быть предназначена для местного введения, в этом случае носитель может подходящим образом включать в себя раствор, эмульсию, мазь или гелевую основу. Основа, например, может включать в себя одно или несколько из следующего: петролатум, ланолин, полиэтиленгликоли, пчелиный воск, минеральное масло, разбавители, такие как вода и спирт, а также эмульгаторы и стабилизаторы. Загустители могут присутствовать в фармацевтической композиции для местного введения. Если композиция предназначена для трансдермального введения, она может включать в себя трансдермальный пластырь или устройство для ионтофореза. Составы для местного применения могут содержать соединение в соответствии с настоящим изобретением в концентрации от приблизительно 0,1 до приблизительно 10% масса/объем (масса на единицу объема).

Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может быть предназначена для ректального введения, например, в форме суппозитория, который тает в прямой кишке и высвобождает лекарственное средство. Композиция для ректального введения может содержать масляную основу в качестве подходящего не вызывающего раздражения вспомогательного средства. Такие основы включают в себя без ограничения ланолин, масло какао и полиэтиленгликоль.

Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может включать в себя различные материалы, которые модифицируют физическую форму твердой или жидкой дозированной единицы. Например, композиция может включать в себя материалы, которые образуют оболочку покрытия вокруг активных ингредиентов. Материалы, которые образуют оболочку покрытия, обычно инертны и могут быть выбраны, например, из сахара, шеллака и других средств для энтеросолюбильного покрытия. В качестве альтернативы, активные ингредиенты могут быть заключены в желатиновую капсулу.

Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением в твердой или жидкой форме может включать в себя средство, которое связывается с соединением в соответствии с настоящим изобретением и, таким образом, способствует доставке соединения. Подходящие средства, которые могут действовать в этом качестве, включают в себя моноклональное или поликлональное антитело, белок или липосому.

Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может

состоять из дозированных единиц, которые можно вводить в виде аэрозоля. Термин «аэрозоль» используют для обозначения ряда систем, от систем коллоидной природы до систем, состоящих из герметизированных упаковок. Доставка может осуществляться сжиженным или сжатым газом или с помощью подходящей насосной системы, которая дозирует активные ингредиенты. Аэрозоли соединений в соответствии с настоящим изобретением могут быть доставлены в однофазных, двухфазных или трехфазных системах для доставки активного(ых) ингредиента(ов). Доставка аэрозоля включает в себя необходимый контейнер, активаторы, клапаны, субконтейнеры и т. п., которые вместе могут образовывать набор. Специалист в данной области без излишнего экспериментирования сможет определить предпочтительные аэрозоли.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены по методике, хорошо известной в фармацевтической отрасли. Например, фармацевтическая композиция, предназначенная для введения путем инъекции, может быть получена путем объединения соединения в соответствии с настоящим изобретением со стерильной дистиллированной водой с образованием раствора. Поверхностно-активное средство может быть добавлено для облегчения образования гомогенных раствора или суспензии. Поверхностно-активные средства представляют собой соединения, которые нековалентно взаимодействуют с соединением в соответствии с настоящим изобретением, чтобы облегчить растворение или гомогенное суспендирование соединения в водной системе доставки.

Соединениям в соответствии с настоящим изобретением или их фармацевтически приемлемые соли вводят в терапевтически эффективном количестве, которое будет варьировать в зависимости от ряда факторов, включающих в себя активность конкретного используемого соединения; метаболическую стабильность и продолжительность действия соединения; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион больного; способ и время введения; скорость выведения; комбинацию лекарственных средств; тяжесть конкретного расстройства или состояния и терапию, которую субъект получает. Преимущественно, терапевтически эффективная суточная доза составляет (для 70-кг млекопитающего) от приблизительно 0,001 мг/кг (т. е. 0,07 мг) до приблизительно 100 мг/кг (т. е. 7,0 г); предпочтительно терапевтически эффективная доза составляет (для 70-кг млекопитающего) от приблизительно 0,01 мг/кг (т. е. 0,7 мг) до приблизительно 50 мг/кг (т. е. 3,5 г); более предпочтительно терапевтически эффективная доза составляет (для 70-кг млекопитающего) от приблизительно 1 мг/кг (т. е. 70 мг) до приблизительно 25 мг/кг (т. е. 1,75 г).

Диапазоны эффективных доз, представленные в настоящем документе, не

предназначены для ограничения и представляют предпочтительные диапазоны доз. Однако наиболее предпочтительная дозировка будет подбираться для отдельного субъекта, как это понимает и определяет специалист в соответствующих областях (см., например, Berkow *et al.*, eds., *The Merck Manual*, 19th edition, Merck and Co., Rahway, N.J., 2011; Brunton *et al.* eds., *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th edition, McGraw-Hill 2011; Avery's Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 3-е издание, ADIS Press, LTD., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987), Ebadi, *Pharmacology*, Little, Brown and Co., Boston, (1985); Osolci *al.*, eds., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, текущее издание, Mack Publishing Co., Easton, PA; Katzung, *Basic and Clinical Pharmacology*, Appleton and Lange, Norwalk, CT (1992)).

Общая доза, необходимая для каждого лечения, может быть введена в виде многократных доз или однократной дозы на протяжении суток, если желательно. Преимущественно лечение начинают с меньших дозировок, которые меньше оптимальной дозы соединения. После этого дозировку увеличивают небольшими приращениями, пока не будет достигнут оптимальный эффект в данных обстоятельствах. Диагностические фармацевтические соединения или композиции можно вводить отдельно или в сочетании с другими диагностическими средствами и/или фармацевтическими средствами, направленными на патологию или направленными на другие симптомы патологии. Реципиентами введения соединений и/или композиций в соответствии с настоящим изобретением могут быть любые позвоночные животные, такие как млекопитающие. Среди млекопитающих предпочтительными реципиентами являются млекопитающие отрядов Primate (включая людей, человекообразных обезьян и остальных обезьян), Arteriodactyla (включая лошадей, коз, коров, овец, свиней), Rodenta (включая мышей, крыс и хомяков), Lagomorpha (включая кроликов) и Carnivora (включая кошек и собак). Среди птиц предпочтительными реципиентами являются индейки, куры и другие представители того же отряда. Наиболее предпочтительными реципиентами являются люди.

Для местного применения предпочтительно вводить эффективное количество фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением в целевую область, например, поверхности кожи, слизистые оболочки и т. п., которые примыкают к периферическим нейронам, подлежащим лечению. Такое количество преимущественно будет находиться в диапазоне от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 1 г соединения в соответствии с настоящим изобретением на одно применение в зависимости от области, подлежащей лечению, будь то использование диагностическим, профилактическим или терапевтическим, тяжести симптомов и природы используемой среды-носителя для местного применения. Предпочтительным препаратом для местного

применения является мазь, в которой используют от приблизительно 0,001 до приблизительно 50 мг активного ингредиента на см³ мазевой основы. Фармацевтическая композиция может быть составлена в виде трансдермальных композиций или устройств для трансдермальной доставки («пластырей»). Такие композиции включают в себя, например, основу, резервуар для активного соединения, контрольную мембрану, подкладку и контактный клей. Такие трансдермальные пластыри можно использовать для обеспечения непрерывной пульсирующей доставки или по необходимости доставки соединений в соответствии с настоящим изобретением, если желательно.

Композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения больному с использованием процедур, известных в уровне техники. Системы доставки лекарственного средства с контролируемым высвобождением хорошо известны в уровне техники и включают в себя системы осмотических насосов и системы растворения, содержащие резервуары с полимерным покрытием или составы лекарственное средство-полимерная матрица.

Композиции в соответствии с настоящим изобретением также можно доставлять через системы интраназальной доставки лекарственных средств для локальных, системных и лечебных терапевтических средств «от носа к мозгу». Специалистам в данной области известно, что технология контролируемого диспергирования частиц (CPD)TM, традиционные флаконы с назальным спреем, ингаляторы или распылители обеспечивают эффективную локальную и системную доставку лекарственных средств путем воздействия на обонятельную область и придаточные пазухи носа.

Настоящее изобретение также относится к интравагинальному устройству для доставки лекарственного средства в виде оболочки или ядра, подходящему для введения женщинам или самкам животных. Устройство может состоять из активного фармацевтического ингредиента в полимерной матрице, окруженного оболочкой и способного высвобождать соединение практически по паттерну нулевого порядка на ежесуточной основе, аналогично устройствам, используемым для внесения тестостерона, как описано в опубликованной патентной заявке РСТ № WO 98/50016.

Существующие способы глазной доставки включают в себя местное введение (глазные капли), субконъюнктивальные инъекции, периокулярные инъекции, интравитреальные инъекции, хирургические имплантаты и ионтофорез (с использованием небольшого электрического тока для транспортировки ионизированных лекарственных средств в ткани организма и через них). Специалисты в данной области могут комбинировать наиболее подходящие вспомогательные средства с соединением для

безопасного и эффективного внутриглазного введения.

Наиболее подходящий путь будет зависеть от характера и тяжести состояния, подлежащего лечению. Специалисты в данной области также знакомы с определением способов введения (например, перорального, внутривенного, ингаляционного, подкожного, ректального и т. д.), дозированных форм, подходящих фармацевтических вспомогательных средств и других вопросов, относящихся к доставке соединений субъекту при необходимости этого.

Комбинированная терапия

Может быть полезным объединение соединений в соответствии с настоящим изобретением с одним или несколькими другими соединениями в соответствии с настоящим изобретением или с одним или несколькими другими терапевтическими средствами или любой их комбинацией при лечении заболеваний и состояний, связанных с активностью управляемого потенциалом натриевого канала. Например, соединение в соответствии с настоящим изобретением может быть введено одновременно, последовательно или отдельно в комбинации с другими терапевтическими средствами, включающими в себя без ограничения:

- опиатные анальгетики, например, морфин, героин, кокаин, оксиморфин, леворфанол, леваллорфан, оксикодон, кодеин, дигидрокодеин, пропоксифен, налмефен, фентанил, гидрокодон, гидроморфон, мерипидин, метадон, налорфин, налоксон, налтрексон, бепренорфин, буторфанол, налбуфин и пентазоцин;
- неопиатные анальгетики, например, ацетоменифен, салицилаты (например, аспирин);
- нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), например, ибупрофен, напроксен, фенопрофен, кетопрофен, целекоксиб, диклофенак, дифлусинал, этодолак, фенбуфен, фенопрофен, флуфенисал, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, меклофенаминовая кислота, мефенаминовая кислота, мелоксикам, набуметон, напроксен, нимесулид, нитрофлурбипрофен, олсалазин, оксапрозин, фенилбутазон, пироксикам, сульфасалазин, сулиндак, толметин и зомепирак;
- противосудорожные средства, например, карбамазепин, окскарбазепин, ламотригин, валпроат, топирамат, габапентин и прегабалин;
- антидепрессанты, такие как трициклические антидепрессанты, например, амитриптилин, кломипрамин, деспрамин, имипрамин и нортриптилин;
- селективные ингибиторы COX-2, например, целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб, валдекоксиб, деракоксиб, эторикоксиб и лумиракоксиб;

- альфа-адренергетики, например, доксазозин, тамсулозин, клонидин, гуанфацин, дексметатомидин, модафинил и 4-амино-6,7-диметокси-2-(5-метансульфонамидо-1,2,3,4-тетрагидроизохинол-2-ил)-5-(2-пиридил)хиназолин;
- седативные барбитураты, например, амобарбитал, апробарбитал, бутабарбитал, бутабитал, мефобарбитал, метарбитал, метогекситал, пентобарбитал, фенобарбитал, секобарбитал, талбутал, тиамилал и тиопентал;
- антагонисты тахикинина (NK), в частности, антагонист NK-3, NK-2 или NK-1, например, (α R,9R)-7-[3,5-бис(трифторметил)бензил]-8,9,10,11-тетрагидро-9-метил-5-(4-метилфенил)-7H-[1,4]диазицино[2,1-g][1,7]-нафтиридин-6-13-дион (ТАК-637), 5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-бис(трифторметилфенил)этокси-3-(4-фторфенил)-4-морфолинил]-метил]-1,2-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (МК-869), апрепитант, ланепитант, дапитант или 3-[[2-метокси-5-(трифторметокси)фенил]метиламино]-2-фенилпиперидин (2S,3S);
- дегтевые анальгетики, в частности парацетамол;
- ингибиторы обратного захвата серотонина, например, пароксетин, сертралин, норфлуоксетин (десметиловый метаболит флуоксетина), метаболит деметилсертралин, '3-флувоксамин, пароксетин, циталопрам, циталопрамовый метаболит десметилциталопрам, эсциталопрам, d,l-фенфлурамин, фемоксетин, ифоксетин, цианодотиепин, литоксетин, дапоксетин, нефазодон, церикламин, тразодон и флуоксетин;
- ингибиторы обратного захвата норадреналина (норэпинефрина), например, мапротилин, лофепрамин, мirtазепин, оксапротилин, фезоламин, томоксетин, миансерин, бупроприон, бупроприоновый метаболит гидроксипроприон, номифензин и виллоксазин (Vivalan®), особенно селективный ингибитор обратного захвата норадреналина, такой как ребоксетин, в частности, (S,S)-ребоксетин, и венлафаксин, дулоксетин, нейрорептические средства, седативные/анксиолитические средства;
- двойные ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина, такие как венлафаксин, венлафаксиновый метаболит O-десметилвенлафаксин, кломипрамин, кломипраминовый метаболит десметилкломипрамин, дулоксетин, милнаципран и имипрамин;
- ингибиоры ацетилхолинэстеразы, такие как донепезил;
- антагонисты 5-HT₃, такие как ондансетрон;
- антагонисты метаботропного рецептора глутамата (mGluR);
- локальные анестетики, такие как мексилетин и лидокаин;
- кортикостероиды, такие как дексаметазон;
- противоаритмические средства, например, мексилетин и фенитоин;

- мускариновые антагонисты, например, толтеродин, пропиверин, тропия хлорид, дарифенацин, солифенацин, темиверин и ипратропий;
- каннабиноиды;
- агонисты ванилоидного рецептора (например, резинфератоксин) или антагонисты (например, капсазепин);
- седативные средства, например, глутетимид, мепробамат, метаквалон и дихлоралфеназон;
- анксиолитические средства, такие как бензодиазепины;
- антидепрессанты, такие как миртазапин;
- местные средства (например, лидокаин, капсацин и резиниферотоксин);
- миорелаксанты, такие как бензодиазепины, баклофен, кариспродол, хлорзоксазон, циклобензаприн, метокарбамол и орфренадин;
- анти-гистамины или антагонисты H1;
- антагонисты рецептора NMDA;
- агонисты/антагонисты рецептора 5-HT₂;
- ингибиторы PDEV;
- Трамадол®;
- холинергические (никотиновые) анальгетики;
- альфа-2-дельта лиганды;
- антагонисты простагландина подтипа E2;
- антагонисты лейкотриена B4;
- ингибиторы 5-липоксигеназы и
- антагонисты 5-HT₃.

Используемый в настоящем документе термин «комбинация» относится к любым смеси или сочетанию одного или нескольких соединений в соответствии с настоящим изобретением и одного или нескольких других соединений в соответствии с настоящим изобретением или одного или нескольких дополнительных терапевтических средств. Если в контексте не указано иное, термин «комбинация» может включать в себя одновременную или последовательную доставку соединения в соответствии с настоящим изобретением с одним или несколькими терапевтическими средствами. Если в контексте не указано иное, термин «комбинация» может включать в себя лекарственные формы соединения в соответствии с настоящим изобретением с другим терапевтическим средством. Если в контексте не указано иное, термин «комбинация» может включать в себя пути введения соединения в соответствии с настоящим изобретением с другим

терапевтическим средством. Если в контексте не указано иное, термин «комбинация» может включать в себя составы соединения в соответствии с настоящим изобретением с другим терапевтическим средством. Дозированные формы, пути введения и фармацевтические композиции включают в себя без ограничения таковые, описываемые в настоящем документе.

Наборы из частей

Настоящее изобретение также относится к наборам, которые содержат фармацевтическую композицию, включающую в себя одно или несколько соединений в соответствии с настоящим изобретением. Набор также включает в себя инструкции по применению фармацевтической композиции для ингибирования активности управляемых потенциалом натриевых каналов, предпочтительно $Na_v1.6$, для лечения эпилепсии, а также других применений, раскрываемых в настоящем документе. Предпочтительно коммерческая упаковка будет содержать одну или несколько единичных доз фармацевтической композиции. Например, такая единичная доза может представлять собой количество, достаточное для приготовления внутривенной инъекции. Для рядовых специалистов в данной области будет очевидно, что для соединений, которые являются чувствительными к свету и/или воздуху, могут потребоваться специальные упаковка и/или состав. Например, может быть использована упаковка, непрозрачная для света и/или герметически закрытая от контакта с окружающим воздухом, и/или составленная с подходящими покрытиями или вспомогательными средствами.

Получение соединений в соответствии с настоящим изобретением

Следующие схемы реакций иллюстрируют способы создания соединений формулы (I) в виде их отдельных стереоизомеров, энантиомеров или таутомеров, или их смесей; или в виде их фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств, описанных выше в кратком раскрытии настоящего изобретения.

Следует учитывать, что специалист в данной области сможет создать способом, подобным описываемому ниже, другие соединения в соответствии с настоящим изобретением, специально не показанные ниже, с использованием подходящих исходных компонентов и модификации параметров синтеза при необходимости. Также следует учитывать, что простые преобразования функциональных групп (см., например, Larock, R.C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2-ое издание (Wiley, 1999) могут быть осуществлены способами, известными специалисту в данной области. Как правило, исходные компоненты могут быть получены из источников, таких как компании Sigma

Aldrich, Combi-Blocks, Oakwood Chemicals, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, Fluorochem USA и т. д., или синтезированные в соответствии с источниками, известными специалистам в данной области (см., например, Smith, M.B. and J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6-ое издание (Wiley, 2007)), или получены, как описывается в настоящем документе.

Также следует учитывать, что в следующем описании комбинации заместителей и/или переменных изображенных формул допустимы, только если такие дополнения дают стабильные соединения.

Специалистам в данной области также будет понятно, что в способе, описанном ниже, функциональные группы промежуточных соединений могут нуждаться в защите подходящими защитными группами. Такие функциональные группы включают в себя гидроксильные, амино-, меркапто- и карбоновые кислоты. Подходящие защитные группы для гидроксильных включают в себя триалкилсилил или диарилалкилсилил (например, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил или триметилсилил), тетрагидропиранил, бензил и т. п. Подходящие защитные группы для аминов включают в себя трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил, триметилсилилэтоксиметил и т. п. Подходящие защитные группы для меркапто включают в себя $-C(O)-R''$ (при этом R'' представляет собой алкил, арил или аралкил), *p*-метоксибензил, тритил и т. п. Подходящие защитные группы для карбоновой кислоты включают в себя сложные алкиловые, ариловые или аралалкиловые эфиры.

Защитные группы могут быть добавлены или удалены в соответствии со стандартными техниками, которые известны специалисту в данной области и описываются в настоящем документе.

Применение защитных групп подробно описано в работе Greene, T.W. and P.G.M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (текущее издание), Wiley. Защитная группа также может представлять собой полимерную смолу, такую как смола Ванга или 2-хлортритилхлоридная смола.

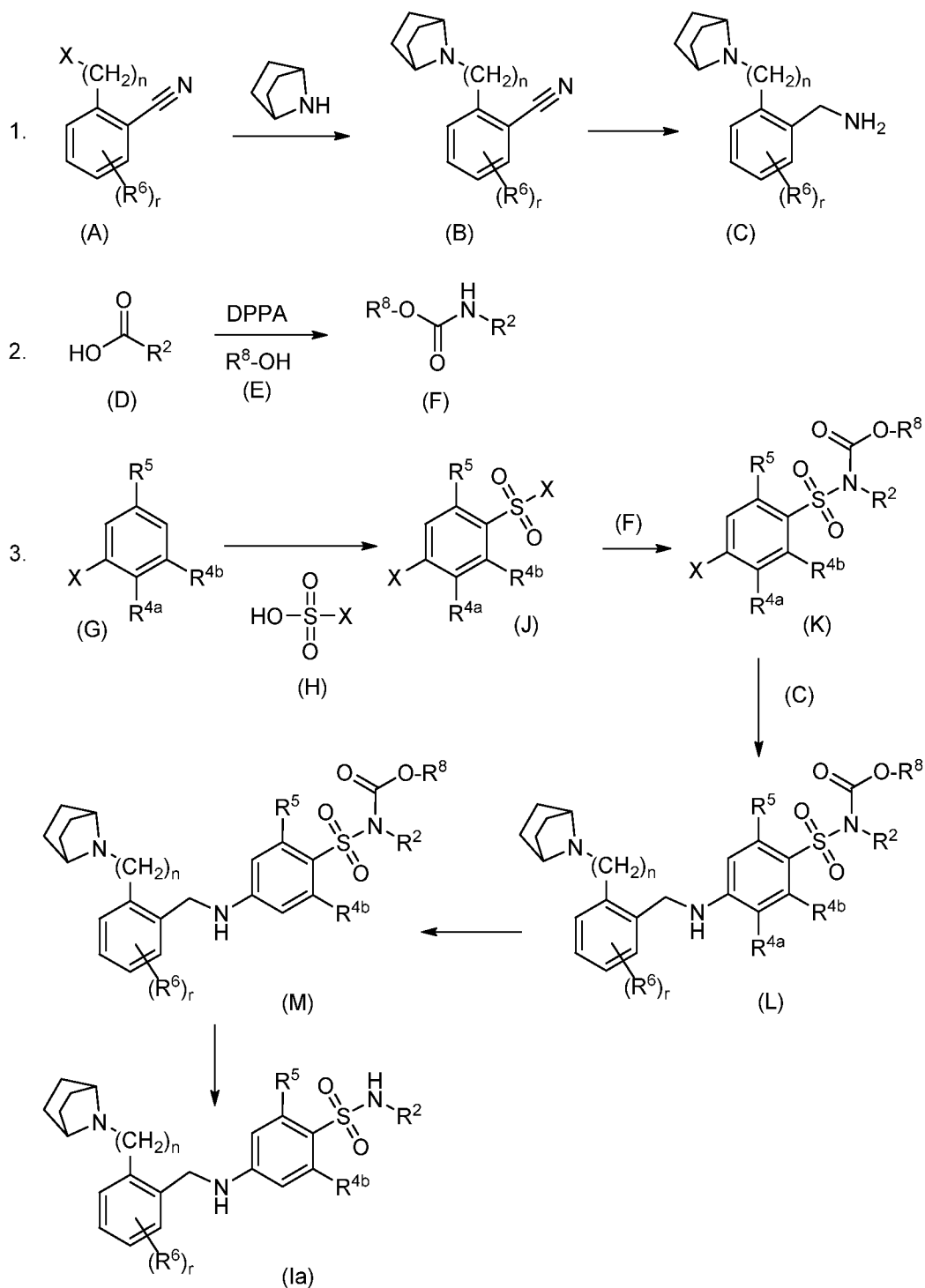
Специалистам в данной области также будет понятно, что, хотя такие защищенные производные соединений в соответствии с настоящим изобретением могут не обладать фармакологической активностью как таковые, они могут быть введены млекопитающему, а затем метаболизированы в организме с образованием соединений в соответствии с настоящим изобретением, которые являются фармакологически активными. Следовательно, такие производные можно назвать «пролекарствами». Все пролекарства соединений в соответствии с настоящим изобретением включены в объем настоящего изобретения.

Соединения формулы (I) могут содержать по меньшей мере один асимметричный атом углерода и, таким образом, могут существовать в виде рацематов, энантиомеров и/или диастереоизомеров. Конкретные энантиомеры или диастереоизомеры могут быть получены с использованием подходящего хирального исходного материала. В качестве альтернативы, диастереоизомерные смеси или рацемические смеси соединений формулы (I) могут быть разделены на их соответствующие энантиомеры или диастереоизомеры. Способы разделения диастереоизомерных смесей или рацемических смесей соединений формулы (I), описываемых в настоящем документе, или промежуточных соединений, получаемых в настоящем документе, хорошо известны в уровне техники (например, E.L. Eliel and S.H. Wilen, in *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons: New York, 1994; Chapter 7, и ссылки в ней). Подходящие процессы, такие как кристаллизация (например, предпочтительная кристаллизация, предпочтительная кристаллизация в присутствии добавок), асимметричное превращение рацематов, химическое разделение (например, образование и разделение диастереомеров, таких как смеси диастереомерных солей, или использование других разделяющих средств; разделение посредством комплексов и соединений включения), кинетическое разделение (например, с катализатором тартрата титана), ферментативное разделение (например, опосредованное липазой) и хроматографическое разделение (например, с помощью HPLC с хиральной неподвижной фазой и/или с технологией имитации движущегося слоя, или сверхкритической жидкостной хроматографии и родственных техник), являются некоторыми примерами, которые могут быть применены (см., например, T.J. Ward, *Analytical Chemistry*, 2002, 2863-2872).

Получение соединений формулы (I)

Соединения формулы (Ia) представляют собой соединения формулы (I), описанные выше в кратком раскрытии настоящего изобретения, в которых q равняется 1, каждый R^{3a} и R^{3b} представляет собой водород, и R⁷ представляет собой азабицикло[2.2.1]гептанилметил, и каждый r, R¹, R², R⁵ и R⁶ определяется в кратком раскрытии настоящего изобретения, и которые могут быть получены способом, раскрываемым ниже в схеме реакций 1, в которой n равняется 1-6, каждый X независимо представляет собой фтор, хлор или бром, R^{4a} представляет собой бром, R^{4b} представляет собой фтор, R⁸ представляет собой алкил, и DPPA представляет собой дифенилфосфорилазид.

Схема реакций 1



Соединения формулы (A), (B), (D), (E), (G) и (H) являются коммерчески доступными или могут быть получены согласно способам, известным специалисту в данной области, или способам, раскрываемым в настоящем документе. Как правило, соединения формулы (Ia) получают, как описано выше в схеме реакций 1 следующим образом.

Соединение формулы (A) сначала обрабатывают азабицикло[2.2.1]гептаном при стандартных условиях реакции, таких как без ограничения применение полярного

апротонного растворителя, такого как без ограничения диметилсульфоксид, в присутствии основания, такого как без ограничения карбонат калия, при температуре от приблизительно 0°C до 80°C, на протяжении приблизительно 1-48 часов с получением соединения формулы (B).

Соединение формулы (B) затем обрабатывают при стандартных условиях каталитической гидрогенизации, таких как применение никелевого катализатора Ренея в присутствии гидроксида аммония, с получением соединения формулы (C).

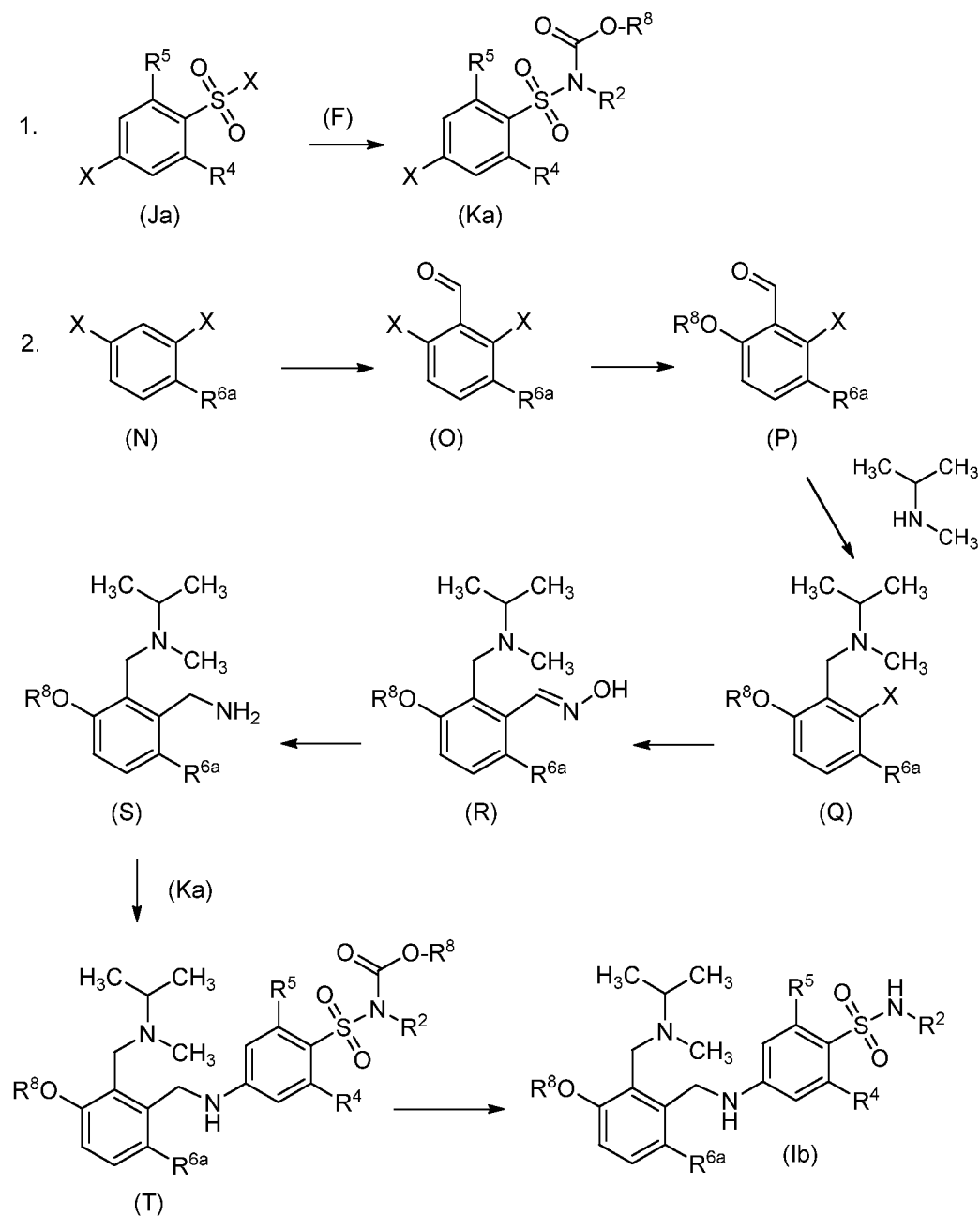
Соединение формулы (D) обрабатывают подходящим азидом, таким как дифенилфосфорилазид, и соединением формулы (E) при стандартных условиях перегруппировки Шмидта с получением соединения формулы (F).

Соединение формулы (G) обрабатывают избыточным количеством соединения формулы (H) при стандартных условиях сульфонилирования аренов с получением соединения формулы (J). Соединение формулы (F) затем обрабатывают соединением формулы (J) при стандартных условиях сульфонилирования карбаматов с получением соединения формулы (K). Соединение формулы (K) затем обрабатывают соединением формулы (C) при стандартных условиях нуклеофильного ароматического замещения, таких как без ограничения применение полярного апротонного растворителя, такого как без ограничения диметилсульфоксид, в присутствии основания, такого как *N,N*-диизопропилэтиламин, при температуре от приблизительно 0°C до 80°C, на протяжении приблизительно 1-48 часов с получением соединения формулы (L).

Соединение формулы (L) затем обрабатывают при стандартных условиях фотодегалогинирования аренов с получением соединения формулы (M), которое затем обрабатывают при стандартных условиях снятия защитной группы азота с получением соединения формулы (Ia).

Соединения формулы (Ib) представляют собой соединения формулы (I), описанные выше в кратком раскрытии настоящего изобретения, в которых *q* равняется 1, *r* равняется 2, R¹ представляет собой водород, каждый R^{3a} и R^{3b} представляет собой водород, R⁴ представляет собой галоген, один R⁶ представляет собой галоген, один R⁶ представляет собой алкокси (-OR⁸), и R⁷ представляет собой ((метил)(проп-2-ил)амино)метил, а каждый R² и R⁵ определяется в кратком раскрытии настоящего изобретения, и могут быть получены способом, раскрываемым ниже в схеме реакций 2, в которой каждый X независимо представляет собой фтор, хлор или бром, R^{6a} представляет собой галоген, и R⁸ представляет собой алкил.

Схема реакций 2



Соединения формулы (F) получают способом, подобным описанному выше в схеме реакций 1. Соединения формулы (Ja) получают способом, подобным описанному выше в схеме реакций 1 для соединений формулы (J). Соединение формулы (N) является коммерчески доступным или может быть получено согласно способам, известным специалисту в данной области, или с помощью способов, раскрываемых в настоящем документе. Как правило, соединения формулы (Ib) получают, как описано выше в схеме реакций 2, следующим образом.

Соединение формулы (Ja) обрабатывают соединением формулы (F) с получением соединения формулы (Ka) способом, подобным описанному выше в схеме реакций 1 для получения соединения формулы (K) из соединения формулы (J) и соединения формулы

(F).

Соединение формулы (N) обрабатывают при стандартных условиях формилирования аренов с образованием альдегида соединения формулы (O), который затем обрабатывают при стандартных условиях нуклеофильного ароматического замещения с получением соединения формулы (P).

Соединение формулы (P) затем обрабатывают при стандартных условиях восстановительного аминирования с получением соединения формулы (Q).

Соединение формулы (Q) затем обрабатывают при стандартных условиях обмена металл-галоген/формилирования/образования оксима с получением соединения формулы (R).

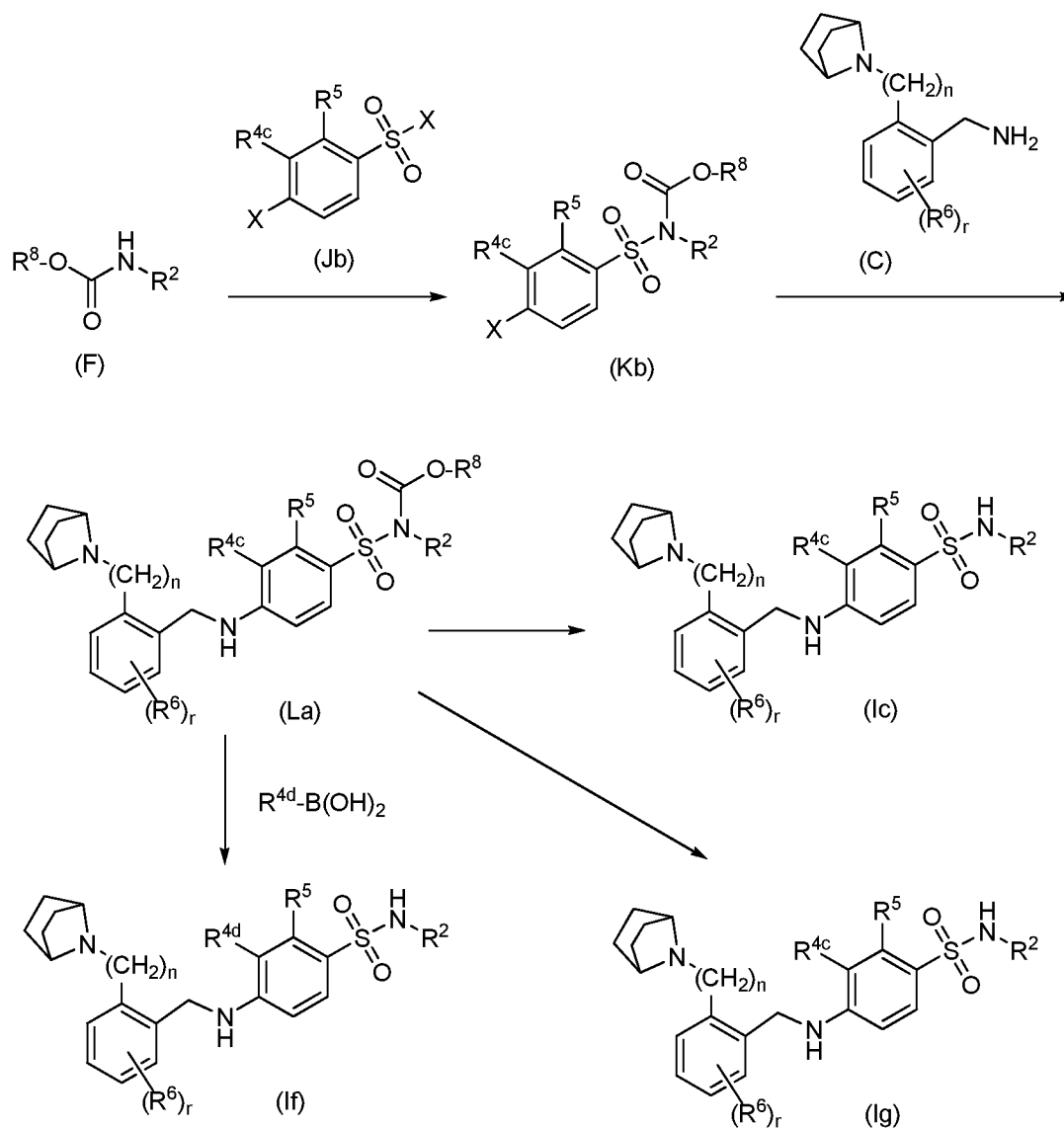
Соединение формулы (R) затем обрабатывают при стандартных условиях восстановления оксима с получением соединения формулы (S), которое затем обрабатывают соединением формулы (Ka) при стандартных условиях реакции нуклеофильного ароматического замещения, таких как без ограничения применение полярного апротонного растворителя, такого как без ограничения диметилсульфоксид, в присутствии основания, такого как *N,N*-диизопропилэтиламин, при температуре от приблизительно 0°C до 80°C, на протяжении приблизительно 1-48 часов с получением соединения формулы (T).

Соединение формулы (T) затем обрабатывают при стандартных условиях снятия защитной группы азота с получением соединения формулы (Ib).

В качестве альтернативы, соединение формулы (P), в которой R⁸ представляет собой метил, обрабатывают при стандартных условиях деметилирования, таких как без ограничения обработка трибромидом бора, с получением соответствующего гидроксисоединения, которое затем обрабатывают алкилгалогенидом при стандартных условиях синтеза эфира Вильямсона с получением соответствующего алкоксисоединения, которое затем обрабатывают при тех же условия, что описаны выше для получения соединения формулы (Q), с получением соединения формулы (Ib).

Соединения формулы (Ic), формулы (If) и формулы (Ig) представляют собой соединения формулы (I), описанные выше в кратком раскрытии настоящего изобретения, в которых q равняется 1, каждый R^{3a} и R^{3b} представляет собой водород, и R⁷ представляет собой азабицикло[2.2.1]гептанилметил, а каждый r, R¹, R², R⁵ и R⁶ определяется в кратком раскрытии настоящего изобретения, и могут быть получены способом, раскрываемым ниже в схеме реакций 3, в которой n равняется 1-6, каждый X независимо представляет собой фтор, хлор или бром, R^{4d} представляет собой алкил, R^{4c} представляет собой хлор или фтор, а R⁸ представляет собой алкил.

Схема реакций 3



Соединения формулы (F), (Jb) и (C) могут быть получены способами, раскрываемыми в настоящем документе. Как правило, соединения формулы (Ia) получают, как описано выше в схеме реакций 3, следующим образом.

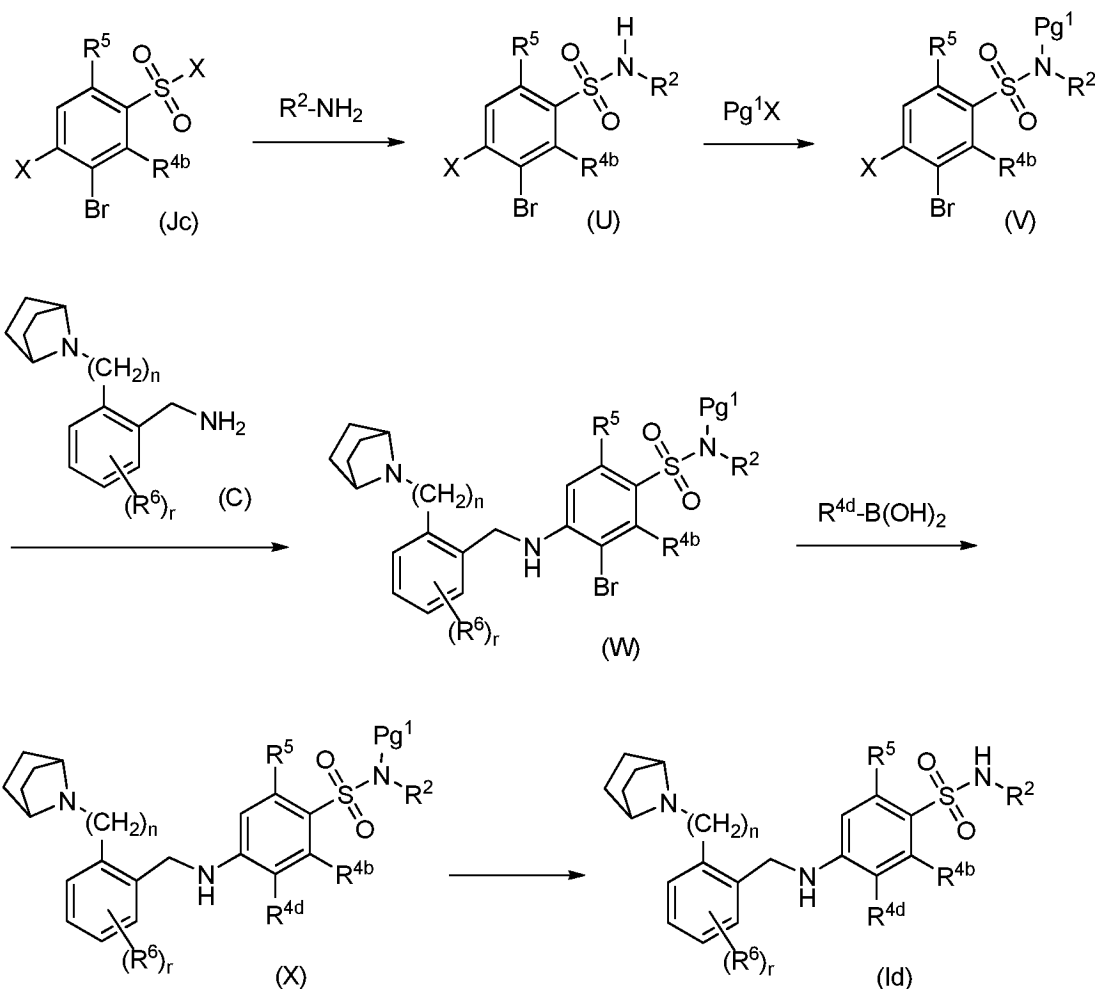
Соединение формулы (F) обрабатывают соединением формулы (Ja) при стандартных условиях сульфонирования карбаматов с получением соединения формулы (Kb). Соединение формулы (Kb) затем обрабатывают соединением формулы (C) при стандартных условиях нуклеофильного ароматического замещения, таких как без ограничения применение полярного апротонного растворителя, такого как без ограничения диметилсульфоксид, в присутствии основания, такого как *N,N*-диизопропилэтиламин, при температуре от приблизительно 0°C до 80°C , на протяжении приблизительно 1-48 часов с получением соединения формулы (La), которое затем обрабатывают при стандартных условиях снятия защитной группы азота с получением соединения формулы (Ic).

В качестве альтернативы, осуществляют реагирование соединения формулы (La) с производным бороновой кислоты, таким как без ограничения R^{4d} -B(OH)₂, при стандартных условиях перекрестного сочетания Сузуки-Мияура, таких как без ограничения применение растворителя, такого как без ограничения 1,4-диоксан, в присутствии основания, такого как без ограничения трехосновный фосфат калия, и в присутствии палладиевого катализатора, состоящего, например, из без ограничения *тетраakis*(трифенилфосфин)палладия(0) или ацетата палладия(II) и трициклогексилфосфинтетрафторбората, при температуре от приблизительно окружающей температуры до 150°C, на протяжении от приблизительно 30 минут до 16 часов с образованием продукта, с которого затем снимают защитную группу при стандартных условиях снятия защитной группы азота с получением соединения формулы (If).

Необязательно, соединения формулы (La) обрабатывают при стандартных условиях снятия защитной группы азота с получением соединения формулы (Ig).

Соединения формулы (Id) представляют собой соединения формулы (I), описанные выше в кратком раскрытии настоящего изобретения, в которых q равняется 2, каждый R^{3a} и R^{3b} представляет собой водород, R^7 представляет собой азабицикло[2.2.1]гептанилметил, а каждый r , R^1 , R^2 , R^5 и R^6 определяется в кратком раскрытии настоящего изобретения, и могут быть получены способом, раскрываемым ниже в схеме реакций 3, в которой n равняется 1-6, каждый X представляет собой фтор, хлор или бром, R^{4d} представляет собой алкил, R^{4b} представляет собой фтор, а Pg^1 представляет собой защитную группу азота, такую как 4-метоксибензил или 2-(триметилсилил)этоксид.

Схема реакций 4



Соединения формулы (Jc) получают способом, подобным описанному выше в схеме реакций 1 для соединений формулы (J). Соединения формулы (C) получают способом, описываемым выше в схеме реакций 1 для соединений формулы (C). Как правило, соединения формулы (Id) получают, как описано выше в схеме реакций 4, следующим образом.

Соединение формулы R^2-NH_2 , которое является коммерчески доступным или которое может быть получено способами, известными специалисту в данной области, обрабатывают соединением формулы (Jc) при стандартных условиях образования сульфонида с получением соединения формулы (U).

Соединение формулы (U) защищают при стандартных условиях защиты азота с получением соединения формулы (V).

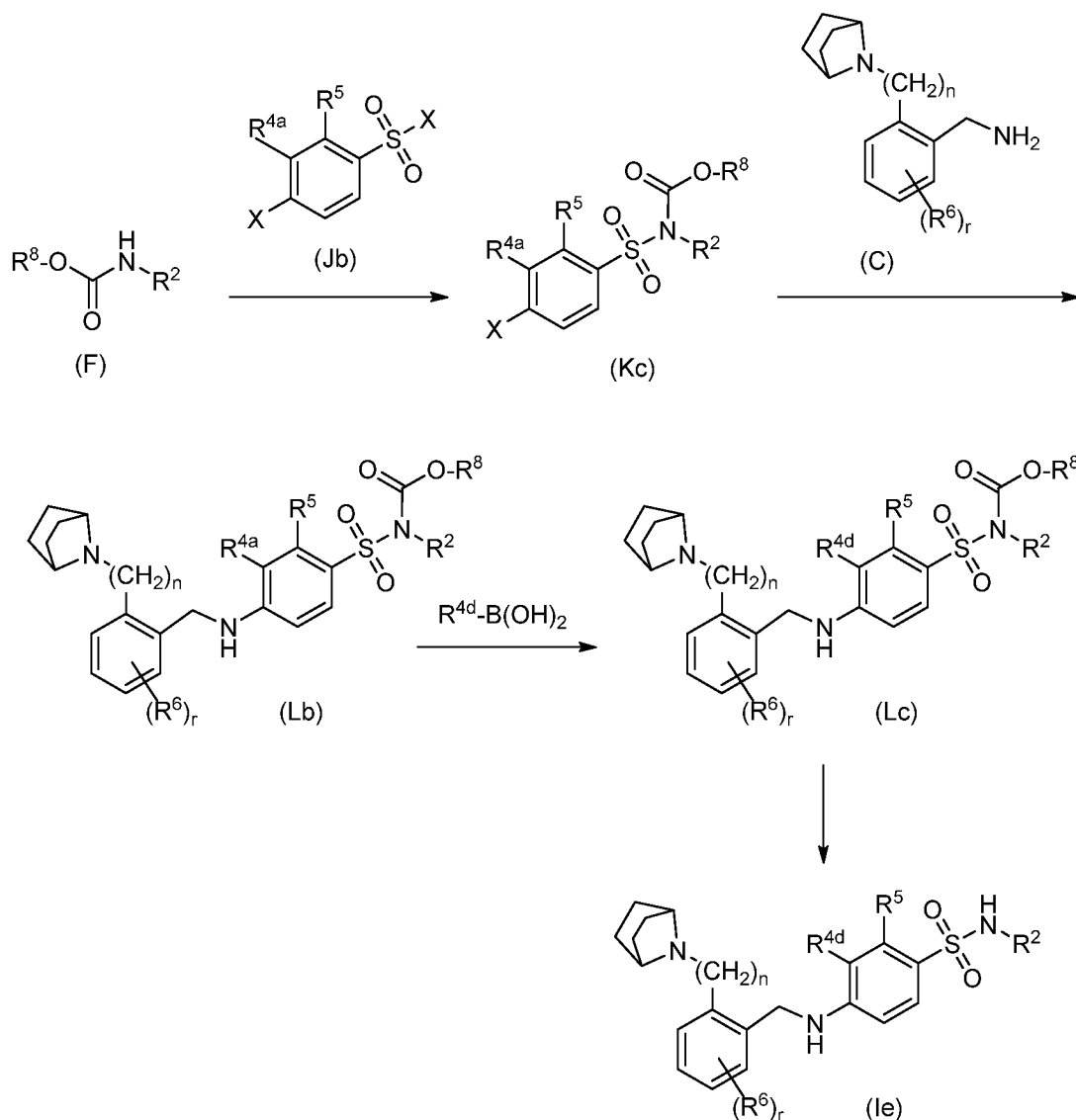
Соединение формулы (V) затем обрабатывают соединением формулы (C) при стандартных условиях нуклеофильного ароматического замещения, таких как без ограничения применение полярного апротонного растворителя, такого как без ограничения диметилсульфоксид, в присутствии основания, такого как *N,N*-диизопропилэтиламин, при температуре от приблизительно $0^\circ C$ до $80^\circ C$, на

протяжении приблизительно 1-48 часов, с получением соединения формулы (W).

Затем осуществляют реагирование соединения формулы (W) с производным бороновой кислоты, таким как без ограничения $R^{4d}\text{-B(OH)}_2$, при стандартных условиях перекрестного сочетания Сузуки-Мияура, таких как без ограничения применение растворителя, такого как без ограничения 1,4-диоксан, в присутствии основания, такого как без ограничения трехосновный фосфат калия, и в присутствии палладиевого катализатора, состоящего, например, из без ограничения тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) или ацетата палладия(II) и трициклогексилфосфинтетрафторбората, при температуре от приблизительно окружающей температуры до 150°C , на протяжении от приблизительно 30 минут до 16 часов с образованием соединения формулы (X), с которого снимают защитную группу при стандартных условиях снятия защитной группы азота с получением соединения формулы (Id).

Соединения формулы (Ie) представляют собой соединения формулы (I), описанные выше в кратком раскрытии настоящего изобретения, в которых q равняется 1, каждый R^{3a} и R^{3b} представляет собой водород, один R^4 представляет собой алкил, а другой R^4 представляет собой галоген, R^7 представляет собой азабицикло[2.2.1]гептанилметил, и каждый r, R^1 , R^2 , R^5 и R^6 определяется в кратком раскрытии настоящего изобретения, и могут быть получены способом, раскрываемым ниже в схеме реакций 5, в которой p равняется 1-6, X представляет собой фтор, хлор или бром, R^{4a} представляет собой бром, R^{4d} представляет собой алкил, а R^8 представляет собой алкил.

Схема реакций 5



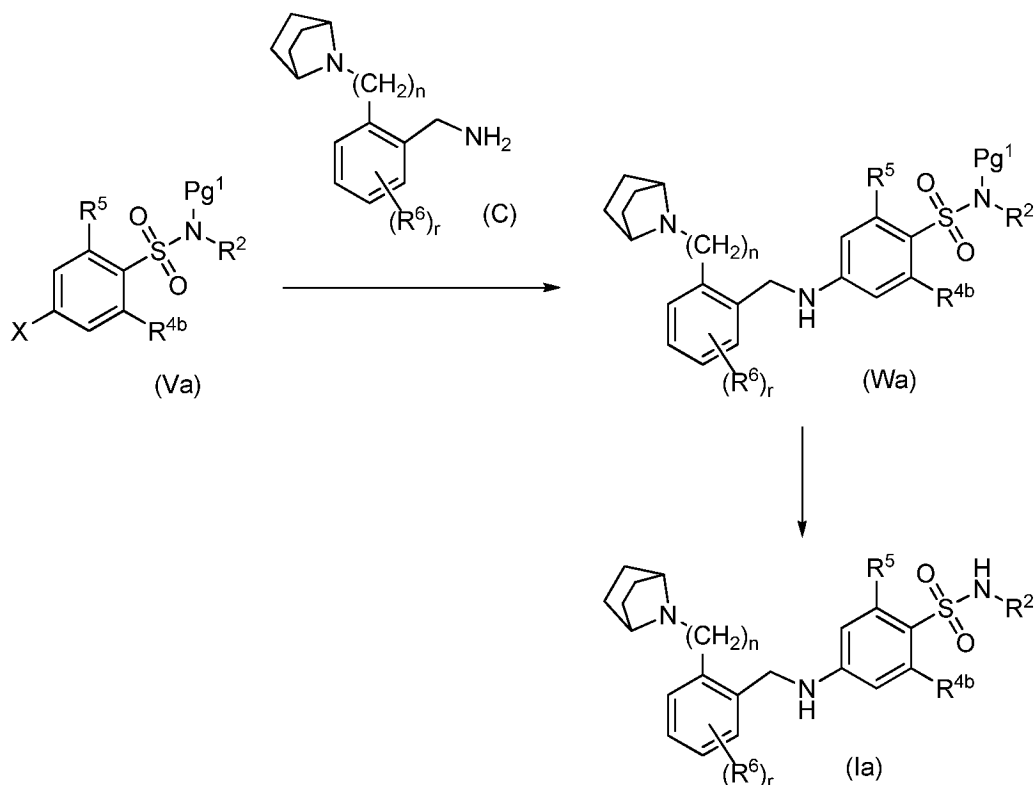
Соединения формулы (F) получают, как описано выше в схеме реакций 1. Соединения формулы (Jb) получают способом, подобным описываемому в настоящем документе для соединений формулы (J). Соединения формулы (C) описаны выше в схеме реакций 1. Как правило, соединения формулы (Ie) получают, как описано выше в схеме реакций 5, следующим образом.

Соединение формулы (F) сначала обрабатывают при стандартных условиях сульфони́рования карбаматов с получением соединения формулы (Kc), которое затем обрабатывают соединением формулы (C) при стандартных условиях нуклеофильного ароматического замещения, таких как без ограничения присутствие основания, такого как без ограничения диметилсульфоксид, в присутствии основания, такого как *N,N*-диизопропилэтиламин, при окружающей температуре на протяжении от приблизительно 1 до 20 часов, с получением соединения формулы (Lb). Затем осуществляют реагирование соединения формулы (Lb) с производным бороновой кислоты, таким как без ограничения

R^{4d} - $B(OH)_2$, при стандартных условиях перекрестного сочетания Сузуки-Мияура, таких как без ограничения применение растворителя, такого как без ограничения 1,4-диоксан, в присутствии основания, такого как без ограничения трехосновный фосфат калия, и в присутствии палладиевого катализатора, состоящего, например, из без ограничения тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) или ацетата палладия(II) и трициклогексилфосфинтетрафторбората, при температуре от приблизительно окружающей температуры до 150°C , на протяжении от приблизительно 30 минут до 16 часов с образованием соединения формулы (Lc), с которого снимают защитную группу при стандартных условиях снятия защитной группы азота с получением соединения формулы (Ie).

Соединения формулы (Ia), описанные выше в схеме реакций 1, также получают с помощью способа, раскрываемого ниже в схеме реакций 6, в которой q равняется 1, каждый R^{3a} и R^{3b} представляет собой водород, и R^7 представляет собой азабицикло[2.2.1]гептанилметил, а каждый r, R^1 , R^2 , R^5 и R^6 определяется в кратком раскрытии настоящего изобретения, и в которой n равняется 1-6, X представляет собой фтор, хлор или бром, R^{4b} представляет собой фтор, а Pg^1 представляет собой защитную группу азота, такую как 4-метоксибензил или 2-(триметилсилил)этокси.

Схема реакций 6



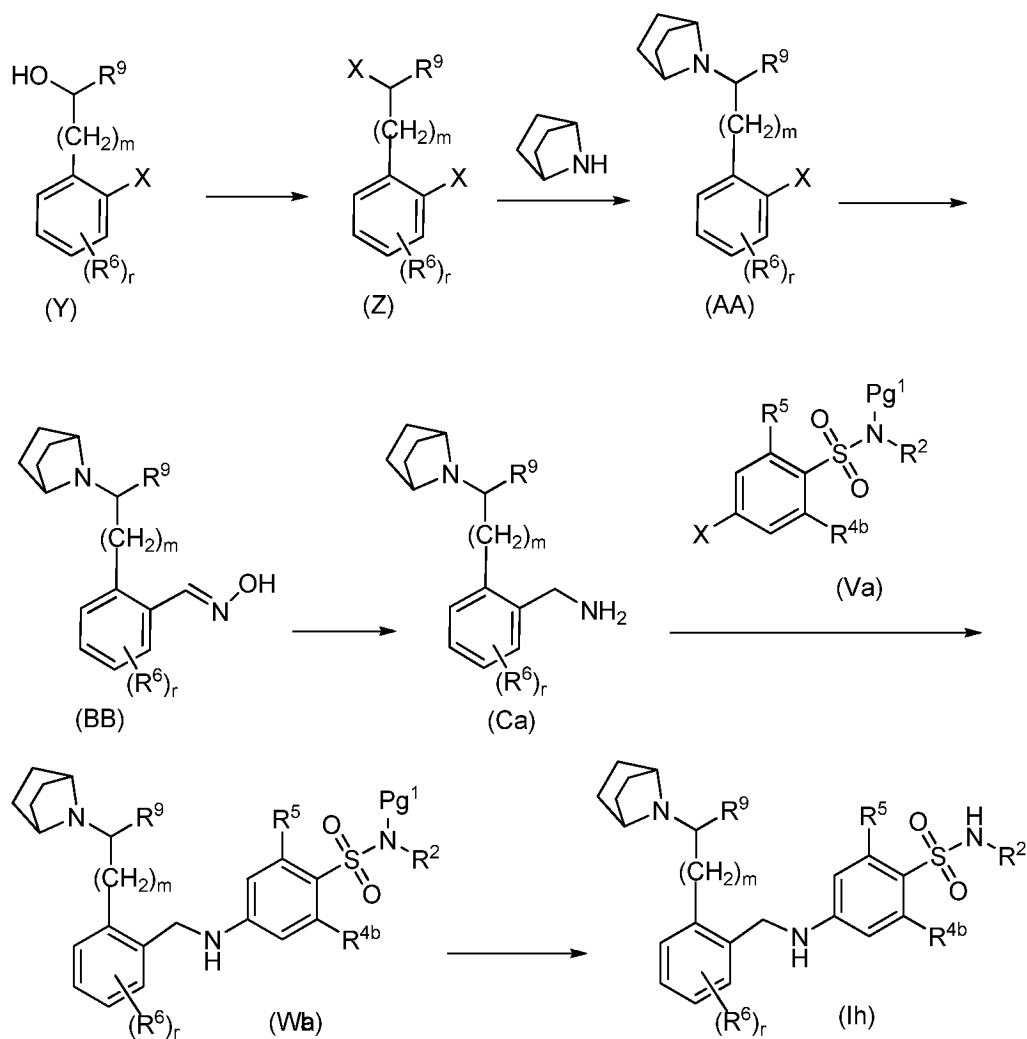
Соединения формулы (Va) могут быть получены с помощью способов, раскрываемых в настоящем документе для соединений формулы (V), или с помощью

способов, раскрываемых в опубликованной патентной заявке РСТ № WO 2018/106284. Соединения формулы (C) получают с помощью способов, раскрываемых в настоящем документе. Как правило, соединения формулы (Ia) получают, как описано выше в схеме реакций 6, следующим образом.

Соединение формулы (Va) сначала обрабатывают соединением формулы (C) при стандартных условиях нуклеофильного ароматического замещения, таких как без ограничения применение полярного апротонного растворителя, такого как без ограничения диметилсульфоксид, в присутствии основания, такого как карбонат калия, с получением соединения формулы (Wa), с которого затем снимают защитную группу при стандартных условиях снятия защитной группы азота с получением соединения формулы (Ia).

Соединения формулы (Ih) представляют собой соединения формулы (I), описанные выше в кратком раскрытии настоящего изобретения, в которых q равняется 1, каждый R^{3a} и R^{3b} представляет собой водород, и R⁷ представляет собой азабицикло[2.2.1]гептанилметил, а каждый r, R¹, R², R⁵ и R⁶ определяется в кратком раскрытии настоящего изобретения, и их получают, как описывается ниже в схеме реакций 7, в которой m равняется 0-5, каждый X независимо представляет собой фтор, хлор или бром, R^{4b} представляет собой фтор, R⁹ представляет собой водород или метил, а Pg¹ представляет собой защитную группу азота, такую как 4-метоксибензил или 2-(триметилсилил)этокси.

Схема реакций 7



Соединениям формулы (Y) являются коммерчески доступными или могут быть получены с помощью способов, известных специалисту в данной области. Соединения формул (C) и (Va) получают с помощью способов, описываемых в настоящем документе, или с помощью способов, известных специалисту в данной области. Как правило, соединения формулы (Ih) получают, как описано выше в схеме реакций 7, следующим образом.

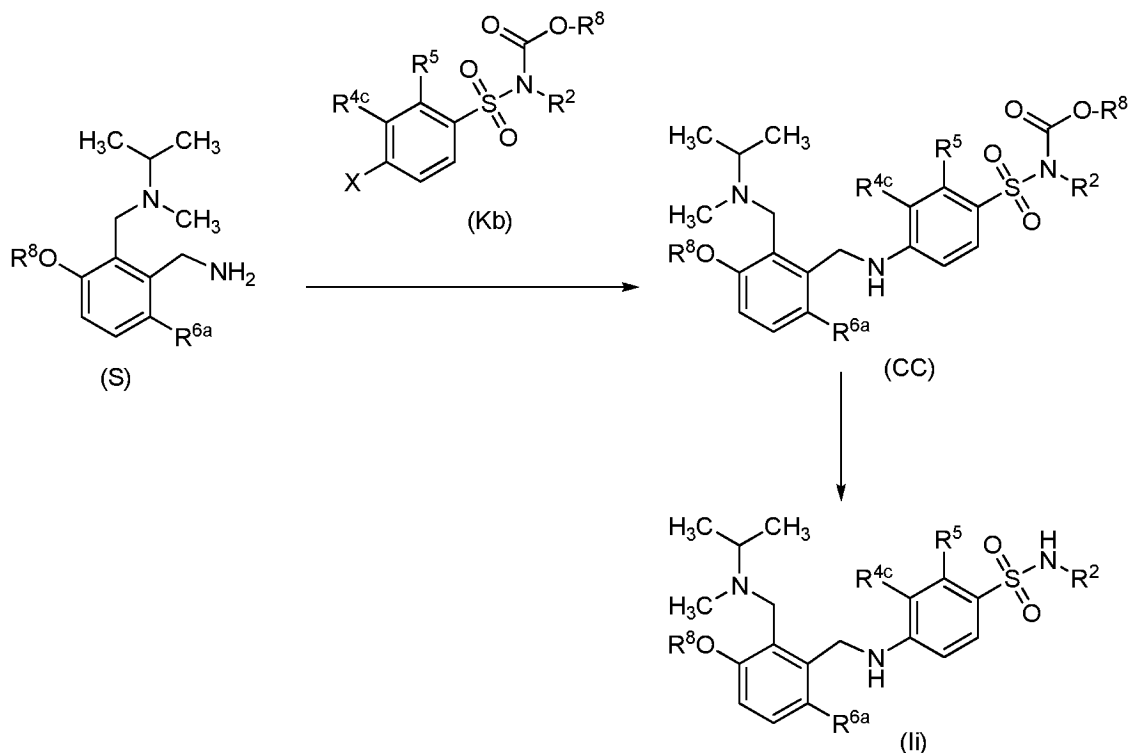
Соединение формулы (Y) сначала обрабатывают бромлирующим средством при стандартных условиях реакции Аппеля с получением соединения формулы (Z), которое затем обрабатывают азабицикло[2.2.1]гептаном при стандартных условиях реакции, таких как без ограничения применение полярного апротонного растворителя, такого как без ограничения диметилсульфоксид, в присутствии основания, такого как без ограничения карбонат калия, при температуре от приблизительно 0°C до 80°C , на протяжении приблизительно 1-48 часов с получением соединения формулы (AA). Соединение формулы (AA) затем обрабатывают при стандартных условиях обмена металл-галоген/формилирования/образования оксима с получением соединения формулы (BB),

которое затем обрабатывают при стандартных условиях восстановления оксима с получением соединения формулы (Ca). Соединение формулы (Ca) затем обрабатывают соединением формулы (Va) при стандартных условиях нуклеофильного ароматического замещения, таких как без ограничения применение полярного апротонного растворителя, такого как без ограничения диметилсульфоксид, в присутствии основания, такого как *N,N*-диизопропилэтиламин, при температуре от приблизительно 0°C до 80°C, на протяжении приблизительно 1-48 часов с получением соединения формулы (Wa), которое затем обрабатывают при стандартных условиях снятия защитной группы азота с получением соединения формулы (Ih).

Соединения формулы (Ih), в которой R⁸ представляет собой метил, далее обрабатывают при стандартных условиях хирального разделения, предпочтительно с помощью препаративной сверхкритической жидкостной хроматографии, с получением отдельных энантиомеров.

Соединения формулы (Ii) представляют собой соединения формулы (I), описанные выше в кратком раскрытии настоящего изобретения, в которых q равняется 1, г равняется 2, каждый R^{3a} и R^{3b} представляет собой водород, и R⁷ представляет собой ((метил)(проп-2-ил)амино)метил, а каждый R¹, R² и R⁵ определяется в кратком раскрытии настоящего изобретения, и получают, как описывается ниже в схеме реакций 8, в которой X независимо представляет собой фтор, хлор или бром, R^{4c} представляет собой хлор или бром, R^{6a} представляет собой галоген, а R⁸ представляет собой алкил.

Схема реакций 8

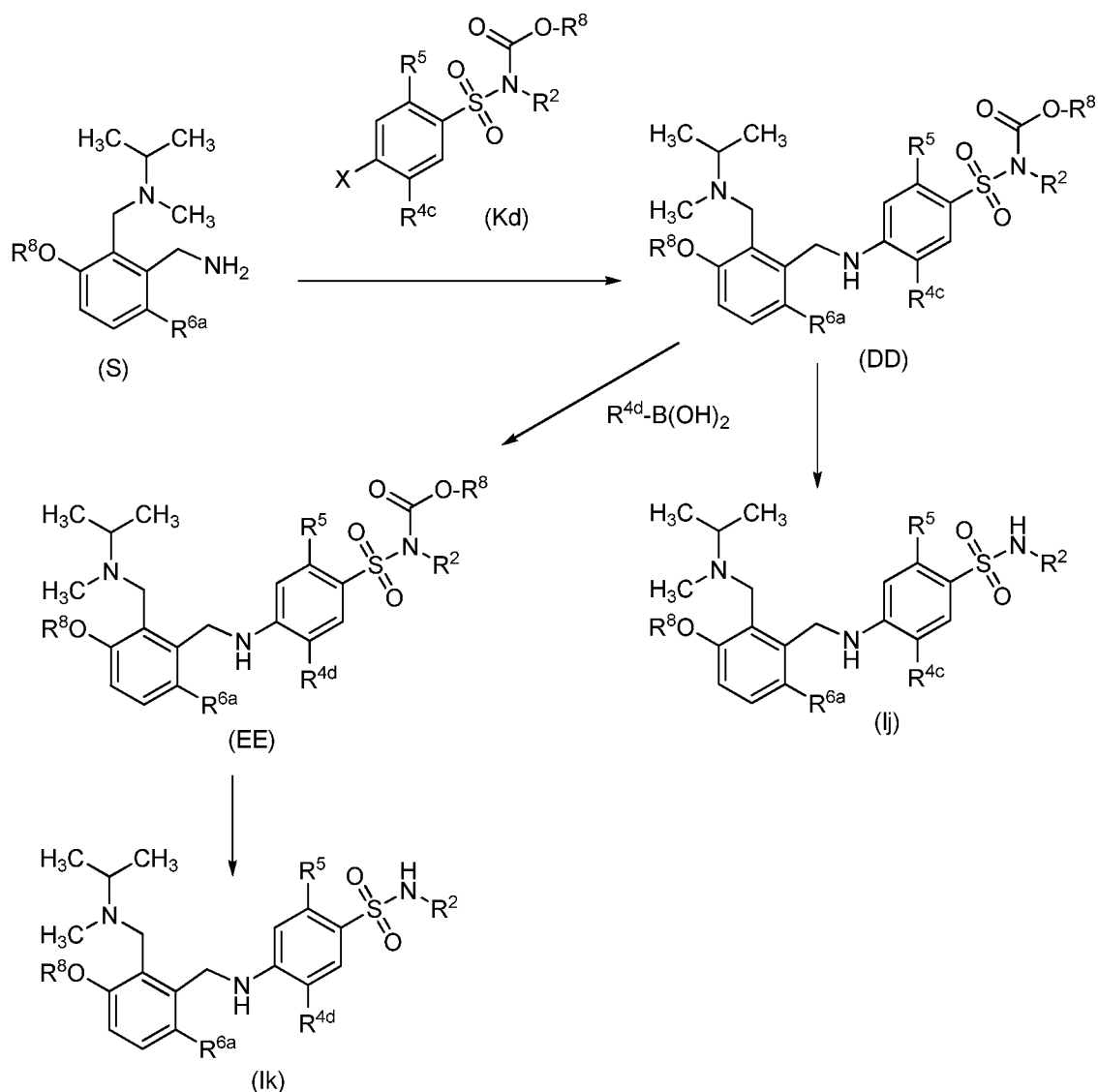


Соединения формул (S) и (Kb) получают, как раскрывается в настоящем документе. Как правило, соединения формулы (Ii) получают, как описано выше в схеме реакций 8, следующим образом.

Соединение формулы (S) сначала обрабатывают соединением формулы (Kb) при стандартных условиях реакции нуклеофильного ароматического замещения, таких как без ограничения применение полярного апротонного растворителя, такого как без ограничения диметилсульфоксид, в присутствии основания, такого как *N,N*-диизопропилэтиламин, при температуре от приблизительно 0°C до 80°C, на протяжении приблизительно 1-48 часов с получением соединения формулы (CC), которое затем обрабатывают при стандартных условиях снятия защитной группы азота с получением соединения формулы (Ii).

Соединения формулы (Ij) и формулы (Ik) представляют собой соединения формулы (I), описанные выше в кратком раскрытии настоящего изобретения, в которых *q* равняется 1, *r* равняется 2, каждый R^{3a} и R^{3b} представляет собой водород, и R⁷ представляет собой ((метил)(проп-2-ил)амино)метил, а каждый R¹, R² и R⁵ определяется в кратком раскрытии настоящего изобретения, и их получают, как описывается ниже в схеме реакций 8, в которой X независимо представляет собой фтор, хлор или бром, R^{4c} представляет собой хлор или бром, R^{4d} представляет собой алкил, R^{6a} представляет собой галоген, а R⁸ представляет собой алкил.

Схема реакций 9



Соединения формул (S) и (Kd) получают с помощью способов, подобных описываемым в настоящем документе. Как правило, соединения формулы (Ij) получают, как описано выше в схеме реакций 9, следующим образом.

Соединение формулы (S) сначала обрабатывают соединением формулы (Kd) при стандартных условиях реакции нуклеофильного ароматического замещения, таких как без ограничения применение полярного апротонного растворителя, такого как без ограничения диметилсульфоксид, в присутствии основания, такого как *N,N*-диизопропилэтиламин, при температуре от приблизительно 0°C до 80°C, на протяжении приблизительно 1-48 часов с получением соединения формулы (DD), которое затем обрабатывают при стандартных условиях снятия защитной группы азота с получением соединения формулы (Ij).

В качестве альтернативы, осуществляют реагирование соединения формулы (DD) с производным бороновой кислоты, таким как без ограничения R^{4d}-B(OH)₂, при

стандартных условиях перекрестного сочетания Сузуки-Мияура, таких как без ограничения применение растворителя, такого как без ограничения 1,4-диоксан, в присутствии основания, такого как без ограничения трехосновный фосфат калия, и в присутствии палладиевого катализатора, состоящего, например, из без ограничения тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) или ацетата палладия(II) и трициклогексилфосфинтетрафторбората, при температуре от приблизительно окружающей температуры до 150°C, на протяжении от приблизительно 30 минут до 16 часов с получением соединения формулы (EE), с которого затем снимают защитную группу при стандартных условиях снятия защитной группы азота с получением соединения формулы (Ik).

Все соединения, описанные ниже как полученные, которые могут существовать в форме свободных основания или кислоты, могут быть превращены в их фармацевтически приемлемые соли путем обработки подходящими неорганическими или органическими основанием или кислотой. Соли соединений, полученных ниже, можно превратить в форму их свободных основания или кислоты стандартными техниками. Кроме того, все соединения в соответствии с настоящим изобретением, которые содержат кислотную или сложноэфирную группу, могут быть превращены в соответствующие сложный эфир или кислоту, соответственно, способами, известными специалисту в данной области, или способами, описанными в настоящем документе.

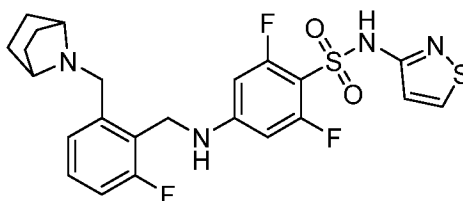
Следующие примеры, которые направлены на синтез соединений в соответствии с настоящим изобретением, и следующие ниже биологические примеры представлены в качестве руководства, помогающего в практическом применении настоящего изобретения, и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

В приведенных ниже примерах, если не указано иное, все температуры указаны в градусах Цельсия. Коммерчески доступные реагенты приобретали у таких поставщиков, как Aldrich Chemical Company, Combi-Blocks, TCI или Oakwood Chemicals, и использовали без дополнительной очистки, если не указано иное. Изложенные ниже реакции преимущественно проводили при положительном давлении азота или аргона или с помощью сушильной трубки (если не указано иное) в безводных растворителях, и реакционные колбы обычно оснащали резиновой мембраной для введения субстратов и реагентов через шприц. Стеклянную посуду сушили в печи и/или сушили нагреванием. Выход не оптимизировали. Температуры плавления определяли на устройстве Büchi для высокотемпературных исследований и не корректировали. Данные ^1H ЯМР, ^{19}F и ^{13}C ЯМР получали в растворах дейтерированного CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$, CD_3OD , CD_3CN или ацетона- d_6 в качестве растворителей с химическими сдвигами (δ), указанными в миллионных долях

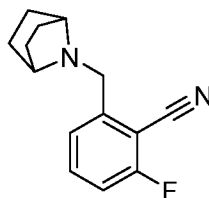
(частях на миллион) относительно пиковых значений триметилсилана (TMS) остаточного недегтерированного растворителя в качестве эталонного стандарта. При необходимости данные представляли следующим образом: химический сдвиг, мультиплетность, константа взаимодействия в Гц и число протонов, атомов фтора или углерода. При указании мультиплетности пиков использовали следующие сокращения: s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), m (мультиплет), br (широкий), dd (дублет дублетов), dt (дуплет триплетов) Константы взаимодействия, если они указаны, выражаются в Гц (Герцах).

Пример 1

Синтез 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,6-дифтор-N-(изотиазол-3-ил)бензолсульфонамида

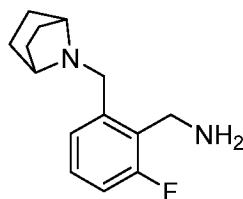


Стадия 1. Получение 2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензонитрила



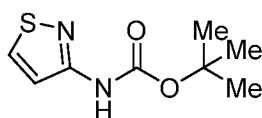
В раствор 2-(бромметил)-6-фторбензонитрила (6,95 г, 32,5 ммоль) и 7-азабицикло[2.2.1]гептана гидрохлорида (4,35 г, 32,5 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (60 мл) добавляли карбонат калия (9,0 г, 65,2 ммоль). Полученную в результате суспензию взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 12 часов. Смесь затем разбавляли этилацетатом (400 мл) и водой (100 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 0 до 5% метанола в дихлорметане с получением указанного в названии соединения в виде желтого масла (6,40 г, 86% выход): MS (ES+) масса/заряд 231,2 (M + 1).

Стадия 2. Получение 2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторфенил)метанамина



В суспензию 2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензонитрила (6,40 г, 189 ммоль) и никелевого катализатора Ренея (3 мл ~50% масса/масса водной взвеси) в метаноле (210 мл) добавляли 30% водного гидроксида аммония (7,5 мл). Суспензию дегазировали в вакууме и продували водородом несколько раз. Затем реакционную смесь взбалтывали в атмосфере водорода (1 атм.) при окружающей температуре на протяжении 12 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (250 мл) и раствор сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтрация и концентрация фильтрата в вакууме обеспечивали остаток, который далее сушили с помощью азеотропной дистилляции с толуолом (2 × 50 мл) с получением указанного в названии соединения в виде коричневого сиропа (6,70 г, количественный выход), который использовали без дополнительной очистки: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,09 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 6,95 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,17 (t, J = 2,0 Гц, 2H), 2,09 (s, 2H), 1,72 (dd, J = 0,7, 0,4 Гц, 4H), 1,28-1,25 (m, 4H); MS (ES+) масса/заряд 235,2 (M + 1).

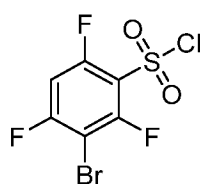
Стадия 3. Получение трет-бутил-изотиазол-4-илкарбамата



Во взбалтываемую суспензию изотиазол-3-карбоновой кислоты (10,02 г, 77,6 ммоль) в безводном трет-бутаноле (80 мл) и безводном толуоле (120 мл) медленно добавляли триэтиламин (13,0 мл, 93,12 ммоль). Смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 5 минут, а затем в нее каплями добавляли дифенилфосфорилазид (18,42 мл, 85,36 ммоль). Реакционную смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 1 часа, постепенно нагревали до 85°C в течение 1 часа, а затем нагревали при 85°C со взбалтыванием на протяжении 7 часов. После охлаждения до окружающей температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (150 мл) и насыщенным водным бикарбонатом натрия (150 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические слои

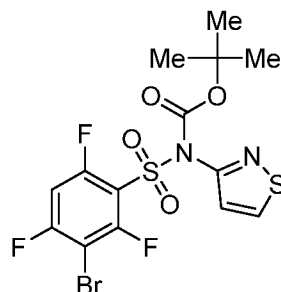
промывали водой (150 мл), солевым раствором (150 мл), сушили над сульфатом магния и фильтровали. Концентрация фильтрата в вакууме обеспечивала остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 0 до 10% этилацетата в гептане. Дальнейшая очистка с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 0 до 10% этилацетата в дихлорметане давала указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (10,33 г, 66% выход): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,56 (dd, $J = 4,9, 0,6$ Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 1,53 (s, 9H); MS (ES+) масса/заряд 201,1 (M + 1).

Стадия 4. Получение 3-бром-2,4,6-трифторбензолсульфонилхлорида



В 2-бром-1,3,5-трифторбензол (50,0 г, 236,0 ммоль) добавляли хлорсульфоновую кислоту (250 мл) и реакционную смесь нагревали до 80°C на протяжении 12 часов. После охлаждения до окружающей температуры реакционную смесь выливали в воду со льдом и экстрагировали этилацетатом (2×500 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка остатка с помощью колоночной хроматографии с элюированием петролейным эфиром обеспечивала указанное в названии соединение в виде желтого масла, которое затвердевало при отстаивании (51,0 г, 70% выход): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,03 (ddd, $J = 9,8, 7,8, 2,2$ Гц, 1H).

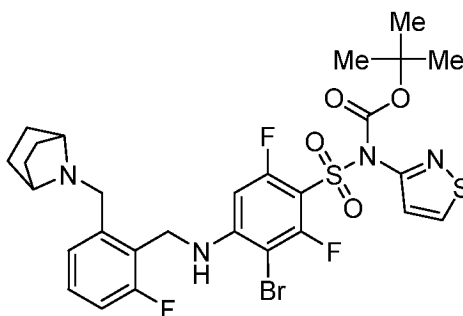
Стадия 5. Получение *трет*-бутил-((3-бром-2,4,6-трифторфенил)сульфонил)(изотиазол-3-ил)карбамата



В раствор *трет*-бутил-изотиазол-3-илкарбамата (6,03 г, 30,11 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (150 мл) добавляли 1 М раствор лития бис(триметилсилил)амида в тетрагидрофуране (33 мл, 33,0 ммоль) при -78°C . Реакционную смесь взбалтывали на протяжении 10 минут при -78°C , а затем обеспечивали нагревание до окружающей

температуры и взбалтывали на протяжении 1 часа. После охлаждения реакционной смеси до -78°C в нее канюлей добавляли холодный (-78°C) раствор 3-бром-2,4,6-трифторбензолсульфонилхлорида (9,32 г, 30,11 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (150 мл). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до окружающей температуры и взбалтывали на протяжении 16 часов. В реакционной смеси останавливали реакцию путем добавления насыщенного раствора хлорида аммония (80 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×80 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом магния и фильтровали. Концентрация фильтрата в вакууме и очистка остатка с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 0 до 10% этилацетата в гептане обеспечивали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (8,35 г, 59% выход): ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,74 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 6,97 (ddd, $J = 9,9, 7,9, 2,1$ Гц, 1H), 1,39 (s, 9H); MS (ES +) масса/заряд 472,8 (M + 1), 474,8 (M + 1).

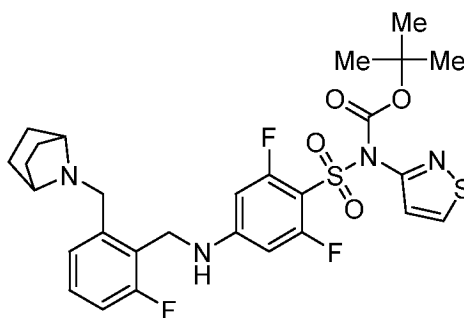
Стадия 6. Получение трет-бутил-((4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-3-бром-2,6-дифторфенил)сульфонил)(изотиазол-3-ил)карбамата



В смесь трет-бутил-((3-бром-2,4,6-трифторфенил)сульфонил)-(изотиазол-3-ил)карбамата (10,9 г, 23,03 ммоль) и (2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторфенил)метанамина (5,40 г, 23,03 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (95 мл) каплями добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (12,00 мл, 69,09 ммоль) и реакционную смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 3 часов. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (250 мл), сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Концентрация фильтрата в вакууме обеспечивала остаток, который растворяли в минимальном количестве дихлорметана. Затем к нему каплями добавляли гептан до помутнения раствора и полученную в результате смесь измельчали с использованием ультразвуковой бани. Осадок отфильтровывали, промывали гептаном (25 мл) и сушили с получением указанного в названии соединения (10,4 г, 66% выход) в виде бесцветного

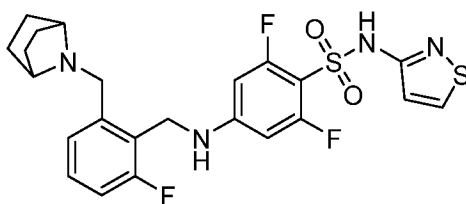
твёрдого вещества: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,70 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,54 (dd, $J = 13,4, 1,7$ Гц, 1H), 6,35-6,28 (m, 1H), 4,68-4,59 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,28-3,18 (m, 2H), 1,82 (br s, 4H), 1,44-1,17 (m, 13H); MS (ES +) масса/заряд 687,2 (M + 1), 689,2 (M + 1).

Стадия 7. Получение трет-бутил-((4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,6-дифторфенил)сульфонил)(изотиазол-3-ил)карбамата



В смесь трет-бутил-((4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-3-бром-2,6-дифторфенил)сульфонил)(изотиазол-3-ил)карбамата (19,22 г, 27,95 ммоль) и триэтиламина (39,0 мл, 279,5 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (280 мл) добавляли муравьиную кислоту (5,27 мл, 139,8 ммоль) и смесь барботировали аргоном на протяжении 20 минут. В смесь добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (3,23 г, 2,80 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 105°C на протяжении 18 часов. После охлаждения до окружающей температуры смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли этилацетатом (250 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (150 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои фильтровали через прокладку целита. Фильтрат промывали солевым раствором (150 мл) и сушили над сульфатом магния. Фильтрация и концентрация фильтрата в вакууме обеспечивали остаток, который измельчали в этаноле (150 мл). Полученное твердое вещество отфильтровывали и очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 0 до 20% метанола в дихлорметане с получением указанного в названии соединения в виде бесцветного твердого вещества (8,81 г, 52% выход): MS (ES+) масса/заряд 609,2 (M + 1).

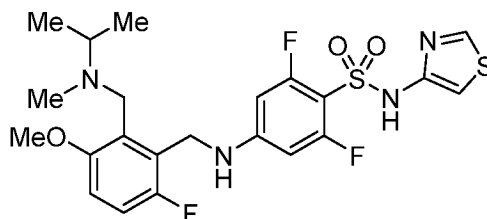
Стадия 8. Получение 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,6-дифтор-*N*-(изотиазол-3-ил)бензолсульфонамида



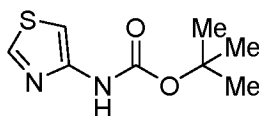
В *tert*-бутил-((4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,6-дифторфенил)сульфонил)(изотиазол-3-ил)карбамат (8,81 г, 14,47 ммоль) добавляли этанол (360 мл) и воду (180 мл) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником на протяжении 5 часов. После охлаждения до окружающей температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в горячем этаноле и полученный раствор концентрировали в вакууме. Остаток измельчали с этанолом с обеспечением указанного в названии соединения в виде бесцветного твердого вещества (7,098 г, 96% выход): ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,61 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 7,41-7,29 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 1H), 6,91 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,40-6,31 (m, 2H), 4,47-4,31 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,11 (s, 2H), 1,75-1,52 (m, 4H), 1,32-1,12 (m, 4H); ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO) δ 160,9, 160,6, 157,2, 153,5, 150,6, 141,7, 129,3, 125,7, 123,3, 114,2, 114,1, 102,7, 94,8, 58,8, 48,6, 36,9, 27,9; ^{19}F ЯМР (565 МГц, DMSO) δ -108,5, -117,7; MS (ES+) масса/заряд 509,0 ($M + 1$).

Пример 2

Синтез 2,6-дифтор-4-((6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)метил)-3-метоксибензил)амино)-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида



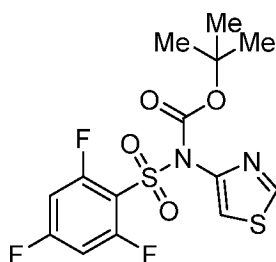
Стадия 1. Получение *tert*-бутил-тиазол-4-илкарбамата



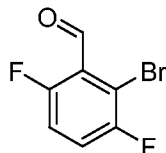
В раствор тиазол-4-карбоновой кислоты (150,0 г, 1,16 моль) в безводном *tert*-бутаноле (1000 мл) медленно добавляли триэтиламин (156,7 г, 1,55 моль) и дифенилфосфорилазид (383,6 г, 1,39 моль). Реакционную смесь взбалтывали при

окружающей температуре на протяжении 0,5 часа, а затем нагревали до 90°C на протяжении 3 часов. После охлаждения до окружающей температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли петролейным эфиром (1000 мл) и водой (1000 мл) и смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 12 часов. Смесь фильтровали и осадок на фильтре экстрагировали этилацетатом (3 × 1000 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (3 × 1000 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Концентрация фильтрата обеспечивала остаток, который измельчали с метанолом (200 мл) с получением указанного в названии соединения в виде желтоватого твердого вещества (100,0 г, 43% выход): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,92 (br s, 1H), 8,65 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,35 (br s, 1H), 1,57 (s, 9H); MS (ES+) масса/заряд 223,0 (M + 23).

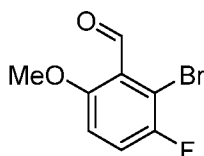
Стадия 2. Получение *трет*-бутил-тиазол-4-ил((2,4,6-трифторфенил)сульфонил)карбамата



В раствор *трет*-бутил-тиазол-4-илкарбамата (140,0 г, 699,1 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (700 мл) добавляли 1 М раствор лития бис(триметилсилил)амида в тетрагидрофуране (758,9 мл, 758,9 ммоль) при -78°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до 0°C и взбалтывали на протяжении 20 минут. После охлаждения реакционной смеси до -78°C в нее медленно добавляли раствор 2,4,6-трифторбензолсульфонилхлорида (175,0 г, 758,9 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (200 мл). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до окружающей температуры, взбалтывали на протяжении 12 часов, а затем реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного хлорида аммония (200 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 1000 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (3 × 1000 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Концентрация в вакууме и измельчение остатка в метаноле (100 мл) обеспечивали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (140,0 г, 58% выход): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,81 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6,85 (br t, $J = 8,4$ Гц, 2H), 1,39 (s, 9H); MS (ES+) масса/заряд 417,0 (M + 23).

Стадия 3. Получение 2-бром-3,6-дифторбензальдегида

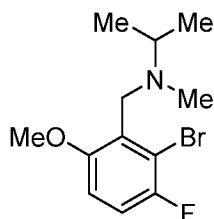
В раствор 2-бром-1,4-дифторбензол (100 г, 518 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (500 мл) добавляли раствор диизопропиламида лития (61,1 г, 570 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (100 мл) в течение 30 минут при -78°C . Затем реакционную смесь взбалтывали при -78°C на протяжении 1 часа и в нее добавляли *N,N*-диметилформамид (45,5 г, 622 ммоль). Реакционную смесь взбалтывали при -78°C на протяжении 30 минут, а затем реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного хлорида аммония (200 мл). Обеспечивали нагревание смеси до окружающей температуры и экстрагировали этилацетатом (500 мл). Объединенные экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка остатка с помощью колоночной хроматографии с элюированием 5% этилацетатом в петролейном эфире обеспечивала указанное в названии соединение в виде бесцветного масла (69,0 г, 60% выход): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,35-10,20 (m, 1H), 7,27 (ddd, $J = 9,2, 7,4, 4,4$ Гц, 1H), 7,08 (dt, $J = 9,2, 4,0$, Гц, 1H).

Стадия 4. Получение 2-бром-3-фтор-6-метоксибензальдегида

В безводный метанол (750 мл) медленно добавляли металлический натрий (8,62 г, 375 ммоль) несколькими порциями на протяжении 1 часа. После последнего добавления смесь взбалтывали на протяжении дополнительных 10 минут до растворения натрия. В смесь затем добавляли 2-бром-3,6-дифторбензальдегид (75,0 г, 341 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником на протяжении 20 часов. После охлаждения до окружающей температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (800 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (2×400 мл). Водные слои экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×100 мл), сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Концентрация фильтрата в вакууме давала воскообразное желтое твердое вещество, которое использовали без дополнительной очистки (82,6 г, количественный выход): ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ

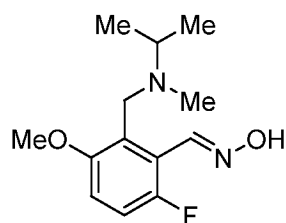
10,39 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 6,95 (dd, $J = 9.2, 3,8$ Гц, 1H), 3,94 (s, 3H).

Стадия 5. Получение *N*-(2-бром-3-фтор-6-метоксибензил)-*N*-метилпропан-2-амина



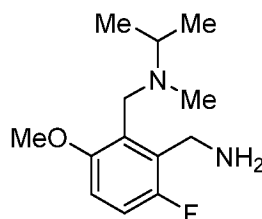
В колбу, загруженную 2-бром-3-фтор-6-метоксибензальдегидом (82,6 г, 354,4 ммоль), добавляли безводный дихлорметан (1500 мл), ледяную уксусную кислоту (1 мл) и *N*-метилпропан-2-амин (40 г, 459 ммоль). Реакционную колбу помещали в водяную баню при 21°C и добавляли цианоборогидрид натрия (13,35 г, 212,6 ммоль) в реакционную смесь 5 порциями (2,67 г) с интервалами 30 минут между каждым добавлением. После взбалтывания реакционной смеси при окружающей температуре на протяжении 8 часов в нее добавляли больше *N*-метилпропан-2-амина (7,0 г, 96,0 ммоль). Реакционную смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении еще 16 часов, а затем реакцию останавливали путем добавления 1 М раствора гидроксида натрия (200 мл). Слои разделяли и объем органической фазы снижали вполупину в вакууме. Оставшуюся органическую фазу промывали 1 М раствором гидроксида натрия (200 мл), солевым раствором (200 мл) и сушили над безводным сульфатом магния. Фильтрование и концентрация фильтрата в вакууме обеспечивали остаток, который растворяли в этилацетате (400 мл) и экстрагировали 3 М хлористоводородной кислотой (100 мл, 50 мл и 30 мл). Объединенные водные слои охлаждали до 0°C, pH доводили до pH 12 твердым гидроксидом натрия и водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали 1 М раствором гидроксида натрия (100 мл), солевым раствором (200 мл) и сушили над безводным сульфатом магния. Фильтрование и концентрация фильтрата в вакууме обеспечивали указанное в названии соединение в виде красного масла (81,4 г, 79% выход), которое использовали без дополнительной очистки: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,02 (dd, $J = 9,0, 8,0$ Гц, 1H), 6,79 (dd, $J = 9,0, 4,2$ Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,02 (dt, $J = 13,2, 6,6$ Гц, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,13 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H).

Стадия 6. Получение (E)-6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)метил)-3-метоксибензальдегидоксима



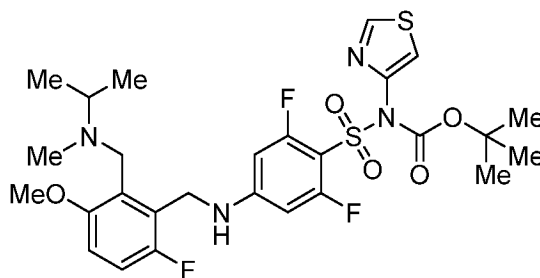
В колбу, загруженную *N*-(2-бром-3-фтор-6-метоксибензил)-*N*-метилпропан-2-амином (10,0 г, 34,5 ммоль), добавляли безводный тетрагидрофуран (140 мл). Раствор охлаждали до внутренней температуры 0°C с использованием ледяной бани. Баню удаляли и 1,3 М раствор комплекса изопропилмагния хлорида и хлорида лития в тетрагидрофуране (53 мл, 69 ммоль) каплями добавляли через капельную воронку на протяжении 45 минут. Затем реакционную смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 10 минут и дополнительный 1,3 М раствор комплекса изопропилмагния хлорида и хлорида лития в тетрагидрофуране (53 мл, 69 ммоль) каплями добавляли на протяжении 45 минут. Реакционную смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 30 минут и добавляли в нее *N,N*-диметилформамид (13 мл, 172,3 ммоль). После взбалтывания при окружающей температуре на протяжении 3 часов добавляли раствор гидроксилamina гидрохлорида (14,4 г, 206,8 ммоль) в воде (40 мл) и реакционную смесь энергично взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 16 часов. Затем в реакционную смесь добавляли смесь солевого раствора/воды (1:1, 200 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Концентрация фильтрата в вакууме обеспечивала остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 20 до 80% этилацетата (содержащего 10% 2-пропанола и 10% триэтиламина) в гептане с получением указанного в названии соединения в виде желтого воска (6,20 г, 71% выход): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,51 (s, 1H), 7,00 (t, *J* = 9,6 Гц, 1H), 6,83 (dd, *J* = 9,1, 4,2 Гц, 1H), 3,82 (d, *J* = 3,2 Гц, 3H), 3,69 (s, 2H), 2,89 (t, *J* = 6,6 Гц, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,10-1,06 (m, 6H), OH не наблюдали.

Стадия 7. Получение *N*-(2-(аминометил)-3-фтор-6-метоксибензил)-*N*-метилпропан-2-амина



В колбу, загруженную (*E*)-6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)метил)-3-метоксибензальдегид оксимом (36,8 г, 145 ммоль), добавляли ледяную уксусную кислоту (690 мл). Затем в нее добавляли порошок цинка (56 г, 868 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 65°C на протяжении 1 часа. В нее добавляли вторую порцию порошка цинка (56 г, 868 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 65°C на протяжении 1 часа. После охлаждения до окружающей температуры реакционную смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме и остаток растворяли в этилацетате (500 мл). В органическую фазу добавляли 5 М гидроксида натрия до тех пор, пока водный слой смеси не достигал pH 12. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Концентрация фильтрата в вакууме обеспечивала указанное в названии соединение в виде красного масла (36,4 г, количественный выход), которое использовали без дополнительной очистки: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,95 (t, *J* = 9,1 Гц, 1H), 6,73 (dd, *J* = 9,0, 4,4 Гц, 1H), 3,84 (d, *J* = 2,2 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 2,99-2,83 (m, 1H), 2,47-2,42 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H).

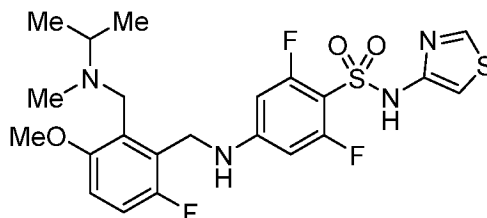
Стадия 8. Получение *трет*-бутил-((2,6-дифтор-4-((6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)метил)-3-метоксибензил)амино)фенил)сульфонил)(тиазол-4-ил)карбамата



В смесь *трет*-бутил-тиазол-4-ил((2,4,6-трифторфенил)сульфонил)карбамата (26,26 г, 66,58 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (23,2 мл, 133,2 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (190 мл) добавляли раствор *N*-(2-(аминометил)-3-фтор-6-

метоксибензил)-*N*-метилпропан-2-амин (21,00 г, 87,38 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (60 мл) через делительную воронку на протяжении 40 минут. Реакционную смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 18 часов. Смесь затем разбавляли этилацетатом (400 мл) и промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (250 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (200 мл), насыщенным хлоридом аммония (200 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме до общего объема приблизительно 150 мл и охлаждали до 5°C. Полученный осадок отфильтровывали и промывали этилацетатом (50 мл) с получением указанного в названии соединения в виде бесцветного твердого вещества (14,73 г, 36% выход): ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,79 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,02 (t, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,83 (dd, $J = 9,2, 4,4$ Гц, 1H), 6,20 (d, $J = 12,1$ Гц, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 2,99-2,85 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,13 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H); MS (ES+) масса/заряд 615,2 (M + 1).

Стадия 9. Получение 2,6-дифтор-4-((6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)метил)-3-метоксибензил)амино)-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида

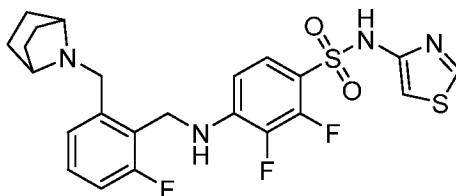


В колбу, содержащую *tert*-бутил-((2,6-дифтор-4-((6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)-метил)-3-метоксибензил)амино)фенил)сульфонил)(тиазол-4-ил)карбамат (19,67 г, 32,01 ммоль), добавляли 2-бутанол (100 мл) и воду (40 мл). Взвесь дегазировали путем барботирования с азотом на протяжении 15 минут, а затем нагревали с обратным холодильником на протяжении 24 часов. Суспензию затем охлаждали до приблизительно 50°C и разбавляли этанолом (100 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником еще 1 час, а затем охлаждали до 35°C. Осадок отфильтровывали и промывали этанолом (60 мл) с получением указанного в названии соединения в виде грязно-белого твердого вещества (15,09 г, 92% выход): ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,11 (s, 1H), 8,89 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,14 (t, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,02 (dd, $J = 9,2, 4,6$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,37 (d, $J = 12,7$ Гц, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 2,83-2,70 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 0,95 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H); MS (ES+) масса/заряд 515,0

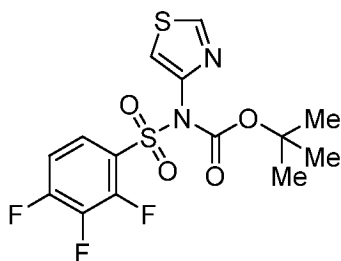
(M + 1).

Пример 3

Синтез 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,3-дифтор-N-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида



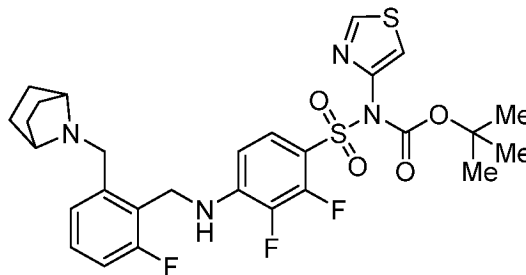
Стадия 1. Получение *трет*-бутил-тиазол-4-ил((2,3,4-трифторфенил)сульфонил)карбамата



В раствор *трет*-бутил-тиазол-4-илкарбамата (2,87 г, 14,3 ммоль) в безводном тетрагидрофуране 50 мл) добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране (14,3 мл, 14,3 ммоль) при -50°C . Обеспечивали нагревание реакционной смеси до 0°C и взбалтывали на протяжении 1 часа. После охлаждения реакционной смеси до 0°C медленно добавляли раствор 2,3,4-трифторбензолсульфонилхлорида (3,0 г, 13,0 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (60 мл) в реакционную смесь. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до окружающей температуры, взбалтывали на протяжении 12 часов, а затем реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного хлорида аммония (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 0 до 30% этилацетата в гептане с обеспечением указанного в названии соединения в виде бесцветного твердого вещества (4,34 г, 85% выход): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,73 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,93 - 7,82 (m, 1H), 7,47 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,11 (ddt, $J = 2,2, 6,8, 9,0$ Гц, 1H), 1,29 (s, 9H); MS (ES+) масса/заряд 295,0 (M - 99).

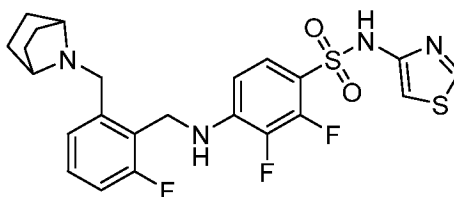
Стадия 2. Получение *трет*-бутил-((4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-

6-фторбензил)амино)-2,3-дифторфенил)сульфонил)(тиазол-4-ил)карбамата



В раствор (2-((7-азабиперидин-7-ил)метил)-6-фторфенил)метанамина (1,19 г, 5,08 ммоль) и *tert*-бутил-тиазол-4-ил((2,3,4-трифторфенил)сульфонил)карбамата (1,82 г, 4,62 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (35 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (2,4 мл, 13,9 ммоль). Реакционную смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 3 часов. Затем реакционную смесь каплями добавляли в быстро перемешиваемый водный раствор хлорида аммония (500 мл) и полученный осадок отфильтровывали. Осадок растворяли в этилацетате (250 мл), промывали соевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Концентрация фильтрата в вакууме и очистка остатка с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 0 до 35% этилацетата (содержащего 10% 2-пропанола и 10% триметиламина) в гептане обеспечивали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (1,09 г, 39% выход): MS (ES+) масса/заряд 609,1 (M + 1).

Стадия 3. Получение 4-((2-((7-азабиперидин-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,3-дифтор-N-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида

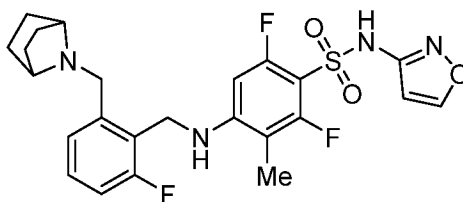


В суспензию *tert*-бутил-((4-((2-((7-азабиперидин-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,3-дифторфенил)сульфонил)(тиазол-4-ил)карбамата (1,09 г, 1,79 ммоль) в воде (20 мл) добавляли этанол (40 мл) и реакционную смесь нагревали до 80°C на протяжении 8 часов. Реакционную смесь фильтровали горячей через прокладку целита, а затем концентрировали в вакууме с обеспечением влажной взвеси. В нее добавляли этанол (750 мл) и смесь нагревали до получения прозрачного раствора. Концентрация в вакууме обеспечивала остаток, который повторно растворяли в этаноле (750 мл). Полученный после концентрации в вакууме остаток измельчали с минимальным количеством этанола с обеспечением указанного в названии соединения в виде

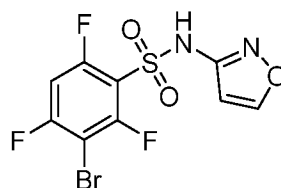
бесцветного твердого вещества (0,85 г, 93% выход): ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,13-11,12 (m, 1H), 8,87 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,32 (td, $J = 7,8, 5,9$ Гц, 1H), 7,18-7,12 (m, 3H), 6,96 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,92-6,86 (m, 1H), 4,52-4,51 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 1,72-1,69 (m, 4H), 1,26 (d, $J = 6,7$ Гц, 4H); ^{19}F ЯМР (565 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -116,6, -137,9, -160,7; MS (ES+) масса/заряд 509,0 ($M + 1$), 510,0 ($M + 1$).

Пример 4

Синтез 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,6-дифтор-*N*-(изоксазол-3-ил)-3-метилбензолсульфонамида

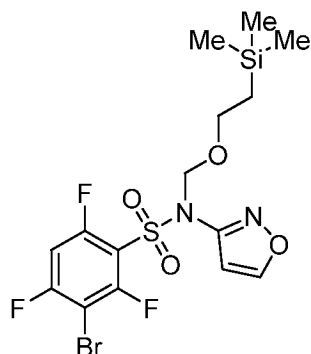


Стадия 1. Получение 3-бром-2,4,6-трифтор-*N*-(изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида



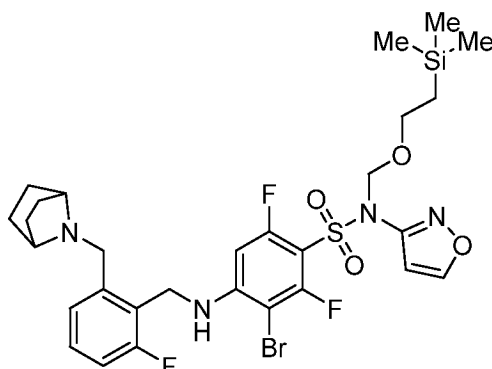
В смесь изоксазол-3-амина (3,96 г, 47,2 ммоль), 4-(диметиламино)-пиридина (1,10 г, 9,00 ммоль) и пиридина (9,09 мл, 112,5 ммоль) в безводном дихлорметане (40 мл) добавляли раствор 3-бром-2,4,6-трифторбензол-1-сульфонилхлорида (14,0 г, 45,0 ммоль) в безводном дихлорметане (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь взбалтывали при 0°C на протяжении 0,5 часа и при окружающей температуре на протяжении 12 часов. После концентрации в вакууме остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 30 до 80% этилацетата в гептане с получением указанного в названии соединения в виде бесцветного твердого вещества (6,65 г, 40% выход): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,31 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,94 (ddd, $J = 10,0, 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 6,63 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), NH не наблюдали; ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -90,8 (m, 1F), -96,0 (d, $J = 9,2$ Гц, 1F), -104,3 (d, $J = 12,6$ Гц, 1F).

Стадия 2. Получение 3-бром-2,4,6-трифтор-*N*-(изоксазол-3-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)бензолсульфонамида



В смесь 3-бром-2,4,6-трифтор-*N*-(изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида (6,71 г, 18,8 ммоль) и карбоната калия (5,18 г, 37,6 ммоль) в безводном *N,N*-диметилформамиде (100 мл) добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (3,76 г, 22,5 ммоль) при 0°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до окружающей температуры и взбалтывали на протяжении 2 часов. Затем реакцию в реакционной смеси останавливали путем добавления воды (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Концентрация фильтрата при пониженном давлении и очистка остатка с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 0 до 20% этилацетата в гептане обеспечивали указанное в названии соединение в виде желтого твердого вещества (8,24 г, 90% выход): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,31 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 6,89 (ddd, *J* = 10,1, 7,8, 2,2 Гц, 1H), 6,65 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,77-3,66 (m, 2H), 0,96-0,84 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

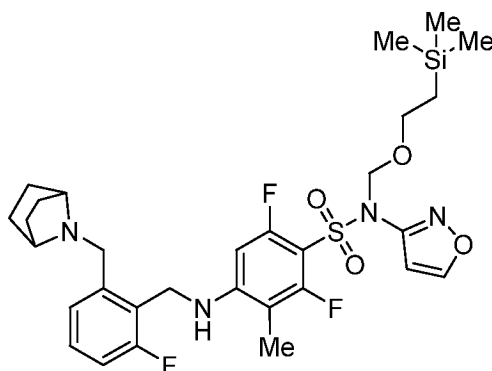
Стадия 3. Получение 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-3-бром-2,6-дифтор-*N*-(изоксазол-3-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)бензолсульфонамида



В смесь 3-бром-2,4,6-трифтор-*N*-(изоксазол-3-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)бензолсульфонамида (8,24 г, 16,9 ммоль) и (2-((7-

азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторфенил)метанамина (4,15 г, 17,8 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (150 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (6,56 г/8,8 мл, 50,7 ммоль) и реакционную смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 12 часов. Затем реакционную смесь медленно добавляли в быстро перемешиваемый водный раствор хлорида аммония (1500 мл) и полученный осадок отфильтровывали. Осадок затем растворяли в этилацетате (500 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (2 × 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Концентрация фильтрата в вакууме и очистка остатка с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 0 до 20% этилацетата (содержащего 10% 2-пропанола и 10% триметиламина) в гептане обеспечивали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (6,23 г, 53% выход): MS (ES+) масса/заряд 701,0 (M + 1), 703,0 (M + 1).

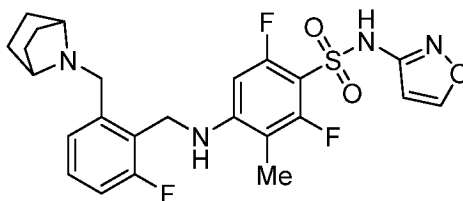
Стадия 4. Получение 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,6-дифтор-*N*-(изоксазол-3-ил)-3-метил-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)метил)бензолсульфонамида



В суспензию 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-3-бром-2,6-дифтор-*N*-(изоксазол-3-ил)-*N*-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)бензолсульфонамида (5,33 г, 7,60 ммоль) и трехосновного фосфата калия (9,7 г, 45,6 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (190 мл) добавляли метилбороновую кислоту (3,64 г, 60,8 ммоль) и смесь дегазировали путем барботирования с аргоном на протяжении 15 минут. В нее затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,88 г, 0,76 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90°C на протяжении 4 часов. После охлаждения до окружающей температуры реакционную смесь фильтровали через подушку целита. Осадок на фильтре промывали 1,4-диоксаном (2 × 50 мл) и объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка остатка с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 0 до 15% этилацетата (содержащего 10% 2-пропанола и 10% триметиламина) в гептане обеспечивала указанное в названии соединение в виде

бесцветного твердого вещества (4,01 г, 83% выход): ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,82 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 1H), 6,64-6,54 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 4,54 (dd, $J = 4,6, 0,3$ Гц, 2H), 3,57 (dd, $J = 17,7, 9,7$ Гц, 4H), 3,11 (dd, $J = 0,9, 0,5$ Гц, 2H), 1,88 (d, $J = 2,0$ Гц, 3H), 1,68-1,64 (m, 4H), 1,24-1,22 (m, 4H), 0,81 (t, $J = 8,0$ Гц, 2H), -0,06 (s, 9H); MS (ES+) масса/заряд 637,2 ($M + 1$).

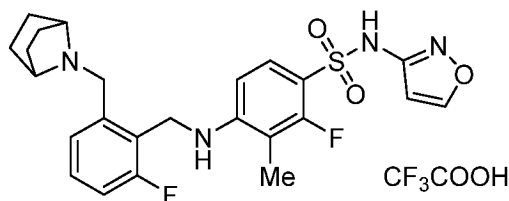
Стадия 5. Получение 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,6-дифтор-N-(изоксазол-3-ил)-3-метилбензолсульфонамида



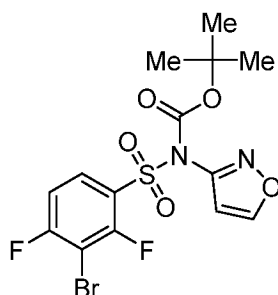
В смесь 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,6-дифтор-N-(изоксазол-3-ил)-3-метил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)бензолсульфонамида (6,33 г, 9,94 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (300 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (35 мл, 400 ммоль) и реакционную смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 4 часов. Концентрация в вакууме и очистка остатка с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 0 до 50% этилацетата в гептане, а затем в градиенте от 0 до 15% метанола в дихлорметане обеспечивали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества в виде его соли трифторуксусной кислоты. Материал растворяли в дихлорметане (500 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×200 мл). Объединенные водные слои экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл). Объединенные органические слои частично концентрировали, затем разбавляли равным объемом ацетона и далее концентрировали. Процедуру частичного концентрирования и разбавления ацетоном повторяли четыре раза перед концентрированием органической фазы досуха. Оставшееся твердое вещество измельчали с ацетоном с обеспечением указанного в названии соединения в виде бесцветного твердого вещества (3,10 г, 62% выход): ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,43-11,31 (m, 1H), 8,62 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,34 (dt, $J = 7,8, 5,8$ Гц, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 6,51 (d, $J = 14,0$ Гц, 1H), 6,41-6,37 (m, 1H), 6,28 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 4,50-4,49 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,29-3,26 (m, 2H), 1,89 (d, $J = 1,9$ Гц, 3H), 1,74-1,68 (m, 4H), 1,31-1,26 (m, 4H); ^{19}F ЯМР (565 МГц, DMSO) δ -111,0, -112,2, -116,9; MS (ES+) масса/заряд 507,1 ($M + 1$).

Пример 5

Синтез 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2-фтор-N-(изоксазол-3-ил)-3-метилбензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата

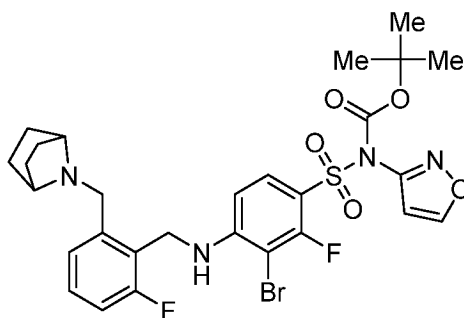


Стадия 1. Получение *трет*-бутил-((3-бром-2,4-дифторфенил)сульфонил)(изоксазол-3-ил)карбамата



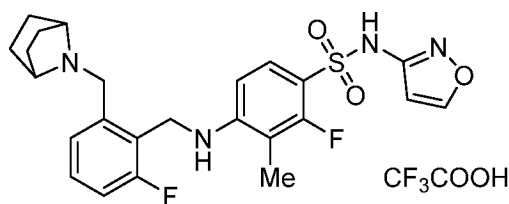
В раствор *трет*-бутил-изоксазол-3-илкарбамата (3,81 г, 20,7 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (160 мл) добавляли 1 М раствор лития бис(триметилсилил)амида в тетрагидрофуране (26 мл, 26,0 ммоль) при -78°C . Реакционную смесь взбалтывали на протяжении 10 минут при -78°C , а затем обеспечивали нагревание до окружающей температуры и взбалтывали на протяжении 1 часа. После охлаждения реакционной смеси до -78°C в нее канюлей добавляли холодный (-78°C) раствор 3-бром-2,4-дифторбензолсульфонилхлорида (6,00 г, 20,7 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (100 мл). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до окружающей температуры и взбалтывали на протяжении 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (300 мл) и реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (100 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Концентрация фильтрата в вакууме и очистка остатка путем измельчения в диэтиловом эфире (20 мл) обеспечивали указанное в названии соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (3,50 г, 39% выход): ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,14 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,16 (ddd, $J = 9,1, 8,1, 5,8$ Гц, 1H), 7,63 (ddd, $J = 9,2, 7,8, 1,5$ Гц, 1H), 6,97 (t, $J = 1,6$ Гц, 1H), 1,30 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -93,4, -98,0; MS (ES⁺) масса/заряд 438,9 (M + 1), 441,0 (M + 1).

Стадия 2. Получение *трет*-бутил-((4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-3-бром-2-фторфенил)сульфонил)(изоксазол-3-ил)карбамата



В смесь *трет*-бутил-((3-бром-2,4-дифторфенил)сульфонил)(изоксазол-3-ил)карбамата (0,439 г, 1,00 ммоль) и (2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторфенил)метанамина (0,258 г, 1,10 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (10 мл) каплями добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,522 мл, 3,00 ммоль) и реакционную смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 14 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (150 мл) и водным раствором хлорида аммония (50 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (3 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (0,269 г, 41% выход), которое использовали без дополнительной очистки: MS (ES⁺) масса/заряд 653,2 (M + 1), 655,2 (M + 1).

Стадия 3. Получение 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2-фтор-*N*-(изоксазол-3-ил)-3-метилбензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата

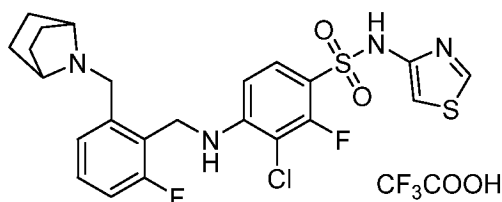


В суспензию *трет*-бутил-((4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-3-бром-2-фторфенил)сульфонил)(изоксазол-3-ил)карбамата (0,269 г, 0,412 ммоль) и трехосновного фосфата калия (0,350 г, 1,65 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли метилбороновую кислоту (0,148 г, 2,47 ммоль) и смесь дегазировали путем барботирования с аргоном на протяжении 15 минут. Затем в нее добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,047 г, 0,041 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90°C на протяжении 4 часов. После охлаждения до окружающей температуры реакционную смесь фильтровали через подушку целита. Осадок на фильтре

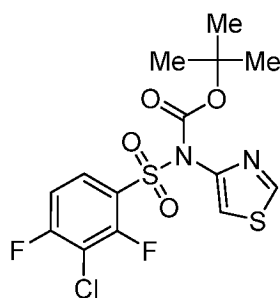
промывали 1,4-диоксаном (2 × 50 мл) и объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток растворяли в дихлорметане (10 мл) и трифторуксусной кислоте (5 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой HPLC с использованием ацетонитрила в воде, содержащей 0,1% трифторуксусной кислоты, в качестве элюента с получением указанного в названии соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,057 г, 22% выход): ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,52 (s, 1H), 9,55-9,52 (m, 1H), 8,67 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,60-7,32 (m, 4H), 6,60 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,36-6,32 (m, 2H), 4,48 (td, $J = 1,2, 0,5$ Гц, 2H), 4,35-4,33 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,20-2,16 (m, 2H), 1,97-1,90 (m, 5H), 1,76-1,67 (m, 4H); MS (ES+) масса/заряд 489,1 (M + 1).

Пример 6

Синтез 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-3-хлор-2-фтор-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата



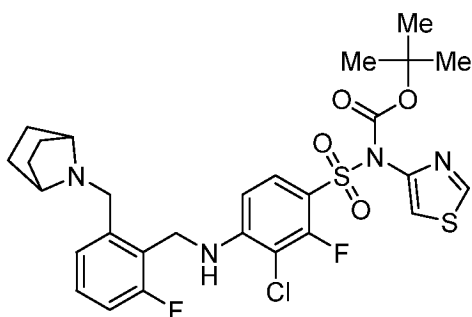
Стадия 1. Получение *трет*-бутил-((3-хлор-2,4-дифторфенил)сульфонил)(тиазол-4-ил)карбамата



В раствор *трет*-бутил-*N*-тиазол-4-илкарбамата (110 г, 549 ммоль) в тетрагидрофуране (1000 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1 М в тетрагидрофуране, 659 мл, 659 ммоль) при -78°C . Смесь нагревали до 5°C перед добавлением в нее каплями охлажденного (-78°C) раствора 3-хлор-2,4-дифторбензолсульфонилхлорида (163 г, 659 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл). Реакционную смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 12 часов. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным хлоридом аммония (200 мл) и

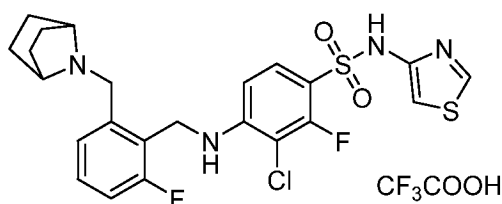
экстрагировали этилацетатом (3 × 1000 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 1000 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток измельчали с метанолом (300 мл) с получением указанного в названии соединения в виде бесцветного твердого вещества (75 г, 33% выход): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,14 (s, 1H), 8,26-8,09 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,66 (t, $J = 8,6$ Гц, 1H), 1,27 (s, 9H); MS (ES+) масса/заряд 432,8 (M + 23), 434,8 (M + 23).

Стадия 2. Получение трет-бутил-((4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-3-хлор-2-фторфенил)сульфонил)(тиазол-4-ил)карбамата



В суспензию трет-бутил-((3-хлор-2,4-дифторфенил)сульфонил)(тиазол-4-ил)карбамата (0,410 г, 1,00 ммоль) и (2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторфенил)метанамина (0,258 г, 1,10 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,522 мл, 3,00 ммоль) и реакционную смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 14 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (150 мл) и водным раствором хлорида аммония (50 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (3 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (0,338 г, 54% выход), которые использовали без дополнительной очистки: MS (ES+) масса/заряд 625,2 (M + 1), 627,2 (M + 1).

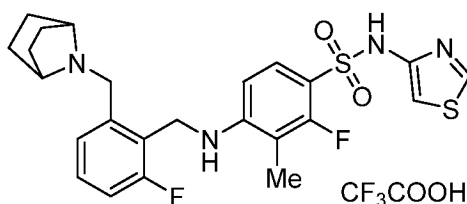
Стадия 3. Получение 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-3-хлор-2-фтор-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата



В раствор *трет*-бутил-((4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-3-хлор-2-фторфенил)сульфонил)(тиазол-4-ил)карбамата (0,200 г, 0,320 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл) и реакционную смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 2 часов. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой HPLC с использованием ацетонитрила в воде, содержащей 0,1% трифторуксусной кислоты, в качестве элюента, с получением указанного в названии соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,102 г, 50% выход): ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,21 (s, 1H), 9,61-9,57 (m, 1H), 8,88 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,60 (t, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,53-7,31 (m, 3H), 6,98 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,72 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 4,56-4,55 (m, 2H), 4,37-4,36 (m, 2H), 4,16 (d, $J = 0,3$ Гц, 2H), 2,21-2,18 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 4H); MS (ES+) масса/заряд 525,1 (M + 1), 527,1 (M + 1).

Пример 7

Синтез -4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2-фтор-3-метил-N-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата



В сосуд для микроволновой обработки добавляли *трет*-бутил-((4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-3-хлор-2-фторфенил)сульфонил)(тиазол-4-ил)карбамат (0,138 г, 0,221 ммоль), трехосновный фосфат калия (0,141 г, 0,663 ммоль), метилбороновую кислоту (0,106 г, 1,77 ммоль), трициклогексилфосфинтетрафторборат (0,275 г, 0,75 ммоль) и безводный 1,4-диоксан (4 мл). Полученную в результате суспензию дегазировали путем барботирования с аргонном на протяжении 15 минут перед добавлением в нее палладия(II) ацетата (0,007 г, 0,033 ммоль). Сосуд закупоривали, а затем нагревали в микроволновом реакторе до 120°C на протяжении 3 часов. После охлаждения до окружающей температуры реакционную смесь фильтровали через подушку целита. Осадок на фильтре промывали 1,4-диоксаном (2 × 50 мл) и объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли к нему трифторуксусную кислоту (5 мл). Реакционную смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью

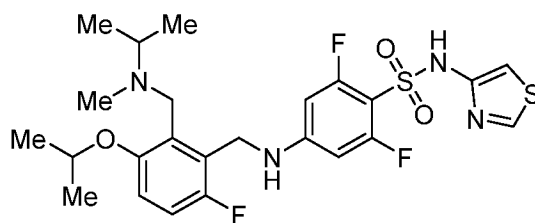
препаративной обращенно-фазовой HPLC с использованием ацетонитрила в воде, содержащей 0,1% трифторуксусной кислоты, в качестве элюента с получением указанного в названии соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,043 г, 31% выход): ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,05 (s, 1H), 9,50 (ddd, $J = 2,6, 1,4, 0,7$ Гц, 1H), 8,86 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,55-7,32 (m, 4H), 6,88 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,56 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,27-6,24 (m, 1H), 4,46 (dd, $J = 2,5, 0,7$ Гц, 2H), 4,33 (d, $J = 4,9$ Гц, 2H), 4,13 (d, $J = 0,4$ Гц, 2H), 2,19-2,15 (m, 2H), 1,96 (d, $J = 1,8$ Гц, 3H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 4H); MS (ES+) масса/заряд 505,1 (M + 1).

Пример 8

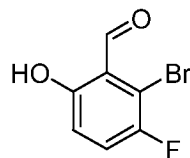
Синтез

2,6-дифтор-4-((6-фтор-3-изопропокси-2-

((изопропил(метил)амино)метил)бензил)амино)-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида

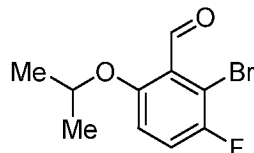


Стадия 1. Получение 2-бром-3-фтор-6-гидроксибензальдегида



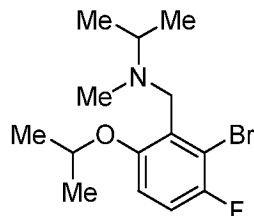
В раствор 2-бром-3-фтор-6-метоксибензальдегида (5,0 г, 21,5 ммоль) в безводном дихлорметане (100 мл) медленно добавляли трибромид бора (2,5 мл, 25,8 ммоль) при -78°C . Затем обеспечивали нагревание реакционной смеси до окружающей температуры и взбалтывали на протяжении 18 часов. Раствор охлаждали до 0°C и реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного хлорида аммония (100 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Концентрация фильтрата в вакууме и очистка остатка с помощью колоночной хроматографии с элюированием от 0 до 100% этилацетата в гептане обеспечивали указанное в названии соединения в виде бесцветного масла (2,35 г, 50% выход): ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,37-11,31 (m, 1H), 10,23 (d, $J = 16,2$ Гц, 1H), 7,58 (dd, $J = 9,1, 8,5$ Гц, 1H), 7,05 (dd, $J = 9,2, 4,3$ Гц, 1H).

Стадия 2. Получение 2-бром-3-фтор-6-изопропоксибензальдегида



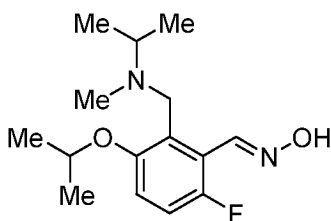
В смесь 2-бром-3-фтор-6-гидроксибензальдегида (1,41 г, 6,44 ммоль) и карбоната калия (2,67 г, 19,3 ммоль) в безводном *N,N*-диметилформамиде (35 мл) добавляли 2-йодпропан (0,77 мл, 7,73 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C на протяжении 18 часов. Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до окружающей температуры и разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл) и объединенные органические слои промывали соевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Концентрация фильтрата в вакууме и очистка остатка с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 5 до 60% этилацетата в гептане давала указанное в названии соединение в виде желтого масла (1,68 г, количественный выход): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,39 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 6,96 (dd, *J* = 9,2, 3,9 Гц, 1H), 4,61 (sept, *J* = 6,1 Гц, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,0 Гц, 6H).

Стадия 3. Получение *N*-(2-бром-3-фтор-6-изопропоксибензил)-*N*-метилпропан-2-амин



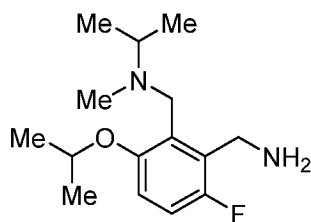
В смесь 2-бром-3-фтор-6-изопропоксибензальдегида (1,67 г, 6,44 ммоль) и *N*-метилпропан-2-амин (1,3 мл, 12,88 ммоль) в безводном дихлорметане (32 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (6,25 г, 29,6 ммоль). Реакционную смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 18 часов, а затем реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (50 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл) и объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Концентрация фильтрата в вакууме и очистка остатка с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 0 до 20% метанола в дихлорметане давала указанное в названии соединение в виде бесцветного масла (2,05 г, количественный выход): MS (ES⁺) масса/заряд 318,0 (*M* + 1), 320,0 (*M* + 1).

Стадия 4. Получение (E)-6-фтор-3-изопропокси-2-((изопропил(метил)амино)метил)бензальдегид оксима



В колбу, загруженную *N*-(2-бром-3-фтор-6-изопропоксибензил)-*N*-метилпропан-2-амином (2,05 г, 6,44 ммоль), добавляли безводный тетрагидрофуран (13 мл) и смесь охлаждали до внутренней температуры 0°C с использованием ледяной бани. Затем в нее добавляли 1,3 М раствор комплекса изопропилмагния хлорида и хлорида лития в тетрагидрофуране (9,7 мл, 19,32 ммоль). Реакционную смесь взбалтывали при 0°C на протяжении 30 минут и добавляли в нее вторую порцию 1,3 М раствора комплекса изопропилмагния хлорида и хлорида лития в тетрагидрофуране (9,7 мл, 19,32 ммоль). Реакционную смесь взбалтывали при 0°C на протяжении 30 минут, после чего в нее добавляли безводный *N,N*-диметилформамид (5 мл, 64,4 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до окружающей температуры и взбалтывали на протяжении 45 минут. Затем в нее добавляли 50% раствор гидроксиламина гидрохлорида в воде (4,3 мл, 64,4 ммоль) и реакционную смесь энергично взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 18 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Концентрация фильтрата в вакууме и очистка остатка с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 10 до 70% этилацетата (содержащего 10% 2-пропанола и 10% триэтиламина) в гептане давали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,778 г, 43% выход): MS (ES+) масса/заряд 283,2 (M + 1).

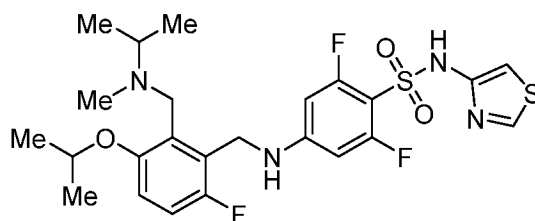
Стадия 5. Получение *N*-(2-(аминометил)-3-фтор-6-изопропоксибензил)-*N*-метилпропан-2-амина



В (E)-6-фтор-3-изопропокси-2-((изопропил(метил)амино)метил)бензальдегид

оксим (0,778 г, 2,75 ммоль) добавляли ледяную уксусную кислоту (14 мл) и смесь взбалтывали на протяжении 15 минут перед охлаждением в водяной/ледяной бане. Затем в нее добавляли порошок цинка (1,07 г, 16,5 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C на протяжении 1,5 часа. После охлаждения до окружающей температуры реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали дихлорметаном (3 × 50 мл). Объединенный органический фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3 × 100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Концентрация фильтрата в вакууме давала указанное в названии соединение в виде оранжевого воска (0,498 г, 67% выход), который использовали без дополнительной очистки: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,05-6,97 (m, 1H), 6,84-6,79 (m, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 4,14-4,09 (m, 2H), 3,91-3,84 (m, 2H), 3,53-3,48 (m, 2H), 3,14-3,05 (m, 1H), 2,28-2,24 (m, 3H), 1,38-1,30 (m, 6H), 1,17-1,08 (m, 6H).

Стадия 6. Получение 2,6-дифтор-4-((6-фтор-3-изопропокси-2-((изопропил(метил)амино)метил)бензил)амино)-N-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида

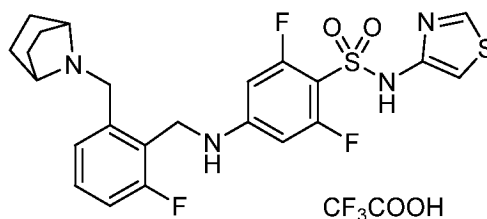


В смесь *трет*-бутил-тиазол-4-ил((2,4,6-трифторфенил)сульфонил)карбамата (0,729 г, 1,85 ммоль) и *N*-(2-(аминометил)-3-фтор-6-изопропоксибензил)-*N*-метилпропан-2-амин (0,498 г, 1,85 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (9 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (1,0 мл, 5,55 ммоль). Реакционную смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 18 часов. Смесь затем разбавляли этилацетатом (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 5 до 60% этилацетата (содержащего 10% 2-пропанола и 10% триэтиламина) в гептане с получением бесцветного масла. Затем масло растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли в него трифторуксусную кислоту (2 мл). Реакционную смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 18 часов, а затем концентрировали в вакууме. Очистка остатка с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 10 до 80% этилацетата (содержащего 20% этанола и 2% насыщенного гидроксида аммония) в гептане давала указанное в названии соединение в

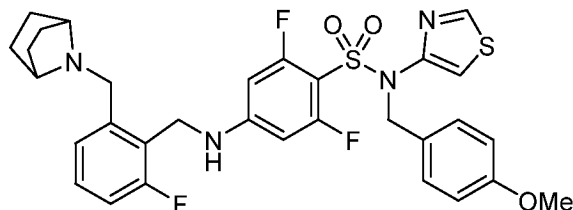
виде бесцветного твердого вещества (0,304 г, 31% выход): ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,22-11,08 (m, 1H), 8,89 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,89 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,38-6,33 (m, 2H), 4,64-4,55 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 2H), 3,66-3,58 (m, 2H), 2,88-2,62 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 3H), 1,26 (d, $J = 6,0$ Гц, 6H), 1,01-0,97 (m, 6H); MS (ES+) масса/заряд 543,1 (M + 1).

Пример 9

Синтез 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,6-дифтор-N-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата

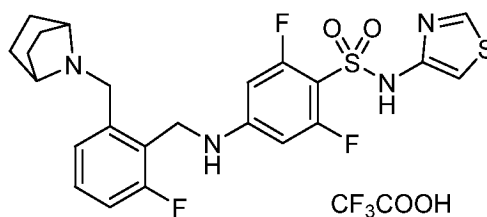


Стадия 1. Получение 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,6-дифтор-N-(4-метоксибензил)-N-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида



В смесь 2,4,6-трифтор-N-(4-метоксибензил)-N-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида (0,44 г, 1,07 ммоль, полученного согласно опубликованной патентной заявке РСТ № WO 2018/106284) и (2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторфенил)метанамина (0,25 г, 1,07 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли карбонат калия (0,30 г, 2,14 ммоль) и реакционную смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 16 часов. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (40 мл), соевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка остатка с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 0 до 40% этилацетата (содержащего 10% изопропанола и 10% триэтиламина) в гексанах обеспечивала указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,38 г, 56% выход): MS (ES+) масса/заряд 629,3 (M + 1).

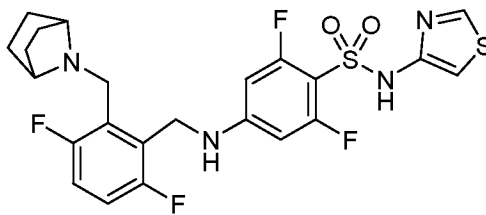
Стадия 2. Получение 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,6-дифтор-N-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата



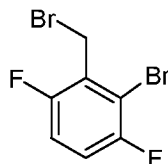
В раствор 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,6-дифтор-N-(4-метоксибензил)-N-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида (0,38 г, 0,75 ммоль) в безводном дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником на протяжении 16 часов. После охлаждения до окружающей температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме. Очистка остатка с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 0 до 10% метанола в дихлорметане давала указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,29 г, 62% выход): ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,23 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,59-7,30 (m, 4H), 6,92 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6,41-6,32 (m, 2H), 4,39-4,06 (m, 6H), 2,22-2,06 (m, 2H), 2,01-1,86 (m, 2H), 1,78-1,57 (m, 4H); MS (ES+) масса/заряд 509,1 (M + 1).

Пример 10

Синтез 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-3,6-дифторбензил)амино)-2,6-дифтор-N-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида



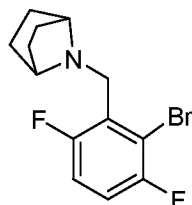
Стадия 1. Получение 2-бром-3-(бромметил)-1,4-дифторбензола



В раствор (2-бром-3,6-дифторфенил)метанола (10,75 г, 48,20 ммоль, полученного согласно опубликованной патентной заявке РСТ № WO 2018/106284) в безводном дихлорметане (150 мл) при 0°C добавляли четырехбромистый углерод (25,58 г, 77,12 ммоль) и трифенилфосфин (15,17 г, 57,84 ммоль). Реакционную смесь взбалтывали при

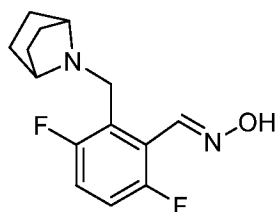
0°C на протяжении 2 часов, а затем концентрировали в вакууме. Очистка остатка с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 0 до 10% этилацетата в гептане давала указанное в названии соединение в виде бесцветного масла (8,51 г, 62% выход): ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,14-7,01 (m, 2H), 4,66-4,61 (m, 2H); MS (ES+) масса/заряд 286,0 (M + 1), 288,0 (M + 1).

Стадия 2. Получение 7-(2-бром-3,6-дифторбензил)-7-азабицикло[2.2.1]гептана



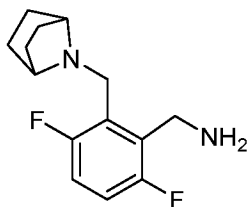
Следуя процедуре, описанной в примере 1 стадии 1, и осуществляя не критические вариации, необходимые для замены 2-(бромметил)-6-фторбензонитрила 2-бром-3-(бромметил)-1,4-дифторбензолом, получали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (5,15 г, 98% выход): MS (ES+) масса/заряд 302,0 (M + 1), 304,0 (M + 1).

Стадия 3. Получение (E)-2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-3,6-дифторбензальдегид оксима



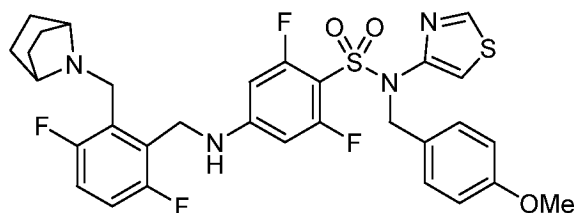
Следуя процедуре, описанной в примере 2 стадии 6, и осуществляя не критические вариации, необходимые для замены *N*-(2-бром-3-фтор-6-метоксибензил)-*N*-метилпропан-2-амин 7-(2-бром-3,6-дифторбензил)-7-азабицикло[2.2.1]гептаном, получали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (1,02 г, 97% выход): MS (ES+) масса/заряд 267,2 (M + 1).

Стадия 4. Получение (2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-3,6-дифторфенил)метанамина



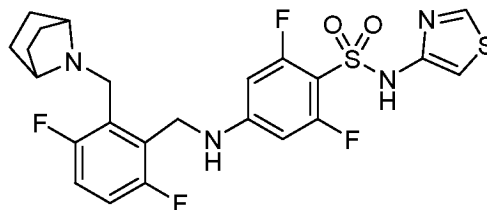
В раствор (*E*)-2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-3,6-дифторбензальдегид оксима (0,53 г, 1,98 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C добавляли 1 М раствор алюмогидрид лития в тетрагидрофуране (4,0 мл, 4,0 ммоль). Реакционную смесь взбалтывали при 0°C на протяжении 15 минут и при окружающей температуре на протяжении 16 часов, а затем нагревали с обратным холодильником на протяжении 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли в нее сульфата натрия декагидрат (4,0 г) маленькими порциями. Реакционную смесь взбалтывали при 0°C на протяжении 30 минут, а затем при окружающей температуре на протяжении 1,5 часа. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенный фильтрат сушили над безводным сульфатом магния. Фильтрование и концентрация фильтрата в вакууме давала указанное в названии соединение в виде коричневого масла (0,45 г, 90% выход): MS (ES+) масса/заряд 253,2 (M + 1).

Стадия 5. Получение 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-3,6-дифторбензил)амино)-2,6-дифтор-N-(4-метоксибензил)-N-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида



Следуя процедуре, описанной в примере 9 стадии 1, и осуществляя не критические вариации, необходимые для замены (2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторфенил)метанамина (2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-3,6-дифторфенил)метанамином, получали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,19 г, 16% выход): MS (ES+) масса/заряд 647,2 (M + 1).

Стадия 6. Получение 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-3,6-дифторбензил)амино)-2,6-дифтор-N-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида

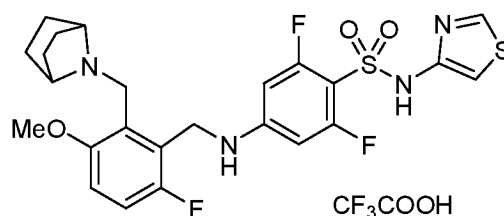


Следуя процедуре, описанной в примере 9 стадии 2, и осуществляя не критические вариации, необходимые для замены 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-

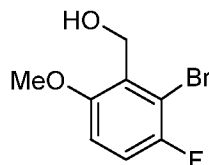
фторбензил)амино)-2,6-дифтор-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-3,6-дифторбензил)амино)-2,6-дифтор-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамидом, получали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,096 г, 52% выход): ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,18 (br s, 1H), 8,89 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,46-7,21 (m, 3H), 6,90 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,42-6,30 (m, 2H), 4,51-4,39 (m, 2H), 3,61 (br s, 2H), 3,13 (br s, 2H), 1,68 (br s, 4H), 1,29 (br s, 4H); MS (ES $^+$) масса/заряд 527,1 ($M + 1$).

Пример 11

Синтез **4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)амино)-2,6-дифтор-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата**

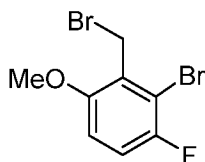


Стадия 1. Получение (2-бром-3-фтор-6-метоксифенил)метанола



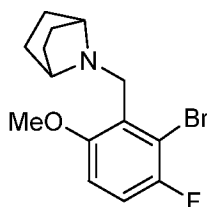
В раствор 2-бром-3-фтор-6-метоксибензальдегида (4,19 г, 17,98 ммоль) в безводном метаноле (37 мл) добавляли борогидрид натрия (1,36 г, 35,96 ммоль) при 0°C маленькими порциями. Реакционную смесь взбалтывали при 0°C на протяжении 1 часа, а затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 60 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), соевым раствором (60 мл), сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Концентрация фильтрата в вакууме давала указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (4,23 г, количественный выход): MS (ES $^+$) масса/заряд 258,0 ($M + 1$), 259,8 ($M + 1$).

Стадия 2. Получение 2-бром-3-(бромметил)-1-фтор-4-метоксибензола



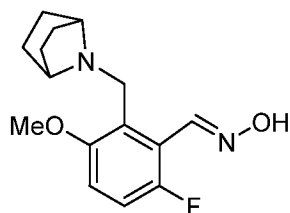
Следуя процедуре, описанной в примере 10 стадии 1, и осуществляя некритические вариации, необходимые для замены (2-бром-3,6-дифторфенил)метанола (2-бром-3-фтор-6-метоксифенил)метанолом, получали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (2,85 г, 53% выход): ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,12-7,03 (m, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 4,75-4,70 (m, 2H), 3,90 (s, 3H).

Стадия 3. Получение 7-(2-бром-3-фтор-6-метоксибензил)-7-азабицикло[2.2.1]гептана



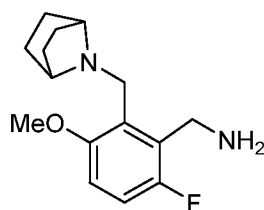
Следуя процедуре, описанной в примере 1 стадии 1, и осуществляя некритические вариации, необходимые для замены 2-(бромметил)-6-фторбензонитрила 2-бром-3-(бромметил)-1-фтор-4-метоксибензолом, получали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (2,09 г, 70% выход): MS (ES+) масса/заряд 314,0 (M + 1), 316,0 (M + 1).

Стадия 4. Получение (E)-2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фтор-3-метоксибензальдегид оксима



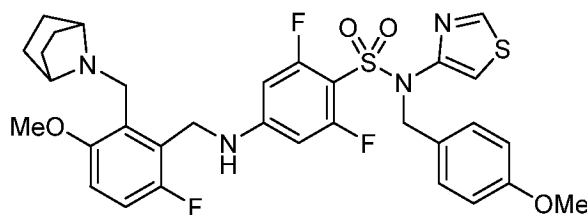
Следуя процедуре, описанной в примере 2 стадии 6, и осуществляя некритические вариации, необходимые для замены *N*-(2-бром-3-фтор-6-метоксибензил)-*N*-метилпропан-2-амина 7-(2-бром-3-фтор-6-метоксибензил)-7-азабицикло[2.2.1]гептаном, получали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (1,9 г, 51% выход): MS (ES+) масса/заряд 279,2 (M + 1).

Стадия 5. Получение (2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фтор-3-метоксифенил)метанамина



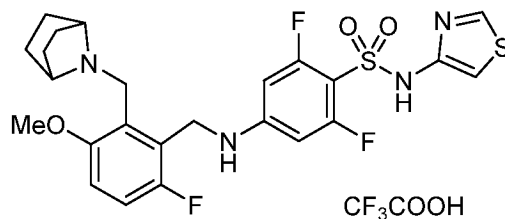
Следуя процедуре, описанной в примере 2 стадии 7, и осуществляя не критические вариации, необходимые для замены (*E*)-6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)метил)-3-метоксибензальдегид оксима (*E*)-2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фтор-3-метоксибензальдегид оксимом, получали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,84 г, 46% выход): MS (ES+) масса/заряд 265,2 (M + 1).

Стадия 6. Получение 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)амино)-2,6-дифтор-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида



Следуя процедуре, описанной в примере 9 стадии 1, и осуществляя не критические вариации, необходимые для замены (2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторфенил)метанамина (2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фтор-3-метоксифенил)метанамином, получали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,13 г, 21% выход): MS (ES+) масса/заряд 659,2 (M + 1).

Стадия 7. Получение 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)амино)-2,6-дифтор-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата

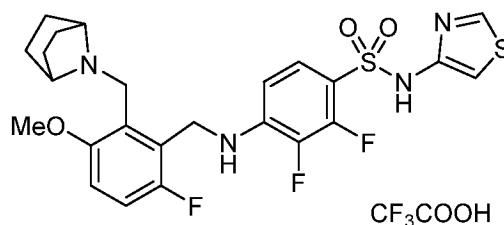


Следуя процедуре, описанной в примере 9 стадии 2, и осуществляя не критические вариации, необходимые для замены 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-

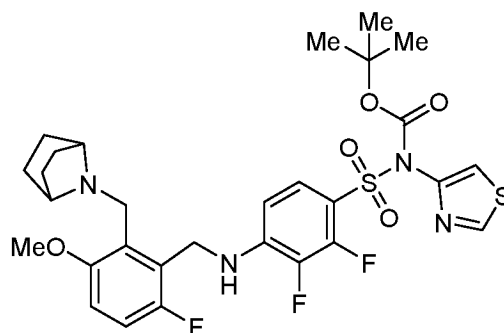
фторбензил)амино)-2,6-дифтор-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)амино)-2,6-дифтор-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамидом, получали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,096 г, 75% выход): ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,23 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,40-7,31 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 6,91 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,40-6,31 (m, 2H), 4,39-4,29 (m, 2H), 4,24-4,01 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 2,26-2,09 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 2H), 1,77-1,51 (m, 4H); MS (ES+) масса/заряд 539,1 (M + 1).

Пример 12

Синтез 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)амино)-2,3-дифтор-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата



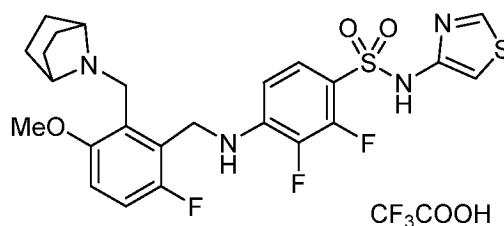
Стадия 1. Получение трет-бутил-((4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)амино)-2,3-дифторфенил)сульфонил)(тиазол-4-ил)карбамата



В смесь трет-бутил-тиазол-4-ил((2,3,4-трифторфенил)сульфонил)карбамата (0,39 г, 0,99 ммоль) и (2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фтор-3-метоксифенил)метанамина (0,26 г, 0,99 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли карбонат калия (0,27 г, 1,98 ммоль) и реакционную смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 16 часов. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали.

Концентрация фильтрата в вакууме и очистка остатка с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 0 до 40% этилацетата (содержащего 10% изопропанола и 10% триэтиламина) в гексанах обеспечивали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,12 г, 19% выход): MS (ES+) масса/заряд 639,2 (M + 1).

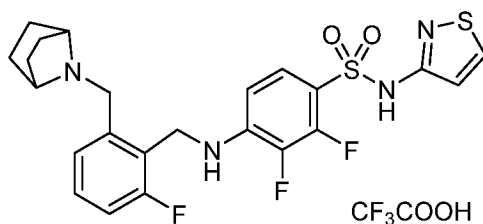
Стадия 2. Получение 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)амино)-2,3-дифтор-N-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата



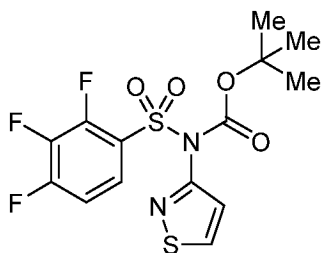
В раствор *трет*-бутил-((4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)амино)-2,3-дифторфенил)сульфонил)(тиазол-4-ил)карбамата (0,12 г, 0,19 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,72 мл, 9,39 ммоль). Реакционную смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 3 часов, а затем концентрировали в вакууме. Очистка остатка с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 0 до 10% метанола в дихлорметане давала указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,101 г, 81% выход): ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,21 (s, 1H), 9,07-8,84 (m, 2H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 1H), 6,99 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,81-6,72 (m, 1H), 4,51-4,41 (m, 2H), 4,30-3,95 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 2,28-2,06 (m, 2H), 1,93-1,55 (m, 6H); MS (ES+) масса/заряд 539,0 (M + 1).

Пример 13

Синтез 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,3-дифтор-N-(изотиазол-3-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата

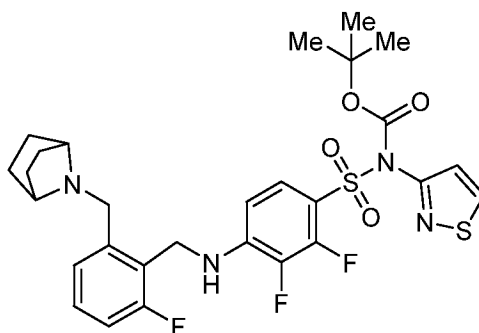


Стадия 1. Получение *трет*-бутил-изотиазол-3-ил((2,3,4-трифторфенил)сульфонил)-карбамата



Следуя процедуре, описанной в примере 1 стадии 5, и осуществляя некритические вариации, необходимые для замены 3-бром-2,4,6-трифторбензолсульфонилхлорида 2,3,4-трифторбензолсульфонилхлоридом, получали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (2,74 г, 46% выход): MS (ES+) масса/заряд 395,0 (M + 1).

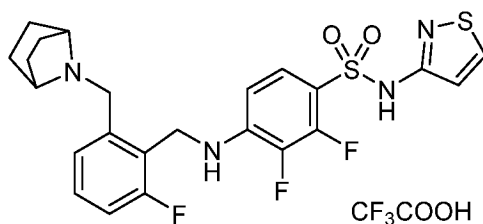
Стадия 2. Получение *трет*-бутил-((4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,3-дифторфенил)сульфонил)(изотиазол-3-ил)карбамата



В смесь *трет*-бутил-изотиазол-3-ил((2,3,4-трифторфенил)сульфонил)карбамата (0,51 г, 1,30 ммоль) и (2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторфенил)метанамина (0,31 г, 1,30 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (13 мл) добавляли карбонат калия (0,36 г, 2,60 ммоль) и реакционную смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 16 часов. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Концентрация фильтрата в вакууме и очистка остатка с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 0 до 40% этилацетата (содержащего 10% изопропанола и 10% триэтиламина) в гексанах обеспечивали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,144 г, 18% выход): MS (ES+) масса/заряд 609,4 (M + 1)

Стадия 3. Получение 4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-

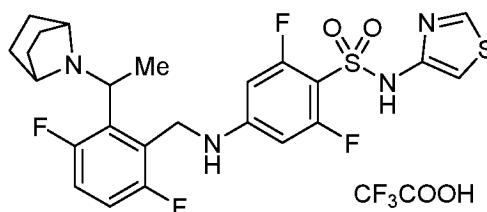
фторбензил)амино)-2,3-дифтор-N-(изотиазол-3-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата



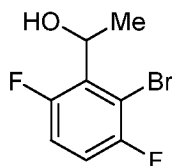
Следуя процедуре, описанной в примере 12 стадии 2, и осуществляя не критические вариации, необходимые для замены *трет*-бутил-((4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)амино)-2,3-дифторфенил)сульфонил)(тиазол-4-ил)карбамата *трет*-бутил-((4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,3-дифторфенил)сульфонил)(изотиазол-3-ил)карбаматом, получали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,146 г, 96% выход): ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,69 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,91 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,40-7,27 (m, 2H), 7,15-7,07 (m, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 6,86-6,76 (m, 1H), 4,49 (dd, $J = 3,8, 0,4$ Гц, 2H), 4,30-4,12 (m, 2H), 4,08-3,87 (m, 2H), 2,22-1,82 (m, 4H), 1,75-1,49 (m, 4H); MS (ES⁺) масса/заряд 509,0 (M + 1).

Пример 14

Синтез **4-((2-(1-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)этил)-3,6-дифторбензил)амино)-2,6-дифтор-N-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата**



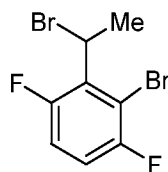
Стадия 1. Получение 1-(2-бром-3,6-дифторфенил)этан-1-ола



В раствор 2-бром-3,6-дифторбензальдегида (1 г, 4,53 ммоль) в безводном диэтиловом эфире медленно добавляли 3 М раствор бромида метилмагния в диэтиловом эфире (2 мл, 5,89 ммоль) при -10°C . Реакционную смесь взбалтывали при -10°C на протяжении 3 часов, после чего в нее каплями добавляли дополнительное количество 3 М

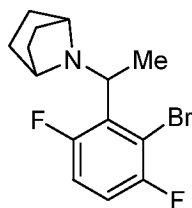
раствора бромида метилмагния в диэтиловом эфире (4,53 мл, 13,59 ммоль). Реакционную смесь взбалтывали при -10°C на протяжении 1 часа, а затем выливали во взбалтываемый насыщенный водный раствор хлорида аммония при 0°C маленькими порциями. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Концентрация фильтрата в вакууме и очистка остатка с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 0 до 20% этилацетата в гексанах обеспечивали указанное в названии соединение в виде бесцветного масла (0,97 г, 91% выход): ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,07-6,99 (m, 2H), 5,41-5,30 (m, 1H), 2,56-2,44 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 3H); MS (ES+) масса/заряд 260,2 (M + 23), 262,1 (M + 23).

Стадия 2. Получение 2-бром-3-(1-бромэтил)-1,4-дифторбензола



Следуя процедуре, описанной в примере 10 стадии 1, и осуществляя не критические вариации, необходимые для замены (2-бром-3,6-дифторфенил)метанола 1-(2-бром-3,6-дифторфенил)этан-1-олом, получали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (8,24 г, 65% выход): ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,12-6,99 (m, 2H), 5,72-5,57 (m, 1H), 2,18-2,04 (m, 3H).

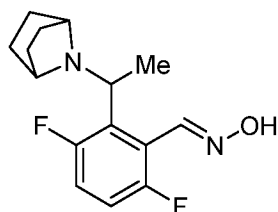
Стадия 3. Получение 7-(1-(2-бром-3,6-дифторфенил)этил)-7-азабицикло[2.2.1]гептана



В смесь 2-бром-3-(1-бромэтил)-1,4-дифторбензола (4,2 г, 14,0 ммоль) и 7-азабицикло[2.2.1]гептана гидрохлорида (1,87 г, 14,0 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (25 мл) добавляли карбонат калия (3,87 г, 28,0 ммоль). Реакционную смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 16 часов, а затем при 80°C на протяжении 4 часов. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до окружающей температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (80 мл), сушили

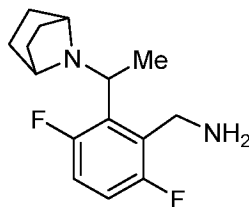
над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Концентрация фильтрата в вакууме и очистка остатка с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 0 до 10% метанола в дихлорметане давала указанное в названии соединение в виде бледно-желтого масла (2,83 г, 64% выход): MS (ES+) масса/заряд 316,1 (M + 1), 318,1 (M + 1).

Стадия 4. Получение (E)-2-(1-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)этил)-3,6-дифторбензальдегид оксима



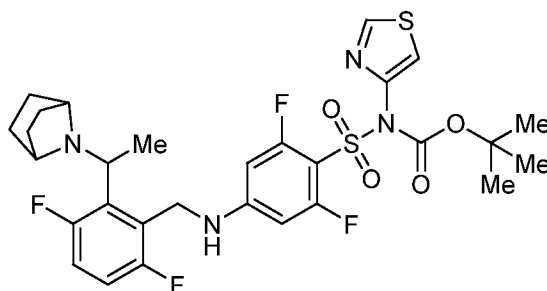
Следуя процедуре, описанной в примере 2 стадии 6, и осуществляя не критические вариации, необходимые для замены *N*-(2-бром-3-фтор-6-метоксибензил)-*N*-метилпропан-2-амина 7-(1-(2-бром-3,6-дифторфенил)этил)-7-азабицикло[2.2.1]гептаном, получали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,635 г, 27% выход): MS (ES+) масса/заряд 281,2 (M + 1).

Стадия 5. Получение (2-(1-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)этил)-3,6-дифторфенил)метанамина



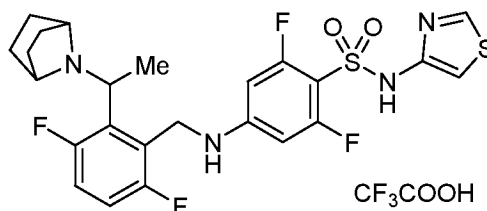
Следуя процедуре, описанной в примере 2 стадии 7, и осуществляя не критические вариации, необходимые для замены (E)-6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)метил)-3-метоксибензальдегид оксима (E)-2-(1-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)этил)-3,6-дифторбензальдегид оксимом, получали указанное в названии соединение в виде бледно-желтого масла (0,53 г, 88% выход): MS (ES+) масса/заряд 267,2 (M + 1).

Стадия 6. Получение *трет*-бутил-((4-((2-(1-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)этил)-3,6-дифторбензил)амино)-2,6-дифторфенил)сульфонил)(тиазол-4-ил)карбамата



В смесь *трет*-бутил-тиазол-4-ил((2,4,6-трифторфенил)сульфонил)карбамата (0,77 г, 1,95 ммоль) и (2-(1-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)этил)-3,6-дифторфенил)метанамина (0,52 г, 1,95 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (1,02 мл, 5,85 ммоль) и реакционную смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 16 часов. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Концентрация фильтрата в вакууме и очистка остатка с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 0 до 40% этилацетата (содержащего 10% изопропанола и 10% триэтиламина) в гексанах обеспечивала указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,58 г, 46% выход): MS (ES+) масса/заряд 641,3 (M + 1).

Стадия 7. Получение 4-((2-(1-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)этил)-3,6-дифторбензил)амино)-2,6-дифтор-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата

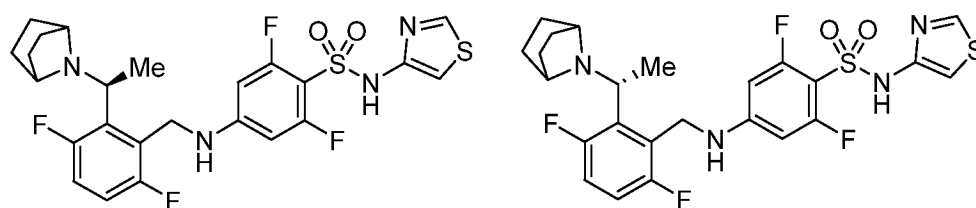


Следуя процедуре, описанной в примере 12 стадии 2, и осуществляя не критические вариации, необходимые для замены *трет*-бутил-((4-((2-(1-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)этил)-3,6-дифторбензил)амино)-2,6-дифторфенил)сульфонил)(тиазол-4-ил)карбамата *трет*-бутил-((4-((2-(1-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)этил)-3,6-дифторбензил)амино)-2,6-дифторфенил)сульфонил)(тиазол-4-ил)карбаматом, получали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,47 г, 83%

выход): ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,24 (s, 1H), 9,49-9,34 (m, 1H), 8,90 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,57-7,44 (m, 2H), 7,45-7,36 (m, 1H), 6,92 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,45-6,31 (m, 2H), 4,47-4,11 (m, 4H), 3,60 (s, 1H), 2,28-2,08 (m, 2H), 1,98-1,47 (m, 9H); MS (ES+) масса/заряд 541.3 (M + 1).

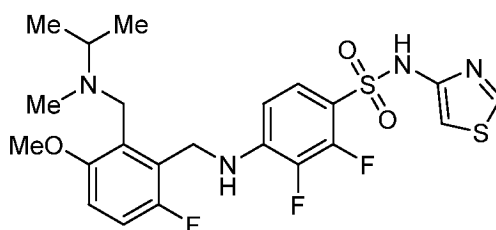
Пример 15А и 15В

Синтез **(S)-4-((2-(1-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)этил)-3,6-дифторбензил)амино)-2,6-дифтор-N-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида** и **(R)-4-((2-(1-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)этил)-3,6-дифторбензил)амино)-2,6-дифтор-N-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида**



В смесь 4-((2-(1-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)этил)-3,6-дифторбензил)амино)-2,6-дифтор-N-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата (0,100 г, 0,153 ммоль) в этилацетате (50 мл) и воде (10 мл) добавляли водный гидроксид аммония (0,2 мл 25-28% раствора). Реакционную смесь взбалтывали при 25°C на протяжении 30 минут. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Очистка и разделение остатка с помощью препаративной сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием 30% этанола (содержащего 0,1% гидроксида аммония) в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии в качестве элюента и колонки Chiralpak AS (250 × 30 мм, 5 мкм) обеспечивали (S)-4-((2-(1-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)этил)-3,6-дифторбензил)амино)-2,6-дифтор-N-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид (бесцветное твердое вещество, 0,014 г, 17% выход, 99% энантиомерный избыток) в виде первого элюированного энантиомера и (R)-4-((2-(1-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)этил)-3,6-дифторбензил)амино)-2,6-дифтор-N-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид (бесцветное твердое вещество, 0,015 г, 18% выход, 96% энантиомерный избыток) в виде второго элюированного энантиомера. Абсолютную конфигурацию устанавливали произвольно. Данные для (S)-4-((2-(1-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)этил)-3,6-дифторбензил)амино)-2,6-дифтор-N-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,65 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,97-7,00 (m, 2H), 6,10-6,13 (m, 2H), 4,72 (d, $J = 13,6$ Гц, 1H), 4,43 (dd, $J = 13,6, 2,8$ Гц, 1H), 4,13-4,19 (m, 1H), 3,62 (brs, 1H), 2,93 (m, 1H), 1,90-1,96 (m, 2H), 1,72-1,78 (m, 2H), 1,41-1,43 (m, 4H), 1,28-1,37 (m, 3H), 2 NH не наблюдали; ^{19}F

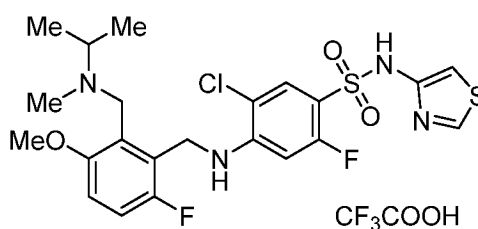
Стадия 2. Получение 2,3-дифтор-4-((6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)метил)-3-метоксибензил)амино)-N-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида



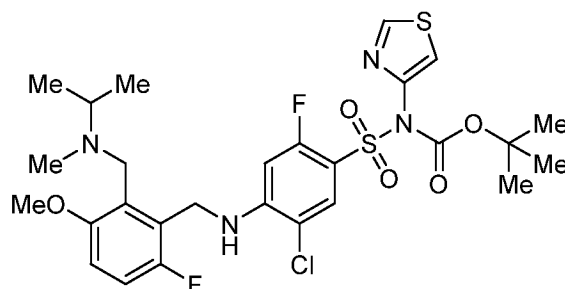
Следуя процедуре, описанной в примере 12 стадии 2, и осуществляя некритические вариации, необходимые для замены *трет*-бутил-((4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)амино)-2,3-дифторфенил)сульфонил)(тиазол-4-ил)карбамата *трет*-бутил-((2,3-дифтор-4-((6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)метил)-3-метоксибензил)амино)фенил)сульфонил)(тиазол-4-ил)карбаматом, получали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,059, 97%): ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,09 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47-7,38 (m, 1H), 7,26-7,13 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,89-6,76 (m, 1H), 4,52-4,37 (m, 2H), 3,95-3,61 (m, 5H), 2,91 (br s, 1H), 2,09 (br s, 3H), 1,08 (br s, 6H); MS (ES⁺) масса/заряд 515,1 (M + 1).

Пример 17

Синтез 5-хлор-2-фтор-4-((6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)метил)-3-метоксибензил)амино)-N-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата

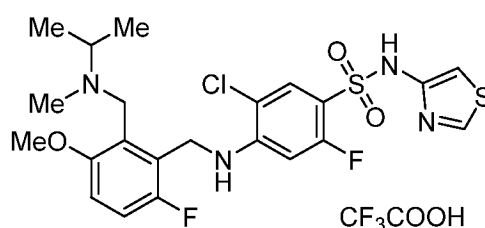


Стадия 1. Получение трет-бутил-((5-хлор-2-фтор-4-((6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)метил)-3-метоксибензил)амино)фенил)сульфонил)(тиазол-4-ил)карбамата



В смесь *трет*-бутил-((5-хлор-2,4-дифторфенил)сульфонил)(тиазол-4-ил)карбамата (0,85 г, 2,08 ммоль, полученного согласно опубликованной заявки на выдачу патента США № 2017/0334902) и *N*-(2-(аминометил)-3-фтор-6-метоксибензил)-*N*-метилпропан-2-амина (0,50 г, 2,08 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (17 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (1,09 мл, 6,24 ммоль) и реакцию смесь взбалтывали при окружающей температуре на протяжении 16 часов. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Концентрация в вакууме и очистка остатка с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 0 до 40% этилацетата (содержащего 10% изопропанола и 10% триэтиламина) в гексанах обеспечивали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,60 г, 46% выход): MS (ES+) масса/заряд 631,1 (M + 1), 633,1 (M + 1).

Стадия 2. Получение 5-хлор-2-фтор-4-((6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)метил)-3-метоксибензил)амино)-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата



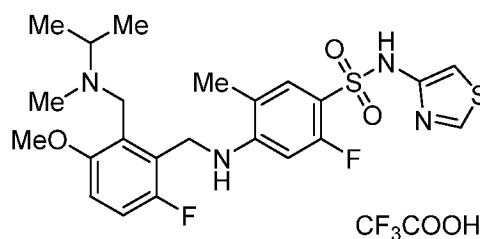
Следуя процедуре, описанной в примере 12 стадии 2, и осуществляя не критические вариации, необходимые для замены *трет*-бутил-((4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)амино)-2,3-дифторфенил)сульфонил)(тиазол-4-ил)карбамата *трет*-бутил-((5-хлор-2-фтор-4-((6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)метил)-3-метоксибензил)амино)фенил)сульфонил)(тиазол-4-ил)карбаматом, получали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,139, 90%): ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,17 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,21-7,09 (m, 1H), 7,00 (t, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,86-6,78 (m, 1H), 6,75-6,71 (m, 1H), 4,59-4,36 (m, 3H), 4,21-4,06 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,68-3,54 (m, 1H), 2,59 (d, *J* = 4,3 Гц, 3H), 1,33 (dd, *J* = 15,4, 6,4 Гц, 6H); MS (ES+) масса/заряд 531,0 (M + 1), 533,0 (M + 1).

Пример 18

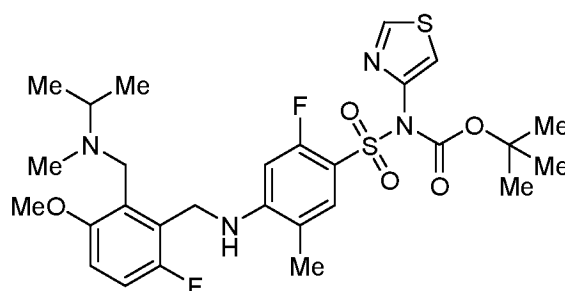
Синтез

2-фтор-4-((6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)метил)-3-

метоксибензил)амино)-5-метил-N-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата



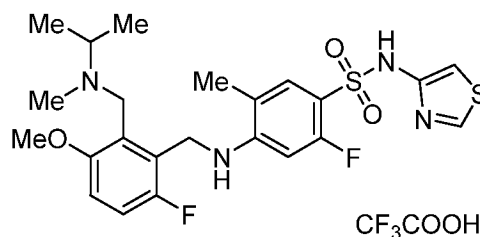
Стадия 1. Получение *tert*-бутил-((2-фтор-4-((6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)метил)-3-метоксибензил)амино)-5-метилфенил)сульфонил)(тиазол-4-ил)карбамата



В смесь *tert*-бутил-((5-хлор-2-фтор-4-((6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)метил)-3-метоксибензил)амино)фенил)сульфонил)(тиазол-4-ил)карбамата (0,26 г, 0,41 ммоль) и метилбороновой кислоты (0,196 г, 3,28 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (0,21 г, 1,24 ммоль) и смесь барботировали с аргоном на протяжении 20 минут. Затем в нее добавляли трициклогексилфосфония тетрафторборат (0,45 г, 0,12 ммоль) и палладия(II) ацетат (0,014 г, 0,062 ммоль) и полученную в результате смесь нагревали при 105°C. После охлаждения до окружающей температуры реакционную смесь фильтровали через прокладку целита. Фильтровальную подушку промывали этилацетатом (20 мл) и объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Концентрация фильтрата в вакууме и очистка остатка с помощью колоночной хроматографии с элюированием в градиенте от 0 до 10% метанола в дихлорметане обеспечивали указанное в названии соединение в виде бледно-коричневого масла (0,25 г, количественный выход): MS (ES⁺) масса/заряд 611,1 (M + 1).

Стадия 2. Получение 2-фтор-4-((6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)метил)-3-

метоксибензил)амино)-5-метил-N-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата



Следуя процедуре, описанной в примере 12 стадии 2, и осуществляя не критические вариации, необходимые для замены *tert*-бутил-((4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)амино)-2,3-дифторфенил)сульфонил)(тиазол-4-ил)карбамата *tert*-бутил-((2-фтор-4-((6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)метил)-3-метоксибензил)амино)-5-метилфенил)сульфонил)(тиазол-4-ил)карбаматом, получали указанное в названии соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,131, 51%): ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,00 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,49 (d, $J = 13,7$ Гц, 1H), 6,28-6,21 (m, 1H), 4,50-4,30 (m, 3H), 4,18-4,05 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,66-3,52 (m, 1H), 2,60 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,31 (dd, $J = 15,0, 6,5$ Гц, 6H); MS (ES+) масса/заряд 511,1 (M + 1).

Биологические анализы

В уровне техники известны различные методики для тестирования активности соединений в соответствии с настоящим изобретением или определения их растворимости в известных фармацевтически приемлемых вспомогательных средствах. Для более полного понимания описываемого в настоящем документе настоящего изобретения представлены следующие биологические анализы. Следует учитывать, что эти примеры предназначены исключительно для иллюстративных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

Биологический пример 1

Электрофизиологический анализ (анализ *in vitro*)

Электрофизиологическая фиксация потенциала позволяет непосредственное измерение и количественное определение блокировки управляемых потенциалом натриевых каналов (Na_v), а также позволяет определить зависимое от времени и потенциала блокирование, которое интерпретировали как дифференциальное связывание с натриевым каналом в состоянии покоя, открытом и инактивированном состояниях (Hille, В., *Journal of General Physiology* (1977), 69: 497-515).

Следующие электрофизиологические исследования фиксации потенциала могут

быть выполнены на иллюстративных соединениях в соответствии с настоящим изобретением с использованием эмбриональных клеток почек человека (НЕК), необратимо трансфицированных вектором экспрессии, содержащим полноразмерную кДНК, кодирующую желаемую α -субъединицу натриевого канала человека, выращенных в культуральной среде, содержащей 10% FBS, 1% PSG и 0,5 мг/мл G418, при 37°C с 5% CO₂. Клетки НЕК, используемые для электрофизиологических (EP) показаний, имели число пассажей менее 40 раз для всех исследований и использовались на протяжении трех суток от момента высевания на планшеты. кДНК Na_v1.1, Na_v1.5 и Na_v1.6 (NM_001165964 (SCN1A), NM_000335 (SCN5A) и NM_014191 (SCN8A), соответственно) стабильно экспрессировались в клетках НЕК-293.

Измеряли потоки натрия с помощью техники фиксации потенциала в цельноклеточной конфигурации с использованием фиксации потенциала либо автоматизированной PatchXpress, либо ручной Axopatch 200B (Axon Instruments), или усилителя Model 2400 (A-M Systems). Протокол ручной фиксации потенциала был следующим. Микропипетки из боросиликатного стекла подвергали оплавлению до диаметра кончика, обеспечивающего сопротивление 2-4 МОм в рабочих растворах. Пипетки наполняли раствором, содержащим 5 mM NaCl, 10 mM CsCl, 120 mM CsF, 0,1 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 10 mM HEPES, 10 mM EGTA, и доводили pH до 7,2 с использованием CsOH. Внешний раствор имел следующий состав: 140 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES, и pH доводили до 7,4 с использованием NaOH. В некоторых исследованиях содержание внешнего натрия могло быть уменьшено путем замены эквимоллярным количеством холина. Осмолярность во внутреннем CsF и внешнем NaCl растворах доводили до 300 мОсм/кг и 310 мОсм/кг с помощью глюкозы, соответственно. Все показания регистрировали при окружающей температуре в термостате с объемом 150 мкл. Измеряли контрольные потоки натрия в 0,5% DMSO. Контрольные и иллюстративные соединения в соответствии с настоящим изобретением использовали для снятия показаний с камеры через систему перфузионной бани с 4-зажимным или 8-зажимным клапаном, изготавливаемым компанией ALA Scientific Instruments.

Потоки регистрировали с частотой выборки 40 кГц, фильтровали при 5 Гц и хранили с использованием аналогового/цифрового интерфейса Digidata-1322A с программным обеспечением pClamp (Axon Instruments). Использовали компенсацию серий сопротивления (60-80%). Клетки забраковывали, если токи показывали неадекватный контроль потенциала (если судить по IV взаимосвязи во время постепенной активации). Все статистические данные в этом исследовании приведены как среднее \pm SD.

Потенциал мембраны поддерживали при напряжении, когда инактивация канала

завершена. Затем напряжение возвращается к очень негативному ($V_{hold} = -150$ мВ) напряжению за 20 мс, а потом применяли тестовый импульс для количественной оценки соединения блокатора. Кратковременная реполяризация 20 мс была достаточно длинной, чтобы каналы, свободные от соединения, полностью восстановились после быстрой инактивации, но связанные с соединением каналы восстанавливались медленнее, так что в течение этого интервала могло происходить незначительное восстановление. Процентное снижение натриевого тока после вымывания соединения принимали за процент блокирования натриевых каналов.

Биологический пример 2

Анализ притока натрия (анализ *in vitro*)

В этом анализе притока натрия использовали проницаемый для клеток чувствительный к натрию краситель ANG2 для количественного определения притока ионов натрия через натриевые каналы, которые поддерживали в открытом состоянии с помощью модуляторов натриевых каналов. Этот высокопроизводительный анализ притока натрия позволяет быстро профилировать и охарактеризовать блокаторы натриевых каналов.

В общем, клетки Treh HEK293 стабильно трансфицировали индуцибельным вектором экспрессии, содержащим полноразмерную кДНК, кодирующую желаемую α -субъединицу натриевого канала человека, и вектором экспрессии, содержащим полноразмерную кДНК, кодирующую $\beta 1$ -субъединицу. Клеточные линии, экспрессирующие натриевые каналы, индуцировали тетрациклином (1 мкг/мл) и высевали на 384-луночные планшеты, покрытые PDL, при плотности 25000-30000 клеток/луночка в культуральную среду (DMEM, содержащую 10% FBS и 1% L-глутамина). После инкубации в течение ночи (37°C, 5% CO₂) культуральную среду удаляли и клетки загружали 5 мкМ красителя ANG2 на протяжении 1-1,5 часа в буфере 1 (155 мМ NMDG, 5 мМ KCl, 2 мМ CaCl₂, 1 мМ MgCl₂, 10 мМ HEPES, 10 мМ глюкозы, pH доводили с использованием Tris до 7,4). Избыточный краситель удаляли и клетки инкубировали с тестируемыми соединениями на протяжении 1 часа в буфере 1, содержащем модулятор(ы) натриевых каналов, при комнатной температуре. Использовали Hamamatsu FDSS μ Cell для выполнения добавления 1:1 стимулирующего Na/K буфера (140 мМ NaCl, 20 мМ HEPES, 1 мМ CaCl₂, 15 мМ KCl, 1 мМ MgCl₂, 10 мМ глюкозы, pH доводили с использованием Tris до 7,4) и одновременно считывали планшеты при длине волны возбуждения 530 нм и длине волны испускания, установленной на 558 нм. Процент ингибирования притока ионов натрия рассчитывали для каждого тестируемого

соединения при каждой тестовой концентрации для определения значений IC_{50} .

Иллюстративные соединения в соответствии с настоящим изобретением при тестировании на данной модели демонстрировали аффинности для инактивированного состояния $Nav1.6$, $Nav1.5$ и $Nav1.1$, изложенные ниже в таблице 1.

Номера примеров, представленные в таблице 1, соответствуют номерам примеров в настоящем документе, а термин «поток» относится к анализу притока натрия.

Таблица 1. Ингибирование $Nav1.1$, $Nav1.5$ и $Nav1.6$

№ примера	Поток $Nav1.6$ IC_{50} (мкМ)	Поток $Nav1.5$ IC_{50} (мкМ)	Поток $Nav1.1$ IC_{50} (мкМ)
1	0,015	> 30,000	9,603
2	0,027	28,259	27,539
3	0,142	> 30,000	> 30,000
4	0,047	> 30,000	16,982
5	0,617	> 30,000	> 30,000
6	0,095	15,272	5,227
7	0,181	21,314	7,441
8	0,026	11,074	27,982
9	0,026	20,428	7,845
10	0,028	25,357	7,932
11	0,002	27,488	5,911
12	0,054	> 30,000	> 30,000
13	0,270	> 30,000	23,741
14	0,653	12,787	> 30,000
15a	0,530	> 30,000	> 30,000
15b	0,821	> 30,000	> 30,000
16	0,031	9,459	> 30,000
17	0,012	16,285	> 30,000
18	0,016	11,817	> 30,000

Биологический пример 3

Анализы электрической стимуляции судорог

Многие тесты электрической стимуляции судорог использовали для идентификации соединений, обладающих противосудорожной активностью, т. е. повышающих судорожный порог. Двумя примерами анализов электрической стимуляции судорог, часто используемых в данной области, являются анализ психомоторных судорог с частотой 6 Гц (6 Гц) и анализ максимального электрошока (MES). Анализ с 6 Гц считается моделью парциальных судорог, наблюдаемых у людей (Löscher, W. and Schmidt, D., *Epilepsy Res.* (1988), Vol. 2, pp 145-81; Barton, M.E. *et al.*, *Epilepsy Res.* (2001), Vol. 47, pp. 217-27). Анализ MES представляет собой модель генерализованных тонико-клонических судорог у людей и показывает способность соединения предотвращать распространение судороги, когда все нейронные цепи в головном мозге максимально активны. Эти судороги хорошо воспроизводимы и электрофизиологически соответствуют судорогам у людей (Toman *et al.*, 1946; Piredda *et al.*, 1984; White *et al.*, 1995). Эксперименты можно проводить на здоровых животных или на животных, склонных к судорогам, которые были генетически модифицированы для моделирования генетических синдромов эпилепсии (Piredda, S. G. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1985), Vol. 232, pp. 741-5; Toman, J.E. *et al.*, *J. Neurophysiol.* (1946), Vol. 9, pp. 231-9; и White, H.S. *et al.*, *Ital. J. Neurol. Sci.* (1995), Vol. 16 (1-2), pp. 73-7).

Для облегчения тестирования мышей можно предварительно обработать тестируемым соединением или подходящей средой-носителем перед применением электрошока. Каждую группу обработки (n = 4-8 мышей/группа) обследовали на предмет противосудорожных эффектов в разные моменты времени после введения соединения и среды-носителя. Глаза мышей сначала анестезировали с помощью местного нанесения 0,5% алкаина (пропаракаина гидрохлорида) по одной капле в каждый глаз за 30 минут до стимуляции. Затем индуцировали судороги путем наложения на глаза электродов, по которым проходит транскорнеальный ток.

Тест психомоторных судорог с 6 Гц

После предварительной обработки каждую мышь стимулировали низкочастотной (6 Гц, ширина импульса 0,3 мс) стимуляцией в течение 3 секунд, доставляемой через роговичные электроды с различными интенсивностями (12-44 мА). Животных удерживали вручную, отпускали сразу же после стимуляции и наблюдали за наличием или отсутствием судорожной активности. Как правило, стимуляция с частотой 6 Гц приводила к припадку, характеризующемуся минимальной клонической фазой, за

которым следует стереотипное автоматическое поведение, в том числе подергивание вибрисс и хвост Штрауба, или генерализованный тонический клонический припадок. Контролировали присутствие, тип и задержку до судороги (в секундах) после подачи тока. Животных, не демонстрирующих клонического или генерализованного тонико-клонического припадка, считали «защищенными». В конце анализа всех животных умерщвляли. Собирали образцы плазмы и головного мозга.

Тест максимального электрошока (MES)

После предварительной обработки каждую мышь стимулировали переменным током (60 Гц, ширина импульса 0,4-0,6 мс) на протяжении 0,2-0,5 с, подаваемым через роговичные электроды с различными интенсивностями (44-55 мА).

Как правило, стимуляция MES приводила к генерализованному тоническому припадку, за которым мог следовать клонический припадок, автоматическое поведение и хвост Штрауба. Контролировали присутствие, тип и задержку до судороги (в секундах) после подачи тока. Животное считали «защищенным» от индуцированных MES судорог после отмены тонического разгибательного компонента задних конечностей при судороге. Предполагали, что после судороги мышцы возобновят нормальное исследовательское поведение в течение 1-4 минут. Задержку до судороги регистрировали с пороговым значением в 1 минуту, после чего всех животных умерщвляли.

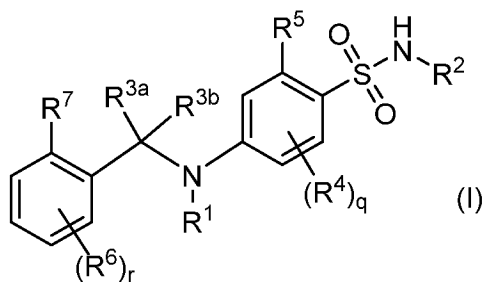
* * * * *

Все патенты США, публикации заявок на выдачу патентов США, заявки на выдачу патентов США, иностранные патенты, иностранные заявки на выдачу патентов и непатентные публикации, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в полном своем объеме.

Хотя вышеизложенное настоящее изобретение было описано довольно подробно для облегчения понимания, будет очевидно, что на практике могут быть осуществлены определенные изменения и модификации в пределах объема прилагаемой формулы изобретения. Соответственно, описанные варианты осуществления следует рассматривать как иллюстративные, а не ограничительные, и настоящее изобретение не должно ограничиваться приведенными в настоящем документе деталями, но может быть модифицировано в пределах объема и эквивалентов прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



в которой

q равняется 1 или 2;

r равняется 1 или 2;

R¹ представляет собой водород или алкил;

R² представляет собой триазолил, изотиазолил или изоксазолил;

каждый R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород или алкил;

каждый R⁴ независимо представляет собой галоген или алкил;

R⁵ представляет собой галоген;

каждый R⁶ независимо представляет собой галоген или алкокси;

R⁷ представляет собой азабицикло[2.2.1]гептаналкил, или R⁷ представляет собой ((метил)(проп-2-ил)амино)алкил, при этом r равняется 2, и по меньшей мере один R⁶ представляет собой алкокси;

в виде его отдельного стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства.

2. Соединение по п. 1, в котором R⁷ представляет собой азабицикло[2.2.1]гептаналкил.

3. Соединение по п. 2, в котором R² представляет собой изотиазолил.

4. Соединение по п. 3, выбранное из:

4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,6-дифтор-N-(изотиазол-3-ил)бензолсульфонамида и

4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,3-дифтор-N-(изотиазол-3-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата.

5. Соединение по п. 2, в котором R^2 представляет собой тиазолил.

6. Соединение по п. 5, в котором g равняется 1.

7. Соединение по п. 6, выбранное из:

4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,3-дифтор-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида;

4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-3-хлор-2-фтор-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата;

4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2-фтор-3-метил-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата и

4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,6-дифтор-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата.

8. Соединение по п. 5, в котором g равняется 2.

9. Соединение по п. 8, выбранное из:

4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-3,6-дифторбензил)амино)-2,6-дифтор-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида;

4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)амино)-2,6-дифтор-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата;

4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фтор-3-метоксибензил)амино)-2,3-дифтор-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата;

54-((2-(1-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)этил)-3,6-дифторбензил)амино)-2,6-дифтор-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата;

(*S*)-4-((2-(1-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)этил)-3,6-дифторбензил)амино)-2,6-дифтор-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида и

(*R*)-4-((2-(1-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)этил)-3,6-дифторбензил)амино)-2,6-дифтор-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида.

10. Соединение по п. 2, в котором R^2 представляет собой изоксазолил.

11. Соединение по п. 10, выбранное из:

4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2,6-дифтор-*N*-(изоксазол-3-ил)-3-метилбензолсульфонамида и

4-((2-((7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-6-фторбензил)амино)-2-фтор-*N*-(изоксазол-3-ил)-3-метилбензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата.

12. Соединение по п. 1, в котором R^7 представляет собой ((метил)(проп-2-ил)амино)алкил, при условии, что r равняется 2, и по меньшей мере один R^6 представляет собой алкокси.

13. Соединение по п. 12, в котором R^2 представляет собой изотиазолил.

14. Соединение по п. 12, в котором R^2 представляет собой тиазолил.

15. Соединение по п. 14, выбранное из:

2,6-дифтор-4-((6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)метил)-3-метоксибензил)амино)-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида;

2,6-дифтор-4-((6-фтор-3-изопропокси-2-((изопропил(метил)амино)метил)бензил)амино)-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида;

2,3-дифтор-4-((6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)метил)-3-метоксибензил)амино)-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамида;

5-хлор-2-фтор-4-((6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)метил)-3-метоксибензил)амино)-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата и

2-фтор-4-((6-фтор-2-((изопропил(метил)амино)метил)-3-метоксибензил)амино)-5-метил-*N*-(тиазол-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторацетата.

16. Соединение по п. 12, в котором R^2 представляет собой изоксазолил.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное средство и соединение по любому из пп. 1-16 в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера, или их смеси; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

18. Способ лечения заболевания или состояния, связанного с активностью $Na_v1.6$, у млекопитающего, при этом заболевание или состояние представляет собой эпилепсию и/или расстройство с эпилептическими приступами, и при этом способ предусматривает введение млекопитающему при необходимости этого терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-16 в виде его стереоизомера, энантиомера или

таутомера, или их смеси; или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства.

19. Способ снижения потока ионов через $Na_v1.6$ в клетке млекопитающего, при этом способ предусматривает введение в контакт клетки с соединением по любому из пп. 1-16 в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера, или их смеси; или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства.

20. Способ селективного ингибирования первого управляемого потенциалом натриевого канала по сравнению со вторым управляемым потенциалом натриевым каналом у млекопитающего, при этом способ предусматривает введение млекопитающему модулирующего количества соединения по любому из пп. 1-16 в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера, или их смеси; или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата или пролекарства.

21. Способ по п. 18, при котором первый управляемый потенциалом натриевый канал представляет собой $Na_v1.6$.

22. Способ по п. 18, при котором второй управляемый потенциалом натриевый канал представляет собой $Na_v1.5$.

23. Способ по п. 16, при котором второй управляемых потенциалом натриевый канал представляет собой $Na_v1.1$.