

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390252 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.07

(22) Дата подачи заявки
2021.07.06

(51) Int.Cl.	<i>A61P 1/10</i> (2006.01)	<i>A61P 25/14</i> (2006.01)
	<i>A61P 3/10</i> (2006.01)	<i>A61P 25/16</i> (2006.01)
	<i>A61P 9/06</i> (2006.01)	<i>A61P 25/18</i> (2006.01)
	<i>A61P 9/12</i> (2006.01)	<i>A61P 25/20</i> (2006.01)
	<i>A61P 11/02</i> (2006.01)	<i>A61P 25/22</i> (2006.01)
	<i>A61P 15/08</i> (2006.01)	<i>A61P 25/24</i> (2006.01)
	<i>A61P 15/10</i> (2006.01)	<i>A61P 25/28</i> (2006.01)
	<i>A61P 25/00</i> (2006.01)	<i>A61P 29/00</i> (2006.01)
	<i>A61P 25/02</i> (2006.01)	<i>A61P 35/00</i> (2006.01)
	<i>A61P 25/04</i> (2006.01)	<i>A61P 43/00</i> (2006.01)
	<i>A61P 25/06</i> (2006.01)	<i>C07D 261/20</i> (2006.01)
	<i>A61P 25/08</i> (2006.01)	<i>A61K 31/423</i> (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНОЕ БЕНЗИЗОКСАЗОЛА

(31) 2020-117236

(32) 2020.07.07

(33) JP

(86) PCT/JP2021/025403

(87) WO 2022/009863 2022.01.13

(71) Заявитель:
СУМИТОМО ФАРМА КО., ЛТД. (JP)

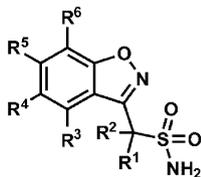
(72) Изобретатель:

Танака Томоюки, Исобе Йосиаки,
Китано Хироюки, Танака Хироаки,
Нараи Сун (JP)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к лекарственному средству для лечения различных заболеваний нервной системы или психических заболеваний, содержащему соединение формулы (1) или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, где R¹ представляет собой водород и т.д., R² представляет собой галоген и т.д., R³, R⁴, R⁵ и R⁶ представляют собой водород и т.д.



A1

202390252

202390252

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576760EA/081

ПРОИЗВОДНОЕ БЕНЗИЗОКСАЗОЛА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001]

Настоящее изобретение относится к производному бензизоксазола или его фармацевтически приемлемой соли, обладающих активностью, ингибирующей кальциевые каналы, к фармацевтической композиции, содержащей производное в качестве активного ингредиента, или к лекарственному препарату для лечения болезни Паркинсона, эссенциального тремора или невропатической боли.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002]

Кальциевые каналы на плазматической мембране представляют собой одно из большого разнообразия суперсемейств белков потенциал-зависимых каналов, представляющих собой белок трансмембранной субъединицы, контролирующей приток Ca^{2+} из внеклеточной жидкости. Потенциал-зависимые кальциевые каналы в живых клетках классифицируются как L-типа (Cav.1) и не-L-типа (P/Q тип, N-тип и R-тип) (Cav.2), которые активируются при высоком напряжении, и T-типа (Cav.3), который активируется при низком напряжении, в зависимости от напряжения открытия. Сообщалось, что канал L-типа экспрессируется в скелетных мышцах, сердце, эндокринной ткани, головном мозге, сетчатке и т. д., канал не-L-типа экспрессируется в нейронах, а канал T-типа широко и обильно экспрессируется в головном мозге (непатентная литература 1).

[0003]

Сообщалось, что кальциевые каналы T-типа связаны с различными заболеваниями и расстройствами, включая эпилепсию, эссенциальный тремор, болезнь Паркинсона, мозжечковую атаксию, невропатическую боль (включая гипералгезию и аллодинию), ноцицептивную боль, мигрень, шизофрению, аутизм, биполярное расстройство, депрессивное расстройство, беспокойство, нарушение сна, сердечную аритмию, гипертонию, рак, диабет, бесплодие и сексуальную дисфункцию (непатентные публикации 2, 3 и 4). В настоящее время существует множество лекарственных препаратов или способов лечения таких заболеваний и расстройств, но многие пациенты не полностью удовлетворены действием существующих лекарственных средств или способов. Таким образом, было желательно разработать новый улучшенный лекарственный препарат для лечения.

[0004]

В патентной литературе 1 и 2 описаны производные бензизоксазола, но их структура отличается от структуры соединения формулы (1), показанной ниже.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0005]

(Патентная ссылка)

[Патентная литература 1] JP 53(1978)-077057 A

[Патентная литература 2] US 4172896 B

[0006]

(Непатентная ссылка)

[Непатентная литература 1] Pharmacological Reviews 57(4) 397-409 (2005)

[Непатентная литература 2] Drug Discovery Today 11(5/6) 245-253 (2006)

[Непатентная литература 3] Neuron 98(3) 466-481 (2018)

[Непатентная литература 4] Q. Ashton Acton, PhD. (Eds.), Ion Channels-Advances in Research и Application. 2013 Edition. Scholarly Editions™, Atlanta, Georgia, pp. 1-106.

[Непатентная литература 5] ACTA UROLOGICA JAPONICA 57, 125-128 (2011)

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007]

(Техническая задача)

Целью настоящего изобретения может быть создание соединения, пригодного в качестве лекарственного препарата для лечения различных заболеваний нервной системы или психических заболеваний, например, лекарственного средства для лечения болезни Паркинсона, лекарственного средства для лечения эссенциального тремора и лекарственного средства для лечения невропатической боли.

[0008]

(Решение задачи)

Авторы настоящего изобретения провели обширные исследования для достижения вышеуказанной цели, и затем обнаружили, что соединение приведенной ниже формулы (1) обладает ингибирующей активностью в отношении кальциевых каналов Т-типа, а также антипаркинсоническим эффектом (то есть эффектом потенцирования действия леводопы и эффект против тремора) и эффект против эссенциального тремора, и, кроме того, обнаружили, что соединение может быть использовано при периферической невропатии, вызванной химиотерапией. На основании новых открытий настоящее изобретение было завершено. В соответствии с настоящим изобретением может быть получено производное бензизоксазола формулы (1), приведенной ниже (далее может также упоминаться как «настоящее соединение»).

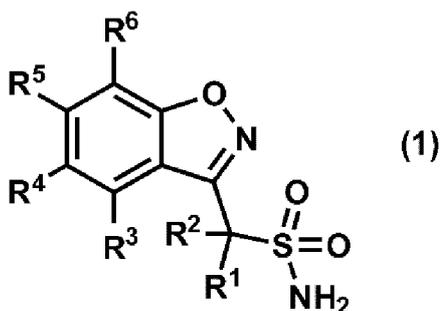
[0009]

Настоящее изобретение описывается следующим образом.

[0010]

(Пункт 1)

Соединение формулы (1):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси) или C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси),

R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси) или C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси), или

R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси, и

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными и представляют собой водород, галоген, циано, нитро, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси), C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси) или C_{1-6} алкокси (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси).

[0011]

(Пункт 2)

Соединение по пункту 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород, фтор, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксигруппы, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси) или C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксигруппы, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси), и

R^2 представляет собой фтор, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксигруппы, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси) или C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксигруппы, C_{1-3}

алкил и C_{1-3} алкокси) или

R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксид, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси.

[0012]

(Пункт 3)

Соединение по пункту 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными и представляют собой водород, галоген, циано, нитро, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксид, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси), C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксид, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси) или C_{1-6} алкокси (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксид, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси).

[0013]

(Пункт 4)

Соединение по любому из пунктов 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород, фтор или C_{1-6} алкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксид и C_{1-3} алкокси, и

R^2 представляет собой фтор или C_{1-6} алкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксид и C_{1-3} алкокси, или

R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксид, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси.

[0014]

(Пункт 5)

Соединение по любому из пунктов 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными и представляют собой водород, галоген или C_{1-3} алкокси, который может быть замещен 1-3 атомами фтора.

[0015]

(Пункт 6)

Соединение по пункту 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород, фтор или C_{1-6} алкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксид и C_{1-3} алкокси,

R^2 представляет собой фтор или C_{1-6} алкил, который может быть замещен 1-3

заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксид и C₁₋₃ алкокси, или

R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆ циклоалкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксид, C₁₋₃ алкил и C₁₋₃ алкокси, и

R³, R⁴, R⁵ и R⁶ являются одинаковыми или разными и представляют собой водород, галоген или C₁₋₃ алкокси, который может быть замещен 1-3 атомами фтора.

[0016]

(Пункт 7)

Соединение по пункту 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из следующих соединений:

- 1-(бензо[d]изоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 1),
- 2-(бензо[d]изоксазол-3-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 2),
- бензо[d]изоксазол-3-ил-фторметан-сульфонамид (пример 3),
- бензо[d]изоксазол-3-ил-дифторметан-сульфонамид (пример 4),
- 1-(бензо[d]изоксазол-3-ил)циклопропан-1-сульфонамид (пример 5),
- 1-(бензо[d]изоксазол-3-ил)пропан-1-сульфонамид (пример 6),
- 1-(бензо[d]изоксазол-3-ил)бутан-1-сульфонамид (пример 7),
- 1-(бензо[d]изоксазол-3-ил)-1-фторэтан-1-сульфонамид (пример 8),
- 1-(бензо[d]изоксазол-3-ил)-2-метилпропан-1-сульфонамид (пример 9),
- 1-(5-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 10),
- 1-(5-фторбензо[d]изоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 11),
- 1-(5-хлорбензо[d]изоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 12),
- (R)-1-(бензо[d]изоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид, или
- (S)-1-(бензо[d]изоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 13 или 14).

[0017]

[Пункт 7а]

Соединение по пункту 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из следующих соединений:

- 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 1),
- 2-(1,2-бензоксазол-3-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 2),
- 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-1-фторметан-сульфонамид (пример 3),
- 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-1,1-дифторметан-сульфонамид (пример 4),
- 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)циклопропан-1-сульфонамид (пример 5),
- 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)пропан-1-сульфонамид (пример 6),
- 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)бутан-1-сульфонамид (пример 7),
- 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-1-фторэтан-1-сульфонамид (пример 8),
- 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-2-метилпропан-1-сульфонамид (пример 9),
- 1-(5-метокси-1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 10),
- 1-(5-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 11),

1-(5-хлор-1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 12),
(1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 13), или
(1S)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 14).

[0018]

[Пункт 8]

Соединение по пункту 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из следующих соединений:

1-(бензо[d]изоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 1),
2-(бензо[d]изоксазол-3-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 2),
бензо[d]изоксазол-3-ил-фторметан-сульфонамид (пример 3),
бензо[d]изоксазол-3-ил-дифторметан-сульфонамид (пример 4),
1-(бензо[d]изоксазол-3-ил)циклопропан-1-сульфонамид (пример 5),
1-(бензо[d]изоксазол-3-ил)-1-фторэтан-1-сульфонамид (пример 8),
(R)-1-(бензо[d]изоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид, или
(S)-1-(бензо[d]изоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 13 или 14).

[0019]

[Пункт 8а]

Соединение по пункту 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из следующих соединений:

1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 1),
2-(1,2-бензоксазол-3-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 2),
1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-1-фторметан-сульфонамид (пример 3),
1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-1,1-дифторметан-сульфонамид (пример 4),
1-(1,2-бензоксазол-3-ил)циклопропан-1-сульфонамид (пример 5),
1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-1-фторэтан-1-сульфонамид (пример 8),
(1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 13), или
(1S)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 14).

[0020]

[Пункт 9]

Соединение по пункту 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из следующих соединений:

1-(бензо[d]изоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 1),
2-(бензо[d]изоксазол-3-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 2),
1-(бензо[d]изоксазол-3-ил)циклопропан-1-сульфонамид (пример 5),
(R)-1-(бензо[d]изоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид, или
(S)-1-(бензо[d]изоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 13 или 14).

[0021]

[Пункт 9а]

Соединение по пункту 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из следующих соединений:

1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 1),
2-(1,2-бензоксазол-3-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 2),
1-(1,2-бензоксазол-3-ил)циклопропан-1-сульфонамид (пример 5),
(1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 13), или
(1S)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 14).

[0022]

[Пункт 10]

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пунктов 1-9, которая включает пункты 7а-9а, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0023]

[Пункт 11]

Лекарственный препарат для лечения и/или профилактики заболеваний нервной системы или психических заболеваний, которые инициируются аномалией кальциевых каналов Т-типа, содержащее соединение по любому из пунктов 1-9, которое включает пункты 7а-9а, или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

[0024]

[Пункт 12]

Лекарственный препарат по пункту 11, где заболевания нервной системы или психические заболевания, которые инициируются аномалией кальциевых каналов Т-типа, представляют собой различные заболевания или расстройства, включая эпилепсию; двигательную дисфункцию (например, расстройство, связанное с мышечным спазмом, включая судороги, тремор, эссенциальный тремор, болезнь Хантингтона, миоклонус, тик, синдром беспокойных ног и дистонию); двигательные расстройства, включая акинезию и синдром ригидного человека, а также паркинсонизм (который включает болезнь Паркинсона (включая такие симптомы, как тремор, мышечная скованность/ригидность мышц, акинезия/брадикинезия, нарушение постурального рефлекса, нарушение обоняния, поведенческое нарушение в REM-фазу сна, запор, расстройство сна, нарушение памяти, депрессию, тревожность, головную боль и боль в спине), эпизодический и медикаментозный паркинсонизм, постэнцефалитический паркинсонизм, прогрессирующий надъядерный паралич, мультисистемную атрофию, кортико-базальную дегенерацию, деменцию с тельцами Леви, мозжечковую атаксию, комплекс паркинсонизм-БАС деменцию и кальцификацию базальных ганглиев); леводопамин-индуцированную дискинезию при болезни Паркинсона; лекарственную дискинезию; ноцицептивную боль (включая травматическую боль, мигрень, головную боль, хроническую боль (например, боль в пояснице, ревматоидную артралгию, фибромиалгию, остеоартрит и тому подобное) и воспалительную боль); невропатическую боль (включая боль, связанную с опоясывающим лишаем, невралгию тройничного нерва, комплексный регионарный болевой синдром, периферическую невропатию (например, диабетическую невропатию, проказу и тому подобное), периферическую невропатию, вызванную

химиотерапией, фантомную боль, центральную боль (например, боль после травмы позвоночника, боль после инсульта и тому подобное), боль, связанную с синдромом Гийена-Барре, боль, связанную с рассеянным склерозом, боль, связанную с болезнью Паркинсона, и гипералгезию или аллодинию, связанные с невропатической болью); утомляемость (например, утомляемость при болезни Паркинсона, утомляемость при рассеянном склерозе, утомляемость, вызванную нарушением сна или нарушением циркадного ритма, синдром хронической усталости, включая паркинсонизм, вызванный лекарственными препаратами и тому подобное); мигрень; шизофрению; аутизм; синдром Жилиа де ла Туретта; биполярное расстройство; депрессивное расстройство; тревожность (включая генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство); расстройство сна (включая бессонницу, гиперсомнию, нарколепсию и поведенческое нарушение в REM-фазу сна); аритмию сердца; гипертонию; рак; диабет; бесплодие и сексуальную дисфункцию.

[0025]

[Пункт 12а]

Лекарственный препарат по пункту 11, где заболевания нервной системы или психические заболевания, которые инициируются аномалией кальциевых каналов Т-типа, представляют собой различные заболевания или расстройства, включая эпилепсию; двигательную дисфункцию (например, расстройство, связанное с мышечным спазмом, включая судороги, тремор, эссенциальный тремор, болезнь Хантингтона, миоклонус, тик, синдром беспокойных ног и дистонию); двигательные расстройства, включая акинезию и синдром ригидного человека, а также паркинсонизм (который включает болезнь Паркинсона (включая такие симптомы, как тремор, мышечная скованность/ригидность мышц, акинезия/брадикинезия, нарушение постурального рефлекса, нарушение обоняния, поведенческое нарушение в REM-фазу сна, запор, расстройство сна, нарушение памяти, депрессию, тревожность, головную боль и боль в спине), эпизодический и медикаментозный паркинсонизм, постэнцефалитический паркинсонизм, прогрессирующий надъядерный паралич, мультисистемную атрофию, кортико-базальную дегенерацию, деменцию с тельцами Леви, мозжечковую атаксию, комплекс паркинсонизм-БАС деменцию и кальцификацию базальных ганглиев); леводопаминдуцированную дискинезию при болезни Паркинсона; лекарственную дискинезию; ноцицептивную боль (включая травматическую боль, мигрень, головную боль, хроническую боль (например, боль в пояснице, ревматоидная артралгия, фибромиалгия, остеоартрит и тому подобное), воспалительную боль); невропатическую боль (включая боль, связанную с опоясывающим лишаем, невралгию тройничного нерва, комплексный регионарный болевой синдром, периферическую невропатию (например, диабетическую невропатию, проказу и тому подобное), периферическую невропатию, вызванную химиотерапией, фантомную боль, центральную боль (например, боль после травмы позвоночника, боль после инсульта и тому подобное), боль, связанную с синдромом Гийена-Барре, боль, связанную с рассеянным склерозом, боль, связанную с болезнью

Паркинсона, и гипералгезию или аллодинию, связанные с невропатической болью); утомляемость (например, утомляемость при болезни Паркинсона, утомляемость при рассеянном склерозе, утомляемость, вызванную нарушением сна или нарушением циркадного ритма, синдром хронической усталости, включая паркинсонизм, вызванный лекарственными препаратами, и тому подобное); мигрень; шизофрению; аутизм; синдром Жилия де ла Туретта; биполярное расстройство; депрессивное расстройство; тревожность (включая генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство); расстройство сна (включая бессонницу, гиперсомнию, нарколепсию и поведенческое нарушение в REM-фазу сна); нарушение сна при депрессивном расстройстве; аритмию сердца; гипертонию; рак; диабет; бесплодие; и сексуальную дисфункцию.

[0026]

[Пункт 13]

Лекарственный препарат по пункту 11, где заболевания нервной системы или психические заболевания, инициированные аномалией кальциевых каналов Т-типа, представляют собой болезнь Паркинсона (включая такие симптомы, как тремор, ригидность мышц/ригидность мышц, акинезия/брадикинезия, нарушение постурального рефлекса, нарушение обоняния, поведенческое нарушение в REM-фазу сна, запор, нарушение сна, нарушение памяти, депрессия, тревожность, головная боль и боль в спине), эссенциальный тремор или невропатическую боль (включая боль, связанную с опоясывающим лишаем, невралгию тройничного нерва, комплексный регионарный болевой синдром, периферическую невропатию), например, диабетическую невропатию, проказу и тому подобное), периферическую невропатию, вызванную химиотерапией, фантомную боль, центральная боль (например, боль после травмы позвоночника, боль после инсульта и тому подобное), боль, связанную с синдромом Гийена-Барре, боль, связанную с рассеянным склерозом, боль, связанную с болезнью Паркинсона, гипералгезию или аллодинию, связанные с невропатической болью).

[0027]

[Пункт 13a]

Лекарственный препарат по пункту 11, где заболевания нервной системы или психические заболевания, инициированные аномалией кальциевых каналов Т-типа, представляют собой болезнь Паркинсона (включая такие симптомы, как тремор, ригидность мышц/ригидность мышц, акинезия/брадикинезия, нарушение постурального рефлекса, нарушение обоняния, поведенческое нарушение в REM-фазу сна, запор, нарушение сна, нарушение памяти, депрессия, тревожность, головная боль и боль в спине), леводопа-индуцированную дискинезию при болезни Паркинсона, эссенциальный тремор, тревожность (включая генерализованное тревожное расстройство) или невропатическую боль (включая боль, связанную с опоясывающим лишаем, невралгию тройничного нерва, комплексный регионарный болевой синдром, периферическую невропатию (например, диабетическую невропатию, проказу и тому подобное),

периферическую невропатию, вызванную химиотерапией, фантомную боль, центральную боль (например, боль после травмы позвоночника, боль после инсульта и тому подобное), боль, связанную с синдромом Гийена-Барре, боль, связанную с рассеянным склерозом, боль, связанную с болезнью Паркинсона, и гипералгезию или аллодинию, связанные с невропатической болью).

[0028]

[Пункт 14]

Лекарственный препарат по пункту 11, где заболевания нервной системы или психические заболевания, которые инициируются аномалией кальциевых каналов Т-типа, представляют собой тремор при болезни Паркинсона, эссенциальный тремор или периферическую невропатию, вызванную химиотерапией.

[0029]

[Пункт 14а]

Лекарственный препарат по пункту 11, где заболевания нервной системы или психические заболевания, которые инициируются аномалией кальциевых каналов Т-типа, представляют собой болезнь Паркинсона (включая тремор, мышечную ригидность/ригидность мышц, акинезию/брадикинезию и нарушение постурального рефлекса), эссенциальный тремор или периферическую невропатию, вызванную химиотерапией.

[0030]

[Пункт 15]

Способ лечения и/или предупреждения заболеваний нервной системы или психических заболеваний, которые инициируются аномалией кальциевых каналов Т-типа, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-9, включая пункты 7а-9а, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0031]

[Пункт 16]

Применение соединения по любому из пунктов 1-9, которые включают пункты 7а-9а, или его фармацевтически приемлемой соли, при изготовлении лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения заболеваний нервной системы или психических заболеваний, которые инициируются аномалией кальциевых каналов Т-типа.

[0032]

[Пункт 17]

Соединение по любому из пунктов 1-9, которые включают пункты 7а-9а, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении и/или предупреждении заболеваний нервной системы или психических заболеваний, которые инициируются аномалией кальциевых каналов Т-типа.

[0033]

[Пункт 18]

Способ лечения и/или предупреждения болезни Паркинсона (включая такие симптомы, как тремор, ригидность мышц/ригидность мышц, акинезия/брадикинезия, нарушение постурального рефлекса, нарушение обоняния, поведенческое нарушение в REM-фазу сна, запор, нарушение сна, нарушение памяти, депрессия, беспокойство, головная боль и боль в спине), эссенциального тремора или невропатической боли (включая боль, связанную с опоясывающим лишаем, невралгию тройничного нерва, комплексный регионарный болевой синдром, периферическую невропатию (например, диабетическую невропатию, проказу и тому подобное), периферическую невропатию, вызванную химиотерапией, фантомную боль, центральную боль (например, боль после травмы позвоночника, боль после инсульта и тому подобное), боль, связанную с синдромом Гийена-Барре, боль, связанную с рассеянным склерозом, боль, связанную с болезнью Паркинсона, гипералгезию или аллодинию, связанную с невропатической болью), включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-9, включая пункты 7а-9а, или его фармацевтически приемлемой соли.

[Пункт 18а]

Способ лечения и/или предупреждения болезни Паркинсона (включая такие симптомы, как тремор, ригидность мышц/ригидность мышц, акинезия/брадикинезия, нарушение постурального рефлекса, нарушение обоняния, поведенческое нарушение в REM-фазу сна, запор, нарушение сна, нарушение памяти, депрессия, тревожность, головная боль и боль в спине), леводопа-индуцированной дискинезии при болезни Паркинсона, эссенциального тремора, тревожности (включая генерализованное тревожное расстройство) или невропатической боли (включая боль, связанную с опоясывающим лишаем, невралгию тройничного нерва, комплексный регионарный болевой синдром, периферическую невропатию (например, диабетическая невропатия, проказа и тому подобное), периферическую невропатию, вызванную химиотерапией, фантомную боль, центральную боль (например, боль после травмы позвоночника, боль после инсульта и тому подобное), боль, связанную с синдромом Гийена-Барре, боль, связанную с рассеянным склерозом, боль, связанную с болезнью Паркинсона, и гипералгезию или аллодинию, связанные с невропатической болью), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количество соединения по любому из пунктов 1-9, включая пункты 7а-9а, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0035]

[Пункт 19]

Применение соединения по любому из пунктов 1-9, которые включают пункты 7а-9а, или его фармацевтически приемлемой соли, при изготовлении лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения болезни Паркинсона (включая такие симптомы, как тремор, ригидность мышц/мышечная ригидность, акинезия/брадикинезия, нарушение постурального рефлекса, нарушение обоняния, поведенческое нарушение в REM-фазу сна, запор, нарушение сна, ухудшение памяти, депрессия, тревожность,

головная боль и боль в спине), эссенциального тремора или невропатической боли (включая боль, связанную с опоясывающим лишаем, невралгию тройничного нерва, комплексный регионарный болевой синдром, периферическую невропатию (например, диабетическую невропатию, проказу и тому подобное), периферическую невропатию, вызванную химиотерапией, фантомную боль, центральную боль (например, боль после травмы позвоночника, боль после инсульта и тому подобное), боль, связанную с синдромом Гийена-Барре, боль, связанную с рассеянным склерозом, боль, связанную с болезнью Паркинсона, гипералгезию или аллодинию, связанная с невропатической болью).

[0036]

[Пункт 19a]

Применение соединения по любому из пунктов 1-9, которые включают пункты 7a-9a, или его фармацевтически приемлемой соли, при изготовлении лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения болезни Паркинсона (включая такие симптомы, как тремор, ригидность мышц/мышечная ригидность, акинезия/брадикинезия, нарушение постурального рефлекса, нарушение обоняния, поведенческое нарушение в REM-фазу сна, запор, нарушение сна, нарушение памяти, депрессия, тревожность, головная боль и боль в спине), леводопа-индуцированной дискинезии при болезни Паркинсона, эссенциального тремора, тревожности (включая генерализованное тревожное расстройство) или невропатическую боль (включая боль, связанную с опоясывающим лишаем, невралгию тройничного нерва, комплексный регионарный болевой синдром, периферическую невропатию (например, диабетическую невропатию, проказу и тому подобное), периферическую невропатию, вызванную химиотерапией, фантомную боль, центральную боль, например, боль после травмы позвоночника, боль после инсульта и тому подобное), боль, связанную с синдромом Гийена-Барре, боль, связанную с рассеянным склерозом, боль, при болезни Паркинсона и гипералгезию или аллодинию, связанных с невропатической болью).

[0037]

[Пункт 20]

Соединение по любому из пунктов 1-9, которые включают пункты 7a-9a, или его фармацевтически приемлемую соль для применения при лечении и/или предупреждении болезни Паркинсона (включая такие симптомы, как тремор, ригидность мышц/ригидность мышц, акинезия/брадикинезия, нарушение постурального рефлекса, нарушение обоняния, поведенческое нарушение в REM-фазу сна, запор, нарушение сна, нарушение памяти, депрессия, тревожность, головная боль и боль в спине), эссенциального тремора или невропатической боли (боль, связанную с опоясывающим лишаем, невралгия тройничного нерва, комплексный регионарный болевой синдром, периферическую невропатию (например, диабетическую невропатию, проказу и тому подобное), периферическую невропатию, вызванную химиотерапией, фантомную боль, центральную боль (например, боль после травмы позвоночника, боль после инсульта и тому подобное), боль, связанную

с синдромом Гийена-Барре, боль, связанную с рассеянным склерозом, боль, связанную с болезнью Паркинсона, гипералгезию или аллодинию, связанная с невропатической болью).

[0038]

[Пункт 20а]

Соединение по любому из пунктов 1-9, которые включают пункты 7а-9а, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении и/или предупреждении болезни Паркинсона (включая такие симптомы, как тремор, ригидность мышц/ригидность мышц, акинезия/брадикинезия, нарушение постурального рефлекса, нарушение обоняния, поведенческое нарушение в REM-фазу сна, запор, нарушение сна, нарушение памяти, депрессия, тревожность, головная боль и боль в спине), леводопа-индуцированной дискинезии при болезни Паркинсона, эссенциального тремора, тревожности (включая генерализованное тревожное расстройство) или невропатическую боль (включая боль, связанную с опоясывающим лишаем, невралгию тройничного нерва, комплексный регионарный болевой синдром, периферическую невропатию (например, диабетическую невропатию, проказу и тому подобное), периферическую невропатию, вызванную химиотерапией, фантомную боль, центральную боль (например, боль после травмы позвоночника, боль после инсульта и тому подобное), боль, связанную с синдромом Гийена-Барре, боль, связанную с рассеянным склерозом, боль, связанную с болезнью Паркинсона, и гипералгезию или аллодинию, связанные с невропатической болью).

[0039]

[Пункт 21]

Способ лечения и/или предупреждения тремора при болезни Паркинсона, эссенциального тремора или периферической невропатии, вызванной химиотерапией, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-9, включая пункты 7а-9а, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0040]

[Пункт 21а]

Способ лечения и/или предупреждения болезни Паркинсона (включая тремор, ригидность мышц/ригидность мышц, акинезию/брадикинезию и нарушение постурального рефлекса), эссенциального тремора или периферической невропатии, вызванной химиотерапией, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-9, которые включают пункты 7а-9а, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0041]

[Пункт 22]

Применение соединения по любому из пунктов 1-9, которые включают пункты 7а-9а, или его фармацевтически приемлемой соли, при изготовлении лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения тремора при болезни Паркинсона,

эссенциального тремора или периферической невропатии, вызванной химиотерапией.

[0042]

[Пункт 22a]

Применение соединения по любому из пунктов 1-9, которые включают пункты 7a-9a, или его фармацевтически приемлемой соли, при изготовлении лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения болезни Паркинсона (включая тремор, ригидность мышц/ригидность мышц, акинезию/брадикинезию и нарушение постурального рефлекса), эссенциального тремора или периферической невропатии, вызванной химиотерапией.

[0043]

[Пункт 23]

Соединение по любому из пунктов 1-9, которые включают пункты 7a-9a, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении и/или предупреждении тремора при болезни Паркинсона, эссенциального тремора или периферической невропатии, вызванной химиотерапией.

[0044]

[Пункт 23a]

Соединение по любому из пунктов 1-9, включая пункты 7a-9a, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении и/или предупреждении болезни Паркинсона (включая тремор, ригидность мышц/ригидность мышц, акинезию/брадикинезию и нарушение постуральной рефлекс), эссенциального тремора или периферической невропатии, вызванной химиотерапией.

[0045]

[Пункт 24]

Лекарственный препарат для лечения заболевания, связанного с аномалией кальциевых каналов Т-типа, содержащий соединение по любому из пунктов 1-9, включая пункты 7a-9a, или его фармацевтически приемлемую соль, которое используют в комбинации по меньшей мере с одним лекарственным средством, выбранным из группы лекарственных средств, классифицируемых как лекарственные средства для лечения болезни Паркинсона, лекарственные средства для лечения эссенциального тремора или лекарственные средства для лечения невропатической боли.

[0046]

[Пункт 25]

Лекарственный препарат, содержащий соединение по любому из пунктов 1-9, включая пункты 7a-9a, или его фармацевтически приемлемую соль по меньшей мере с одним лекарственным средством, выбранным из группы лекарственных средств, классифицируемой как лекарственные средства для лечения болезни Паркинсона, лекарственные средства для лечения эссенциального тремора или лекарственные средства для лечения невропатической боли.

[0047]

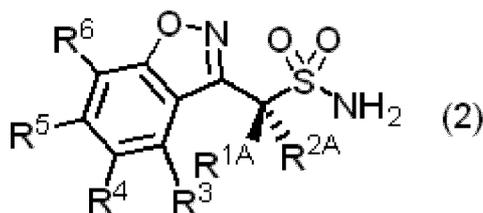
[Пункт 26]

Лекарственный препарат для лечения заболевания нервной системы или психического заболевания, содержащий соединение по любому из пунктов 1-9, включая пункты 7а-9а, или его фармацевтически приемлемую соль, которое применяют в комбинации по меньшей мере с одним лекарственным средством, выбранным из группы лекарственных средств, классифицируемых как лекарственные средства для лечения болезни Паркинсона, лекарственные средства для лечения эссенциального тремора или лекарственные средства для лечения невропатической боли.

[0048]

(Пункт 27)

Способ получения соединения формулы (2):



или его фармацевтически приемлемой соли, где

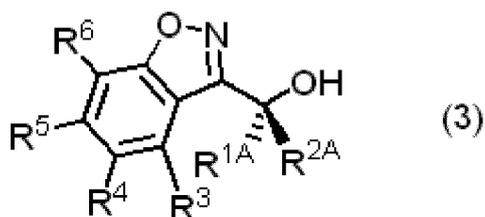
R^{1A} представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксильную группу, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси) или C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксильную группу, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси),

R^{2A} представляет собой галоген, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксильную группу, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси) или C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксильную группу, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси), при условии, что R^{1A} и R^{2A} являются разными, и

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными и представляют собой водород, галоген, циано, нитро, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксильную группу, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси), C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксильную группу, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси) или C_{1-6} алкокси (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксильную группу, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси),

который включает стадии от 1 до 3, указанные далее,

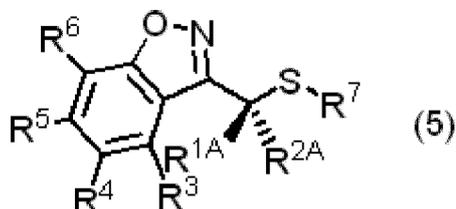
(стадия 1) взаимодействие соединения формулы (3):



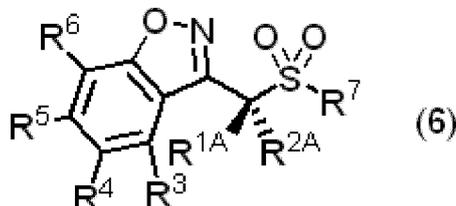
или его соли, где R^{1A} , R^{2A} , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 определены выше, и соединения формулы (4a) или (4b):



или его соли, где R^7 представляет собой удаляемую группу, выбранную из следующих: 2-(метоксикарбонил)этил, мезитиленкарбонил оксиметил, 2-бензотиазолил (в котором бензольное кольцо может быть замещено 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси), C_{1-6} алкокси (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси), гидрокси, циано, нитро, amino (который может быть замещен 1-2 C_{1-3} алкилами), карбоновая кислота, карбамоил (аминогруппа которого может быть замещена 1-2 C_{1-3} алкилами) и C_{1-6} алкоксикарбонил), 2-пиридил, 2-пиримидил или 2-(триметилсилил)этил, которое в реакции может высвободить соль сульфоновой кислоты, с получением соединения формулы (5):



или его соли, где R^{1A} , R^{2A} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 определены выше, (стадия 2) окисление соединения формулы (5) или его соли с получением соединения формулы (6):

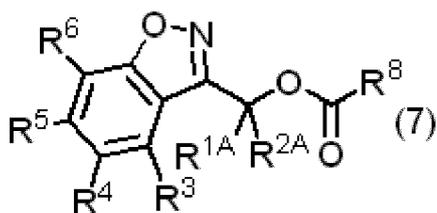


или его соли, где R^{1A} , R^{2A} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 определены выше, и (стадия 3) удаление R^7 из соединения формулы (6) или его соли и сульфонилирование с получением соединения формулы (2) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0049]

(Пункт 28)

Способ по пункту 27, который дополнительно включает следующую стадию;
(стадия 4а) оптически-селективный гидролиз соединения формулы (7):



или его соли, где R^{1A} , R^{2A} , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 определены в пункте 27 и R^8 представляет собой C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси), C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкилкарбонил оксиметокси,

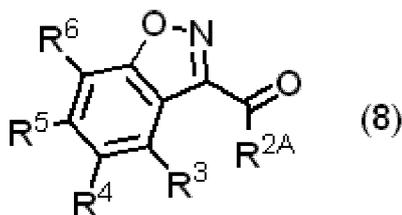
с гидролазой, выбранной из липазы, эстеразы, амидазы или протеазы, с получением соединения формулы (3).

[0050]

(Пункт 29)

Способ по пункту 27, где R^{1A} представляет собой водород, который дополнительно включает следующую стадию;

(стадия 4b) оптически-селективное восстановление соединения формулы (8):



или его соли, где R^{2A} , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 определены в пункте 27,
с редуктазой и коферментом, выбранным из NADH или NADPH с получением соединения формулы (3).

[0051]

(Пункт 30)

Способ по любому из пунктов 27-29, где R^7 представляет собой 2-бензотиазолил.

[0052]

(Пункт 31)

Способ по пункту 28 или 30, где R^8 представляет собой метил, и гидролаза представляет собой липазу.

[0053]

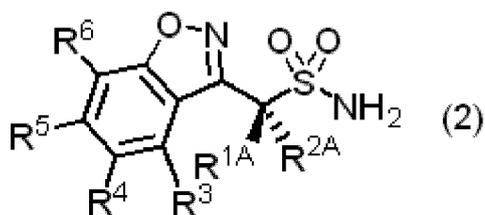
(Пункт 32)

Способ по пункту 29 или 30, где R^{2A} представляет собой метил, и редуктаза представляет собой карбонилредуктазу или алкогольдегидрогеназу.

[0054]

(Пункт 33)

Способ получения соединения формулы (2):



или его фармацевтически приемлемой соли, где

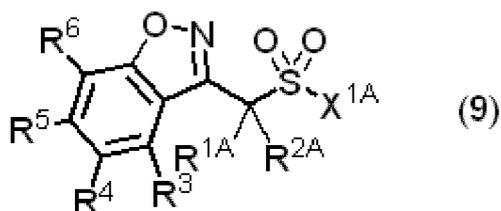
R^{1A} представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси) или C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси),

R^{2A} представляет собой галоген, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси) или C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси), при условии, что R^{1A} и R^{2A} являются разными, и

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными и представляют собой водород, галоген, циано, нитро, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси), C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси) или C_{1-6} алкокси (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси),

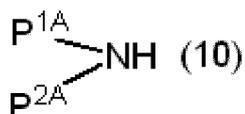
который включает стадии 1-2, описанные далее,

(стадия 1) взаимодействие соединения формулы (9):



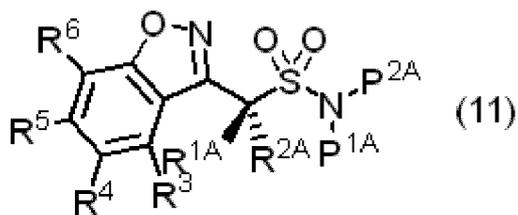
или его соли, где R^{1A} , R^{2A} , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 определены выше, и X^{1A} представляет собой галоген, и

оптически активного соединения формулы (10):



или его соли, где P^{1A} представляет собой 2-инданол-1-ил, 2-фенилэтан-1-ол-2-ил или 3-метилбутан-1-ол-2-ил, P^{2A} представляет собой водород или бензил (в котором бензольное кольцо может быть заменено 1-5 заместителями, выбранных независимо из группы, включающей галоген, C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкокси, и

разделение полученных диастереомеров с получением соединения формулы (11):



или его соли, где R^{1A} , R^{2A} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , P^{1A} и P^{2A} определены выше, и (стадия 2) удаление защитных групп у соединения формулы (11) или его соли с получением соединения формулы (2) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0055]

(Пункт 34)

Способ по пункту 33, где R^{1A} представляет собой водород и R^{2A} представляет собой метил.

[0056]

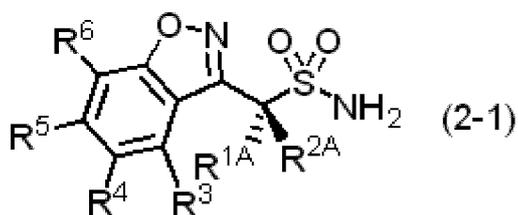
(Пункт 35)

Способ по пункту 33 или 34, где P^{1A} представляет собой 2-инданол-1-ил и P^{2A} представляет собой водород.

[0057]

(Пункт 36)

Способ получения соединения формулы (2-1):



или его фармацевтически приемлемой соли, где

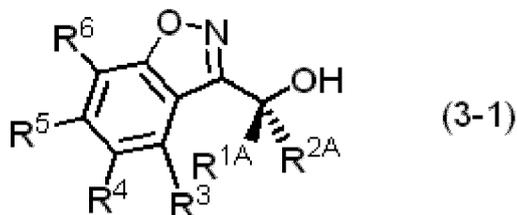
R^{1A} представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси) или C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси),

R^{2A} представляет собой галоген, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси) или C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси), при условии, что R^{1A} и R^{2A} являются разными, и

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными и представляют собой водород, галоген, циано, нитро, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси), C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо

выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C₁₋₃ алкил и C₁₋₃ алкокси) или C₁₋₆ алкокси (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C₃₋₆ циклоалкил и C₁₋₃ алкокси),

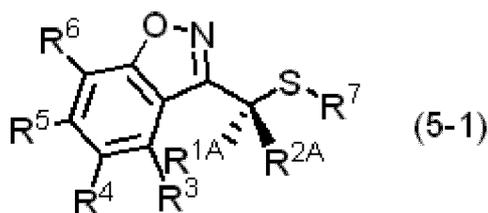
который включает стадии от 1 до 3, указанные далее,
(стадия 1) взаимодействие соединения формулы (3-1):



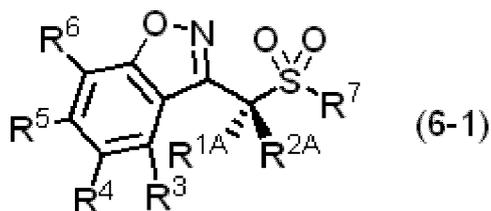
или его соли, где R^{1A}, R^{2A}, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ определены выше, и соединения формулы (4a) или (4b):



или его соли, где R⁷ представляет собой удаляемую группу, выбранную из следующих: 2-(метоксикарбонил)этил, мезитиленкарбонил оксиметил, 2-бензотиазолил (в котором бензольное кольцо может быть замещено 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, C₁₋₆ алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C₃₋₆ циклоалкил и C₁₋₃ алкокси), C₁₋₆ алкокси (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C₃₋₆ циклоалкил и C₁₋₃ алкокси), гидрокси, циано, нитро, amino (который может быть замещен 1-2 C₁₋₃ алкилами), карбоновая кислота, карбамоил (аминогруппа которого может быть замещена 1-2 C₁₋₃ алкилами) и C₁₋₆ алкоксикарбонил), 2-пиридил, 2-пиримидил или 2-(триметилсилил)этил, которое в реакции может высвободить соль сульфоновой кислоты, с получением соединения формулы (5-1):



или его соли, где R^{1A}, R^{2A}, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ определены выше,
(стадия 2) окисление соединения формулы (5-1) или его соли с получением соединения формулы (6-1):



или его соли, где R^{1A}, R^{2A}, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ определены выше, и

(стадия 3) удаление R^7 из соединения формулы (6-1) или его соли и сульфонилирование с получением соединения формулы (2-1) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0058]

[Пункт 37]

Способ по пункту 36, который дополнительно включает следующую стадию;

(стадия 4a) оптически-селективный гидролиз соединения формулы (7):



или его соли, где R^{1A} , R^{2A} , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 определены в пункте 36, R^8 представляет собой C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксильную, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси), C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкилкарбонил оксиметоксильную,

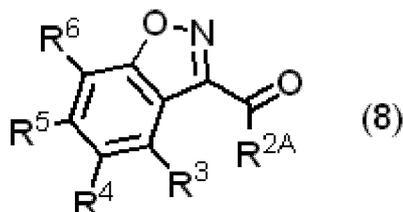
с гидролазой, выбранной из липазы, эстеразы, амидазы или протеазы, с получением соединения формулы (3-1).

[0059]

(Пункт 38)

Способ по пункту 36, где R^{1A} представляет собой водород, который дополнительно включает следующую стадию;

(стадия 4b) оптически-селективное восстановление соединения формулы (8):



или его соли, где R^{2A} , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 определены в пункте 36, с редуктазой и коферментом, выбранным из NADH или NADPH с получением соединения формулы (3-1).

[0060]

(Пункт 39)

Способ по любому из пунктов 36-38, где R^7 представляет собой 2-бензотиазолил.

[0061]

(Пункт 40)

Способ по пункту 37 или 39, где R^8 представляет собой метил, и гидролаза представляет собой липазу.

[0062]

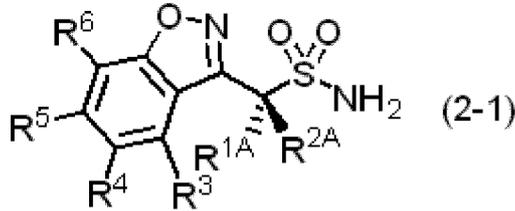
(Пункт 41)

Способ по пункту 38 или 39, где R^{2A} представляет собой метил, и редуктаза представляет собой карбонилредуктазу или алкогольдегидрогеназу.

[0063]

(Пункт 42)

Способ получения соединения формулы (2-1):



или его фармацевтически приемлемой соли, где

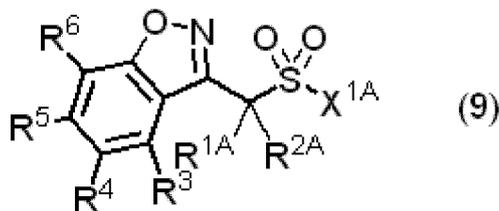
R^{1A} представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппу, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси) или C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппу, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси),

R^{2A} представляет собой галоген, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппу, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси) или C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппу, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси), при условии, что R^{1A} и R^{2A} являются разными, и

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными и представляют собой водород, галоген, циано, нитро, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппу, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси), C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппу, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси) или C_{1-6} алкокси (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппу, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси),

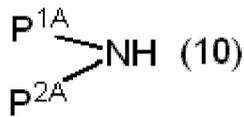
который включает стадии 1-2, описанные далее,

(стадия 1) взаимодействие соединения формулы (9):



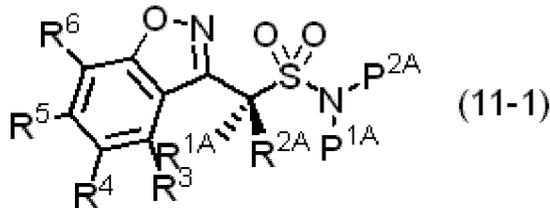
или его соли, где R^{1A} , R^{2A} , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 определены выше, и X^{1A} представляет собой галоген, и

оптически активного соединения формулы (10):



или его соли, где P^{1A} представляет собой 2-инданол-1-ил, 2-фенилэтан-1-ол-2-ил или 3-метилбутан-1-ол-2-ил, P^{2A} представляет собой водород или бензил (в котором бензольное кольцо может быть заменено 1-5 заместителями, выбранных независимо из группы, включающей галоген, C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкокси, и

разделение полученных диастереомеров с получением соединения формулы (11-1):



или его соли, где R^{1A} , R^{2A} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , P^{1A} и P^{2A} определены выше, и (стадия 2) удаление защитных групп у соединения формулы (11-1) или его соли с получением соединения формулы (2-1) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0064]

(Пункт 43)

Способ по пункту 42, где R^{1A} представляет собой водород и R^{2A} представляет собой метил.

[0065]

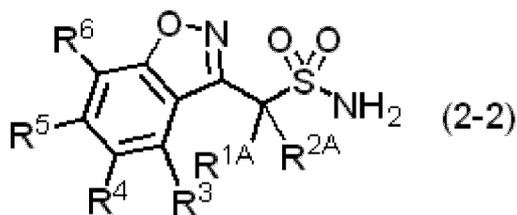
(Пункт 44)

Способ по пункту 42 или 43, где P^{1A} представляет собой 2-инданол-1-ил и P^{2A} представляет собой водород.

[0066]

(Пункт 45)

Способ получения соединения формулы (2-2):



или его фармацевтически приемлемой соли, где

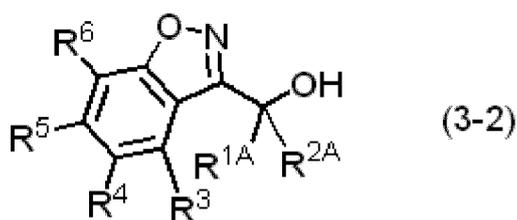
R^{1A} представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси) или C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси),

R^{2A} представляет собой галоген, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C_{3-6}

циклоалкил и C₁₋₃ алкокси) или C₃₋₆ циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C₁₋₃ алкил и C₁₋₃ алкокси), при условии, что R^{1A} и R^{2A} являются разными,

R³, R⁴, R⁵ и R⁶ являются одинаковыми или разными и представляют собой водород, галоген, циано, нитро, C₁₋₆ алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C₃₋₆ циклоалкил и C₁₋₃ алкокси), C₃₋₆ циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C₁₋₃ алкил и C₁₋₃ алкокси) или C₁₋₆ алкокси (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C₃₋₆ циклоалкил и C₁₋₃ алкокси),

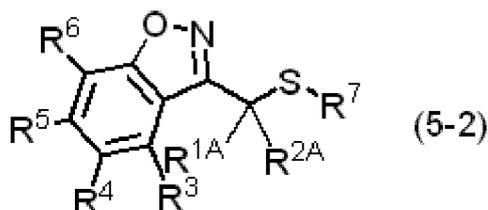
который включает стадии от 1 до 3, указанные далее,
(стадия 1) взаимодействие соединения формулы (3-2):



или его соли, где R^{1A}, R^{2A}, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ определены выше, и соединения формулы (4a) или (4b):

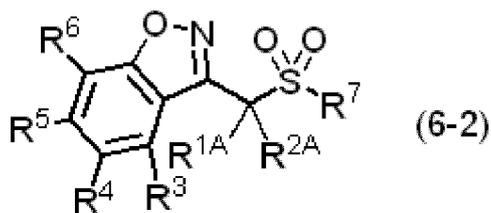


или его соли, где R⁷ представляет собой удаляемую группу, выбранную из следующих: 2-(метоксикарбонил)этил, мезитиленкарбонил оксиметил, 2-бензотиазолил (в котором бензольное кольцо может быть замещено 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, C₁₋₆ алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C₃₋₆ циклоалкил и C₁₋₃ алкокси), C₁₋₆ алкокси (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C₃₋₆ циклоалкил и C₁₋₃ алкокси), гидрокси, циано, нитро, amino (который может быть замещен 1-2 C₁₋₃ алкилами), карбоновая кислота, карбамоил (аминогруппа которого может быть замещена 1-2 C₁₋₃ алкилами) и C₁₋₆ алкоксикарбонил), 2-пиридил, 2-пиримидил или 2-(триметилсилил)этил, которое в реакции может высвободить соль сульфоновой кислоты, с получением соединения формулы (5-2):



или его соли, где R^{1A}, R^{2A}, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ определены выше,
(стадия 2) окисление соединения формулы (5-2) или его соли с получением

соединения формулы (6-2):



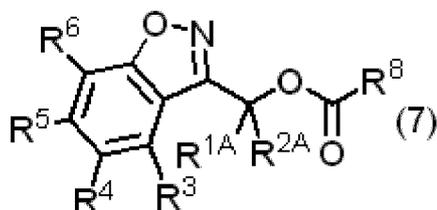
или его соли, где R^{1A} , R^{2A} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 определены выше, и (стадия 3) удаление R^7 из соединения формулы (6-2) или его соли и сульфонирование с получением соединения формулы (2-2) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0067]

(Пункт 46)

Способ по пункту 45, который дополнительно включает следующую стадию;

(стадия 4a) гидролиз соединения формулы (7):



или его соли, где R^{1A} , R^{2A} , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 определены в пункте 45 и R^8 представляет собой C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксильную, C_{3-6} циклоалкильную и C_{1-3} алкоксильную), C_{1-6} алкоксильную или C_{1-6} алкилкарбонилметоксильную,

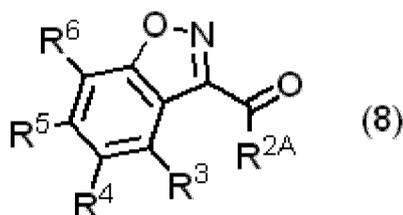
с кислотой или основанием с получением соединения формулы (3-2).

[0068]

(Пункт 47)

Способ по пункту 45, где R^{1A} представляет собой водород, который дополнительно включает следующую стадию;

(стадия 4b) восстановление соединения формулы (8):



или его соли, где R^{2A} , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 определены в пункте 45 восстанавливающим агентом с получением соединения формулы (3-2).

[0069]

(Пункт 48)

Способ по любому из пунктов 45-47, где R^7 представляет собой 2-бензотиазолил.

[0070]

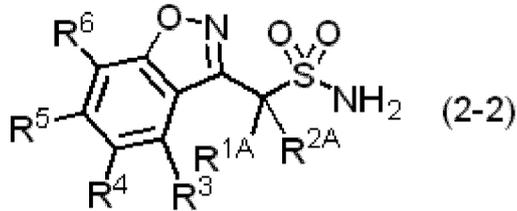
(Пункт 49)

Способ по любому из пунктов 45-48, где R^{1A} представляет собой водород и R^{2A} представляет собой метил.

[0071]

(Пункт 50)

Способ получения соединения формулы (2-2):



или его фармацевтически приемлемой соли, где

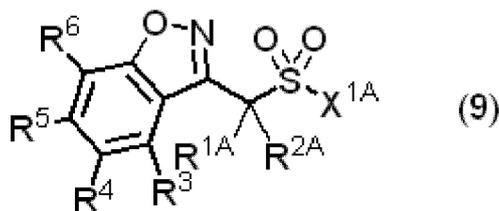
R^{1A} представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксильную, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси) или C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксильную, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси),

R^{2A} представляет собой галоген, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксильную, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси) или C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксильную, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси), при условии, что R^{1A} и R^{2A} являются разными,

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными и представляют собой водород, галоген, циано, нитро, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксильную, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси), C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксильную, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси) или C_{1-6} алкокси (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксильную, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси),

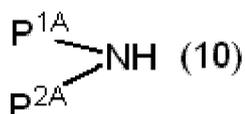
который включает стадии 1-2, описанные далее,

(стадия 1) взаимодействие соединения формулы (9):



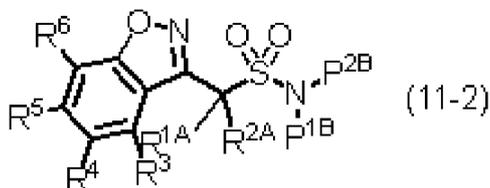
или его соли, где R^{1A} , R^{2A} , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 определены выше, и X^{1A} представляет собой галоген, и

соединения формулы (10-2):



или его соли, где P^{1B} и P^{2B} являются одинаковыми или разными и представляют собой водород или азотзащитную группу,

с получением соединения формулы (11-2):



или его соли, где R^{1A} , R^{2A} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , P^{1B} и P^{2B} определены выше,

(стадия 2) удаление защитных групп у соединения формулы (11-2) или его соли с получением соединения формулы (2-2) или его фармацевтически приемлемой соли, при условии, что, когда P^{1B} и P^{2B} оба представляют собой водород, стадия не нужна.

[0072]

(Пункт 51)

Способ по пункту 50, где R^{1A} представляет собой водород и R^{2A} представляет собой метил.

[0073]

[Пункт 52]

(1R)-1-(1,2-Бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в виде кристаллической формы I, которая характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции, имеющей ($2\theta^\circ$) $5,7^\circ \pm 0,2$ и $17,3^\circ \pm 0,2$.

[0074]

[Пункт 53]

(1R)-1-(1,2-Бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в виде кристаллической формы I, которая характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции, имеющей четыре или более пиков углов дифракции ($2\theta^\circ$), выбранных из $5,7^\circ \pm 0,2$, $14,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,2^\circ$, и $26,5^\circ \pm 0,2^\circ$.

[0075]

[Пункт 54]

(1R)-1-(1,2-Бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в виде кристаллической формы II, которая характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции, имеющей пики углов дифракции ($2\theta^\circ$) $8,7^\circ \pm 0,2^\circ$ и $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

[0076]

[Пункт 55]

(1R)-1-(1,2-Бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в виде кристаллической формы II, которая характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции, имеющей четыре или более пиков углов дифракции ($2\theta^\circ$), выбранных из $8,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$,

15,5°±0,2°, 17,6°±0,2°, 20,3°±0,2°, 21,6°±0,2°, 22,6°±0,2°, 26,2°±0,2°, 26,8°±0,2° и 35,2°±0,2°.

[0077]

[Пункт 56]

(1R)-1-(1,2-Бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в виде кристаллической формы III, которая характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции, имеющей пики углов дифракции ($2\theta^\circ$) 11,1°±0,2° и 20,3°±0,2°.

[0078]

[Пункт 57]

(1R)-1-(1,2-Бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в виде кристаллической формы III, которая характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции, имеющей четыре или более пиков углов дифракции ($2\theta^\circ$), выбранных из 11,1°±0,2°, 13,8°±0,2°, 17,0°±0,2°, 20,3°±0,2°, 21,4°±0,2°, 22,1°±0,2°, 22,4°±0,2°, 24,8°±0,2°, 26,3°±0,2° и 27,9°±0,2°.

[0079]

(Эффект изобретения)

Настоящее соединение обладает активностью, ингибирующей кальциевые каналы Т-типа, и поэтому оно может быть использовано в качестве лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения различных заболеваний нервной системы или психических заболеваний, например, эпилепсии, эссенциального тремора, болезни Паркинсона, мозжечковой атаксии, леводопа-индуцированной дискинезии при болезни Паркинсона, лекарственной дискинезии, невропатической боли (включая гипералгезию и аллодинию), ноцицептивной боли, мигрени, шизофрении, аутизма, биполярного расстройства, депрессивного расстройства, тревоги, нарушения сна, нарушения сна при депрессивном расстройстве, сердечной аритмии, гипертензии, раке, диабете, бесплодии, сексуальной дисфункции и т.д. Кроме того, настоящее соединение обладает усиливающим эффектом индуцированной леводопой гиперактивности, который отличается от активности, обусловленной ингибирующим действием моноаминоксидазы В (далее называемой «МАОВ»). И предпочтительное соединение по настоящему изобретению имеет меньший риск нефролитиаза, поскольку ослабляется действие, ингибирующее карбоангидразу. Таким образом, для высокобезопасного лечения болезни Паркинсона настоящее соединение можно использовать в качестве комбинированного лекарственного средства с препаратом леводопы. Кроме того, настоящее соединение ингибировало возникновение дискинезии в модели дискинезии, индуцированной леводопой, таким образом, настоящее соединение применимо в качестве лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения болезни Паркинсона, что отличается высокой безопасностью в отличие от существующих препаратов для комбинации с леводопой. Кроме того, настоящее соединение продемонстрировало эффективность в отношении модели тремора болезни Паркинсона и модели эссенциального тремора, таким образом, настоящее соединение может быть использовано в качестве лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения тремора при болезни Паркинсон, эссенциального тремора, а также паркинсонизма, развившегося при заболеваниях нервной системы или

психических заболеваний. Кроме того, настоящее соединение проявляет антиаллодинический эффект на модели боли, вызванной оксалиплатином, таким образом, настоящее соединение также может быть использовано в качестве лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения невропатической боли (в частности, боли и аллодинии при периферической невропатии, вызванной химиотерапией).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0080]

На фиг. 1-1 показана рентгеновская кристаллическая структура соединения по примеру 13, которое было получено в примере 15. Фиг. 1-1 представляет собой изображение, если на бензизоксазольное кольцо смотреть спереди.

На фиг. 1-2 показана рентгеновская кристаллическая структура соединения по примеру 13, которое было получено в примере 15. Фиг. 1-2 представляет собой изображение, если на бензизоксазольное кольцо смотреть сбоку.

На фиг. 2 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма соединения по примеру 13 (форма I), которое было получено в примере 23. На оси x указано значение 2θ , а на оси y указана интенсивность.

На фиг. 3 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма соединения по примеру 13 (форма II), которое было получено в примере 23. На оси x указано значение 2θ , а на оси y указана интенсивность.

На фиг. 4 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма соединения по примеру 13 (форма III), которое было получено в примере 23. На оси x указано значение 2θ , а на оси y указана интенсивность.

На фиг. 5 показаны данные дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) соединения по примеру 13 (форма I), которое было получено в примере 24. На оси x указана температура ($^{\circ}\text{C}$), а на оси y указано значение теплового потока (ватт/г).

На фиг. 6 показаны данные дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) соединения по примеру 13 (форма II), которое было получено в примере 24. На оси x указана температура ($^{\circ}\text{C}$), а на оси y указано значение теплового потока (ватт/г).

На фиг. 7 показаны данные дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) соединения по примеру 13 (форма III), которое было получено в примере 24. На оси x указана температура ($^{\circ}\text{C}$), а на оси y указано значение теплового потока (ватт/г).

На фиг. 8 показаны данные термогравиметрического анализа (TGA) соединения по примеру 13 (форма I), которое было получено в примере 25. На оси x указана температура ($^{\circ}\text{C}$), а на оси y указана величина изменения массы (%).

На фиг. 9 показаны данные термогравиметрического анализа (TGA) соединения по примеру 13 (форма II), которое было получено в примере 25. На оси x указана температура ($^{\circ}\text{C}$), а на оси y указана величина изменения массы (%).

На фиг. 10 показаны данные термогравиметрического анализа (TGA) соединения по примеру 13 (форма III), которое было получено в примере 25. На оси x указана температура ($^{\circ}\text{C}$), а на оси y указана величина изменения массы (%).

На фиг. 11 показаны данные анализа динамической адсорбции паров (DVS) соединения по примеру 13 (форма I), которое было получено в примере 26. На оси x указана относительная влажность (%), а на оси y указана величина изменения массы (%).

На фиг. 12 показаны данные анализа динамической адсорбции паров (DVS) соединения по примеру 13 (форма II), которое было получено в примере 26. На оси x указана относительная влажность (%), а на оси y указана величина изменения массы (%).

На фиг. 13 показаны данные анализа динамической адсорбции паров (DVS) соединения по примеру 13 (форма III), которое было получено в примере 26. На оси x указана относительная влажность (%), а на оси y указана величина изменения массы (%).

На фиг. 14 показаны результаты теста 2 соединений по примерам 1-5, которые показывают усиливающий эффект гиперактивности, индуцированной леводопой, у мышей с моделью болезни Паркинсона, индуцированной резерпином. Белые столбцы указывают общее движение в группе однократного введения леводопы как 100%, а цветные столбцы указывают общее движение в группах комбинированного введения леводопы и каждой дозы (мг/кг) соединения по примеру/разагилина, которые представляют собой каждое соотношение (%) на общее движение в группе однократного введения леводопы.

На фиг. 15 показаны результаты теста 3 соединений по примерам 1, 2, 3, 5, 8, 13, и 14, которые показывают эффект увеличения продолжительности индуцированного леводопой вращательного поведения в модели одностороннего поражения nigrostriарного дофаминового нейрона, индуцированного 6-гидроксидофамин (6-OHDA). На оси ординат указано количество оборотов в поздней фазе (между 100 и 120 минутами от начала наблюдения за поведением при вращении). Белые столбцы (Veh) показывают результаты группы однократного введения леводопы, а цветные столбцы указывают результаты групп комбинированного введения леводопы и каждого соединения по примеру, сафинамида или разагилина, с указанием их дозы (мг/кг).

На фиг. 16 показаны результаты теста 4 соединений по примерам 1 и 13, которые показывают антитреморный эффект в модели такрин-индуцированного тремора Паркинсона. На оси ординат отложено количество дрожательных движений челюсти за 10 минут, при этом счет начинали через 10 минут после введения такрина. Белые столбцы (носитель) указывают результаты группы однократного введения такрина, а цветные столбцы указывают результаты групп комбинированного введения такрина и каждого соединения по примеру с указанием их дозы (мг/кг).

На фиг. 17 показаны результаты теста 5 соединений по примерам 1 и 13, которые показывают эффект ингибирования дискинезии, вызванной леводопой. На оси ординат отложен общий балл дискинезоподобного симптома, который подсчитывался каждые 20 минут от 20 до 180 минут после введения леводопы. Белые столбцы (МС) показывают результаты группы повторного введения леводопы-носителя, а цветные столбцы указывают результаты групп комбинированного введения леводопы и каждого соединения по примеру или разагилина с указанием их дозы (мг/кг).

На фиг. 18 показаны результаты теста 7 соединений по примерам 1, 13, и 14,

которые показывают антитреморный эффект в модели эссенциального тремора, индуцированного гармалином. На оси ординат отложена интенсивность тремора, вызванного гармалином. Белые столбцы (носитель) показывают результаты группы однократного введения гармалина, заштрихованные столбцы (пропранолол) указывают группы комбинированного введения гармалина и β -пропранолола (10 мг/кг), а цветные столбцы указывают группы комбинированного введения гармалина и каждого соединения по примеру с указанием их дозы (мг/кг).

На фиг. 19 показаны результаты теста 8 соединения по примеру 13, которые демонстрируют эффект против холодовой аллодинии в модели периферической невропатии, вызванной химиотерапией. На оси ординат отложен общий балл в ацетоновом тесте. Белые столбцы показывают результаты для группы повторного введения оксалиплатина+носителя до и после лечения повторным введением оксалиплатина, а цветные столбцы указывают результаты для группы повторного введения оксалиплатина+соединения по примеру или дулоксетина.

На фиг. 20 показаны результаты теста 10 соединения по примеру 13, которые показывают антитреморный эффект в модели одностороннего поражения нигростриарного дофаминового нейрона, индуцированного 6-OHDA. На оси ординат отложено количество дрожательных движений челюсти, подсчитанных за 10 минут. Белый столбец (носитель) указывает результат для группы введения носителя, а цветной столбец указывает результат для группы введения соединения по примеру с указанием их дозы (мг/кг).

На фиг. 21 показаны результаты теста 11 соединения по примеру 13, которые показывают эффект ингибирования возбуждения нейронов в срезе мозга мыши. На оси ординат отложен процент, основанный на соотношении частот возбуждения спайков в нейроне после/до добавления соединения по примеру, которое было измерено с помощью измерения пэтч-клэмп. А и В показывают результаты нейрона субталамического ядра и клетки Пуркинье мозжечка соответственно. Дозу соединения обозначают как его концентрацию в регистрационном растворе (мкмоль/л), при котором происходит перфузия среза головного мозга.

На фиг. 22 показаны результаты теста 12 соединения по примеру 13, который показывает анксиолитическое действие. Ось ординат в А обозначает отношение количества входов в открытый рукав к количеству входов во все рукава, а ось ординат в В обозначает отношение времени, проведенного в открытом рукаве, к общему времени исследования. Белые столбцы (наполнитель) показывают результаты группы введения носителя, затемненные столбцы (DZP_3) указывают результаты группы введения диазепама (3 мг/кг), который используется в качестве положительного контрольного вещества анксиолитического препарата, и цветной столбец указывает на результаты группы введения соединения по примеру 13 с указанием его дозы внизу каждого столбца.

На фиг. 23 показаны результаты теста 13 соединения по примеру 13, которые показывают влияние на (А) латентность медленного сна, (В) латентность быстрого сна,

(С) продолжительность бодрствования, (D) продолжительность медленного сна и (E) продолжительность быстрого сна. На оси ординат отложено общее время в минутах до 6 часов после введения. Белые столбцы указывают результаты группы введения носителя, а серые столбцы указывают результаты группы введения соединения по примеру 13 с указанием его дозы (мг/кг).

ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0081]

Далее термины, используемые в настоящем документе, поясняются следующим образом.

[0082]

Если не указано иное, определение каждой замещающей группы также распространяется на случай, когда замещающая группа частично включена в другую замещающую группу, или случай, когда замещающая группа является заместителем, присоединенным к другой замещающей группе.

[0083]

Термин «атом галогена» включает, например, фтор, хлор, бром и йод. Предпочтительно, он обозначает фтор или хлор, и, более предпочтительно, фтор.

[0084]

Термин «C₁₋₆ алкил» означает насыщенную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, и «C₆ алкил» означает алкил, содержащий 6 атомов углерода. То же самое относится и к случаю других углеродных чисел. C₁₋₆ алкил включает, предпочтительно, «C₁₋₄ алкил», более предпочтительно, «C₁₋₃ алкил». «C₁₋₃ алкил» включает, например, метил, этил, пропил, 1-метилэтил и тому подобное. «C₁₋₄ алкил» включает, например, бутил, 1,1-диметилэтил, 1-метилпропил, 2-метилпропил и тому подобное, помимо примеров, перечисленных для указанного «C₁₋₃ алкила». «C₁₋₆ алкил» включает, например, пентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 1,1-диметилпропил, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, гексил и тому подобное, помимо примеров, перечисленных для указанного «C₁₋₄ алкила».

[0085]

Термин «C₃₋₆ циклоалкил» означает циклический алкил, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, который может иметь частично мостиковую структуру. «C₃₋₆ циклоалкил» включает, предпочтительно, «C₃₋₅ циклоалкил». «C₃₋₅ циклоалкил» включает, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил и тому подобное. «C₃₋₆ циклоалкил» включает, например, циклогексил и тому подобное, помимо примеров, перечисленных для указанного «C₃₋₅ циклоалкила».

[0086]

Термин «C₁₋₆ алкокси» означает окси группу, замещенную вышеуказанным «C₁₋₆ алкилом». «C₁₋₆ алкокси» включает, предпочтительно, «C₁₋₄ алкокси», более предпочтительно, «C₁₋₃ алкокси». «C₁₋₃ алкокси» включает, например, метокси, этокси,

пропокси, 1-метилэтокси и тому подобное. «C₁₋₄ алкокси» включает, например, бутокси, 1,1-диметилэтокси, 1-метилпропокси, 2-метилпропокси и тому подобное, помимо примеров, перечисленных для указанного «C₁₋₃ алкила». «C₁₋₆ алкокси» включает, например, пентилокси, 3-метилбутокси, 2-метилбутокси, 2,2-диметилпропокси, 1-этилпропокси, 1,1-диметилпропокси, 4-метилпентилокси, 3-метилпентилокси, 2-метилпентилокси, 1-метилпентилокси, гексилокси и тому подобное, помимо примеров, перечисленных для указанного «C₁₋₄ алкила».

[0087]

Термин «C₁₋₆ алкоксикарбонил» означает карбонильную группу, замещенную вышеуказанным «C₁₋₆ алкокси». «C₁₋₆ алкоксикарбонильная группа» включает, предпочтительно, «C₁₋₄ алкоксикарбонил», более предпочтительно, «C₁₋₃ алкоксикарбонил». «C₁₋₃ алкоксикарбонил» включает, например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, 1-метилэтоксикарбонил и тому подобное. «C₁₋₄ алкоксикарбонил» включает, например, бутоксикарбонил, 1,1-диметилэтоксикарбонил, 1-метилпропоксикарбонил и 2-метилпропоксикарбонил, помимо примеров, перечисленных для указанного «C₁₋₃ алкоксикарбонила». «C₁₋₆ алкоксикарбонил» включает, например, пентилоксикарбонил, 3-метилбутоксикарбонил, 2-метилбутоксикарбонил, 2,2-диметилпропоксикарбонил, 1-этилпропоксикарбонил, 1,1-диметилпропоксикарбонил, 4-метилпентилоксикарбонил, 3-метилпентилоксикарбонил, 2-метилпентилоксикарбонил, 1-метилпентилоксикарбонил, гексилоксикарбонил и тому подобное, помимо примеров, перечисленных для указанного «C₁₋₄ алкоксикарбонила».

[0088]

Термин «C₁₋₆ алкилкарбонилоксиметокси» означает карбонилоксиметокси группу, замещенную вышеуказанным «C₁₋₆ алкилом». «C₁₋₆ алкилкарбонилоксиметокси группа» включает, предпочтительно, «C₁₋₄ алкилкарбонилоксиметокси», более предпочтительно, «C₁₋₃ алкилкарбонилоксиметокси». «C₁₋₃ алкилкарбонилоксиметокси» включает, например, метилкарбонилоксиметокси, этилкарбонилоксиметокси, пропилкарбонилоксиметокси, 1-метилэтилкарбонилоксиметокси и тому подобное. «C₁₋₄ алкилкарбонилоксиметокси» включает, например, бутоксикарбонилоксиметокси, 1,1-диметилэтилкарбонилоксиметокси, 1-метилпропилкарбонилоксиметокси и 2-метилпропилкарбонилоксиметокси, помимо примеров, перечисленных для указанного «C₁₋₃ алкилкарбонилоксиметокси». «C₁₋₆ алкилкарбонилоксиметокси» включает, например, пентилкарбонилоксиметокси, 3-метилбутилкарбонилоксиметокси, 2-метилбутилкарбонилоксиметокси, 2,2-диметилпропилкарбонилокси-метокси, 1-этилпропилкарбонилоксиметокси, 1,1-диметил-пропилкарбонилоксиметокси, 4-метилпентилкарбонилоксиметокси, 3-метилпентилкарбонилоксиметокси, 2-метилпентилкарбонилокси-метокси, 1-метилпентилкарбонилоксиметокси, гексилкарбонил-оксиметокси и тому подобное, помимо примеров, перечисленных для указанного «C₁₋₄ алкилкарбонилоксиметокси».

[0089]

Предпочтительные R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 показаны ниже, но технический объем настоящего изобретения не ограничивается объемом соединений, перечисленных ниже.

[0090]

В предпочтительном варианте R^1 и R^2 , R^1 представляет собой водород, фтор, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидрокси, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси) или C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидрокси, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси),

R^2 представляет собой фтор, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидрокси, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси) или C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидрокси, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси) или

R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидрокси, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси.

[0091]

В более предпочтительном варианте R^1 и R^2 , R^1 представляет собой водород, фтор или C_{1-6} алкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидрокси и C_{1-3} алкокси,

R^2 представляет собой фтор или C_{1-6} алкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидрокси и C_{1-3} алкокси, или

R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидрокси, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси.

[0092]

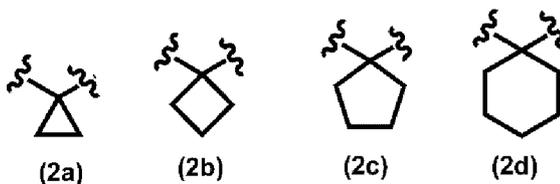
В еще более предпочтительном варианте R^1 и R^2 , R^1 представляет собой водород, или C_{1-6} алкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидрокси и C_{1-3} алкокси,

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидрокси и C_{1-3} алкокси, или

R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидрокси, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси.

[0093]

C_{3-6} циклоалкил, образованный объединением R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, включает, например, следующие (2a)-(2d), и, предпочтительно, (2a) или (2b), более предпочтительно, (2a).



[0094]

В предпочтительном варианте осуществления изобретения R^3 , R^4 , R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными и представляют собой водород, галоген (предпочтительно, фтор, хлор или бром), циано, нитро, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксиль, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси), C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксиль, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси) или C_{1-6} алкокси (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксиль, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси).

[0095]

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения R^3 , R^4 , R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными и представляют собой водород, галоген (предпочтительно, фтор или хлор) или C_{1-3} алкокси (который может быть замещен 1-3 атомами фтора).

[0096]

В предпочтительном варианте R^{1A} и R^{2A} , R^{1A} представляет собой водород, фтор, или C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксиль и C_{1-3} алкокси) и R^{2A} представляет собой фтор или C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксиль и C_{1-3} алкокси), при условии, что R^{1A} и R^{2A} являются разными.

[0097]

В более предпочтительном варианте R^{1A} и R^{2A} , R^{1A} представляет собой водород или C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксиль и C_{1-3} алкокси) и R^{2A} представляет собой C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксиль и C_{1-3} алкокси), при условии, что R^{1A} и R^{2A} являются разными.

[0098]

В еще более предпочтительном варианте R^{1A} и R^{2A} , R^{1A} представляет собой водород и R^{2A} представляет собой метил.

[0099]

В предпочтительном варианте осуществления изобретения R^7 представляет собой 2-(метоксикарбонил)этил, мезитиленкарбонил оксиметил, 2-бензотиазолил (бензольное кольцо которого может быть замещено 1-3 заместителями, независимо выбранными из

группы, включающей галоген, C₁₋₆ алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксиль, C₃₋₆ циклоалкил и C₁₋₃ алкокси) и C₁₋₆ алкокси (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксиль, C₃₋₆ циклоалкил и C₁₋₃ алкокси)), 2-пиридил, 2-пиримидинил или 2-(триметилсилил)этил.

[0100]

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения R⁷ представляет собой 2-бензотиазолил (бензольное кольцо которого может быть замещено 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, C₁₋₆ алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксиль, C₃₋₆ циклоалкил и C₁₋₃ алкокси), и C₁₋₆ алкокси (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксиль, C₃₋₆ циклоалкил и C₁₋₃ алкокси)), 2-пиримидинил или 2-(триметилсилил)этил.

[0101]

В еще более предпочтительном варианте осуществления изобретения R⁷ представляет собой 2-бензотиазолил.

[0102]

В предпочтительном варианте осуществления изобретения R⁸ представляет собой C₁₋₆ алкил и, более предпочтительно, метил.

[0103]

В предпочтительном варианте осуществления изобретения X^{1A} представляет собой галоген, более предпочтительно, хлор или бром, и, даже более предпочтительно, хлор.

[0104]

В предпочтительном варианте P^{1A} и P^{2A}, P^{1A} представляет собой 2-инданол-1-ил, 2-фенилэтан-1-ол-2-ил или 3-метилбутан-1-ол-2-ил, и P^{2A} представляет собой водород, 2,4-диметоксибензил или п-метоксибензил.

[0105]

В более предпочтительном варианте P^{1A} и P^{2A}, P^{1A} представляет собой 2-инданол-1-ил или 2-фенилэтан-1-ол-2-ил, и P^{2A} представляет собой водород.

[0106]

В еще более предпочтительном варианте P^{1A} и P^{2A}, P^{1A} представляет собой 2-инданол-1-ил, и P^{2A} представляет собой водород.

[0107]

В предпочтительном варианте осуществления изобретения P^{1B} и P^{2B} являются одинаковыми или разными и представляют собой водород, трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил (фенильная часть которого может быть замещена 1-5 C₁₋₆ алкокси) или бензил (фенильная часть которого может быть замещена 1-5 C₁₋₆ алкокси).

[0108]

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения P^{1B} и P^{2B}

являются одинаковыми или разными и представляют собой водород, 2,4-диметоксибензил или п-метоксибензил.

[0109]

В предпочтительном варианте осуществления изобретения гидролаза представляет собой липазу, эстеразу, амидазу или протеазу.

[0110]

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения гидролаза представляет собой липазу.

[0111]

В предпочтительном варианте осуществления изобретения редуктаза представляет собой карбонилредуктазу или алкогольдегидрогеназу и, более предпочтительно, карбонилредуктазу.

[0112]

В предпочтительном варианте осуществления изобретения кофермент представляет собой NADH или NADPH, и, более предпочтительно, NADPH.

[0113]

В предпочтительном варианте кислоты или основания, используемых при гидролизе, кислота представляет собой соляную кислоту, серную кислоту или трифторуксусную кислоту, а основание представляет собой гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид лития.

[0114]

В предпочтительном варианте осуществления изобретения восстанавливающим агентом является боргидрид натрия, боргидрид лития или алюмогидрид лития.

[0115]

В предпочтительном варианте осуществления изобретения азотзащитная группа представляет собой трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил, фенильная часть которого может быть необязательно замещена 1-5 C₁₋₆ алкокси, или бензил, фенильная часть которого может быть необязательно замещена 1-5 C₁₋₆ алкокси, и, более предпочтительно, 2,4-диметоксибензил или п-метоксибензил.

[0116]

Предпочтительные соединения формулы (1) включают следующие соединения или их фармацевтически приемлемые соли.

[0117]

В одном варианте осуществления изобретения настоящее соединение формулы (1) включает следующие (A).

(A)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ представляет собой водород или галоген,

R² представляет собой галоген или C₁₋₆ алкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксид, C₃₋₆

циклоалкил и C₁₋₃ алкокси, и

R³, R⁴, R⁵ и R⁶ являются одинаковыми или разными и представляют собой водород, галоген, циано, нитро, C₁₋₆ алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксид, C₃₋₆ циклоалкил и C₁₋₃ алкокси), C₃₋₆ циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксид, C₁₋₃ алкил и C₁₋₃ алкокси) или C₁₋₆ алкокси (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксид, C₃₋₆ циклоалкил и C₁₋₃ алкокси).

[0118]

Вариант настоящего соединения формулы (1) включает следующие (B):

(B)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ и R² представляют собой C₁₋₆ алкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксид, C₃₋₆ циклоалкил и C₁₋₃ алкокси, и

R³, R⁴, R⁵ и R⁶ являются одинаковыми или разными и представляют собой водород, галоген, циано, нитро, C₁₋₆ алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксид, C₃₋₆ циклоалкил и C₁₋₃ алкокси), C₃₋₆ циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксид, C₁₋₃ алкил и C₁₋₃ алкокси) или C₁₋₆ алкокси (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксид, C₃₋₆ циклоалкил и C₁₋₃ алкокси).

[0119]

Вариант настоящего соединения формулы (1) включает следующие (C):

(C)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆ циклоалкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксид, C₁₋₃ алкил и C₁₋₃ алкокси, и

R³, R⁴, R⁵ и R⁶ являются одинаковыми или разными и представляют собой водород, галоген, циано, нитро, C₁₋₆ алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксид, C₃₋₆ циклоалкил и C₁₋₃ алкокси), C₃₋₆ циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксид, C₁₋₃ алкил и C₁₋₃ алкокси) или C₁₋₆ алкокси (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксид, C₃₋₆ циклоалкил и C₁₋₃ алкокси).

[0120]

Вариант настоящего соединения формулы (1) включает следующие (D):

(D)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород, фтор или C_{1-6} алкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксильную группу и C_{1-3} алкокси,

R^2 представляет собой фтор или C_{1-6} алкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксильную группу и C_{1-3} алкокси, или

R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксильную группу, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси, и

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными и представляют собой водород, галоген (предпочтительно, фтор или хлор) или C_{1-3} алкокси (который может быть замещен 1-3 атомами фтора).

[0121]

Вариант настоящего соединения формулы (1) включает следующие (E):

(E)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксильную группу и C_{1-3} алкокси,

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксильную группу и C_{1-3} алкокси, или

R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидроксильную группу, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси, и

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными и представляют собой водород, галоген (предпочтительно, фтор или хлор) или C_{1-6} алкокси (который может быть замещен 1-3 атомами фтора).

[0122]

Вариант настоящего соединения формулы (1) включает следующие соединения:

1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 1),

2-(1,2-бензоксазол-3-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 2),

1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-1-фторметан-сульфонамид (пример 3),

1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-1,1-дифторметан-сульфонамид (пример 4),

1-(1,2-бензоксазол-3-ил)циклопропан-1-сульфонамид (пример 5),

1-(1,2-бензоксазол-3-ил)пропан-1-сульфонамид (пример 6),

1-(1,2-бензоксазол-3-ил)бутан-1-сульфонамид (пример 7),

1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-1-фторэтан-1-сульфонамид (пример 8),

1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-2-метилпропан-1-сульфонамид (пример 9),

1-(5-метокси-1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 10),

1-(5-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 11),

1-(5-хлор-1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 12),
(1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 13), и
(1S)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 14).

[0123]

Вариант настоящего соединения формулы (1) включает следующие соединения:

1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 1),
2-(1,2-бензоксазол-3-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 2),
1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-1-фторметан-сульфонамид (пример 3),
1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-1,1-дифторметан-сульфонамид (пример 4),
1-(1,2-бензоксазол-3-ил)циклопропан-1-сульфонамид (пример 5),
1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-1-фторэтан-1-сульфонамид (пример 8),
(1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 13), и
(1S)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 14).

[0124]

Вариант настоящего соединения формулы (1) включает следующие соединения:

1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 1),
2-(1,2-бензоксазол-3-ил)пропан-2-сульфонамид (пример 2),
1-(1,2-бензоксазол-3-ил)циклопропан-1-сульфонамид (пример 5),
(1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 13), и
(1S)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 14).

[0125]

Вариант настоящего соединения формулы (1) включает следующие соединения:

1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 1),
(1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 13), и
(1S)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (пример 14).

[0126]

Соединение формулы (I) имеет некоторый полиморфизм. В целом известно, что кристаллическое вещество можно анализировать традиционными методами, такими как анализ с использованием рентгеновской порошковой дифрактометрии (далее «XRPD»), дифференциальная сканирующая калориметрия (далее «DSC»), термогравиметрический анализ (далее «TGA»), динамическая адсорбция паров (далее «DVS»), инфракрасная спектроскопия диффузного отражения с преобразованием Фурье (DRIFT), спектроскопия отражения в ближней инфракрасной области спектра (NIR), а также жидкофазная и /или твердофазная спектроскопия ядерного магнитного резонанса. И содержание воды в кристаллическом веществе можно измерить титрованием по Карлу Фишеру.

[0127]

Например, соединение по примеру 13 обладает полиморфизмом, и здесь идентифицированы три кристаллические формы (форма I, форма II и форма III), но кристаллические формы по настоящему изобретению не должны ограничиваться этим.

[0128]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в виде кристаллической формы I.

[0129]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в кристаллической форме, характеризующейся порошковой дифрактограммой, имеющей по крайней мере один характеристический пик $5,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ при $2\theta^{\circ}$ (форма I).

[0130]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в кристаллической форме, характеризующейся порошковой дифрактограммой, имеющей по крайней мере один характеристический пик $17,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ при $2\theta^{\circ}$ (форма I).

[0131]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в кристаллической форме, характеризующейся порошковой дифрактограммой, имеющей по крайней мере два характеристических пика $5,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ и $17,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ при $2\theta^{\circ}$ (форма I).

[0132]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в виде кристаллической формы I, которая характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции, имеющей характеристические пики $5,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $22,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ и $26,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ при $2\theta^{\circ}$. Кристалл можно идентифицировать по 4 или 5 пикам среди этих 10 пиков.

[0133]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в кристаллической форме, порошковая рентгенограмма которой практически идентична порошковой рентгенограмме, показанной на фиг. 2 (форма I).

[0134]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в кристаллической форме, которая имеет эндотермический пик, связанный с плавлением в дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), в которой экстраполированная температура начала (T_m) составляет $144,0^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ (форма I).

[0135]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в кристаллической форме, термограмма DSC которой по существу идентична термограмме DSC, показанной на фиг. 5 (форма I).

[0136]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в кристаллической форме, график TGA которой по существу идентичен графику TGA, показанному на фиг. 8 (форма I).

[0137]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в кристаллической форме, график DVS которой по существу идентичен графику DVS, показанному на фиг. 11 (форма I).

[0138]

Кристаллическое соединение по примеру 13 формы I может быть получено концентрированием раствора соединения по примеру 13 в ацетонитриле или встряхиванием водной суспензии смеси форм I и II соединения по примеру 13 при температуре 25°C в течение 9-11 дней.

[0139]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в виде кристаллической формы II.

[0140]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в кристаллической форме, характеризующейся порошковой дифрактограммой, имеющей по крайней мере один характеристический пик $17,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ при $2\theta^{\circ}$ (форма II).

[0141]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в кристаллической форме, характеризующейся порошковой дифрактограммой, имеющей по крайней мере один характеристический пик $8,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ при $2\theta^{\circ}$ (форма II).

[0142]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в кристаллической форме, характеризующейся порошковой дифрактограммой, имеющей по крайней мере два характеристических пика $8,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ и $17,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ при $2\theta^{\circ}$ (форма II).

[0143]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в виде кристаллической формы II, которая характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции, имеющей характеристические пики $8,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $22,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $26,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $26,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, и $35,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ при 2θ . Кристалл можно идентифицировать по 4 или 5 пикам среди этих 10 пиков.

[0144]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в кристаллической форме, порошковая

рентгенограмма которой практически идентична порошковой рентгенограмме, показанной на фиг. 3 (форма II).

[0145]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в кристаллической форме, которая имеет эндотермический пик, связанный с плавлением в дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), в которой экстраполированная температура начала (T_m) составляет $143,8^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ (форма II).

[0146]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в кристаллической форме, термограмма DSC которой по существу идентична термограмме DSC, показанной на фиг. 6 (форма II).

[0147]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в кристаллической форме, график TGA которой по существу идентичен графику TGA, показанному на фиг. 9 (форма II).

[0148]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в кристаллической форме, график DVS которой по существу идентичен графику DVS, показанному на фиг. 12 (форма II).

[0149]

Кристаллическое соединение по примеру 13 формы II может быть получено нагреванием раствора соединения по примеру 13 в смеси (1:1) ацетонитрил/вода или смеси (1:1) ацетон/гептан при температуре около 80°C в течение около одного часа и выдерживания раствора при комнатной температуре в течение суток.

[0150]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в виде кристаллической формы III.

[0151]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в кристаллической форме, характеризующейся порошковой дифрактограммой, имеющей по крайней мере один характеристический пик $11,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ при $2\theta^{\circ}$ (форма III).

[0152]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в кристаллической форме, характеризующейся порошковой дифрактограммой, имеющей по крайней мере один характеристический пик $20,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ при $2\theta^{\circ}$ (форма III).

[0153]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-

бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в кристаллической форме, характеризующейся порошковой дифрактограммой, имеющей по крайней мере два характеристических пика $11,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ и $20,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ при $2\theta^{\circ}$ (форма III).

[0154]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в виде кристаллической формы III, которая характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции, имеющей характеристические пики $11,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $22,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $22,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $26,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ и $27,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ при $2\theta^{\circ}$. Кристалл можно идентифицировать по 4 или 5 пикам среди этих 10 пиков.

[0155]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в кристаллической форме, порошковая рентгенограмма которой практически идентична порошковой рентгенограмме, показанной на фиг. 4 (форма III).

[0156]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в кристаллической форме, которая имеет эндотермический пик, связанный с плавлением в дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), в которой экстраполированная температура начала (T_m) составляет $142,5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ (форма III).

[0157]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в кристаллической форме, термограмма DSC которой по существу идентична термограмме DSC, показанной на фиг. 7 (форма III).

[0158]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в кристаллической форме, график TGA которой по существу идентичен графику TGA, показанному на фиг. 10 (форма III).

[0159]

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в кристаллической форме, график DVS которой по существу идентичен графику DVS, показанному на фиг. 13 (форма III).

[0160]

Кристаллическое соединение по примеру 13 формы III может быть получено встряхиванием суспензии соединения по примеру 13 в органическом растворителе (например, этаноле, хлороформе, ацетонитриле, тетрагидрофуране, этилацетате, ацетоне и смеси (1:1) тетрагидрофуран/гептан) при температуре около 50°C в течение 9-11 дней. Или оно может быть получено встряхиванием суспензии соединения по примеру 13 в органическом растворителе (например, ацетонитриле, этилацетате, ацетоне, смеси (1:1)

ацетон/вода и смеси (1:1) тетрагидрофуран/гептан) при температуре около 25°C в течение 9-11 дней. Или оно может быть получено встряхиванием суспензии смеси форм I и II соединения по примеру 13 в органическом растворителе (например, этаноле, 2-пропаноле, хлорформе, ацетонитриле, тетрагидрофуране, этилацетат, ацетоне и смеси (1:1) тетрагидрофуран/гептан) при температуре около 50°C в течение 9-11 дней. Или оно может быть получено встряхиванием суспензии смеси форм I и II соединения по примеру 13 в органическом растворителе (например, 2-пропаноле, хлорформе, ацетонитриле, тетрагидрофуране, этилацетате, ацетоне, смеси (1:1) метанол/вода, смеси (1:1) 2-пропанол/вода, смеси (1:1) ацетон/вода и смеси (1:1) тетрагидрофуран/гептан) при температуре около 25°C в течение 9-11 дней. Или оно может быть получено путем нагревания раствора соединения по примеру 13 в трет-бутилметиловом эфире при температуре около 80°C в течение около одного часа и выдерживания раствора при комнатной температуре в течение суток. Соединение по примеру 13 формы III может быть получено с высокой воспроизводимостью путем встряхивания форм I-III в нескольких типах растворителей в течение 9-11 дней, что считается наиболее стабильной формой.

[0161]

Значения 2θ на порошковой рентгеновской дифрактограмме могут немного варьироваться в зависимости от измерительных приборов или подготовленных образцов, и, таким образом, значения, определенные здесь, не всегда абсолютно точны (см., Jenkins, R & Snyder, R.L. «Introduction to X-Ray Powder Diffraction» John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures). В общем, углы дифракции в спектре дифракции рентгеновских лучей на порошке имеют погрешность измерения, например, около $\pm 0,2^\circ$ для 2θ , и поэтому необходимо учитывать такую погрешность измерения. Кроме того, интенсивность также может варьироваться в зависимости от условий эксперимента или подготовки образца (предпочтительная ориентация). Значения 2θ и интенсивности, описанные здесь, показаны фактическими значениями, измеренными с эмиссией меди (Cu $K\alpha_1$, $\lambda=1,5406 \text{ \AA}$, $K\alpha_2$, $\lambda=1,5444 \text{ \AA}$).

[0162]

Кроме того, известно, что рентгенограммы порошковой дифракции могут иметь одну или несколько ошибок измерения в зависимости от условий измерения (например, используемого прибора или машины). Например, кристаллические частицы, размер которых превышает 30 микрон или соотношение сторон которых не является единичным, могут влиять на относительную интенсивность пиков. Кроме того, на положение отражения может влиять высота расположения образца на дифрактометре или калибровка нуля дифрактометра. Плоскостность поверхности образца также может незначительно влиять на дифракцию. Таким образом, если не указано иное, вышеупомянутые кристаллические формы по настоящему изобретению не следует ограничивать кристаллами на основе порошковых рентгеновских дифрактограмм на фиг. 2, 3 и 4. Кристаллы, основанные на картинах порошковой рентгеновской дифракции, показанных

на фигурах, а также кристаллы, которые имеют по существу такие же картины дифракции рентгеновских лучей на порошке, должны быть включены в настоящее изобретение.

[0163]

И экстраполированная температура начала (T_{im}), температура эндотермического пика (T_{pm}) и т. д. в дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) имеют приемлемую погрешность $\pm 5^\circ\text{C}$. В дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) экстраполированная начальная температура (T_{im}) означает, что температура, полученная из точки, где экстраполированная линия от восходящего хода кривой эндотермического пика пересекает экстраполированную линию базовой линии, и температура эндотермического пика (T_{pm}) означает максимальную температуру эндотермического пика.

[0164]

«Фармацевтически приемлемая соль» включает соли присоединения кислот и соли присоединения оснований. Например, кислотнo-аддитивная соль включает соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, сульфат, гидройодид, нитрат и фосфат; и соли органических кислот, такие как цитрат, оксалат, фталат, фумарат, малеат, сукцинат, малат, ацетат, формиат, пропионат, бензоат, трифторацетат, метансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и камфорсульфонат. Соль присоединения основания включает соли неорганического основания, такие как соли натрия, соли калия, соли кальция, соли магния, соли бария и соли алюминия; и соли органических оснований, такие как триметиламин, триэтиламин, пиридин, пиколин, 2,6-лутидин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин[трис(гидроксиэтил)метиламин], трет-бутиламин, циклогексиламин, дициклогексиламин и N, N'-добензилэтиламин. «Фармацевтически приемлемая соль» также включает аминокислотные соли основных или кислых аминокислот, таких как аргинин, лизин, орнитин, аспартат и глутамат.

[0165]

Подходящие соли исходных материалов и промежуточных соединений и приемлемые соли лекарственных веществ представляют собой обычные нетоксичные соли. Подходящая соль включает, например, соли присоединения кислоты, такие как соли органических кислот (включая ацетат, трифторацетат, малеат, фумарат, цитрат, тартрат, метансульфонат, бензолсульфонат, формиат и п-толуолсульфонат) и соли неорганических кислот (включая гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, сульфат, нитрат и фосфат); соли с аминокислотами (включая аргинин, аспартат и глутамат); соли щелочных металлов (включая соли натрия и соли калия); соли щелочноземельных металлов (включая соли кальция и соли магния); соли аммония; соли органических оснований (включая соли триметиламина, соли триэтиламина, соли пиридина, пиколинат, соли дициклогексиламина и соли N, N'-добензилэтилендиамин); и другие соли, которые необязательно может выбрать специалист в данной области.

[0166]

Если соединение по настоящему изобретению должно быть получено в виде его соли, когда настоящее соединение получают в виде соли, оно может быть очищено без дополнительной реакции, а когда оно получено в свободной форме, оно может быть растворено или суспендировано в подходящий органический растворитель, и к нему можно добавить кислоту или основание с образованием соли обычным способом.

[0167]

В настоящем изобретении соединение формулы (1) включает дейтерированные соединения, в которых один или несколько 1H в соединении формулы (1) заменены на 2H (D).

Настоящее изобретение охватывает соединения формулы (1) или их фармацевтически приемлемые соли. Соединение по настоящему изобретению может существовать в форме гидрата и/или сольвата с различными растворителями, включая этанолат, и эти гидраты и/или сольваты включены в соединение по настоящему изобретению. Кроме того, настоящее изобретение охватывает все таутомеры соединения (1), все возможные его стереоизомеры, его кристаллические формы в различных состояниях и их смеси.

[0168]

Настоящее соединение (1) включает оптические изомеры на основе оптически активного центра, атропоизомеры на основе аксиальной или планарной хиральности, вызванной ограничением внутримолекулярного вращения, и все другие изомеры, которые могут существовать в виде стереоизомеров, таутомеров и геометрических изомеров и рацематов, и их смеси.

[0169]

В частности, каждый оптический изомер и атропоизомер могут быть получены в виде рацемата или в виде оптически активного вещества, когда используется оптически активное исходное вещество или промежуточное соединение. Рацематы соответствующих исходных материалов, промежуточных или конечных продуктов также могут быть физически или химически разделены на оптические энантиомеры с помощью известного метода выделения, такого как метод с оптически активной колонкой и метод фракционной кристаллизации, на соответствующей стадии в вышеуказанных процессах получения, если необходимо. Эти способы разделения энантиомеров включают диастереомерный метод, в котором, например, рацемат взаимодействует с оптически активным разделяющим агентом для синтеза двух видов диастереомеров, которые разделяются фракционной кристаллизацией или аналогичным методом с различными физическими свойствами.

[0170]

Препаративный способ 1

Соединение формулы (I) [соединение следующей формулы (Ia)] может быть получено следующим препаративным способом.



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 имеют значения, указанные в пункте 1; представляет собой защитную группу для атома азота, которая может быть удалена в кислой среде, включая 2,4-диметоксибензил, *p*-метоксибензил, 2-инданол-1-ил, 2-фенилэтан-1-ол-2-ил, 3-метилбутан-1-ол-2-ил и тому подобное; и P^2 представляет собой водород или защитную группу для атома азота, которая может быть удалена в кислой среде, включая 2,4-диметоксибензил, *p*-метоксибензил, 2-инданол-1-ил, 2-фенилэтан-1-ол-2-ил, 3-метилбутан-1-ол-2-ил и тому подобное.

[0171]

Соединение (Ia) может быть получено путем удаления защитных групп у соединения (IIa).

[0172]

Удаления защиты у соединения (IIa) может быть осуществлено обычным способом. Например, реакцию можно осуществить путем взаимодействия соединения (IIa) с сильной органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота, метансульфокислота и трифторметансульфокислота, или с неорганической сильной кислотой, такой как соляная кислота, серная кислота и азотная кислота.

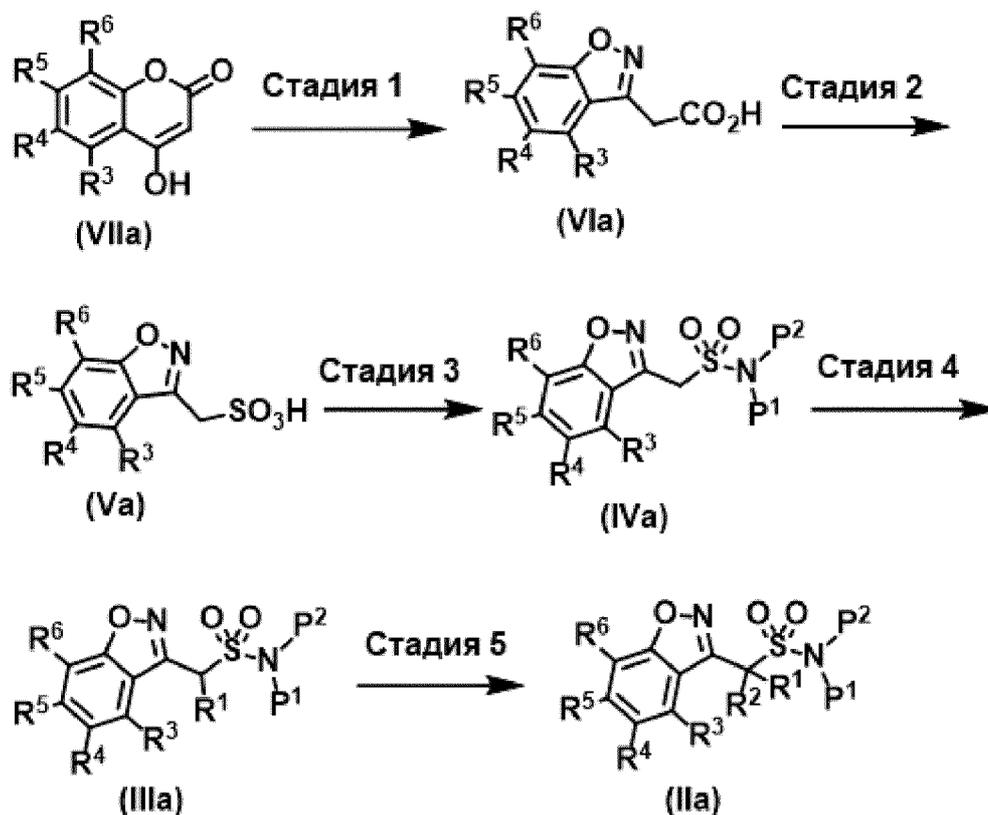
[0173]

Удаления защиты у соединения (IIa) проводят в растворителе или без растворителя. Растворитель следует выбирать в зависимости от исходного соединения и т.д., который включает, например, толуол, ТГФ, диоксан, ДМЭ, дихлорметан, хлороформ, этилацетат, ацетон, ацетонитрил, ДМФ и ДМСО. Растворитель может быть использован отдельно или в смеси. И в качестве защитной группы для соединения (IIa), вместо 2,4-диметоксибензильной группы можно использовать трет-бутоксикарбонильную группу, трет-бутильную группу, *p*-метоксибензильную группу и тому подобное, которые могут быть отщеплены в кислотных условиях. Температуру реакции следует выбирать в зависимости от исходного соединения и т.д., которая обычно может составлять от около -30°C до около 150°C, предпочтительно, от около -10°C до около 70°C. Время реакции обычно может составлять от 30 минут до 24 часов.

[0174]

Препаративный способ 2

Соединение (IIa), которое использовали в вышеописанном препаративном способе, может быть получено в соответствии со способом по следующей схеме.



где R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ имеют значения, указанные в пункте 1; и P¹ и P² имеют значения, указанные в рецептурном способе 1.

[0175]

(Стадия 1): Соединение (VIa) может быть получено путем взаимодействия соединения (VIIa) с гидросиламином.

[0176]

Реакция на стадии 1 может быть проведена обычным способом. Например, реакция может быть проведена путем взаимодействия соединения (VIIa) с гидросиламином в подходящем растворителе в присутствии или в отсутствие основания. Растворитель следует выбирать в зависимости от исходного соединения и т.д., который включает, например, простые эфиры, такие как Et₂O, ТГФ, диоксан и ДМЭ; спирты, такие как метанол, этанол и изопропиловый спирт; воду и толуол. Растворитель может быть использован отдельно или в смеси. И используемое здесь основание включает, например, гидроксид щелочного металла, такой как гидроксид натрия, гидроксид калия и гидроксид лития; алкоксид щелочного металла, такой как трет-бутоксид калия; карбонат щелочного металла, такой как карбонат натрия, карбонат калия и карбонат лития; и органическое основание, такое как триэтиламин, N, N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-лутидин, 2,4,6-коллидин и 4-диметиламинопиридин. Температуру реакции следует выбирать в зависимости от исходного соединения или используемого реагента и т.д., которая обычно может составлять от -100°C до 200°C, предпочтительно, от 0°C до 150°C. Время реакции обычно может составлять от 30 минут до 24 часов.

[0177]

(Стадия 2): Соединение (Va) может быть получено путем взаимодействия соединения (VIa) с хлорсульфоновой кислотой.

[0178]

Реакция на стадии 2 может быть проведена обычным способом. Например, реакция может быть проведена путем взаимодействия соединения (VIa) с хлорсульфоновой кислотой в растворителе. Растворитель следует выбирать в зависимости от исходного соединения и т.д., который включает, например, Et₂O, ТГФ, диоксан, ДМЭ и толуол. Растворитель может быть использован отдельно или в смеси. Температуру реакции следует выбирать в зависимости от исходного соединения или используемого реагента и т.д., которая обычно может составлять от -100°C до 200°C, предпочтительно, от 0°C до 150°C. Время реакции обычно может составлять от 30 минут до 24 часов.

[0179]

(Стадия 3): Соединение (IVa) может быть получено сульфаниламидированием соединения (Va).

[0180]

Реакция на стадии 3 может быть проведена обычным способом. Например, реакцию можно осуществить путем преобразования соединения (Va) в форму его сульфонилхлорида и последующего взаимодействия формы сульфонилхлорида с амином. Преобразование в форму сульфонилхлорида можно осуществить путем взаимодействия с оксихлоридом фосфора в растворителе или без растворителя. Растворитель следует выбирать в зависимости от исходного соединения и т.д., который включает, например, Et₂O, ТГФ, диоксан, ДМЭ и толуол. Растворитель может быть использован отдельно или в смеси. Температуру реакции следует выбирать в зависимости от исходного соединения или используемого реагента и т.д., которая обычно может составлять от -100°C до 200°C, предпочтительно, от 0°C до 150°C. Время реакции обычно может составлять от 30 минут до 24 часов.

[0181]

Преобразование сульфонилхлоридного соединения, которое является промежуточным продуктом стадии 3, в сульфонамидное соединение осуществляется путем взаимодействия сульфонилхлоридного соединения с NHR¹P², который представляет собой соединение амина, моно- или дизамещенное защитной группой, которую можно удалить в кислой среде в присутствии или в отсутствие основания в растворителе. Растворитель следует выбирать в зависимости от исходного соединения и т.д., который включает, например, Et₂O, ТГФ, диоксан, ДМЭ, ДМФ, ацетонитрил и толуол. Растворитель может быть использован отдельно или в смеси. И используемое здесь основание включает, например, гидроксид щелочного металла, такой как гидроксид натрия, гидроксид калия и гидроксид лития; алкоксид щелочного металла, такой как трет-бутоксид калия; карбонат щелочного металла, такой как карбонат натрия, карбонат калия и карбонат лития; и органическое основание, такое как триэтиламин, N, N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-лутидин, 2,4,6-коллидин, и 4-диметиламинопиридин.

Температуру реакции следует выбирать в зависимости от исходного соединения или используемого реагента и т.д., которая обычно может составлять от -100°C до 200°C , предпочтительно, от 0°C до 150°C . Время реакции обычно может составлять от 30 минут до 24 часов.

[0182]

(Стадия 4): Соединение (IIIa) может быть получено путем алкилирования или галогенирования соединения (IVa). Когда R^1 представляет собой водород, данная стадия пропускается.

[0183]

Алкилирование или галогенирование на стадии 4 может быть осуществлено обычным способом. Например, алкилирование может быть проведена путем взаимодействия соединения (IVa) с алкилгалогенидом R^1X в присутствии основания в подходящем растворителе, и галогенирование может быть проведено путем взаимодействия соединения (IVa) с галогенирующим реагентом в присутствии основания в подходящем растворителе. Растворитель следует выбирать в зависимости от исходного соединения и т.д., который включает, например, ТГФ, диоксан, ДМЭ, НМРА, и DMPU. Растворитель может быть использован отдельно или в смеси. Используемое в данном случае основание включает, например, алкиллитиевый реагент, такой как *n*-бутиллитий и втор-бутиллитий; и реагент щелочного металла, такой как гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гидрид натрия и трет-бутоксид калия. Используемый в данном случае галогенирующий реагент включает, например, *N*-фторбензолсульфонимид, (диэтиламино)трифторид серы и трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры. Температуру реакции следует выбирать в зависимости от исходного соединения или используемого реагента и т.д., которая обычно может составлять от -100°C до 50°C , предпочтительно, от -78°C до 25°C . Время реакции обычно может составлять от 30 минут до 24 часов.

[0184]

(Стадия 5): Соединение (IIIa) может быть получено путем алкилирования или галогенирования соединения (IIIa).

[0185]

Алкилирование или галогенирование на стадии 5 осуществляют обычным способом. Например, алкилирование может быть проведена путем взаимодействия соединения (IIIa) с алкилгалогенидом R^2X в присутствии основания в подходящем растворителе, и галогенирование может быть проведено путем взаимодействия соединения (IIIa) с галогенирующим реагентом в присутствии основания в подходящем растворителе. Растворитель следует выбирать в зависимости от исходного соединения и т.д., который включает, например, ТГФ, диоксан, ДМЭ, НМРА и DMPU. Растворитель может быть использован отдельно или в смеси. Используемое с алкилгалогенидом основание включает, например, алкиллитиевый реагент, такой как *n*-бутиллитий и втор-бутиллитий; и реагент щелочного металла, такой как гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гидрид натрия и трет-бутоксид калия. Используемый в

данном случае галогенирующий реагент включает, например, N-фторбензолсульфонимид, (диэтиламино)трифторид серы и трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры. Температуру реакции следует выбирать в зависимости от исходного соединения или используемого реагента и т.д., которая обычно может составлять от -100°C до 50°C , предпочтительно, от -78°C до 25°C . Время реакции обычно может составлять от 30 минут до 24 часов.

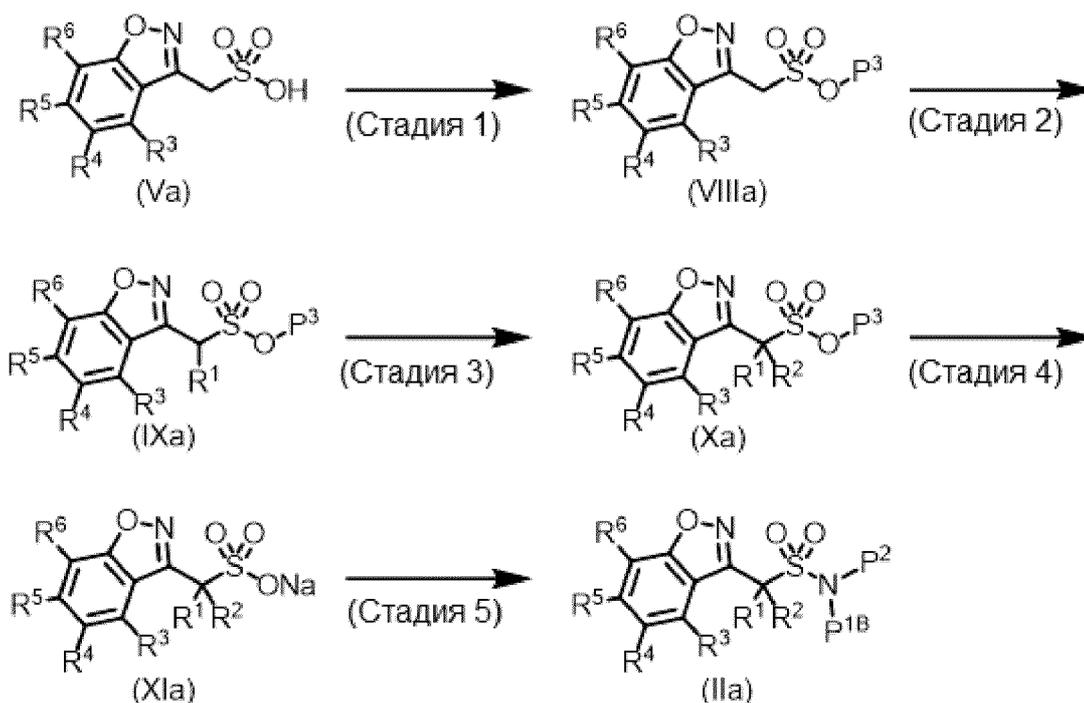
[0186]

Когда R^1 и R^2 являются разными, и по меньшей мере один из P^1 и P^2 является оптически активной формой в соединении (IIa), соединение (IIa) представляет собой диастереомерную смесь. Когда соединение (IIa) представляет собой смесь диастереомеров, его можно разделить обычным способом. Например, диастереомерное разделение можно проводить с помощью хроматографии, фракционной кристаллизации и т.д.

[0187]

Препаративный способ 3

Соединение (IIa), которое использовали в препаративном способе 1, также может быть получено в соответствии со способом по следующей схеме.



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и P^2 определены в препаративном способе 1; P^{1B} представляет собой водород или защитную группу для атома азота, которая может быть удалена в кислой среде, включая 2,4-диметоксибензил, п-метоксибензил, 2-инданол-1-ил, 2-фенилэтан-1-ол-2-ил, 3-метилбутан-1-ол-2-ил и тому подобное; и P^3 представляет собой защитную группу для атома кислорода, включая необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил и тому подобное.

[0188]

(Стадия 1): Соединение (VIIIa) может быть получено этерификацией соединения (Va).

[0189]

Реакция на стадии 1 может быть осуществлено обычным способом. Например, реакция может быть проведена путем взаимодействия соединения (Va) с алкилгалогенидом в присутствии соли серебра в подходящем растворителе. Растворитель следует выбирать в зависимости от исходного соединения и т.д., который включает, например, простые эфиры, такие как Et₂O, ТГФ, диоксан и ДМЭ; спирты, такие как метанол, этанол и изопропиловый спирт; вода; толуол; ацетонитрил; ДМФ; NMP и ДМСО. Растворитель может быть использован отдельно или в смеси. И используемая в данном случае соль серебра включает, например, оксид серебра, хлорид серебра и бромид серебра. Температуру реакции следует выбирать в зависимости от исходного соединения или используемого реагента и т.д., которая обычно может составлять от -100°C до 200°C, предпочтительно, от 0°C до 150°C. Время реакции обычно может составлять от 30 минут до 24 часов.

[0190]

(Стадия 2): Соединение (IXa) может быть получено путем алкилирования или галогенирования соединения (VIIIa). Когда R¹ представляет собой водород, данная стадия пропускается.

[0191]

Алкилирование или галогенирование на стадии 2 может быть проведено в соответствии со стадией 4 в препаративном способе 2.

[0192]

(Стадия 3): Соединение (Xa) может быть получено путем алкилирования или галогенирования соединения (IXa).

[0193]

Алкилирование или галогенирование на стадии 3 может быть проведено в соответствии со стадией 5 в препаративном способе 2.

[0194]

(Стадия 4): Соединение (XIa) может быть получено путем деэтерификации соединения (Xa).

[0195]

Реакция на стадии 4 может быть проведена обычным способом. Например, реакция может быть проведена путем взаимодействия соединения (Xa) с йодидом щелочного металла в подходящем растворителе. Растворитель следует выбирать в зависимости от исходного соединения и т.д., который включает, например, ТГФ, диоксан, ДМЭ, толуол, ацетонитрил, ДМФ и NMP. Растворитель может быть использован отдельно или в смеси. Йодид щелочного металла включает, например, йодид натрия и йодид калия. Температуру реакции следует выбирать в зависимости от исходного соединения или используемого реагента и т.д., которая обычно может составлять от -100°C до 200°C, предпочтительно, от 0°C до 150°C. Время реакции обычно может составлять от 30 минут до 24 часов.

[0196]

(Стадия 5): Соединение (IIa) может быть получено сульфаниламидированием соединения (XIa).

[0197]

Реакция на стадии 5 может быть проведена обычным способом. Например, реакция можно проводить путем превращения сульфоната в соединении (XIa) в его сульфонилхлорид с последующим взаимодействием с аминовым соединением. Превращение в сульфонилхлорид можно осуществить путем взаимодействия сульфонатного соединения с оксихлоридом фосфора в растворителе или без растворителя. Растворитель следует выбирать в зависимости от исходного соединения и т.д., который включает, например, Et₂O, ТГФ, диоксан, ДМЭ и толуол. Растворитель может быть использован отдельно или в смеси. Температуру реакции следует выбирать в зависимости от исходного соединения или используемого реагента и т.д., которая обычно может составлять от -100°C до 200°C, предпочтительно, от 0°C до 150°C. Время реакции обычно может составлять от 30 минут до 24 часов. Преобразование сульфонилхлоридного соединения, которое является промежуточным продуктом на стадии 5, в его сульфонамидное соединение может быть осуществлено в соответствии со стадией 3 в способе получения 2.

[0198]

Когда R¹ и R² оба представляют собой водород в соединении (IIa), последующая стадия снятия защиты не требуется.

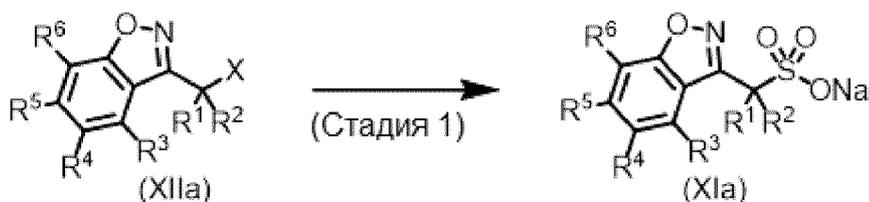
[0199]

Когда R¹ и R² являются разными, и по меньшей мере один из R^{1B} и R² представляет собой оптически активную форму в соединении (IIa), соединение (IIa) представляет собой диастереомерную смесь. Когда соединение (IIa) представляет собой смесь диастереомеров, его можно разделить в соответствии с методом, описанным на этапе 5 в препаративном способе 2.

[0200]

Препаративный способ 4

Соединение (XIa), которое использовали в препаративном способе 3, также может быть получено в соответствии со способом по следующей схеме.



где R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ имеют значения, указанные в пункте 1; и X представляет собой удаляемую группу, включая галоген, толуолсульфониокси, метансульфониокси, трифторметансульфониокси и тому подобное.

[0201]

(Стадия 1): Соединение (XIa) может быть получено путем проведения реакции

замещения соединения (XIIIa).

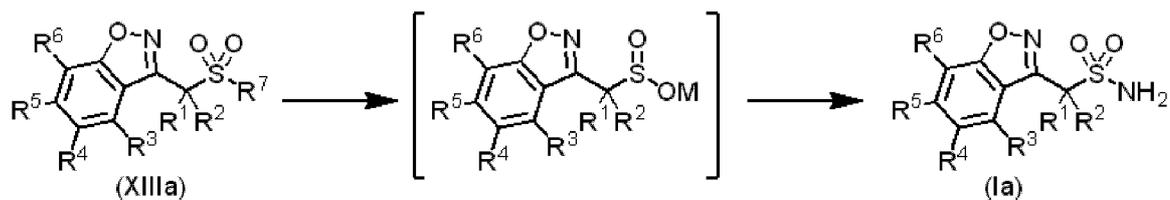
[0202]

Реакция замещения на стадии 1 может быть осуществлена обычным способом. Например, реакция может быть проведена путем взаимодействия соединения (XIIIa) с сульфитным соединением в подходящем растворителе. Растворитель следует выбирать в зависимости от исходного соединения и т.д., который включает, например, ТГФ, диоксан, ацетонитрил, ДМФ, ацетон, вода, этанол и метанол. Растворитель может быть использован отдельно или в смеси. Используемое в данном случае сульфитное соединение включает сульфит натрия, бисульфит натрия, сульфит аммония, сульфит метиламина, сульфит этиламина, сульфит диметиламина и сульфит триэтиламина. Температуру реакции следует выбирать в зависимости от исходного соединения или используемого реагента и т.д., которая обычно может составлять от -100°C до 150°C , предпочтительно, от 0°C до 100°C . Время реакции обычно может составлять от 30 минут до одной недели.

+ [0203]

Препаративный способ 5

Соединение (Ia), которое использовали в препаративном способе 1 также может быть получено в соответствии со способом по следующей схеме.



где $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ и R^6 определены в пункте 1; R^7 представляет собой уходящую группу, которую можно удалить в подходящих условиях для высвобождения соответствующей соли сульфоновой кислоты, включая 2-(метоксикарбонил)этил, мезитиленкарбонил оксиметил, 2-бензотиазолил (в котором бензольное кольцо может быть замещено 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси), C_{1-6} алкокси (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси), гидрокси, циано, нитро, amino (который может быть замещен 1-2 C_{1-3} алкилами), карбоновая кислота, карбамоил (аминогруппа которого может быть замещена 1-2 C_{1-3} алкилами) и C_{1-6} алкоксикарбонил), 2-пиридил, 2-пиримидил и 2-(триметилсилил)этил; и M представляет собой ион металла или ион четвертичного аммония.

[0204]

Соединение (Ia) может быть получено разложением соединения (XIIIa) и последующей реакцией с реагентом аминирования.

[0205]

Удаление уходящей группы в соединении (XIIIa) может быть осуществлено

обычным способом. Например, когда R^7 представляет собой 2-(метоксикарбонил)этильную группу, удаление можно осуществить путем взаимодействия с основанием в подходящем растворителе. Используемое в данном случае основание включает метоксид натрия и карбонат натрия. А когда R^7 представляет собой 2-пиридинильную группу, 2-пиримидинильную группу или 2-бензотиазолильную группу, удаление можно осуществить с помощью подходящего нуклеофильного агента в подходящем растворителе. Используемый в данном случае нуклеофильный агент включает этоксид натрия, этантиолат натрия, боргидрид натрия и алюмогидрид лития. И, когда R^7 представляет собой 2-(триметилсилил)этильную группу, удаление можно осуществить с помощью подходящего фторидного реагента в подходящем растворителе. Фторидный реагент, используемый в данном случае, включает фторид тетрабутиламмония и дифторотриметилсиликат трис(диметиламино)сульфония.

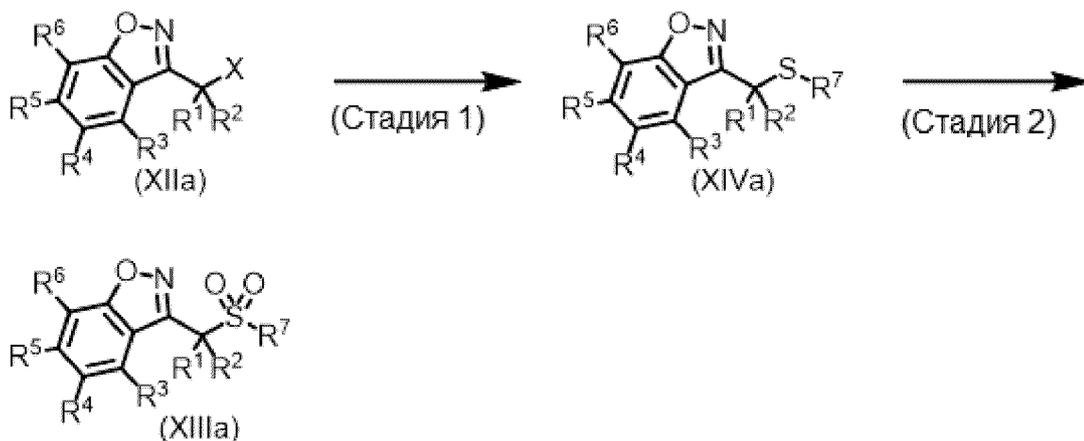
[0206]

Промежуточный сульфат можно превратить в его сульфонамид путем взаимодействия с аммиаком или его солью и окислителем в присутствии основания в растворителе или путем взаимодействия с аммиаком, связанным с уходящей группой, в присутствии основания в растворителе. Растворитель следует выбирать в зависимости от исходного соединения и т.д., который включает, например, этанол, метанол, вода, ТГФ, диоксан, ДМЭ, ДМФ и ацетонитрил. Растворитель может быть использован отдельно или в смеси. И используемое в данном случае основание включает, например, карбонат натрия, бикарбонат натрия и ацетат натрия. Окислитель включает метахлорпероксибензойную кислоту (mCPBA). Аммиак, связанный с уходящей группой, включает, например, гидросиламин-О-сульфоновую кислоту, О-мезитиленсульфонилгидросиламин и монохлорамины. Температуру реакции следует выбирать в зависимости от исходного соединения или используемого реагента и т.д., которая обычно может составлять от -100°C до 200°C , предпочтительно, от -20°C до 100°C . Время реакции обычно может составлять от 30 минут до 24 часов.

[0207]

Препаративный способ 6

Соединение (XIIIa), которое использовали в препаративном способе 5, может быть получено в соответствии со способом по следующей схеме.



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 имеют значения, указанные в пункте 1; R^7 имеет те же значения, которые указаны в препаративном способе 5; и X имеет те же значения, которые указаны в препаративном способе 4.

[0208]

(Стадия 1): Соединение (XIVa) может быть получено путем проведения реакции замещения соединения (XIIIa).

[0209]

Реакция замещения на стадии 1 может быть осуществлена обычным способом. Например, реакция может быть проведена путем взаимодействия соединения (XIIIa) с тиоловой солью щелочного металла (R^7 -SH) в подходящем растворителе. Соль щелочного металла включает, например, соль лития, соль натрия и соль калия. Растворитель следует выбирать в зависимости от исходного соединения и т.д., который включает, например, ТГФ, диоксан, ацетонитрил, ДМФ, толуол, и хлорбензол. Растворитель может быть использован отдельно или в смеси. Температуру реакции следует выбирать в зависимости от исходного соединения или используемого реагента и т.д., которая обычно может составлять от -100°C до 150°C , предпочтительно, от -20°C до 100°C . Время реакции обычно может составлять от 30 минут до 24 часов.

[0210]

(Стадия 2): Соединение (XIIIa) может быть получено путем окисления соединения (XIVa).

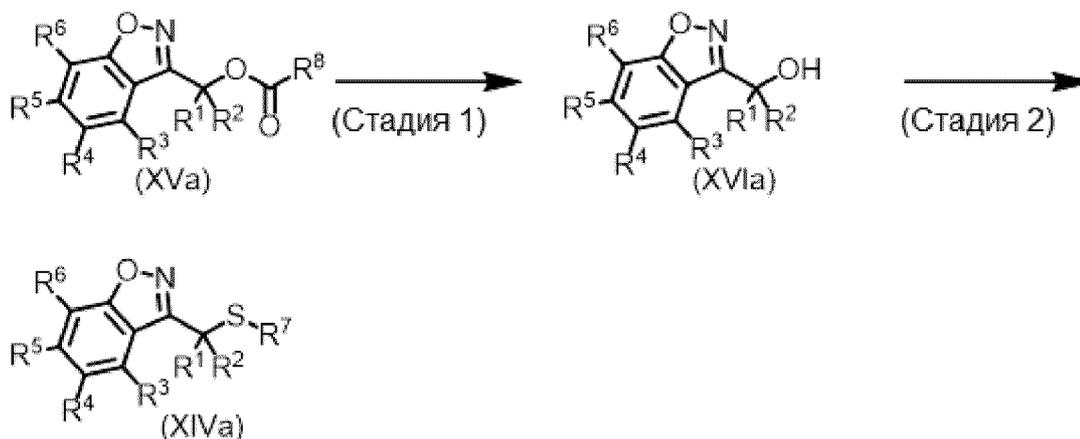
[0211]

Реакция окисления на стадии 2 может быть осуществлена обычным способом. Например, реакция может быть проведена путем взаимодействия соединения (XIVa) с окислителем в подходящем растворителе. Растворитель следует выбирать в зависимости от исходного соединения и т.д., который включает, например, дихлорметан, хлорформ, ацетонитрил, ДМФ, толуол и хлорбензол. Растворитель может быть использован отдельно или в смеси. Используемый в данном случае окислитель включает перманганат калия, вольфрамат натрия и перекись водорода, mCPBA, гексагидрат бис(монопероксифталата) магния и оксон. Температуру реакции следует выбирать в зависимости от исходного соединения или используемого реагента и т.д., которая обычно может составлять от -100°C до 150°C , предпочтительно, от -10°C до 100°C . Время реакции обычно может составлять от 30 минут до 48 часов.

[0212]

Препаративный способ 7

Соединение (XIVa), которое использовали в препаративном способе 6, может быть получено в соответствии со способом по следующей схеме.



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 имеют значения, указанные в пункте 1; R^7 имеет те же значения, которые указаны в препаративном способе 5; и R^8 представляет собой C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси), C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкилкарбонил оксиметокси.

[0213]

(Стадия 1): Соединение (XVIa) может быть получено путем гидролиза соединения (XVa).

[0214]

Реакция на стадии 1 может быть осуществлено обычным способом. Например, реакция может быть проведена путем взаимодействия соединения (XVa) в присутствии кислоты или основания в подходящем водном растворителе. Водный растворитель следует выбирать в зависимости от исходного соединения и т.д., который включает, например Et_2O , ТГФ, диоксан, ДМЭ, ДМФ, ацетонитрил, ацетон, толуол, метанол и этанол. Растворитель может быть использован отдельно или в смеси. Используемая в данном случае кислота включает соляную кислоту, серную кислоту и трифторуксусную кислоту; и используемое в данном случае основание включает гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития и карбонат натрия. Температуру реакции следует выбирать в зависимости от исходного соединения или используемого реагента и т.д., которая обычно может составлять от $0^\circ C$ до $120^\circ C$, предпочтительно, от $40^\circ C$ до $100^\circ C$. Время реакции обычно может составлять от 30 минут до 24 часов.

[0215]

В случае, если R^1 и R^2 являются разными, соответствующее оптически активное соединение (XVIa) может быть получено реакцией соединения (XVa) с гидролазой в водном растворителе. Растворитель следует выбирать в зависимости от исходного соединения и т.д., который включает, например, ТГФ, ДМСО, ацетонитрил, ацетон, толуол, этанол и гексан. Растворитель может быть использован отдельно или в смеси. И используемая в данном случае гидролаза включает липазу, эстеразу, амидазу и протеазу. Температуру реакции следует выбирать в зависимости от исходного соединения или используемого реагента и т.д., которая обычно может составлять от $0^\circ C$ до $100^\circ C$,

предпочтительно, от 20°C до 60°C. Время реакции обычно может составлять от 30 минут до одной недели.

[0216]

(Стадия 2): Соединение (XIVa) может быть получено путем проведения реакции замещения соединения (XVIa).

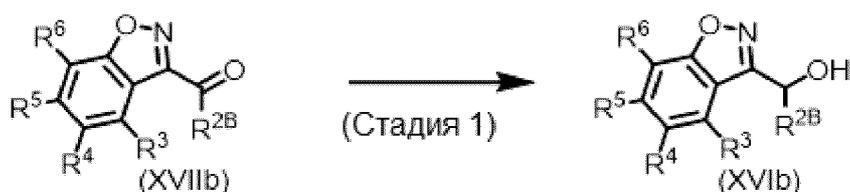
[0217]

Реакция замещения на стадии 2 может быть осуществлена обычным способом. Например, реакция может быть проведена путем взаимодействия соединения (XVIa) с тиолом (R^7SH), реагентом Мицунобу и фосфиновым реагентом в подходящем растворителе или с дисульфидом (R^7S-SR^7) и фосфиновым реагентом в подходящем растворителе. Растворитель следует выбирать в зависимости от исходного соединения и т.д., который включает, например, ТГФ, диоксан, ацетонитрил, ДМФ, толуол и хлорбензол. Растворитель может быть использован отдельно или в смеси. Используемый здесь реагент Мицунобу включает диэтилазодикарбоксилат, диизопропилазодикарбоксилат, N, N,N',N'-тетраметилазодикарбоксаид и 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин. Фосфиновый реагент включает трифенилфосфин и три-n-бутилфосфин. Температуру реакции следует выбирать в зависимости от исходного соединения или используемого реагента и т.д., которая обычно может составлять от -100°C до 150°C, предпочтительно, от -20°C до 100°C. Время реакции обычно может составлять от 30 минут до 24 часов.

[0218]

Препаративный способ 8

Соединение (XVIIb), которое соответствует соединению (XVIa), использованное в препаративном способе 7, где R^1 представляет собой водород, также может быть получено в соответствии со способом по следующей схеме.



где R^3 , R^4 , R^5 и R^6 имеют значения, указанные в пункте 1; и R^{2B} представляет собой галоген, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси) или C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси).

[0219]

(Стадия 1): Соединение (XVIb) может быть получено путем восстановления соединения (XVIIb).

[0220]

Восстановление соединения (XVIIb) на стадии 1 может быть осуществлено

обычным способом. Например, реакция может быть проведена путем взаимодействия соединения (XVIIb) восстанавливающим агентом в подходящем растворителе. Растворитель следует выбирать в зависимости от исходного соединения и т.д., который включает, например, ТГФ, ацетонитрил, ДМФ, толуол, метанол, этанол, 2—пропанол и воду. Растворитель может быть использован отдельно или в смеси. Используемый в данном случае восстанавливающий агент включает боргидрид натрия, боргидрид лития и алюмогидрид лития. Температуру реакции следует выбирать в зависимости от исходного соединения или используемого реагента и т.д., которая обычно может составлять от -100°C до 150°C, предпочтительно, от -10°C до 100°C. Время реакции обычно может составлять от 30 минут до 48 часов.

[0221]

Оптически активное соединение (XVIb) может быть получено асимметричным восстановлением. Например, реакцию можно осуществить путем взаимодействия соединения (XVIIb) с редуктазой и коферментом в водном растворителе. Растворитель следует выбирать в зависимости от исходного соединения и т.д., который включает, например, ТГФ, ДМСО, ацетонитрил, ацетон, толуол, этанол и гексан. Растворитель может быть использован отдельно или в смеси. Используемая в данном случае редуктаза включает карбонилредуктазу и алкогольдегидрогеназу. Коэнзим включает NADH и NADPH. Температуру реакции следует выбирать в зависимости от исходного соединения или используемого реагента и т.д., которая обычно может составлять от 0°C до 100°C, предпочтительно, от 20°C до 60°C. Время реакции обычно может составлять от 30 минут до одной недели.

[0222]

Кроме того, каждое промежуточное соединение или каждый конечный продукт в указанных выше способах получения также можно преобразовать в другое соединение по настоящему изобретению путем подходящей модификации его функциональной группы, в частности, удлинения различных боковых цепей от амина, гидроксила, карбонила, галогена и т.д.; и, необязательно, осуществления вышеупомянутой защиты и снятия защиты, если это необходимо. Модификацию функциональной группы и удлинение боковой цепи можно осуществить обычным способом (например, см. *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, John Wiley & Sons Inc. (1999) и т.д.).

[0223]

Настоящие соединения формулы (1) или их фармацевтически приемлемые соли иногда являются асимметричными соединениями или иногда имеют заместитель, включающий асимметричный углерод. В таком случае соединения имеют оптические изомеры. Настоящие соединения включают смесь этих изомеров и выделенный изомер, который можно получить обычным способом. Соединения, имеющие асимметричную структуру, могут быть получены, например, с использованием исходного материала, имеющего центр асимметрии, или путем введения асимметричной структуры в любом месте процесса. Например, в случае оптических изомеров оптические изомеры могут быть

получены с использованием оптически активного исходного материала или путем разделения смеси оптических изомеров на соответствующей стадии. В случае, если соединение формулы (1) или его промежуточное соединение имеет основную функциональную группу, его оптическое разделение включает, например, диастереомерный метод, в котором соединение превращается в его соль путем взаимодействия с оптически активной кислотой (например, монокарбоновая кислота, такая как миндальная кислота, N-бензилоксиаланин и молочная кислота; дикарбоновая кислота, такая как винная кислота, о-диизопропилиден-винная кислота и яблочная кислота; или сульфоновая кислота, такая как камфорсульфоновая кислота и бромкамфорсульфоновая кислота), в инертном растворителе (например, в спиртах, таких как метанол, этанол и 2-пропанол; в эфирном растворителе, таком как диэтиловый эфир; в сложноэфирном растворителе, таком как этилацетат; в углеводородном растворителе, таком как толуол; в апротонном растворителе, таком как ацетонитрил; или в смешанном растворителе). В случае, если соединение формулы (1) или его промежуточное соединение имеет кислотную функциональную группу, такую как карбоксильная группа, соединение можно также оптически разделить путем образования его соли с оптически активным амином (например, органическим амином, таким как 1-фенилэтиламин, хинин, хинидин, цинхонидин, цинхонин и стрихнин).

[0224]

Температуру образования соли обычно выбирают из диапазона от -50°C до точки кипения используемого в данном случае растворителя, предпочтительно, от 0°C до точки кипения и, более предпочтительно, от комнатной температуры до точки кипения. Чтобы повысить оптическую чистоту, желательно, чтобы температура используемого в данном случае растворителя была повышена примерно до точки кипения. При сборе осажденных кристаллов на фильтре дополнительное охлаждение может увеличить выход. Количество оптически активной кислоты или амина, используемого в данном случае, соответственно, составляет примерно 0,5-2,0 эквивалента по отношению к количеству соединения вещества, предпочтительно, около одного эквивалента. При необходимости для получения высокочистой соли полученные кристаллы можно перекристаллизовать в инертном растворителе (например, спиртах, таких как метанол, этанол и 2-пропанол; эфирном растворителе, таком как диэтиловый эфир; сложноэфирном растворителе, таком как этилацетат; углеводородном растворителе, таком как толуол; апротонном растворителе, таком как ацетонитрил; или в смеси растворителей). И, при необходимости, соль с оптическим разделением можно также обработать кислотой или основанием для получения свободной формы.

[0225]

Среди исходных материалов и промежуточных соединений в каждом способе получения, упомянутом выше, соединения, которые не описаны в отношении каждого способа получения, являются коммерчески доступными или могут быть получены специалистом в данной области с помощью доступного в продаже материала известным

способом или способом, подобным ему.

[0226]

Новое производное бензизоксазола по настоящему изобретению обладает активностью, ингибирующей кальциевые каналы Т-типа, и поэтому оно может быть использовано в качестве лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения различных заболеваний нервной системы или психических заболеваний, которые инициируются аномалиями кальциевых каналов Т-типа, например, эпилепсии; судорожных расстройств; двигательной дисфункции (например, расстройство, связанное с мышечным спазмом, включая судороги, тремор, эссенциальный тремор, болезнь Хантингтона, миоклонус, тик, синдром беспокойных ног и дистония); двигательного расстройства, включая акинезию и синдром ригидного человека, а также паркинсонизма (который включает болезнь Паркинсона (включая такие симптомы, как тремор, мышечная скованность/ригидность мышц, акинезия/брадикинезия, нарушение постурального рефлекса, нарушение обоняния, поведенческое нарушение в REM-фазу сна, запор, расстройство сна, нарушение памяти, депрессия, тревожность, головная боль и боль в спине), эпизодический и медикаментозный паркинсонизм, постэнцефалитический паркинсонизм, прогрессирующий надъядерный паралич, мультисистемную атрофию, кортико-базальную дегенерацию, деменцию с тельцами Леви, мозжечковую атаксию, комплекс БАС-паркинсонизм-деменцию и кальцификацию базальных ганглиев); лекарственной дискинезии; ноцицептивной боли (включая травматическую боль, мигрень, головную боль, хроническую боль (например, боль в пояснице, ревматоидную артралгию, фибромиалгию, остеоартрит и тому подобное) и воспалительную боль); невропатической боли (включая боль, связанную с опоясывающим лишаем, невралгию тройничного нерва, комплексный регионарный болевой синдром, периферическую невропатию (например, диабетическую невропатию, проказу и тому подобное), периферическую невропатию, вызванную химиотерапией, фантомную боль, центральную боль (например, боль после травмы позвоночника, боль после инсульта и тому подобное), боль, связанную с синдромом Гийена-Барре, боль, связанную с рассеянным склерозом, боль, связанную с болезнью Паркинсона, и гипералгезию или аллодинию, связанные с невропатической болью); утомляемости (например, утомляемости при болезни Паркинсона, утомляемости при рассеянном склерозе, утомляемости, вызванной нарушением сна или нарушением циркадного ритма, синдрома хронической усталости, включая паркинсонизм, вызванный лекарственными препаратами, и тому подобное); мигрени; шизофрении; аутизма; синдрома Жилия де ла Туретта; биполярного расстройства; депрессивного расстройства; тревоги (включая генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство); расстройства сна (включая бессонницу, гиперсомнию, нарколепсию и поведенческое нарушение в REM-фазу сна); аритмии сердца; гипертонии; рака; диабета; бесплодия; и сексуальной дисфункции.

Новое производное бензизоксазола по настоящему изобретению предпочтительно может быть использовано в качестве лекарственного препарата для лечения и/или

предупреждения эссенциального тремора; болезни Паркинсона (включая такие симптомы, как тремор, ригидность мышц/ригидность мышц, акинезия/брадикинезия, нарушение постурального рефлекса, нарушение обоняния, поведенческое нарушение в REM-фазу сна, запор, нарушение сна, нарушение памяти, депрессия, тревожность, головная боль и боль в спине); или невропатический боли (включая боль, связанную с опоясывающим лишаем, невралгию тройничного нерва, комплексный регионарный болевой синдром, периферическую невропатию (например, диабетическую невропатию, проказу и тому подобное), периферическую невропатию, вызванную химиотерапией, фантомную боль, центральную боль (например, боль в спине после травмы), боль после инсульта и тому подобное), боль, связанную с синдромом Гийена-Барре, боль, связанную с рассеянным склерозом, боль, связанную с болезнью Паркинсона, и гипералгезию или аллодинию, связанных с невропатической болью).

Новое производное бензизоксазола по настоящему изобретению более предпочтительно может быть использовано в качестве лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения эссенциального тремора, тремора при болезни Паркинсона или периферической невропатии, вызванной химиотерапией.

[0227]

Новое производное бензизоксазола по настоящему изобретению может быть использовано в качестве лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения различных заболеваний и нарушений, которые включают эпилепсию; судорожное расстройство; двигательную дисфункцию (например, расстройство, связанное с мышечным спазмом, включая судороги, тремор, эссенциальный тремор, болезнь Хантингтона, миоклонус, тик, синдром беспокойных ног и дистония); двигательные расстройства, включая акинезию и синдром ригидного человека, а также паркинсонизм (который включает болезнь Паркинсона (включая такие симптомы, как тремор, мышечная скованность/ригидность мышц, акинезия/брадикинезия, нарушение постурального рефлекса, нарушение обоняния, поведенческое нарушение в REM-фазу сна, запор, расстройство сна, нарушение памяти, депрессия, тревожность, головная боль и боль в спине), эпизодический и медикаментозный паркинсонизм, постэнцефалитический паркинсонизм, прогрессирующий надъядерный паралич, мультисистемную атрофию, кортико-базальную дегенерацию, деменцию с тельцами Леви, мозжечковую атаксию, комплекс паркинсонизм-БАС деменцию и кальцификацию базальных ганглиев); леводопа-индуцированной дискинезии при болезни Паркинсона; лекарственную дискинезию; ноцицептивную боль (включая травматическую боль, мигрень, головную боль, хроническую боль (например, боль в пояснице, ревматоидную артралгию, фибромиалгию, остеоартрит и тому подобное) и воспалительную боль); невропатическую боль (включая боль, связанную с опоясывающим лишаем, невралгию тройничного нерва, комплексный регионарный болевой синдром, периферическую невропатию (например, диабетическую невропатию, проказу и тому подобное), периферическую невропатию, вызванную химиотерапией, фантомную боль, центральную боль (например, боль после

травмы позвоночника, боль после инсульта и тому подобное), боль, связанную с синдромом Гийена-Барре, боль, связанную с рассеянным склерозом, боль, связанную с болезнью Паркинсона, и гипералгезию или аллодинию, связанные с невропатической болью); утомляемость (например, утомляемость при болезни Паркинсона, утомляемость при рассеянном склерозе, утомляемость, вызванную нарушением сна или нарушением циркадного ритма, синдром хронической усталости, включая паркинсонизм, вызванный лекарственными препаратами, и тому подобное); мигрень; шизофрению; аутизм; синдром Жилия де ла Туретта; биполярное расстройство; депрессивное расстройство; тревожность (включая генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство); расстройство сна (включая бессонницу, гиперсомнию, нарколепсию и поведенческое нарушение в REM-фазу сна); нарушение сна при депрессивном расстройстве; аритмию сердца; гипертонию; рак; диабет; бесплодие; и сексуальную дисфункцию.

Новое производное бензизоксазола по настоящему изобретению, предпочтительно, может быть использовано в качестве лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения болезни Паркинсона (включая такие симптомы, как тремор, ригидность мышц/ригидность мышц, акинезия/брадикинезия, нарушение постурального рефлекса, нарушение обоняния, поведенческое нарушение в REM-фазу сна, запор, нарушение сна, нарушение памяти, депрессия, тревожность, головная боль и боль в спине); леводопаминдуцированной дискинезии при болезни Паркинсона; эссенциального тремора; тревоги (включая генерализованное тревожное расстройство); или невропатической боли (включая боль, связанную с опоясывающим лишаем, невралгию тройничного нерва, комплексный регионарный болевой синдром, периферическую невропатию (например, диабетическую невропатию, проказу и тому подобное), периферическую невропатию, вызванную химиотерапией, фантомную боль, центральную боль (например, боль в спине после травмы), боль после инсульта и тому подобное), боль, связанную с синдромом Гийена-Барре, боль, связанную с рассеянным склерозом, боль, связанную с болезнью Паркинсона, и гипералгезию или аллодинию, связанных с невропатической болью).

Новое производное бензизоксазола по настоящему изобретению более предпочтительно может быть использовано в качестве лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения болезни Паркинсона (включая тремор, ригидность мышц/ригидность мышц, акинезию/брадикинезию и нарушение постурального рефлекса), эссенциального тремора или периферическую невропатию, вызванную химиотерапией.

[0228]

Кроме того, настоящее соединение обладает усиливающим эффектом леводопаминдуцированной гиперактивности, который отличается от активности, обусловленной ингибирующим действием MAOB. И предпочтительные соединения по настоящему изобретению имеют меньший риск нефролитиаза, поскольку ослабляется действие, ингибирующее карбоангидразу. Таким образом, для высокобезопасного лечения болезни Паркинсона настоящее соединение можно может быть использовано в качестве

комбинированного лекарственного препарата с препаратом леводопы. Кроме того, настоящее соединение ингибировало начало дискинезии в модели дискинезии, индуцированной леводопой, таким образом, настоящее соединение может быть использовано в качестве лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения болезни Паркинсона, который является высокобезопасным для комбинации с леводопой в отличие от существующих лекарственных средств, имеющих высокий риск развития лекарственной дискинезии. Кроме того, настоящее соединение продемонстрировало эффективность в отношении модели тремора Паркинсона и модели эссенциального тремора, таким образом, данное соединение может быть использовано в качестве лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения тремора Паркинсона, эссенциального тремора, а также паркинсонизма, развившегося при заболеваниях нервной системы или психических заболеваниях. Кроме того, настоящее соединение проявило анксиолитический эффект в тесте приподнятого крестообразного лабиринта и укорочение латентного времени медленного сна или сокращение времени бодрствования в тесте электроэнцефалограммы сна, таким образом, настоящее соединение может быть использовано в качестве лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения немоторных симптомов болезни Паркинсона, таких как психиатрический симптом и нарушение сна. Кроме того, соединение по настоящему изобретению проявляет антиаллодинический эффект на модели боли, вызванной оксалиплатином, таким образом, соединение по настоящему изобретению также может быть использовано в качестве лекарственного препарата для лечения и/или предотвращения невропатической боли (в частности, боли и аллодинии при периферической невропатии, вызванной химиотерапией).

В настоящем изобретении «предотвращение/предупреждение» означает, что активный ингредиент по настоящему изобретению вводят здоровому субъекту, который не страдает заболеванием, например, указанная цель введения заключается в предотвращении начала заболевания. «Терапия/лечение» означает, что активный ингредиент по настоящему изобретению вводят субъекту, у которого заболевание диагностировано врачом (то есть пациенту). Введение пациенту, страдающему заболеванием, для ингибирования приступа, связанного с заболеванием, включено в термины «предотвращение/предупреждение» или «терапия/лечение».

[0229]

Новое производное бензизоксазола по настоящему изобретению обладает низким ингибирующим действием на МАОВ по сравнению с ингибитором МАОВ, разагилином или сафинамидом. Таким образом, это безопасный препарат, который с меньшей вероятностью вызывает дискинезию при многократном применении в комбинации с леводопой. Используемый в настоящем документе термин «низкое ингибирующее действие на МАОВ» означает, что при измерении ингибирующего действия на МАОВ в условиях, определенных в тесте 6, значение IC_{50} составляет 70 мкмоль/л или более, предпочтительно, 100 мкмоль/л или более.

[0230]

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения новое производное бензизоксазола представляет собой безопасное средство с низким риском мочекаменной болезни и тому подобное, поскольку оно обладает слабой активностью в отношении ингибирования СА-II по сравнению с ингибитором карбоангидразы, топираматом или ацетазоламидом. В настоящем изобретении «слабая активность в отношении ингибирования СА-II» означает, что соединение проявляет IC_{50} 1 мкмоль/л или более при активности в отношении ингибирования СА-II, измеренной в условиях теста 9, упомянутом ниже, предпочтительно, 3 мкмоль/л или более и, более предпочтительно, 10 мкмоль/л или более.

[0231]

Соединения по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально или ректально, и суточная доза может варьироваться в зависимости от соединения, способа введения, состояния/возраста пациента и т. д. Например, для перорального введения соединения по настоящему изобретению можно вводить обычно в дозировка от около 0,01 до 1000 мг, предпочтительно, от около 0,1 до 500 мг в день на килограмм массы тела человека или млекопитающего и от одного до нескольких раз. Для парентерального введения, такого как, например, внутривенная инъекция, настоящие соединения обычно можно вводить в дозе от около 0,01 до 300 мг, предпочтительно, от около 1 до 100 мг на килограмм массы тела человека или млекопитающего.

[0232]

Когда настоящее соединение используют для медицинского применения, упомянутого выше, обычно соединение смешивают с фармацевтическим носителем для приготовления лекарственного препарата для введения. Используемый в настоящем документе фармацевтический носитель представляет собой нетоксичное вещество, которое регулярно используется в области фармацевтики и не может реагировать с данным соединением. Он включает, например, лимонную кислоту, глутамат, глицин, лактозу, инозитол, глюкозу, маннит, декстран, сорбит, циклодекстрин, крахмал, частично прежелатинизированный крахмал, белый мягкий сахар, метил-п-гидроксibenзоат, пропил-п-гидроксibenзоат, алюмометасиликат магния, синтетический силикат алюминия, микрокристаллическую целлюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилкрахмал, карбоксиметилцеллюлозу кальция, ионообменную смолу, метилцеллюлозу, желатин, гуммиарабик, пуллулан, гидроксипропилцеллюлозу, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, альгиновую кислоту, альгинат натрия, легкую безводную кремниевую кислоту, стеарат магния, тальк, трагакант, бентонит, вигум, карбоксивиниловый полимер, оксид титана, эфир сорбитана и жирной кислоты, лаурилсульфат натрия, глицерин, эфир глицерина и жирной кислоты, очищенный ланолин, глицерожелатин, полисорбат, макрогол, растительное масло, воск, пропиленгликоль, этанол, бензиловый спирт, хлорид натрия, гидроксид натрия, соляную

кислоту и воду.

[0233]

Тип препарата включает таблетку, капсулу, гранулу, порошок, сироп, суспензию, инъекцию, суппозиторий, глазные капли, мазь, кожный линимент, пластырь и ингаляционное средство. Эти составы могут быть приготовлены обычным способом. Жидкий состав может быть получен растворением или суспендированием настоящей фармацевтической композиции в воде или других подходящих растворителях перед применением. Таблетка и капсула могут быть покрыты обычным способом. Кроме того, эти составы могут содержать другой активный ингредиент, который может быть использован для лечения.

[0234]

Настоящее соединение может быть использовано в комбинации по меньшей мере с одним лекарственным средством, выбранным из группы лекарственных средств, классифицируемых как лекарственные средства для лечения болезни Паркинсона, лекарственные средства для лечения эссенциального тремора или лекарственные средства для лечения невропатической боли. Используемый в настоящем документе термин «используется в комбинации с» означает, что другое лекарство вводят в составе, отличном от состава настоящего соединения, и другое лекарство можно вводить субъекту одновременно с введением настоящего соединения или в интервал времени от введения настоящего соединения.

Группа лекарственных средств, классифицируемых как лекарственные средства для лечения болезни Паркинсона, включает, например, леводопу, карбидопу, энтакапон, ингибиторы МАОВ (такие как селегилин, разагилин и сафинамид), агонисты дофаминовых рецепторов (такие как бромокриптин, перголид, талипексол, каберголин, прамипексол), ропинирол, ротиготин и апоморфин), амантадин, дроксидопу, истрадефиллин, антихолинергические средства (такие как тригексифенидил и бипериден).

Группа лекарственных средств, классифицируемых как лекарственные средства для лечения эссенциального тремора, включает, например, аротинолол, примидон и пропранолол.

Группа лекарственных средств, классифицируемых как лекарственные средства для лечения невропатической боли, включает, например, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (такие как дулоксетин, венлафаксин и милнаципран), трициклические антидепрессанты (такие как амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, нортриптилин и дезипрамин), ингибиторы обратного захвата серотонина (такие как гидрохлорид пароксетина, эсциталопрам, малеат флувоксамина и гидрохлорид сертралина), мirtазапин, экстракт из воспаленной кожи кролика, инокулированный вирусом коровьей оспы, трамадол, бупренорфин, габапентин, прегабалин, карбамазепин, окскарбазепин, вальпроат натрия, ламотриджин, топирамат, гидробромид декстрометорфана, гидрохлорид мексилетина и витамин В12.

ПРИМЕРЫ

[0235]

Далее настоящее изобретение поясняется более подробно со ссылками на справочные примеры, примеры и тесты; однако технический объем настоящего изобретения этим не ограничивается. Названия соединений, используемые в справочных примерах и примерах, не всегда основаны на системе номенклатуры IUPAC.

[0236]

Для упрощения описания в справочных примерах, примерах и таблицах в примерах иногда могут использоваться аббревиатуры, показанные ниже. ТГФ: тетрагидрофуран, ДМСО: диметилсульфоксид, ТФУ: трифторуксусная кислота, Et₂O: диэтиловый эфир, ДМФ: N, N-диметилформамид, ДМЭ: 1,2-диметоксиэтан, NMP: N-метил пирролидон, НМРА: триамид гексаметилфосфорной кислоты, НМРУ: диметилпропиленмочевина. Символы, используемые в ЯМР, определяются следующим образом: с: синглет, д: дублет, дд: дублет дублета, т: триплет, тд: триплет дублета, кв: квартет, м: мультиплет, шир.: широкий, шир. с: широкий синглет, шир. м: широкий мультиплет и J: константа связи. В качестве термина, используемого при синтезе оптически активных соединений, «эи» означает энантиомерный избыток.

[0237]

Различные данные, описанные в справочных примерах и примерах, были получены с помощью приборов, показанных ниже.

[0238]

Спектр ЯМР: [¹H-ЯМР] 400 МГц: JEOL JNM-AL серия AL400

Спектр ЖХ-МС: Waters ACQUITY™ UltraPerformance LC, Agilent 1260 InfinityHPLC-Agilent 6120 Quadrupole LC/MS

Определение оптической чистоты: система ВЭЖХ Shimadzu LC-20AT, система ВЭЖХ Agilent 1200

[0239]

Высокоэффективный масс-спектрометр для жидкостной хроматографии; условия измерения ЖХМС показаны ниже, в которых наблюдаемый результат масс-анализа [M(m/z)] показан как МНГ, и время удерживания показано как Rt (мин).

[0240]

Условия измерения (i)

Колонка: ACQUITY UPLC BEH C18 1,7 мкм колонка 2,1×30 мм

Растворитель: А: 0,05% HCOOH/H₂O, В: CH₃CN

Условия градиента: 0,0-1,3 мин; А/В=90/10-5/95 (линейный градиент) 1,3-1,5 мин; А/В=90/10

Скорость потока: 0,80 мл/мин

УФ: 220 нм, 254 нм

Температура колонки: 40°C

Условия измерения (ii)

Колонка: ZORBAX SB-C18 2,1×50 мм 1,8 мкм

Растворитель: А: 0,1% HCOOH/H₂O, В: CH₃CN

Условия градиента: В% 5% (ini)->90% (5-6分)->5% (6-10 мин)

Скорость потока: 0,60 мл/мин

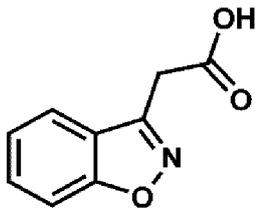
УФ: 210 нм, 254 нм, 280 нм

Температура колонки: 40°C

[0241]

Ссылочный пример 1:

2-(Бензо[d]изоксазол-3-ил)уксусная кислота (название по IUPAC: (1,2-бензоксазол-3-ил)уксусная кислота)



К смеси сульфата гидроксиламина (2,03 г), воды (5,6 мл) и 25% водного гидроксида натрия (2,7 мл) добавляли 4-гидрокси-2H-хромен-2-он (1,00 г) и дигидрата динатрийдигидроэтилендиаминтетраацетата (0,18 г) и смесь перемешивали при температуре 85°C в течение 4 часов. Реакционный раствор подкисляли серной кислотой и затем экстрагировали дихлорэтаном. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (862 мг).

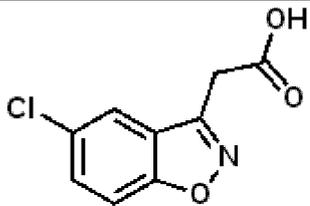
¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 4,09 (с, 2H), 7,39 (дд, 1H), 7,65 (ддд, 1H), 7,73 (д, 2H), 7,84 (д, 1H)

[0242]

Ссылочные примеры 2-4:

Каждое соединение, показанное в таблице 1, было получено из каждого соответствующего исходного соединения в реакции и обработке, аналогичной способу, описанному в ссылочном примере 1.

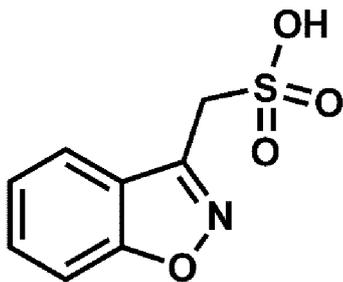
Таблица 1			
Ссылочный пример	Структура	Ссылочный пример	Структура
2		3	

4			
---	---	--	--

[0243]

Ссылочный пример 5:

Бензо[d]изоксазол-3-илметансульфонат (название по IUPAC: (1,2-бензоксазол-3-ил) метансульфонат)



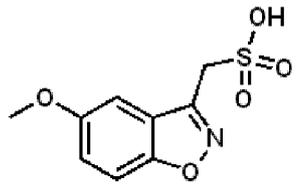
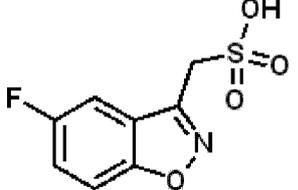
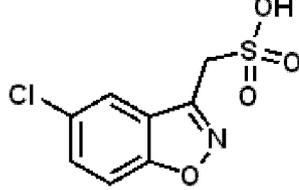
К суспензии соединения, полученного в ссылочном примере 1 (17,0 г), в смеси толуол (150 мл)/этилацетат (25 мл) добавляли по каплям а раствор хлорсульфоновой кислоты (9,6 мл) в 1,2-дихлорэтане (50 мл) при комнатной температуре, и затем смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 2 часов. Осажденное твердое вещество собирали на фильтре, промывали толуолом и сушили с получением указанного в заголовке соединения (20,5 г).

MS (m/z) 212 (M⁻), Rt=0,28 мин.

[0244]

Ссылочные примеры 6-8:

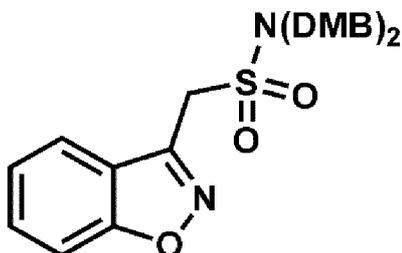
Каждое соединение, показанное в таблице 2, было получено из каждого соответствующего исходного соединения в реакции и обработке, аналогичной способу, описанному в ссылочном примере 5.

Таблица 2			
Ссылочный пример	Структура	Ссылочный пример	Структура
6		7	
8			

[0245]

Ссылочный пример 9:

1-(Бензо[d]изоксазол-3-ил)-N, N-бис(2,4-диметоксибензил)метансульфонамид
 (название по IUPAC: 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-N, N-бис[(2,4-диметоксифенил)метил]метансульфонамид)



К суспензии соединения, полученного в ссылочном примере 5 (5,30 г), в толуоле (80 мл) добавляли оксихлорид фосфора (22,9 г), и смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов, и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в ТГФ (80 мл), и раствор добавляли по каплям к раствору триэтиламина (13,9 мл), 4-диметиламинопиридина (0,30 г) и бис(2,4-диметоксибензил)амин (7,89 мл) в ТГФ (80 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Не растворившееся вещество удаляли на фильтре, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование растворителем; н-гексан:этилацетат; 1:2) с получением указанного в заголовке соединения (5,05 г) в виде твердого вещества.

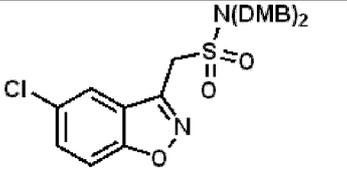
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,77 (с, 6H), 3,77 (с, 6H), 4,31 (с, 4H), 4,45 (с, 2H), 6,39-6,41 (м, 4H), 7,18 (д, 2H), 7,31 (ддд, 1H), 7,52-7,54 (м, 2H), 7,88 (д, 1H)

[0246]

Ссылочные примеры 10-12:

Каждое соединение, показанное в таблице 3, было получено из каждого соответствующего исходного соединения в реакции и обработке, аналогичной способу, описанному в ссылочном примере 9.

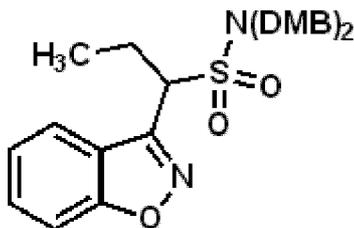
Таблица 3			
Ссылочный пример	Структура	Ссылочный пример	Структура
10		11	

12			
----	---	--	--

[0247]

Ссылочный пример 13:

1-(Бензо[d]изоксазол-3-ил)-N, N-бис(2,4-диметоксибензил)этан-1-сульфонамид
(название по IUPAC: 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-N, N-бис[(2,4-диметоксифенил)метил]этан-1-сульфонамид)



К раствору соединения, полученного в ссылочном примере 9 (4,69 г), в ТГФ (40 мл) в атмосфере азота при температуре -78°C добавляли н-бутиллитий (1,55 моль/л гексановый раствор, 7,1 мл), и затем смесь перемешивали при той же температуре в течение одного часа. В реакционную смесь при температуре -78°C медленно добавляли метил йодид (0,63 мл), и затем реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат; 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (4,26 г) в виде масла

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,81 (д, 3H), 3,74 (с, 6H), 3,77 (с, 6H), 4,20 (д, 2H), 4,33 (д, 2H), 4,60 (кв, 1H), 6,36-6,40 (м, 4H), 7,16 (д, 2H), 7,26-7,30 (м, 1H), 7,49-7,55 (м, 2H), 7,98 (д, 1H)

[0248]

Ссылочные примеры 14-21:

Каждое соединение, показанное в таблице 4, было получено из каждого соответствующего исходного соединения в реакции и обработке, аналогичной способу, описанному в ссылочном примере 13.

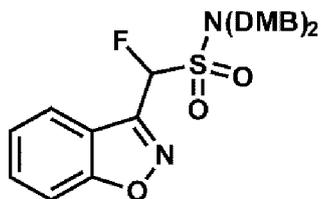
Таблица 4			
Ссылочный пример	Структура	Ссылочный пример	Структура

14		15	
16		17	
18		19	
20		21	

[0249]

Ссылочный пример 22:

1-(Бензо[d]изоксазол-3-ил)-N, N-бис(2,4-диметоксибензил)-1-фторметансульфонамид (название по IUPAC: 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-N, N-бис[[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-фторметансульфонамид)



К раствору соединения, полученного в ссылочном примере 9 (2,00 г), в ТГФ (30 мл) добавляли натрия бис(триметилсилил)амид (1,0 моль/л ТГФ раствора, 4,29 мл) при температуре -78°C в токе азота, и смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 20 минут. Реакционную смесь опять охлаждали до температуры -78°C , и в реакционную смесь добавляли по каплям раствор N-фторбензолсульфонимида (1,29 г) в ТГФ (15 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры, и перемешивали в течение 12 часов. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной

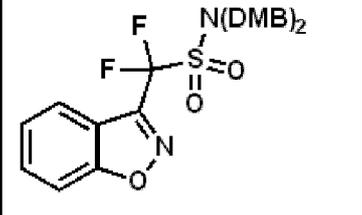
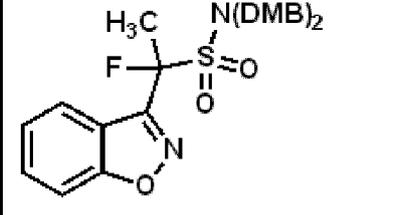
хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат; 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,98 г) в виде масла.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,80 (с, 6H), 3,82 (с, 6H), 4,32 (д, 2H), 4,61 (д, 2H), 6,22 (д, 1H), 6,45-6,47 (м, 4H), 7,20 (д, 2H), 7,32-7,36 (м, 1H), 7,53-7,61 (м, 2H), 8,01 (д, 1H)

[0250]

Ссылочные примеры 23-24:

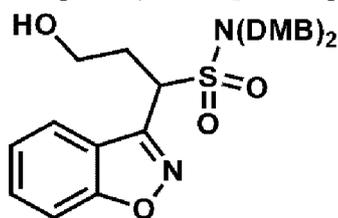
Каждое соединение, показанное в таблице 5, было получено из каждого соответствующего исходного соединения в реакции и обработке, аналогичной способу, описанному в ссылочном примере 22.

Таблица 5			
Ссылочный пример	Структура	Ссылочный пример	Структура
23		24	

[0251]

Ссылочный пример 25:

1-(Бензо[d]изоксазол-3-ил)-N, N-бис(2,4-диметоксибензил)-3-гидроксипропан-1-сульфонамид (название по IUPAC: 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-N, N-бис[(2,4-диметоксифенил)метил]-3-гидроксипропан-1-сульфонамид)



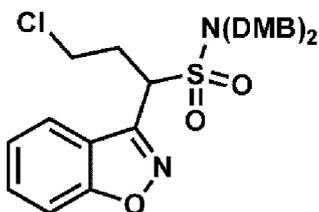
К раствору соединения, полученного в ссылочном примере 21 (4,64 г), в ТГФ (50 мл) добавляли литийалюминийгидрид (1 моль/л ТГФ раствора, 7,94 мл) при температуре 0°C в токе азота, и смесь перемешивали при той же температуре в течение одного часа. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор сульфата натрия для дезактивации восстанавливающего агента и выпавшее в осадок твердое вещество удаляли фильтрованием через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование растворителем; н-гексан:этилацетат; 1:19) с получением указанного в заголовке соединения (3,13 г) в виде аморфного продукта.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,44-2,53 (м, 1H), 2,56-2,65 (м, 1H), 3,65-3,70 (м, 1H), 3,74 (с, 6H), 3,76 (с, 6H), 4,18 (д, 2H), 4,24 (д, 2H), 4,78 (дд, 1H), 6,36-6,39 (м, 4H), 7,14 (д, 2H), 7,28 (ддд, 1H), 7,49-7,56 (м, 2H), 7,95 (д, 1H)

[0252]

Ссылочный пример 26:

1-(Бензо[d]изоксазол-3-ил)-3-хлор-N, N-бис(2,4-диметоксибензил)пропан-1-сульфонамид (название по IUPAC: 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-3-хлор-N, N-бис[(2,4-диметоксифенил)метил]пропан-1-сульфонамид)



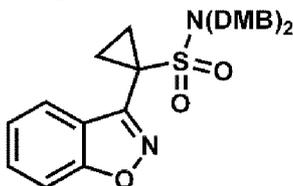
К раствору соединения, полученного в ссылочном примере 25 (3,13 г) в дихлорметане (30 мл) добавляли 1-хлор-N, N,2-триметилпропениламин (1,12 мл) в токе азота, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование растворителем; н-гексан:этилацетат; 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,12 г) в виде масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 2,72-2,79 (м, 2H), 3,16-3,22 (м, 1H), 3,50-3,55 (м, 1H), 3,76 (с, 6H), 3,77 (с, 6H), 4,21 (д, 2H), 4,25 (д, 2H), 4,71 (дд, 1H), 6,38-6,42 (м, 4H), 7,16 (д, 2H), 7,29 (ддд, 1H), 7,50-7,57 (м, 2H), 7,86 (д, 1H)

[0253]

Ссылочный пример 27:

1-(Бензо[d]изоксазол-3-ил)-N, N-бис(2,4-диметоксибензил)циклопропан-1-сульфонамид (название по IUPAC: 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-N, N-бис[(2,4-диметоксифенил)метил]циклопропан-1-сульфонамид)



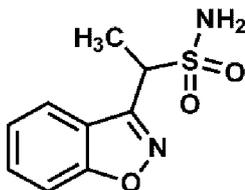
К раствору соединения, полученного в ссылочном примере 26 (3,12 г), в ТГФ (50 мл) добавляли н-бутиллитий (2,65 моль/л гексановый раствор, 2,5 мл) при температуре -78°C в атмосфере азота, и смесь нагревали до комнатной температуры в течение часа. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат; 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,86 г) в виде аморфного продукта.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,40 (дд, 2H), 1,81 (дд, 2H), 3,60 (с, 6H), 3,71 (с, 6H), 4,18 (с, 4H), 6,18 (д, 2H), 6,24 (дд, 2H), 7,09 (д, 2H), 7,30-7,35 (м, 1H), 7,49-7,54 (м, 2H), 8,06 (д, 1H)

[0254]

Пример 1:

1-(Бензо[d]изоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (название по ИУПАС: 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид)



К раствору соединения, полученного в ссылочном примере 13 (4,26 г), в толуоле (30 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (20 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и к полученному остатку добавляли этилацетат (100 мл). Смесь перемешивали и нерастворимый продукт удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат; 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,16 г) в виде твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6) δ : 1,81 (д, 3H), 4,92 (кв, 1H), 7,17 (с, 2H), 7,38-7,42 (м, 1H), 7,63-7,67 (м, 1H), 7,74-7,76 (м, 1H), 7,96-7,98 (м, 2H)

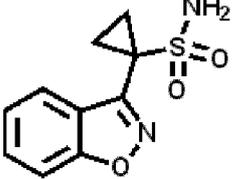
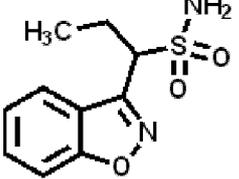
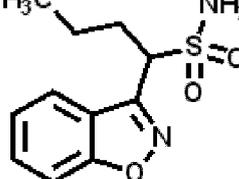
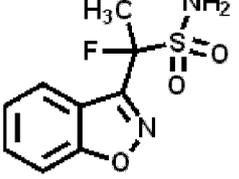
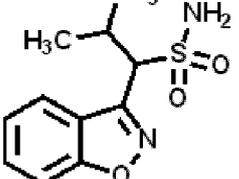
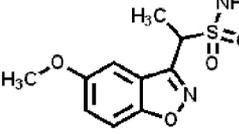
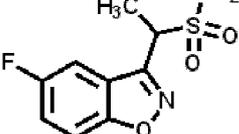
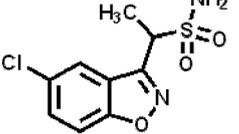
MS (m/z) 225 (M⁻), Rt=0,50 мин.

[0255]

Примеры 2-12:

Каждое соединение, показанное в таблице 6, было получено из каждого соответствующего исходного соединения в реакции и обработке, аналогичной способу, описанному в примере 1.

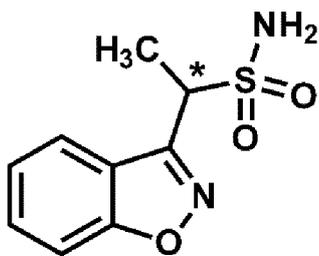
Таблица 6			
Пример	Структура	$^1\text{H-NMR}$ δ :	LC-MS [M-H] ⁻ /Rt
2		CDCl ₃ : 2,08 (с, 6H), 4,51 (с, 2H), 6,74 (шир. с, 1H), 7,34-7,38 (м, 1H), 7,55-7,63 (м, 2H), 8,03 (д, 2H)	239/0,57 мин
3		ДМСО- d_6 : 7,00 (д, 1H), 7,48 (дд, 1H), 7,73 (дд, 1H), 7,62-7,65 (м, 2H), 7,86 (д, 1H), 7,87 (с, 2H), 7,92 (д, 1H)	229/0,54 мин
4		ДМСО- d_6 : 7,56 (д, 1H), 7,78-7,83 (м, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 8,55 (шир. с, 2H)	247/0,64 мин

5		ДМСО-d6: 1,40-1,51 (м, 2H), 1,65-1,75 (м, 2H), 7,22 (шир. с, 2H), 7,41-7,45 (м, 1H), 7,64-7,68 (м, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,98 (д, 1H)	237/0,54 мин
6		ДМСО-d6: 0,84 (т, 3H), 2,26-2,42 (м, 2H), 4,66 (дд, 1H), 7,18 (шир. с, 2H), 7,40 (дд, 1H), 7,66 (дд, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,97 (д, 1H)	239/0,58 мин
7		CDCl3: 0,93 (т, 3H), 1,31-1,40 (м, 2H), 2,42-2,48 (м, 2H), 4,60 (шир. с, 2H), 4,71 (дд, 1H), 7,36 (ддд, 1H), 7,56-7,62 (м, 2H), 7,88 (д, 1H)	253/0,68 мин
8		ДМСО-d6: 2,21 (д, 3H), 7,46 (дд, 1H), 7,70 (ддд, 1H), 7,81 (шир. с, 2H), 7,83 (д, 1H), 7,92 (д, 1H)	243/0,59 мин
9		CDCl3: 0,91 (д, 3H), 1,29 (д, 3H), 2,82-2,94 (м, 1H), 4,51 (д, 1H), 4,51 (шир. с, 2H), 7,31 (ддд, 1H), 7,52-7,58 (м, 2H), 7,88 (д, 1H)	253/0,66 мин
10		ДМСО-d6: 1,79 (д, 3H), 3,80 (с, 3H), 4,89 (кв, 1H), 7,14 (шир. с, 2H), 7,26 (дд, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,66 (д, 1H)	255/0,56 мин
11		ДМСО-d6: 1,79 (д, 3H), 3,80 (с, 3H), 4,89 (кв, 1H), 7,14 (шир. с, 2H), 7,26 (дд, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,66 (д, 1H)	243/0,55 мин
12		ДМСО-d6: 1,79 (д, 3H), 4,97 (кв, 1H), 7,17 (шир. с, 2H), 7,70 (дд, 1H), 7,78 (д, 1H), 8,02 (д, 1H)	259/0,64 мин

[0256]

Примеры 13 и 14:

(R)-1-(Бензо[d]изоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (название по IUPAC: (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид) и (S)-1-(бензо[d]изоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид (название по IUPAC: (1S)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид)



Соединение, полученное в примере 1, разделяли с помощью DAICEL CHIRALPAK™ AY-H (подвижная фаза: 100% ацетонитрил) и получали передний пик (энантиомер А, неопределенная абсолютная конфигурация) и задний пик (энантиомер В, неопределенная абсолютная конфигурация).

Пример 13 (энантиомер А): время удерживания 3,46 мин, Chiral HPLC (Chiralpak™ AY-H, 0,46 см внутр. диам.×25 см длина, подвижная фаза: 100% ацетонитрил, скорость потока: 1,0 мл/мин, Температура: 40°C, длина волны: 238 нм)

Пример 14 (энантиомер В): Время удерживания 4,15 мин, Chiral HPLC (Chiralpak™ AY-H, 0,46 см внутр. диам.×25 см длина, подвижная фаза: 100% ацетонитрил, скорость потока: 1,0 мл/мин, температура: 40°C, длина волны: 238 нм)

[0257]

Удельное вращение соединений по примеру 13 и примеру 14 измеряли в соответствии со следующими условиями.

Прибор: Поляриметр JASCO P-1020

Температура: 21,6°C

Объем раствора: 10 мг/мл

Растворитель для анализа: MeOH

Длина волны: 589 нм

Длина ячейки: 50 мм

Соединение по примеру 13 (энантиомер А): удельное вращение -30,1886

Соединение по примеру 14 (энантиомер В): удельное вращение +31,4743

[0258]

Пример 15:

Рентгеноструктурный анализ монокристалла соединения по примеру 13

Для определения кристаллической структуры проводили рентгеноструктурный анализ монокристалла соединения по примеру 13 с помощью дифрактометра (система точечного структурного измерения) при температуре -173°C.

[0259]

Получение монокристалла

Соединение по примеру 13 (0,01-0,03 г) помещали в стеклянную бутылку с завинчивающейся трубкой, туда же добавляли тетрагидрофуран (около 0,02 мл). Бутылку с завинчивающейся трубкой закрывали крышкой и суспензию встряхивали при температуре около 50°C в течение примерно 10 дней с получением монокристалла соединения по примеру 13.

[0260]

Рентгеноструктурный анализ монокристаллов

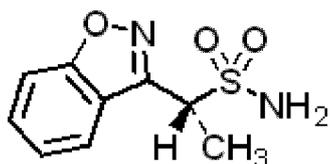
Монокристалл соединения по примеру 13 фиксировали в дифрактометре и измеряли его дифракционное изображение рентгеновским излучением с заданной длиной волны в токе инертного газа при -173°C . Из набора показателей плоскости и интенсивности дифракции, рассчитанных по дифракционному изображению, определяли структуру прямым методом и уточняли структуру методом наименьших квадратов [Acta Cryst. A64, 112(2008)] для получения его молекулярной структуры и его кристаллической структуры. Результат рентгеноструктурного анализа показал, что абсолютная конфигурация в α -положении бензоксазола в соединении примера 13 (энантиомер А, имеющий удельное вращение $-30,1886$) представляет собой R. Результаты анализа представлены в таблице 7, фиг. 1-1 и фиг. 1-2.

Таблица 7	
Эмпирическая формула	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₃ S
Молекулярная масса	226,25
Кристаллическая система	орторомбическая
Пространственная группа	P ₂ ₁ 2 ₁ 2 ₁
Параметры решетки:	
a	7,98090(10) Å
b	10,34330(10) Å
c	11,97180(10) Å
Объем элементарной ячейки	988,258(18) Å ³
Формульные единицы на элементарную ячейку	4
R _{int}	5,85%
Количество параметров	160
Количество ограничений	210
R1	4,45%
wR2	11,64%
Goof S	1,120
Параметры Флака	0,02(4)

[0261]

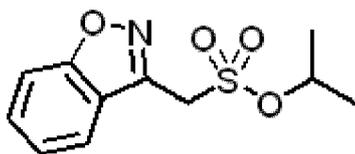
Пример 16:

Получение (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамида (альтернативный способ для примера 13)



Указанное в заголовке соединение получали как показано в следующих способах.

(i) Пропан-2-ил (1,2-бензоксазол-3-ил)метансульфонат

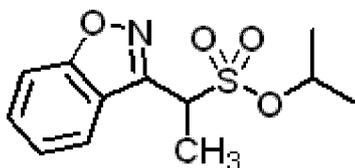


К раствору (1,2-бензоксазол-3-ил)метансульфоновой кислоты (13,00 г) в ацетонитриле (130 мл) добавляли оксид серебра (16,96 г) и 2-йодпропан (7,32 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Не растворившееся вещество удаляли на целите, и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат; 19:1->1:1) с получением указанного в заголовке соединения (13,00 г) в виде твердого вещества желтого цвета. Выход: 84%.

^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) δ 1,34 (д, $J=6,4$ Гц, 6H), 4,75 (с, 2H), 4,85 (дт, $J=12,8, 6,4$ Гц, 1H), 7,38 (т, $J=8,0, 6,0, 2,4$ Гц, 1H), 7,56-7,62 (м, 2H), 7,90 (д, $J=8,0$ Гц, 1H),

[0262]

(ii) Пропан-2-ил 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонат



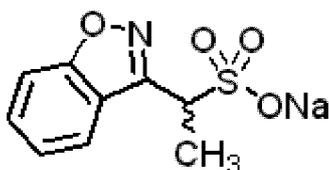
К раствору соединения (13,00 г, 50,9 ммоль), полученного на стадии (i) примера 16 в ТГФ (255 мл) добавляли гидрид натрия (2,222 г, 50,9 ммоль) при температуре 0°C , и смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 минут. В реакционную смесь добавляли метил йодид (3,80 мл, 61,1 ммоль), и смесь перемешивали при температуре 0°C в течение одного часа. Реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, и концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат; 19:1 -> 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (10,60 г) в виде масла желтого цвета. Выход: 77%.

^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) δ 1,20 (д, $J=6,2$ Гц, 3H), 1,27 (д, $J=6,2$ Гц, 3H), 1,95 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 4,72 (сеп., 6,2 Гц, 2H), 4,82 (кв, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,27-7,32 (м, 1H), 7,49-7,55 (м, 2H), 7,89 (д, $J=8,0$ Гц, 1H),

MS(m/z): 270,2 $[\text{M}+1]^+$, $R_t=0,99$ мин.

[0263]

(iii) Натрия 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонат



К раствору соединения (7,80 г, 29,0 ммоль), полученного на стадии (ii) примера 16, в ацетоне (250 мл) добавляли йодид натрия (4,34 г, 29,0 ммоль), и смесь нагревали при

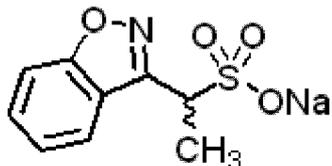
кипячении с обратным холодильником в течение 4 часов. Белый осадок собирали на фильтре и промывали ацетоном с получением указанного в заголовке соединения (6,60 г, 91% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 Гц, ДМСО- d_6) δ 1,65 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 4,22 (кв, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,31 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,57 (дт, $J=8,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=8,0$ Гц, 1H)

MS(m/z): 228,1 [M-21] $^+$, Rt=0,48 мин.

[0264]

(iii-a) Натрия 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонат (альтернативный способ для стадии (iii) примера 16)

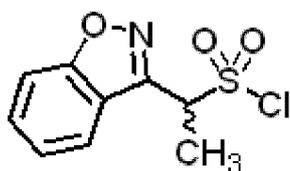


3-(1-Бромэтил)-1,2-бензоксазол (226 мг), сульфит натрия (189 мг), и йодид калия (17 мг) суспендировали в ТГФ (0,5 мл) и воде (1 мл), и суспензию перемешивали при температуре 50°C в течение 80 часов. Охлаждая реакцию суспензию в реакционный раствор добавляли этилацетат (1 мл) и смесь разделяли на два слоя. Водный слой концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (416 мг) в виде смеси. Выход: 96%.

^1H ЯМР (400 Гц, ДМСО- d_6) δ 1,65 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 4,22 (кв, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,31 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,57 (дт, $J=8,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=8,0$ Гц, 1H)

[0265]

(iv) 1-(1,2-Бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонилхлорид

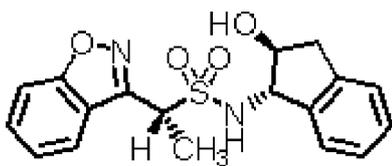


К суспензии соединения (600 мг, 2,408 ммоль), полученного на стадии (iii) примера 16, в ТГФ (10 мл) добавляли тионилхлорид (0,210 мл, 2,89 ммоль) и N, N-диметилформамид (9,32 мкл, 0,120 ммоль), и смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 4 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом и три раза промывали холодной водой. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (606,00 мг, выход: 102%) в виде масла коричневого цвета.

MS(m/z): 246,1 [M+1] $^+$, Rt=1,00 мин.

[0266]

(v) (1R)-1-(1,2-Бензоксазол-3-ил)-N-[(1S,2S)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]этан-1-сульфонамид



К раствору (1S,2S)-(+)-trans-1-амино-2-инданола (359 мг, 2,406 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (0,880 мл) в ацетонитриле (10 мл) добавляли раствор соединения (591 мг, 2,406 ммоль), полученного на стадии (iv) примера 16, в ацетонитриле (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли 10% водным раствором лимонной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат; 19:1->1:1) с получением указанного в заголовке соединения (174 мг, выход: 20,18%) в виде твердого вещества белого цвета и его диастереомеры, (1S)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-N-[(1S,2S)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]этан-1-сульфонамид (192,00 мг, выход: 22,27%).

(1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-N-[(1S,2S)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]этан-1-сульфонамид

^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) δ 2,10 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 2,89 (дд, $J=15,2, 9,2$ Гц, 1H), 3,20 (дд, $J=16,0, 8,0$ Гц, 1H), 4,27-4,35 (м, 1H), 4,36 (д, 9,6 Гц, 1H), 4,63 (д, 3,6 Гц, 1H), 4,74 (дд, $J=9,6, 7,2$ Гц, 1H), 5,14 (кв, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,13-7,17 (м, 1H), 7,21-7,24 (м, 2H), 7,32-7,35 (м, 1H), 7,38-7,42 (м, 1H), 7,62 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 8,03 (дд, $J=9,2, 1,2$ Гц, 1H)

MS(m/z): 359,2 [M+1]⁺, Rt=0,92 мин.

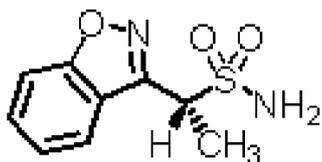
(1S)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-N-[(1S,2S)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]этан-1-сульфонамид

^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) δ 2,13 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 2,84 (дд, $J=16,0, 8,0$ Гц, 1H), 3,24 (дд, $J=16,0, 8,0$ Гц, 1H), 3,59 (д, 3,2 Гц, 1H), 4,36-4,42 (м, 1H), 4,48 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,62 (дд, $J=8,8, 6,8$ Гц, 1H), 5,07 (кв, 7,2 Гц, 1H), 7,15-7,19 (м, 1H), 7,22-7,30 (м, 3H), 7,38-7,42 (м, 1H), 7,59-7,65 (м, 2H), 7,97-8,00 (м, 1H)

MS(m/z): 359,2 [M+1]⁺, Rt=0,90 мин.

[0267]

(vi) (1R)-1-(1,2-Бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид



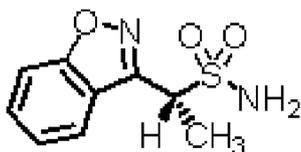
К суспензии соединения (51 мг, 0,142 ммоль), полученного на стадии (v) примера 16, в толуоле (1 мл) добавляли трифторметансульфоновую кислоту (0,252 мл, 2,85 ммоль) при температуре 0°C и смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 0,5 часа. В реакционную смесь добавляли ацетонитрил (1 мл) и смесь разбавляли этилацетатом и разделяли на два слоя. Органический слой три раза промывали водой, сушили над

сульфатом магния и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат; 19:1->1:1) с получением указанного в заголовке соединения (27,50 мг, выход: 85%, >99% эи) в виде твердого вещества белого цвета.

[0268]

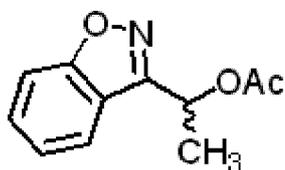
Пример 17:

Получение (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамида (альтернативный способ для примера 13)



Указанное в заголовке соединение получали как показано в следующих способах.

(i) 1-(1,2-Бензоксазол-3-ил)этилацетат

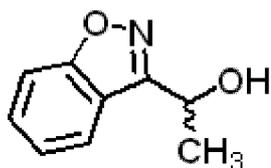


К смеси 3-(1-бромэтил)-1,2-бензоксазола (4,52 г), ацетата натрия (3,28 г) и йодида калия (3,32 г) добавляли ДМФ (20 мл) и смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 14 часов. Реакционный раствор охлаждали, затем в реакционный раствор добавляли раствор пентагидрата тиосульфата натрия (2 г) в воде (40 г) и смесь экстрагировали этилацетатом (40 мл). Водный слой два раза экстрагировали этилацетатом (20 мл) и объединенный органический слой промывали раствором 5 гидрата тиосульфата натрия (1 г) в воде (20 г). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат; 98:2->70:30) с получением указанного в заголовке соединения (3,72 г, выход: 91%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 Гц, CDCl₃) δ 1,79 (д, J=6,8 Гц, 3H), 2,144 (с, 3H), 6,39 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 7,34 (ддд, J=8,0, 6,4, 1,6 Гц, 1H), 7,54-7,61 (м, 2H), 7,78 (д, J=8,8 Гц, 1H).

[0269]

(ii) 1-(1,2-Бензоксазол-3-ил)этан-1-ол



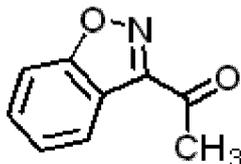
К раствору соединения (1,54 г), полученного на стадии (i) примера 17, в метаноле (15 мл) добавляли 1н водный гидроксид натрия (7,5 мл) при температуре льда, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор концентрировали до определенного объема и затем три раза экстрагировали этилацетатом

(25 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат; 98:2->70:30) с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г) в виде бесцветного масла. Выход: 98%.

^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) δ 1,77 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,32 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,39 (ддд, $J=13,6, 6,8, 4,8$ Гц, 1H), 7,33 (ддд, $J=8,0, 6,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,56-7,60 (м, 2H), 7,89 (дд, $J=8,0, 1,2$ Гц, 1H)

[0270]

(iii) 1-(1,2-Бензоксазол-3-ил)этан-1-он

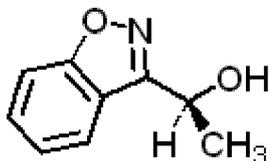


Раствор соединения (1,42 г), полученного на стадии (ii) примера 17, и диоксид марганца (7,58 г) в дихлорметане (20 г) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционный раствор фильтровали через целит и фильтрат концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (1,31 г, выход: 93%).

^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) δ 2,81 (с, 3H), 7,41-7,469 (м, 1H), 7,58-7,67 (м, 2H), 8,24 (дд, $J=8,0, 1,2$ Гц, 1H)

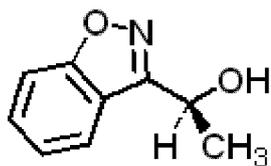
[0271]

(iv) (1S)-1-(1,2-Бензоксазол-3-ил)этан-1-ол



Дигидрат дигидрофосфата натрия (1,25 г), додекагидрат гидрофосфата динатрия (2,87 г) и сульфат магния (38 мг) при комнатной температуре растворяли в деионизированной воде (160 г). К реакционной смеси добавляли кеторедуктазу CodexisTM (KRED P1-B05) (200 мг) и NADP^+ (80 мг) и смесь растворяли при перемешивании при комнатной температуре. В реакционный раствор добавляли раствор соединения (10,00 г), полученного на стадии (iii) примера 17, в изопропиловом спирте (31,5 г) и смесь перемешивали при температуре 35°C в течение 41 часов. Реакционный раствор концентрировали до определенного объема и к концентрированному раствору добавляли хлорбензол (200 г). Смесь фильтровали через целит и фильтрат разделяли на два слоя. Органический слой промывали водой (200 г), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением смеси, содержащей указанное в заголовке соединение (9,61 г) в виде масла бледно-желтого цвета. Смесь (1 г) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат; 98:2->96:4) с получением указанного в заголовке соединения (901 мг) в виде бесцветного масла. Выход: 85%, 99,3%ее.

[0272]

(iv-a) (1S)-1-(1,2-Бензоксазол-3-ил)этан-1-ол

Используя набор для скрининга карбонилредуктазы (CODEX™, CODEXIS), реакцию восстановления соединения, полученного на стадии (iii) примера 17, проводили с каждой комбинацией 1-24 карбонилредуктазы и кофермента, показанной в таблице 8.

Карбонилредуктазы 1-19, показанные в таблице 8, обрабатывали по следующей методике. Готовили раствор смеси коферментов (128 мМ фосфата натрия, 1,7 мМ сульфата магния, 1,1 мМ NADP⁺, pH 7,0) (0,6 г) в деионизированной воде (33 г), причем каждый 0,9 мл раствора добавляли к карбонилредуктазам 1-19 (10 мг). Каждую смесь перемешивали для растворения. Готовили раствор соединения (161 мг), полученного на стадии (iii) примера 17, в изопропиловом спирте (4 мл), и каждые 0,1 мл раствора добавляли к вышеуказанной реакционной среде. Каждую реакционную среду перемешивали при температуре 30°C в течение 20 часов. В каждую реакционную среду добавляли этилацетат и смесь центрифугировали. Слой этилацетата анализировали с помощью ВЭЖХ.

Карбонилредуктазы 20-24, показанные в таблице 8, обрабатывали по следующей методике. Раствор смеси коферментов (263 мМ фосфата натрия, 1,7 мМ сульфата магния, 1,1 мМ NADP⁺, 1,1 мМ NAD⁺, 80 мМ D-глюкозы, 4,3 ЕД/мл глюкозодегидрогеназы, pH 7,0) (0,3 г) в деионизированной воде (6 г) получали и смешивали с раствором соединения (48 мг), полученного на стадии (iii) примера 17, в ДМСО (0,3 мл). Каждый 1 мл смеси добавляли к карбонилредуктазам 20-24 (10 мг) и каждую смесь перемешивали при 30°C в течение 20 часов. В каждую реакционную среду добавляли этилацетат и смесь центрифугировали. Слой этилацетата анализировали с помощью ВЭЖХ.

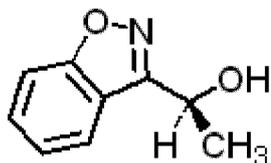
Как показано в таблице 8, было обнаружено, что соединение, полученное на стадии (iii) примера 17, может быть энантиоселективно восстановлено комбинацией карбонилредуктазы (1-24) и кофермента (NADPH или NADH).

Таблица 8				
	карбонилредуктаза	кофермент	Пример 17 Стадия (iv-a) (S форма)	Энантиомер по примеру 17 Стадия (iv-a) (R форма)
1	KRED-P1-A04	NADPH	2,8	97,2
2	KRED-P1-A12	NADPH	8,9	91,1
3	KRED-P1-B02	NADPH	36,5	63,5

4	KRED-P1-B05	NADPH	99,2	0,8
5	KRED-P1-B10	NADPH	62,9	37,1
6	KRED-P1-B12	NADPH	29,5	70,5
7	KRED-P1-C01	NADPH	85,6	14,4
8	KRED-P1-H08	NADPH	97,1	2,9
9	KRED-P2-B02	NADPH	97	3,0
10	KRED-P2-C02	NADPH	60,4	39,6
11	KRED-P2-C11	NADPH	34	66,0
12	KRED-P2-D03	NADPH	92,6	7,4
13	KRED-P2-D11	NADPH	98,8	1,2
14	KRED-P2-D12	NADPH	92	8,0
15	KRED-P2-G03	NADPH	66,3	33,7
16	KRED-P2-H07	NADPH	4,5	95,5
17	KRED-P3-B03	NADPH	98,5	1,5
18	KRED-P3-G09	NADPH	96,4	3,6
19	KRED-P3-H12	NADPH	97,7	2,3
20	KRED-101	NADPH	4,9	95,1
21	KRED-119	NADPH	99,1	0,9
22	KRED-130	NADPH	100	0,0
23	KRED-NADH-101	NADH	100	0,0
24	KRED-NADH-110	NADH	1,5	98,5

[0273]

(iv-b) (1S)-1-(1,2-Бензоксазол-3-ил)этан-1-ол (альтернативный способ для стадии (iv) примера 17)



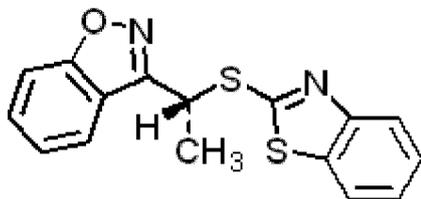
К соединению (3,50 г), полученному на стадии (i) примера 17, добавляли раствор фосфатного буфера (pH 7,0) (35 мл) и Novozym 435 (0,70 г), и смесь перемешивали при температуре 37°C в течение 7 часов. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат экстрагировали этилацетатом (70 мл, 35 мл×2). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат; 98:2 -> 70:30) с получением указанного в заголовке соединения (1,37 г, выход: 49%, 99,1% эи) в виде бесцветного масла, вместе с (R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этилацетатом (1,74 г, выход: 50%,

97,4% эи) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) δ 1,77 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 2,32 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,39 (ддд, $J=13,6, 6,8, 4,8$ Гц, 1H), 7,33 (ддд, $J=8,0, 6,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,56-7,60 (м, 2H), 7,89 (дд, $J=8,0, 1,2$ Гц, 1H)

[0274]

(v) 3-[(1R)-1-[(1,3-Бензотиазол-2-ил)сульфанил]этил]-1,2-бензоксазол

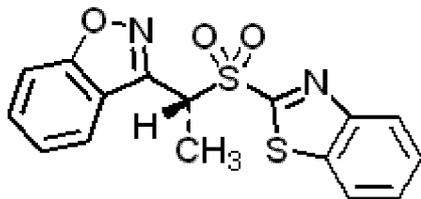


К суспензии соединения (979 мг), полученного на стадии (iv) или (iv-b) примера 17, и дибензотиазолилдисульфида (2,39 г) в ТГФ (20 мл) добавляли по каплям три-н-бутилфосфин (1,78 мл) при температуре льда в течение 10 минут, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли этилацетат (50 мл) и 5% водный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и смесь разделяли на два слоя. Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл) два раза и объединенный органический слой промывали 5% водным раствором бикарбоната натрия (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат; 98:2->82:18) с получением указанного в заголовке соединения (1,873 г) в виде бесцветного смолообразного продукта. Выход: 100%, 98,0%ее.

^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) δ 2,07 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,74 (кв, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,28-7,35 (м, 2H), 7,44 (дт, $J=7,6, 1,2$ Гц, 1H), 7,52-7,60 (м, 2H), 7,76 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,90 (дд, $J=8,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J=8,0$ Гц, 1H)

[0275]

(vi) 3-[(1R)-1-(1,3-Бензотиазол-2-сульфонил)этил]-1,2-бензоксазол



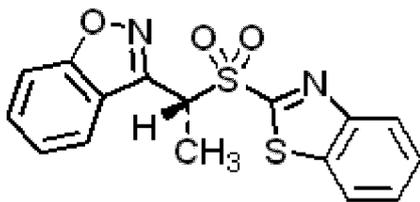
К раствору соединения (250 мг), полученного на стадии (v) примера 17, в хлорбензоле (7,5 г) добавляли раствор бис(монопероксифталата) гексагидрата магния (0,95 г) в воде (5 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. К реакционной смеси добавляли дополнительный раствор гексагидрата бис(монопероксифталата) магния (0,24 г) в воде (1,25 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Реакционную гасили, добавляя к смеси при температуре льда по каплям водный раствор бисульфита натрия (0,24 г/1 г). К погашенной смеси добавляли хлорбензол (20 г) и воду (20 г) и смесь разделяли на два слоя.

Органический слой промывали раствором дигидрофосфата калия (272 мг) и гидрофосфата дикалия (87 мг) в воде (10 г), а затем водой (10 г). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток промывали в суспензии смесью хлорбензола (2 г) и гептана (4 г), выпавшие в осадок кристаллы собирали на фильтре и промывали гептаном (1 г). Полученные кристаллы сушили в вакууме при температуре 40°C с получением указанного в заголовке соединения (10,44 г) в виде кристаллов белого цвета. Выход: 72%, 99,8% эи.

^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) δ 2,11 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,37 (кв, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,33-7,37 (м, 1H), 7,56-7,60 (м, 3H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,91-7,97 (м, 2H) 8,24 (д, $J=8,4$ Гц, 1H)

[0276]

(vii) (1R)-1-(1,2-Бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид



К раствору хлорида магния (0,69 г) в NMP (20 г) добавляли соединение (5,0 г), полученное на стадии (vi) примера 17, с получением суспензии. Суспензию по каплям добавляли к суспензии боргидрида натрия (1,10 г) в этаноле (22,5 г) при температуре 0°C, а оставшуюся часть суспензии растворяли в NMP (2,5 г) и добавляли к смеси. Смесь реагировала при температуре 0°C в течение 2 часов. Реакционный раствор добавляли по каплям к раствору ацетата натрия (11,91 г) и гидросиламин-О-сульфоната (16,42 г) в воде (62,5 г) при температуре 0°C, и остаток реакционного раствора растворяли в воде (5 г) и добавляли к смеси. Смесь реагировала при 0°C в течение 3,5 часов. К реакционному раствору добавляли 6М соляную кислоту (25 г) и этилацетат (90 г) и смесь разделяли на два слоя. Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом (45 г) и органический слой промывали 1М соляной кислотой (90 г). К органическому слою добавляли активированный уголь (0,25 г) и смесь перемешивали в течение часа. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. К полученному остатку добавляли этилацетат, чтобы довести общее количество до 22,5 г. Раствор кристаллизовали добавлением по каплям 20 г гептана при температуре 20°C. Раствор, содержащий кристаллы, охлаждали до температуры 0°C, выпавшие в осадок кристаллы собирали на фильтре и промывали смесью гептан-этилацетат (5 г/2,5 г). Полученные кристаллы сушили в вакууме при температуре 40°C, получая сырые кристаллы (2,40 г) в виде желтовато-белого кристалла.

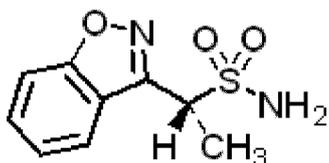
К сырым кристаллам (2,0 г) добавляли изопропил ацетат (19,6 г), и смесь перемешивали при температуре 50°C в течение одного часа, и затем перемешивали при температуре 10°C в течение 3 часов. Нерастворимое вещество удаляли на фильтре и промывали изопропилацетатом (0,5 г). Фильтрат концентрировали и к полученному остатку добавляли изопропилацетат, чтобы довести общее количество до 4,4 г. Полученную суспензию перемешивали при температуре 50°C в течение 4 часов.

Суспензию охлаждали до температуры 0°C, выпавшие в осадок кристаллы собирали на фильтре и промывали изопропилацетатом (1,5 г). Полученные кристаллы сушили в вакууме при температуре 40°C, получая указанное в заголовке соединение (10,44 г) в виде кристаллов белого цвета. Выход: 37,6%, 98,5% эи.

[0277]

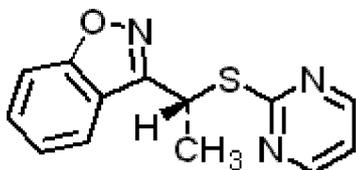
Пример 18:

Получение (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамида (альтернативный способ для соединения по примеру 13)



Указанное в заголовке соединение получали как показано в следующих способах.

(i) 3-[(1R)-1-[(Пиримидин-2-ил)сульфанил]этил]-1,2-бензоксазол

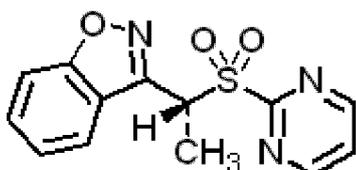


К раствору трифенилфосфина (531 мг) в толуоле (1,5 мл) добавляли по каплям диизопропилазодикарбоксилат (90%, 420 мкл) при температуре 0°C и смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 15 минут. К реакционной смеси по каплям добавляли раствор соединения (245 мг), полученного на стадии (iv) или (iv-a) примера 17, в толуоле (2 мл), и смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 30 минут. К реакционному раствору добавляли пиримидин-2-тиол (227 мг) и смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 5 часов. Осажденное вещество удаляли на фильтре, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат; 80:20->70:30) с получением указанного в заголовке соединения (290 мг). Выход: 75%, 100% эи.

¹H ЯМР (400 Гц, CDCl₃) δ 1,98 (д, J=7,2 Гц, 3H), 5,64 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 7,01 (т, J=5,0, 1H), 7,27-7,31 (м, 1H), 7,53-7,58 (м, 2H), 7,87 (дд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 8,56 (д, J=5,2 Гц, 2H)

[0278]

(ii) 3-[(1R)-1-(Пиримидин-2-сульфонил)этил]-1,2-бензоксазол



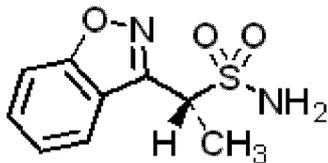
К раствору соединения (257 мг), полученного на стадии (i) примера 18, в дихлорметане (5 мл) добавляли м-хлорпербензойную кислоту (542 мг) при температуре льда, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. В

реакционную смесь добавляли этилацетат (5 мл), и раствор пентагидрата тиосульфата натрия(250 мг) и бикарбонат натрия(250 мг) в воде (5 мл), и смесь разделяли на два слоя. Водный слой два раза экстрагировали этилацетатом (2 мл) и объединенный органический слой два раза промывали раствором пентагидрата тиосульфата натрия(250 мг) и бикарбоната натрия (250 мг) в воде (5 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат; 80: 20->20:80) с получением указанного в заголовке соединения (238 мг). Выход: 82%, 99,3% эи.

^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) δ 2,08 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 5,57 (кв, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,38 (ддд, $J=8,4, 6,4, 2,0$ Гц 1H), 7,53-7,60 (м, 3H), 8,05 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,91 (д, $J=4,8$ Гц, 2H)

[0279]

(iii) (1R)-1-(1,2-Бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид

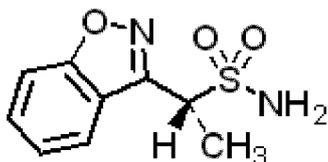


К раствору соединения (28,9 мг), полученного на стадии (ii) примера 18, и хлорида магния (28,6 мг) в ДМФ (300 мкл) по каплям при температуре 10°C добавляли раствор боргидрида натрия (22,7 мг) в этаноле (300 мкл), и смесь перемешивали при температуре 20°C в течение одного часа, затем охлаждали до температуры 10°C. К смеси добавляли ацетат натрия (82 мг) и затем по каплям раствор гидросиламин-О-сульфоновой кислоты (113 мг) в воде (600 мкл), и смесь перемешивали при температуре 20°C в течение одного часа. Реакционный раствор добавляли в 1н соляную кислоту (1,5 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 мл). Органический слой промывали 1н соляной кислотой (1,5 мл), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат 88/12-0-100) с получением указанного в заголовке соединения (17 мг) в виде кристаллов белого цвета. Выход: 75%, 25,2% эи.

[0280]

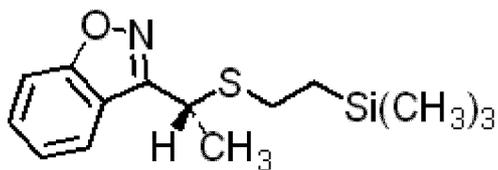
Пример 19:

Получение (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамида (альтернативный способ для соединения по примеру 13)



Указанное в заголовке соединение получали как показано в следующих способах.

(i) 3-[(1R)-1-[[2-(Триметилсилил)этил]сульфанил]этил]-1,2-бензоксазол



(i-1) К раствору соединения (979 мг), полученного на стадии (iv) или (iv-a) примера 17, и N, N,N',N'-тетраметилазодикарбоксамида (1550 мг) в ТГФ (10 мл) добавляли тиоуксусную кислоту (0,67 мл), и смесь перемешивали. При охлаждении водой к реакционной смеси по каплям добавляли три-н-бутилфосфин (2,27 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и три раза экстрагировали этилацетатом (25 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат; 94:6->70:30) с получением (R)-S-(1,2-бензоксазол-3-ил)этил тиоацетата (285 мг). Выход: 21%, 99,6% эи.

^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) δ 1,87 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 2,39 (с, 1H), 4,58 (квин, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,34 (ддд, $J=8,0, 6,0, 1,6$ Гц 1H), 7,53-7,59 (м, 2H), 7,88 (дд, $J=8,0, 1,2$ Гц, 1H)

(i-2) К раствору соединения (221 мг), полученного на стадии (i-1) примера 19, в метаноле (2 мл) добавляли по каплям 1н водный раствор гидроксида натрия (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали и к полученному остатку добавляли воду (1 мл). К раствору по каплям добавляли 1н соляную кислоту (1 мл) для доведения pH раствора до $\text{pH} < 3$. Раствор три раза экстрагировали этилацетатом (4,5 мл). Органический слой промывали водой (2 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат; 94:6->70:30) с получением (R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этантиола (140 мг). Выход: 78%.

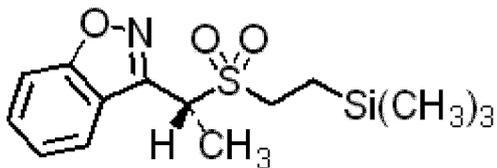
^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) δ 1,92 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,22 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,24 (кв, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,31 (ддд, $J=8,0, 5,6, 1,6$ Гц 1H), 7,53-7,59 (м, 2H), 7,71 (д, $J=8,0$ Гц, 1H)

(i-3) Соединение (139 мг), полученного на стадии (i-2) примера 19, триметилсилил(винил)силан (93 мг) и 2,2'-азобис(изобутиронитрил) (AIBN) (2,6 мг) смешивали и смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 6 часов. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество триметилсилил(винил)силана (93 мг) и AIBN (2,6 мг) и смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 2 часов. Реакционный раствор очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат; 98:2->82:18) с получением указанного в заголовке соединения (117 мг). Выход: 54%.

^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) δ -0,06 (с, 9H), 0,69-0,77 (м, 1H), 0,83-0,91 (м, 1H), 1,80 (д, $J=7,6$ Гц, 3H), 2,37-2,48 (м, 2H), 4,45 (кв, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,31 (ддд, $J=8,0, 6,0, 2,0$ Гц 1H), 7,52-7,59 (м, 2H), 7,94 (дт, $J=8,0, 1,2$ Гц, 1H)

[0281]

(ii) 3-[(1R)-1-[2-(Триметилсилил)этансульфонил]этил]-1,2-бензоксазол

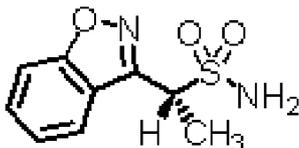


К раствору соединения (112 мг), полученного на стадии (i) примера 19, в смеси н-бутанол-вода (1 мл/1 мл) при температуре льда добавляли гексагидрат бис(монопериоксифталата) магния (476 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. К реакционной смеси добавляли 1М водный раствор тиосульфата натрия (2 мл), чтобы погасить реакцию, и смесь три раза экстрагировали этилацетатом (2 мл). Органический слой промывали 5% водным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат; 98:2->70:30) с получением указанного в заголовке соединения (126 мг). Выход: 100%, 93,1% эи.

^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) δ -0,01 (с, 9H), 0,92-1,11 (м, 2H), 2,01 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 2,78-2,90 (м, 2H), 4,86 (кв, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,38 (ддд, $J=8,0, 6,0, 2,0$ Гц 1H), 7,58-7,64 (м, 2H), 7,99 (д, $J=8,0$ Гц, 1H)

[0282]

(iii) (1R)-1-(1,2-Бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид



К раствору соединения (31,1 мг), полученного на стадии (ii) примера 19, в ТГФ (300 мкл) добавляли 1 моль/л фторида тетрабутиламмония (300 мкл) при температуре 10°C и смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 5 часов. Смесь охлаждали до температуры 10°C и к смеси добавляли ацетат натрия (41 мг). К смеси по каплям добавляли раствор гидроксилламин-О-сульфоновой кислоты (57 мг) в воде (600 мкл) и смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 2 часов. К реакционному раствору добавляли воду (3 мл) и смесь три раза экстрагировали этилацетатом (3 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат; 88/12->0:100) с получением указанного в заголовке соединения (13 мг) в виде кристаллов белого цвета. Выход: 58%, 0% эи.

[0283]

Пример 20:

Получение соединения по примеру 13 форма I

Соединение, полученное в примере 1, разделяли с помощью DAICEL CHIRALPAKTM AY-H (подвижная фаза: 100% ацетонитрил), и полученный раствор соединения по примеру 13 в ацетонитрил концентрировали для выделения формы I соединения по примеру 13. Продукт был охарактеризован, как указано ниже.

[0284]

Пример 21:

Получение соединения по примеру 13 форма II

Соединение по примеру 13 (0,01-0,03 г) помещали в стеклянную бутылку с завинчивающейся трубкой и туда же добавляли смесь ацетон/гептан (1:1) (около 0,02 мл). Бутылку с завинчивающейся трубкой закрывали крышкой и раствор нагревали при температуре около 80°C в течение примерно одного часа. Бутылку с завинчивающейся трубкой откупоривали и оставляли стоять при комнатной температуре в течение суток. Полученную форму II соединения по примеру 13 выделяли и продукт характеризовали, как указано далее.

[0285]

Пример 22:

Получение соединения по примеру 13 форма III

Соединение по примеру 13 (0,01-0,03 г) помещали в стеклянную бутылку с завинчивающейся трубкой и туда же добавляли этилацетат (около 0,02 мл). Флакон с завинчивающейся трубкой закрывали крышкой и суспензию встряхивали при температуре около 50°C в течение примерно 10 дней. Полученную форму III соединения примера 13 выделяли и продукт характеризовали, как указано далее.

[0286]

Характеристика кристаллической формы

Кристаллические формы по настоящему изобретению были охарактеризованы различными аналитическими методами, включая порошковую рентгеновскую дифракцию (XRPD), дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), термогравиметрический анализ (TGA) и динамическую адсорбцию паров (DVS), в соответствии со следующими процедурами.

[0287]

Пример 23:

Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD) соединений, полученных в примерах 20-22

XRPD-анализ форм I-III примера 13 проводили в соответствии со следующими условиями измерения.

Порошковая рентгеновская дифракция (условие измерения A): XRPD-анализы проводили на дифрактометре (Bruker AXS D8 ADVANCE, Bruker, Billerica, Massachusetts, America) с использованием эмиссии меди (Cu K α 1, $\lambda=1,5406 \text{ \AA}$), K α 2, $\lambda=1,5444 \text{ \AA}$). Порошкообразный образец помещали в центр стального держателя с пластиной нулевого фона и готовили к анализу. Электрический генератор приводился в действие для регулировки напряжения и силы тока до 40 кВ и 40 мА, соответственно. Используемые в данном случае щели представляли собой щели Соллера 2500 рад, устранение рассеянных лучей 1,0° и щель выдоха. Скорость вращения образца составляла 0,25 об/с. Сканирование проводилось в диапазоне 2 θ 2-40° в течение 10 минут, размер шага (2 θ) 0,015°. Анализ

данных проводили с помощью DIFFRAC.EVA (Bruker, Billerica, Massachusetts, America).

[0288]

Порошковая рентгеновская дифракция (условие измерения В): анализы XRPD проводили с помощью дифрактометра (PANalytical XPERT-PRO, PANalytical B.V., Almelo, Netherlands) с использованием эмиссии меди ($\text{Cu K}\alpha$, $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$). Порошкообразный образец помещали в центр стального держателя с пластиной нулевого фона и готовили к анализу. Электрический генератор приводился в действие для регулировки напряжения и силы тока до 40 кВ и 40 мА, соответственно. Используемые в данном случае щели представляли собой щели Соллера 2500 рад, устранение рассеянных лучей $1,0^\circ$ и щель выдоха. Скорость вращения образца составляла 0,25 об/с. Сканирование проводилось в диапазоне 2θ 4-40° в течение 10 минут, размер шага (2θ) 0,015°. Анализ данных проводился с помощью (Malvern PANalytical B.V., Almelo, Netherlands).

[0289]

XRPD-анализ соединения по примеру 13 форма I проводили в соответствии с условиями измерения А. XRPD-дифрактограмма соединения по примеру 13 форма I показана в таблице 9 и на фиг. 2.

Таблица 9					
Пример 13 форма I					
Положение пика (2θ)	Относительная интенсивность	Положение пика (2θ)	Относительная интенсивность	Положение пика (2θ)	Относительная интенсивность
5,735	100,0%	32,698	1,0%		
17,262	32,7%	31,818	0,9%		
14,079	23,0%	25,053	0,7%		
23,289	7,8%	31,251	0,5%		
23,087	7,7%	36,644	0,4%		
26,503	7,2%	28,301	0,4%		
19,125	7,0%	11,489	0,4%		
21,566	6,7%	39,346	0,3%		
22,461	3,3%	21,841	0,3%		
19,334	3,1%	32,127	0,3%		
28,704	2,4%	29,332	0,2%		
28,948	2,2%	13,365	0,2%		
25,502	1,6%	37,749	0,2%		
34,912	1,5%	37,266	0,2%		
18,350	1,4%	16,755	0,2%		
25,852	1,0%	20,334	0,1%		

[0290]

ХRPD-анализ соединения по примеру 13 форма II проводили в соответствии с условиями измерения В. ХRPD-дифрактограмма соединения по примеру 13 форма II показана в таблице 10 и на фиг. 3.

Таблица 10	
Пример 13 форма II	
Положение пика (2θ)	Относительная интенсивность
17,581	100,0%
8,723	79,3%
13,525	77,6%
22,634	57,4%
21,645	54,5%
26,801	36,9%
20,344	31,2%
15,518	21,8%
26,240	16,4%
35,202	10,6%
29,297	7,5%

[0291]

ХRPD-анализ соединения по примеру 13 форма III проводили в соответствии с условиями измерения А. ХRPD-дифрактограмма соединения по примеру 13 форма III показана в таблице 11 и на фиг. 4.

Таблица 11			
Пример 13 форма III			
Положение пика (2θ)	Относительная интенсивность	Положение пика (2θ)	Относительная интенсивность
11,114	100,0%	20,056	3,2%
20,264	82,6%	23,292	3,0%
13,785	66,1%	31,389	3,0%
16,975	41,1%	33,727	2,9%
21,365	38,6%	30,116	2,8%
26,254	37,8%	18,328	2,3%
27,947	28,2%	23,626	2,0%
22,366	26,7%	29,826	1,8%
24,846	23,8%	34,387	1,5%

22,062	21,0%	37,571	1,4%
18,444	17,0%	32,999	1,4%
28,534	11,5%	15,651	1,0%
13,224	10,9%	27,542	0,9%
29,309	8,0%	16,712	0,8%
38,501	5,0%	28,785	0,7%
34,566	4,7%	23,759	0,7%
14,770	4,3%	36,171	0,3%
35,679	3,8%	10,006	0,3%
31,633	3,8%	36,988	0,3%
32,683	3,3%	35,293	0,2%

[0292]

Пример 24:

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) соединений, полученных в примерах 20-22

Дифференциальную сканирующую калориметрию форм I-III примера 13 проводили в соответствии со следующей процедурой.

Дифференциальная сканирующая калориметрия: термическую характеристику оценивали с помощью прибора дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (DSCQ1000, TA Instruments, New Castle, DE, USA). Для каждого испытания около 1-10 мг твердого образца помещали в стандартный алюминиевый сосуд, аэрируемый через точечное отверстие, и нагревали со скоростью 5-10°C/мин при продувке азотом 50 мл/мин. Анализ данных был проведен с помощью (TA Instruments, New Castle, DE, USA).

[0293]

DSC формы I примера 13 показана на фиг. 5. Форма I имеет температуру плавления выше 100°C, и ее кристаллическая стабильность является высокой.

[0294]

DSC соединения по примеру 13 форма II показана на фиг. 6. Форма II имеет температуру плавления выше 100°C, и ее кристаллическая стабильность является высокой.

[0295]

The DSC соединения по примеру 13 форма III показана на фиг. 7. Форма III имеет температуру плавления выше 100°C, и ее кристаллическая стабильность является высокой.

[0296]

Пример 25:

Термогравиметрический анализ (ТГА) соединений, полученных в примерах 20-22.

Термогравиметрический анализ форм I-III примера 13 проводили в соответствии со

следующей процедурой.

Термогравиметрический анализ: термогравиметрический анализ (ТГА) проводили с помощью прибора ТГА (TGA Q500, TA Instruments, New Castle, DE, USA). Для каждого испытания приблизительно 1-10 мг твердого образца помещали в открытый алюминиевый сосуд и нагревали со скоростью 5-10°C/мин при продувке азотом со скоростью 60 мл/мин. Анализ данных был проведен с помощью Universal Analysis 2000 Version 4,1D (TA Instruments, New Castle, DE, USA).

[0297]

ТГА соединения по примеру 13 форма I показана на фиг. 8. Масса формы I не снижалась до ее температуры плавления, таким образом, форма I пригодна для приготовления лекарственного состава.

[0298]

ТГА соединения по примеру 13 форма II показана на фиг. 9. Масса формы II не снижалась до ее температуры плавления, таким образом, форма II пригодна для приготовления лекарственного состава.

[0299]

ТГА соединения по примеру 13 форма III показана на фиг. 10. Масса формы III не снижалась до ее температуры плавления, таким образом, форма III пригодна для приготовления лекарственного состава.

[0300]

Пример 26:

Динамическая адсорбция паров (DVS) соединений, полученных в примерах 20-22.

Измерение динамической адсорбции паров примеров 13 форм I-III проводили в соответствии со следующей процедурой.

Динамическая адсорбция паров: гигроскопичность оценивали с помощью прибора для динамической адсорбции паров (DVS) (IGAsorp, Hiden Isochema, Warrington, England) при комнатной температуре. Адсорбцию/десорбцию воды изучали в зависимости от относительной влажности (RH) в диапазоне 0-90% при 25°C. Относительную влажность в камере увеличивали на 10% относительной влажности, и влажность сохраняли до тех пор, пока состояние влажности атмосферы и изменение веса твердого вещества не достигали равновесия. Тест на уравнивание продолжали до тех пор, пока через 5 или 10 часов тест не был пройден или не пройден. В этот момент относительная влажность увеличилась на 10%, и процесс абсорбции повторялся до тех пор, пока относительная влажность не достигала 90% относительной влажности, а состояние влажности не достигало равновесия. Во время испытания контролировали сорбцию влаги. Для десорбции относительная влажность уменьшалась аналогичным образом для измерения идеального цикла адсорбция/десорбция. Цикл повторялся по мере необходимости. Все эксперименты проводились в режиме dm/dt (изменение веса во времени) для определения каждой конечной точки уравнивания. Использовали около 5-10 мг твердого вещества. Анализ даты проводили с помощью Hisorp v4,02 (Hiden Isochema, Warrington,

England).

[0301]

DVS формы I примера 13 показан на фиг. 11. Изменение массы формы I при относительной влажности 0-90% было в пределах 1%, и, таким образом, форма I пригодна для приготовления лекарственного состава.

[0302]

DVS формы II примера 13 показан на фиг. 12. Изменение массы формы II при относительной влажности 0-90% было в пределах 1%, и, таким образом, форма II пригодна для приготовления лекарственного состава.

[0303]

DVS формы III примера 13 показан на фиг. 13. Изменение массы формы III при относительной влажности 0-90% было в пределах 1%, и, таким образом, форма III пригодна для приготовления лекарственного состава.

[0304]

Пример 27: Получение соединения по примеру 13 форма III (альтернативный способ

Каждую форму I, форму II и форму III из примера 13 (0,08-0,12 г) добавляли в разные стеклянные бутылки с завинчивающимися трубками. Этанол, 2-пропанол, хлороформ, ацетонитрил, тетрагидрофуран, этилацетат, ацетон и смесь тетрагидрофуран/гептан (1:1) (около 0,02 мл) добавляли в каждую бутылку с винтовой трубкой и каждую бутылку с винтовой трубкой закрывали крышкой. Суспензию в каждом флаконе с винтовой пробиркой встряхивали при температуре 45-55°C в течение примерно 9-11 дней. Затем соединение примера 13 формы III было выделено во всех стеклянных флаконах с завинчивающимися трубками.

[0305]

Результаты фармакологических экспериментов с некоторыми типичными соединениями по настоящему изобретению показаны ниже, и фармакологическая активность соединений по настоящему изобретению также поясняется ниже, но объем настоящего изобретения не должен ограничиваться этим.

[0306]

Тест 1. Ингибирующая активность кальциевых каналов T-типа

Ингибирующую активность соединений по настоящему изобретению в отношении кальциевых каналов T-типа измеряли методом пэтч-клэмп на целых клетках с использованием клетки НЕК293 (поставщик клетки НЕК 293: ATCC, Manassas, VA, USA, производитель экспрессирующих клеток: ChanTest Corporation., Cleveland, OH, USA), в которой экспрессируется Cav3.1 человека, Cav3.2 человека или Cav3.3 человека. Культуральную среду, используемую для клеток НЕК293, готовили путем добавления эмбриональной бычьей сыворотки (10%), пенициллина натрия G (100 ЕД/мл), сульфата стрептомицина (100 мкг/мл) и G418 (500 мкг/мл) к смешанной среде, модифицированной Дульбекко среды Игла/среды Хэма F-12. Ток целых клеток оценивали с помощью системы

IonWorks Barracuda и зажима Population Patch Clamp (оба предоставлены корпорацией Molecular Device, Union City, CA, USA). Внеклеточный раствор для записи, использованный во время записи, представлял собой сбалансированный солевой раствор Хэнкса. Используемый в настоящем документе внутренний регистрирующий раствор представлял собой 50 ммоль/л CsCl, 90 ммоль/л CsF, 5 ммоль/л MgCl₂, 1 ммоль/л гликолевого эфира диаминтетрауксусной кислоты (EGTA) и 10 ммоль/л 4-(2-гидроксиэтил) пиперазин-1-этансульфокислота (HEPES (pH 7,2)). Удерживающее напряжение поддерживали на уровне -90 мВ, затем изменяли на -65 мВ. Через 60 секунд к нему добавляли импульс -20 мВ в течение 200 миллисекунд для активации канала. на плазматическую мембрану и генерируют кальциевый ток. Кальциевый ток регистрировали усилителем системы IonWorks Barracuda и анализировали программой системы (Версия 2,0,2). Запись кальциевого тока получали дважды, до и после добавления соединения. При измерении после добавления соединения клетки подвергались воздействию записывающего раствора, содержащего соединение, в течение более 5 минут, а затем измерялся ток. В анализах рассчитывали отношение текущих показаний после добавления соединения к текущим показаниям до добавления соединения, вычисленное значение вычитали из единицы и полученное значение преобразовывали в проценты. Кроме того, процент, рассчитанный для соединения положительного контроля, и процент, рассчитанный для обработки растворителем, принимались за 100% и 0% ингибирования соответственно. Значение, полученное для каждого соединения, было канонизировано на основе двух концов значений для получения каждой степени ингибирования. Соединением положительного контроля, используемым в настоящем документе, был ТТА-А2, который известен как ингибитор кальциевых каналов Т-типа. Значение IC₅₀ рассчитывали по уравнению Хилла.

[0307]

Каждая степень ингибирования (%) против кальциевых каналов Т-типа при оценочной концентрации настоящего соединения (600 мкмоль/л) показана в таблице 12, где значения в скобках представляют собой значения IC₅₀ (мкмоль/л), рассчитанное на основе теста с реактивной дозой.

Таблица 12			
Пример	Cav3.1	Cav3.2	Cav3.3
	%	%	%
1	46,0 (449)	33,0 (848)	30,7 (922)
2	72,7	64,0	70,0
3	69,9 (325)	64,0 (362)	61,0 (440)
5	64,5	54,0	55,6
6	80,4	67,4	72,9
8	83,1 (216)	70,3 (318)	73,0 (321)

9	96,5	96,9	94,3
10	68,5	57,7	69,7
11	56,0	50,8	54,3
12	95,0	91,5	93,0
13	50,9 (465)	42,6 (713)	39,9 (746)
14	49,6 (549)	33,8 (839)	31,8 (888)

[0308]

Тест 2. Усиливающий эффект гиперактивности, индуцированной леводопой, у мышей с моделью болезни Паркинсона, индуцированной резерпином.

Мыши с истощенным дофамином из-за лечения резерпином являются модельными мышами с симптомами акинезии при болезни Паркинсона, указанные симптомы облегчаются леводопой (L-DOPA). Было протестировано действие соединений по настоящему изобретению на усиление действия леводопы.

[0309]

В настоящем тесте использовали самцов мышей Crl: CD1 (ICR) (CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.). За 20-24 часа до начала измерения движений мышам внутрибрюшинно вводили резерпин (3 мг/кг). За час до начала измерения движения мышам перорально вводили настоящее соединение (12,5 мг/кг или 25 мг/кг соединений по примерам 1, 2, 3, 4 и 5). Незадолго до начала измерения движения мышам внутрибрюшинно вводили леводопу (200 мг/кг) с бенсеразидом, количество которого составляло 1/4 леводопы в свободной форме. Измерение движения проводилось в течение 90 минут, и каждое общее движение сравнивалось. Результаты показаны на фиг. 14. Соединения по примерам 1, 2, 3, 4 и 5 проявляли значительно усиливающий эффект леводопа-индуцированной гиперактивности у мышей с акинезией. С другой стороны, разагилин (3 мг/кг или 10 мг/кг), который является ингибитором MAOB и используется в качестве лекарственного средства для лечения болезни Паркинсона в клинической практике, также проявлял тенденцию к увеличению движения, но это увеличение не имело статистически значимой разницы.

[0310]

Результат позволяет предположить, что настоящее соединение может усиливать действие леводопы, используемой для лечения болезни Паркинсона. Аналогичным образом ожидается, что данное соединение у людей усиливает действие леводопы, используемой для лечения болезни Паркинсона в соответствии с общепринятым известным протоколом.

На фиг. 14 (A) N=7 или 8, (B) N=8, (C) N=7, (D) N=13 или 14, (E) N=6, 7 или 8, (F) N=7 или 8. И # означает $p < 0,05$ при статистическом сравнении с группой однократного введения L-DOPA (критерий Даннета).

[0311]

Тест 3. Эффект увеличения продолжительности ротационного поведения.

вызванного леводопой, в модели одностороннего поражения нигростриарного дофаминового нейрона, индуцированного 6-гидроксидофамином (6-OHDA).

6-OHDA представляет собой нейротоксин, специфически повреждающий дофаминовые нейроны. Модель, в которой дофаминовые нейроны, проецирующиеся из односторонней черной субстанции в стриатум, повреждены инъекцией 6-OHDA в односторонний медиальный пучок переднего мозга (MFB), как известно, демонстрирует ротационное поведение при введении препарата для лечения болезни Паркинсона, который может активировать внутримозговую систему дофаминовых нейронов, например, в качестве леводопы и агониста дофаминовых рецепторов. Поведение при вращении можно использовать в качестве индикатора для оценки полезности лекарства для лечения болезни Паркинсона. Увеличение продолжительности ротационного поведения при лечении леводопой может привести к удлинению времени включения при болезни Паркинсона. Чтобы оценить влияние соединений по настоящему изобретению на удлинение времени включения, на настоящей модели оценивали удлинение продолжительности индуцированного леводопой ротационного поведения.

[0312]

В настоящем тесте использовали самцов крыс Slc: Wistar (Japan SLC, Inc.). За 30 минут до анестезии при операции на очаге поражения крысе внутрибрюшинно вводили дезипрамин (25 мг/кг). Под наркозом крысу фиксировали на аппарате для фиксации головного мозга. В течение 4 минут вводили 9 мкг/4 мкл 6-OHDA (содержащего 0,02% аскорбиновой кислоты) в медиальный пучок переднего мозга крысы (AP: -4,4 мм, ML: 1,5 мм, DV: 7,8 мм от брегмы как происхождения). Через две недели после операции крысе подкожно вводили апоморфина гидрохлорид (0,5 мг/кг) и наблюдали за ротационным поведением. Крыс, которые вращались 7 или более раз в минуту, использовали в качестве модельных животных.

[0313]

Этим крысам за 60 минут до наблюдения за ротационным поведением перорально вводили настоящее соединение (соединения по примерам 1, 2, 3, 5, 8, 13 и 14, 10 мг/кг или 30 мг/кг для каждого соединения). За 20 минут до наблюдения за ротационным поведением крысам внутрибрюшинно вводили гидрохлорид метилового эфира леводопы (5 мг/кг в пересчете на свободную форму леводопы), при этом указанная леводопа содержала 1/4 (массовую долю) бенсеразида на леводопа в пересчете на свободную форму. Ротационное поведение наблюдали в течение 120 минут, и каждую частоту вращения между 100 и 120 минутами от начала наблюдения объединяли как число вращений в поздней фазе.

[0314]

Результат показан на фиг. 15, где показано, что соединения по примерам 1, 2, 13 и 14 и разагилин (0,6 мг/кг), который является ингибитором МАОВ, значительно увеличивали число вращений в поздней фазе. И соединения по примерам 3, 5 и 8 и сафинамид, который является ингибитором МАОВ, не показали статистически значимого

увеличения, но показали тенденцию к увеличению числа вращений в поздней фазе.

[0315]

Результат показывает, что настоящее соединение может поддерживать действие леводопы, применяемой при лечении болезни Паркинсона. Ожидается, что настоящее соединение удлиняет время действия леводопы при лечении болезни Паркинсона у людей в соответствии с общепринятым известным протоколом.

На фиг. 15 (A) N=12, (B) N=10, 11 или 12, (C) N=9 или 11, (D) N=7 или 12, (E) N=10 или 11, (F) N=12 или 16, (G) N=12 или 16, (H) N=10, 11 или 12, (I) N=10 или 11. И # и ## означают $p < 0,05$ и $p < 0,01$ при статистическом сравнении с группой однократного введения L-DOPA (тест Даннета), соответственно.

[0316]

Тест 4. Антитреморный эффект на модели такрин-индуцированного тремора при болезни Паркинсона.

Считается, что одной из причин тремора при болезни Паркинсона является снижение внутримозгового содержания дофамина, указанное снижение может противодействовать гиперактивации холинергической нервной системы, вызывая симптом. В настоящей модели ингибитор ацетилхолинэстеразы активирует холинергическую нервную систему, которая нарушает баланс между внутримозговым дофамином и ацетилхолином, вызывая симптом тремора. Таким образом, модель хорошо известна как индуцированная лекарствами модель страдающего тремором при болезни Паркинсона. С помощью настоящей модели оценивали действие настоящего соединения на ингибирование тремора при болезни Паркинсона.

[0317]

В настоящем тесте были использованы самцы крыс Slc: SD (Japan SLC, Inc.). Крысе перорально вводили настоящее соединение (соединение по примеру 1 (10 мг/кг, 30 мг/кг или 100 мг/кг), соединение по примеру 13 (3 мг/кг, 10 мг/кг, 30 мг/кг или 100 мг/кг)). Через час крысе внутрибрюшинно вводили такрин (2,5 мг/кг). Через десять минут после введения такрина подсчитывали количество треморных движений челюсти в течение 10 минут. Результат показан на фиг. 16. Соединения по примерам 1 и 13 значительно уменьшали количество треморных движений челюсти в единицу времени.

[0318]

Результат позволяет предположить, что пероральное введение соединения по настоящему изобретению может подавлять симптом тремора при болезни Паркинсона. Аналогичным образом, ожидается, что настоящее соединение будет эффективным при лечении тремора при болезни Паркинсона у людей в соответствии с общепринятым известным протоколом.

На фиг. 16 (A) N=9 или 10, (B) N=10 или 12. И # и ## означают $p < 0,05$ и $p < 0,01$ при статистическом сравнении с группой однократного введения такрина (тест Даннета), соответственно.

[0319]

Тест 5. Влияние на ингибирование леводопа-индуцированной дискинезии

Модель одностороннего поражения нигростриарного дофаминового нейрона, индуцированного 6-гидроксидофамином (6-OHDA), широко используется для оценки эффективности лекарственного средства для лечения болезни Паркинсона, как упоминалось в тесте 2. Кроме того, известно, что дискинезия развивается, когда присутствует модель получает повторное введение леводопы, что сходно с явлением, при котором у пациентов с болезнью Паркинсона, получавших длительное введение леводопы, развивается дискинезия. С помощью настоящей модели оценивали влияние настоящего соединения на дискинезию, вызванную повторным введением леводопы.

[0320]

Как показано в тесте 2, была подготовлена модель одностороннего поражения нигростриарного дофаминового нейрона. За сутки до начала повторного введения леводопы модели внутрибрюшинно вводили гидрохлорид метилового эфира леводопы (5,86 мг/кг), содержащий бенсеразид гидрохлорид (22,8 мг/кг) (соотношение 4:1 в пересчете на свободную форму), и ротационное поведение модели наблюдали от 20 до 140 минут после введения. Модели были классифицированы с учетом трех факторов: общего числа вращений (20-140 минут после введения), более позднего срока вращения (120-140 минут после введения) и продолжительности вращения, так что разброс значений для каждой группы может быть равным.

[0321]

Через два дня после классификации было начато повторное введение гидрохлорида метилового эфира леводопы (6 мг/кг) и гидрохлорида бенсеразид (12 мг/кг) один раз в день в течение двух недель. Соединение по примеру 1 (30 мг/кг или 100 мг/кг), соединение по примеру 13 (30 мг/кг или 100 мг/кг) и ингибитор МАОВ, разагилин (0,2 мг/кг или 0,6 мг/кг), вводили каждый день за час до приема леводопы.

[0322]

Оценку дискинезии проводили через одну и две недели повторного введения. После введения L-DOPA каждую крысу помещали в прозрачную цилиндрическую клетку для измерения дискинезии. Через 20 минут за поведением повторно наблюдали каждую минуту в течение 20 минут и оценивали дискинетический симптом. Оценка проводилась на основе шкалы аномальных произвольных движений (AIMS; *Neurobiology of Disease* 10, 165-186 (2002)) для крыс: (содержание оценки: [ротационное поведение] вращательные движения в сторону, противоположную поражению, [движение верхней конечности] произвольное сгибание и вытягивание, разжатие и сжатие лапы, скручивание запястья вверх-вниз, хореоподобное дрожание, дистоноподобная ригидность, [ось тела] скручивающие движения верхней части тела и шеи в сторону контралатеральной к поражению, потеря равновесия и падение, сохранение дистонической позы, [оролингвальное] произвольное аномальное движение челюсти и выпячивание языка вперед, [балл] 0: отсутствует, 1: присутствует в течение менее 30 секунд, 2: присутствует в течение 30 секунд или более, 3: непрерывно (что может быть

остановлено стимуляцией, такой как звук), 4: непрерывно (что не может быть остановлено стимуляцией, такой как звук)). Наблюдение проводилось в течение 180 минут после введения леводопы.

[0323]

Результат показан на фиг. 17. В группе повторного введения соединения по примерам 1 и 13 начало дискинезии, вызванной повторным введением леводопы, было подавлено, и эффект демонстрировал статистически значимое различие по сравнению с группой повторного введения носителя. С другой стороны, в группе повторного введения разагилина, который является ингибитором МАОВ, дискинезия, вызванная повторным введением леводопы, значительно ухудшилась. Результат позволяет предположить, что повторное введение соединения по настоящему изобретению может ингибировать начало индуцированной леводопой дискинезии при болезни Паркинсона. Аналогичным образом ожидается, что настоящее соединение будет эффективным для ингибирования возникновения лекарственно-индуцированной дискинезии у людей, вызванной длительным введением леводопы в соответствии с общепринятым известным протоколом.

На фиг. 17, (A) N=10, (B) N=10 или 11, (C) N=10. И ## означает $p < 0,01$ в статистическом сравнении с L-DOPA и группой повторного введения носителя (тест Даннета).

[0324]

Тест 6. Активность по ингибированию моноаминоксидазы В (МАОВ)

МАОВ представляет собой фермент, участвующий в окислительной деаминокислотной реакции эндогенного моноаминового нейротрансмиттера, такого как дофамин. Ингибитор МАОВ может повышать внутримозговую концентрацию дофамина, ингибируя расщепление дофамина для улучшения паркинсонизма, но избыточное повышение концентрации дофамина может вызывать побочные эффекты, такие как дискинезия. Тестировали действие соединений по настоящему изобретению на ингибирование МАОВ в стриатуме крысы и стриатуме обезьяны.

[0325]

Митохондриально-синаптосомную фракцию, содержащую МАОВ, готовили в соответствии со следующей процедурой. К стриатумам самцов крыс Slc: Wistar (Japan SLC, Inc.) или самцов яванских макак (HAMRI CO., LTD.) добавляли 0,32 моль/л водного раствора сахарозы по 10 мл на 1 грамм сырой массы ткани, и смесь гомогенизировали. Гомогенат центрифугировали при температуре 4°C при 1000 g в течение 10 минут, полученный супернатант повторно центрифугировали при температуре 4°C при 17200 g в течение 20 минут. К полученному осадку добавляли приготовленный буферный раствор (буферный раствор Трис-HCl 10 ммоль/л (pH 7,4), 0,25 моль/л водная сахароза, 0,5 ммоль/л EDTA-2K) по 10 мл на 1 грамм сырой массы исходной ткани, и смесь снова центрифугировали при температуре 4°C при 17200 g в течение 20 минут. К полученному осадку добавляли приготовленный буферный раствор из расчета 40 мл на 1 г сырой массы исходной ткани. Смесь суспендировали для использования в качестве раствора гомогената

фермента.

[0326]

В качестве вещества, разрушаемого MAOB, использовали меченный ^{14}C β -фенилэтиламин ($[^{14}\text{C}] \beta\text{-PEA}$). $[^{14}\text{C}] \beta\text{-PEA}$ и раствор настоящего соединения, разбавленный до каждой концентрации, инкубировали с раствором гомогената фермента при температуре 37°C в течение заданного периода времени, а затем реакцию останавливали добавлением 3 моль/л холодной HCl. Продукт реакции экстрагировали смесью насыщенного водой толуола и этилацетата (1:1). Органический слой супернатанта отделяли, к отделенному органическому слою добавляли жидкий сцинтилляционный коктейль (ACSH, GE Healthcare) и измеряли радиоактивность с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика (TRI-CARB 3100TR, Packard). Значение IC_{50} для каждого соединения определяли на основе двухпараметрической логистической модели с данными об ингибировании каждой концентрации, указанные данные были получены из многих испытаний. В качестве экспериментального соединения положительного контроля в настоящем тесте использовали сафинамид, который является селективным ингибитором MAOB.

[0327]

Результат показан в таблице 13, где сафинамид проявлял сильное ингибирующее действие на MAOB, но все соединения по настоящему изобретению проявляли чрезвычайно слабое ингибирующее действие на MAOB. Принимая во внимание настоящий результат и результаты тестов 1 и 2 в целом, предполагается, что соединение по настоящему изобретению является средством для усиления действия леводопы без ингибирования MAOB.

Таблица 13	
Пример	Стриатум крысы MAOB IC_{50} мкмоль/л)
1	349
2	>600
3	101
4	389
5	>600
6	>600
7	>600
8	>600
10	>600
11	>600
12	150

13	>600
14	>600
сафинамид (положительный контроль)	0,193

[0328]

Тест 7. Противотреморный эффект на модели эссенциального тремора, индуцированного гармалином

В качестве животной модели эссенциального тремора в оценочном тесте широко использовали животное, которому вводили гармалин. Гармалин может чрезмерно активировать нижние ядра оливы в продолговатом мозге, вызывая аномальную активность сети мозжечок-таламус-кора, которая участвует в моторном контроле, что может вызвать тремор действия, который является патогномичным симптомом эссенциального тремора. Было изучено действие соединений по настоящему изобретению на тремор, вызванный острым введением гармалина.

[0329]

Самцам мышей Crl: CD1 (возраст 6-7 недель) (CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) для индукции тремора внутрибрюшинно вводили гармалин (30 мг/кг). за час до введения гармалина мышам перорально вводили настоящее соединение (соединение по примеру 1 (25 мг/кг или 50 мг/кг), соединение по примеру 13 (25 мг/кг или 50 мг/кг) или соединение по примеру 14 (3,125 мг/кг, 6,25 мг/кг, 12, 5 мг/кг или 25 мг/кг)). И физиологический раствор или β -пропранолол (10 мг/кг), который является соединением положительного контроля, вводили мышам внутрибрюшинно за 20 минут до введения гармалина. За 35 минут до введения гармалина мышь помещали в измерительную клетку (акриловый цилиндр, установленный в горизонтальном направлении, диаметр 65 мм, длина 145 мм), одна клетка на одну мышь, указанная измерительная клетка находилась в звуконепроницаемом боксе с прибором для реагирования на испуг (O'hara & Co., Ltd., Токуо). Дрожь, которую вызывала мышь, регистрировалась с течением времени как данные о треморе. Животное помещали в клетку и записывали данные в течение 20 минут непосредственно перед (PRE) и сразу после (POST) введения гармалина. Данные сигнала временного ряда были проанализированы по частоте с помощью программного обеспечения для анализа VitalTracer и BIMUTAS II-A (оба, Kissei Comtech Co., Ltd., Matsumoto-shi). При частоте 12-15 Гц или 12-18 Гц, которая увеличивается при треморе, извлекали величины спектра и рассчитывали интенсивность тремора T каждого субъекта в соответствии со следующей формулой.

$$T = \text{POST} / \text{PRE}$$

[0330]

Результат показан на фиг. 18. Соединения по примерам 1, 13 и 14 ингибировали тремор, индуцированный гармалином. β -Пропранолол, который клинически использовался в качестве средства для лечения эссенциального тремора, также значительно ингибировал тремор, вызванный гармалином. Эти результаты предполагают,

что настоящее соединение эффективно при эссенциальном треморе. Аналогичным образом, ожидается, что настоящее соединение будет эффективным у людей при лечении эссенциального тремора в соответствии с общепринятым известным протоколом.

На фиг. 18, (A) N=11 или 12, (B) N=16, (C) N=7, 13 или 14. И, ** означает $p < 0,01$ при статистическом сравнении с группой однократного введения гармалина (t-критерий Уэлча). # и ## означает $p < 0,05$ и $p < 0,01$ при статистическом сравнении с группой однократного введения гармалина (критерий Даннета), соответственно.

[0331]

Тест 8. Антиаллодинический эффект на модели периферической невропатии, вызванной химиотерапией

В качестве одной из индуцированных химиотерапией периферических невропатий известно сенсорное нарушение из-за невропатии, вызванной платинирующим агентом, который является противораковым агентом, таким как цисплатин и оксалиплатин, и симптом трудно восстановить даже после прекращения приема лекарства. В настоящем тесте изучали терапевтический эффект сенсорных нарушений, вызванных повторным введением оксалиплатина.

[0332]

Самцам крыс Crl: CD (SD) (возраст 7 недель) (CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) оксалиплатин (5 мг/кг) вводили внутривенно в течение двух последовательных дней в неделю, всего 6 раз, для подготовки моделей периферической невропатии, вызванной химиотерапией. Соединение примера 13 (100 мг/кг) повторно вводили перорально один раз в день, всего 17 раз. В день введения оксалиплатина соединение примера 13 вводили за один час до введения оксалиплатина. Вещество положительного контроля, дулоксетин (30 мг/кг), вводили перорально за час до теста с ацетоном. Пробу с ацетоном проводили на 18-й день от первого дня лечения оксалиплатином. В тесте с ацетоном 0,1 мл ацетона распыляли на подошву задней лапы крысы и реакцию оценивали по шкале (Cold Score). При отсутствии реакции в течение 20 секунд после распыления ацетона фиксировали оценку 0 и наблюдение прекращали. При наличии какой-либо реакции в течение 20 секунд наблюдение продолжалось до 40 секунд после распыления и регистрировалась оценка по оценочной шкале. Обрызгивали ацетоном дважды каждую правую и левую задние лапы и подсчитывали общий балл.

[0333]

Шкала оценки определяется следующим образом.

0 баллов: нет реакции, 1 балл: демонстрация таких действий, как топание и шелканье (через мгновение или один раз), 2 балла: демонстрация таких действий, как топание и шелкание (постоянно или несколько раз), 3 балла: демонстрация поведения избегания сопровождается такими действиями, как облизывание и укусы.

[0334]

Результат показан на фиг. 19. Результат в группе повторного перорального введения соединения по примеру 13 показал значительно более низкий холодовой

показатель по сравнению с таковым в группе многократного приема носителя. И группа однократного введения дулоксетина также показала значительно более низкий холодовой балл, который используется для клинического лечения аллодинии, вызванной периферической невропатией, вызванной химиотерапией. Эти результаты показывают, что соединение по примеру 13 эффективно при индуцированной химиотерапией периферической нейропатии (холодовой аллодинии). Аналогичным образом, ожидается, что настоящее соединение будет эффективным у людей при лечении индуцированной химиотерапией периферической нейропатии в соответствии с общепринятым известным протоколом.

На фиг. 19, N=12. И ## означает $p < 0,01$ при статистическом сравнении с группой повторного введения оксалиплатина+носителя (критерий Уилкоксона).

[0335]

Тест 9. Активность по ингибированию карбоангидразы (СА)

СА представляет собой семейство металлоферментов цинка, которое катализирует обратимую гидратацию между углекислым газом, бикарбонатом и протоном. Известно, что многие соединения, имеющие сульфонамидную структуру, такие как ацетазолamid и топирамат, обладают активностью ингибирования СА, и ингибиторы СА ингибируют СА в почечных канальцах, вызывая гиперкальциурию и повышение pH мочи, что может вызывать серьезные побочные эффекты, такие как мочекаменная болезнь (непатентная литература 5). Настоящее соединение также имеет сульфонамидную структуру, и его активность в отношении ингибирования СА оценивали в следующей процедуре. В тесте в качестве СА использовали СА-II, известный как высокоактивный изофермент СА, который может вызывать системную экспрессию, но может быть сильно ингибирован ацетазолamidом.

[0336]

В качестве вещества для разложения по СА-II в данном случае использовали 4-нитрофенилацетат. 4-Нитрофенилацетат обезвоживается с помощью СА-II с образованием 4-нитрофенола. Имеющийся в продаже человеческий СА-II (рекомбинантный белок, 2184-СА, R&D Systems, Inc. USA) разбавляли приготовленным буферным раствором (12,5 ммоль/л Трис, 75 ммоль/л NaCl, pH 7,5) до конечной концентрации 2 мкг/мл. К разбавленному раствору добавляли 4-нитрофенилуксусную кислоту (конечная концентрация: 5 ммоль/л) и настоящее соединение каждой концентрации, и смесь инкубировали при температуре 37°C выдерживая в течение 30 минут. Для остановки реакции к смеси добавляли буферный раствор (12,5 ммоль/л Трис, pH 8,0) и измеряли количество 4-нитрофенола, образующегося в результате реакции, абсорбциометрически (410 нм). IC₅₀ соединения получали с помощью двухпараметрической логистической модели с данными о степени ингибирования в каждой концентрации, которые были получены из многих испытаний. В качестве экспериментальных соединений положительного контроля использовали топирамат и ацетазолamid, которые являются ингибиторами СА.

[0337]

Результат показан в таблице 14. И топирамат, и ацетазоламид проявляли сильную активность в отношении ингибирования СА-II. С другой стороны, было обнаружено, что все настоящие соединения, за исключением примеров 3, 4 и 8, проявляют слабую активность в отношении ингибирования СА-II. Результат предполагает, что настоящие соединения имеют низкий риск мочекаменной болезни у людей.

Таблица 14	
Пример	СА-II человека IC ₅₀ (мкмоль/л)
1	26,5
2	79,2
3	0,084
4	0,023
5	5,2
6	45,7
7	32,9
8	2,2
13	18,2
14	3,5
топирамат (положительный контроль)	0,17
ацетазоламид (положительный контроль)	0,014

[0338]

Тест 10. Антитреморный эффект в модели одностороннего поражения нигростриарного дофаминового нейрона, индуцированного 6-гидроксидофамином (6-OHDA)

Модель одностороннего поражения нигростриарного дофаминового нейрона, индуцированного 6-OHDA, широко используется для оценки эффективности лекарственного средства для лечения болезни Паркинсона, как показано в тесте 3. Кроме того, известно, что настоящая модель демонстрирует тремор челюстей, который соответствует тремору частоты у пациента с болезнью Паркинсона, что, таким образом, также считается моделью тремора при болезни Паркинсона. С помощью настоящей модели оценивали действие настоящего соединения на ингибирование тремора при болезни Паркинсона.

[0339]

В соответствии с процедурой, описанной в тесте 3, была подготовлена модель одностороннего поражения нигростриарного дофаминового нейрона. Соединение по примеру 13 (3 мг/кг) вводили перорально модельной крысе. Через час подсчитывали количество дрожательных движений челюсти в течение 10 минут. Результат показан на

фиг. 20. Соединение по примеру 13 значительно уменьшило количество дрожательных движений челюсти в единицу времени.

[0340]

Результат позволяет предположить, что пероральное введение соединения по настоящему изобретению может подавлять симптом тремора при болезни Паркинсона. Аналогичным образом, у людей ожидается, что настоящее соединение будет эффективным при лечении тремора Паркинсона в соответствии с общепринятым известным протоколом.

На фиг. 20, N=8. И * означает $p < 0,05$ при статистическом сравнении с группой введения носителя (критерий Даннета).

[0341]

Тест 11. Эффект ингибирования возбуждения нейронов в срезе мозга мыши

Предполагается, что двигательный симптом при неврологических заболеваниях, таких как болезнь Паркинсона и эссенциальный тремор, связан с нарушением регуляции двигательного контура из-за повышенной возбудимости субталамического ядра или мозжечка. Действие соединения по настоящему изобретению на регуляцию частоты произвольных возбуждений в нейронах субталамического ядра и клетках Пуркинье мозжечка измеряли методом пэтч-кламп на срезе головного мозга мыши. У самцов мышей C57BL/6J (старше 7 недель) удаляли ткань мозга (CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) и из ткани головного мозга готовили срез головного мозга в растворе для приготовления срезов (состав растворителя для приготовления срезов: 92 ммоль/л N-метил-D-глюкамин (NMDG), 25 ммоль/л D-глюкоза, 20 ммоль/л HEPES, 30 ммоль/л NaHCO_3 , 0,5 ммоль/л CaCl_2 , 10 ммоль/л $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 2,5 ммоль/л KCl, 1,25 ммоль/л $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 2 ммоль/л тиомочевина, 5 ммоль/л аскорбиновой кислоты, 3 ммоль/л пировиноградной кислоты, 12 ммоль/л N-ацетил-L-цистеина (NAC) (pH 7,4, в токе газовой смеси 5% CO_2 ·95% O_2)). Срез головного мозга инкубировали в прогретом до температуры 37°C растворе для записи в течение 30 минут (состав растворителя для записи: 11,9 ммоль/л NaCl, 0,2 ммоль/л CaCl_2 , 0,2 ммоль/л $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 0,25 ммоль/л KCl, 0,125 ммоль/л $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (в токе смешанного газа 5% CO_2 ·95% O_2)), а затем полученный раствор перфузировали при комнатной температуре для проведения пэтч-клэмп-измерения. В качестве раствора для записи на стеклянном электроде использовали 1 ммоль/л MgCl_2 , 20 ммоль/л KCl, 1 ммоль/л EGTA, 10 ммоль/л HEPES, 4 ммоль/л D-глюкозы и 123 ммоль/л глюконата калия (pH 7, 4). Электрод прижимали к клеткам испытуемого, подтверждали, что формировалось сопротивление уплотнения гигаомного уровня, электрический потенциал фиксировали вокруг потенциала покоящейся мембраны, а на электрод подавали отрицательное напряжение для перфорации плазматической мембраны. В качестве протокола стимула к нему добавляли ток +200 пА или +400 пА на 400 миллисекунд и регистрировали повышенный потенциал действия. Вышеупомянутый протокол стимуляции выполнялся каждые 10 раз для каждой силы тока. Потенциал действия оцифровывали дигитайзером (Digidata1400A) через усилитель (MultiClamp

700В). Контролируемый стимулом и оцифрованный потенциал действия регистрировали с помощью программного обеспечения Clampex (версия 10.2) (все приборы от компании Molecular Device Corporation, Union City, CA, USA). Запись потенциала действия проводили дважды, до и после добавления соединения примера 13 (500 мкмоль/л). При измерении после добавления соединения примера 13 потенциал действия регистрировали после перфузии регистрационного раствора, содержащего соединение примера 13, в течение более 10 минут. При анализе рассчитывали процентное соотношение частоты возбуждения спайка (Гц) для текущей стимуляции после добавления соединения примера 13 к частоте возбуждения спайка (Гц) для текущей стимуляции до добавления соединения примера 13, что определяли как скорость изменения частоты импульсации спайков в каждой клетке.

[0342]

Результат показан на фиг. 21. Соединение по примеру 13 значительно ингибировало частоту возбуждения спайков в (А) нейроне субталамического ядра и (В) мозжечковой клетке Пуркинье. Эти результаты свидетельствуют о том, что настоящее соединение эффективно при лечении двигательных симптомов при неврологических заболеваниях.

На фиг. 21, (А) N=10 или 11, (В) N=5 или 6. И * означает $p < 0,05$ при статистическом сравнении с группой, получавшей носитель (t-критерий Welch).

[0343]

Тест 12. Анксиолитикоподобное действие

При болезни Паркинсона психиатрический симптом (например, депрессия, тревога) известен как один из ее немоторных симптомов. Анксиолитическое действие настоящего изобретения оценивали в приподнятом крестообразном лабиринте на мышах. Настоящий тест широко используется в качестве метода оценки анксиолитического действия агентов.

[0344]

В настоящем тесте использовали самцов мышей Crl: CD1 (ICR) (CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.). За час до начала испытания растворитель, соединение примера 13 (3 мг/кг, 10 мг/кг, 30 мг/кг или 100 мг/кг) или диазепам (3 мг/кг), который является положительный контроль вводили мышам перорально. Мышь помещали на центральную платформу, в которой освещенность регулировали до уровня 80-100 люкс. Голову мыши устанавливали в сторону закрытого рукава, а затем начинали тест. Мыши давали свободно исследовать в течение 5 минут. Когда 1/3 тела мыши попадала в руку, поведение считалось входом в руку. И время, проведенное в открытой руке, также измерялось секундомером. Рассчитывали отношение количества входов в открытый рукав к количеству входов во все рукава и отношение времени, проведенного в открытом рукаве, к общему времени исследования (5 минут). В приподнятом крестообразном лабиринте мышь не входит добровольно в открытый рукав и не исследует его, поскольку мышь чувствует тревогу в открытом рукаве, у которого нет стены. Таким образом,

отношение количества входов в открытый рукав к количеству входов во все рукава и отношение времени, проведенного в открытом рукаве, к общему времени исследования имеют тенденцию быть небольшими значениями. Когда эти отношения в группе введения лекарственного средства выше, чем в группе введения растворителя, можно судить о том, что лекарство обладает анксиолитическим действием.

[0345]

Результат показан на фиг. 22. Диазепам (DZP) значительно увеличил количество входов в открытый рукав и время, проведенное в открытом рукаве, что позволяет предположить, что настоящий тест был подтвержден как оценка анксиолитического действия. Соединение по примеру 13 вызывало значительное увеличение числа входов в открытый рукав и время, проведенное в открытом рукаве, когда доза соединения составляла 10 мг/кг или более. Результат свидетельствует о том, что соединение по примеру 13 обладает анксиолитическим действием.

На фиг. 22, носитель: N=13, DZP: N=11, соединение по примеру 13: 3 мг/кг N=7, 10 мг/кг N=13, 30 мг/кг N=12, 100 мг/кг N=13. ** означает $p < 0,01$ при статистическом сравнении группы введения носителя и группы введения диазепама (t-критерий Стьюдента). И # и ## означают $p < 0,05$ и $p < 0,01$ при статистическом сравнении группы введения носителя и группы введения соединения по примеру 13 (критерий Даннета), соответственно.

[0346]

Тест 13. Эффект для стадии сна/стадии бодрствования

В качестве немоторных симптомов при болезни Паркинсона известны расстройства сна, такие как бессонница (например, трудности с засыпанием, ночные пробуждения и т. д.). Важно улучшить качество сна. Действие настоящих соединений на сон оценивали путем измерения электроэнцефалограммы сна у крыс.

[0347]

В настоящем тесте использовали самцов крыс Crlj: WI rats (CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.). Под наркозом в брюшную полость крысы устанавливали радиочастотный передатчик (HD-S02, Data Science International, Inc.), а в череп стереотаксически помещали два электрода для измерения электроэнцефалограммы (лобно-теменной электрод: на 2 мм впереди брегмы и 2 мм слева от средней линии, париетальный электрод: 5 мм позади брегмы и 2 мм справа от средней линии). Электрод для регистрации электромиограммы помещали в дорсальную мышцу шеи. После более чем одной недели послеоперационного периода восстановления крыс использовали для измерения электроэнцефалограммы сна.

[0348]

Соединение по примеру 13 (30 мг/кг или 100 мг/кг) перорально вводили крысе непосредственно перед световой фазой, и регистрировали электроэнцефалограмму и электромиограмму крысы при 500 Гц в течение 6 часов в клетке для разведения в звукоизолированном помещении. коробка. Записанные сигналы были разделены на 3

стадии: бодрствование/быстрый сон/медленный сон каждые 10 секунд с помощью программы анализа сна Sleepsign (версия 3, Kissei Comtec Co., Ltd.) и агрегированы. В частности, когда миоэлектрический ответ превышал порог, определенный для каждого отдельного животного, его классифицировали как бодрствование, а в противном случае как сон. Во сне, когда значение мощности на дельта-волне (0,5-4 Гц) частотной составляющей ЭЭГ превышало порог, определенный для каждого человека заранее, его классифицировали как не-REM-сон. Когда значение мощности на тета-волне (4-8 Гц) превышало 40% от общего значения мощности на частоте 0,5-80 Гц, его классифицировали как быстрый сон.

[0349]

Результат показан на фиг. 23. Соединение по примеру 13 значительно сокращает латентный период медленной фазы сна дозозависимым образом и увеличивает время медленной фазы сна, а также значительно сокращает время бодрствования. С другой стороны, это соединение имело тенденцию удлинять латентный период быстрого сна и значительно сокращало время быстрого сна дозозависимым образом. Эти результаты позволяют предположить, что соединение по примеру 13 может улучшать нарушения сна, такие как трудности с засыпанием и ночные пробуждения.

На фиг. 23, N=8 в каждой группе. *, **, и *** означают $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ при статистическом сравнении с группой, получавшей носитель, и группы введения соединения по примеру 13 (однофакторный дисперсионный анализ с последующим параметрическим критерием Даннетта), соответственно.

ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

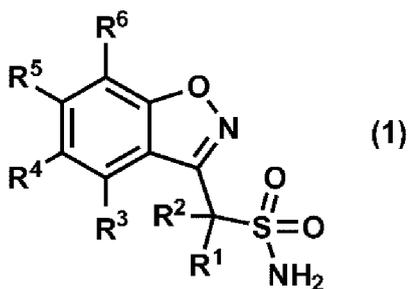
[0350]

Соединение по настоящему изобретению обладает активностью, ингибирующей кальциевые каналы Т-типа, таким образом, настоящее соединение может быть использовано в качестве лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения различных заболеваний нервной системы или психических заболеваний. Кроме того, настоящее соединение обладает усиливающим эффектом индуцированной леводопой гиперактивности, который отличается от активности, обусловленной ингибирующим действием MAOB. И предпочтительные соединения по настоящему изобретению имеют меньший риск нефролитиаза, поскольку ослабляется действие, ингибирующее карбоангидразу. Таким образом, для высокобезопасного лечения болезни Паркинсона настоящее соединение можно может быть использовано в качестве комбинированного лекарственного препарата с препаратом леводопы. Кроме того, настоящее соединение ингибировало начало дискинезии в модели дискинезии, индуцированной леводопой, таким образом, настоящее соединение может быть использовано в качестве лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения болезни Паркинсона, который является высокобезопасным для комбинации с леводопой в отличие от существующих лекарственных средств. Кроме того, настоящее соединение продемонстрировало эффективность в отношении модели тремора Паркинсона и модели

эссенциального тремора, таким образом, настоящее соединение может быть использовано в качестве лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения тремора при болезни Паркинсон, эссенциального тремора, а также паркинсонизма, развившегося при заболеваниях нервной системы или психических заболеваний. Кроме того, настоящее соединение проявило анксиолитический эффект в тесте приподнятого крестообразного лабиринта и укорочение латентного времени медленного сна или сокращение времени бодрствования в тесте электроэнцефалограммы сна, таким образом, настоящее соединение может быть использовано в качестве лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения немоторных симптомов болезни Паркинсона, таких как психиатрический симптом и нарушение сна. Кроме того, настоящее соединение проявляет антиаллодинический эффект на модели боли, вызванной оксалиплатином, таким образом, настоящее соединение также может быть использовано в качестве лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения невропатической боли (в частности, боли и аллодинии при периферической невропатии, вызванной химиотерапией).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (1):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси) или C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси),

R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси) или C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси), или

R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси, и

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными и представляют собой водород, галоген, циано, нитро, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси), C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси) или C_{1-6} алкокси (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси).

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород, фтор, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидрокси, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси) или C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидрокси, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси), и

R^2 представляет собой фтор, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидрокси, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси) или C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидрокси, C_{1-3}

алкил и C_{1-3} алкокси), или

R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидрокси, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси.

3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными и представляют собой водород, галоген, циано, нитро, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидрокси, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси), C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидрокси, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси) или C_{1-6} алкокси (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидрокси, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси).

4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород, фтор или C_{1-6} алкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидрокси и C_{1-3} алкокси, и

R^2 представляет собой фтор или C_{1-6} алкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидрокси и C_{1-3} алкокси, или

R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидрокси, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными и представляют собой водород, галоген или C_{1-3} алкокси, который может быть замещен 1-3 атомами фтора.

6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород, фтор или C_{1-6} алкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидрокси и C_{1-3} алкокси,

R^2 представляет собой фтор или C_{1-6} алкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидрокси и C_{1-3} алкокси, или

R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей фтор, гидрокси, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси, и

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными и представляют собой водород, галоген или C_{1-3} алкокси, который может быть замещен 1-3 атомами фтора.

7. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из следующих соединений:

1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид,

2-(1,2-бензоксазол-3-ил)пропан-2-сульфонамид,
 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-1-фторметан-сульфонамид,
 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-1,1-дифторметан-сульфонамид,
 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)циклопропан-1-сульфонамид,
 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)пропан-1-сульфонамид,
 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)бутан-1-сульфонамид,
 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-1-фторэтан-1-сульфонамид,
 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-2-метилпропан-1-сульфонамид,
 1-(5-метокси-1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид,
 1-(5-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид,
 1-(5-хлор-1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид,
 (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид, или
 (1S)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид.

8. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из следующих соединений:

1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид,
 2-(1,2-бензоксазол-3-ил)пропан-2-сульфонамид,
 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-1-фторметан-сульфонамид,
 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-1,1-дифторметан-сульфонамид,
 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)циклопропан-1-сульфонамид,
 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)-1-фторэтан-1-сульфонамид,
 (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид или
 (1S)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид.

9. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из следующих соединений:

1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид,
 2-(1,2-бензоксазол-3-ил)пропан-2-сульфонамид,
 1-(1,2-бензоксазол-3-ил)циклопропан-1-сульфонамид,
 (1R)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид или
 (1S)-1-(1,2-бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемую соль.

11. Лекарственный препарат для лечения и/или предупреждения заболеваний нервной системы или психических заболеваний, которые инициируются аномалией кальциевых каналов T-типа, содержащий соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

12. Лекарственный препарат по п.11, где заболевания нервной системы или психические заболевания, которые инициируются аномалией кальциевых каналов T-типа представляют собой различные заболевания или расстройства, включая эпилепсию; двигательную дисфункцию (например, расстройство, связанное с мышечным спазмом,

включая судороги, тремор, эссенциальный тремор, болезнь Хантингтона, миоклонус, тик, синдром беспокойных ног и дистонию); двигательные расстройства, включая акинезию и синдром ригидного человека, а также паркинсонизм (который включает болезнь Паркинсона (включая такие симптомы, как тремор, мышечная скованность/ригидность мышц, акинезия/брадикинезия, нарушение постурального рефлекса, нарушение обоняния, поведенческое нарушение в REM-фазу сна, запор, расстройство сна, нарушение памяти, депрессию, тревожность, головную боль и боль в спине), эпизодический и медикаментозный паркинсонизм, постэнцефалитический паркинсонизм, прогрессирующий надъядерный паралич, мультисистемную атрофию, кортико-базальную дегенерацию, деменцию с тельцами Леви, мозжечковую атаксию, комплекс паркинсонизм-БАС деменцию и кальцификацию базальных ганглиев); леводопа-индуцированную дискинезию при болезни Паркинсона; лекарственную дискинезию; ноцицептивную боль (включая травматическую боль, мигрень, головную боль, хроническую боль (например, боль в пояснице, ревматоидную артралгию, фибромиалгию, остеоартрит и тому подобное), воспалительную боль); невропатическую боль (включая боль, связанную с опоясывающим лишаем, невралгию тройничного нерва, комплексный регионарный болевой синдром, периферическую невропатию (например, диабетическую невропатию, проказу и тому подобное), периферическую невропатию, вызванную химиотерапией, фантомную боль, центральную боль (например, боль после травмы позвоночника, боль после инсульта и тому подобное), боль, связанную с синдромом Гийена-Барре, боль, связанную с рассеянным склерозом, боль, связанную с болезнью Паркинсона, и гипералгезию или аллодинию, связанные с невропатической болью); утомляемость (например, утомляемость при болезни Паркинсона, утомляемость при рассеянном склерозе, утомляемость, вызванную нарушением сна или нарушением циркадного ритма, синдром хронической усталости, включая паркинсонизм, вызванный лекарственными препаратами и тому подобное); мигрень; шизофрению; аутизм; синдром Жилиа де ла Туретта; биполярное расстройство; депрессивное расстройство; тревожность (включая генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство); расстройство сна (включая бессонницу, гиперсомнию, нарколепсию и поведенческое нарушение в REM-фазу сна); аритмию сердца; гипертонию; рак; диабет; бесплодие и сексуальную дисфункцию.

13. Лекарственный препарат по п.11, где заболевания нервной системы или психические заболевания, инициированные аномалией кальциевых каналов Т-типа, представляют собой болезнь Паркинсона (включая такие симптомы, как тремор, ригидность мышц/ригидность мышц, акинезия/брадикинезия, нарушение постурального рефлекса, нарушение обоняния, поведенческое нарушение в REM-фазу сна, запор, нарушение сна, нарушение памяти, депрессия, тревожность, головная боль и боль в спине), леводопа-индуцированную дискинезию при болезни Паркинсона, эссенциальный тремор, тревожность (включая генерализованное тревожное расстройство) или невропатическую боль (включая боль, связанную с опоясывающим лишаем, невралгию

тройничного нерва, комплексный регионарный болевой синдром, периферическую невропатию (например, диабетическую невропатию, проказу и тому подобное), периферическую невропатию, вызванную химиотерапией, фантомную боль, центральную боль (например, боль после травмы позвоночника, боль после инсульта и тому подобное), боль, связанную с синдромом Гийена-Барре, боль, связанную с рассеянным склерозом, боль, связанную с болезнью Паркинсона, и гипералгезию или аллодинию, связанные с невропатической болью).

14. Лекарственный препарат по п.11, где заболевания нервной системы или психические заболевания, которые инициируются аномалией кальциевых каналов Т-типа, представляют собой болезнь Паркинсона (включая тремор, мышечную ригидность/ригидность мышц, акинезию/брадикинезию и нарушение постурального рефлекса), эссенциальный тремор или периферическую невропатию, вызванную химиотерапией.

15. Способ лечения и/или предупреждения заболеваний нервной системы или психических заболеваний, которые инициируются аномалией кальциевых каналов Т-типа, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли.

16. Применение соединения по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли, при изготовлении лекарственного препарата для лечения и/или предупреждения заболеваний нервной системы или психических заболеваний, которые инициируются аномалией кальциевых каналов Т-типа.

17. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении и/или предупреждении заболеваний нервной системы или психических заболеваний, которые инициируются аномалией кальциевых каналов Т-типа.

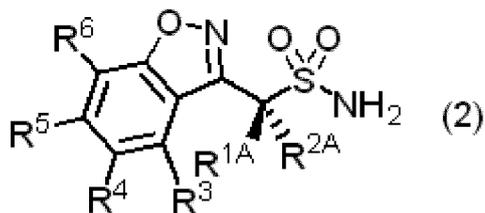
18. Лекарственный препарат для лечения заболевания, связанного с аномалией кальциевых каналов Т-типа, содержащий соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемую соль, которое используют в комбинации по меньшей мере с одним лекарственным средством, выбранным из группы лекарственных средств, классифицируемых как лекарственные средства для лечения болезни Паркинсона, лекарственные средства для лечения эссенциального тремора или лекарственные средства для лечения невропатической боли.

19. Лекарственный препарат, содержащий соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемую соль по меньшей мере с одним лекарственным средством, выбранным из группы лекарственных средств, классифицируемой как лекарственные средства для лечения болезни Паркинсона, лекарственные средства для лечения эссенциального тремора или лекарственные средства для лечения невропатической боли.

20. Лекарственный препарат для лечения заболевания нервной системы или психического заболевания, содержащий соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемую соль, которое применяют в комбинации по меньшей мере с одним лекарственным средством, выбранным из группы лекарственных средств,

классифицируемых как лекарственные средства для лечения болезни Паркинсона, лекарственные средства для лечения эссенциального тремора или лекарственные средства для лечения невропатической боли.

21. Способ получения соединения формулы (2):



или его фармацевтически приемлемой соли, где

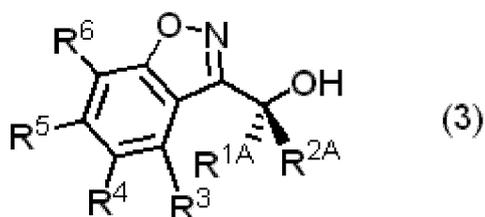
R^{1A} представляет собой водород, галоген, C₁₋₆ алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C₃₋₆ циклоалкил и C₁₋₃ алкокси) или C₃₋₆ циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C₁₋₃ алкил и C₁₋₃ алкокси),

R^{2A} представляет собой галоген, C₁₋₆ алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C₃₋₆ циклоалкил и C₁₋₃ алкокси) или C₃₋₆ циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C₁₋₃ алкил и C₁₋₃ алкокси), при условии, что R^{1A} и R^{2A} являются разными, и

R³, R⁴, R⁵ и R⁶ являются одинаковыми или разными и представляют собой водород, галоген, циано, нитро, C₁₋₆ алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C₃₋₆ циклоалкил и C₁₋₃ алкокси), C₃₋₆ циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C₁₋₃ алкил и C₁₋₃ алкокси) или C₁₋₆ алкокси (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидроксигруппы, C₃₋₆ циклоалкил и C₁₋₃ алкокси),

который включает стадии от 1 до 3, указанные далее,

(стадия 1) взаимодействие соединения формулы (3):

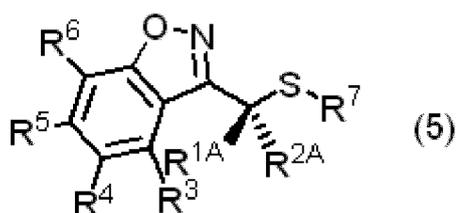


или его соли, где R^{1A}, R^{2A}, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ определены выше, и соединения формулы (4a) или (4b):

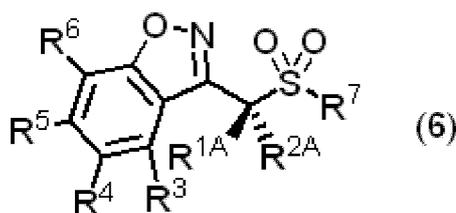


или его соли, где R⁷ представляет собой удаляемую группу, выбранную из следующих: 2-(метоксикарбонил)этил, мезитиленкарбонилосиметил, 2-бензотиазолил (в

котором бензольное кольцо может быть замещено 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, C₁₋₆ алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C₃₋₆ циклоалкил и C₁₋₃ алкокси), C₁₋₆ алкокси (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C₃₋₆ циклоалкил и C₁₋₃ алкокси), гидрокси, циано, нитро, amino (который может быть замещен 1-2 C₁₋₃ алкилами), карбоновая кислота, карбамоил (аминогруппа которого может быть замещена 1-2 C₁₋₃ алкилами) и C₁₋₆ алкоксикарбонил), 2-пиридил, 2-пиримидил или 2-(триметилсилил)этил, которое в реакции может высвободить соль сульфоновой кислоты, с получением соединения формулы (5):

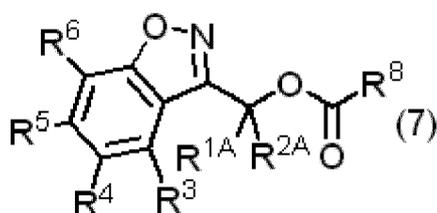


или его соли, где R^{1A}, R^{2A}, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ определены выше, (стадия 2) окисление соединения формулы (5) или его соли с получением соединения формулы (6):



или его соли, где R^{1A}, R^{2A}, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ определены выше, и (стадия 3) удаление R⁷ из соединения формулы (6) или его соли и сульфонилирование с получением соединения формулы (2) или его фармацевтически приемлемой соли.

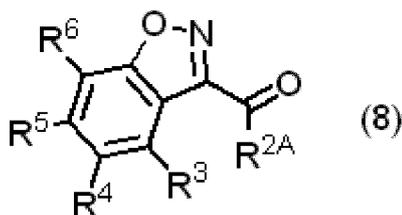
22. Способ по п.21, который дополнительно включает следующую стадию; (стадия 4а) оптически-селективный гидролиз соединения формулы (7):



или его соли, где R^{1A}, R^{2A}, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ определены в пункте 27 и R⁸ представляет собой C₁₋₆ алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C₃₋₆ циклоалкил и C₁₋₃ алкокси), C₁₋₆ алкокси или C₁₋₆ алкилкарбонил оксиметокси, с гидролизой, выбранной из липазы, эстеразы, амидазы или протеазы, с получением соединения формулы (3).

23. Способ по п.21, где R^{1A} представляет собой водород, который дополнительно включает следующую стадию;

(стадия 4b) оптически-селективное восстановление соединения формулы (8):



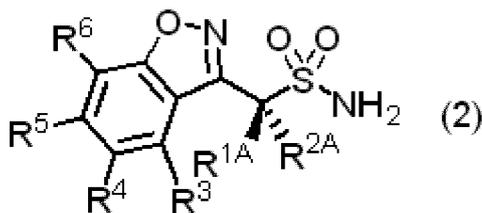
или его соли, где R^{2A} , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 имеют значения, определенные в п.21, с редуктазой и коферментом, выбранным из NADH или NADPH с получением соединения формулы (3).

24. Способ по любому из пп.21-23, где R^7 представляет собой 2-бензотиазолил.

25. Способ по п.22 или 24, где R^8 представляет собой метил, и гидролаза представляет собой липазу.

26. Способ по п.23 или 24, где R^{2A} представляет собой метил, и редуктаза представляет собой карбонилредуктазу или алкогольдегидрогеназу.

27. Способ получения соединения формулы (2):



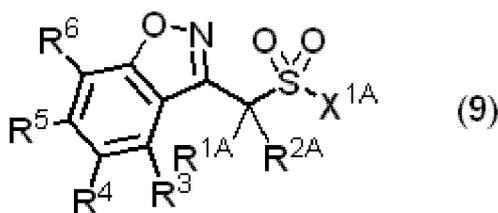
или его фармацевтически приемлемой соли, где

R^{1A} представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси) или C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси),

R^{2A} представляет собой галоген, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси) или C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси), при условии, что R^{1A} и R^{2A} являются разными, и

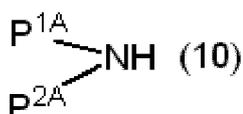
R^3 , R^4 , R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными и представляют собой водород, галоген, циано, нитро, C_{1-6} алкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси), C_{3-6} циклоалкил (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси) или C_{1-6} алкокси (который может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, гидрокси, C_{3-6} циклоалкил и C_{1-3} алкокси),

который включает стадии 1-2, описанные далее,
(стадия 1) взаимодействие соединения формулы (9):



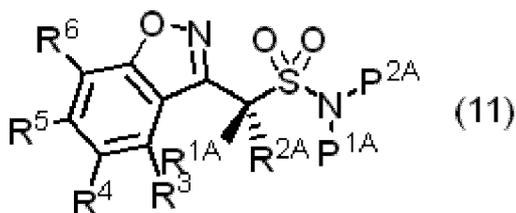
или его соли, где R^{1A} , R^{2A} , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 определены выше, и X^{1A} представляет собой галоген, и

оптически активного соединения формулы (10):



или его соли, где P^{1A} представляет собой 2-инданол-1-ил, 2-фенилэтан-1-ол-2-ил или 3-метилбутан-1-ол-2-ил, P^{2A} представляет собой водород или бензил (в котором бензольное кольцо может быть заменено 1-5 заместителями, выбранных независимо из группы, включающей галоген, C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкокси, и

разделение полученных диастереомеров с получением соединения формулы (11):



или его соли, где R^{1A} , R^{2A} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , P^{1A} и P^{2A} определены выше, и
(стадия 2) удаление защитных групп у соединения формулы (11) или его соли с получением соединения формулы (2) или его фармацевтически приемлемой соли.

28. Способ по п.27, где R^{1A} представляет собой водород и R^{2A} представляет собой метил.

29. Способ по п.27 или 28, где P^{1A} представляет собой 2-инданол-1-ил и P^{2A} представляет собой водород.

30. (1R)-1-(1,2-Бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в виде кристаллической формы I, которая характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции, имеющей пики углов дифракции ($2\theta^\circ$) $5,7^\circ \pm 0,2^\circ$ и $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$.

31. (1R)-1-(1,2-Бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в виде кристаллической формы I, которая характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции, имеющей четыре или более пиков углов дифракции ($2\theta^\circ$), выбранных из $5,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,2^\circ$ и $26,5^\circ \pm 0,2^\circ$.

32. (1R)-1-(1,2-Бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в виде кристаллической формы II, которая характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции,

имеющей пики углов дифракции ($2\theta^\circ$) $8,7^\circ \pm 0,2^\circ$ и $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

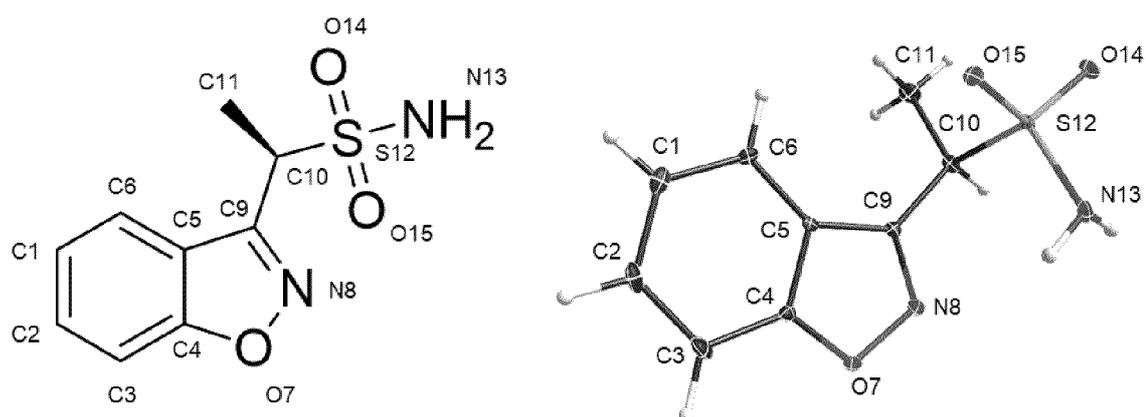
33. (1R)-1-(1,2-Бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в виде кристаллической формы II, которая характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции, имеющей четыре или более пиков углов дифракции ($2\theta^\circ$), выбранных из $8,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,8^\circ \pm 0,2^\circ$ и $35,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

34. (1R)-1-(1,2-Бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в виде кристаллической формы III, которая характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции, имеющей пики углов дифракции ($2\theta^\circ$) $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$ и $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$.

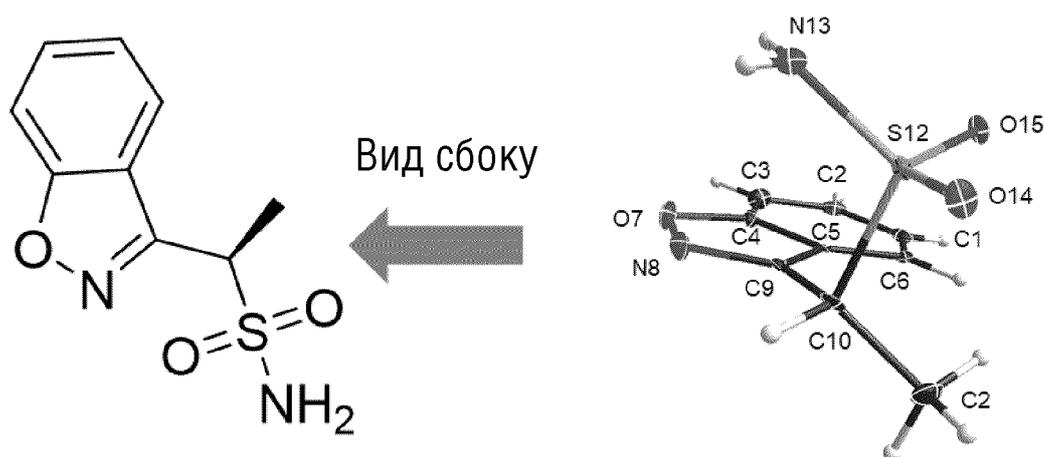
35. (1R)-1-(1,2-Бензоксазол-3-ил)этан-1-сульфонамид в виде кристаллической формы III, которая характеризуется картиной порошковой рентгеновской дифракции, имеющей четыре или более пиков углов дифракции ($2\theta^\circ$), выбранных из $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,3^\circ \pm 0,2^\circ$ и $27,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

По доверенности

ФИГ.1-1

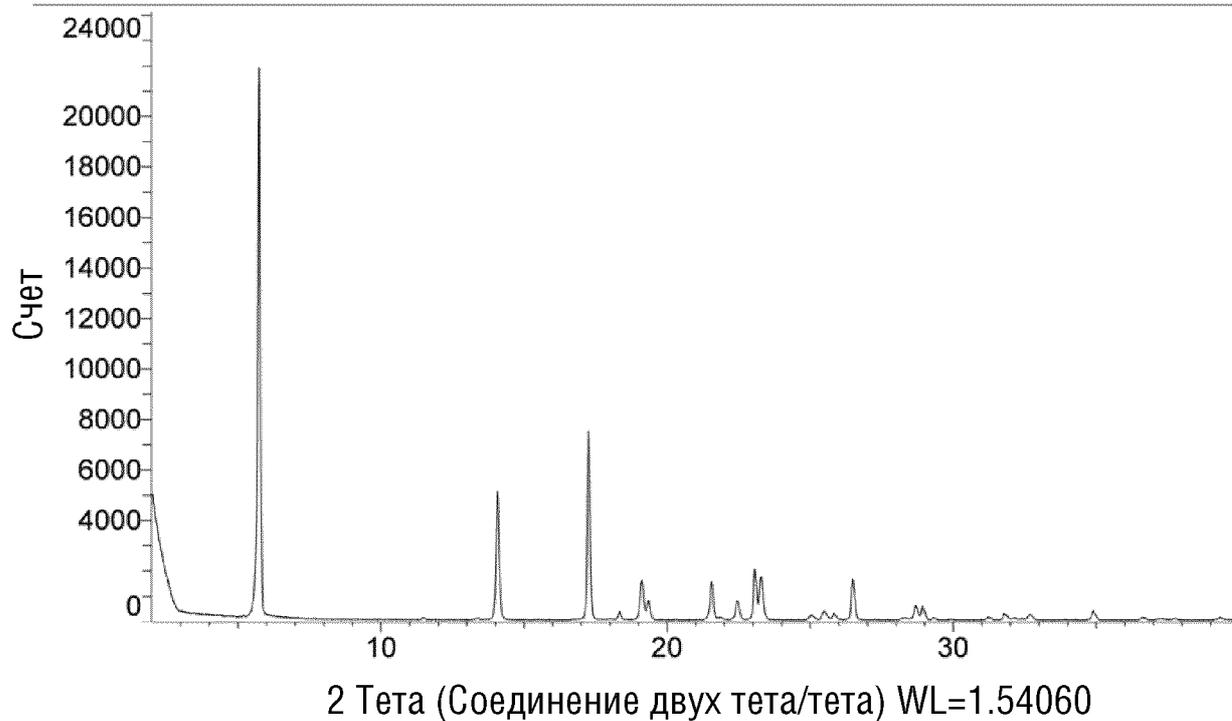


ФИГ.1-2



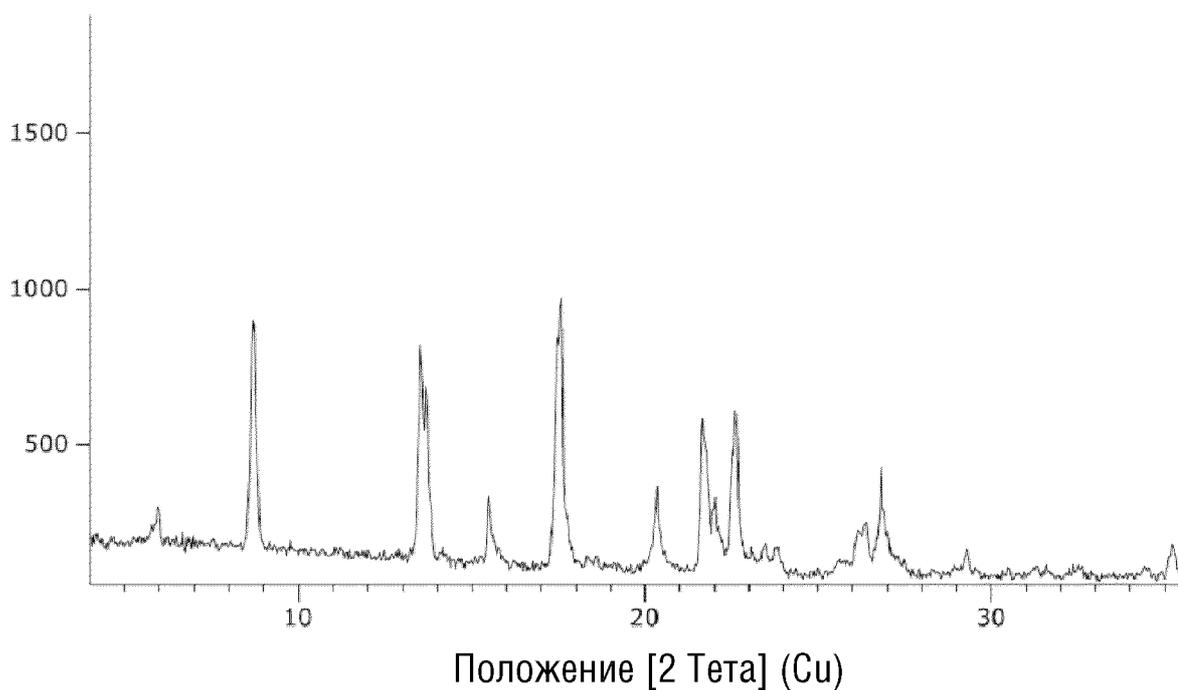
ФИГ.2

Пример 13 форма I (Соединение двух тета/тета)



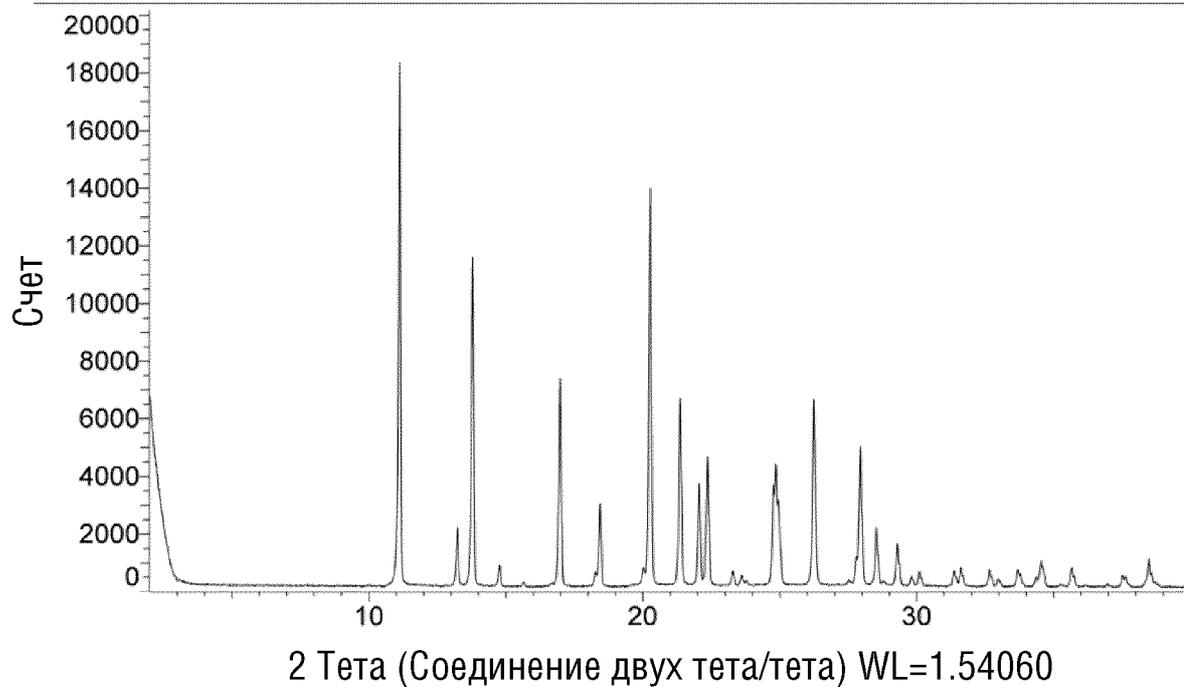
ФИГ.3

Пример 13 форма II (Соединение двух тета/тета)

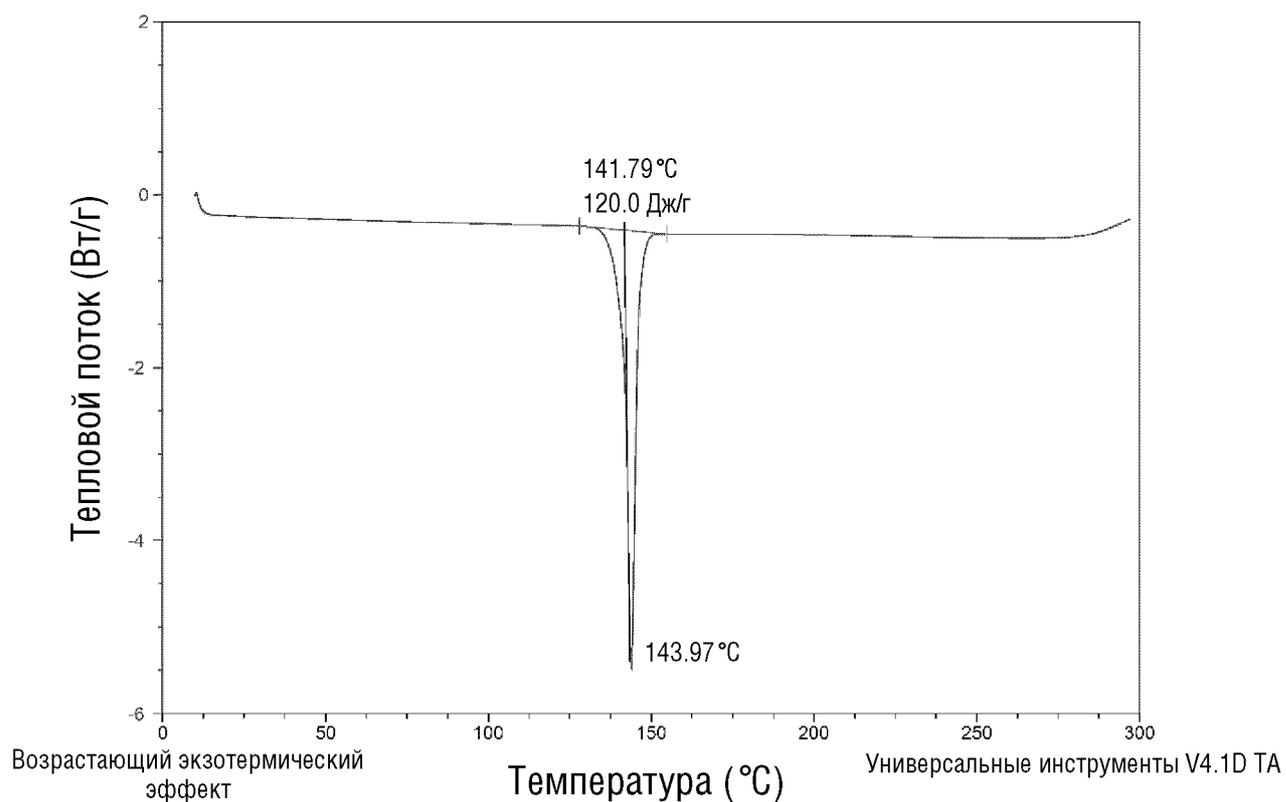


ФИГ.4

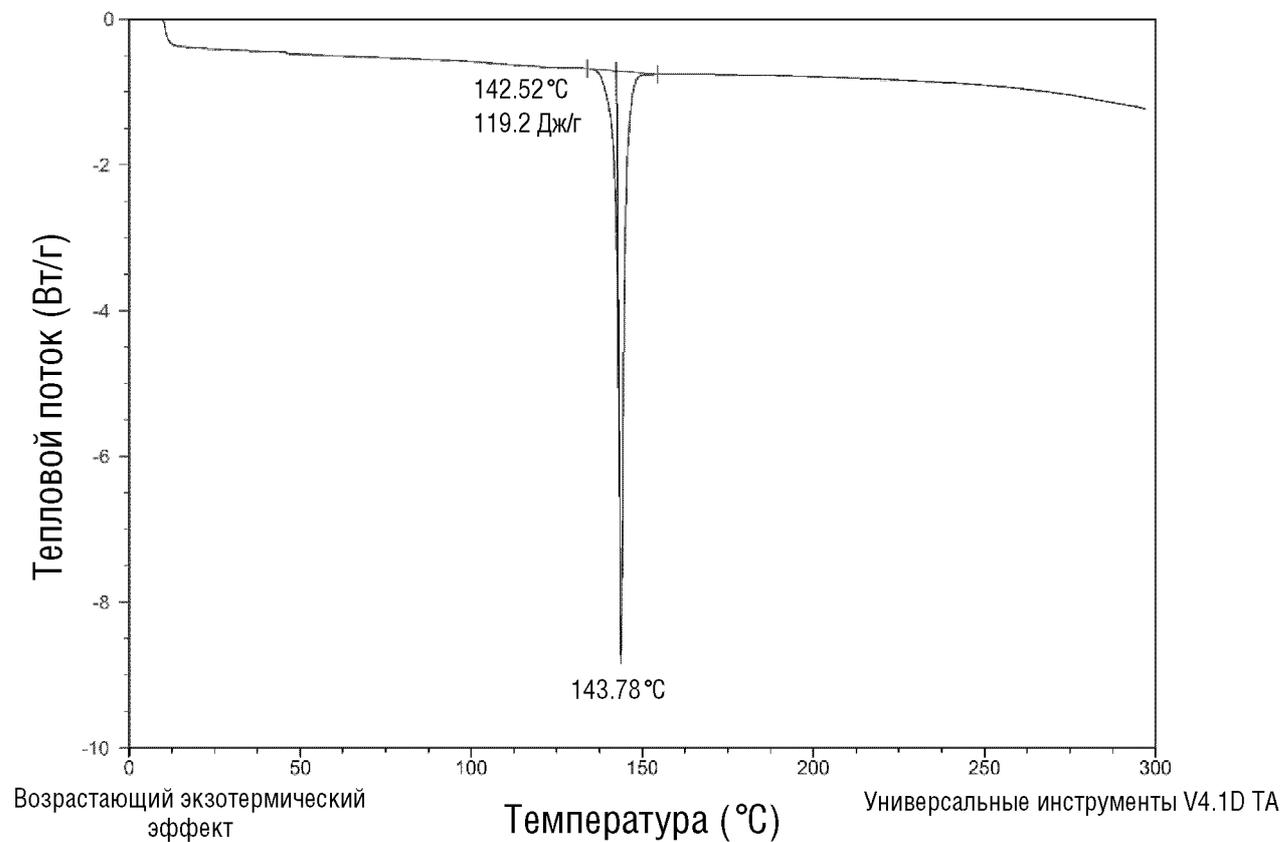
Пример 13 форма III (Соединение двух тета/тета)



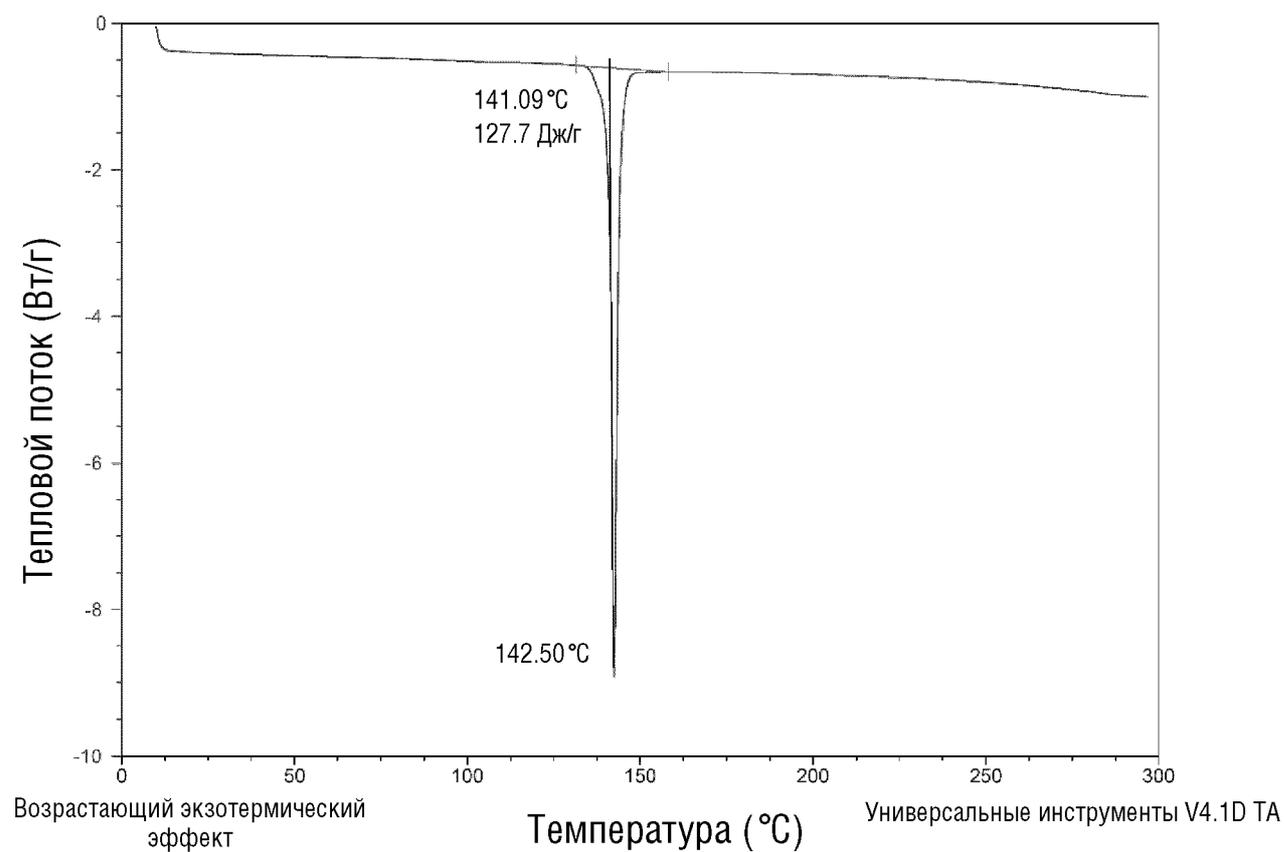
ФИГ.5



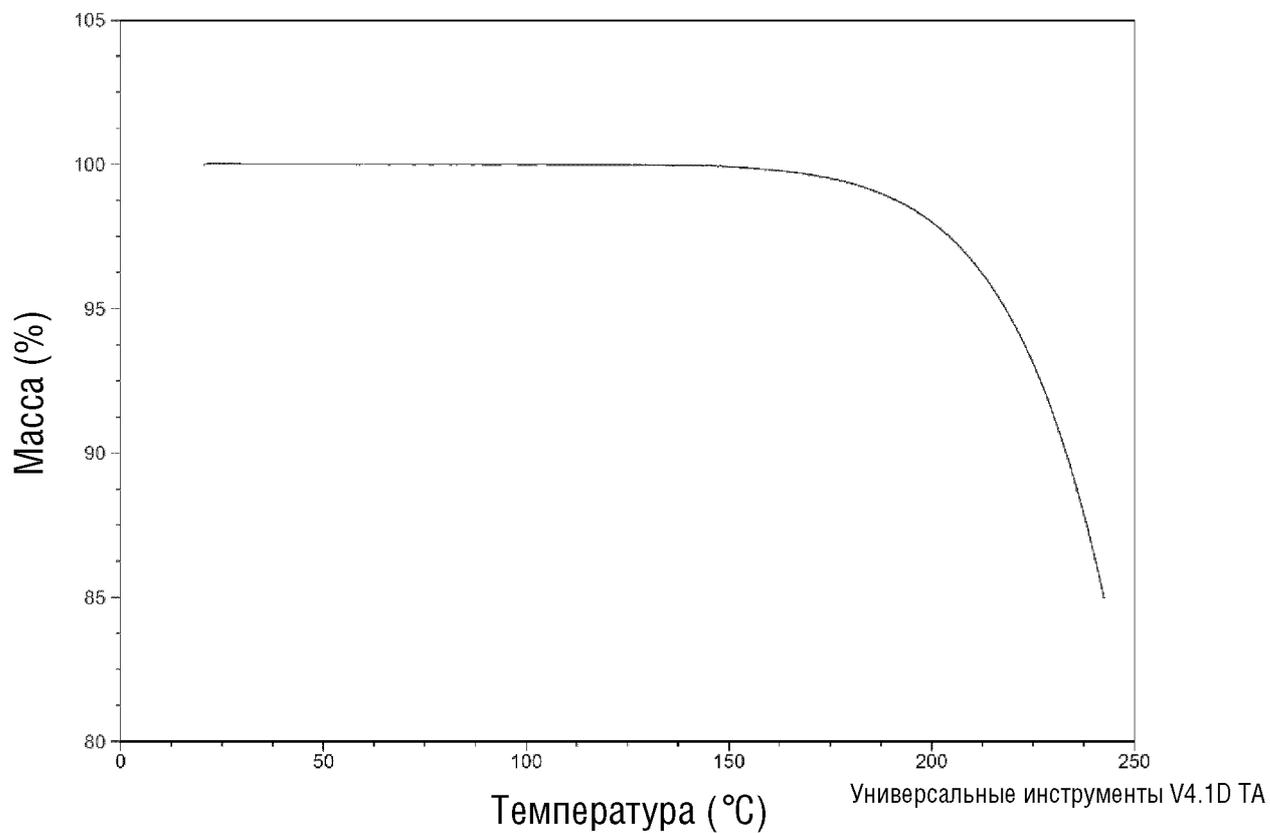
ФИГ.6



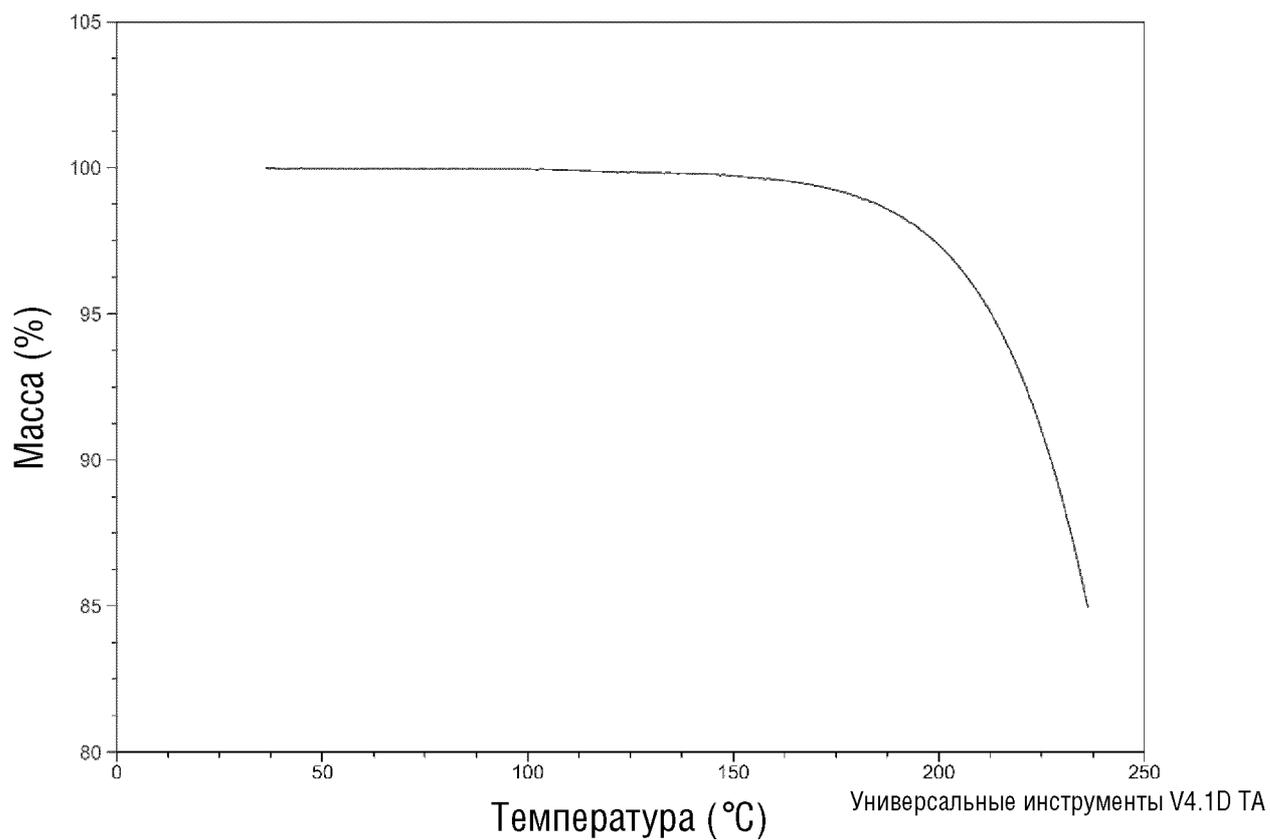
ФИГ.7



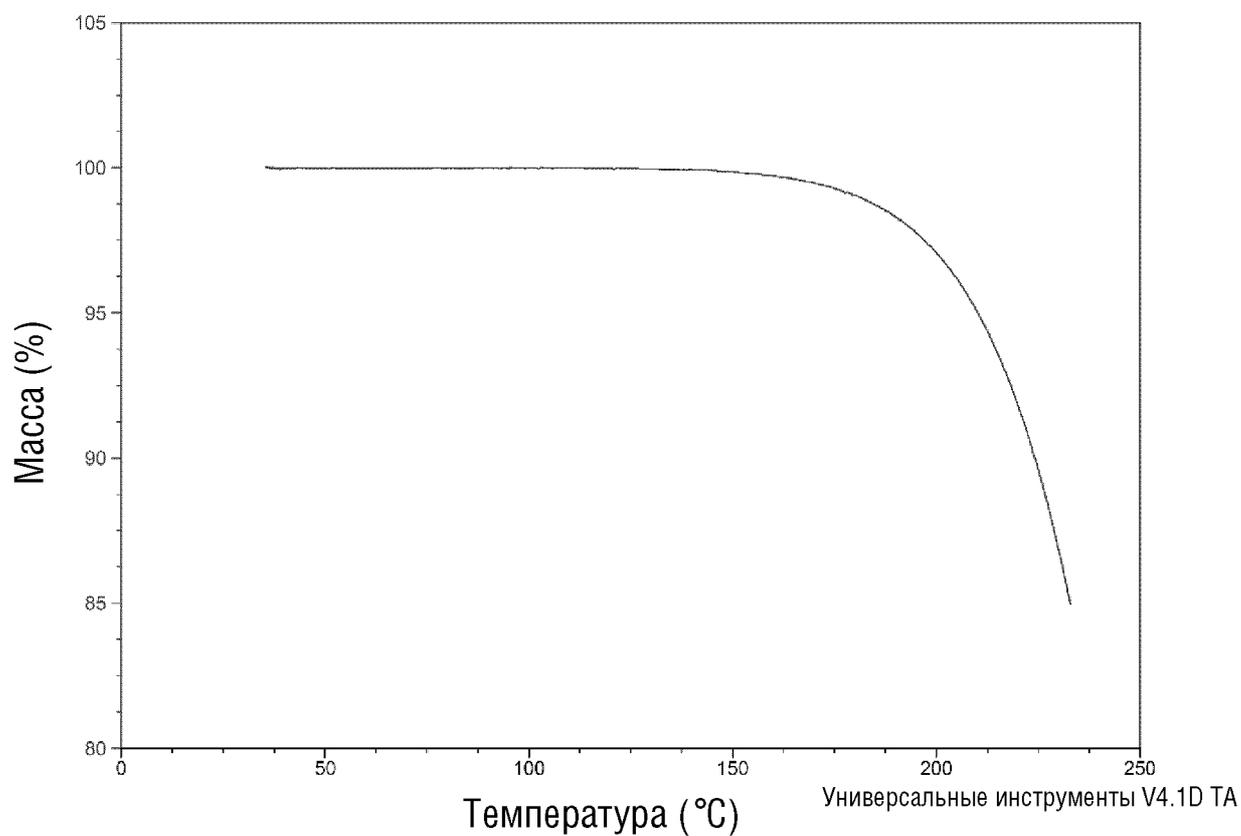
ФИГ.8



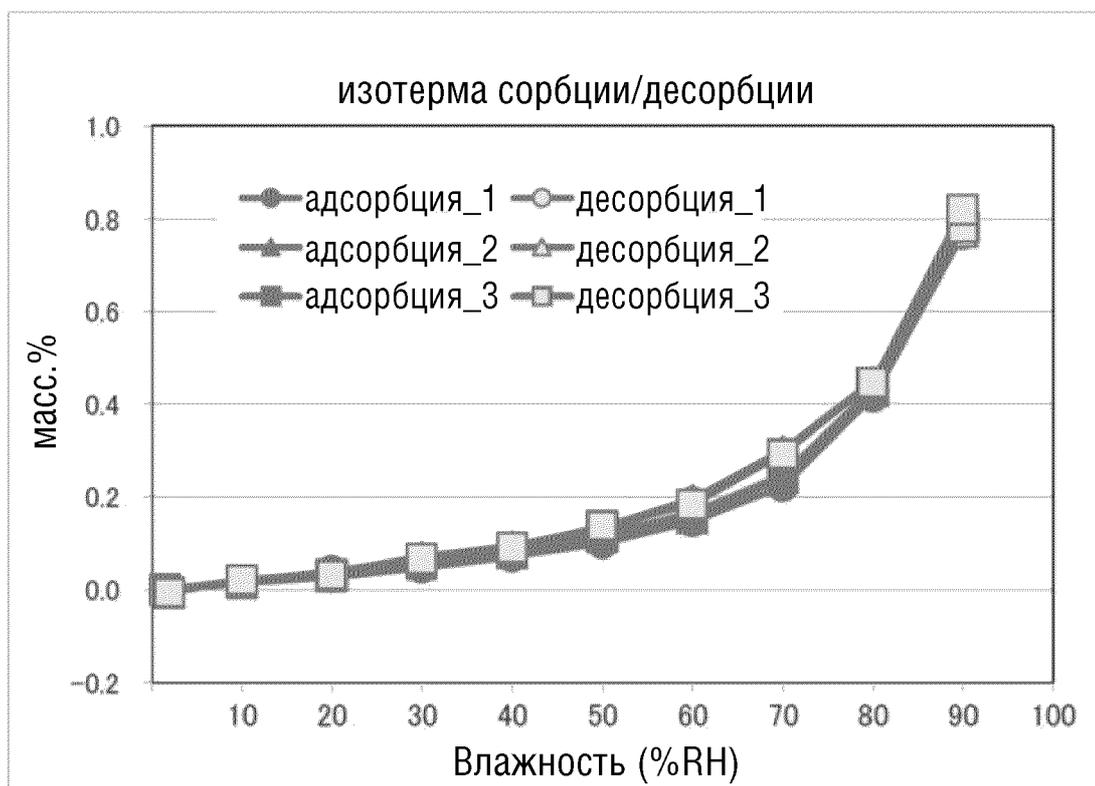
ФИГ.9



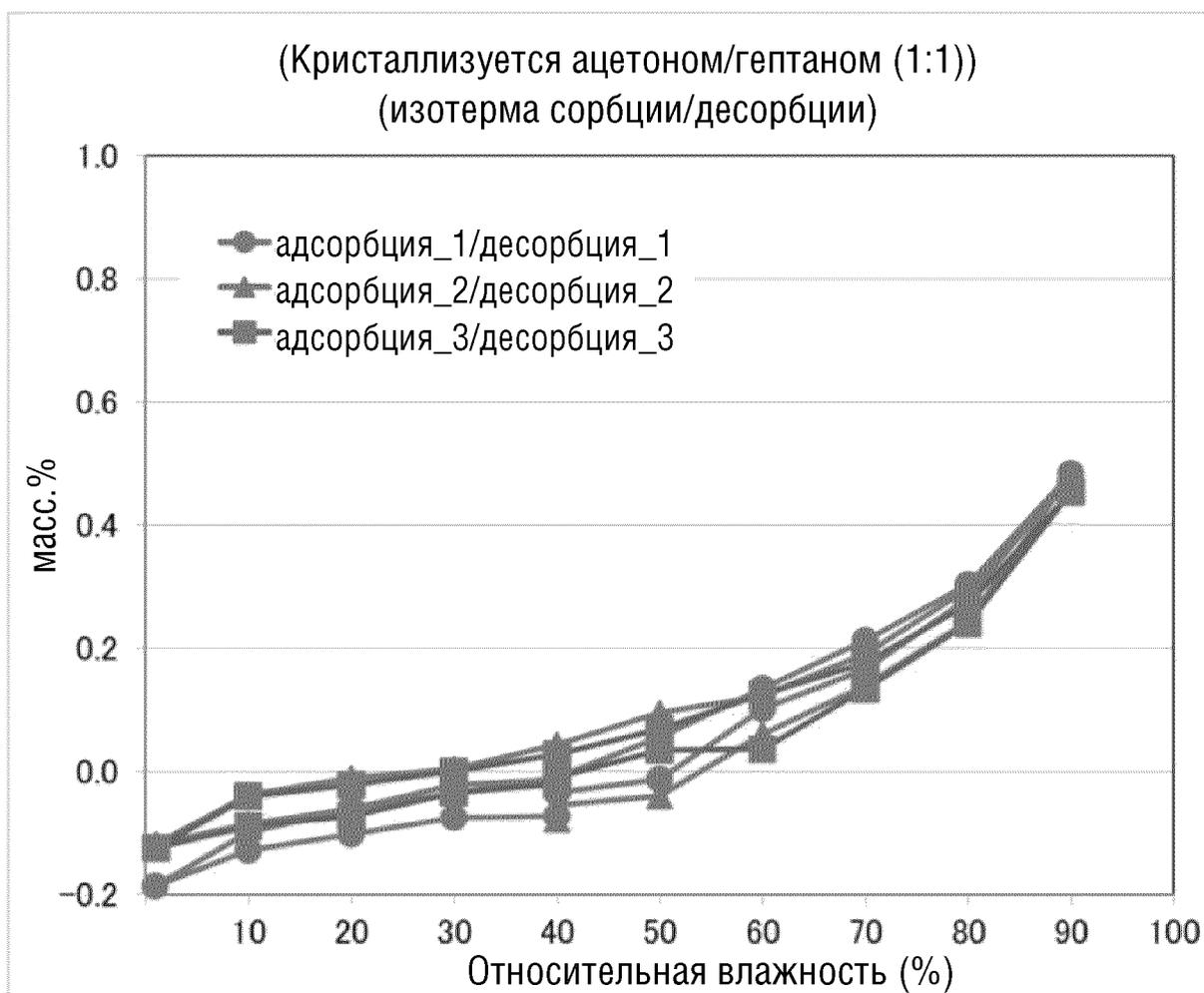
ФИГ.10



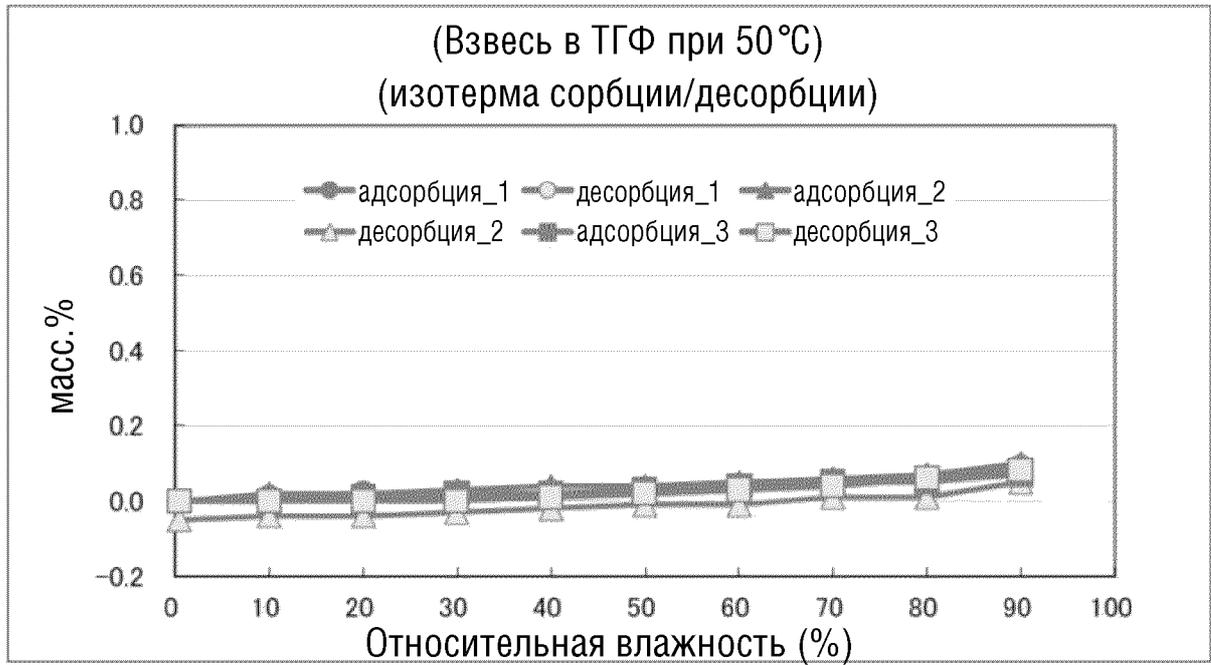
ФИГ.11



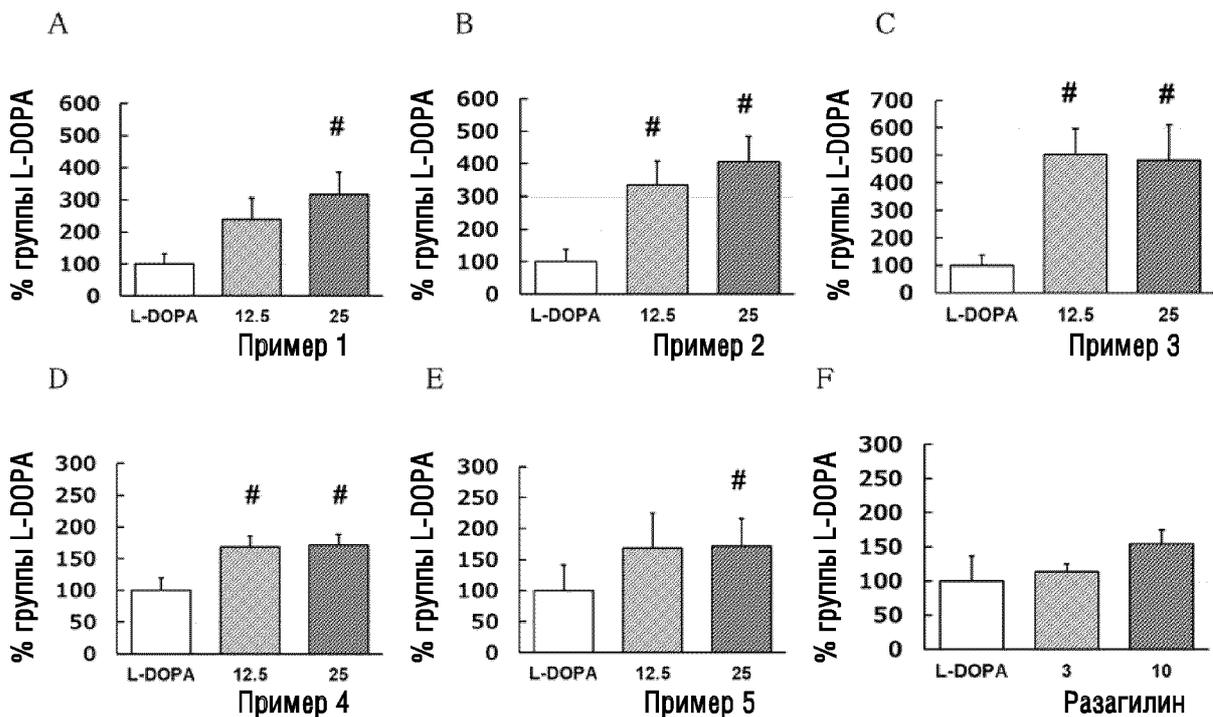
ФИГ.12



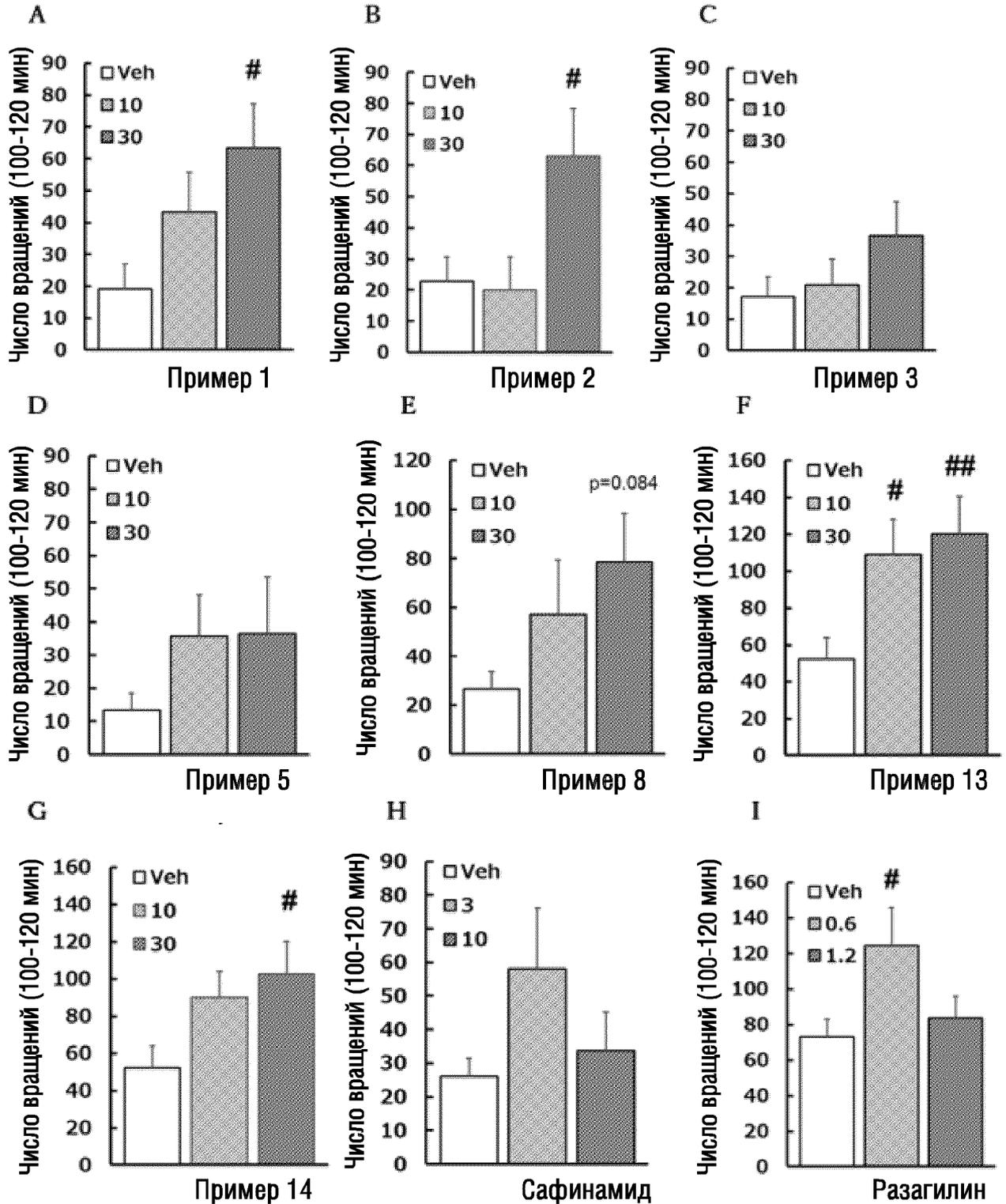
ФИГ.13



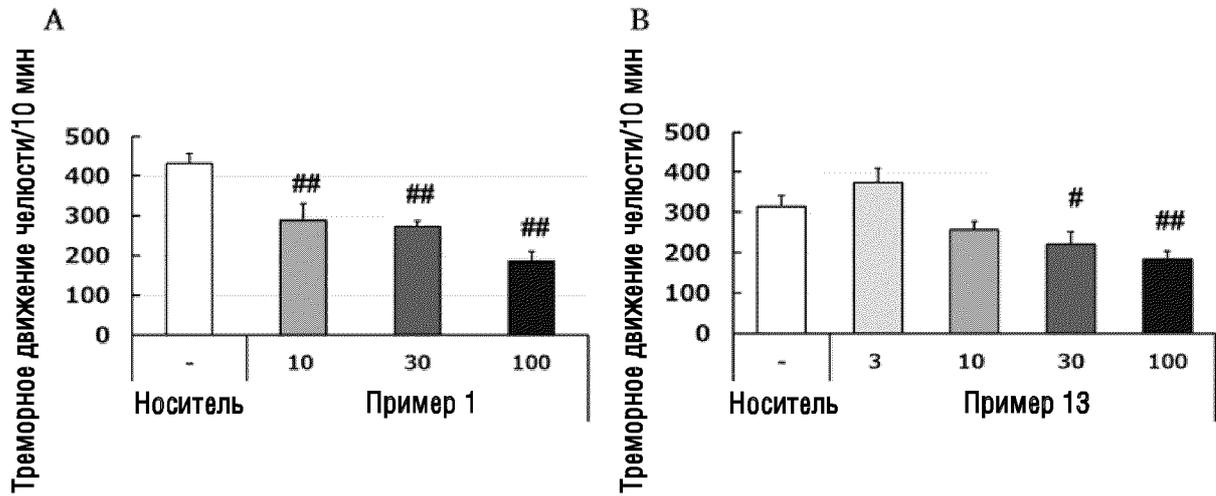
ФИГ.14



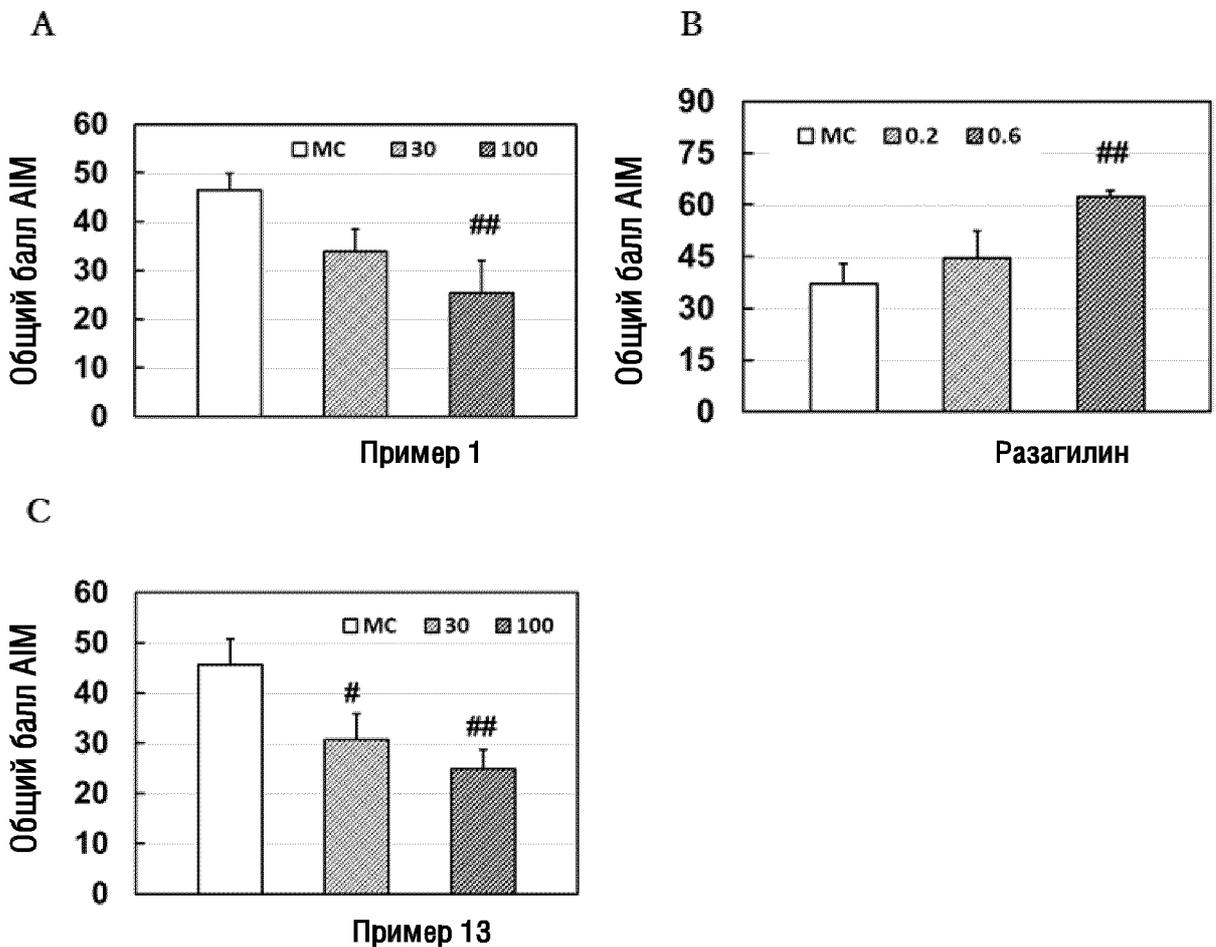
ФИГ.15



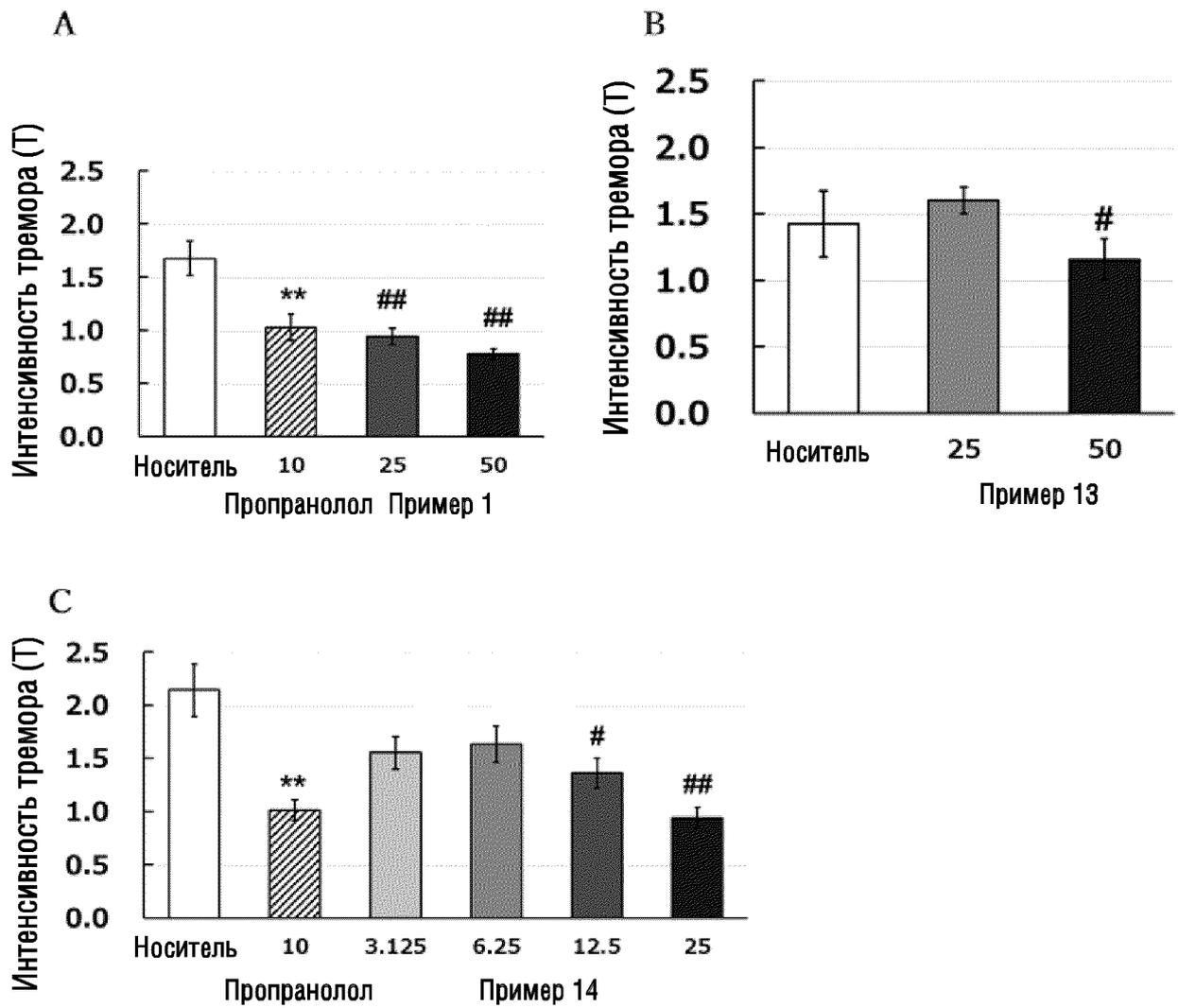
ФИГ.16



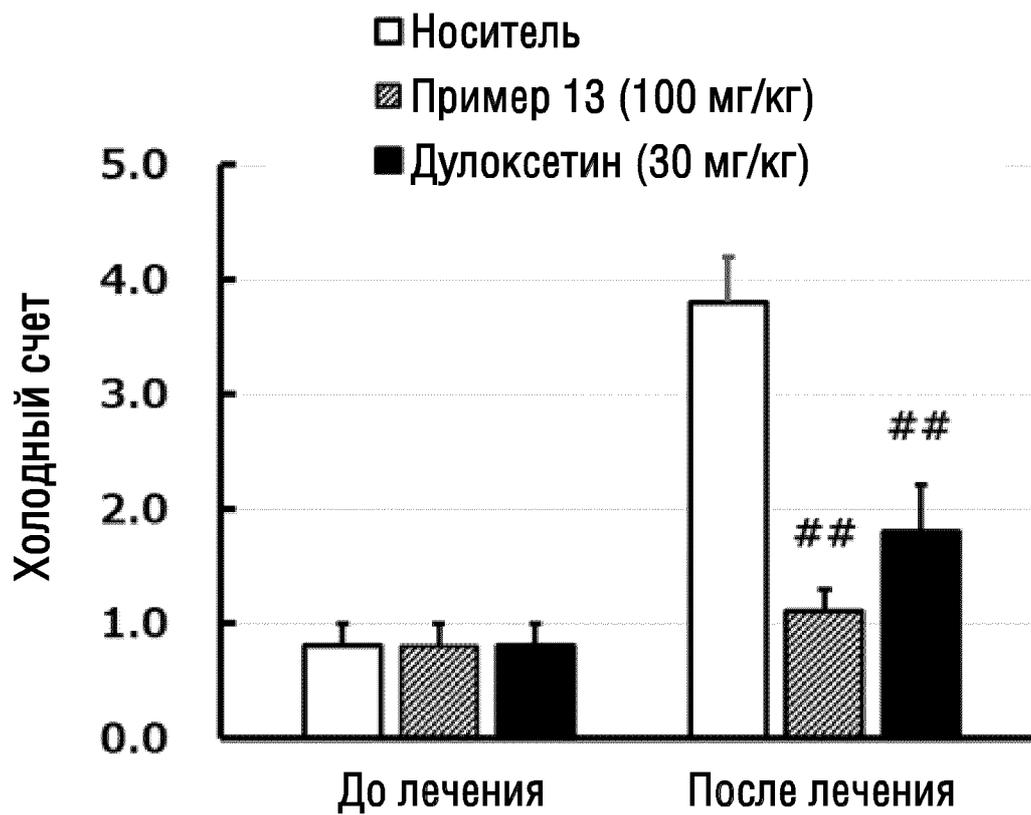
ФИГ.17



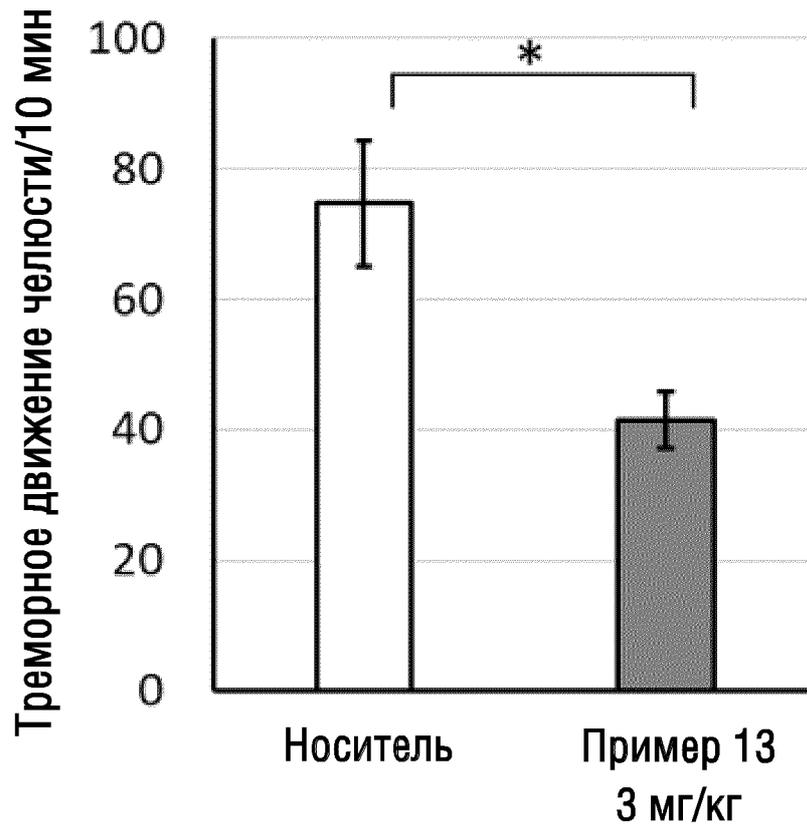
ФИГ.18



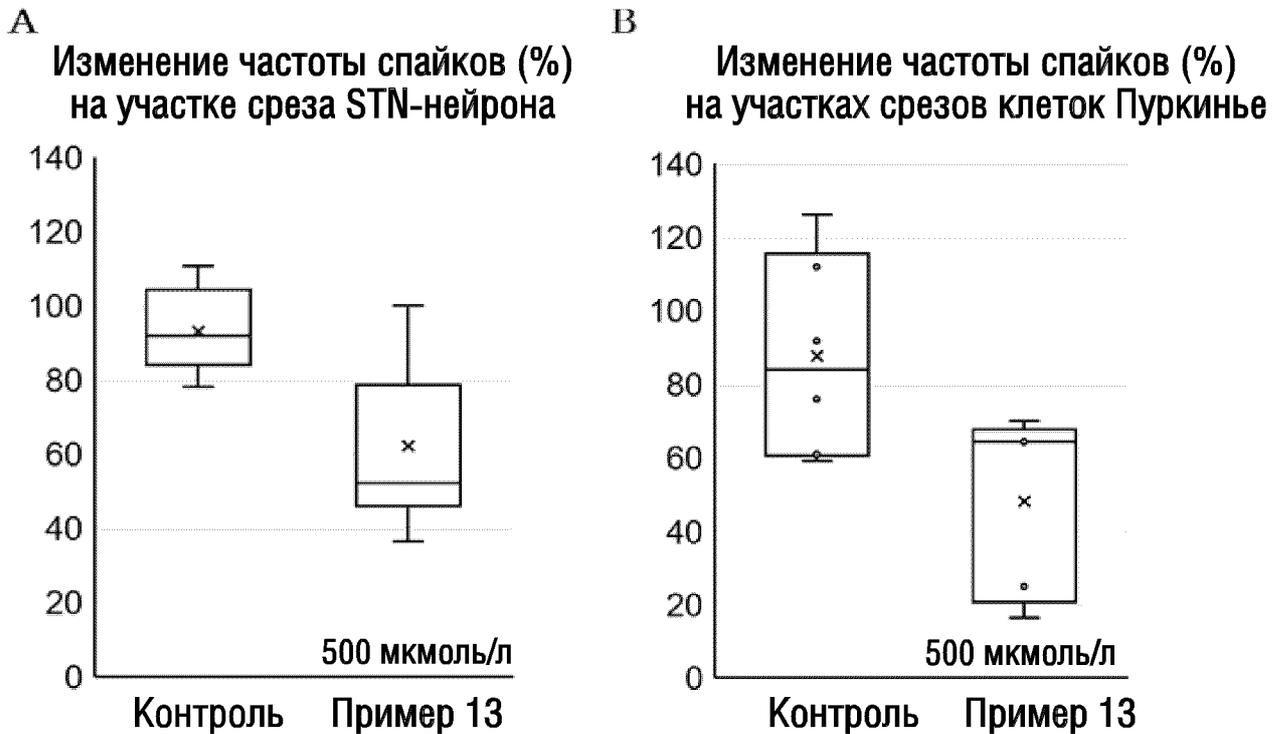
ФИГ.19



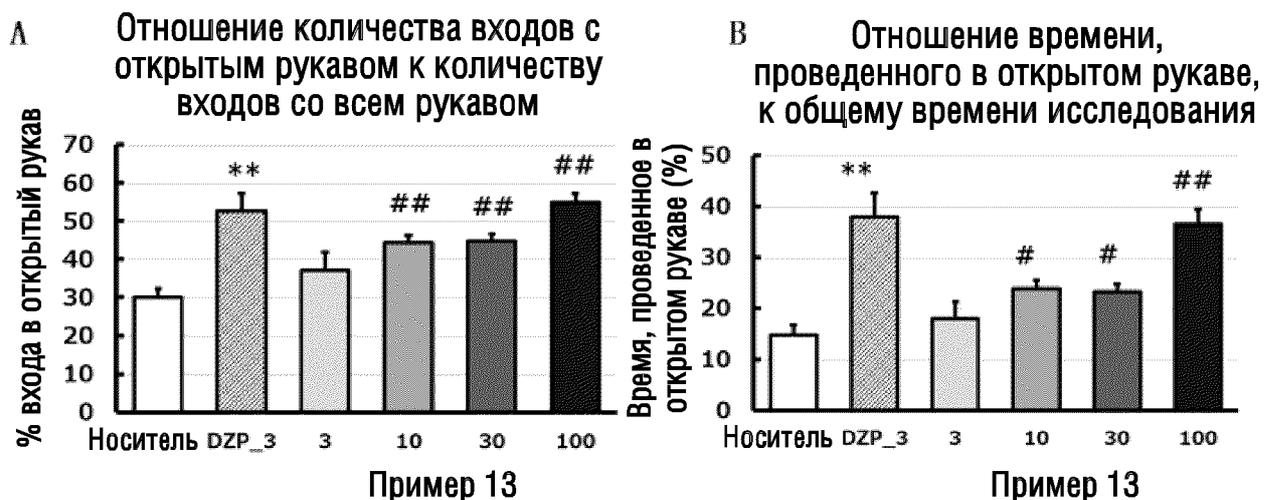
ФИГ.20



ФИГ.21



ФИГ.22



ФИГ.23

