

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390590** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.06.08

(22) Дата подачи заявки
2021.08.14

(51) Int. Cl. *C07D 487/14* (2006.01)
C07D 487/12 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(54) **НЕГИДРАТИРОВАННЫЕ КЕТОННЫЕ ИНГИБИТОРЫ $NA_{\nu}1.7$ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ**

(31) **63/066,012**

(32) **2020.08.14**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/046054**

(87) **WO 2022/036297 2022.02.17**

(71) Заявитель:
**САЙТУАН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)**

(72) Изобретатель:
**Паджухеш Хассан, Мулкахи Джон,
Монтелеоне Деннис, Чжоу Сян (US)**

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Представляются соединения, фармацевтические композиции, содержащие данные соединения, способы приготовления данных соединений и способы использования этих соединений и композиций при лечении состояний, связанных с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов, при этом соединения являются 11,13-модифицированными, негидратированными кетонными сакситоксинами.

A1

202390590

202390590

A1

НЕГИДРАТИРОВАННЫЕ КЕТОННЫЕ ИНГИБИТОРЫ $Na_v1.7$ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ

Область техники, к которой относится изобретение

В этом документе предоставляются соединения, способы изготовления соединений, фармацевтических композиций, содержащих данные соединения, и способы использования этих соединений и композиций при лечении состояний, связанных с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов, например, боли и состояний, связанных с болью. Соединения представляют собой 11,13-модифицированные, негидратированные кетонные сакситоксины. Кроме того, в этом документе предоставляются способы лечения боли у млекопитающего, включающие введение терапевтически или профилактически эффективного количества 11,13-модифицированного, негидратированного кетонного сакситоксина или композиции млекопитающему. В некоторых или возможных вариантах осуществления млекопитающее является человеком.

Уровень техники

Потенциал-зависимые натриевые каналы представляют собой крупные комплексы интегральных мембранных белков, присутствующие в нейронах и возбудимых тканях, где они участвуют в таких процессах как возбудимость мембраны и мышечное сокращение (Ogata et al., *Jpn. J. Pharmacol.* (2002) 88(4) 365-77). Они определяются как первичная мишень для лечения боли. Секвенированы гены, кодирующие девять различных изоформ Na_v каналов млекопитающих (Na_v изоформы 1.1-1.9). Изменения в свойствах пропускания разных Na_v изоформ, клеточном распределении и уровнях экспрессии оказывают влияние на физиологию проводимости нервных клеток. Совокупность доказательств дает основание предполагать, что индивидуальные Na_v изоформы $Na_v 1.3$, 1.7, 1.8 и 1.9 чаще других вовлечены в систему передачи болевого сигнала и болевое возбуждение, и что изоформа-специфический ингибитор Na_v может обеспечить облегчение боли при отсутствии сопровождающих нежелательных воздействий неспецифического Na_v антагониста или опиоидного лекарственного средства (Momin et al., *Curr Opin Neurobiol.* 18(4): 383-8, 2008; Rush et al., *J. Physiol.* 579(Pt 1): 1-14, 2007).

Наследственное генетическое нарушение у человека, выраженное в потере функции $Na_v 1.7$ в результате мутации, коррелирует с нарушениями от врожденной нечувствительности до боли (Cox et al., *Nature.* (2006) 444(7121) 894-898). Следовательно, является желательной разработка лекарственного средства, селективно ингибирующего

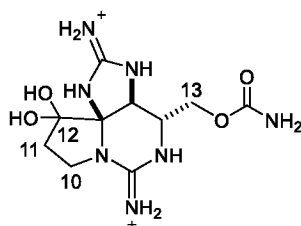
Nav 1.7 по сравнению с другими Nav каналами. Такая разработка лекарства представляет собой сложную проблему в связи с высокой структурной гомологией (75-96%) Nav изоформ млекопитающих.

Таким образом, имеется необходимость в соединениях, способных лечить боль и состояния, связанные с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов, в частности, таких которые селективно ингибируют Nav 1.7 по сравнению с другими Nav изоформами.

Раскрытие изобретения

В этом документе предоставляются соединения, способы изготовления соединений, фармацевтических композиций, содержащих данные соединения, и способы использования этих соединений и композиций для лечения состояний, модулируемых потенциал-зависимыми натриевыми каналами, и в некоторых или возможных вариантах осуществления для лечения боли. Соединения представляют собой 11,13-модифицированные, негидратированные кетонные сакситоксины. Также в описании предоставляются способы лечения боли и/или состояний, модулируемых потенциал-зависимыми натриевыми каналами, у млекопитающего, включающие введение терапевтически или профилактически эффективного количества 11,13-модифицированного, негидратированного кетонного сакситоксина или композиции млекопитающему. В некоторых или возможных вариантах осуществления млекопитающее является человеком. Кроме того, в этом документе предоставляются соединения, обладающие улучшенной стабильностью.

Сакситоксин имеет представленную ниже химическую структуру, причем в описании используется показанная нумерация атомов:



(Сакситоксин).

Соединения, содержащие гидратированную кетонную функциональную группу в C12 положении (т.е. $>C(OH)_2$), могут эимеризоваться в C11 положении при некоторых условиях, давая в результате смесь C11R и C11S диастереомеров. Например, было показано, что сакситоксинэтановая кислота, модифицированный сакситоксин, замещенный этановой кислотой в C11 положении, эимеризуется в C11 положении и существует как смесь C11R и C11S диастереомеров и когда синтезируется (Wang *et al.*,

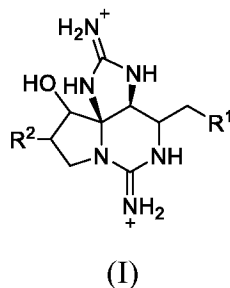
Angew Chem Int Ed Engl. 12(55): 11600-11603, 2016) и когда изолируется как натуральный продукт (Arakawa *et al.*, *Toxicon* 33(12): 1577-1584, 1995). Подобным образом, показано, что гониаутоксин, который представляет собой сакситоксин, замещенный сульфатом на C11, подвергается эпимеризации при синтезе (Mulcahy *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 130(38): 12630-12631, 2008) и при выделении (Shimizu *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 98(17): 5414-5416, 1976). В противоположность этому, описанные в этом документе соединения представляют собой C12 моно-гидроксианалоги, которые не эпимеризуются на C11.

Например, эпимеризация отдельного гидратированного кетонного соединения (“сравнительное соединение”) описана в Примере 8. Соотношение C11S и C11R диастереомеров после добавления в смесь цельная кровь:буфер (кровь человека, обезьяны и крысы) было определено для двух растворов сравнительного соединения сакситоксина. Первый раствор имел высокий уровень C11S диастереомера, и второй раствор имел высокий уровень C11R диастереомера. Как описано в Примере 8 и показано на Фиг. 1A – 3B, после добавления в смесь кровь:буфер диастереомеры как из раствора с высоким уровнем C11S, так и из раствора с высоким уровнем C11R подвергаются эпимеризации, причем равновесие поддерживал C11S диастереомер. Равновесие, которому способствовал C11S диастереомер, было относительно постоянным для всех видов.

Равновесия, которые способствуют преобладанию одного диастереомера над другим, могут позволить выделять, тестировать и вводить диастереомер, который не пользуется преимуществом в равновесии. В некоторых случаях, может быть затруднительно определить, свойственна ли активность C11S или C11R диастереомеру. Сравнительное соединение Примера 8 существует в виде равновесной смеси с преобладанием C11S диастереомера, и трудно определить, какой диастереомер может быть потенциально более эффективным при тестировании. В противоположность этому, соединения, описанные в этом документе, являются C12 моногидроксианалогами, которые не эпимеризуются на C11, и по сути, было неожиданно обнаружено, что активность соединений, описанных в этом документе, в большинстве случаев является свойственной для C11R диастереомера. Активность C11R диастереомера может не быть заранее предугадана, и даже может быть с трудом определена при тестировании. Причина этого в эпимеризации сходных гидратированных кетонных соединений с C11S и C11R диастереомерами, поскольку эти диастереомеры находятся в равновесии, и один диастереомер, C11S диастереомер, может быть преобладающим по сравнению с другим. Кроме того, отдельным преимуществом соединений Формулы (I) является то, что их можно получить в виде отдельного изомера при C11, *t.e.* самого потенциально возможного изомера.

Удаление гидратированной кетонной функциональной группы может улучшить стабильность в буфере и в некоторых биологических материалах (например, плазме, гепатоцитах и т.д.). Соединения, описанные в этом документе, являются стабильными при многих условиях. Как описано в Примере 3, солевая форма отобранного соединения Формулы (I) была подвергнута изучению принудительной деградации с целью определения его стабильности. Практически не наблюдалось деградации при термическом, фотолитическом или кислотном стрессе, и только 5% деградации наблюдалось через 24 часа при комнатной температуре и основных условиях. Кроме того, при окислении на основе азобисизобутиронитрила (AIBN) наблюдалось только 5% деградации, а при окислении с использованием 4,4'-азобис(4-циановалериановой кислоты) (ACVA) деградации не наблюдалась. Соединение также было устойчиво в условиях приготовления, при заморозании-оттаивании и долгосрочном испытании стабильности (34 дня) в плазме крысы и обезьяны (Пример 4). Также, как описано в Примере 5, два соединения Формулы (I) были устойчивы в течение двух часов в плазме яванского макака при комнатной температуре и 4°C. Таким образом, в отдельных вариантах осуществления соединения Формулы (I), замещенные C12 моногидроксильной группой, представляют устойчивые аналоги сакситоксина.

В другом аспекте в этом документе предоставляется Соединение Формулы (I):



где

R^1 представляет собой $-NR^{3a}R^3$, $-NR^4C(O)R^{4a}$, $-CH_2NR^4C(O)R^{4a}$, гетероарил, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2NH_3^+$, $-CH_2CH_2NH_3^+$, $-NR^5S(O)_2R^{5a}$, $-CH_2NR^5S(O)_2R^{5a}$, $-NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$, $-CH_2NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$, $-NR^8C(O)OR^{8a}$, или $-CH_2NR^8C(O)OR^{8a}$.

R^2 представляет собой $-NR^7C(O)R^{7a}$, $-NR^7S(O)_2R^{7a}$, или $-NR^7C(O)OR^{7a}$.

R^3 представляет собой водород или C₁-алкил;

R^{3a} представляет собой водород или C₁-алкил;

R^4 представляет собой водород или C₁-алкил;

R^{4a} представляет собой водород; C₁-алкил; гало-C₁-алкил; амино-C₁-алкил; C₁-алкиламиноC₁-алкил;

ди-С₁-алкиламиноС₁-алкил; С₁-алкоксоС₁-алкил; циклоалкил, обязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; циклоалкилалкил, обязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; арил, обязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; аралкил, в котором арильная часть обязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероциклоалкил, обязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероарил, обязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероаралкил, в котором гетероарильный участок обязательно является замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероцикл, обязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; или гетероциклический алкил, в котором гетероциклический участок обязательно является замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами;

каждый из 1, 2, 3 или 4 R^{4b}, если имеется, представляет собой независимо С₁-алкил, гидроксиС₁-алкилокси, гидрокси, гало, гало-С₁-алкил, С₁-алкоксо, циано, фенил или гетероарил; или

2 R^{4b} группы, когда они находятся на одном атоме углерода, взятые вместе образуют оксогруппу, и другие 2 R^{4b}, когда имеются, представляют собой независимо С₁-алкил, гидроксиС₁-алкилокси, гидрокси, гало, гало-С₁-алкил, С₁-алкоксо, циано, фенил или гетероарил; или

одна пара из двух R^{4b} групп присутствует на одном атоме углерода, вторая пара из двух R^{4b} присутствует на другом атоме углерода, и каждая пара R^{4b}, взятых вместе, образует оксогруппу;

R⁵ представляет собой водород или С₁-алкил;

R^{5a} представляет собой гетероциклоалкил, амина, С₁-алкиламино или ди-С₁-алкиламино;

R⁶ представляет собой водород или С₁-алкил;

R^{6a} представляет собой водород, или С₁-алкил;

R^{6b} представляет собой водород, С₁-алкил, С₁-алкоксо или циклоалкил;

R⁸ представляет собой водород или С₁-алкил;

R^{8a} представляет собой водород, С₁-алкил, циклоалкил, или фенил;

R⁷ представляет собой водород или С₁-алкил;

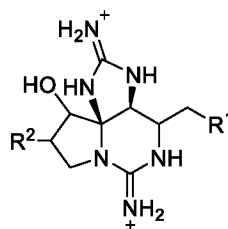
R^{7a} представляет собой арил, обязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}; гетероцикл, обязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}; или бифенил, обязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}; и

каждый R^{7b}, когда имеется, независимо представляет собой гало, С₁-алкил, гало-С₁-алкил, арил-С₁-алкил, гидрокси, С₁-алкоксо, гало-С₁-алкоксо, арилокси, нитро, С₁-алкилтио, гало-С₁-алкилтио, С₁-алкилсульфинил, гало-С₁-алкилсульфинил, С₁-

алкилсульфонил, гало-С₁-алкилсульфонил, amino, С₁-алкиламино, ди-С₁-алкиламино, -С(О)(гетероциклоалкил), фенил или циано; где арил в арилокси и арил-С₁-алкил являются необязательно замещенными 1, 2, или 3 группами, независимо выбранными из С₁-алкила, гало и гало-С₁-алкила; или

фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, стереоизомер, таутомер, смесь или их комбинация.

В другом аспекте в этом документе предоставляется Соединение Формулы (P-I):



(P-I)

где

R¹ представляет собой -NR^{3a}R³, -NR⁴C(O)R^{4a}, -CH₂NR⁴C(O)R^{4a}, гетероарил, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂NH₃⁺, -CH₂CH₂NH₃⁺, -NR⁵S(O)₂R^{5a}, -CH₂NR⁵S(O)₂R^{5a}, -NR⁶C(O)NR^{6a}R^{6b},

-CH₂NR⁶C(O)NR^{6a}R^{6b}, -NR⁸C(O)OR^{8a} или -CH₂NR⁸C(O)OR^{8a};

R² представляет собой -NR⁷C(O)R^{7a}, -NR⁷S(O)₂R^{7a} или -NR⁷C(O)OR^{7a};

R³ представляет собой водород или С₁-алкил;

R^{3a} представляет собой водород или С₁-алкил;

R⁴ представляет собой водород или С₁-алкил;

R^{4a} представляет собой водород; С₁-алкил; гало-С₁-алкил; amino-С₁-алкил; С₁-алкиламиноС₁-алкил; ди-С₁-алкиламиноС₁-алкил; С₁-алкоксиС₁-алкил; циклоалкил; циклоалкилалкил; арил, являются необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; аралкил, в котором арильный участок является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероарил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероаралкил, в котором гетероарильный участок является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; или гетероциклический алкил, в котором гетероциклический участок является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами;

каждый R^{4b}, когда имеется, независимо представляет собой С₁-алкил, гидрокси, гало, гало-С₁-алкил, С₁-алкокси, циано или фенил;

R⁵ представляет собой водород или С₁-алкил;

R^{5a} представляет собой гетероциклоалкил, амина, C_1 -алкиламино, или ди- C_1 -алкиламино;

R^6 представляет собой водород или C_1 -алкил;

R^{6a} представляет собой водород, или C_1 -алкил;

R^{6b} представляет собой водород, C_1 -алкил, C_1 -алкокси или циклоалкил;

R^8 представляет собой водород или C_1 -алкил;

R^{8a} представляет собой водород, C_1 -алкил, циклоалкил, или фенил;

R^7 представляет собой водород или C_1 -алкил;

R^{7a} представляет собой арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; или бифенил, необязательно замещенный 1, 2, 3, или 4 R^{7b} ; и

каждый R^{7b} , когда имеется, является независимо гало, C_1 -алкил, гало- C_1 -алкил, арил- C_1 -алкил, гидроксигруппа, C_1 -алкокси, гало- C_1 -алкокси, арилокси, нитро, C_1 -алкилтио, гало- C_1 -алкилтио, C_1 -алкилсульфинил, гало- C_1 -алкилсульфинил, C_1 -алкилсульфонил, гало- C_1 -алкилсульфонил, амина, C_1 -алкиламино, ди- C_1 -алкиламино, $-C(O)(\text{гетероциклоалкил})$, фенил или циано; где арил в арилокси и арил- C_1 -алкил являются необязательно замещенными 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из C_1 -алкила, гало и гало- C_1 -алкила; или

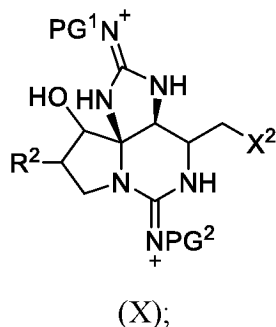
фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, стереоизомер, таутомер, смесь или их комбинация.

В другом аспекте в этом документе предоставляются фармацевтические композиции, единичные дозированные лекарственные формы и наборы, подходящие для использования при лечении боли и/или состояний, модулируемых потенциал-зависимыми натриевыми каналами, которые содержат терапевтически или профилактически эффективное количество соединения, предоставленного в данном документе, *например*, согласно некоторым или возможным вариантам осуществления Формулы (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) и соединений 1-46, 49-52 и 53-70.

В одном аспекте предоставляется способ лечения боли и/или состояний, модулируемых потенциал-зависимыми натриевыми каналами, включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически или профилактически эффективного количества 11,13-модифицированного, негидратированного кетонного сакситоксина, описанного в этом документе, *например*, согласно некоторым или возможным вариантам осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) и соединений 1-46, 49-52, и 53-70, или введение индивидууму, нуждающемуся в этом фармацевтической композиции, содержащей терапевтически или профилактически

эффективное количество 11,13-модифицированного, негидратированного кетона сакситоксина, описанного в этом документе, *например*, согласно некоторым или возможным вариантам осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2), и соединений 1-46, 49-52 и 53-70 и фармацевтически приемлемого носителя.

В другом аспекте предоставляется Соединение Формулы (X)



или его соль,

где

PG¹ представляет собой азот-защитную группу;

PG² представляет собой азот-защитную группу;

X² представляет собой гало (предпочтительно Br, I), CN или N₃;

R² представляет собой -NR⁷C(O)R^{7a}, -NR⁷S(O)₂R^{7a} или -NR⁷C(O)OR^{7a};

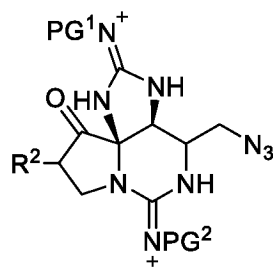
R⁷ представляет собой водород или C₁-алкил;

R^{7a} представляет собой арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}; гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}; или бифенил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}; и

каждый R^{7b}, когда имеется, представляет собой независимо гало, C₁-алкил, гало-C₁-алкил, арил-C₁-алкил, гидроксигруппа, C₁-алкокси, гало-C₁-алкокси, арилокси, нитро, C₁-алкилтио, гало-C₁-алкилтио, C₁-алкилсульфинил, гало-C₁-алкилсульфинил, C₁-алкилсульфонил, гало-C₁-алкилсульфонил, амино, C₁-алкиламино, ди-C₁-алкиламино, -C(O)(гетероциклоалкил), фенил или циано; где арил в арилокси и арил-C₁-алкил необязательно являются замещенными 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из C₁-алкила, гало и гало-C₁-алкила.

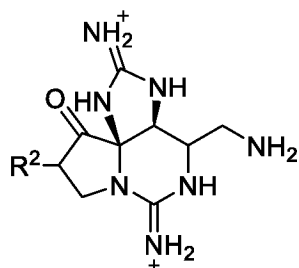
В дополнительном аспекте в данном документе предоставляется способ получения соединения Формулы (I), включающий

а) снятие защитных групп и восстановление соединения Формулы (X-1)



(X-1);

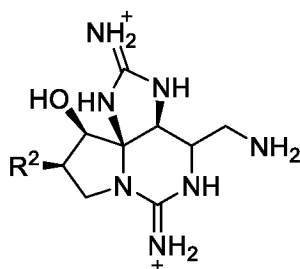
с целью получения Соединения Формулы (X-2):



(X-2),

или его соли;

b) восстановление кетона Формулы (X-2) для получения Соединения Формулы (X-3):



(X-3);

или его соли;

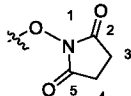
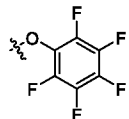

с) сочетание соединения Формулы (X-3) с соединением Формулы X⁴-LG с целью получения соединения Формулы (I); где

PG¹ представляет собой азот-защитную группу;

PG² представляет собой азот-защитную группу;

X⁴ представляет собой -C(O)R^{4a}, -S(O)₂R^{5a}, -C(O)NR^{6a}R^{6b} или -C(O)OR^{8a};

LG представляет собой замещаемую группу, выбранную из группы, состоящей из

гало,  и , где  представляет точку присоединения LG к X⁴;

R² представляет собой -NR⁷C(O)R^{7a}, -NR⁷S(O)₂R^{7a} или -NR⁷C(O)OR^{7a};

R^{4a} представляет собой водород; C₁-алкил; гало-C₁-алкил; амино-C₁-алкил; C₁-

6алкиламиноC₁-6алкил; ди-C₁-6алкиламиноC₁-6алкил; C₁-6алкоксиC₁-6алкил; циклоалкил необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; циклоалкилалкил необязательно замещенный 1, 2, 3, или 4 R^{4b} группами; арил необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; аралкил, в котором участок арил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероарил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероаралкил, в котором участок гетероарила является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; или гетероциклоалкил, в котором гетероциклический участок является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами;

каждый из 1, 2, 3 или 4 R^{4b}, когда имеется, представляет собой независимо C₁-6алкил, гидроксиC₁-6алкилокси, гидрокси, гало, гало-C₁-6алкил, C₁-6алкокси, циано, фенил или гетероарил; или

2 R^{4b} группы, когда они находятся на одном и том же атоме углерода, взятые вместе образуют оксогруппу, и другие 2 R^{4b}, когда имеются, представляют собой независимо C₁-6алкил, гидроксиC₁-6алкилокси, гидрокси, гало, гало-C₁-6алкил, C₁-6алкокси, циано, фенил или гетероарил; или

одна пара из двух R^{4b} групп присутствует на одном углероде, вторая пара из двух R^{4b} присутствует на другом атоме углерода, и каждая пара R^{4b}, взятых вместе, образует оксогруппу;

R^{5a} представляет собой гетероциклоалкил, amino, C₁-6алкиламино, или ди- C₁-6алкиламино;

R^{6a} представляет собой водород, или C₁-6алкил;

R^{6b} представляет собой водород, C₁-6алкил, C₁-6алкокси или циклоалкил;

R^{8a} представляет собой водород, C₁-6алкил, циклоалкил или фенил;

R⁷ представляет собой водород или C₁-6алкил;

R^{7a} представляет собой арил необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b};

гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}; или бифенил необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}; и

каждый R^{7b}, когда имеется, представляет собой независимо гало, C₁-6алкил, гало-C₁-6алкил, арил-C₁-6алкил, гидрокси, C₁-6алкокси, гало-C₁-6алкокси, арилокси, нитро, C₁-6алкилтио, гало-C₁-6алкилтио, C₁-6алкилсульфинил, гало-C₁-6алкилсульфинил, C₁-6алкилсульфонил, гало-C₁-6алкилсульфонил, amino, C₁-6алкиламино, ди-C₁-6алкиламино, -C(O)(гетероциклоалкил), фенил, или циано; где арил в арилокси и арил-C₁-6алкил являются необязательно замещенными 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из

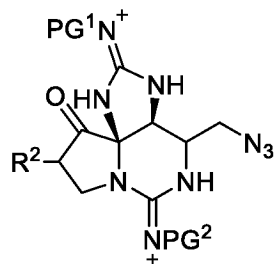
C₁-алкила, гало и гало-C₁-алкила;

с выходом соединения Формулы I; и

d) необязательно изолирование соединения Формулы I.

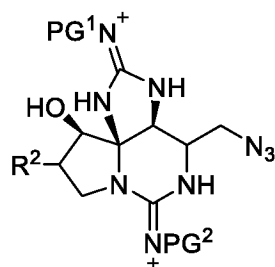
В другом аспект в документе предоставляется способ получения соединения Формулы (I), включающий

a) восстановление кетона в соединении Формулы (X-1)



(X-1);

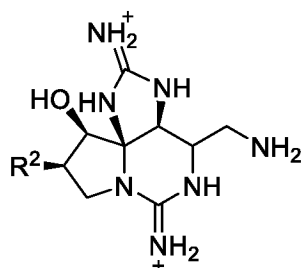
с целью получения Соединения Формулы (X-2B):



(X-2B),

или его соли;

b) снятие защитных групп и восстановление соединении Формулы (X-2B) для получения соединения Формулы (X-3)



(X-3);

или его соли;

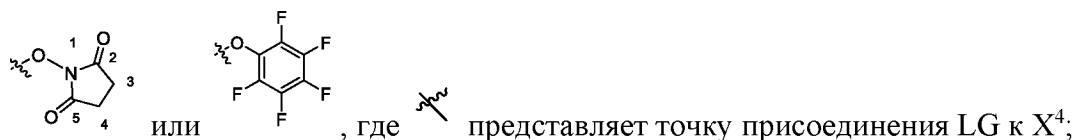
c) сочетание соединения Формулы (X-3) с соединением Формулы X⁴-LG с целью получить соединение Формулы I; где

PG¹ является азот-защитной группой;

PG² является азот-защитной группой;

X⁴ представляет собой -C(O)R^{4a}, -S(O)₂R^{5a}, -C(O)NR^{6a}R^{6b}, или -C(O)OR^{8a}.

LG является замещаемой группой, выбранной из группы, состоящей из гало,



R² представляет собой -NR⁷C(O)R^{7a}, -NR⁷S(O)₂R^{7a} или -NR⁷C(O)OR^{7a};

R^{4a} представляет собой водород; C₁-алкил; гало-C₁-алкил; amino-C₁-алкил; C₁-алкиламиноC₁-алкил; ди-C₁-алкиламиноC₁-алкил; C₁-алкоксиC₁-алкил; циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3, или 4 R^{4b} группами; циклоалкилалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; аралкил, в котором арильная часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероарил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероаралкил, в котором гетероарильный участок является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; или гетероциклический алкил, в котором гетероциклический участок является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами;

каждый из 1, 2, 3 или 4 R^{4b}, если имеется, представляет собой независимо C₁-алкил, гидроксиC₁-алкилокси, гидрокси, гало, гало-C₁-алкил, C₁-алкокси, циано, фенил или гетероарил; или

2 R^{4b} группы, когда они находятся на одном и том же атоме углерода, взятые вместе образуют оксогруппу, и другие два R^{4b}, если имеются, являются независимо C₁-алкилом, гидроксиC₁-алкилокси, гидроксигруппой, гало, гало-C₁-алкилом, C₁-алкокси, цианогруппой, фенилом или гетероарилом; или

одна пара из двух R^{4b} групп присутствует на одном углероде, вторая пара из двух R^{4b} присутствует на другом углероде, и каждая пара R^{4b}, взятая вместе, образует оксогруппу;

R^{5a} представляет собой гетероциклоалкил, amino, C₁-алкиламино, или ди- C₁-алкиламино;

R^{6a} представляет собой водород или C₁-алкил;

R^{6b} представляет собой водород, C₁-алкил, C₁-алкокси, или циклоалкил;

R^{8a} представляет собой водород, C₁-алкил, циклоалкил, или фенил;

R⁷ представляет собой водород или C₁-алкил;

R^{7a} представляет собой арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}; гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}; или бифенил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}; и

каждый R^{7b} , когда имеется, независимо представляет собой гало, C_1 -алкил, гало- C_1 -алкил, арил- C_1 -алкил, гидроксигруппы, C_1 -алкокси, гало- C_1 -алкокси, арилокси, нитро, C_1 -алкилтио, гало- C_1 -алкилтио, C_1 -алкилсульфинил, гало- C_1 -алкилсульфинил, C_1 -алкилсульфонил, гало- C_1 -алкилсульфонил, аминами, C_1 -алкиламино, ди- C_1 -алкиламино, - $C(O)$ (гетероциклоалкил), фенил или циано; где арил в арилокси и арил- C_1 -алкил являются необязательно замещенными 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из C_1 -алкила, гало и гало- C_1 -алкила;

с получением соединения Формулы I; и

d) необязательно изолирование соединения Формулы I.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1А – это график, показывающий процентное содержание 11S и 11R диастереомеров от общей площади пика из стандарта с высоким содержанием 11S в смеси кровь обезьяны/буфер, как описано в Примере 8. Процентное содержание 11S и 11R из стандарта с высоким содержанием 11S показано относительно высокой концентрации образца (HQC), средней концентрации образца (MQC) и низкой концентрации образца для контроля качества (LQC). Процентное содержание 11S и 11R диастереомеров также показано относительно чистого материала с высоким 11S (S-чистый (R) и S-чистый (S)). Ось x – это время, измеренное в минутах, и ось y – это площадь, измеренная в процентах.

Фиг. 1В – это график, показывающий процентное соотношение 11S и 11R диастереомеров от общей площади пика из стандарта с высоким 11R в смеси кровь обезьяны/буфер, как описано в Примере 8. Процентное содержание 11S и 11R из стандарта с высоким содержанием 11R показано относительно высокой концентрации образца (HQC), средней концентрации образца (MQC) и низкой концентрации образца (LQC). Процентное содержание 11S и 11R диастереомеров также показано относительно чистого материала с высоким 11R (R-чистый (R) и R-чистый (S)). Ось x – это время, измеренное в минутах, и ось y – это площадь, измеренная в процентах. Как обсуждается в Примере 5, и материал с высоким 11S (как показано на Фиг. 1А) и материал с высоким 11R приходит к относительно постоянному соотношению диастереомеров после добавления в кровь.

Фиг. 2А – график, показывающий процентное содержание 11S и 11R диастереомеров от общей площади пика из стандарта с высоким 11S в смеси кровь человека/буфер, как описано в Примере 8. Процентное содержание 11S и 11R из стандарта с высоким 11S показано относительно высокой концентрации образца (HQC), средней концентрации образца (MQC) и низкой концентрации образца (LQC). Процентное

содержание 11S и 11R диастереомеров также показано относительно чистого материала с высоким содержанием 11S (S-чистый (R) и S-чистый (S)). Ось x – это время, измеренное в минутах, и ось y – это площадь, измеренная в процентах.

Фиг. 2B - график, показывающий процентное содержание 11S и 11R диастереомеров от общей площади пика из стандарта с высоким 11R в смеси кровь человека:буфер, как описано в Примере 8. Процентное содержание 11S и 11R из стандарта с высоким 11R показано относительно высокой концентрации образца (HQC), средней концентрации образца (MQC) и низкой концентрации образца (LQC). Процентное содержание 11S и 11R диастереомеров также показано для чистого материала с высоким содержанием 11R (R-чистый (R) и R-чистый (S)). Ось x – это время, измеренное в минутах, и ось y – это площадь, измеренная в процентах. Как обсуждается в Примере 5, both the материал с высоким 11S (как описано на Фиг. 2A) и материал с высоким 11R приходит к относительно постоянному соотношению диастереомеров после добавления в кровь.

Фиг. 3A – график, показывающий процентное содержание 11S и 11R диастереомеров от общей площади пика из стандарта с высоким 11S в смеси кровь крысы:буфер, как описано в Примере 8. Процентное содержание 11S и 11R из стандарта с высоким 11S показано относительно высокой концентрации образца (HQC), средней концентрации образца (MQC) и низкой концентрации образца (LQC). Процентное содержание 11S и 11R диастереомеров также показано для чистого материала с высоким содержанием 11S (S-чистый (R) и S-чистый (S)). Ось x – это время, измеренное в минутах, и ось y – это площадь, измеренная в процентах.

Фиг. 3B - это график, показывающий процентное содержание 11S и 11R диастереомеров от общей площади пика из стандарта с высоким 11R в смеси кровь крысы:буфер, как описано в Примере 8. Процентное содержание 11S и 11R из стандарта с высоким 11R показано относительно высокой концентрации образца (HQC), средней концентрации образца (MQC) и низкой концентрации образца (LQC). Процентное содержание 11S и 11R диастереомеров также показано для чистого материала с высоким содержанием 11R (R-чистый (R) и R-чистый (S)). Ось x – это время, измеренное в минутах, и ось y – это площадь, измеренная в процентах. Как описано в Примере 5, и материал с высоким 11S (как видно на Фиг. 3A) и материал с высоким 11R приходит к относительно постоянному соотношению диастереомеров после добавления в кровь.

Подробное описание изобретения

В описании предоставляются соединения, способы изготовления соединений,

фармацевтических композиций, содержащих данные соединения, и способы использования данных соединений и композиций при лечении боли и/или состояний, модулируемых потенциал-зависимыми натриевыми каналами. Соединения представляют собой 11,13-модифицированные, негидратированные кетонные сакситоксины. Также в описании предоставляются способы лечения боли у млекопитающего, включающие введение терапевтически или профилактически эффективного количества 11,13-модифицированного, негидратированного кетонного сакситоксина или композиции млекопитающему. В одном варианте осуществления млекопитающее является человеком.

Определения

Когда речь идет о предоставленных в этом документе соединениях, нижеперечисленные термины имеют следующие значения, если не указано иное. Если не указано иное, все технические и научные термины, использованные в этом документе, имеют то же самое значение, какое обычно понятно среднему специалисту в данной области техники. В случае наличия множества определений для термина в этом документе, определения, данные в этом разделе, превалируют, если не указано иное. Если не указано иное, в случае, если термин определяется как являющийся замещенным, тогда группы в списке заместителей сами являются незамещенными. Например, замещенная алкильная группа может быть замещенной, например, циклоалкильной группой, при этом циклоалкильная группа не является дополнительно замещенной, если специально не указано иное.

Упоминание “приблизительно (около)” в отношении какого-либо значения или параметра в этом документе включает (и описывает) изменения, которые относятся к собственно такому значению или параметру. Например, описание в отношении “около X” включает описание “X”. При использовании в описании, если не указано иное, термины “около” и “приблизительно”, в том случае, когда они используются в связи с температурами, дозами, количествами или весовыми процентами ингредиентов композиции или лекарственной формы, означают дозу, количество или весовой процент, который будет учитываться средним специалистом в данной области техники с целью обеспечения фармакологического эффекта, эквивалентного эффекту, полученному от точно указанной дозы, количества или весового процента. Конкретнее, использованные в описании термины “около” и “приблизительно” в этом контексте предполагают дозу, количество или весовой процент в пределах 15%, в пределах 10%, в пределах 5%, в пределах 4%, в пределах 3%, в пределах 2%, в пределах 1%, или в пределах 0,5% конкретной дозы, количества или весового процента.

Использованные в описании термины “а” или “ап” означают один или более, если

контекст явно не диктует иначе.

Использованный в описании термин “алкил”, если не указано иное, имеет отношение к насыщенному прямому или разветвленному углеводороду. В некоторых или возможных вариантах осуществления алкильная группа является первичным, вторичным или третичным углеводородом. В некоторых или возможных вариантах осуществления алкильная группа включает от одного до десяти атомов углерода, *т.е.*, C₁ - C₁₀ алкил. В некоторых или возможных вариантах осуществления алкил представляет собой C₁-алкил. В некоторых или возможных вариантах осуществления алкильную группу выбирают из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, втор-бутила, *t*-бутила, пентила, изопентила, неопентила, гексила, изогексила, 3-метилпентила, 2,2-диметилбутила и 2,3-диметилбутила.

Использованный в описании термин “алкокси” и “алкилокси”, если не указано иное, относится к группе –OR', где R' представляет собой алкил. Алкокси и алкилокси группы включают в некоторых или возможных вариантах осуществления метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, *n*-пентокси, *n*-гексилокси, 1,2-диметилбутокси и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления алкокси является C₁-алкокси.

Использованный в описании термин “алкилтио”, если не указано иное, относится к группе –SR', где R' является C₁₋₁₀алкилом. В некоторых или возможных вариантах осуществления алкилтио является C₁-алкилтио. В некоторых или возможных вариантах осуществления алкилтио представляет собой метилтиогруппу.

Использованный в описании термин “алкилсульфинил”, если не указано иное, относится к группе –S(O)R', где R' является C₁₋₁₀алкилом. В некоторых или возможных вариантах осуществления алкилсульфинил является C₁-алкилсульфинилом.

Использованный в описании термин “алкилсульфонил”, если не указано иное, относится к группе –S(O)₂R', где R' является C₁₋₁₀алкилом. В некоторых или возможных вариантах осуществления алкилсульфонил является C₁-алкилсульфонилом.

Использованный в описании термин “амино” означает –NH₂.

Использованный в описании термин “алкиламино”, если не указано иное, относится к группе –NHR', где R' является C₁₋₁₀алкилом, как определено в документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления алкиламино представляет собой C₁-алкиламино.

Использованный в описании термин “диалкиламино”, если не указано иное, относится к группе –NR'R', где каждый R' является независимо C₁₋₁₀алкилом, как определено в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления

диалкиламино представляет собой ди-С₁-алкиламино.

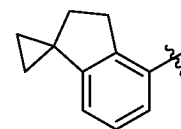
Использованный в описании термин “аминоалкил”, если не указано иное, относится к алкильной группе, как определено в этом документе, которая является замещенной одной или более аминогруппами. В некоторых или возможных вариантах осуществления аминоалкил является алкильной группой, замещенной одной –NH₂ группой (например, –R'(NH₂), где R' является –С₁₋₁₀алкилом, как определено в документе). В некоторых или возможных вариантах осуществления аминоалкил является алкильной группой, замещенной двумя –NH₂ группами. В некоторых вариантах осуществления “аминоалкил” представляет собой аминоС₁-алкил.

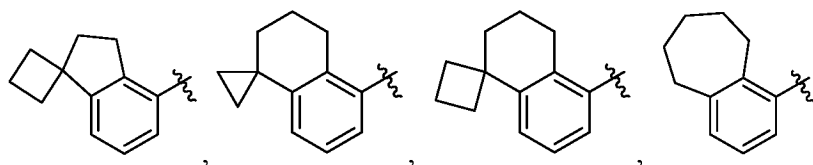
“Алкиламиноалкил,” при использовании в описании, если не указано иное, имеет отношение к алкильной группе, как определено в документе, которая является замещенной одной или более алкиламиногруппами, как определено в документе. В некоторых вариантах осуществления “алкиламиноалкил” представляет собой С₁-алкиламиноС₁-алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый алкил в алкиламиноалкиле является независимо выбранным.

“Диалкиламиноалкил” при использовании в описании, если не указано иное, имеет отношение к алкильной группе, как определено в описании, которая является замещенной одной или более диалкиламиногруппами, как определено в документе. В некоторых вариантах осуществления “диалкиламиноалкил” представляет собой ди-С₁-алкиламиноС₁-алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый алкил в диалкиламиноалкиле является независимо выбранным.

Использованный в описании термин “арил”, если не указано иное, относится к одновалентной С₆-С₁₅ карбоциклической кольцевой системе, содержащей по меньшей мере одно ароматическое кольцо, при этом арильная кольцевая система является моно, ди или трициклической. Арил может присоединяться к основной структуре посредством любого из колец, *т.е.* любого ароматического или неароматического кольца. В некоторых или возможных вариантах осуществления арильная группа может быть мостиковой (в случае, если это химически возможно) или немостиковой, спироциклической (в случае, если это химически возможно) или неспироциклической и/или конденсированной или неконденсированной полициклической группой. В некоторых или возможных вариантах осуществления арил представляет собой фенил, нафтил, бицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триенил,

инданил, флуоренил, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннуленил,





или тетрагидронафтил. Когда

арил является замещенным, он может быть замещен на любом кольце, *т.е.* на любом ароматическом или неароматическом кольце, сформированном арилом. В некоторых или возможных вариантах осуществления арил представляет собой фенил, нафтил, тетрагидронафтил, флуоренил, 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннуленил или инданил; каждый из которых является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 группами согласно определению на всем протяжении подробного описания, в том числе в некоторых или возможных вариантах осуществления группой(ами), независимо выбранной из аминогруппы, гидроксигруппы, гало, гало- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил, гало- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонил и фенильной группы.

Использованный в описании термин “арил- C_{1-6} алкил”, если не указано иное, имеет отношение к C_{1-6} алкильной группе, в контексте данного документа, замещенной одной или двумя арильными группами.

Использованный в описании термин “бифенил”, если не указано иное, имеет отношение к фенильной группе, замещенной второй фенильной группой. Когда бифенил является “необязательно замещенным,” необязательный заместитель(и) может быть замещен на любом из фенильных колец.

Использованный в описании термин “арилокси”, если не указано иное, относится к $-OR$ группе, где R представляет собой арил, как определено в документе. В некоторых вариантах осуществления “арилокси” представляет собой фенилокси или фенокси.

Использованный в описании термин “арилалкил” и “аралкил”, если не указано иное, имеет отношение к алкильной группе, замещенной одной или двумя арильными группами, как определено в описании, где алкильная группа является точкой присоединения к остальной части молекулы. В некоторых вариантах осуществления аралкил представляет собой фенилметил, фенилэт-1-ил, фенилэт-2-ил, дифенилметил, 2,2-дифенилэтил, 3,3-дифенилпропил или 3-фенилпропил; каждый из которых является необязательно замещенным в кольце 1, 2, 3 или 4 группами, как определяется на протяжении всего подробного описания. В некоторых вариантах осуществления арилалкил представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одной фенильной группой. В некоторых вариантах осуществления арилалкил является бензилом.

Использованный в описании термин “ C_3 - C_8 -циклоалкил” относится к одновалентному, насыщенному моноциклическому углеводороду. В некоторых или

возможных вариантах осуществления циклоалкильная группа включает от трех до шести атомов углерода, т.е. $C_3 - C_6$ циклоалкил. В некоторых или возможных вариантах осуществления циклоалкил имеет 3, 4 или 5 (C_{3-5}); 3 или 4 (C_{3-4}); 3 (C_3); 4 (C_4); или 5 (C_5) атомов углерода. В некоторых или возможных вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых или возможных вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил или циклопентил. В некоторых или возможных вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой циклопропил. В некоторых или возможных вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой циклобутил. В некоторых или возможных вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой циклопентил.

Использованный в описании термин “циклоалкилалкил” имеет отношение к алкилу, как определено в документе, который является замещенным одной или более чем одной циклоалкильными группами, как определено в документе. В некоторых вариантах осуществления “циклоалкилалкил” представляет собой C_3 -циклоалкил- C_1 -алкил. В некоторых вариантах осуществления “циклоалкилалкил” представляет собой алкил, замещенный одним циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления циклоалкилалкил является циклопропилметилом.

Использованный в описании термин “циклоалкилен”, если не указано иное, имеет отношение к двухвалентному, насыщенному, моноциклическому углеводороду. В некоторых или возможных вариантах осуществления циклоалкиленовая группа включает от трех до шести атомов углерода, т.е., $C_3 - C_6$ циклоалкилен. В некоторых или возможных вариантах осуществления циклоалкилен имеет 3, 4 или 5 (C_{3-5}); 3 или 4 (C_{3-4}); 3 (C_3); 4 (C_4); или 5 (C_5) атомов углерода. В некоторых или возможных вариантах осуществления циклоалкиленовая группа представляет собой циклопроп-диил, циклобут-диил, циклопент-диил или циклогекс-диил. В некоторых или возможных вариантах осуществления циклоалкиленовая группа представляет собой циклопроп-диил, циклобут-диил или циклопент-диил. В некоторых или возможных вариантах осуществления циклоалкиленовая группа представляет собой циклопроп-диил. В некоторых или возможных вариантах осуществления циклоалкиленовая группа представляет собой циклобут-диил. В некоторых или возможных вариантах осуществления циклоалкиленовая группа представляет собой циклопент-диил.

Использованный в описании термин “галоалкил”, если не указано иное, имеет отношение к алкильной группе, замещенной 1, 2, 3, 4 или 5 галогруппами. В некоторых или возможных вариантах осуществления галоалкил является гало- C_1 -алкилом. В

некоторых или возможных вариантах осуществления галоалкил представляет собой $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$ или $-\text{CH}_2\text{CF}_3$.

Использованный в описании термин “галоалкилтио”, если не указано иное, имеет отношение к $-\text{SR}$ группе, где R является гало- C_{1-10} алкилом, как определено в документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления галоалкилтио представляет собой гало- C_{1-6} алкилтио.

Использованный в описании термин “галоалкокси”, если не указано иное, имеет отношение к $-\text{OR}$ группе, где R представляет собой гало- C_{1-10} алкил, как определено в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления галоалкокси представляет собой гало- C_{1-6} алкокси.

Использованный в описании термин “галоалкилсульфинил”, если не указано иное, относится к $-\text{S(O)R}$ группе, где R представляет собой гало- C_{1-10} алкил, как определено в документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления галоалкилсульфинил представляет собой гало- C_{1-6} алкилсульфинил.

Использованный в описании термин “галоалкилсульфонил”, если не указано иное, имеет отношение к $-\text{S(O)}_2\text{R}$ группе, где R является гало- C_{1-10} алкилом, как определено в данном документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления галоалкилсульфонил является гало- C_{1-6} алкилсульфонилом.

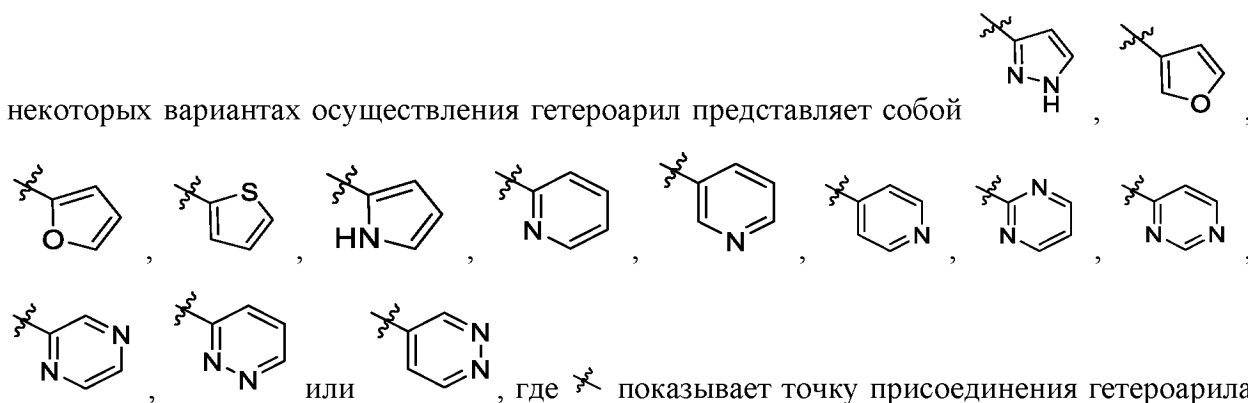
Использованные в описании термины “галоген” и “гало”, если не указано иное, являются синонимами и относятся к хлору, бром, фтору и йоду.

Использованный в описании термин “гетероаралкил”, если не указано иное, имеет отношение к алкильной группе, замещенной одной или двумя гетероарильными группами, в контексте данного документа.

Использованный в описании термин “гетероарил”, если не указано иное, имеет отношение к моноциклической ароматической кольцевой системе или полициклической ароматической кольцевой системе, в которой один или более (в некоторых или возможных вариантах осуществления 1, 2, 3 или 4) из атомов в кольце является гетероатомом, независимо выбранным из O, S(O)_{0-2} , NH и N, и остальные атомы в кольце являются атомами углерода, и где кольцо может быть необязательно замещенным, как описано в документе. Гетероарильная группа связывается с остальной частью молекулы через какой-либо атом в кольцевой системе, соблюдая правила валентности. В отдельных вариантах осуществления каждое кольцо гетероарильной группы может содержать один или два атома O, один или два атома S и/или от одного до четырех атомов N или их сочетание, при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце – это четыре или меньше, и каждое кольцо содержит, по меньшей мере, один атом углерода. В отдельных

вариантах осуществления гетероарил имеет от 5 до 20, от 5 до 15 или от 5 до 10 атомов в кольце. Когда гетероарил является замещенным, он может быть замещен в любом кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероарил включает, но не ограничивается этим, фуранил, пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, тиенил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, индолил, хинолинил, изохинолинил, оксазолил, изоксазолил, тиенопиримидинил, тиенопиримидинил, азаиндолинил и тому подобное. В

некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой



где показывает точку присоединения гетероарила к остальной части молекулы. В некоторых вариантах осуществления гетероарил при замещении одной или более гидроксильными группами может быть назван или изображен как кето или енольный таутомер. Например, 2,4(1*H*,3*H*)-диоксо-пиримидинил, 2,4-дигидрокси-пиримидинил; 2(1*H*)-оксо-4-гидрокси-пиримидинил, 4-гидрокси-2(3*H*)-оксо-пиримидинил, и 2-гидрокси-4(3*H*)-оксо-пиримидинил are within the scope of гетероарил when замещенный with двумя гидроксигруппами.

В отдельных вариантах осуществления моноциклические гетероарильные группы включают, но не ограничиваются этим, фуранил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, тиadiaзолил, тиазолил, тиенил, тетразолил, триазинил и триазолил. В отдельных вариантах осуществления бициклические гетероарильные группы включают, но не ограничиваются этим, бензофуранил, бензимидазолил, бензоизоксазолил, бензопиранил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, бензотиенил, бензотриазолил, бензоксазолил, фуропиридил, имидазопиримидинил, имидазотиазолил, индолизинил, индолил, индазолил, изобензофуранил, изобензотиенил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, нафтиридинил, оксазолопиримидинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиридопиридил, пирролопиридин, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, тиадиазолопиримидинил и тиенопиридил. В отдельных вариантах осуществления трициклические гетероарильные группы включают, но не ограничиваются этим, акридинил, бензиндолил, карбазолил, дибензофуранил, перимидинил, фенантролинил, фенантридинил и феназинил. В некоторых или возможных вариантах осуществления

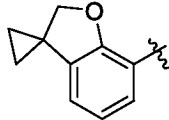
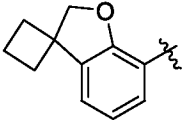
гетероарил представляет собой индолил, фуранил, пиридинил, пиримидинил, имидазолил или пиразолил; каждый из которых является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 группами, как определяется на всем протяжении подробного описания, включая некоторые варианты осуществления с группой(ами), независимо выбранными из C₁-алкила, гидрокси, гало, гало-C₁-алкила, C₁-алкокси, цианогруппы или фенила.

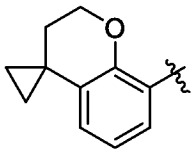
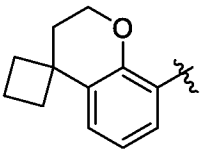
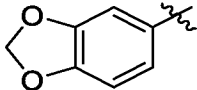
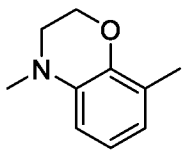
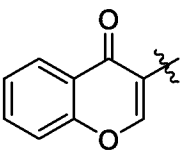
Использованный в описании термин “гетероцикл”, если специально не указано иное, имеет отношение к одновалентной моноциклической неароматической кольцевой системе и/или полициклической кольцевой системе, содержащей, по меньшей мере, одно неароматическое кольцо; в которой один или более (в некоторых или возможных вариантах осуществления 1, 2, 3 или 4) из неароматических моноциклических кольцевых атомов является гетероатомом, независимо выбранным из O, S(O)₀₋₂ и N, а остальные атомы в кольце являются атомами углерода; и в которой один или более (в некоторых или возможных вариантах осуществления 1, 2, 3 или 4) из любых кольцевых атомов в полициклической кольцевой системе является гетероатомом(ами), независимо выбранным из O, S(O)₀₋₂ и N, и остальные атомы в кольце являются атомами углерода. Использованный в описании термин “гетероцикл” не включает полностью ароматическое кольцо(а), *т.е.* не включает имидазол, пиримидин, пиридин и тому подобное. В некоторых или возможных вариантах осуществления гетероциклическое кольцо содержит один или два гетероатома(ов), которые независимо выбирают из азота и кислорода. В некоторых или возможных вариантах осуществления гетероциклическое кольцо содержит один или два гетероатомов, являющиеся кислородом. В некоторых или возможных вариантах осуществления гетероциклическое кольцо содержит один или два гетероатомов, являющиеся азотом (где азот является замещенным как описано в любом аспекте или варианте осуществления, описанном в документе). В некоторых или возможных вариантах осуществления гетероцикл является полициклическим и содержит один гетероатом в неароматическом, или содержит один гетероатом в ароматическом кольце, или содержит два гетероатома в ароматическом кольце, или содержит два гетероатома, когда один находится в ароматическом кольце и другой находится в неароматическом кольце. В некоторых или возможных вариантах осуществления гетероциклическая группа имеет от 3 до 20, 3 до 15, 3 до 10, 3 до 8, 4 до 7, или 5 до 6 атомов в кольце. В некоторых или возможных вариантах осуществления гетероцикл является моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой. В некоторых или возможных вариантах осуществления гетероциклическая группа может быть мостиковой или немостиковой, спироциклической или неспироциклической, и/или конденсированной или неконденсированной полициклической группой. Один или более

атомов азота и серы необязательно могут быть окисленными, один или более атомов азота необязательно могут быть кватернизированными, один или более атомов углерода



необязательно могут быть замещены . Некоторые кольца могут быть частично или полностью насыщенными, или ароматическими, при условии, что гетероцикл является не полностью ароматическим. Моноциклические и полициклические гетероциклические кольца могут присоединяться к основной структуре на любом гетероатоме или атоме углерода, что дает в результате устойчивое соединение. Полициклический гетероцикл может присоединяться к основной структуре через любое из ее колец, включая любое ароматическое или неароматическое кольцо, независимо от того содержит ли кольцо гетероатом. В некоторых или возможных вариантах осуществления гетероцикл является “гетероциклоалкилом”, который является 1) насыщенной или частично ненасыщенной (но не ароматической) одновалентной моноциклической группой, которая содержит, по меньшей мере, один гетероатом в кольце, как описано в этом документе, или 2) насыщенной или частично ненасыщенной (но не ароматической) одновалентной би- или три-циклической группой, в которой, по меньшей мере, одно кольцо содержит, по меньшей мере, один гетероатом, как описано в этом документе. Когда гетероцикл и гетероциклоалкил являются замещенными, они могут быть замещенными на любом кольце, т.е. на любом ароматическом или неароматическом кольце, сформированном гетероциклом и гетероциклоалкилом. В некоторых или возможных вариантах осуществления такие гетероциклы включают, но не ограничиваются этим, азепинил, бензодиоксанил, бензодиоксолил, 3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазинил, 3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,3-дигидроизобензофуранил, бензофуранонил,

бензопиранонил, бензопиранил, дигидробензофуранил, , ,

, , , , ,

бензотетрагидротиенил, 2,2-диоксо-1,3-дигидробензо[с]тиенил, бензотиопиранил, бензоксазинил, β-карболинил, хроманил, хромонил, циннолинил, кумаринил, декагидрохинолинил, декагидроизохинолинил, дигидробензизотиазинил, дигидробензизоксазинил, дигидрофурил, дигидроизоиндолил, дигидропиранил, дигидропиразолил, дигидропирозинил, дигидропиридинил, дигидропиримидинил, дигидроруггоlyl, диоксоланил, 1,4-дитианил, фуранонил, имидазолидинил, 2,4-диоксо-

имидазолидинил, имидазолинил, индолинил, 2-оксо-индолинил, изобензотетрагидрофуранил, изобензотетрагидротиенил, изохроманил, изокумаринил, изоиндолинил, 1-оксо-изоиндолинил, 1,3-диоксо-изоиндолинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, 3-оксо-изоксазолидинил, морфолинил, 3,5-диоксо-морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 1-оксо-октагидроизоиндолил, 1,3-диоксо-гексагидроизоиндолил, оксазолидинонил, оксазолидинил, оксиранил, пиперазинил, 2,6-диоксо-пиперазинил, пиперидинил, 2,6-диоксо-пиперидинил, 4-пиперидонил, пиразолидинил, пиразолинил, пирролидинил, пирролил, 2-оксопирролидинил, 2,5-диоксопирролидинил, хинилидинил, тетрагидрофурил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиенил, тиаморфолининил, тиоморфолинил, 3,5-диоксо-тиоморфолинил, тиазолидинил, 2,4-диоксо-тиазолидинил, тетрагидрохинолинил, фенотиазинил, феноксазинил, ксантенил и 1,3,5-тритианил. В некоторых или возможных вариантах осуществления гетероцикл представляет собой бензо-1,4-диоксанил, бензодиоксилил, индолинил, 2-оксо-индолинил, пирролидинил, пиперидинил, 2,3-дигидробензофуранил, или декагидрохинолинил; каждый из которых является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 группами, как определено на всем протяжении подробного описания, включая в некоторых или возможных вариантах осуществления группой(ами), независимо выбранными из гало, алкила и фенила. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил является пирролидинилом. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой N-связанный гетероциклоалкил.

Использованный в описании термин “гетероциклический алкил”, если не указано иное, имеет отношение к алкильной группе, замещенной одним или двумя гетероциклическими группами в контексте данного документа.

Использованный в описании термин “гидроксиалкилокси”, если не указано иное, относится к группе, в которой алкильная группа в алкилоксигруппе, в контексте этого документа, является замещенной одной или более гидроксильными группами. В некоторых или возможных вариантах осуществления гидроксиалкилокси-группу выбирают из гидроксиметилокси, 2-гидроксиэтилокси, 3-гидроксипропилокси и 2-гидроксипропилокси-группы. В некоторых или возможных вариантах осуществления гидроксиалкилокси представляет собой гидроксиC₁₋₆-алкилоксигруппу.

Термин “оксо”, использованный в описании, если не оговорено иное, относится к кетогруппе (C=O). Оксогруппа, которая является заместителем неароматического углерода, приводит к превращению -CH₂- в -C=O. Оксогруппа, которая является заместителем ароматического углерода, приводит к превращению -CH- в -C=O. Когда заместителем является оксогруппа, тогда замещаются два водорода на атоме. Когда

оксогруппа замещает ароматические фрагменты, соответствующее частично ненасыщенное кольцо заменяет ароматическое кольцо. Например, пиридинная группа, замещенная оксогруппой, является пиридоном. Среднему специалисту в данной области техники понятно, что в некоторых вариантах осуществления такая группа, например, пиридон и 2,4(1*H*,3*H*)-диоксо-пиримидинил, может существовать в таутомерной форме, например, гидроксипиридина и 2,4-дигидроксипиримидинила, соответственно.

Термин “защитная группа,” использованный в описании, и если не оговорено иное, относится к группе, которая добавляется к атому кислорода, азота или фосфора для предотвращения его дальнейшей реакции или для других целей. Ряд кислород- и азот-защитных групп известен специалистам в области органического синтеза. (См., например, описанные в Greene, *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley и Sons, Fourth Edition, 2006, таким образом включенной путем отсылки.) В некоторых вариантах осуществления “азот-защитная группа” (например, для PG¹ и PG²) представляет собой 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), *трет*-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz), ацетил, трихлорацетил, трифторацетил, -C(O)OCH₂CCl₃ (Troc), *p*-метоксифенил, бензил, *p*-метоксибензил, *p*-метоксибензилкарбонил, трифенилметил, бензилиденил, 2,2,2-трихлорэтоксисульфонил (Tces), *p*-метоксибензолсульфонил (Mbs) или *p*-толуолсульфонил (тосил). В некоторых вариантах осуществления кислород-защитная группа (например, для X¹) представляет собой метоксиметил (MOM), этоксиэтил, метоксиэтоксиметил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, метил, *трет*-бутил, аллил, бензил, триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, *трет*-бутилдиметилсилил, *трет*-бутилдифенилсилил, ацетил, пивалил, бензоил, диметокситритил, тритил, метокситритил, *p*-метоксибензил или метилтиометил.

Использованный в описании термин “фармацевтически приемлемая соль”, если не оговорено иное, относится к любой соли соединения, предоставленного в описании, которая сохраняет его биологические свойства и которая не является токсичной или другим образом нежелательной для фармацевтического использования. Такие соли могут быть получены из целого ряда органических и неорганических противоионов, хорошо известных в данной области техники. Такие соли включают, но не ограничиваются этим: (1) соли присоединения кислоты, образованные с органическими или неорганическими кислотами, такими как соляная, бромистоводородная, серная, азотная, фосфорная, сульфамиловая, уксусная, трифторуксусная, трихлоруксусная, пропионовая, гексановая, циклопентилпропионовая, гликлевая, глутаровая, пировиноградная, молочная, малоновая, янтарная, сорбиновая, аскорбиновая, яблочная, малеиновая, фумаровая, винная, лимонная, бензойная, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойная, пикриновая, коричная, миндальная,

фталевая, лаурриновая, метансульфоновая, этансульфоновая, 1,2-этан-дисульфоновая, 2-гидроксиэтансульфоновая, бензолсульфоновая, 4-хлорбензолсульфоновая, 2-нафталинсульфоновая, 4-толуолсульфоновая, камфорная, камфорсульфоновая, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая, глюкогептоновая, 3-фенилпропионовая, триметилуксусная, *трет*-бутилуксусная, лаурилсерная, глюконовая, бензойная, глутаминовая, гидроксинафтойная, салициловая, стеариновая, циклогексилсульфаминавая, хининовая, муконовая кислота и тому подобными кислотами; и (2) соли присоединения основания, образованные в том случае, когда протон кислоты присутствует в исходном соединении или (а) заменяется ионом металла, *например*, ионом щелочного металла, ионом щелочно-земельного металла или ионом алюминия, или гидроксидами щелочного металла или щелочно-земельного металла, такого как натрий, калий, кальций, магний, алюминий, литий, цинк и гидроксид бария, аммоний или (б) связывается с органическим основанием, таким как алифатические, алициклические или ароматические органические амины, такие как аммоний, метиламин, диметиламин, диэтиламин, пиколин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, этилендиамин, лизин, аргинин, орнитин, холин, N,N'-дибензилэтилен-диамин, хлорпрокаин, диэтаноллами, прокаин, N-бензилфенэтиламин, N-метилглюкамин пиперазин, трис(гидроксиметил)-аминометан, тетраметиламмония гидроксид и тому подобное.

Фармацевтически приемлемые соли дополнительно включают, в некоторых или возможных вариантах осуществления и без ограничения, соли натрия, калия, кальция, магния, аммония, тетраалкиламмония и тому подобные. Когда соединение содержит основную функциональную группу, соли нетоксичных органических или неорганических кислот, такие как гидрогаллогениды, *например*, гидрохлорид и гидробромид, сульфат, фосфат, сульфамат, нитрат, ацетат, трифторацетат, трихлорацетат, пропионат, гексаноат, циклопентилпропионат, глюколат, глютарат, пируват, лактат, малонат, сукцинат, сорбат, аскорбат, малат, малеат, фумарат, тартрат, цитрат, бензоат, 3-(4-гидроксибензоил)бензоат, пикрат, циннамат, манделат, фталат, лаурат, метансульфонат (мезилат), этансульфонат, 1,2-этан-дисульфонат, 2-гидроксиэтансульфонат, бензолсульфонат (безилат), 4-хлорбензолсульфонат, 2-нафталинсульфонат, 4-толуолсульфонат, камфорат, камфорсульфонат, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоксилат, глюкогептонат, 3-фенилпропионат, триметилацетат, *трет*-бутилацетат, лаурил сульфат, глюконат, бензоат, глутамат, гидроксинафтоат, салицилат, стеарат, циклогексилсульфамат, хинат, мукомат и тому подобное.

Термин “практически не содержащая” или “в общем не содержащая” стереоизомеры применительно к композиции имеет отношение к композиции, которая

включает, по меньшей мере, 85 или 90% по весу, в некоторых или возможных вариантах осуществления 95%, 98%, 99% или 100% по весу определенного стереоизомера соединения в композиции. В некоторых или возможных вариантах осуществления, в способах и соединениях, предоставленных в этом документе, соединения практически не содержат стереоизомеров.

Аналогично, термин “изолированный” применительно к композиции имеет отношение к композиции, которая включает, по меньшей мере, 85, 90%, 95%, 98%, 99% и до 100% по весу определенного соединения, остальная часть содержит другие химические агенты или стереоизомеры.

Использованный в описании термин “сольват”, если не оговорено иное, имеет отношение к соединению, предоставленному в описании, или его соли, которая дополнительно включает стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными силами. В том случае, когда растворителем является вода, сольват является гидратом.

Использованный в описании термин “изотопный состав”, если не оговорено иное, имеет отношение к количеству каждого изотопа, присутствующего для данного атома, и “природный изотопный состав” имеет отношение к существующему в природе изотопному составу или распространенности для данного атома. Атомы, имеющие свой природный изотопный состав также могут называться в описании “необогатенными” атомами. Если не указано иное, атомы соединений, перечисленных в описании, представляют какой-либо стабильный изотоп этого атома. Например, если не указано иное, когда положение обозначается как “Н” или “водород”, следует понимать, что имеется в виду водород в его природном изотопном составе.

Использованный в описании термин “изотопное обогащение”, если не оговорено иное, относится к процентному содержанию включения количества конкретного изотопа данного атома в молекуле на месте естественного нахождения изотопа данного атома. В некоторых или возможных вариантах осуществления обогащение дейтерия 1% в данном положении означает, что 1% молекул в данном образце содержит дейтерий в определенном положении. Поскольку встречающееся в природе распределение дейтерия составляет около 0,0156%, обогащение дейтерия в любом положении в соединении, синтезированном с использованием необогатенных исходных веществ составляет около 0,0156%. Обогащение изотопами соединения, предоставленного в этом документе, может определяться при помощи обычных аналитических методов, известных среднему специалисту в данной области техники, включая масс-спектрометрию и ядерную магнитно-резонансную спектроскопию.

Использованный в описании термин “изотопно-обогащенный”, если не оговорено иное, относится к атому, имеющему изотопный состав, отличный от природного изотопного состава этого атома. “Изотопно-обогащенный” также может относиться к соединению, содержащему, по меньшей мере, один атом, имеющий изотопный состав, отличный от природного изотопного состава этого атома.

Использованный в описании термин “местный анестетик” означает лекарственное средство, обеспечивающее местное онемение или облегчение боли. В некоторых или возможных вариантах осуществления местный анестетик включает аминоксиланилидные соединения (в некоторых или возможных вариантах осуществления лидокаин, прилокаин, бупивакаин, ропивакаин и мепивакаин) и родственные местные обезболивающие соединения, имеющие различные заместители на кольцевой системе или азоте амина; аминоксилбензоатные соединения (в некоторых или возможных вариантах осуществления прокаин, хлорпрокаин, пропоксикаин, гексикаин, тетракаин, циклометикаин, беноксинат, бутакаин и пропаракаин) и родственные местные обезболивающие соединения; кокаин; аминоксилкарбонатные соединения (в некоторых или возможных вариантах осуществления диперодон); N-фениламидиновые соединения (в некоторых или возможных вариантах осуществления фенакаин); N-аминоксиламидные соединения (в некоторых или возможных вариантах осуществления дибукаин); аминокетонные соединения (в некоторых или возможных вариантах осуществления фаликаин и диклонин; и аминоксилэфирные соединения (в некоторых или возможных вариантах осуществления прамоксин и диметизохин).

При использовании в описании “алкильные,” “циклоалкильные,” “арильные,” “алкокси,” “гетероциклоалкильные” и “гетероциклические” группы необязательно содержат дейтерий в одном или более положений, где присутствуют атомы водорода, и в которых дейтериумный состав данного атома или атомов другой нежели природный изотопный состав.

Также при использовании в описании “алкильные,” “циклоалкильные,” “арильные,” “алкокси,” “гетероциклоалкильные” и “гетероциклические” группы необязательно содержат углерод-13 в количестве, отличном от природного изотопного состава.

Использованный в описании термин “IC₅₀”, если не указано иное, относится к количеству, концентрации или дозировке отдельного тестируемого соединения, которая достигает 50% ингибирования максимального ответа в методе анализа, который измеряет такой ответ.

Термины “субъект” и “пациент” используются в описании взаимозаменяемым

образом. Используемые в описании термины “субъект” и “субъекты” имеют отношение к животному, такому как млекопитающее, включая животное, не являющееся приматом, (*например*, корову, свинью, лошадь, кошку, собаку, крысу и мышь), и примату (*например*, обезьяне, такой как явайский макак, шимпанзе и человек), и в некоторых или возможных вариантах осуществления к человеку. В некоторых или возможных вариантах осуществления субъектом является сельскохозяйственное животное (*например*, лошадь, корова, свинья и т.д.) или комнатное животное (*например*, собака или кошка). В некоторых или возможных вариантах осуществления субъектом является человек.

Используемые в описании термины “терапевтическое средство” и “терапевтические средства” относятся к какому-либо средству(ам), которое может использоваться при лечении или предотвращении заболевания или одного или более его симптомов. В некоторых или возможных вариантах осуществления использованный в описании термин “терапевтическое средство” включает предоставленное в описании соединение. В некоторых или возможных вариантах осуществления терапевтическое средство является средством, которое применяется или сейчас используется для лечения или предотвращения нарушения или одного или более его симптомов.

“Терапевтически эффективное количество” имеет отношение к количеству соединения или композиции, которого при введении субъекту для лечения состояния, достаточно для эффективного лечения такого состояния. “Терапевтически эффективное количество” может варьировать в зависимости от, в том числе, соединения, состояния и его тяжести, возраста, веса, *etc.*, субъекта, который подвергается лечению.

“Лечение” какого-либо состояния или нарушения имеет отношение в некоторых или возможных вариантах осуществления к улучшению состояния или нарушения, имеющегося у субъекта, включая профилактическое. В другом варианте осуществления “лечение” включает улучшение, по меньшей мере, одного физического параметра, который может не различаться субъектом. В еще одном варианте осуществления “лечение” включает модулирование состояния или нарушения, или физически (*например*, стабилизация выраженного симптома) или физиологически (*например*, стабилизация физического параметра) или и того и другого. В еще одном варианте осуществления “лечение” включает отсрочку начала состояния или нарушения. В еще одном варианте осуществления “лечение” включает уменьшение или устранение состояния (*например*, боли) или одного или более симптомов (*например*, боли) состояния (*например*, ишиалгии), или замедление прогрессирования состояния (*например*, боли) или одного или более симптомов (*например*, боли) состояния (*например*, ишиалгии), или уменьшение тяжести состояния (*например*, боли) или одного или более симптомов (*например*, боли) состояния

(например, ишиалгии). В еще одном варианте осуществления “лечение” включает профилактическое введение соединения, описанного в документе.

Использованные в описании термины “профилактическое средство” и “профилактические средства” относятся к любому средству(ам), которые могут использоваться для предотвращения состояния или одного или более его симптомов и/или которое предотвращает или задерживает начало, развитие, прогрессирование и/или тяжесть состояния. В некоторых или возможных вариантах осуществления использованный в описании термин “профилактическое средство” включает предоставленное в этом документе соединение. В некоторых или возможных других вариантах осуществления использованный в описании термин “профилактическое средство” не относится к предоставленному в этом документе соединению. В некоторых или возможных вариантах осуществления средство вводится профилактически, например, до хирургического вмешательства, чтобы предотвратить или задержать начало, продолжительность, прогрессирование и/или тяжесть боли (например, послеоперационной боли).

Использованная в описании фраза “профилактически эффективное количество” имеет отношение к количеству терапии (например, профилактического средства), которого достаточно для предотвращения или подавления развития, повторения или начала одного или более симптомов, связанных с этим состоянием, или для усиления или улучшения профилактического эффекта(ов) другой терапии (например, другого профилактического средства).

Соединения

В этом документе предоставляются соединения, которые могут модулировать активность потенциал-зависимых ионных каналов (например, потенциал-зависимых натриевых каналов). 11,13-модифицированные, негидратированные кетонные сакситоксины могут быть образованы, как описано в этом документе, и могут использоваться для лечения состояний, связанных с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов. В некоторых или возможных вариантах осуществления состояние, связанное с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов, является болью или состоянием, связанным с болью. В некоторых или возможных вариантах осуществления состояние, связанное с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов, является состоянием, связанным с болью. В некоторых или возможных вариантах осуществления состояние, связанное с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов, является болью, зудом, кашлем, эпилепсией, болезнью Паркинсона, аффективным расстройством, психозом, амиотрофическим боковым склерозом, глаукомой, ишемией, расстройствами

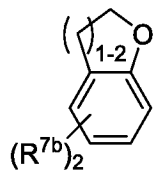
спастичности и обсессивно-компульсивным расстройством. В некоторых или возможных вариантах осуществления состояние, связанное с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов, является болью (в некоторых вариантах осуществления подострой или хронической болью). В некоторых вариантах осуществления боль, связанная с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов, включает боль и/или дискомфорт, связанный с синдромом сухого глаза, (острую) боль, связанную с повреждением или царапиной роговицы, острую глазную боль, хроническую глазную боль, боль, связанную с инфекциями роговицы, боль, связанную с болезнью Паркинсона, боль, связанную с ALS, и боль, связанную с хирургическим вмешательством (в некоторых вариантах осуществления офтальмологической операцией).

Аспекты и варианты осуществления, описанные в этом документе, включают перечисленные соединения, а также их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры, таутомеры, смеси или их комбинации.

В этот документ включаются, если это химически возможно, все стереоизомеры соединения, включая диастереомеры и энантиомеры. Также включаются смеси возможных стереоизомеров в любом соотношении, включая, но не ограничиваясь этим, рацемические смеси. В случае, если стереохимия точно не указана в структуре при конкретном атоме, структура предназначена для охватывания всех возможных стереоизомеров изображенного соединения. Если стереохимия явным образом указана для одной части или частей молекулы, но не для другой части или частей молекулы, данная структура предназначена для охватывания всех возможных стереоизомеров для части или частей, где стереохимия явным образом не указана.

Следует понимать, что некоторые структуры *recite specific stereochemistry at particular atoms*.

Некоторые полициклические структуры, предоставленные в этом документе, изображены с одним или более меняющимся заместителем. Если не предусмотрено иное или иное ясно из контекста, заместитель(и) может присутствовать на любом атоме полициклического кольца, где химически возможно и допускается правилами валентности.



Например, в структуре: $(R^{7b})_2$, R^{7b} заместители могут находиться на бензольном фрагменте бициклического кольца или дигидрофураниловой части бициклического кольца.

В некоторых или возможных вариантах осуществления в описании

предоставляется соединение Формулы (P-I), где

R^1 представляет собой $-NR^{3a}R^3$ или $-NR^4C(O)R^{4a}$;

R^2 представляет собой $-NR^7C(O)R^{7a}$;

R^3 представляет собой водород или C_1 -алкил;

R^{3a} представляет собой водород или C_1 -алкил;

R^4 представляет собой водород или C_1 -алкил;

R^{4a} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R^{4b} группами;

каждый R^{4b} , когда имеется, представляет собой независимо C_1 -алкил, гидрокси, гало, гало- C_1 -алкил, C_1 -алкокси, или циано;

R^7 является водородом;

R^{7a} представляет собой арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; или гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; и

каждый R^{7b} , когда имеется, является независимо гало, C_1 -алкилом, гало- C_1 -алкилом, гидрокси, C_1 -алкоксигруппой или гало- C_1 -алкоксигруппой; или

фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, стереоизомер, таутомер, смесь или их комбинация.

В некоторых или возможных вариантах осуществления в этом документе предоставляется соединение Формулы (I), в котором

R^1 представляет собой $-NR^{3a}R^3$ или $-NR^4C(O)R^{4a}$;

R^2 представляет собой $-NR^7C(O)R^{7a}$;

R^3 представляет собой водород или C_1 -алкил;

R^{3a} представляет собой водород или C_1 -алкил;

R^4 представляет собой водород или C_1 -алкил;

R^{4a} представляет собой циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R^{4b} группами; гетероаралкил, в котором гетероарильная часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; фенил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; или гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами;

каждый из 1, 2, 3 или 4 R^{4b} , когда имеется, представляет собой независимо C_1 -алкил, гидрокси, гидрокси- C_1 -алкилокси, гало, гало- C_1 -алкил, C_1 -алкокси, циано или пиридинил, или одна пара из двух R^{4b} групп присутствует на одном углероде, вторая пара из двух R^{4b} присутствует на другом углероде, и каждая пара R^{4b} , взятых вместе, образуют оксогруппу;

R^7 представляет собой водород;

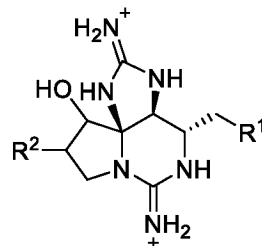
R^{7a} является арилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; или гетероциклом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; и

каждый R^{7b} , когда имеется, представляет собой независимо гало, C_{1-6} алкил, гало- C_{1-6} алкил, гидрокси, гидроксиалкилокси, C_{1-6} алкокси или гало- C_{1-6} алкокси, или гетероарил, или 2 R^{4b} группы, когда они присутствуют на одном и том же углероде, взятые вместе, образуют оксогруппу; или

фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, стереоизомер, таутомер, смесь или их комбинация.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{4b} , когда имеется, является независимо C_{1-6} алкилом или гидроксигруппой; и каждый R^{7b} , когда имеется, является независимо C_{1-6} алкилом.

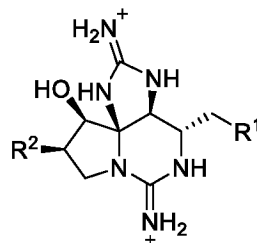
В некоторых или возможных вариантах осуществления, описанных выше и в этом документе, соединение Формулы (I) или Формулы (P-1) соответствует Формуле (P-Ia):



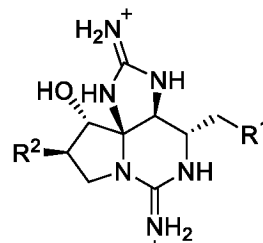
(P-Ia);

или фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру, таутомеру, смеси или их комбинации, где R^1 и R^2 являются как определено в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых или возможных вариантах осуществления соединение Формулы (I) или Формулы (P-1) соответствует Формуле (P-Ib-1) или (P-Ib-2):



(P-Ib-1);

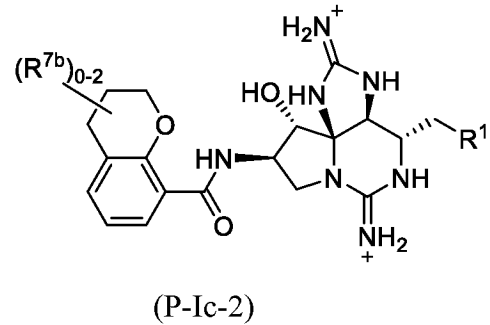
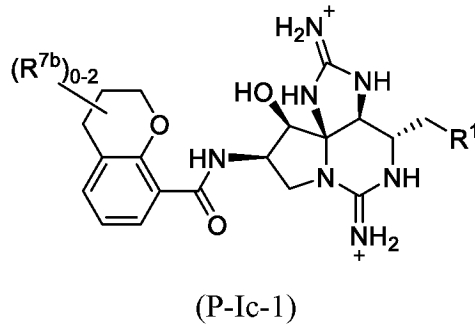


(P-Ib-2);

или фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру, таутомеру, смеси или их комбинации, где R^1 и R^2 являются как определено в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (I) или Формулы

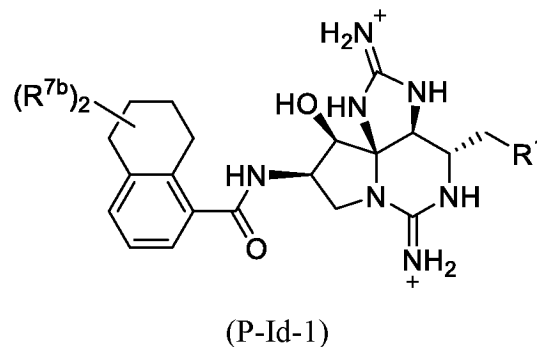
(P-1) соответствует Формуле (P-Ib-1); или фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру, таутомеру, смеси или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (I) или Формулы (P-1) соответствует Формуле (P-Ib-2); или соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру, таутомеру, смеси или их комбинации.

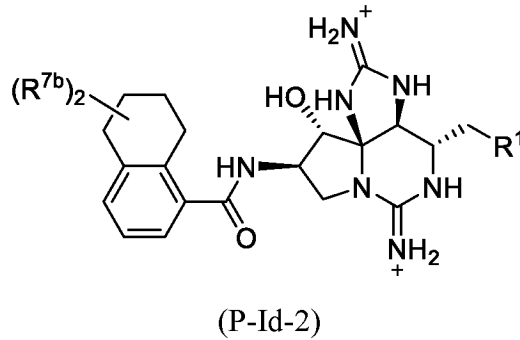
В некоторых или возможных вариантах осуществления соединение Формулы I или Формулы (P-1) соответствует Формуле (P-Ic-1) или (P-Ic-2):



где R^{7b} , когда имеется, и R^1 являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (P-Ic-1) и (P-Ic-2) каждый R^{7b} , когда имеется, является независимо C_1 -алкилом или гало, и R^1 является как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (I) или Формулы (P-1) соответствует Формуле (P-Ic-1); или фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру, таутомеру, смеси или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или Формулы (P-1) соответствует Формуле (P-Ic-2); или фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру, таутомеру, смеси или их комбинации.

В некоторых или возможных вариантах осуществления соединения Формулы I или Формулы (P-1) соответствует Формуле (P-Id-1) и (P-Id-2):



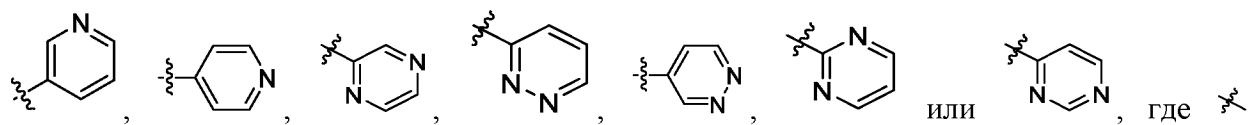


в которой R^{7b} , если имеется, и R^1 являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (P-Id-1) и (P-Id-2), каждый R^{7b} , если имеется, является независимо C_{1-3} -алкилом или гало, и R^1 является как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (P-Id-1) и (P-Id-2), каждый R^{7b} , когда имеется, является водородом, и R^1 является как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (I) или Формулы (P-1) соответствует Формуле (P-Id-1); или фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату стереоизомеру, таутомеру, смеси или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (I) или Формулы (P-1) соответствует Формуле (P-Id-2); или фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру, таутомеру, смеси или их комбинации.

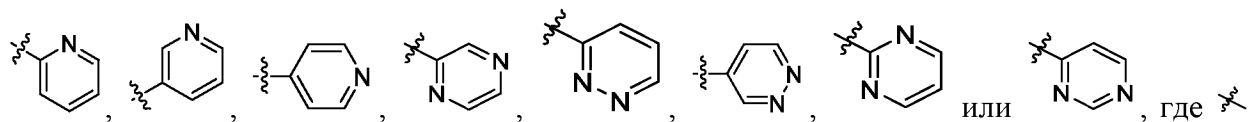
В некоторых или возможных вариантах осуществления соединение Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) является таким, где R^1 является $-NR^4C(O)R^{4a}$, гетероарилом, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2NH_3^+$, $-CH_2CH_2NH_3^+$, $-NR^5S(O)_2R^{5a}$, $-NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$ или $-NR^8C(O)OR^{8a}$, и все другие группы являются как определено в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления соединение Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) является таким, где R^1 является $-NR^{3a}R^3$ или $-NR^4C(O)R^{4a}$, и все другие группы являются как определено в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления соединение Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) является таким, где R^1 является $-NH_2$ или -

NHC(O)R^{4a} ; и все другие группы являются как определено в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления соединение Формул (I), (P-I) (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) является таким, где R^1 представляет собой $-\text{NH}_2$ или $-\text{NHC(O)R}^{4a}$; и R^{4a} является 5- или 6-членным гетероарильным кольцом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления соединения Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) является таким, где R^1 представляет собой $-\text{NH}_2$ или $-\text{NHC(O)R}^{4a}$; и R^{4a} является 6-членным гетероарильным кольцом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-

2) R^1 представляет собой $-\text{NH}_2$ или $-\text{NHC(O)R}^{4a}$; и R^{4a} представляет собой ,



указывает точку присоединения остальной части молекулы, и R^{4a} кольцо является необязательно замещенным 1, 2 или 3 R^{4b} группами; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^1 представляет собой $-\text{NH}_2$ или $-\text{NHC(O)R}^{4a}$; и R^{4a} представляет собой



указывает точку присоединения остальной части молекулы, и R^{4a} кольцо необязательно является замещенным 1, 2 или 3 R^{4b} группами, где каждая R^{4b} группа, когда имеется, является независимо алкилом или гидроксигруппой; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^1 представляет собой $-\text{NH}_2$ или $-\text{NHC(O)R}^{4a}$; и R^{4a} представляет собой пиридинил,

метил-пиридинил, гидрокси-пиридинил или их таутомер, пиримидинил, метил-пиримидинил, гидрокси-пиримидинил или их таутомер, дигидрокси-пиримидинил или их таутомер, 2,4(1*H*,3*H*)-диоксо-пиримидин-6-ил или их таутомер, пиридазинил, метил-пиридазинил, гидрокси-пиридазинил или их таутомер, пиразинил, гидрокси-пиразинил или их таутомер, или метил-пиразинил; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R¹ представляет собой -NR^{3a}R³; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R¹ представляет собой -NR^{3a}R³, где один из R^{3a} и R³ является водородом, и другой является C₁-алкилом, или оба являются водородом; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R¹ представляет собой -NH₂; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

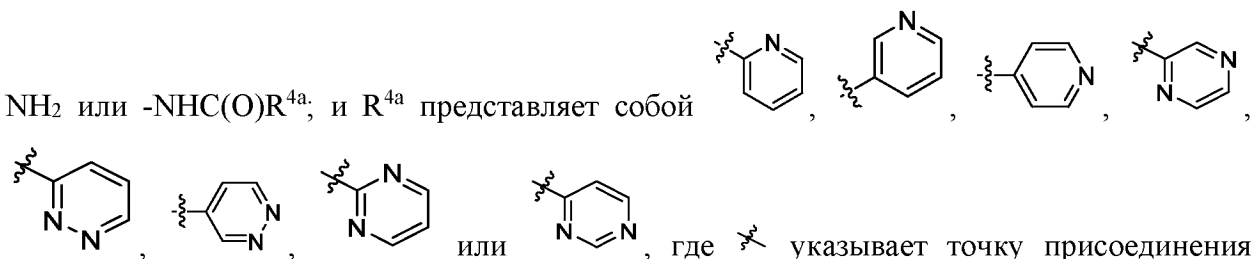
В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2), R⁴ является водородом, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R¹ является -NR^{4c}C(O)R^{4a}, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R¹ является -NR^{4c}C(O)R^{4a}, R⁴ является водородом, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R¹ является -NR^{4c}C(O)R^{4a}, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как

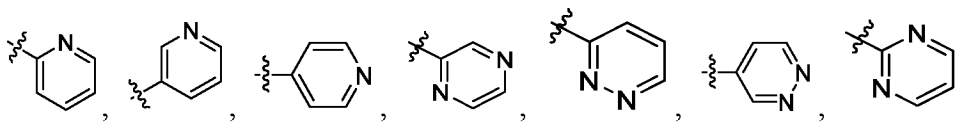
является гетероарилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^1 представляет собой $-NR^4C(O)R^{4a}$, R^4 является водородом, R^{4a} является гетероарилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^{4a} является незамещенным гетероарилом и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления, описанные в этом параграфе. В некоторых или возможных вариантах осуществления соединения Формулы (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) является таким соединением, в котором R^1 представляет собой $-NH_2$ или $-NHC(O)R^{4a}$; и R^{4a} является 5- или 6-членным гетероарильным кольцом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления, описанные в этом параграфе. В некоторых или возможных вариантах осуществления соединения Формулы (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) является таким соединением, в котором R^1 является $-NH_2$ или $-NHC(O)R^{4a}$; и R^{4a} является 6-членным гетероарильным кольцом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления, описанные в этом параграфе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^1 является -

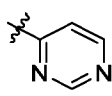

NH_2 или $-NHC(O)R^{4a}$; и R^{4a} представляет собой



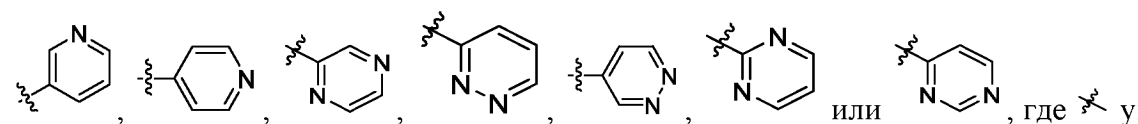
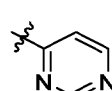

где --- указывает точку присоединения остальной части молекулы, и R^{4a} кольцо является необязательно замещенным 1, 2 или 3 R^{4b} группами; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии

изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления, описанные в этом параграфе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^1 является $-NH_2$ или $-NHC(O)R^{4a}$; и R^{4a}

представляет собой 

или , где  указывает точку присоединения остальной части молекулы, и R^{4a} кольцо является необязательно замещенным 1, 2 или 3 R^{4b} группами, где каждая R^{4b} группа, если имеется, является независимо алкилом или гидроксигруппой; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления, описанные в этом параграфе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и

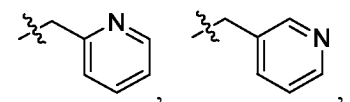
(P-Id-2) R^1 представляет собой $-NH_2$ или $-NHC(O)R^{4a}$; и R^{4a} представляет собой ,

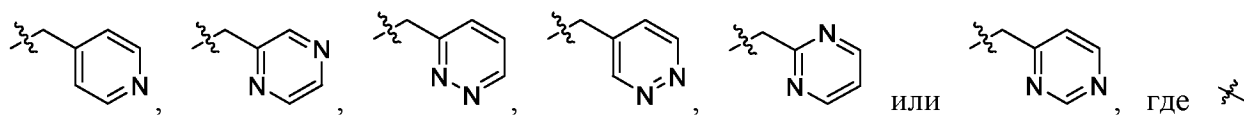
 или , где  указывает

точку присоединения остальной части молекулы, и R^{4a} кольцо является необязательно замещенным 1, 2 или 3 R^{4b} группами, где каждая R^{4b} группа, когда имеется, является гидроксилалкилоксигруппой; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления, описанные в этом параграфе. В некоторых вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^1 представляет собой $-NH_2$ или $-NHC(O)R^{4a}$; и R^{4a} представляет собой пиридинил, метил-пиридинил, гидрокси-пиридинил или их таутомер, пиримидинил, метил-пиримидинил, гидрокси-пиримидинил или их таутомер, 2,4(1*H*,3*H*)-диоксо-пиримидин-6-ил или их таутомер, пиридазинил, метил- пиридазинил, гидрокси-пиридазинил или их таутомер, пиазинил, гидрокси-пиазинил или их таутомер, или метил-пиазинил; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления, описанные в этом параграфе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^1 представляет собой $-NR^{4a}C(O)R^{4a}$, R^{4a} является гетероаралкилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^1 представляет собой $-NR^{4a}C(O)R^{4a}$, R^4 является водородом, R^{4a} является гетероаралкилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^{4a} представляет собой незамещенный гетероаралкил, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления, описанные в этом параграфе. В некоторых или возможных вариантах осуществления соединение Формулы (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) является таким соединением, в котором R^1 представляет собой $-NHC(O)R^{4a}$, и R^{4a} является гетероаралкилом, и гетероарильная часть представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления, описанные в этом параграфе. В некоторых или возможных вариантах осуществления соединение Формулы (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) является таким соединением, в котором R^1 представляет собой $-NHC(O)R^{4a}$, и R^{4a} является гетероаралкилом, в котором гетероарильная часть является 6-членным гетероарильным кольцом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления, описанные в этом параграфе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^1

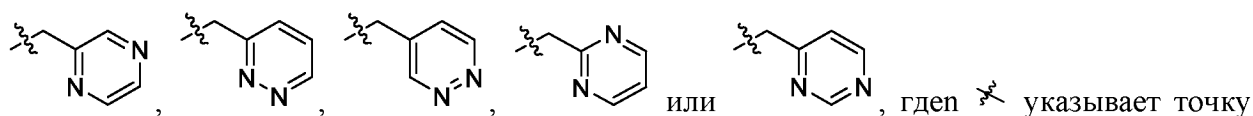
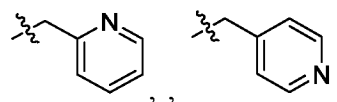
представляет собой $-NHC(O)R^{4a}$, и R^{4a} представляет собой





указывает точку присоединения остальной части молекулы, и R^{4a} кольцо является необязательно замещенным 1, 2 или 3 R^{4b} группами; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления, описанные в этом параграфе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-

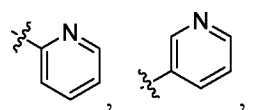
2) R^1 представляет собой $-NHC(O)R^{4a}$; и R^{4a} представляет собой

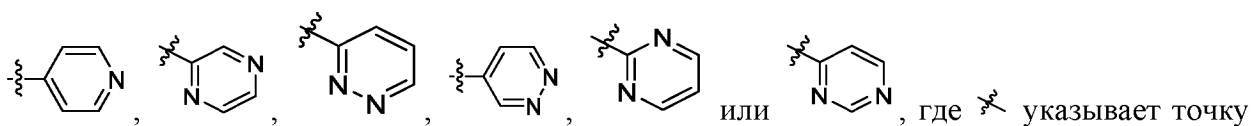



присоединения остальной части молекулы и R^{4a} кольцо является необязательно замещенным 1, 2 или 3 R^{4b} группами, где каждая R^{4b} группа, когда имеется, независимо является алкилом; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления, описанные в этом параграфе. В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^1 представляет собой $-NHC(O)R^{4a}$; и R^{4a} представляет собой гетероаралкил, в котором гетероарильная часть представляет собой пиридинил, метил-пиридинил, гидрокси-пиридинил или их таутомер, пиримидинил, метил-пиримидинил, гидрокси-пиримидинил или их таутомер, 2,4(1*H*,3*H*)-диоксопиримидин-6-ил или их таутомер, пиридазинил, метил-пиридазинил, гидрокси-пиридазинил или их таутомер, пиразинил, гидрокси-пиразинил или их таутомер, или метил-пиразинил; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления, описанные в этом параграфе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^1 представляет собой $-NR^4C(O)R^{4a}$, R^{4a} является циклоалкилом, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^1

представляет собой $-NR^4C(O)R^{4a}$, R^4 является водородом, R^{4a} является циклоалкилом, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления соединение Формулы (I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) является таким, в котором R^1 представляет собой $-NHC(O)R^{4a}$, и R^{4a} является циклоалкилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления, описанные в этом параграфе. В некоторых или возможных вариантах осуществления соединение Формулы (I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) является таким соединением, в котором R^1 представляет собой $-NHC(O)R^{4a}$, и R^{4a} является циклоалкилом, необязательно замещенным 1 R^{4b} группами; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления, описанные в этом параграфе. В некоторых или возможных вариантах осуществления соединение Формулы (I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1), и (P-Id-2) является таким, в котором R^1 представляет собой $-NHC(O)R^{4a}$; R^{4a} является циклоалкилом, необязательно замещенным 1 R^{4b} группой; R^{4b} является арилом или гетероарилом; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления, описанные в этом параграфе. В некоторых или возможных вариантах осуществления соединение Формулы (I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) является таким, в котором R^1 представляет собой $-NHC(O)R^{4a}$; R^{4a} является циклоалкилом, необязательно замещенным 1 R^{4b} группой; R^{4b} является гетероарилом; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления, описанные в этом параграфе. В некоторых или возможных вариантах осуществления соединение Формулы (I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) является таким, в котором R^1 представляет собой $-NHC(O)R^{4a}$; R^{4a} является циклоалкилом,

необязательно замещенным 1 R^{4b} группой; R^{4b} представляет собой ,



где  указывает точку присоединения остальной части молекулы; и и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления, описанные в этом параграфе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) присутствует один R^{4b} ; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления, описанные в этом параграфе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) присутствует один R^{4b} , который является C_1 -алкилом или гидроксигруппой; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления, описанные в этом параграфе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) присутствуют два R^{4b} , которые являются независимо выбранными; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления в этом параграфе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) присутствуют два R^{4b} , которые являются независимо выбранными из C_1 -алкила и гидроксигруппы; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления в этом параграфе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) каждый R^{4b} , когда имеется, является независимо C_1 -алкилом или гидроксигруппой, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления в этом параграфе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^1

представляет собой $-NR^4C(O)R^{4a}$, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^1 представляет собой $-NR^4C(O)R^{4a}$, R^4 является водородом, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^{4a} является гетероциклическим, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^{4a} является гетероциклическим, необязательно замещенным 1, 2 или 3 галогруппами, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^{4a} является гетероциклическим алкилом, где гетероциклическая часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^{4a} является гетероциклическим, замещенным 1, 2 или 3 галогруппами, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^{4a} является арилком, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^{4a} является аралкилом, где арильная часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} , и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах

осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^{4a} , когда арил или арилалкил, является фенилом или фенилалкилом, при этом R^{4a} является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления в этом параграфе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^{4a} является гетероциклоалкилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) один R^{4b} присутствует; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления, описанные в этом параграфе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) один R^{4b} присутствует и является C_1 -алкилом или гидроксигруппой; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления, описанные в этом параграфе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) присутствуют два R^{4b} и являются независимо выбранными; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления, описанные в этом параграфе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) два R^{4b} присутствуют и являются независимо выбранными из C_1 -алкила и гидроксигруппы; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты осуществления, описанные в этом параграфе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) каждый R^{4b} , когда имеется, является независимо C_1 -алкилом или гидроксигруппой, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе, включая любые варианты

осуществления, описанные в этом параграфе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) один R^{4b} присутствует; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) один R^{4b} присутствует и является C_1 -алкилом или гидроксигруппой; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) два R^{4b} присутствуют и являются независимо выбранными; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) присутствуют два R^{4b} и являются независимо выбранными из C_1 -алкила и гидроксигруппы; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) каждый R^{4b} , когда имеется, независимо является C_1 -алкилом или гидроксигруппой, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

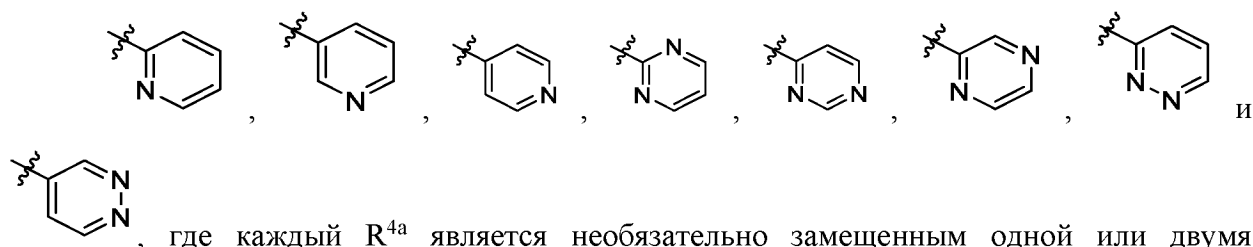
В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^1 представляет собой $-NR^5S(O)_2R^{5a}$. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^5 является водородом, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^1 представляет собой $-NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^6 является водородом и все другие группы

являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^6 и R^{6a} являются водородом, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^1 является $-NR^8C(O)OR^{8a}$, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) R^8 является водородом, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления соединения Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) R^7 является водородом, и R^1 представляет собой $-NHC(O)R^{4a}$, где R^{4a} является гетероарилом, выбранным из группы, состоящей из пиридинила, пиримидинила, пиридазинила и пиразинила, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2 или 3 группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 -алкила, гидрокси, гало, гало- C_1 -алкила, C_1 -алкокси и циано, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления соединения Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2), включая любые варианты осуществления в этом параграфе, R^{4a} является гетероарилом, выбранным из

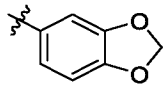


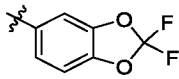
В некоторых и возможных вариантах осуществления соединения Формул (I), (P-I),

В некоторых и возможных вариантах осуществления соединения Формул (I), (P-I),

(P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) R^7 является водородом, и R^1 является $-NH^4C(O)R^{4a}$, где R^{4a} является арилом, необязательно замещенным 1, 2 или 3 группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 -алкила, гидроксигруппы, гало, гало- C_1 -алкила, C_1 -алкокси и циано, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления соединения Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) R^7 является водородом, и R^1 является $-NHC(O)R^{4a}$, где R^{4a} является гетероциклическим, необязательно замещенным 1, 2 или 3 группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 -алкила, гидроксигруппы, гало, гало- C_1 -алкила, C_1 -алкокси, оксо и циано, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления R^{4a}

представляет собой  необязательно замещенный 1 или 2 группами, выбранными из C_1 -алкила и гало, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах

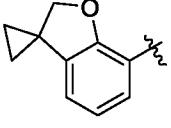
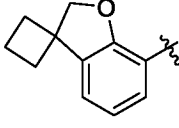
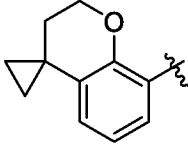
осуществления R^{4a} представляет собой . В некоторых и возможных вариантах осуществления некоторые варианты осуществления соединения Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2), включая любые варианты осуществления в этом параграфе, R^7 представляет собой водород, и R^{7a} является гетероциклической группой, необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{7b} , где каждый R^{7b} , когда имеется, представляет собой независимо гало, гидроксил, C_1 -алкил, гало- C_1 -алкил, C_1 -алкокси.

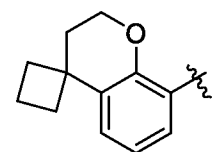
В некоторых и возможных вариантах осуществления соединения Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) R^7 является водородом, и R^1 представляет собой $-NHC(O)R^{4a}$, где R^{4a} является гетероциклоалкилом, необязательно замещенным 1, 2 или 3 группами, выбранными из группы, состоящей из C_1 -алкила, гидроксигруппы, гало, гало- C_1 -алкила, C_1 -алкокси, оксо и цианогруппы, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления соединения Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) R^4 , R^5 , R^6 и R^7 каждый представляет собой водород; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) R^{7a} представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b} , и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

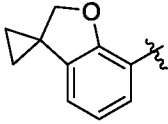
В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) гетероцикл в R^{7a} представляет собой бензо-1,4-диоксанил, бензодиоксолил,

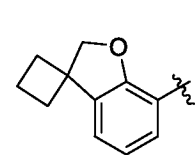
2,3-дигидробензофуранил, хроманил, , , , или



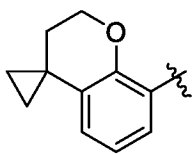
; каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из гало, C_{1-6} алкила, гало- C_{1-6} алкила, гидроксигруппы, C_{1-6} алкокси, гало- C_{1-6} алкокси и фенила, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-

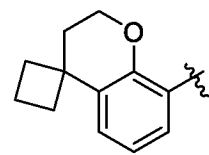
1) и (P-Ib-2) R^{7a} представляет собой незамещенный , незамещенный



, незамещенный



, или незамещенный



, и все

другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

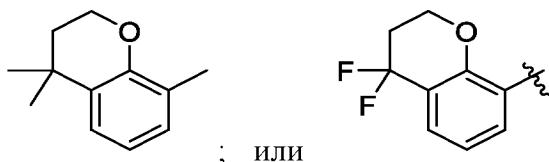
В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) гетероцикл в R^{7a} содержит один гетероатом, являющийся кислородом, при этом гетероцикл является необязательно замещенным 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из гало, C_{1-6} алкила, гало- C_{1-6} алкила, гидроксигруппы, C_{1-6} алкокси, гало- C_{1-6} алкокси и фенила, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) гетероцикл в R^{7a} содержит один гетероатом, являющийся кислородом, и при

этом гетероцикл необязательно является замещенным одним гем-ди-С₁-алкилом или одним гем-дигало, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) гетероцикл в R^{7a} представляет собой бензо-1,4-диоксанил, необязательно замещенный одним гем-ди-С₁-алкилом, циклопропилем или одним гем-дигало, а все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) R^{7a} представляет собой



; или , и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) R^{7a} представляет собой арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2), арил в R^{7a} представляет собой фенил, нафтил, тетрагидронафтил, флуоренил,

6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннуленил, ,

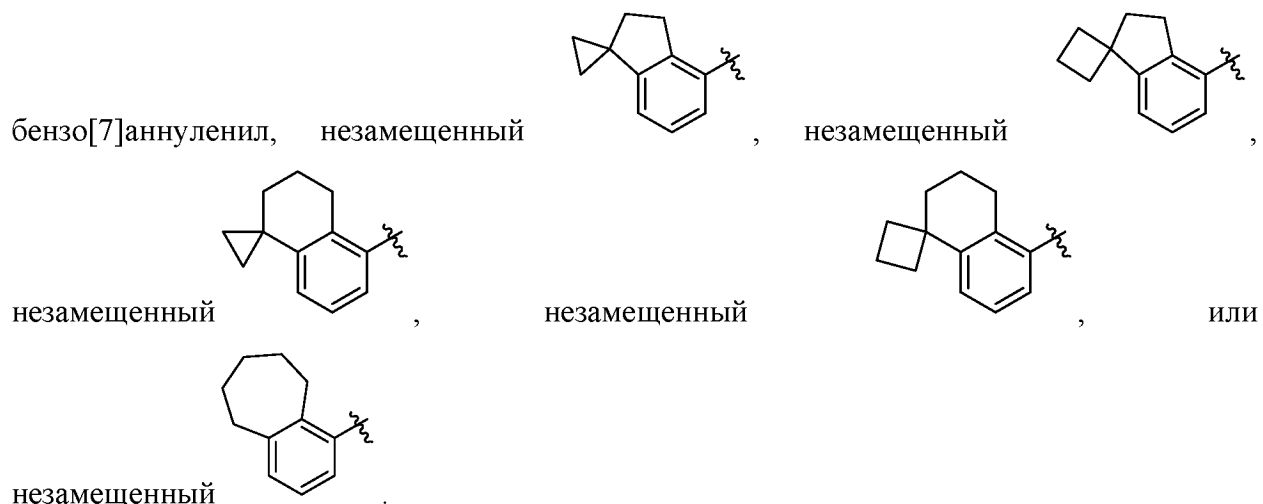
, или инданил; каждый из которых является необязательно замещенным 1, 2, или 3 группами, независимо выбранными из гало, С₁-алкила, гало-С₁-алкила, гидроксигруппы, С₁-алкоксигруппы, гало-С₁-алкокси, С₁-алкилтио, С₁-алкилсульфонил и аминогруппы, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2), арил в R^{7a} представляет собой фенил, нафтил, тетрагидронафтил, флуоренил, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннуленил, ,

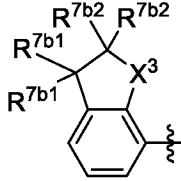
В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-

1) и (P-Ib-2), арил в R^{7a} представляет собой тетрагидронафтил, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннуленил, или инданил; каждый из которых является необязательно замещенным одним гем-ди- C_{1-3} -алкилом или одним гем-ди-гало, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2), R^{7a} представляет собой незамещенный 6,7,8,9-тетрагидро-5H-



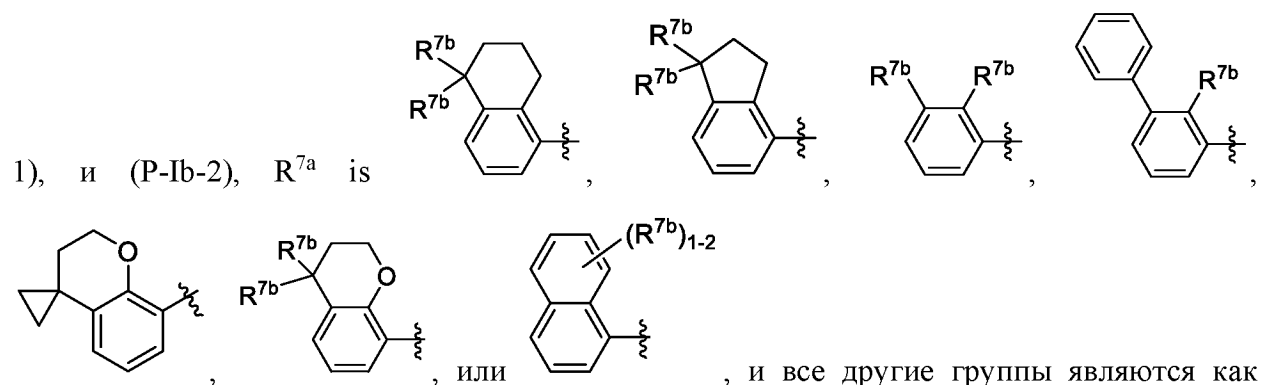
В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-

1) и (P-Ib-2) R^{7a} представляет собой  где X^3 представляет собой -O-, -O-C(R^{7b3})(R^{7b3})-, -C(R^{7b3})(R^{7b3})-O-, -C(R^{7b3})(R^{7b3})-, -C(R^{7b3})(R^{7b3})-C(R^{7b4})(R^{7b4})-, или

-C(R^{7b3})(R^{7b3})-C(R^{7b4})(R^{7b4})-C(R^{7b5})(R^{7b5})- и каждый R^{7b1} , R^{7b2} , R^{7b3} , R^{7b4} и R^{7b5} является независимо водородом, гало или C_{1-3} -алкилом, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), и (P-Ib-2), а) один R^{7b1} является метилом или этилом, и другой R^{7b1} является водородом, или б) два R^{7b1} оба являются водородом, или с) два R^{7b1} оба являются метилом; и каждый R^{7b2} , R^{7b3} , R^{7b4} и R^{7b5} являются водородом, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), и (P-Ib-2), X^3 является -C(R^{7b3})(R^{7b3})-O-, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как

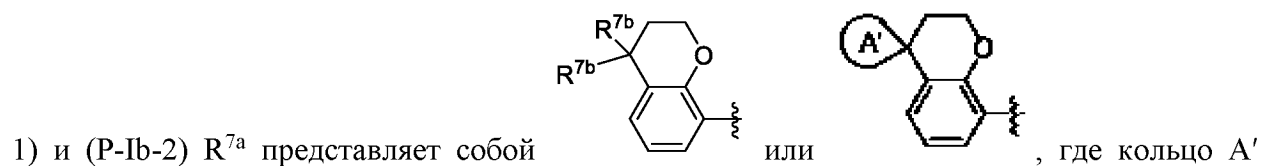
определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), и (P-Ib-2), X^3 является $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-C(R^{7b4})(R^{7b4})-$, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-



, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-

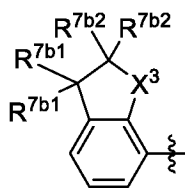


, где кольцо A' представляет собой C_3 -циклоалкильное кольцо, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2), включая любые из вышеизложенных вариантов осуществления а) один R^{7b} является метилом или этилом и другой R^{7b} является водородом, б) два R^{7b} оба являются водородом, в) два R^{7b} оба являются метилом, г) два R^{7b} оба являются гало, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2), включая любые из вышеизложенных вариантов осуществления, а) один R^{7b} является метилом или этилом, а другой R^{7b} является водородом, б) два R^{7b} оба являются водородом, в) два R^{7b} оба являются метилом, г) два R^{7b} оба являются гало, и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

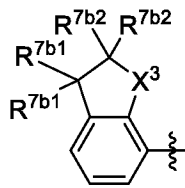
В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2), R^7 является водородом; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2), R^7 является C_1 -алкилом; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2), R^7 является метилом; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2), R^7 является водородом или метилом; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-



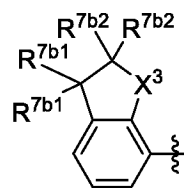
1) и (P-Ib-2), R^{7a} представляет собой $C(R^{7b3})(R^{7b3})-$, $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-$, $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-O-$, $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-$, $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-C(R^{7b4})(R^{7b4})-$, или

$-C(R^{7b3})(R^{7b3})-C(R^{7b4})(R^{7b4})-C(R^{7b5})(R^{7b5})-$; каждый R^{7b1} , R^{7b2} , R^{7b3} , R^{7b4} и R^{7b5} представляют собой независимо водород, гало или C_{1-3} -алкил; или два R^{7b1} , два R^{7b2} , два R^{7b3} , два R^{7b4} , или два R^{7b5} вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_3 -циклоалкильное кольцо (которое имеет спироциклическое присоединение), и остальные R^{7b1} , R^{7b2} , R^{7b3} , R^{7b4} и R^{7b5} независимо являются водородом, гало или C_{1-3} -алкилом; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia),

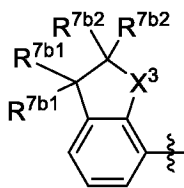


(P-Ib-1) и (P-Ib-2), R^{7a} представляет собой X^3 является $-O-$; каждый R^{7b1} и R^{7b2} независимо представляют собой водород, гало или C_{1-3} -алкил; или два R^{7b1} или два R^{7b2} вместе с углеродом, к которому два R^{7b1} или два R^{7b2} присоединяются, образуют C_3 -циклоалкильное кольцо (которое имеет спироциклическое присоединение) и остальные

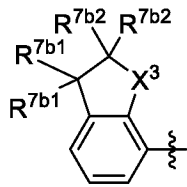
R^{7b1} и R^{7b2} являются водородом; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления



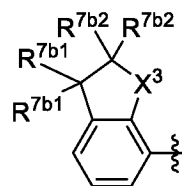
Формул (I), (Ia), (Ib-1), и (Ib-2), R^{7a} представляет собой $-O-C(R^{7b3})(R^{7b3})-$; каждый R^{7b1} , R^{7b2} и R^{7b3} независимо являются водородом, гало или C_{1-3} -алкилом; или два R^{7b1} , два R^{7b2} или два R^{7b3} , вместе с углеродом, к которому два они присоединяются, образуют C_3 -циклоалкильное кольцо (которое имеет спироциклическое присоединение), и остальные R^{7b1} , R^{7b2} и R^{7b3} являются независимо водородом, гало или C_{1-3} -алкилом; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia),

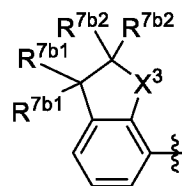


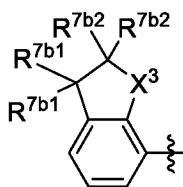
(P-Ib-1), и (P-Ib-2), R^{7a} является $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-O-$; каждый R^{7b1} , R^{7b2} и R^{7b3} является независимо водородом, гало или C_{1-3} -алкилом; или два R^{7b1} , два R^{7b2} или два R^{7b3} вместе с углеродом, к которому они присоединяются, образуют C_3 -циклоалкильное кольцо (которое имеет спироциклическое присоединение), и остальные R^{7b1} , R^{7b2} и R^{7b3} независимо являются водородом, гало или C_{1-3} -алкилом; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-

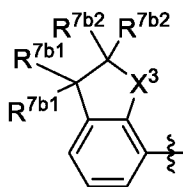


Ib-2) R^{7a} является $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-$; где X^3 является $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-$; каждый R^{7b1} , R^{7b2} и R^{7b3} независимо являются водородом, гало или C_{1-3} -алкилом; или два R^{7b1} , два R^{7b2} или два R^{7b3} вместе с углеродом, к которому они присоединяются, образуют C_3 -циклоалкильное кольцо (которое имеет спироциклическое присоединение), и остальные R^{7b1} , R^{7b2} и R^{7b3} являются водородом; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления



Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) R^{7a} является , где X^3 является - $C(R^{7b3})(R^{7b3})-C(R^{7b4})(R^{7b4})-$ и каждый R^{7b1} , R^{7b2} , R^{7b3} и R^{7b4} независимо является водородом, гало или C_{1-3} -алкилом; два R^{7b1} , два R^{7b2} , два R^{7b3} или два R^{7b4} вместе с углеродом, к которому они присоединяются, образуют C_3 -спироалкильное кольцо (которое имеет спироциклическое присоединение), и остальные R^{7b1} , R^{7b2} , R^{7b3} и R^{7b4} являются водородом; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), и (P-

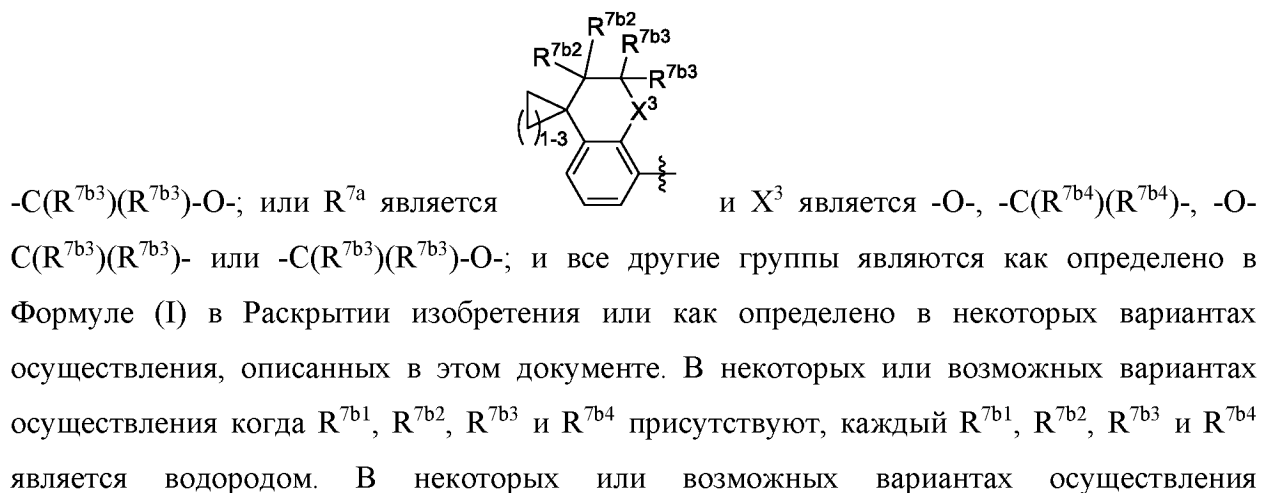
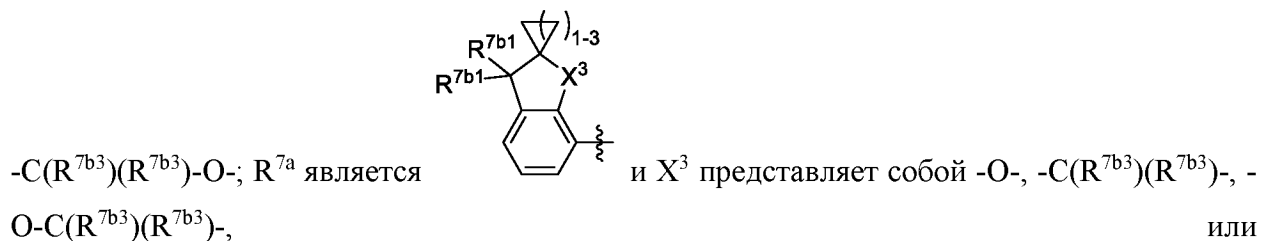
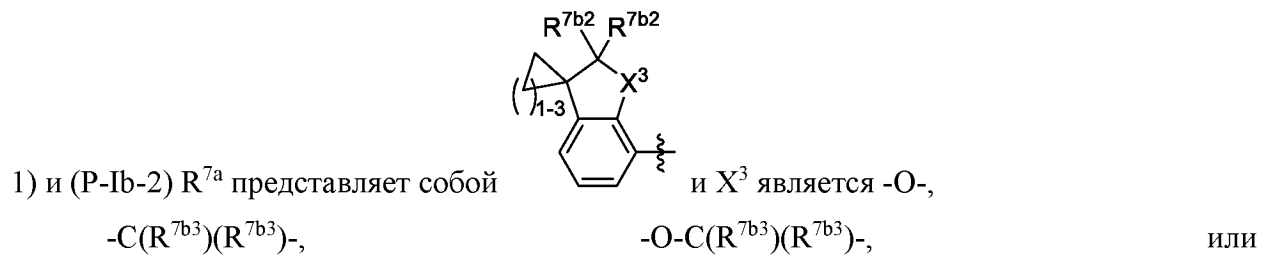


Ib-2), R^{7a} представляет собой , где X^3 представляет собой $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-C(R^{7b4})(R^{7b4})-C(R^{7b5})(R^{7b5})-$; каждый R^{7b1} , R^{7b2} , R^{7b3} , R^{7b4} , и R^{7b5} является независимо водородом, гало или C_{1-3} -алкилом; или два R^{7b1} , два R^{7b2} , два R^{7b3} , два R^{7b4} или два R^{7b5} вместе с углеродом, к которому они присоединяются, образуют C_3 -спироалкильное кольцо (которое имеет спироциклическое присоединение), и остальные R^{7b1} , R^{7b2} , R^{7b3} , R^{7b4} и R^{7b5} являются водородом; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления R^{7b1} группы являются одинаковыми, R^{7b2} группы являются одинаковыми, R^{7b3} группы являются одинаковыми, R^{7b4} группы являются одинаковыми, и R^{7b5} группы являются одинаковыми; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления каждый R^{7b1} , R^{7b2} , R^{7b3} , R^{7b4} и R^{7b5} является водородом; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления R^{7b1} группы являются одинаковыми и выбираются из гало (в другом варианте осуществления фтора) и C_{1-3} -алкила (в другом варианте осуществления метила); и каждый R^{7b2} , R^{7b3} , R^{7b4} и R^{7b5} является водородом; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых или возможных вариантах

осуществления R^{7b2} группы являются одинаковыми и выбираются из гало (в другом варианте осуществления фтора) и C_{1-3} -алкила (в другом варианте осуществления метила); и каждый R^{7b1} , R^{7b3} , R^{7b4} и R^{7b5} является водородом; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления R^{7b3} группы являются одинаковыми и выбираются из гало (в другом варианте осуществления фтора) и C_{1-3} -алкил (в другом варианте осуществления метила); и каждый R^{7b1} , R^{7b2} , R^{7b4} и R^{7b5} является водородом; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления R^{7b4} группы являются одинаковыми и выбираются из гало (в другом варианте осуществления фтора) и C_{1-3} -алкила (в другом варианте осуществления метил); и каждый R^{7b1} , R^{7b2} , R^{7b3} и R^{7b5} является водородом; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления R^{7b5} группы являются одинаковыми и выбираются из гало (в другом варианте осуществления фтора) и C_{1-3} -алкила (в другом варианте осуществления метила); и каждый R^{7b1} , R^{7b2} , R^{7b3} и R^{7b4} является водородом; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления C_{3-5} -циклоалкильное кольцо (которое имеет спироциклическое присоединение) представляет собой C_3 -циклоалкил; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления C_{3-5} -циклоалкильное кольцо (которое имеет спироциклическое присоединение) представляет собой C_4 -циклоалкил; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления C_{3-5} -циклоалкильное кольцо (которое имеет спироциклическое присоединение) представляет собой C_5 -циклоалкил; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления два R^{7b1} вместе с углеродом, к которому они присоединяются, образуют C_3 -циклоалкильное кольцо (которое имеет спироциклическое присоединение); и все другие группы являются как определено в

Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления два R^{7b1} вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, образуют C_{3-5} -циклоалкильное кольцо (которое имеет спироциклическое присоединение); когда R^{7b1} , R^{7b2} , R^{7b3} , R^{7b4} и R^{7b5} присутствуют, каждый R^{7b1} , R^{7b2} , R^{7b3} , R^{7b4} и R^{7b5} является водородом; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления а) один R^{7b1} является C_{1-3} -алкилом (в некоторых вариантах осуществления метил или этил) и другой R^{7b1} является водородом, б) два R^{7b1} оба являются водородом или с) два R^{7b1} оба являются C_{1-3} -алкилом (в некоторых вариантах осуществления метил), или d) два R^{7b1} вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, образуют циклопропиленовое кольцо; и когда R^{7b2} , R^{7b3} , R^{7b4} и R^{7b5} присутствуют, каждый R^{7b2} , R^{7b3} , R^{7b4} и R^{7b5} является водородом; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

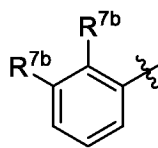
В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-



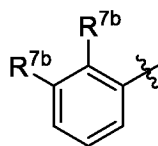
спироциклическое кольцо является циклопроп-ди-илом или циклобут-ди-илом. В некоторых или возможных вариантах осуществления когда R^{7b1} , R^{7b2} , R^{7b3} и R^{7b4} присутствуют, каждый R^{7b1} , R^{7b2} , R^{7b3} , и R^{7b4} является водородом; и спироциклическое кольцо является циклопроп-ди-илом или циклобут-ди-илом.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) R^{7a} является бифенилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) R^{7a} является бифенилом, необязательно замещенным 1 или 2 R^{7b} ; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) R^{7a} является бифенилом, необязательно замещенным 1 или 2 C_1 -алкилами; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-



1) и (P-Ib-2) R^{7a} представляет собой ; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых или возможных



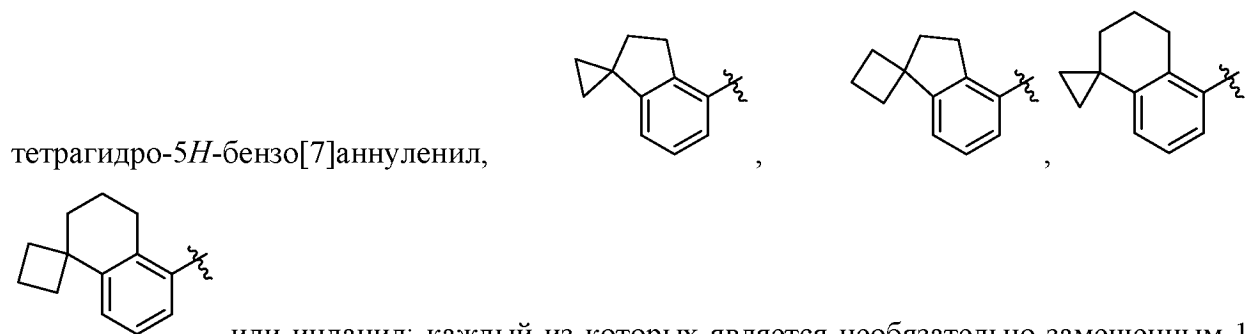
вариантах осуществления R^{7a} является ; каждый R^{7b} представляет собой независимо C_1 -алкил, арил- C_1 -алкил, арилокси или $-C(O)$ (гетероциклоалкил); и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В

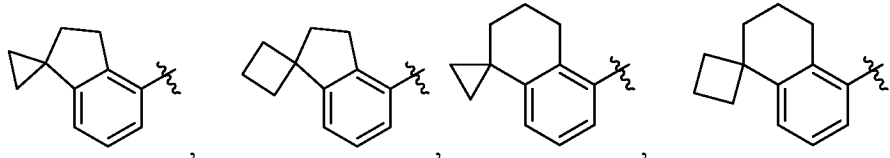


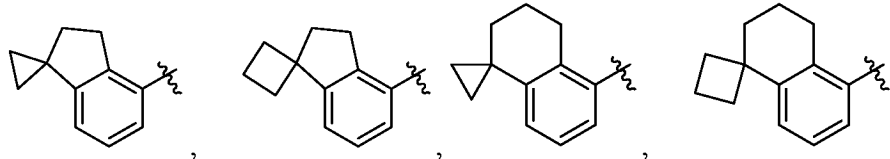
некоторых или возможных вариантах осуществления R^{7a} является ; каждый R^{7b} представляет собой независимо арил- C_1 -алкил, арилокси, или $-C(O)$ (гетероциклоалкил); и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления,

описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) R^{7a} является арилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) R^{7a} арил представляет собой фенил, нафтил, тетрагидронафтил, флуоренил, 6,7,8,9-



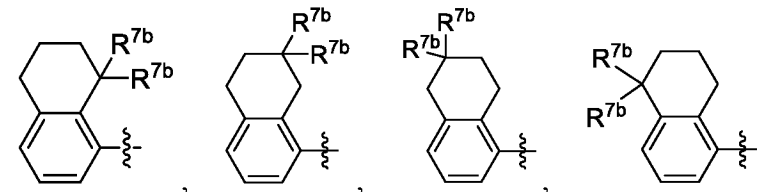
бензо[7]аннуленил,  , , , или инданил; каждый из которых является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из гало, C_1 -алкила, гало- C_1 -алкила, арил- C_1 -алкила, гидрокси, C_1 -алкокси, гало- C_1 -алкокси, фенилокси, C_1 -алкилтио, C_1 -алкилсульфонила и аминогруппы; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) R^{7a} арил является тетрагидронафтилом, 6,7,8,9-

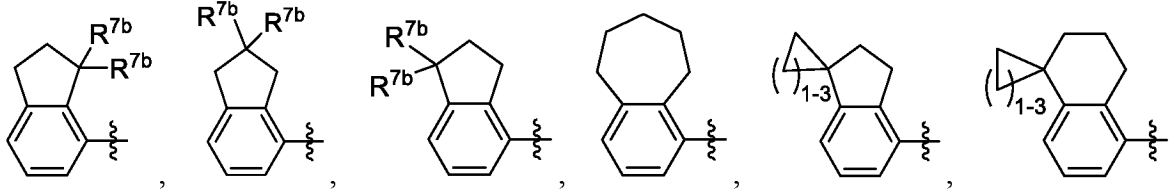
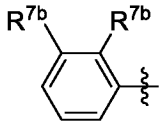
тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннуленил,  , , , или инданил; каждый из которых является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из гало, C_1 -алкила, гало- C_1 -алкила, арил- C_1 -алкила, гидрокси, C_1 -алкокси, гало- C_1 -алкокси, фенилокси, C_1 -алкилтио, C_1 -алкилсульфонила и аминогруппы; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) R^{7a} арил является тетрагидронафтилом, 6,7,8,9-

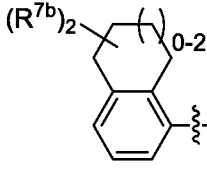
бензо[7]аннуленилом или инданилом, каждый из которых является необязательно замещенным одним гем-диалкилом или одним гем-дигало. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) арил в R^{7a} представляет собой тетрагидронафтил, 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннуленил или инданил, каждый из которых является необязательно замещенным одним гем-диметилом или одним гем-дифторо; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) R^{7a} арил содержит спироциклическое кольцо; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-

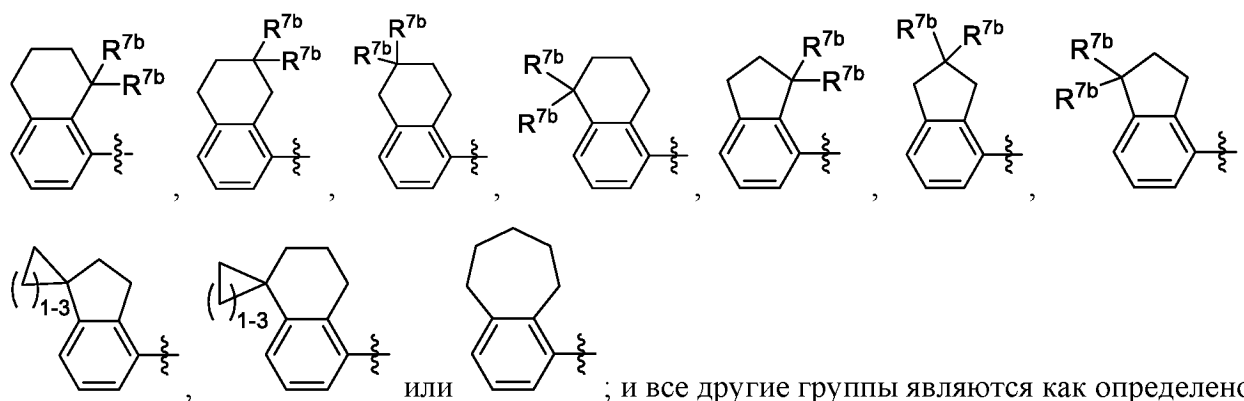
1) и (P-Ib-2) R^{7a} является ; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-

Ib-2) R^{7a} представляет собой ;

 или ; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia),

(P-Ib-1) и (P-Ib-2) R^{7a} представляет собой ; и все другие группы являются

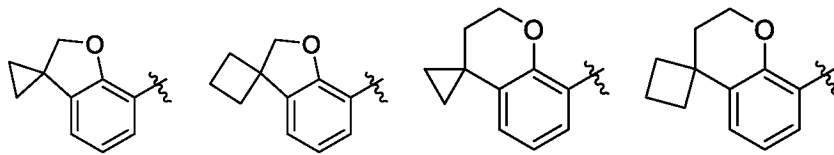
как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) R^{7a} является



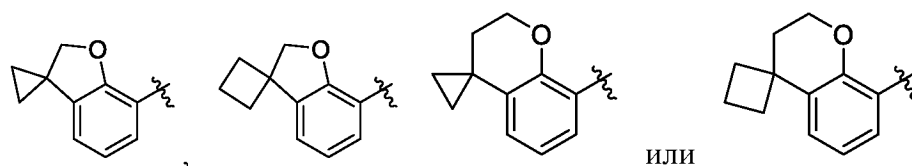
и все другие группы являются как определено в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления оба R^{7b} являются водородом, оба R^{7b} являются C_{1-6} -алкилом, или оба R^{7b} являются гало; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления оба R^{7b} являются водородом, оба R^{7b} являются C_{1-3} -алкилом, или оба R^{7b} являются гало; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления оба R^{7b} являются водородом, оба R^{7b} являются метилом, или оба R^{7b} являются фтором; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления оба R^{7b} являются водородом; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления оба R^{7b} являются метилом; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления оба R^{7b} являются фтором; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) R^{7a} является гетероциклическим, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ;

и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) гетероцикл в R^{7a} представляет собой бензо-1,4-диоксанил, бензодиоксолил, индолинил, 2-оксо-индолинил, пирролидинил, пиперидинил, хроманил, 2,3-



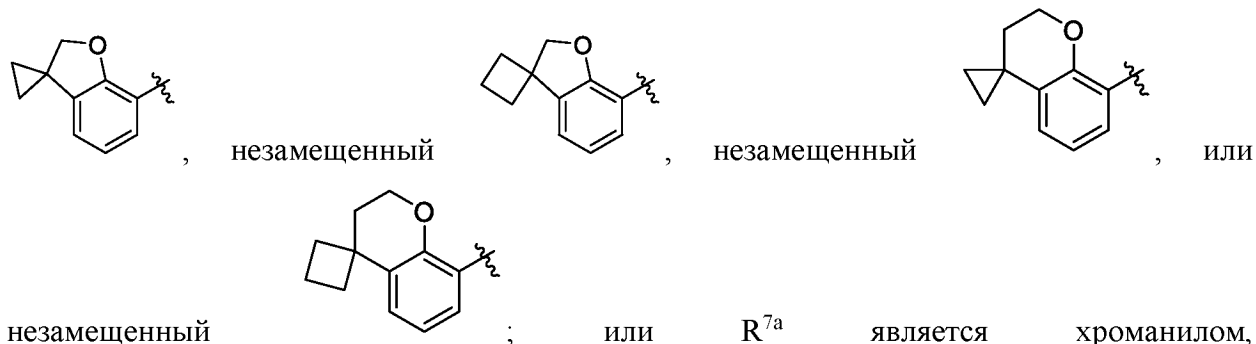
дигидробензофуранил, , , , или декагидрохинолинил; каждый из которых является необязательно замещенным 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из гало, C_1 -алкила, гало- C_1 -алкила, гидрокси, C_1 -алкокси, гало- C_1 -алкокси и фенила; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) гетероцикл в R^{7a} представляет собой бензо-1,4-диоксанил, бензодиоксолил, хроманил, 2,3-дигидробензофуранил,



или ; каждый из которых является необязательно замещенным 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из гало, C_1 -алкила, гало- C_1 -алкила, гидрокси, C_1 -алкокси, гало- C_1 -алкокси и фенила; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) гетероцикл в R^{7a} содержит один гетероатом, являющийся кислородом; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) R^{7a} гетероцикл представляет собой бензо-1,4-диоксанил, бензодиоксолил, хроманил или 2,3-дигидробензофуранил, каждый из которых является необязательно замещенным одним гемм-диалкилом или одной гем-дигалогруппой. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2), арил в R^{7a} представляет собой бензо-1,4-диоксанил, бензодиоксолил, хроманил или 2,3-дигидробензофуранил, каждый из которых является необязательно замещенным одним гем-диметилом или одним гем-дифтором; и все другие группы являются как определено в

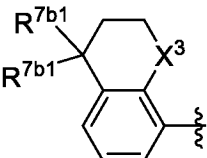
Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

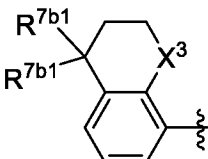
В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) гетероцикл в R^{7a} , незамещенный бензодиоксолил, незамещенный



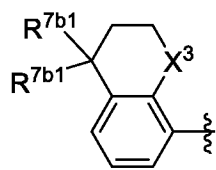
2,3-дигидробензофуранилом, где хроманил и 2,3-дигидробензофуранил являются необязательно замещенными 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из гало, C_1 -алкила, гало- C_1 -алкила, гидрокси, C_1 -алкокси, гало- C_1 -алкокси и фенила; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-

1) и (P-Ib-2) R^{7a} представляет собой  где X^3 представляет собой CH_2 или O; один R^{7b1} является водородом, и другой является алкилом (в некоторых вариантах осуществления метилом или этилом), оба R^{7b1} являются водородом, оба R^{7b1} являются C_1 - C_3 алкилом (в некоторых вариантах осуществления метилом), или два R^{7b1} вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют циклопропилен; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) R^{7a}

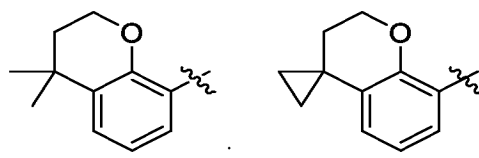
представляет собой , где X^3 является CH_2 ; один R^{7b1} является водородом и другой является алкилом (в некоторых вариантах осуществления метилом или этилом), оба R^{7b1} являются водородом, оба R^{7b1} являются C_1 - C_3 алкилом (в некоторых вариантах осуществления метилом), или два R^{7b1} вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, образуют циклопропилен; и все другие группы являются как определено

в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) R^{7a} представляет собой

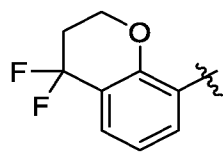


, где X^3 является O; один R^{7b1} является водородом, а другой является алкилом (в некоторых вариантах осуществления метилом или этилом), оба R^{7b1} являются водородом, оба R^{7b1} являются C_1 -С3алкилом (в некоторых вариантах осуществления метилом), оба R^{7b1} являются гало (например, фтором), или два R^{7b1} вместе с углеродом, к которому они присоединяются, образуют циклопропилен; и все другие группы являются как определено в Формуле (I) в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-

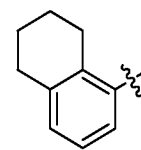


1) и (P-Ib-2) R^{7a} представляет собой ; , или

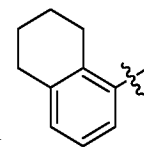


, и все другие группы являются как определено в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-

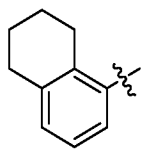


1) и (P-Ib-2) R^2 представляет собой $-NR^7C(O)R^{7a}$; R^{7a} представляет собой ; R^1 представляет собой $-NR^4C(O)R^{4a}$; R^{4a} является гетероарилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; и все другие группы являются как определено в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia),

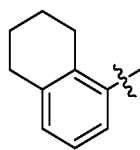


(P-Ib-1) и (P-Ib-2) R^2 представляет собой $-NHC(O)R^{7a}$; R^{7a} представляет собой ; R^1 представляет собой $-NHC(O)R^{4a}$; R^{4a} является гетероарилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; и все другие группы являются как определено в

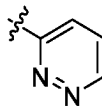
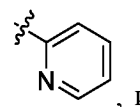
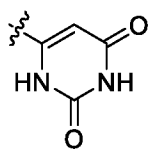
Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1), и (P-Ib-2) R^2 представляет собой $-NHC(O)R^{7a}$; R^{7a}



представляет собой ; R^1 представляет собой $-NHC(O)R^{4a}$; R^{4a} представляет собой гетероарил, замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; и все другие группы являются как определено в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) R^2 представляет собой -

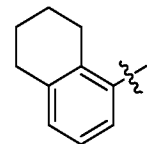


$NHC(O)R^{7a}$; R^{7a} представляет собой ; R^1 представляет собой $-NHC(O)R^{4a}$; R^{4a}

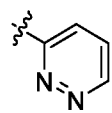
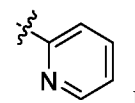
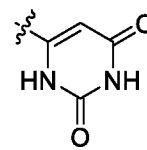


независимо выбирают из , , и , независимо замещенного 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; и все другие группы являются как определено в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia),

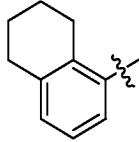
(P-Ib-1) и (P-Ib-2) R^2 представляет собой $-NHC(O)R^{7a}$; R^{7a} представляет собой ;

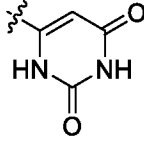
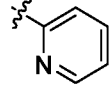
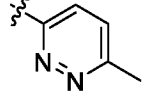


R^1 представляет собой $-NHC(O)R^{4a}$; R^{4a} независимо выбирают из ,

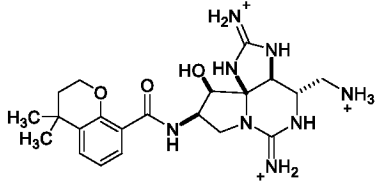
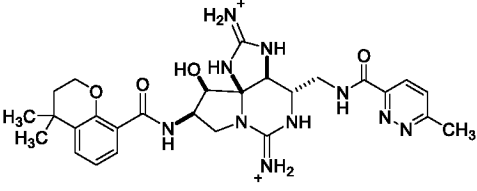
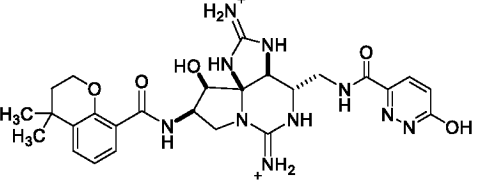
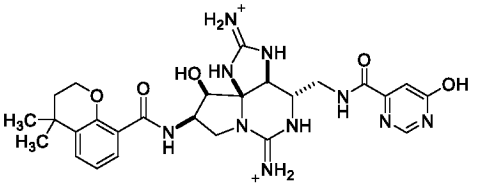


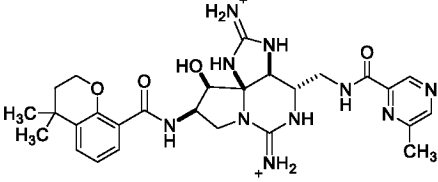
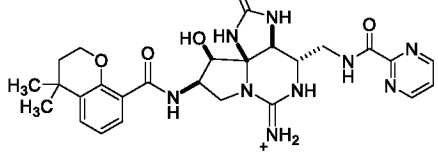
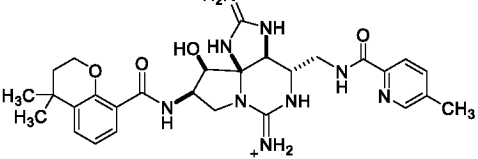
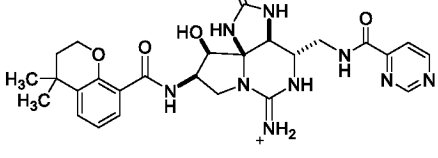
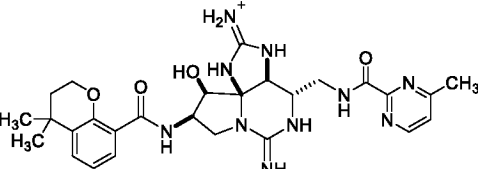
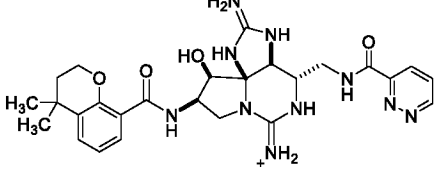
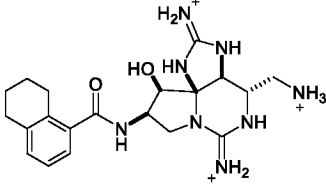
и , независимо замещенного 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; R^{4b} , когда имеется, представляет собой C_1 -алкил; и все другие группы являются как определено в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе. В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2), R^2 представляет собой

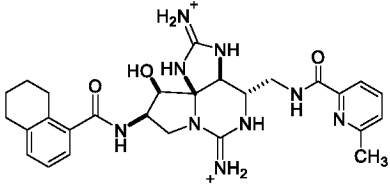
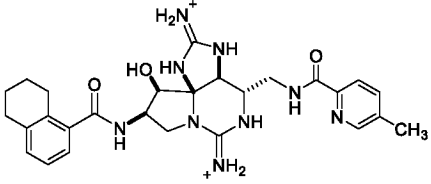
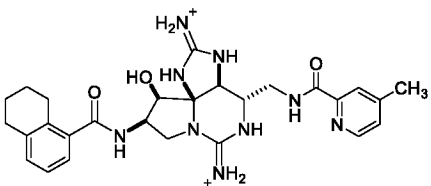
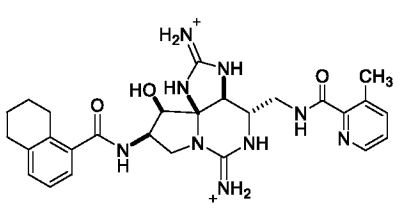
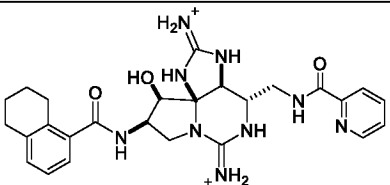
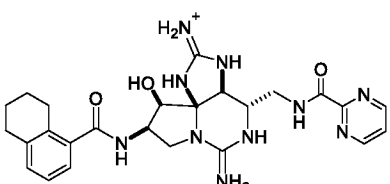
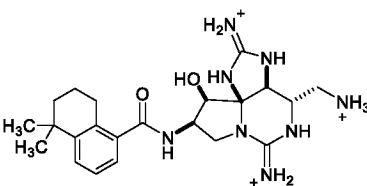
$-\text{NHC(O)R}^{7a}$; R^{7a} представляет собой ; R^1 представляет собой -

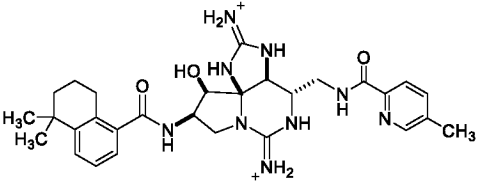
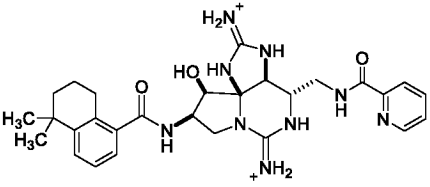
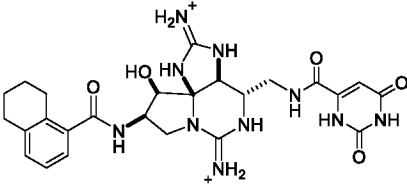
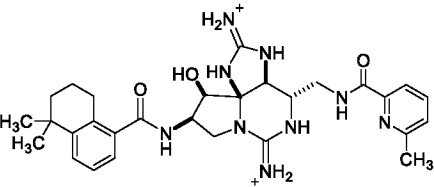
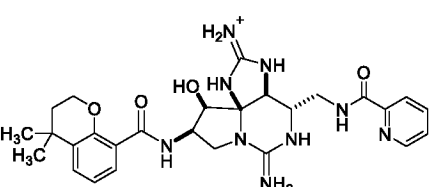
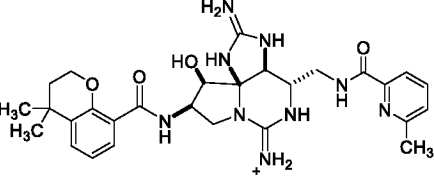
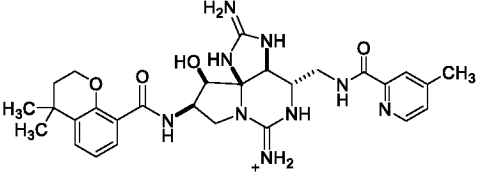
NHC(O)R^{4a} ; R^{4a} является независимо выбранным из , , и ; и все другие группы являются как определено в Раскрытии изобретения или как определено в некоторых вариантах осуществления, описанных в этом документе.

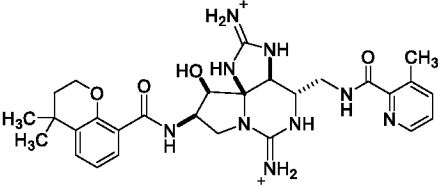
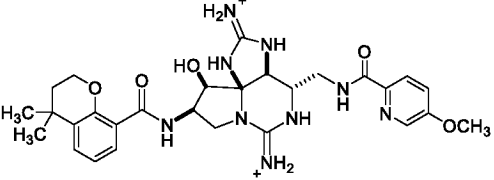
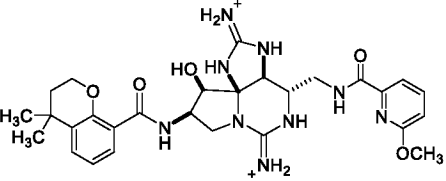
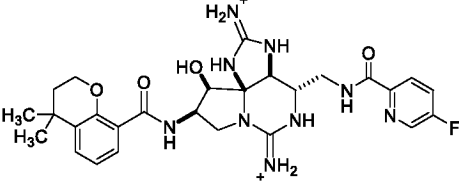
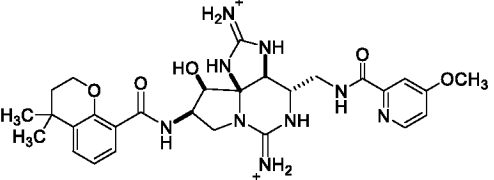
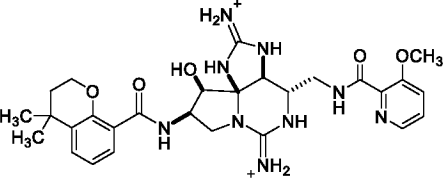
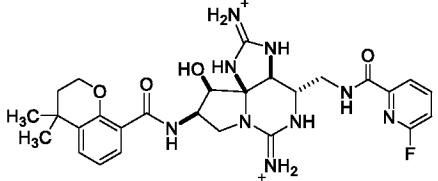
В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) соединение выбирают из какой-либо из Формул 1-46 и 49-52, или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, таутомера, смеси или их комбинации:

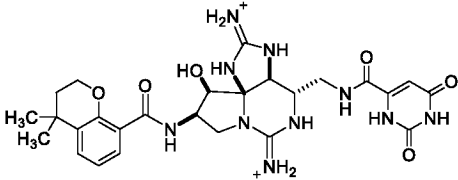
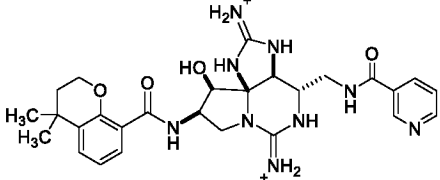
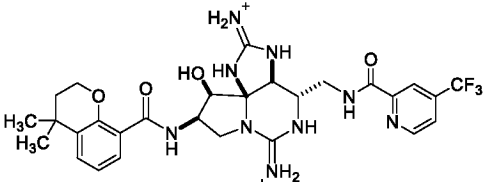
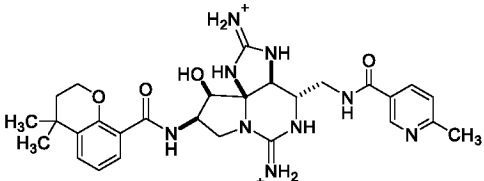
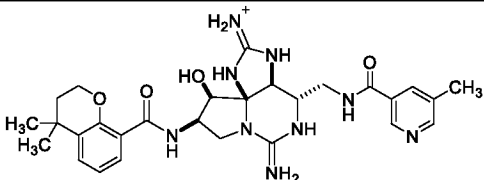
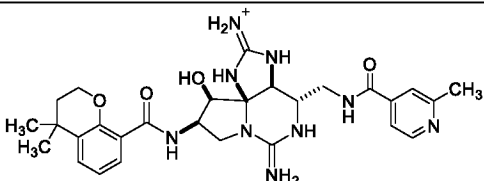
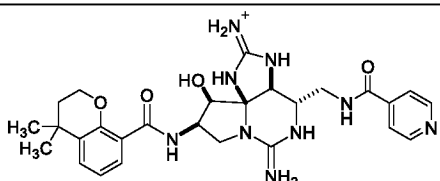
1	
2	
3	
4	

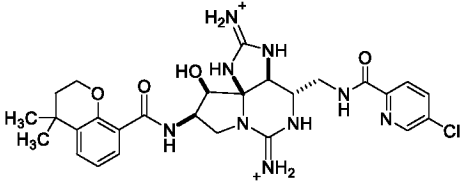
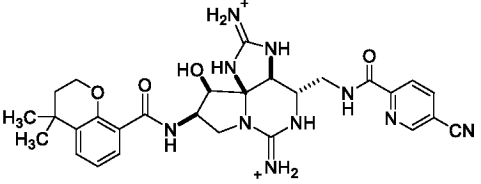
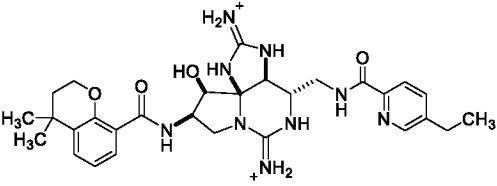
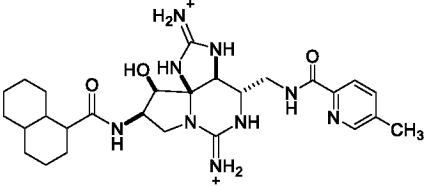
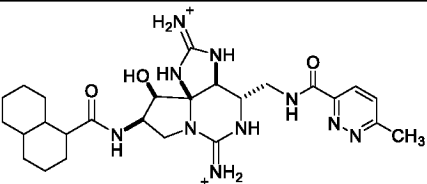
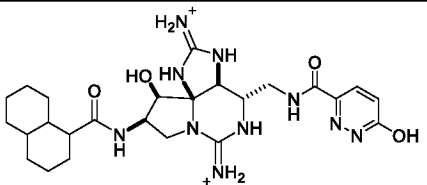
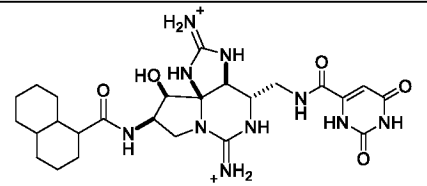
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

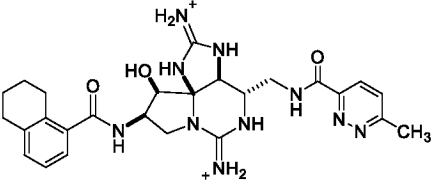
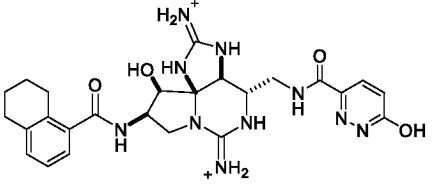
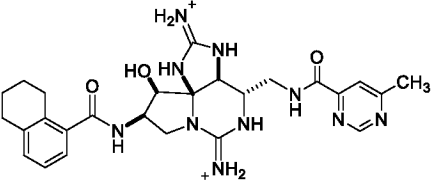
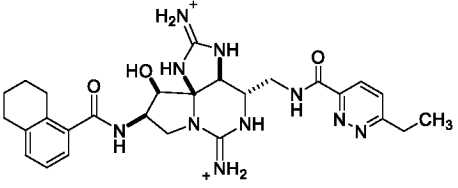
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

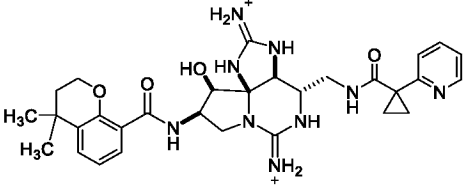
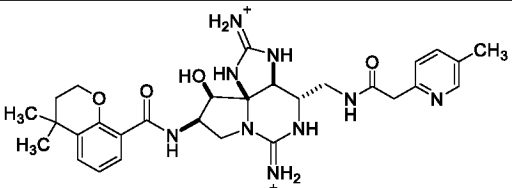
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

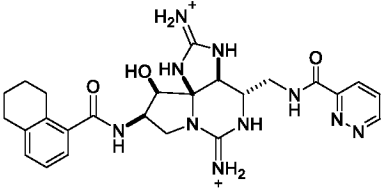
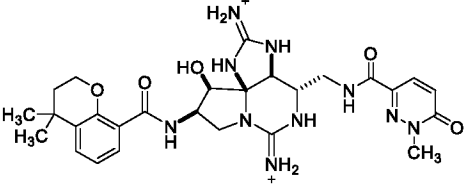
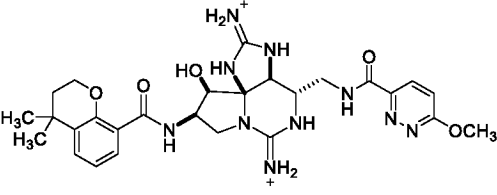
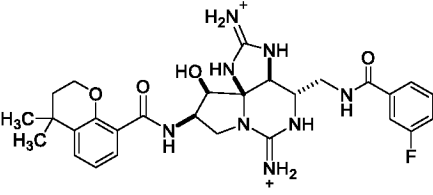
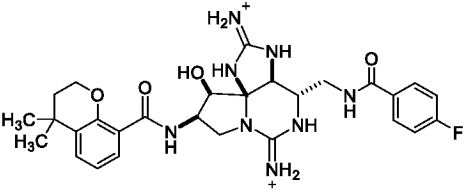
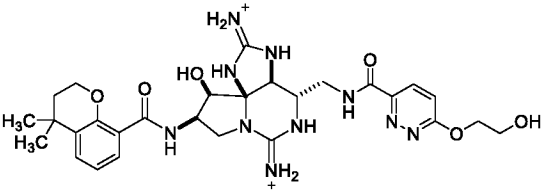
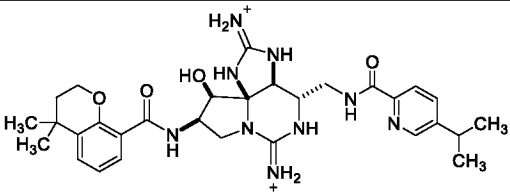
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	

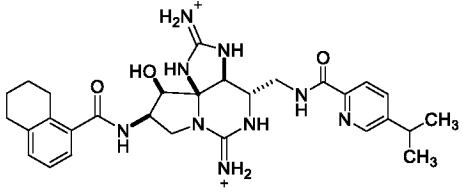
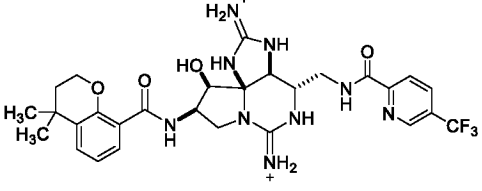
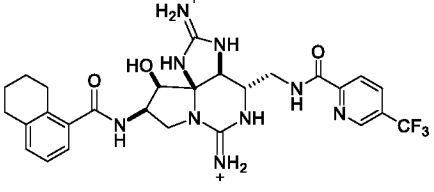
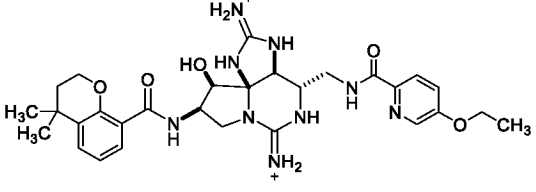
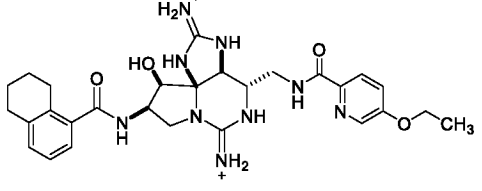
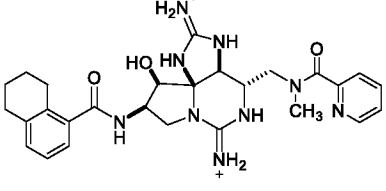
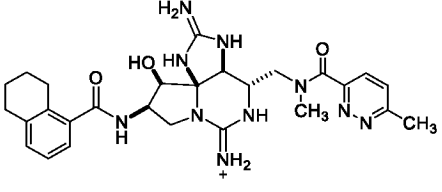
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	

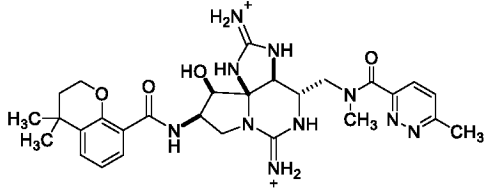
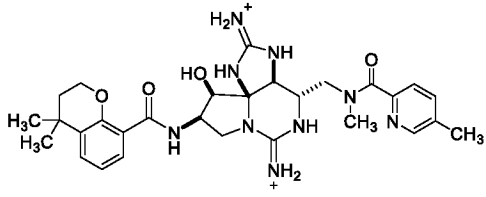
49	
50	
51	
52	

В некоторых и возможных вариантах осуществления Формул (I), (P-I), (P-Ia), (P-Ib-1) и (P-Ib-2) соединение выбирают из любой из Формул 53-70 или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, таутомера, смеси или их комбинаций:

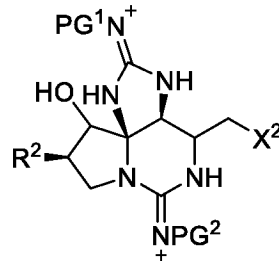
53	
54	

55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	

62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	

69	
70	

В некоторых вариантах осуществления в этом документе предоставляется соединение Формулы (X-4)



(X-4);

или его соль,

в котором

PG¹ является азот-защитной группой;

PG² является азот-защитной группой;

X² является гало (предпочтительно Br, I), или N₃;

R² является -NR⁷C(O)R^{7a};

R⁷ является водородом или C₁-алкилом;

R^{7a} представляет собой арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}; гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}; или бифенил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}; и

каждый R^{7b}, когда имеется, представляет собой независимо гало, C₁-алкил, гало-C₁-алкил, арил-C₁-алкил, гидроксигруппа, C₁-алкокси, гало-C₁-алкокси, арилокси, нитро, C₁-алкилтио, гало-C₁-алкилтио, C₁-алкилсульфинил, гало-C₁-алкилсульфинил, C₁-алкилсульфонил, гало-C₁-алкилсульфонил, амино, C₁-алкиламино, ди-C₁-алкиламино, -C(O)(гетероциклоалкил), фенил или циано; причем арил в арилокси и арил-C₁-алкил необязательно являются замещенными 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из

C₁-галкила, галоа, и гало-C₁-галкила.

В некоторых или возможных вариантах осуществления предоставленными в данном документе являются:

(a) соединения, описанные в этом документе, *например*, соответствующие Формулам (I), (P-1), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) и 1-46, 49-52 и 53-70 и их фармацевтически приемлемые соли и композиции;

(b) соединения, описанные в этом документе, *например*, согласно Формулам (I), (P-1), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) и 1-46, 49-52 и 53-70 и их фармацевтически приемлемые соли и композиции, предназначенные для лечения боли и/или состояний, модулируемых потенциал-зависимыми натриевыми каналами;

(c) процессы для приготовления описанных в документе соединений, *например*, соответствующих Формулам (I), (P-1), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) и 1-46, 49-52 и 53-70, как подробно описано в другом месте этого документа;

(d) фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в этом документе, *например*, соответствующее Формулам (I), (P-1), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) и 1-46, 49-52 и 53-70 или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем;

(e) способ лечения состояния, связанного с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов, у субъекта, который включает введение терапевтически или профилактически эффективного количества соединения, описанного в этом документе, *например*, соответствующего Формулам (I), (P-1), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) и 1-46, 49-52 и 53-70 или его фармацевтически приемлемой соли или композиции;

(f) способ лечения боли у субъекта, включающий введение терапевтически или профилактически эффективного количества соединения, описанного в этом документе, *например*, соответствующего Формулам (I), (P-1), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) и 1-46, 49-52 и 53-70 или его фармацевтически приемлемой соли или композиции;

(g) фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в этом документе, *например*, соответствующее Формулам (I), (P-1), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) и 1-46, 49-52 и 53-70 или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или более другими эффективными агентами для лечения боли и/или состояний, модулируемых потенциал-зависимыми натриевыми каналами, необязательно в фармацевтически

приемлемом носителе или разбавителе;

(h) способ лечения боли у субъекта, включающий введение терапевтически или профилактически эффективного количества соединения, описанного в этом документе, например, соответствующего Формулам (I), (P-1), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) и 1-46, 49-52 и 53-70 или его фармацевтически приемлемой соли или композиции в комбинации и/или с заменой одного или более средства для лечения боли и/или состояний, модулируемых потенциал-зависимыми натриевыми каналами; и

(i) способ лечения состояния, связанного с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов у субъекта, включающий введение терапевтически или профилактически эффективного количества соединения, описанного в этом документе, например, соответствующего, Формулам (I), (P-1), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) и 1-46, 49-52 и 53-70 или его фармацевтически приемлемой соли или композиции в комбинации и/или с изменением одного или более средств для лечения боли.

(j) использование любого соединения, описанного в этом документе, *например*, соответствующего Формулам (I), (P-1), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) и 1-46, 49-52 и 53-70 или композиции, содержащей любое соединение, описанное в этом документе, *например*, соответствующего Формулам (I), (P-1), (P-Ia), (P-Ib-1), (P-Ib-2), (P-Ic-1), (P-Ic-2), (P-Id-1) и (P-Id-2) и 1-46, 49-52 и 53-70 или фармацевтически приемлемой соли или композиции для лечения состояния, связанного с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов, описанного в документе (например, боли), необязательно в комбинации и/или с заменой одного или более средств для лечения боли.

Оптически активные соединения

Следует принимать во внимание, что предоставленные в описании соединения имеют несколько хиральных центров и могут существовать и быть изолированными в оптически активной и рацемической формах. Следует понимать, что любая рацемическая, оптически-активная, диастереомерная, таутомерная или стереоизомерная форма, смесь или их комбинация соединения, предоставленного в этом документе, которая обладает полезными свойствами, описанными в этом документе, находится в рамках данного изобретения. В данной области техники хорошо известно, как получить оптически-активные формы (в некоторых или возможных вариантах осуществления путем разделения рацемической формы с помощью методов перекристаллизации, с помощью синтеза из оптически-активных исходных материалов, путем хирального синтеза или с

помощью хроматографического разделения с использованием хиральной неподвижной фазы).

В некоторых или возможных вариантах осуществления способы получения оптически активных веществ известны в данной области техники и включают, по меньшей мере, следующие:

i) физическое разделение кристаллов – методика, при которой макроскопические кристаллы отдельных стереоизомеров разделяются вручную. Эта методика может использоваться в том случае, если имеются кристаллы отдельных стереоизомеров, *т.е.*, вещество является конгломератом, и кристаллы являются визуально различимыми;

ii) одновременная кристаллизация – методика, при которой отдельные стереоизомеры отдельно кристаллизуются из раствора рацемата, это возможно только, если последний является конгломератом в твердом состоянии;

iii) ферментативное разделение – методика, при которой частичное или полное разделение рацемата за счет различных скоростей реакции для стереоизомеров с ферментом;

iv) ферментативный асимметричный синтез – методика синтеза, в которой, по меньшей мере, в одной стадии синтеза используется ферментативная реакция с целью получения стереоизометрически чистого или обогащенного синтетического предшественника желаемого стереоизомера;

v) химический асимметричный синтез – методика синтеза, при которой желаемый стереоизомер синтезируется из ахирального предшественника при условиях, которые приводят к асимметрии (*т.е.*, хиральности) в продукте, что может достигаться с помощью хиральных катализаторов или хиральных вспомогательных средств;

vi) разделение диастереомеров – методика, при которой рацемическое соединение реагирует с энантимерно чистым реагентом (хиральный вспомогательный реагент), который превращает отдельные энантимеры в диастереомеры. Затем полученные диастереомеры, разделенные с помощью хроматографии или кристаллизации за счет их существующих более выраженных структурных различий и хиральный вспомогательный ингредиент позже удаляется с целью получения желаемого энантиомера;

vii) асимметрическая перегруппировка первого и второго порядка – методика, при которой диастереомеры из рацемата уравниваются с получением преобладания в растворе диастереомера из желаемого энантиомера или при которой преимущественная кристаллизация диастереомера из нужного энантиомера нарушает равновесие, в результате чего в конечном счете все вещество превращается в кристаллический диастереомер из желаемого энантиомера. Желаемый энантиомер затем высвобождается из

диастереомера;

viii) кинетическое расщепление – эта методика имеет отношение к достижению частичного или полного разделения рацемата (или дополнительного разделения частично разделенного соединения) за счет неодинаковых скоростей реакции стереоизомеров с хиральным, нерацемическим реактивом или катализатором при динамических условиях;

ix) стереоспецифичный синтез из нерацемических предшественников – метод синтеза, при котором желаемый стереоизомер получают из нехиральных исходных материалов и при котором стереохимическая чистота не снижается или снижается только минимально в процессе синтеза;

x) хиральная жидкостная хроматография – методика, при которой стереоизомеры рацемата разделяются на жидкой подвижной фазе за счет их различающихся взаимодействий с неподвижной фазой. Неподвижная фаза может быть сделана из хирального материала или подвижная фаза может содержать дополнительное хиральное вещество, чтобы вызывать различающиеся взаимодействия;

xi) хиральная газовая хроматография – методика, при которой рацемат подвергается испарению и стереоизомеры разделяются за счет их различающихся взаимодействий в газообразной подвижной фазе с использованием колонки, содержащей неподвижную фазу из нерацемического хирального адсорбента;

xii) экстракция с помощью хиральных растворителей – методика, при которой стереоизомеры разделяются за счет предпочтительного растворения одного стереоизомера в определенном хиральном растворителе;

xiii) транспорт через хиральные мембраны – методика, при которой рацемат соприкасается с тонким мембранным барьером. Барьер в большинстве случаев разделяет две смешивающиеся жидкости, одна из которых содержит рацемат, при этом такая движущая сила, как концентрация или давление, является причиной неравномерного предпочтительного транспорта через мембранный барьер. Разделение происходит в результате нерацемической хиральной природы мембраны, что позволяет только одному стереоизомеру рацемата проходить через мембрану.

В некоторых или возможных вариантах осуществления предоставляется композиция 11,13-модифицированного, негидратированного кетонного сакситоксина, содержащая практически чистый указанный стереоизомер 11,13-модифицированного, негидратированного кетонного сакситоксина. В некоторых или возможных вариантах осуществления методов и соединений соединения практически не содержат другие стереоизомеры. В некоторых или возможных вариантах осуществления композиция включает соединение, которое является, по меньшей мере, на 85%, 90%, 95%, 98%, 99%

или 100% по весу 11,13-модифицированным, негидратированным кетонным сакситоксином, остальная часть состоит из других химических соединений или стереоизомеров.

Изотопно обогащенные соединения

Также в этом документе предоставляются изотопно обогащенные соединения, включая, но не ограничиваясь этим, изотопно обогащенные 11,13-модифицированные, негидратированные кетонные сакситоксины.

Изотопное обогащение (в некоторых или возможных вариантах осуществления дейтерирование) фармацевтических препаратов с целью улучшения фармакокинетики ("PK"), фармакодинамики ("PD") и профилей токсичности было показано ранее для некоторых классов лекарственных средств. См. например, Lijinsky *et. al.*, Food Cosmet. Toxicol., 20: 393 (1982); Lijinsky *et. al.*, J. Nat. Cancer Inst., 69: 1127 (1982); Mangold *et. al.*, Mutation Res. 308: 33 (1994); Gordon *et. al.*, Drug Metab. Dispos., 15: 589 (1987); Zello *et. al.*, Metabolism, 43: 487 (1994); Gately *et. al.*, J. Nucl. Med., 27: 388 (1986); Wade D, Chem. Biol. Interact. 117: 191 (1999).

Изотопное обогащение лекарственного средства может использоваться в некоторых или возможных вариантах осуществления для того, чтобы (1) уменьшить или устранить нежелательные метаболиты, (2) увеличить период полувыведения исходного лекарственного средства, (3) уменьшить число доз, необходимых для достижения желаемого эффекта, (4) уменьшить размер дозы, необходимой для достижения желаемого эффекта, (5) повысить образование активных метаболитов, если они образуются и/или (6) понизить выработку вредных метаболитов в конкретных тканях и/или создать более эффективное лекарственное средство и/или более безвредное лекарственное средство для комбинированной терапии, является ли комбинированная терапия запланированной или нет.

Замена атома на один из его изотопов часто приводит к изменению в скорости протекания химической реакции. Это явление называется Кинетический Изотопный Эффект ("КИЕ"). Например, если С–Н связь нарушается во время скорость-определяющей стадии в химической реакции (т.е. стадии с самой высокой энергией переходного состояния), замена дейтерия на такой водород будет вызывать снижение скорости реакции и процесс будет замедляться. Это явление известно как Дейтериевый Кинетический Изотопный Эффект ("DKIE"). См. например, Foster *et al.*, Adv. Drug Res., vol. 14, pp. 1-36 (1985); Kushner *et al.*, Can. J. Physiol. Pharmacol., vol. 77, pp. 79-88 (1999).

Величина DKIE может быть выражена как соотношение между скоростями данной реакции, в которой С–Н связь нарушена, и той же самой реакцией, в которой дейтерий

замещается водородом. DKIE может изменяться в пределах примерно от 1 (отсутствие изотопного эффекта) до очень больших величин, таких как 50 или более, что означает, что реакция может быть в пятьдесят или более раз медленнее, когда дейтерий заменяется водородом. Высокие DKIE значения отчасти могут являться результатом явления, известного как туннельный эффект, который является следствием принципа неопределенности. Туннелирование приписывается маленькой массе атома водорода и происходит по причине того, что переходные состояния, вовлекающие протон, могут иногда создаваться при отсутствии необходимой энергии активации. Поскольку дейтерий имеет бóльшую массу чем водород, статистически он имеет очень низкую вероятность подвергнуться этому явлению.

Тритий (“Т”) является радиоактивным изотопом водорода, используемым в исследованиях, термоядерных реакторах, нейтронных генераторах и радиофармацевтических препаратах. Тритий представляет собой атом водорода, имеющий 2 нейтрона в ядре и атомный вес почти 3. Он встречается в природной среде в очень низких концентрациях, как правило, присутствует в виде T₂O. Тритий распадается медленно (период полураспада = 12,3 лет) и испускает бета-частицы с низкой энергией, которые не могут проникать через внешний слой кожи человека. Внутреннее облучение является основным риском, связанным с этим изотопом, впрочем он должен быть поглощен в больших количествах, чтобы представлять значительный риск для здоровья. По сравнению с дейтерием меньшее количество трития должно быть поглощено до достижения опасного уровня. Замена трития (“Т”) водородом приводит к еще более сильной связи чем у дейтерия и дает количественно бóльшие изотопные эффекты. Подобным образом, замена изотопов другими элементами, включая, но не ограничиваясь этим, ¹³C или ¹⁴C для углерода, ³³S, ³⁴S, или ³⁶S для серы, ¹⁵N у азота и ¹⁷O или ¹⁸O у кислорода, может привести к кинетическому изотопному эффекту.

Например, DKIE использовался для уменьшения гепатотоксичности галотана предположительно путем ограничения выработки активных частиц, таких как трифторацетил хлорид. Однако, этот метод может и не быть пригоден для всех классов лекарственных средств. Например, включение дейтерия может привести к метаболическому переключению. Концепция метаболического переключения утверждает, что ксеногены, когда секвестрируются ферментами I Фазы, могут связываться временно и повторно связываться в различных конформациях до химической реакции (например, окисления). Это предположение подтверждается относительно большим размером связывающих карманов у многих ферментов I Фазы и смешанной природой многих метаболических реакций. Метаболическое переключение может потенциально привести к

разным пропорциям известных метаболитов, а также совершенно новым метаболитам. Этот новый метаболический профиль может порождать бóльшую или меньшую токсичность.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в этом документе, могут использоваться как радиофармацевтические средства, такие как, например, визуализирующие средства. В одном случае, радиофармацевтические средства являются визуализирующими средствами для позитронно-эмиссионной томографии (ПЕТ). В таких вариантах осуществления замена атомов на радионуклиды (например, позитронно-активных изотопов) в соединениях обеспечивает возможность синтеза радиофармацевтических средств, которые могут функционировать как визуализирующие средства. В некоторых вариантах осуществления радионуклиды, которые могут быть подставлены в соединения, описанные в этом документе, включают, но не ограничиваются этим, ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{76}Br и ^{124}I . В некоторых вариантах осуществления соединение является изотопно обогащенным в одном или более атомах, одном атоме, двух атомах или трех атомах. В некоторых вариантах осуществления соединение вводится в виде композиции изотопов.

Организм животного вырабатывает целый ряд ферментов для устранения чужеродных веществ, таких как терапевтические средства, из своей системы циркуляции. В некоторых или возможных вариантах осуществления такие ферменты включают цитохромы P450 (“CYPs”), эстеразы, протеазы, редуктазы, дегидрогеназы и моноаминоксидазы, предназначенные для взаимодействия с и превращения этих чужеродных веществ в более полярные промежуточные продукты или метаболиты для выведения с мочой. Некоторые из самых распространенных метаболических реакций фармацевтических соединений включают окисление углерод-водородной (C–H) связи до или углерод-кислородной (C–O) или углерод-углеродной (C–C) пи-связи. Полученные в результате метаболиты могут быть стабильными или нестабильными при физиологических условиях, и могут иметь в значительной степени различающиеся фармакокинетические, фармакодинамические профили и профили острой и долговременной токсичности по сравнению с исходными соединениями. Для многих лекарственных средств такие реакции окисления являются быстрыми. В связи с этим, часто требуется введение нескольких или высоких ежедневных доз таких лекарственных средств.

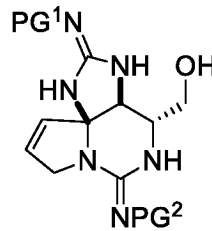
В связи с этим, изотопное обогащение в определенных местах соединения, предоставленного в этом описании, будет создавать обнаружимый КИЕ, что будет влиять на фармакокинетический, фармакологический и/или токсический профили соединения,

предоставленного в этом документе, по сравнению со сходным соединением, имеющим природный изотопный состав.

Получение соединений

Соединения, предоставленные в этом документе, можно приготовить, изолировать или получить с помощью какого-либо метода, понятного специалистам в данной области техники. Соединения, предоставленные в этом документе, можно получить согласно представленным ниже Схемам типичного получения. Реакционные условия, стадии и реагенты, не предоставленные в Схемат типичного получения, понятны и известны специалистам в данной области техники.

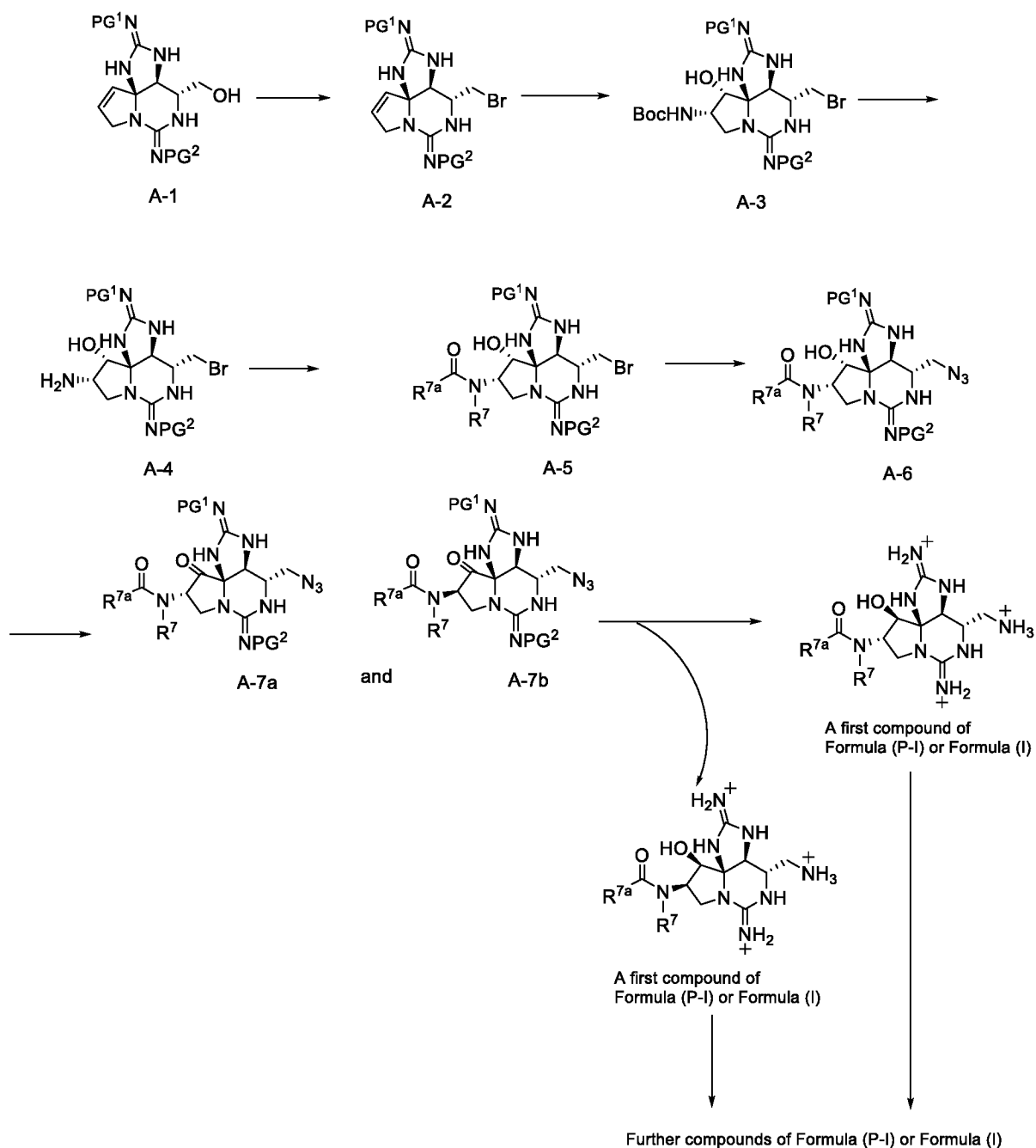
Дополнительные стадии и реактивы, не предоставленные в Схеме типичного получения, должны быть известны специалистам в данной области техники. Например, соединение Формулы А (изображенное ниже), в котором PG¹ является азот-защитной группой, *например*, Тсес, и PG² является азот-защитной группой, *например*, Тгос, может быть получено с помощью методик, известных среднему специалисту в данной области техники (*например*, смотри US2010/0284913). Среднему специалисту в данной области техники понятно, что промежуточное соединение Формулы А-1:



A-1

можно получить с помощью методов, известных среднему специалисту в данной области техники, или как описано в US2010/0284913 (который полностью включается в описание путем отсылки, в частности, методы синтеза, раскрытые в нем), но заменив L-серин D-серином. Типичные методы приготовления подробно описаны в Примерах в этом документе. Соединение А-1 было превращено в описанные в этом документе соединения, как показано на общих схемах А и С и в разделе Примеры.

Общая схема А

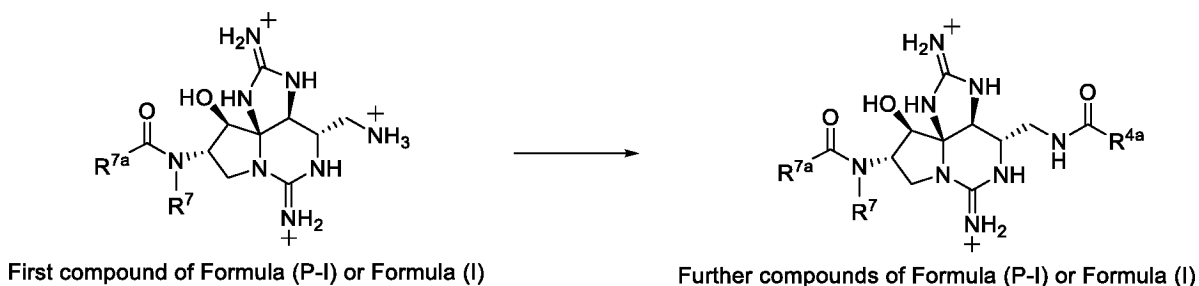


Соединение Формулы (P-I) или Формулы (I) можно получить, например, начиная с промежуточного соединения A-1. Гидроксигруппа в промежуточном соединении A-1 превращается в бромид с помощью любого подходящего метода бромирования, известного специалисту в данной области техники (например, на стадии бромирования используются трифенилфосфин и четырехбромистый углерод) с получением промежуточного продукта A-2, который необязательно очищается с помощью колоночной хроматографии. Аминогидроксилирование двойной связи в промежуточном продукте A-1 осуществляется, например, путем обработки промежуточного продукта A-2, где PG¹

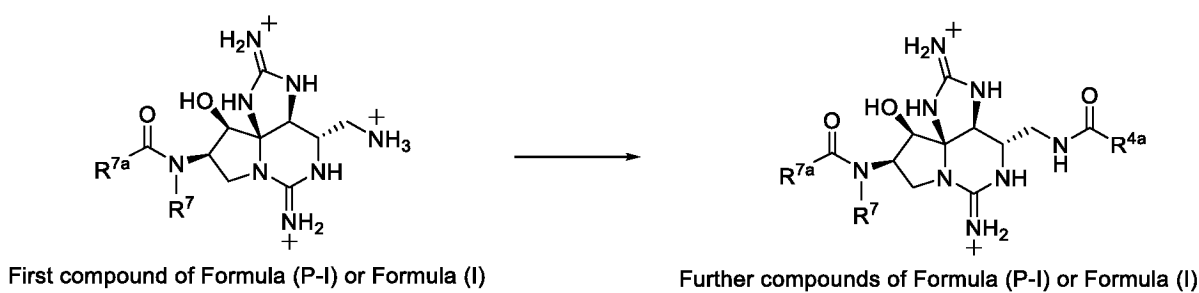
является азот-защитной группой, *например*, Tces, и PG² является азот-защитной группой, *например*, Tгос, источником азота, *например*, соединение Формулы NH(R)PG³, где PG³ является как определено в любом из вариантов осуществления в описании (*например*, PG³ представляет собой Вос), и R является, *например*, хлорбензоилоксигруппой, в присутствии OsO₄ в растворителе, таком как CH₃CN, при этом реакция необязательно гасится, например с помощью NaHCO₃, а продукт необязательно экстрагируется и/или очищается с помощью хроматографии. Затем PG³ защитная группа удаляется при использовании условий, известных среднему специалисту в данной области техники, *например*, путем обработки кислотой, такой как TFA, когда PG³ представляет собой Вос, с получением соединения Формулы А-4 или его соли. Этот продукт используется в следующей стадии без дополнительной очистки или необязательно экстрагируется и/или очищается с помощью хроматографии. Затем соединение Формулы А-4 обрабатывается основанием, таким как триэтиламин или диизопропилэтиламин и тому подобным, в растворителе, таком как CH₂Cl₂, соединением Формулы R^{7a}-C(O)OH в присутствии связующего вещества, такого как НВТУ, и в присутствии основания, такого как диизопропилэтиламин (DIEA), или обрабатывается соединением Формулы R^{7a}-C(O)X (где X является замещаемой группой, такой как гало) в присутствии основания, такого как диизопропилэтиламин (DIEA), при этом продукт А-5 необязательно экстрагируется и/или очищается с помощью хроматографии. Соединение Формулы А-6 получают путем обработки соединения Формулы А-5 азидом натрия в растворителе (*например*, дихлорметане) и необязательно очистки азидного продукта А-6 с помощью хроматографии. Кетонные соединения Формул А-7а и А-7b можно получить путем обработки соединения Формулы А-6 антиоксидантом, *например*, периодианом Десса-Мартина, AZADO и тому подобным вместе со стехиометрическим окислителем, таким как иодбензол диацетат, в растворителе, таком как CH₂Cl₂, причем продукт необязательно очищается перед использованием в следующей стадии. После окисления А-6 до А-7а и А-7b, положение С11 может эпимеризоваться (степень зависит от времени реакции, обработки и т.д.). Азиды в соединениях Формулы А-7а и А-7b восстанавливаются до аминов в присутствии кислоты (*например*, трифторуксусной кислоты), палладиевого катализатора (*например*, PdCl₂) и в присутствии водорода с получением первого соединения Формулы (P-I) или Формулы (I). Как только восстановление кетона осуществляется от А-7а и А-7b до P-1, устанавливается стехеометрическая конфигурация С11. Оба С11R и С11S могут быть получены, а затем разделены. Защитные группы PG¹ и PG² также удаляются на этой стадии. Продукт (*например*, Соединение (1) Формулы (I)) необязательно изолируют в виде соли, которую очищают с помощью обращенно-фазовой

ВЭЖХ. Дополнительные соединения Формул P-I и I можно получить, используя методы, известные среднему специалисту в данной области техники, путем реакции первого соединения Формул P-I и I в приведенной выше схеме, например, с одним из следующих: $\text{LG-S(O)}_2\text{R}^{5a}$, $\text{LG-C(O)NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ и LG-C(O)OR^{8a} .

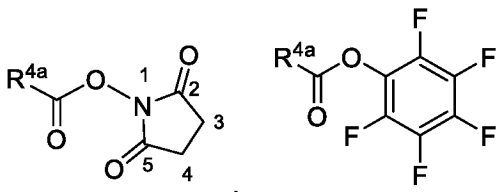
Общая схема В



Общая схема С

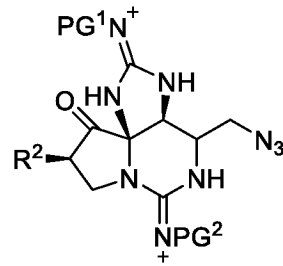


Первое соединение Формулы (P-1) или Формулы (I) в схемах В и С далее преобразуется в другие соединения Формулы (P-1) или Формулы (I), соответственно, путем связывания первого соединения Формулы (P-1) или (I), например, с подходящей активированной кислотой (например, 2,5-диоксопирролидин-1-ил-активированной

кислотой, например, ) в присутствии основания (например, бикарбоната натрия, карбоната цезия). Альтернативно, первое соединение Формулы (P-1) или (I) связывается с кислотой $\text{R}^1\text{-COOH}$ в присутствии связующего средства (например, HBTU, CDI) и основания (например, диизопропилэтиламина), или первое Соединение Формулы (P-1) или (I) связывается с ацилгалогенидом (например, $\text{R}^1\text{-C(=O)X}$, где X представляет собой Br, Cl или I) в присутствии основания для получения других соединений Формулы (P-1) или Формулы (I).

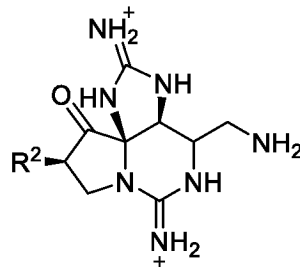
В другом варианте осуществления в данном документе предоставляется способ получения соединения Формулы (P-1), включающий

a) в одну стадию, снятие защитных групп и восстановление соединения
Формулы (X-1)



(X-1);

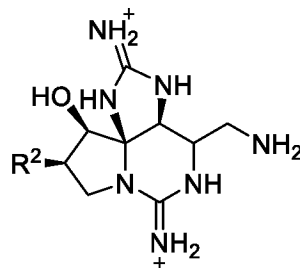
с получением соединения Формулы (X-2):



(X-2),

или его соли;

b) восстановление кетона Формулы (X-2) для получения соединения Формулы (X-3):



(X-3);

или его соли;

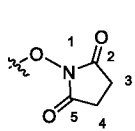
с) сочетание соединения Формулы (X-3) с соединением Формулы X⁴-LG для получения соединения Формулы P-I; в котором

PG¹ является азот-защитной группой;

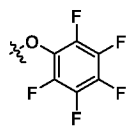
PG² является азот-защитной группой;

X⁴ представляет собой -C(O)R^{4a};

LG является заменяемой группой, выбранной из группы, состоящей из гало,



, или



, где



представляет точку присоединения LG к X⁴;

R^2 является $-NR^7C(O)R^{7a}$;

R^{4a} представляет собой водород; C_1 -алкил; гало- C_1 -алкил; амино- C_1 -алкил; C_1 -алкиламино- C_1 -алкил; ди- C_1 -алкиламино- C_1 -алкил; C_1 -алкокси- C_1 -алкил; циклоалкил; циклоалкилалкил; арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; аралкил, в котором арильная часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероарил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероаралкил, в котором гетероарильная часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; или гетероциклический алкил, в котором гетероциклическая часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами;

каждый R^{4b} , когда имеется, является независимо C_1 -алкилом, гидрокси, гало, гало- C_1 -алкилом, C_1 -алкокси или циано;

R^7 является водородом или C_1 -алкилом;

R^{7a} представляет собой арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; или бифенил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; и

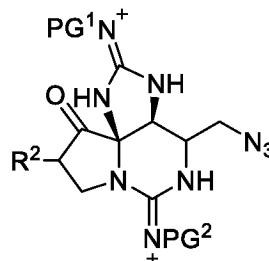
каждый R^{7b} , когда имеется, представляет собой независимо гало, C_1 -алкил, гало- C_1 -алкил, арил- C_1 -алкил, гидрокси, C_1 -алкокси, гало- C_1 -алкокси, арилокси, нитро, C_1 -алкилтио, гало- C_1 -алкилтио, C_1 -алкилсульфинил, гало- C_1 -алкилсульфинил, C_1 -алкилсульфонил, гало- C_1 -алкилсульфонил, амино, C_1 -алкиламино, ди- C_1 -алкиламино, $-C(O)(\text{гетероциклоалкил})$, фенил или циано; причем арил в арилокси и арил- C_1 -алкил являются необязательно замещенными 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из C_1 -алкила, гало и гало- C_1 -алкила;

с получением соединения Формулы P-I; и

d) необязательно изолирование соединения Формулы P-I.

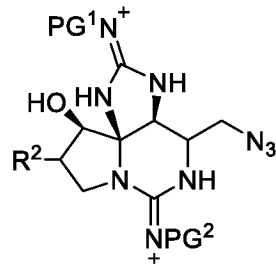
В дополнительном аспекте предоставляется способ получения соединения Формулы (I), включающий

a) восстановление кетона в соединении Формулы (X-1)



(X-1);

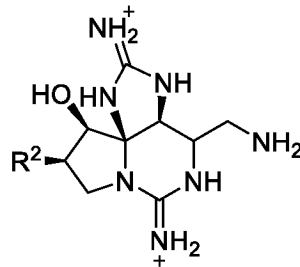
с получением соединения Формулы (X-2B):



(X-2B),

или его соли;

b) снятие защитных групп и восстановление соединения Формулы (X-2B) для получения соединения Формулы (X-3)



(X-3);

или его соли;

c) сочетание соединения Формулы (X-3) с соединением Формулы X⁴-LG для получения соединения Формулы I; в котором

PG¹ является азот-защитной группой;PG² является азот-защитной группой;X⁴ представляет собой -C(O)R^{4a}, -S(O)₂R^{5a}, -C(O)NR^{6a}R^{6b} или -C(O)OR^{8a};

LG является замещаемой группой, выбранной из группы, состоящей из гало,

R² представляет собой -NR⁷C(O)R^{7a}, -NR⁷S(O)₂R^{7a} или -NR⁷C(O)OR^{7a};

R^{4a} представляет собой водород; C₁-алкил; гало-C₁-алкил; amino-C₁-алкил; C₁-алкиламиноC₁-алкил; ди-C₁-алкиламиноC₁-алкил; C₁-алкоксиC₁-алкил; циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; циклоалкилалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; аралкил, в котором арильная часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b}

группами; гетероарил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероаралкил, в котором гетероарильная часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; или гетероциклический алкил, в котором гетероциклическая часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами;

каждый из 1, 2, 3 или 4 R^{4b} , когда имеется, является независимо C_1 -алкилом, гидроксигруппой, гидроксигруппой, гало, гало- C_1 -алкилом, C_1 -алкокси, циано, фенилом или гетероарилем; или

2 R^{4b} группы, в том случае, когда они находятся на одном атоме углерода, вместе взятые образуют оксогруппу, и другие 2 R^{4b} , когда имеются, являются независимо C_1 -алкилом, гидроксигруппой, гидроксигруппой, гало, гало- C_1 -алкилом, C_1 -алкокси, циано, фенилом или гетероарилем; или

одна пара из двух R^{4b} групп находится на одном углероде, вторая пара из двух R^{4b} находится на другом углероде, и каждая пара R^{4b} , взятая вместе, образует оксогруппу;

R^{5a} представляет собой гетероциклоалкил, амино, C_1 -алкиламино, или ди- C_1 -алкиламино;

R^{6a} представляет собой водород или C_1 -алкил;

R^{6b} представляет собой водород, C_1 -алкил, C_1 -алкокси, или циклоалкил;

R^{8a} представляет собой водород, C_1 -алкил, циклоалкил, или фенил;

R^7 представляет собой водород или C_1 -алкил;

R^{7a} представляет собой арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; или бифенил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; и

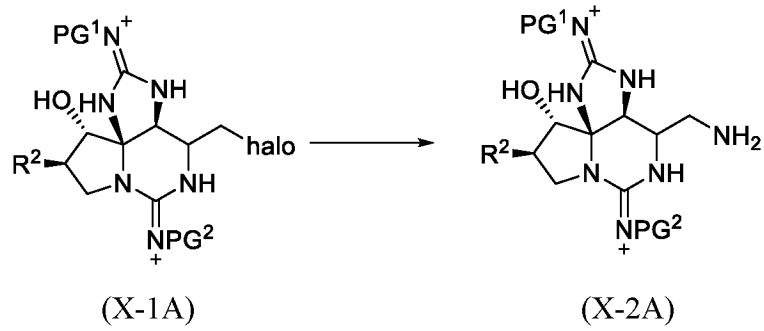
каждый R^{7b} , когда имеется, представляет собой независимо гало, C_1 -алкил, гало- C_1 -алкил, арил- C_1 -алкил, гидроксигруппа, C_1 -алкокси, гало- C_1 -алкокси, арилокси, нитро, C_1 -алкилтио, гало- C_1 -алкилтио, C_1 -алкилсульфинил, гало- C_1 -алкилсульфинил, C_1 -алкилсульфонил, гало- C_1 -алкилсульфонил, амино, C_1 -алкиламино, ди- C_1 -алкиламино, - $C(O)$ (гетероциклоалкил), фенил, или циано; причем арил в арилокси и арил- C_1 -алкил являются необязательно замещенными 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из C_1 -алкила, гало и гало- C_1 -алкила;

с получением соединения Формулы I; и

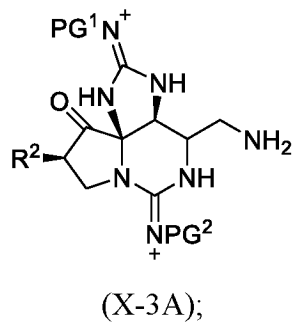
d) необязательно изолирование соединения Формулы I.

В некоторых и возможных вариантах осуществления способов получения, описанных в этом документе, предоставляется способ получения соединения Формулы (I), включающий

a) превращение соединения Формулы (X-1A) в соединение Формулы (X-2A),

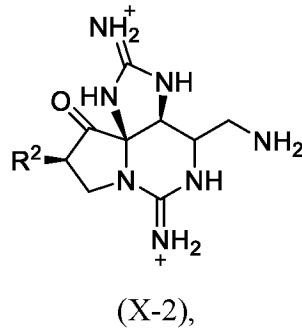


b) окисление гидроксигруппы Формулы (X-2A) с получением кетона Формулы (X-3A):



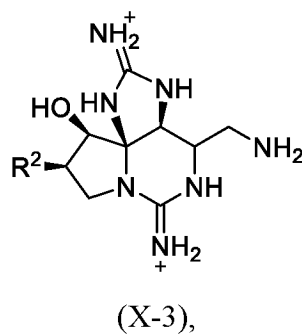
или его соли;

c) снятие защитной группы соединения Формулы (X-3A) с получением соединения Формулы (X-2):



или его соли;

d) восстановление кетона Формулы (X-2) с получением соединения Формулы (X-3):



е) сочетание соединения Формулы (X-3) с соединением Формулы X⁴-LG с получением соединения Формулы I; где

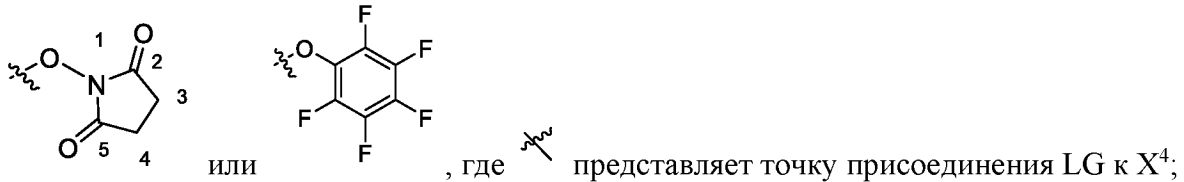
гало является Вг или I;

PG¹ является азот-защитной группой;

PG² является азот-защитной группой;

X⁴ представляет собой -C(=O)R^{4a}, -S(O)₂R^{5a}, -C(O)NR^{6a}R^{6b} или -C(O)OR^{8a};

LG является замещаемой группой, выбранной из группы, состоящей из гало,



R² представляет собой -NR⁷C(O)R^{7a}, -NR⁷S(O)₂R^{7a} или -NR⁷C(O)OR^{7a};

R^{4a} представляет собой водород; C₁-алкил; гало-C₁-алкил; amino-C₁-алкил; C₁-алкиламиноC₁-алкил; ди-C₁-алкиламиноC₁-алкил; C₁-алкоксиC₁-алкил; циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; циклоалкилалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; аралкил, в котором арильная часть является необязательно замещенной 1, 2, 3, или 4 R^{4b} группами; гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероарил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероаралкил, в котором гетероарильная часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; или гетероциклический алкил, в котором гетероциклическая часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами;

каждый из 1, 2, 3, или 4 R^{4b}, когда имеется, представляет собой независимо C₁-алкил, гидроксиC₁-алкилокси, гидрокси, гало, гало-C₁-алкил, C₁-алкокси, циано, фенил, или гетероарил; или

2 R^{4b} группы, когда они находятся на одном и том же атоме углерода, взятые вместе образуют оксогруппу, и другие 2 R^{4b}, когда имеются, являются независимо C₁-алкилом, гидроксиC₁-алкилокси, гидрокси, гало, гало-C₁-алкилом, C₁-алкокси, циано, фенилом или гетероарилом; или

одна пара из двух R^{4b} групп присутствует на одном углероде, вторая пара из двух R^{4b} присутствует на другом углероде, и каждая пара R^{4b} взятая вместе образует оксогруппу;

R^{5a} представляет собой гетероциклоалкил, amino, C₁-алкиламино, или ди- C₁-алкиламино;

R^{6a} представляет собой водород, или C_{1-6} -алкил;

R^{6b} представляет собой водород, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси или циклоалкил;

R^{8a} представляет собой водород, C_{1-6} -алкил, циклоалкил или фенил;

R^7 представляет собой водород или C_{1-6} -алкил;

R^{7a} представляет собой арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; или бифенил необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; и

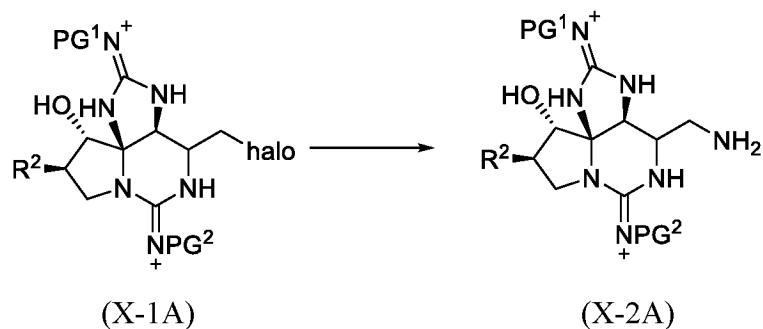
каждый R^{7b} , когда имеется, представляет собой независимо гало, C_{1-6} -алкил, гало- C_{1-6} -алкил, арил- C_{1-6} -алкил, гидроксигруппа, C_{1-6} -алкокси, гало- C_{1-6} -алкокси, арилокси, нитро, C_{1-6} -алкилтио, гало- C_{1-6} -алкилтио, C_{1-6} -алкилсульфинил, гало- C_{1-6} -алкилсульфинил, C_{1-6} -алкилсульфонил, гало- C_{1-6} -алкилсульфонил, амино, C_{1-6} -алкиламино, ди- C_{1-6} -алкиламино, - $C(O)$ (гетероциклоалкил), фенил или циано; причем арил в арилокси и арил- C_{1-6} -алкил необязательно являются замещенными 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из C_{1-6} -алкила, гало и гало- C_{1-6} -алкила;

с получением соединения Формулы I; и

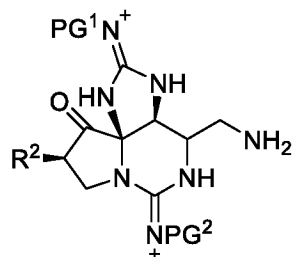
f) необязательно изолирование соединения Формулы I.

В некоторых альтернативных вариантах осуществления способов получения, описанных в этом документе, предоставляется способ получения соединения Формулы (I), включающий

a) превращение соединения Формулы (X-1A) в соединение Формулы (X-2A),



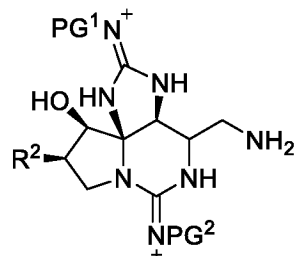
b) окисление гидроксигруппы Формулы (X-2A) для получения кетона Формулы (X-3A):



(X-3A);

или его соли;

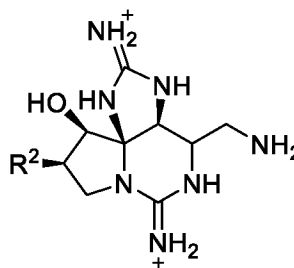
с) восстановление кетона Формулы (X-3A) с получением соединения Формулы (X-3B):



(X-3B),

или его соли;

d) снятие защитной группы соединения Формулы (X-3B) для получения соединения Формулы (X-3):



(X-3),

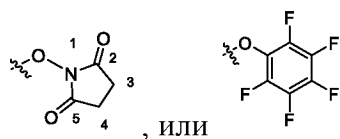
или его соли; и

e) сочетание соединения Формулы (X-3) с соединением Формулы X⁴-LG для получения соединения Формулы I; в которой

гало является Вг или I;

PG¹ является азот-защитной группой;PG² является азот-защитной группой;X⁴ представляет собой -C(=O)R^{4a}, -S(O)₂R^{5a}, -C(O)NR^{6a}R^{6b} или -C(O)OR^{8a};

LG является замещаемой группой, выбранной из группы, состоящей из гало,

, или , где представляет точку присоединения LG к X⁴;R² представляет собой -NR⁷C(O)R^{7a}, -NR⁷S(O)₂R^{7a}, или -NR⁷C(O)OR^{7a};

R^{4a} представляет собой водород; C₁-алкил; гало-C₁-алкил; amino-C₁-алкил; C₁-алкиламиноC₁-алкил; ди-C₁-алкиламиноC₁-алкил; C₁-алкоксиC₁-алкил; циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; циклоалкилалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b}

группами; аралкил, в котором арильная часть является обязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероциклоалкил, обязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероарил, обязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероаралкил, в котором гетероарильная часть является обязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероцикл, обязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; или гетероциклический алкил, в котором гетероциклическая часть является обязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами;

каждый 1, 2, 3 или 4 R^{4b}, когда имеется, является независимо C₁-алкилом, гидроксис₁-алкилокси, гидроксис, гало, гало-C₁-алкилом, C₁-алкокси, циано, фенилом или гетероарилом; или

2 R^{4b} группы, когда они находятся на одном и том же атоме углерода, взятые вместе образуют оксогруппу, и другие 2 R^{4b} группы, когда имеются, являются независимо C₁-алкилом, гидроксис₁-алкилокси, гидроксис, гало, гало-C₁-алкилом, C₁-алкокси, циано, фенилом или гетероарилом; или

одна пара из двух R^{4b} групп присутствует на одном углероде, вторая пара из двух R^{4b} присутствует на другом углероде, и каждая пара R^{4b}, взятая вместе, образует оксогруппу;

R^{5a} представляет собой гетероциклоалкил, амино, C₁-алкиламино или ди- C₁-алкиламино;

R^{6a} представляет собой водород, или C₁-алкил;

R^{6b} представляет собой водород, C₁-алкил, C₁-алкокси или циклоалкил;

R^{8a} представляет собой водород, C₁-алкил, циклоалкил или фенил;

R⁷ представляет собой водород или C₁-алкил;

R^{7a} представляет собой арил, обязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}; гетероцикл, обязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}; или бифенил, обязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}; и

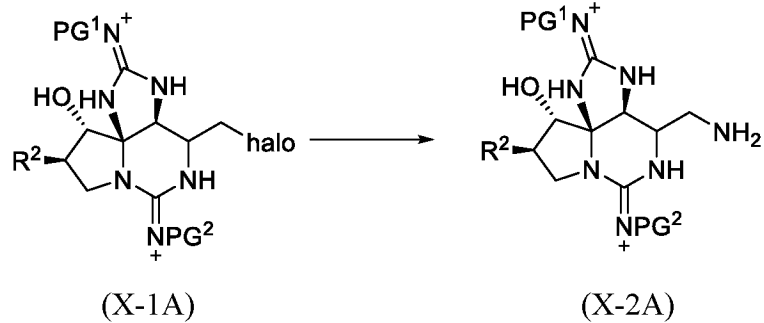
каждый R^{7b}, когда имеется, представляет собой независимо гало, C₁-алкил, гало-C₁-алкил, арил-C₁-алкил, гидроксис, C₁-алкокси, гало-C₁-алкокси, арилокси, нитро, C₁-алкилтио, гало-C₁-алкилтио, C₁-алкилсульфинил, гало-C₁-алкилсульфинил, C₁-алкилсульфонил, гало-C₁-алкилсульфонил, амино, C₁-алкиламино, ди-C₁-алкиламино, -C(O)(гетероциклоалкил), фенил или циано; причем арил в арилокси и арил-C₁-алкил являются обязательно замещенными 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из C₁-алкила, гало и гало-C₁-алкила;

с получением соединения Формулы I; и

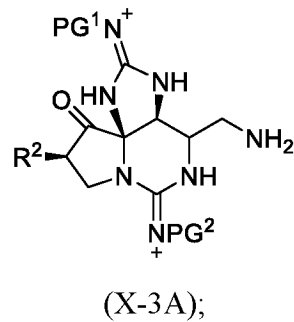
f) обязательно изолирование соединения Формулы I.

В некоторых и возможных вариантах осуществления способов получения, описанных в этом документе, предоставляется способ получения соединения Формулы (P-I), включающий

a) превращение соединения Формулы (X-1A) в соединение Формулы (X-2A),

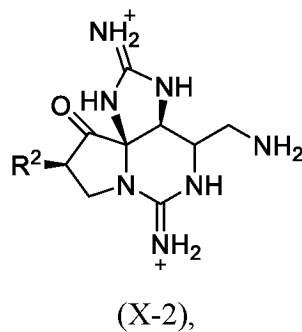


b) окисление гидроксигруппы Формулы (X-2A) для получения кетона Формулы (X-3A):



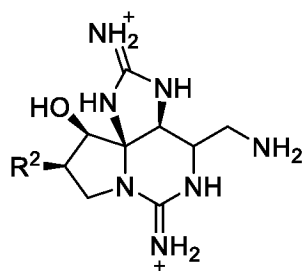
или его соли;

c) снятие защитной группы соединения Формулы (X-3A) для получения соединения Формулы (X-2):



или его соли;

d) восстановление кетона Формулы (X-2) с получением соединения Формулы (X-3):



(X-3),

е) сочетание соединения Формулы (X-3) с соединением Формулы X⁴-LG с получением соединения Формулы I; в котором

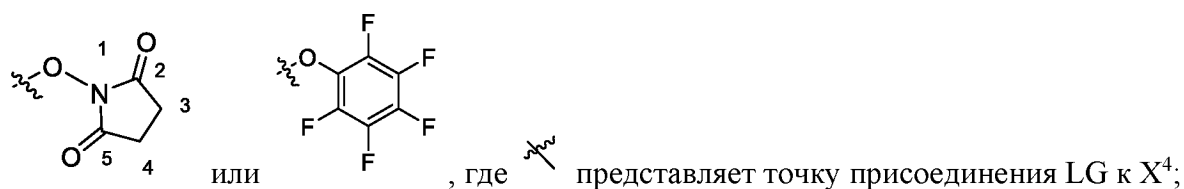
гало является Вг или I;

PG¹ является азот-защитной группой;

PG² является азот-защитной группой;

X⁴ представляет собой C(=O)R^{4a}, -S(O)₂R^{5a}, -C(O)NR^{6a}R^{6b}, или -C(O)OR^{8a};

LG является замещаемой группой, выбранной из группы, состоящей из гало,



R² является -NR⁷C(O)R^{7a}, -NR⁷S(O)₂R^{7a} или -NR⁷C(O)OR^{7a};

R^{4a} представляет собой водород; C₁-алкил; гало-C₁-алкил; амино-C₁-алкил; C₁-алкиламиноC₁-алкил; ди-C₁-алкиламиноC₁-алкил; C₁-алкоксиC₁-алкил; циклоалкил; циклоалкилалкил; арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; аралкил, в котором арильная часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероарил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероаралкил, в котором гетероарильная часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; или гетероциклический алкил, в котором гетероциклическая часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами;

каждый R^{4b}, когда имеется, является независимо C₁-алкилом, гидроксигало, гало-C₁-алкил, C₁-алкокси, циано или фенилом;

R^{5a} является гетероциклоалкилом, амино, C₁-алкиламино или ди-C₁-алкиламино;

R^{6a} является водородом или C₁-алкилом;

R^{6b} является водородом, C₁-алкилом, C₁-алкокси или циклоалкилом;

R^{8a} является водородом, C₁-алкилом, циклоалкилом или фенилом;

R⁷ является водородом или C₁-алкилом;

R^{7a} является арилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; гетероциклом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; или бифенилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; и

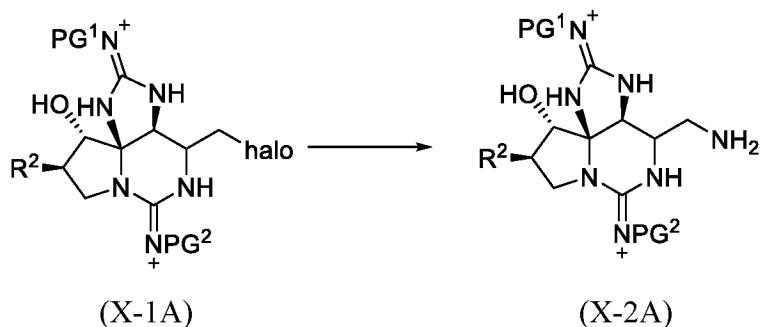
каждый R^{7b} , когда имеется, представляет собой независимо гало, C_1 -алкил, гало- C_1 -алкилом, арил- C_1 -алкил, гидроксигруппа, C_1 -алкокси, гало- C_1 -алкокси, арилокси, нитро, C_1 -алкилтио, гало- C_1 -алкилтио, C_1 -алкилсульфинил, гало- C_1 -алкилсульфинил, C_1 -алкилсульфонил, гало- C_1 -алкилсульфонил, амино, C_1 -алкиламино, ди- C_1 -алкиламино, - $C(O)$ (гетероциклоалкил), фенил или циано; причем арил в арилокси и арил- C_1 -алкил являются необязательно замещенными 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из C_1 -алкила, гало, и гало- C_1 -алкила;

с получением соединения Формулы P-I; и

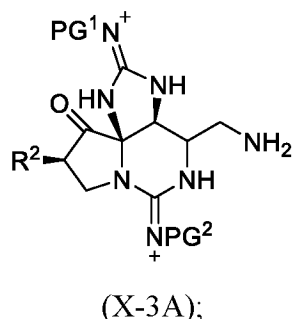
f) необязательно изолирование соединения Формулы P-I.

В некоторых альтернативных вариантах осуществления способов получения, описанных в этом документе, предоставляется способ получения соединения Формулы (P-I), включающий

a) превращение соединения Формулы (X-1A) в соединение Формулы (X-2A),

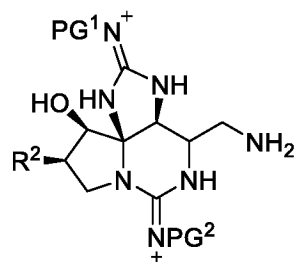


b) окисление гидроксигруппы Формулы (X-2A) с получением кетона Формулы (X-3A):



или его соли;

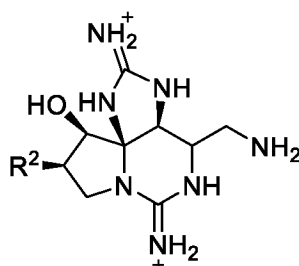
c) восстановление кетона Формулы (X-3A) для получения соединения Формулы (X-3B):



(X-3B),

или его соли;

d) снятие защитной группы соединения Формулы (X-3B) для получения соединения Формулы (X-3):



(X-3),

или его соли; и

e) сочетание соединения Формулы (X-3) с соединением Формулы X⁴-LG для получения соединения Формулы I; в которой

гало является Вг или I;

PG¹ является азот-защитной группой;

PG² является азот-защитной группой;

X⁴ представляет собой -C(=O)R^{4a}, -S(O)₂R^{5a}, -C(O)NR^{6a}R^{6b}, или -C(O)OR^{8a};

LG является замещаемой группой, выбранной из группы, состоящей из гало,



R² представляет собой -NR⁷C(O)R^{7a}, -NR⁷S(O)₂R^{7a}, или -NR⁷C(O)OR^{7a};

R^{4a} представляет собой водород; C₁-алкил; гало-C₁-алкил; amino-C₁-алкил; C₁-алкиламиноC₁-алкил; ди-C₁-алкиламиноC₁-алкил; C₁-алкоксиC₁-алкил; циклоалкил; циклоалкилалкил; арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; аралкил, в котором арильная часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероарил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероаралкил, в котором гетероарильная часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; или гетероциклический

алкил, в котором гетероциклическая часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами;

каждый R^{4b}, когда имеется, представляет собой независимо C₁-алкил, гидроксигало, гало-C₁-алкил, C₁-алкокси, циано или фенил;

R^{5a} представляет собой гетероциклоалкил, амина, C₁-алкиламино или ди-C₁-алкиламино;

R^{6a} представляет собой водород или C₁-алкил;

R^{6b} представляет собой водород, C₁-алкил, C₁-алкокси или циклоалкил;

R^{8a} представляет собой водород, C₁-алкил, циклоалкил или фенил;

R⁷ представляет собой водород или C₁-алкил;

R^{7a} представляет собой арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}; гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}; или бифенил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}; и

каждый R^{7b}, когда имеется, представляет собой независимо гало, C₁-алкил, гало-C₁-алкил, арил-C₁-алкил, гидроксигало, C₁-алкокси, гало-C₁-алкокси, арилокси, нитро, C₁-алкилтио, гало-C₁-алкилтио, C₁-алкилсульфинил, гало-C₁-алкилсульфинил, C₁-алкилсульфонил, гало-C₁-алкилсульфонил, амина, C₁-алкиламино, ди-C₁-алкиламино, -C(O)(гетероциклоалкил), фенил или циано; причем арил в арилокси и арил-C₁-алкил являются необязательно замещенными 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из C₁-алкила, гало и гало-C₁-алкила;

с получением соединения Формулы P-I; и

f) необязательно изолирование соединения Формулы P-I.

Специалисту в данной области техники понятно, порядок этапов какого-либо процесса, описанного в этом документе, может изменяться. Например, восстановление кетона может осуществляться до снятия защитных групп PG¹ и PG². Связывание с соединением Формулы X⁴-LG может осуществляться до восстановления кетона и/или снятия защитных групп PG¹ и PG². Только в качестве примера, в котором порядок стадий может быть изменен, можно привести такой случай, в котором связывание аминогруппы Формулы (X-3A) с соединением Формулы X⁴-LG может осуществляться до восстановления кетона Формулы (X-3A). Другие изменения будут понятны специалисту в данной области техники, и все подобные изменения предусматриваются в пределах вариантов осуществления, представленных в этом документе.

В некоторых и возможных вариантах осуществления описанных в этом документе способов получения соединения Формулы (X-1A) превращается в соединение Формулы (X-2A) в присутствии аммиака.

В некоторых и возможных вариантах осуществления описанных в этом документе способов получения соединения Формулы (P-1) или Формулы (I) получают, как показано в Общей схеме А, Общей схеме В и/или в разделе Примеры. В некоторых или возможных вариантах осуществления соединение Формулы (X-2) связывается с соединением Формулы X⁴-LG с помощью методов связывания, известных в данной области техники, и/или методов, описанных в этом документе.

Фармацевтические композиции и способы введения

Соединения, предоставленные в описании, могут включаться в состав фармацевтических композиций с помощью методов, доступных в данной области техники, и методов, раскрытых в этом документе. Любые соединения, раскрытые в этом описании, могут предоставляться в подходящей фармацевтической композиции и могут вводиться соответствующим способом введения. В описании предоставляются фармацевтические композиции, содержащие соединение Формул (I), (P-1), (P-1a), (P-1b), (P-1c) или (P-1d), как описано в этом документе в некоторых и возможных вариантах осуществления, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления композиция является пероральной или инъекционной композицией. В некоторых из таких вариантов осуществления инъекционная композиция является подкожной инъекционной композицией.

Способы, предоставленные в описании, охватывают введение фармацевтической композиции, содержащей, по меньшей мере, одно соединение, описанное в этом документе, включая соединение Формул (I), (P-1), (P-1a), (P-1b), (P-1c) или (P-1d) и 1-46, 49-52 и 53-70, в случае необходимости в солевой форме, или используемой отдельно или в виде комбинации с одним или более совместимыми и фармацевтически приемлемыми носителями, такими как разбавители или адьюванты, или с другим средством для лечения боли и/или состояний, модулируемых потенциал-зависимыми натриевыми каналами.

В некоторых или возможных вариантах осуществления второе средство может быть включено в состав или упаковано вместе с соединением, предоставленным в описании. Разумеется, второе средство может включаться в состав с соединением, предоставленным в описании, только в соответствии с решением специалиста в данной области техники, такая комбинированная лекарственная форма не должна влиять на активность любого из средств или на способ введения. В некоторых или возможных вариантах осуществления соединения, предоставленные в описании, и второе средство применяются по отдельности. Они могут быть упакованы вместе или упакованы по отдельности для удобства специалиста-практика.

В клинической практике активные вещества, предоставленные в описании, могут

вводиться обычными способами, в частности, перорально, парентерально, ректально или с помощью ингаляции (*например*, в форме аэрозолей). В некоторых или возможных вариантах осуществления предоставленное в описании соединение вводится перорально.

Могут использоваться такие твердые композиции для перорального применения, как таблетки, пилюли, твердые желатиновые капсулы, порошки или гранулы. В этих композициях активное вещество смешивается с одним или более инертными разбавителями или адьювантами, такими как сахароза, лактоза или крахмал.

Эти композиции могут содержать вещества помимо разбавителей, например, смазывающее вещество, такое как стеарат магния, или покрывающее вещество, предназначенное для контролирования высвобождения.

Могут использоваться жидкие композиции для перорального введения в виде фармацевтически приемлемых растворов, суспензий, эмульсий, сиропов и эликсиров, содержащих инертные разбавители, такие как вода или жидкий парафин. В некоторых или возможных вариантах осуществления эти композиции также могут содержать вещества помимо разбавителей, такие как увлажняющие, подслащивающие вещества или вкусоароматические вещества.

Композиции для парентерального введения могут представлять собой эмульсии или стерильные растворы. В качестве растворителя или носителя могут использоваться пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, в частности, оливковое масло, или инъеклируемые органические эфиры, в некоторых или возможных вариантах осуществления этилолеат. Эти композиции также могут содержать адьюванты, в частности, увлажняющие, изотонизирующие, эмульгирующие, диспергирующие и стабилизирующие вещества. Стерилизация может проводиться несколькими способами, в некоторых или возможных вариантах осуществления с использованием бактериологического фильтра, облучения или нагревания. Композиции также могут изготавливаться в форме стерильных твердых композиций, которые на момент использования необходимо растворить в стерильной воде или любой другой инъеклируемой стерильной среде.

Композициями для ректального введения являются суппозитории или ректальные капсулы, содержащие в дополнение к активному веществу, такие эксципиенты, как масло какао, полусинтетические глицериды или полиэтиленгликоли.

Композиции также могут представлять собой аэрозоли. Для использования в виде жидких аэрозолей композиции могут быть стабильными стерильными растворами или твердыми композициями, которые нужно растворить во время использования в апирогенной стерильной воде, в солевом растворе или любом другом фармацевтически

приемлемом носителе. Для использования в виде сухих аэрозолей, непосредственно предназначенных для ингаляции, активное вещество измельчается до тонкодисперсного состояния и соединяется с водорастворимым твердым разбавителем или носителем, в некоторых или возможных вариантах осуществления декстраном, маннитолом или лактозой.

В некоторых или возможных вариантах осуществления предоставленная в описании композиция является фармацевтической композицией или единичной дозированной лекарственной формой. Фармацевтические композиции или единичные дозированные лекарственные формы, предоставленные в описании, содержат профилактически или терапевтически эффективное количество одного или более профилактических или терапевтических средств (*например*, предоставленного в этом документе соединения или другого профилактического или терапевтического средства) и в большинстве случаев один или более фармацевтически приемлемых носителей или эксципиентов. В отдельном варианте осуществления и в этом контексте использованный в описании термин “фармацевтически приемлемый” означает одобренный органами государственного регулирования федерального правительства или правительства штата или перечисленные в Фармакопее США или других общепризнанных фармакопеех для использования для животных и конкретнее для человека. Использованный в описании термин “носитель” включает разбавитель, адъювант (*например*, адъювант Фрейнда (полный и неполный)), эксципиент или носитель, вместе с которым вводится терапевтическое средство. Такие фармацевтические носители могут быть стерильными растворами, такими как вода и масла, включая носители из нефтепродуктов, носители животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и тому подобное. В качестве носителя может использоваться вода, когда фармацевтическая композиция вводится внутривенно. Солевые растворы, водный раствор декстрозы и растворы глицерина также могут использоваться в качестве жидких носителей, в частности для инъекционных растворов. Примеры подходящих фармацевтических носителей описаны в Remington: The Science и Practice of Pharmacy; Pharmaceutical Press; 22 edition (September 15, 2012).

Типичные фармацевтические композиции и лекарственные формы содержат один или более эксципиентов. Подходящие эксципиенты хорошо известны специалистам в области фармацевтики, и в некоторых или возможных вариантах осуществления подходящие эксципиенты включают крахмал, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат натрия, глицеринмоностеарат, тальк, хлорид натрия, обезжиренное сухое молоко, глицерин, пропиленгликоль, воду, этанол и тому подобное.

Подходит ли определенный эксципиент для введения в фармацевтическую композицию или лекарственную форму, зависит от целого ряда факторов, хорошо известных в данной области техники, включая, но не ограничиваясь этим, способ, которым лекарственная форма будет вводиться субъекту, и наличие конкретных активных ингредиентов в лекарственной форме. Композиция или единичная стандартная лекарственная форма, при необходимости, может также содержать незначительные количества увлажняющих или эмульгирующих веществ или pH-регуляторов.

Предоставленные в описании композиции, не содержащие лактозу, в некоторых или возможных вариантах осуществления могут содержать эксципиенты, хорошо известные в данной области, которые перечислены в Фармакопее США (USP 36–NF 31 S2). В общем, не содержащие лактозу композиции включают активный ингредиент, связывающее вещество/наполнитель и смазывающее вещество в фармацевтически совместимых и фармацевтически приемлемых количествах. Типичные лекарственные формы, не содержащие лактозу, включают активный ингредиент, микрокристаллическую целлюлозу, предварительно желатинированный крахмал и стеарат магния.

Дополнительно включаются в описание безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие активные ингредиенты, поскольку вода может способствовать деградации некоторых соединений. Например, добавление воды (*например*, 5%) широко применяется в фармацевтике в качестве способа моделирования хранения в течение длительного времени для того, чтобы определить такие характеристики, как срок годности или стабильность композиций в течение долгого времени. Смотри, *например*, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, New York, 1995, pp. 379–80. В действительности, вода и нагревание ускоряют разложение некоторых соединений. Таким образом, воздействие воды на композицию может иметь огромное значение, поскольку в ходе производства, упаковки, погрузки-разгрузки, хранения, транспортировки и использования композиции часто встречаются с влагой и/или влажностью.

Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, предоставленные в этом документе, могут быть приготовлены с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низкой влажностью или в условиях низкой влажности. Фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие лактозу и, по меньшей мере, один активный ингредиент, которые включают первичный или вторичный амин, могут быть безводными, если ожидается значительный контакт с влагой и/или влажностью во время производства, упаковки и/или хранения.

Безводная фармацевтическая композиция должна приготавливаться и храниться

таким образом, чтобы был сохранен ее безводный характер. Соответственно, безводные композиции могут быть упакованы с использованием таких материалов, предотвращающих воздействие воды, которые могут быть включены в подходящие наборы композиций. В некоторых или возможных вариантах осуществления подходящая упаковка включает, но не ограничивается этим, герметично закупоривающую фольгу, пластмассовые материалы, однодозовые упаковки (*например*, флаконы), блистерные упаковки и контурные безъячейковые упаковки.

Кроме того, предоставляются фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие одно или более соединений, уменьшающих скорость, с которой активный ингредиент будет разлагаться. Такие соединения, которые упоминаются в описании как “стабилизирующие”, включают, но не ограничиваются этим, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, буферные растворы или солевые буферы.

Фармацевтические композиции и единичные дозированные лекарственные формы могут иметь форму растворов, суспензий, эмульсий, таблеток, пилюль, капсул, порошков, композиций с замедленным высвобождением и тому подобного. Пероральные композиции могут включать стандартные носители, такие как маннитол, фармацевтической степени чистоты, лактоза, крахмал, стеарат магния, натрия сахарин, целлюлоза, карбонат магния и т.д. Такие композиции и лекарственные формы содержат профилактически или терапевтически эффективное количество профилактического или терапевтического средства, в некоторых или возможных вариантах осуществления в очищенной форме вместе с подходящим количеством носителя для того, чтобы обеспечить форму для надлежащего введения субъекту. Композиция должна соответствовать способу введения. В некотором варианте осуществления фармацевтические композиции или единичные дозированные лекарственные формы являются стерильными и имеют подходящую форму для введения субъекту, в некоторых или возможных вариантах осуществления субъекту-животному, такому как млекопитающее, в некоторых или возможных вариантах осуществления человеку.

Фармацевтическая композиция создается так, чтобы она соответствовала предназначенному для нее способу введения. В некоторых или возможных вариантах осуществления способы введения включают, но не ограничиваются этим, парентеральный, *например*, подоболочечный, эпидуральный, локальный или региональный для блокировки периферических нервов, внутривенный, внутрикожный, подкожный, внутримышечный, подкожный, пероральный, буккальный, подъязычный, ингаляционный, интраназальный, чрескожный, местный (включая введение в глаз, и в

некоторых вариантах осуществления в роговицу), чрезслизистый, внутрипухолевый, внутрисиновиальный и ректальный способы введения. В отдельном варианте осуществления композиция создается в соответствии со стандартными процедурами, то есть фармацевтическая композиция адаптируется для внутривенного, подкожного, внутримышечного, перорального, интраназального или местного (включая введение в глаз, в некоторых вариантах осуществления в роговицу) введения человеку. В отдельном варианте осуществления фармацевтическая композиция создается в соответствии с обычными процедурами для подкожного введения человеку. Как правило, композиции для внутривенного введения являются растворами в стерильном изотоническом водном буфере. Если необходимо, композиция также может включать солюбилизующее вещество и местноанестезирующее средство, такое как лидокаин, для облегчения боли в месте инъекции.

В некоторых или возможных вариантах осуществления лекарственные формы включают, но не ограничиваются этим, таблетки, капсуловидные таблетки, капсулы, такие как мягкие эластичные желатиновые капсулы, облатки, пастилки, леденцы, дисперсии, суппозитории, мази, катаплазмы (припарки), пасты, порошки, повязки, кремы, пластыри, растворы, патчи, аэрозоли (*например*, назальные спреи или ингаляционные аэрозоли), гели; жидкие лекарственные формы, подходящие для перорального или мукозального введения субъекту, включая суспензии (*например*, водные или безводные жидкие суспензии, эмульсии масло-в-воде или эмульсии вода-в-масле), растворы и эликсиры; жидкие лекарственные формы, подходящие для парентерального введения субъекту и стерильные твердые вещества (*например*, кристаллические или аморфные твердые композиции), которые могут быть восстановлены для получения жидких лекарственных форм, пригодных для парентерального введения субъекту.

Состав, размер и тип лекарственных форм, предоставленных в описании, в большинстве случаев будет варьировать в зависимости от их использования. В некоторых или возможных вариантах осуществления лекарственная форма, использованная в начальной стадии лечения боли может содержать бóльшие количества одного или более активных ингредиентов, чем содержится в лекарственной форме, используемой при поддерживающем лечении той же самой инфекции. Подобным образом, парентеральная лекарственная форма может содержать меньшие количества одного или более активных ингредиентов, чем содержится в пероральной лекарственной форме, используемой для лечения той же самой болезни или нарушения. Эти и другие приемы, в которых конкретные лекарственные формы, рассматриваемые в этом документе, будут варьировать относительно друг друга, будут понятны для специалистов в данной области техники.

Смотри, *например*, Remington: The Science и Practice of Pharmacy; Pharmaceutical Press; 22 edition (September 15, 2012).

В основном, ингредиенты композиции предоставляются или по отдельности или смешанными вместе в стандартной лекарственной форме, в некоторых или возможных вариантах осуществления в виде сухого лиофилизированного порошка или концентрата, не содержащего воду, в герметично упакованном контейнере, таком как ампула или пакетик, с указанием количества активного вещества. В том случае, когда композиция вводится путем инфузии, она может быть заполнена в инфузионный флакон, содержащий стерильную, фармацевтической степени чистоты воду или физраствор. В том случае, когда композиция вводится с помощью инъекции, может предоставляться ампула со стерильной водой для инъекции или физраствором, с тем, чтобы можно было смешать ингредиенты до введения.

Типичные лекарственные формы содержат соединение, предоставленное в описании, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат в пределах диапазона примерно от 0,1 мг до 1000 мг в день, однократно один раз в день утром или в виде дробных доз в течение дня, принимаемых вместе с едой. Отдельные лекарственные формы могут содержать около 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 1,0; 2,0; 2,5; 5,0; 10,0; 15,0; 20,0; 25,0; 50,0; 100; 200; 250; 500 или 1000 мг активного соединения.

Пероральные лекарственные формы

Фармацевтические композиции, подходящие для перорального применения, могут быть представлены в виде дискретных лекарственных форм, таких как, но не ограничиваясь этим, таблетки (*например*, жевательные таблетки), капсуловидные таблетки, капсулы и жидкости (*например*, ароматизированные сиропы). Подобные лекарственные формы содержат заранее определенные количества активных ингредиентов и могут изготавливаться с помощью методов фармацевтики, хорошо известных специалистам в данной области техники. Смотри, в общем, Remington: The Science и Practice of Pharmacy; Pharmaceutical Press; 22 edition (September 15, 2012).

В некоторых или возможных вариантах осуществления пероральные лекарственные формы являются твердыми и приготавливаются в безводных условиях с использованием безводных ингредиентов, как подробно описано в этом документе. Однако, диапазон композиций, предоставленных в этом документе, не ограничивается безводными, твердыми пероральными лекарственными формами. Собственно, дополнительные формы описаны в этом документе.

Типичные пероральные лекарственные формы приготавливают путем объединения активного ингредиента(ов) в однородной смеси, по меньшей мере, с одним эксципиентом

в соответствии с общепринятыми технологиями приготовления фармацевтических смесей. Эксципиенты могут принимать самые разнообразные формы в зависимости от формы препарата, желательного для введения. В некоторых или возможных вариантах осуществления эксципиенты, подходящие для использования в пероральных жидких или аэрозольных лекарственных формах, включают, но не ограничиваются этим, воду, гликоли, масла, спирты, ароматизирующие вещества, консервирующие вещества и красящие вещества. В некоторых или возможных вариантах осуществления эксципиенты, подходящие для использования в твердых пероральных лекарственных формах (*например*, порошках, таблетках, капсулах и капсуловидных таблетках), включают, но не ограничиваются этим, крахмалы, сахара, микрокристаллическую целлюлозу, разбавители, гранулирующие вещества, смазывающие вещества, связывающие вещества и дезинтегрирующие вещества.

Благодаря легкому способу применения, таблетки и капсулы представляют собой наиболее удобные пероральные единичные дозированные формы, в этом случае используются твердые эксципиенты. При необходимости, таблетки могут быть покрыты с помощью водных и безводных технологий. Подобные лекарственные формы могут быть приготовлены с помощью любого из фармацевтических методов. В общем, фармацевтические композиции и лекарственные формы приготавливаются путем однородного и равномерного смешивания активных ингредиентов с жидкими носителями, тонкодисперсными твердыми носителями или и тем и другим, а затем, при необходимости, придания продукту желаемой формы.

В некоторых или возможных вариантах осуществления таблетка может быть приготовлена путем прессования или формовки. Прессованные таблетки можно получить путем прессования в подходящей таблетировочной машине активных ингредиентов в сыпучем состоянии, таком как порошок или гранулы, необязательно в смеси с эксципиентом. Формованные таблетки можно изготовить с помощью подходящей формовочной машины путем формования смеси порошкообразного соединения с увлажняющим инертным жидким разбавителем.

В некоторых или возможных вариантах осуществления эксципиенты, которые могут использоваться в пероральных лекарственных формах, включают, но не ограничиваются этим, связывающие вещества, наполнители, дезинтегрирующие вещества и смазывающие вещества. Связывающие вещества, подходящие для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, включают, но не ограничиваются этим, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы, желатин, природные и искусственные камеди, такие как гуммиарабик, альгинат натрия,

альгиновая кислота, другие альгинаты, порошкообразная трагакантовая камедь, гуаровая камедь, целлюлоза и ее производные (*например*, этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, кальций карбоксиметилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза), поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, предварительно желатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлоза, (*например*, № 2208, 2906, 2910), микрокристаллическая целлюлоза и их смеси.

В некоторых или возможных вариантах осуществления наполнители, подходящие для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, раскрытых в описании, включают, но не ограничиваются этим, тальк, карбонат кальция (*например*, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраны, каолин, маннитол, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и их смеси. Связывающее вещество или наполнитель в фармацевтических композициях присутствует, как правило, в количестве примерно от 50 до 99 весовых процентов фармацевтической композиции или лекарственной формы.

В некоторых или возможных вариантах осуществления подходящие формы микрокристаллической целлюлозы включают, но не ограничиваются этим, вещества, представленные для продажи как AVICEL PH 101, AVICEL PH 103, AVICEL RC 581, AVICEL PH 105 (доступные от компаний FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) и их смеси. Специфическое связывающее вещество является смесью микрокристаллической целлюлозы и натрий карбоксиметилцеллюлозы, продаваемое как AVICEL RC 581. Подходящие безводные эксципиенты или эксципиенты с низким содержанием влаги или дополнительные компоненты включают AVICEL PH 103™ и Starch 1500 LM.

Дезинтегрирующие вещества (разрыхлители) используются в композициях для получения таблеток, разлагающихся при воздействии водной среды. Таблетки, содержащие слишком много разрыхлителя могут разлогаться при хранении, при этом таблетки, содержащие слишком мало разрыхлителя, могут не разлогаться с нужной скоростью или при желательных условиях. Таким образом, достаточное количество разрыхлителя, которое не является ни слишком большим, ни слишком маленьким, для того, чтобы пагубно отразиться на высвобождении активных ингредиентов, должно использоваться для формирования твердых пероральных лекарственных форм. Количество используемого разрыхлителя варьирует в зависимости от типа композиции и очевидно для среднего специалиста в данной области техники. Типичные фармацевтические композиции содержат примерно от 0,5 до 15 весовых процентов разрыхлителя, конкретнее, примерно от 1 до 5 весовых процентов разрыхлителя.

Разрыхлители, которые могут использоваться в фармацевтических композициях и лекарственных формах включают, но не ограничиваются этим, агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, кроссповидон, полакрилин калия, натрия крахмалгликолят, картофельный или тапиоковый крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины и другие альгины, другие целлюлозы, камеди и их смеси.

Смазывающие вещества, которые могут использоваться в фармацевтических композициях и лекарственных формах, включают, но не ограничиваются этим, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннитол, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, натрий лаурил сульфат, тальк, гидрогенизированные растительные масла (*например*, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллаурат, агар и их смеси. Дополнительные смазывающие вещества включают в некоторых или возможных вариантах осуществления силоидный силикагель (AEROSIL 200, производимый W.R. Grace Co. Baltimore, MD), коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния (поставляемый на рынок Degussa Co. of Plano, TX), CAB O SIL (пирогенный диоксид кремния, продаваемый Cabot Co. of Boston, MA) и их смеси. В случае использования, смазывающие вещества, как правило, добавляются в количестве менее примерно 1 весового процента от фармацевтической композиции или лекарственных форм, в которые они включены.

Лекарственные формы с отсроченным высвобождением

Активные ингредиенты, такие как предоставленные в описании соединения, могут вводиться с использованием контролируемого высвобождения или с помощью средств доставки, хорошо известных среднему специалисту в данной области техники. В некоторых или возможных вариантах осуществления, но не ограничиваясь этим, они описаны в патентах США №: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358; и 6,699,500; каждый из которых полностью включается в описание путем отсылки. Такие лекарственные формы могут использоваться для обеспечения медленного или контролируемого высвобождения одного или более активных ингредиентов с использованием в некоторых или возможных вариантах осуществления гидропропилметил целлюлозы, других полимерных матриц, гелей, проницаемых

мембран, осмотических систем, многослойных покрытий, микрочастиц, липосом, микросфер или их комбинаций для обеспечения желательного профиля высвобождения в различных пропорциях. Подходящие композиции с контролируемым высвобождением известны среднему специалисту в данной области техники, включая описанные в этом документе, и могут быть легко выбраны для применения вместе с активными ингредиентами, описанными в этом документе. Таким образом, в данное описание включаются единичные лекарственные формы, подходящие для перорального введения, такие как, но без ограничения, таблетки, капсулы, желатиновые капсулы и капсулообразные таблетки, подходящие для контролируемого высвобождения.

Все фармацевтические продукты с контролируемым высвобождением имеют общую цель, заключающуюся в улучшении лекарственной терапии, которая превосходит терапию, достигаемую с помощью продуктов с неконтролируемым высвобождением. В идеальном случае, использование в медикаментозном лечении оптимально разработанных препаратов с контролируемым высвобождением характеризуется минимумом действующего вещества, которое используется для излечения или контроля над состоянием за минимальное количество времени. Преимущества контролируемого высвобождения включают длительную активность лекарственного средства, уменьшенную частоту дозирования и повышенное соблюдение режима лечения пациентами. В дополнение к этому, композиции с контролируемым высвобождением могут использоваться для оказания влияния на время начала действия или другие характеристики, такие как уровни лекарственного средства в крови, и таким образом, могут влиять на появление побочных (*например*, неблагоприятных) действий.

Большинство композиций с контролируемым высвобождением предназначены для того, чтобы первоначально высвободить количество лекарственного средства (активного ингредиента), которое даст желаемый терапевтический эффект, и постепенно и непрерывно высвобождать другие количества лекарственного средства для поддержания этого уровня терапевтического или профилактического эффекта в течение длительного периода времени. Для того, чтобы поддерживать этот постоянный уровень лекарственного средства в организме, лекарственное средство должно высвобождаться из лекарственной формы в количестве, которое будет замещать количество метаболизированного и выведенного из организма лекарственного средства. Контролируемое высвобождение активного ингредиента может стимулироваться различными условиями, включая, но не ограничиваясь этим, значение pH, температуру, ферменты, воду или другие физиологические условия или вещества.

В некоторых или возможных вариантах осуществления лекарственное средство

может вводиться с помощью внутривенной инфузии, имплантированного осмотического насоса, трансдермального пластыря, липосом или других способов введения. В некоторых или возможных вариантах осуществления может использоваться насос (смотри, Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald *et al.*, *Surgery* 88:507 (1980); Saudek *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). В другом варианте осуществления могут использоваться полимерные материалы. В еще одном варианте осуществления система контролируемого высвобождения может быть размещена у субъекта в нужном месте, определенном практикующим врачом, *т.е.*, таким образом будет нужна только часть системной дозы (смотри, *например*, Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Другие системы с контролируемым высвобождением обсуждаются в обзоре Langer (*Science* 249:1527-1533 (1990)). Активный ингредиент может быть диспергирован в твердом внутреннем матриксе, *например*, полиметилметакрилате, полибутилметакрилате, пластифицированном или непластифицированном поливинилхлориде, пластифицированном нейлоне, пластифицированном полиэтилентерефталате, натуральном каучуке, полиизопрене, полиизобутилене, полибутадиене, полиэтилене, сополимерах этилен-винилацетат, силиконовых каучуках, полидиметилсилоксанах, силикон-карбонатных сополимерах, гидрофильных полимерах, таких как, гидрогели сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот, коллагене, перекрестно-сшитом поливиниловом спирте и перекрестно-сшитом частично гидролизованном поливинилацетате, который окружен внешней полимерной мембраной, *например*, полиэтилен, полипропилен, этилен/пропиленовые сополимеры, этилен/этил акрилат сополимеры, сополимеры этилен/винилацетат, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, неопреновый каучук, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид, сополимеры винилхлорида с винилацетатом, винилиденхлорид, этилен и пропилен, иономер полиэтилентерефталат, бутилкаучук, эпихлоргидриновые каучуки, сополимер этилен/виниловый спирт, терполимер этилен/винилацетат/виниловый спирт и этилен/винилоксиэтанол сополимер, который является нерастворимым в биологических жидкостях организма. Затем активный ингредиент диффундирует через внешнюю полимерную мембрану на стадии контролируемого высвобождения. Процентное содержание активного ингредиента в такой парентеральной композиции в высокой степени зависит от его особенностей, а также потребностей субъекта.

Парентеральные лекарственные формы

В некоторых или возможных вариантах осуществления предоставляются парентеральные лекарственные формы. Парентеральные лекарственные формы могут вводиться субъектам разными способами, включая, но не ограничиваясь этим,

подкожный, внутривенный (включая болюсную инъекцию), внутримышечный и внутриартериальный. Поскольку введение таких форм, как правило, «идет в обход» естественных способов защиты субъекта от загрязняющих веществ, парентеральные лекарственные формы обычно являются стерильными или дающими возможность стерилизации до введения субъекту. В некоторых или возможных вариантах осуществления парентеральные лекарственные формы включают, но не ограничиваются этим, растворы, готовые к введению, сухие продукты, подготовленные к растворению или суспендированию в фармацевтически приемлемом носителе для инъекции, суспензии, готовые для инъекции, и эмульсии.

Подходящие носители, которые могут использоваться для предоставления парентеральных лекарственных форм, хорошо известны специалистам в данной области техники. В некоторых или возможных вариантах осуществления подходящие носители включают, но не ограничиваются этим: воду для инъекций USP; водные растворители, такие как, но без ограничения, физиологический раствор для инъекций, раствор Рингера для инъекций, декстрозу для инъекций, декстрозу и физиологический раствор для инъекций и лактатный раствор Рингера для инъекций; такие водорастворимые носители, но без ограничения, как этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; и безводные носители, такие как, но без ограничения, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмирикат и бензилбензоат.

Соединения, которые повышают растворимость одного или более активных ингредиентов, раскрытых в описании, также могут включаться в парентеральные лекарственные формы.

Трансдермальные, местные и мукозальные лекарственные формы

Также предоставляются трансдермальные, местные и мукозальные лекарственные формы. Трансдермальные, местные и мукозальные лекарственные формы включают, но не ограничиваются этим, офтальмологические растворы, спреи, аэрозоли, кремы, лосьоны, мази, гели, растворы, эмульсии, суспензии или другие формы, известные специалисту в данной области техники. Смотри, *например*, Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Pharmaceutical Press; 22 edition (September 15, 2012); и Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Лекарственные формы, подходящие для лечения слизистых тканей в ротовой полости могут изготавливаться в виде жидкости для полоскания рта или как пероральные гели. Также, трансдермальные лекарственные формы включают пластыри “резервуарного типа” или “матричного типа”, которые можно наложить на кожу и носить в течение некоторого периода времени, чтобы обеспечить возможность проникания желательного количества

активных ингредиентов.

Подходящие эксципиенты (*например*, носители и разбавители) и другие материалы, которые могут использоваться для обеспечения трансдермальных, местных и мукозальных лекарственных форм, рассматриваемые в этом документе, хорошо известны специалистам в области фармацевтики, и зависят от конкретной ткани, к которой будет применяться данная фармацевтическая композиция или лекарственная форма. С учетом того факта, что они являются нетоксичными и фармацевтически приемлемыми, типичные эксципиенты включают, но не ограничиваются этим, воду, ацетон, этанол, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутан 1,3 диол, изопропил мирилат, изопропил пальмитат, минеральное масло и их смеси и используются для образования лосьонов, настоек, кремов, эмульсий, гелей или мазей. Также при желании в фармацевтические композиции и лекарственные формы могут быть добавлены увлажняющие или смачивающие средства. Примеры таких дополнительных ингредиентов хорошо известны в данной области техники. Смотри, *например*, Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Pharmaceutical Press; 22 edition (September 15, 2012).

В зависимости от конкретной ткани, которая подвергается лечению, дополнительные компоненты могут использоваться до, в сочетании с или вслед за лечением активными ингредиентами. В некоторых или возможных вариантах осуществления могут использоваться способствующие проникновению вещества для оказания содействия доставке активных ингредиентов в ткань. Подходящие способствующие проникновению вещества включают, но не ограничиваются этим: ацетон, различные спирты, такие как этанол, олеил и тетрагидрофурил; алкилсульфоксиды, такие как диметилсульфоксид; диметилацетамид; диметилформамид; полиэтиленгликоль; пирролидоны, такие как поливинилпирролидон; марки коллидона (Повидон, Поливидон); мочевины и различные водорастворимые или нерастворимые сложные эфиры сахаров, такие как Твин 80 (полисорбат 80) и Спэн 60 (сорбитмоностеарат).

Значение pH фармацевтической композиции или лекарственной формы или ткани, к которой фармацевтическая композиция или лекарственная форма применяется, также может быть отрегулировано для улучшения доставки одного или более активных ингредиентов. Подобным образом, полярность несущего растворителя, его ионная сила или тоничность могут быть отрегулированы для улучшения доставки. Такие соединения как стеараты также могут добавляться в фармацевтические композиции или лекарственные формы для изменения гидрофильности или липофильности одного или более активных ингредиентов с целью улучшения доставки. В этом отношении, стеараты

могут выполнять роль липидных носителей для композиций, как эмульгирующие вещества или поверхностно-активные вещества, и как вещества, увеличивающие доставку, и вещества, увеличивающие проникновение. Различные соли, гидраты или сольваты активных ингредиентов могут использоваться для того, чтобы дополнительно отрегулировать свойства итоговой композиции.

Дозировки и стандартные лекарственные формы

При лечении человека режим дозирования определяется врачом. Врач принимает решение по поводу режима дозирования, наиболее подходящего для профилактической или лечебной терапии и соответствующего возрасту, весу, стадии инфекции и другим факторам, характерным для субъекта, которого необходимо лечить. В некоторых или возможных вариантах осуществления дозировки составляют примерно от 1 до 1000 мг в день для взрослого, или примерно от 5 до 250 мг в день, или примерно от 10 to 50 мг в день для взрослого. В некоторых или возможных вариантах осуществления дозировки составляют примерно от 5 до 400 мг в день или 25 до 200 мг в день на взрослого. В некоторых или возможных вариантах осуществления также рассматривается уровень дозировок примерно от 50 до 500 мг в день. В некоторых или возможных вариантах осуществления дозы для подкожного введения составляют примерно от 1 до 50 мг в день, или примерно от 1 до 25 мг в день, или примерно от 1 до 10 мг в день, или примерно от 1 до 20 мг в день, или примерно от 5 до 25 мг в день, или примерно от 5 мг до 20 мг в день, или примерно от 10 до 20 мг в день. В некоторых или возможных вариантах осуществления дозы для перорального введения составляют примерно от 5 до 250 мг в день, примерно от 5 до 200 мг в день, или примерно от 50 мг до 100 мг в день, или примерно от 75 мг до 1125 мг в день, или примерно от 10 мг до 200 мг в день. В некоторых вариантах осуществления количества мг/день предназначаются для взрослого. В дополнительных аспектах предоставляются способы лечения состояния, связанного с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов и/или с болью у субъекта путем введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически или профилактически эффективного количества предоставленного в описании соединения или его фармацевтически приемлемой соли. Количество соединения или композиции, которое будет терапевтически или профилактически эффективным при лечении нарушения или одного или более его симптомов, будет варьировать в зависимости от природы и тяжести болезни или состояния, и способа, с помощью которого вводится активный ингредиент. Частота и дозировка также будут изменяться в зависимости от факторов, специфических для каждого субъекта, и в зависимости от вводимой специфической терапии (*например*, терапевтических или профилактических средств), тяжести нарушения, болезни или

состояния, способа введения, а также возраста, веса тела, ответа и прежней истории болезни субъекта. Эффективные дозировки могут быть вычислены, исходя из кривых доза-эффект, полученных из тест-систем *in vitro* или животных модельных систем.

В некоторых или возможных вариантах осуществления типичные дозировки композиции включают количества в миллиграммах или микрограммах активного соединения на килограмм веса субъекта или образца (*например*, примерно от 10 микрограмм на килограмм до 50 миллиграмм на килограмм, примерно от 100 микрограмм на килограмм до 25 миллиграмм на килограмм, или примерно от 100 микрограмм на килограмм до 10 миллиграмм на килограмм). Для предоставленных в описании композиций в некоторых или возможных вариантах осуществления вводимая субъекту дозировка составляет от 0,01 мг/кг до 3 мг/кг веса тела субъекта или от 0,10 мг/кг до 3 мг/кг веса тела субъекта, с учетом веса активного соединения. В некоторых или возможных вариантах осуществления вводимая субъекту дозировка составляет примерно в пределах от 0,20 мг/кг до 2,00 мг/кг или между 0,30 мг/кг и 1,50 мг/кг веса тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления дозировка вводится субъекту подкожно и составляет примерно от 0,01 мг/кг до 1 мг/кг (включительно), или в пределах примерно от 0,03 мг/кг до 0,5 мг/кг (включительно) веса тела субъекта, с учетом веса активного соединения. В некоторых вариантах осуществления дозировка вводится субъекту перорально и составляет примерно от 0,10 мг/кг до 5 мг/кг (включительно) веса тела субъекта, или примерно от 0,10 мг/кг до 2 мг/кг (включительно) веса тела субъекта, с учетом веса активного соединения.

В некоторых или возможных вариантах осуществления рекомендованный ежедневный диапазон доз предоставленной в описании композиции, предназначенной для описанных в этом документе состояний, находится в пределах примерно от 0,1 мг до 1000 мг в день, которые назначаются в виде однократной ежедневной дозы или как дробные дозы на всем протяжении дня. В некоторых или возможных вариантах осуществления ежедневная доза вводится два раза в день в виде равноразделенной общей дозы. В некоторых или возможных вариантах осуществления ежедневная доза вводится три раза в сутки в виде равноразделенных частей общей дозы. В некоторых или возможных вариантах осуществления ежедневная дозировка вводится четыре раза в день в виде равноразделенных частей общей дозы. В некоторых или возможных вариантах осуществления ежедневная дозировка составляет примерно от 0,01 мг до 400 мг в день, примерно от 0,1 мг до 250 мг в день, примерно от 10 мг до 200 мг в день, в других вариантах осуществления примерно от 10 мг до 150 мг в день, в следующих вариантах осуществления примерно от 25 до 100 мг в день. В некоторых случаях может возникнуть

необходимость использовать дозировки активного ингредиента за пределами диапазона, раскрытого в описании, что понятно среднему специалисту в данной области техники. Кроме того, следует отметить, что клиницисту или лечащему врачу известно, как и когда прервать, отрегулировать или прекратить терапию в соответствии с ответом субъекта.

В отношении разных болезней и состояний могут применяться разные терапевтически эффективные количества, что понятно среднему специалисту в данной области техники. Аналогично этому, количества, достаточные для предотвращения, регулирования, лечения или улучшения таких нарушений, но недостаточные, чтобы вызвать, или достаточные чтобы уменьшить, побочные действия, связанные с композицией, предоставленной в описании, также охватываются описанными в этом документе размерами дозировок и режимами приема доз. Более того, когда субъекту вводится несколько дозировок композиции, предоставленной в описании, все дозировки могут быть неодинаковыми. В некоторых или возможных вариантах осуществления вводимая субъекту дозировка может быть увеличена для улучшения профилактического или терапевтического эффекта композиции, или она может быть уменьшена, для того, чтобы уменьшить один или более побочных эффектов, которые испытывает отдельный субъект.

В некоторых или возможных вариантах осуществления дозировка композиции, предоставленной в описании, основанная на расчете веса активного соединения, которая вводится для предотвращения, лечения, регулирования или улучшения нарушения или одного или более его симптомов у субъекта, составляет 0,1 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 10 мг/кг или 15 мг/кг или более веса тела субъекта. В другом варианте осуществления дозировка композиции или композиция, предоставленная в описании, которая вводится для предотвращения, лечения, регулирования или улучшения нарушения, или одного или более его симптомов у субъекта, представляет собой однократную дозу от 0,1 мг до 200 мг; от 0,1 мг до 100 мг; от 0,1 мг до 50 мг; от 0,1 мг до 25 мг; от 0,1 мг до 20 мг; от 0,1 мг до 15 мг; от 0,1 мг до 10 мг; от 0,1 мг до 7,5 мг; от 0,1 мг до 5 мг; от 0,1 до 2,5 мг; от 0,25 мг до 20 мг; от 0,25 до 15 мг; от 0,25 до 12 мг; от 0,25 до 10 мг; от 0,25 мг до 7,5 мг; от 0,25 мг до 5 мг; от 0,5 мг до 2,5 мг; от 1 мг до 20 мг; от 1 мг до 15 мг; от 1 мг до 12 мг; от 1 мг до 10 мг; от 1 мг до 7,5 мг; от 1 мг до 5 мг; или от 1 мг до 2,5 мг.

В некоторых или возможных вариантах осуществления лечение или предотвращение может начинаться с одной или более нагрузочных доз соединения или композиции, предоставленной в описании, с последующей одной или более поддерживающими дозами. В таких вариантах осуществления нагрузочная доза может

составлять, например, примерно от 6 до 40 мг в день или примерно от 10 до 20 мг в день в течение от одной до пяти недель. За нагрузочной дозой могут следовать одна или более поддерживающих доз. В некоторых или возможных вариантах осуществления каждая поддерживающая доза составляет независимо примерно от 1 мг до 20 мг в день, в пределах примерно от 2,5 мг и до 15 мг в день или в пределах примерно от 2,5 до 8 мг в день. Поддерживающие дозы могут вводиться ежедневно и могут вводиться как единые дозы или дробные дозы.

В некоторых или возможных вариантах осуществления доза соединения или композиции, предоставленной в описании, может вводиться для достижения стационарной концентрации активного ингредиента в крови или сыворотке субъекта. Стационарную концентрацию можно измерить с помощью методов, доступных специалистам в данной области техники, или она может быть определена на основе физических характеристик субъекта, таких как рост, вес и возраст. В некоторых или возможных вариантах осуществления достаточное количество соединения или композиции, предоставленной в описании, вводится для достижения стационарной концентрации в крови или сыворотке субъекта примерно от 100 до 1000 нг/мл, примерно от 150 до 800 нг/мл, или примерно от 300 до 600 нг/мл. В некоторых или возможных вариантах осуществления нагрузочные дозы могут вводиться для достижения стационарных концентраций в крови или сыворотке примерно от 300 до 2000 нг/мл или примерно от 400 до 800 нг/мл в течение от одного до пяти дней. В некоторых или возможных вариантах осуществления поддерживающие дозы могут вводиться для достижения стационарной концентрации в крови или сыворотке субъекта примерно от 100 до 1000 нг/мл, примерно от 150 до 800 нг/мл или примерно от 300 до 600 нг/мл. В некоторых или возможных вариантах осуществления введение той же самой композиции может повторяться, при этом введения могут разделяться, по меньшей мере, 1 днем, 2 днями, 3 днями, 5 днями, 10 днями, 15 днями, 30 днями, 45 днями, 2 месяцами, 75 днями, 3 месяцами или 6 месяцами. В других вариантах осуществления введение того же самого профилактического или терапевтического средства может повторяться, при этом введение может разделяться, по меньшей мере, 1 днем, 2 днями, 3 днями, 5 днями, 10 днями, 15 днями, 30 днями, 45 днями, 2 месяцами, 75 днями, 3 месяцами или 6 месяцами.

В некоторых или возможных вариантах осуществления в описании предоставляются однократные дозировки, содержащие соединение или его фармацевтически приемлемую соль в форме, подходящей для введения. Такие формы подробно описаны в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления однократная дозировка содержит от 1 до 1000 мг, от 1 до 100 мг или от 10

до 50 мг активного ингредиента. В конкретных вариантах осуществления однократные дозировки содержат около 1, 5, 10, 25, 50, 100, 125, 250, 500 или 1000 мг активного ингредиента. Такие однократные дозировки могут быть приготовлены в соответствии с методами, известными специалистам в данной области техники.

В некоторых или возможных вариантах осуществления в описании предоставляются дозировки вторых средств, которые используются в комбинированной терапии. В некоторых или возможных вариантах осуществления используются дозировки более низкие, чем те, которые использовались или сейчас используются для лечения боли, в комбинированной терапии, предоставленной в описании. Рекомендованные дозировки вторых средств можно получить за счет сведений, имеющихся у специалистов в данной области техники. Для тех вторых средств, которые одобрены для клинического использования, рекомендованные дозировки описаны, например, в Hardman *et al.*, eds., 1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics 9th Ed, McGraw-Hill, New York; Physician's Desk Reference (PDR) 57th Ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ; которые полностью включаются в описание путем отсылки.

В различных вариантах осуществления виды терапии (*например*, соединение, предоставленное в описании, и второе средство) вводятся с интервалом менее 5 минут, менее 30 минут, 1 час, около 1 часа, или от 1 до 2 часов, от 2 до 3 часов, от 3 до 4 часов, от 4 до 5 часов, примерно от 5 до 6 часов, примерно от 6 до 7 часов, примерно от 7 до 8 часов, примерно от 8 до 9 часов, примерно от 9 до 10 часов, примерно от 10 до 11 часов, примерно от 11 до 12 часов, примерно от 12 до 18 часов, от 18 до 24 часов, от 24 до 36 часов, от 36 до 48 часов, от 48 до 52 часов, от 52 до 60 часов, от 60 до 72 часов, от 72 до 84 часов, от 84 до 96 часов или от 96 до 120 часов. В различных вариантах осуществления разные виды терапии вводятся с интервалом не более 24 часов или не более 48 часов. В некоторых или возможных вариантах осуществления два или более вида терапии вводятся в рамках того же самого визита пациента. В других вариантах осуществления соединение, предоставленное в описании, и второе средство вводятся одновременно.

В других вариантах осуществления соединение, предоставленное в этом документе, и второе средство вводятся с интервалом примерно от 2 до 4 дней, с интервалом примерно от 4 до 6 дней, с интервалом примерно 1 неделя, примерно от 1 до 2 недель или с интервалом более 2 недель.

В некоторых или возможных вариантах осуществления введение того же самого средства может повторяться, и введения могут разделяться, по меньшей мере, 1 днем, 2 днями, 3 днями, 5 днями, 10 днями, 15 днями, 30 днями, 45 днями, 2 месяцами, 75 днями, 3 месяцами или 6 месяцами. В других вариантах осуществления введение того же самого

средства может быть повторено и введение может быть отделено, по меньшей мере, 1 днем, 2 днями, 3 днями, 5 днями, 10 днями, 15 днями, 30 днями, 45 днями, 2 месяцами, 75 днями, 3 месяцами или 6 месяцами.

В некоторых или возможных вариантах осуществления соединение, предоставленное в этом документе, и второе средство вводятся пациенту, в некоторых или возможных вариантах осуществления млекопитающему, такому как человек, в последовательности и в пределах такого интервала времени, что соединение, предоставленное в описании, может действовать вместе с другим средством, чтобы обеспечить бóльшую пользу, чем в том случае, когда они вводятся иначе. В некоторых или возможных вариантах осуществления второе активное средство может вводиться в то же самое время или последовательно в любом порядке в разные моменты времени; однако, если они не вводятся в одно и то же время, они должны вводиться достаточно близко по времени с тем, чтобы обеспечить желательный терапевтический или профилактический эффект. В некоторых или возможных вариантах осуществления соединение, предоставленное в описании, и второе активное средство проявляют свои эффекты, когда время их введения перекрывается. Каждое второе активное средство может вводиться по отдельности в любой подходящей форме и любым подходящим путем. В других вариантах осуществления соединение, предоставленное в описании, вводится до, одновременно или после введения второго активного средства.

В некоторых или возможных вариантах осуществления соединение, предоставленное в описании, и второе средство вводятся пациенту циклически. Циклическая терапия включает введение первого средства (*например*, первого профилактического или терапевтического средства) в течение некоторого периода времени, а затем введение второго средства и/или третьего средства (*например*, второго и/или третьего профилактического или терапевтического средства) в течение некоторого периода времени и повторение этого последовательного введения. Циклическая терапия может уменьшить развитие резистентности к одному или более видам терапии, поможет избежать или уменьшить побочные эффекты одного из видов терапии и/или улучшить эффективность лечения.

В некоторых или возможных вариантах осуществления соединение, предоставленное в описании, и второе активное средство вводятся в цикле лечения менее 3 недель, примерно один раз в две недели, примерно один раз каждые 10 дней или примерно один раз в неделю. Один цикл может включать введение соединения, предоставленного в описании, и второго средства с помощью инфузии в течение примерно 90 минут, примерно около 1 часа, около 45 минут. Каждый цикл может

содержать, по меньшей мере, 1 неделю отдыха, по меньшей мере, 2 недели отдыха, по меньшей мере, 3 недели отдыха. Количество введенных циклов составляет примерно от 1 до 12 циклов, более обычно примерно от 2 до 10 циклов и в основном примерно от 2 до 8 циклов.

В других вариантах осуществления курсы лечения вводятся пациенту одновременно, *т.е.*, отдельные дозы второго средства вводятся отдельно и все же в пределах такого временного интервала, что соединение, предоставленное в описании, может работать вместе со вторым активным средством. В некоторых или возможных вариантах осуществления один компонент может вводиться один раз в неделю в комбинации с другими компонентами, которые могут вводиться один раз каждые две недели или один раз каждые три недели. Другими словами, режимы дозирования проводятся параллельно, даже если терапевтические средства не вводятся одновременно или в течение того же самого дня.

Второе средство может действовать аддитивно или синергически с соединением, предоставленным в описании. В некоторых или возможных вариантах осуществления соединение, предоставленное в этом документе, вводится одновременно с одним или более вторыми средствами в одной и той же фармацевтической композиции. В другом варианте осуществления предоставленное в описании соединение вводится одновременно с одним или более вторыми средствами в отдельных фармацевтических композициях. В следующем варианте осуществления предоставленное в описании соединение вводится до или после введения второго средства. Также рассматривается введение соединения, предоставленного в описании, и второго средства одним и тем же или разными способами введения, *например*, перорально и парентерально. В некоторых или возможных вариантах осуществления в том случае, когда соединение, предоставленное в описании, вводится одновременно со вторым средством, которое возможно вызывает вредные побочные действия, включая, но не ограничиваясь этим, токсичность, второе активное средство может эффективно вводиться в дозе, которая опускается ниже порога, вызывающего побочное действие.

Наборы

Также предоставляются наборы для использования в методах лечения боли и/или состояния, связанного с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов, или нарушения, связанного с болью. Наборы могут включать соединение или композицию, предоставленные в описании, второе средство или композицию и инструкции, предоставляющие информацию для медицинского работника относительно использования для лечения боли или нарушения, связанного с болью. Инструкции могут предоставляться

в напечатанном виде или в форме электронного носителя, такого как гибкий диск, CD или DVD, или в виде адреса вебсайта, где можно получить такие инструкции. Однократная доза соединения или композиции, предоставленной в описании, или второе средство или композиция может включать дозировку, такую, что при введении субъекту терапевтически или профилактически эффективный уровень соединения или композиции в плазме может сохраняться у субъекта, по меньшей мере, в течение 1 дня. В некоторых или возможных вариантах осуществления соединение или композиция может содержаться в виде стерильной водной фармацевтической композиции или сухой порошкообразной (*например*, лиофилизированной) композиции.

В некоторых или возможных вариантах осуществления предоставляется подходящая упаковка. При использовании в описании термина “упаковка” имеется в виду обычно используемое твердое вещество или материал, способный содержать в себе установленные лимиты соединения, предоставленного в описании, и/или второго средства, подходящего для введения субъекту. Подобные материалы включают стеклянные и пластмассовые (*например*, полиэтиленовые, полипропиленовые и поликарбонатные) бутылки, флаконы, бумагу, пластик и многослойные полимерные пленочные покрытия и тому подобное. Если используется электронно-лучевой метод стерилизации, упаковка должна иметь достаточно низкую плотность, чтобы обеспечить возможность стерилизации содержимого.

Способы использования

В описании предоставляется способ лечения состояния, связанного с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов и/или боли у субъекта, включающий контактирование субъекта с терапевтически или профилактически эффективным количеством 11,13-модифицированного, негидратированного кетонного сакситоксина, раскрытого в этом документе, *например*, 11,13-модифицированного, негидратированного, кетонного сакситоксина Формул (I), (P-1), (P-Ia), (P-Ib), (P-Ic) или (P-Id) и 1-46, 49-52 и 53-70, включая отдельный энантиомер, смесь энантиомерной пары, отдельный диастереомер, смесь диастереомеров, отдельный стереоизомер, смесь стереоизомеров или их таутомерную форму; или фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, фосфат или его активный метаболит.

В описании предоставляется способ лечения состояния, связанного с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов у млекопитающего, включающий введение терапевтически или профилактически эффективного количества соединения Формул (I), (P-1), (P-Ia), (P-Ib), (P-Ic) или (P-Id), описанного в этом документе, или фармацевтической композиции, описанной в этом документе.

В некоторых вариантах осуществления млекопитающее является человеком. В группе вариантов осуществления состояние является болью или состояние связано с болью. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой боль. В некоторых вариантах осуществления состояние связано с болью. В некоторых вариантах осуществления боль является ноцицептивной болью. В некоторых вариантах осуществления боль является нейропатической болью. В некоторых вариантах осуществления боль является воспалительной болью. В некоторых вариантах осуществления является трудно поддающейся лечению другими видами обезболивающих средств.

В группе вариантов осуществления состояние выбирают из группы, состоящей из эритромелалгии, диабетической периферической нейропатии, пароксизмального экстремального болевого расстройства, комплексного регионарного болевого синдрома, невралгии тройничного нерва, рассеянного склероза, остеоартрита, постгерпетической невралгии, боли, связанной с раком, кластерной головной боли, мигрени, ишиалгии, эндометриоза, фибромиалгии и послеоперационной боли. В группе вариантов осуществления состояние выбирают из группы, состоящей из эпилепсии, болезни Паркинсона, аффективного расстройства, психоза, амиотрофического бокового склероза, глаукомы, ишемии, спастического расстройства и обсессивно-компульсивного расстройства.

В некоторых или возможных вариантах осуществления в данном описании предоставляются способы лечения боли и/или состояния, связанного с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов у субъекта. В некоторых или возможных вариантах осуществления данные способы включают стадию введения нуждающемуся в этом субъекту количества соединения, эффективного для лечения боли и/или состояния, связанного с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов в комбинации со вторым средством, эффективным для лечения или предотвращения боли и/или состояния, связанного с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов. Соединение может быть любым соединением, описанным в этом документе, и второе средство может быть любым вторым средством, описанным в данной области техники или в данном документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления соединение имеет форму фармацевтической композиции или лекарственной формы, как описано в других местах в этом документе.

В некоторых или возможных вариантах осуществления в данном описании предоставляются способы лечения состояния, связанного с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов у субъекта. В некоторых или возможных вариантах

осуществления данные способы включают стадию введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически или профилактически эффективного количества соединения, эффективного для лечения состояния, связанного с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов, в комбинации со вторым средством, эффективным для лечения состояния, связанного с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов. Соединение может быть любым соединением, описанным в этом документе, и второе средство может быть любым средством, описанным в данной области техники или в этом документе. В некоторых или возможных вариантах осуществления соединение имеет форму фармацевтической композиции или лекарственной формы, как описано в других местах в этом документе.

В некоторых или возможных вариантах осуществления боль, которую нужно уменьшить, облегчить, лечить или предотвратить, связана с состоянием или является состоянием, выбранным из острой боли, боли, связанной с анальной трещиной, боли в пояснице, хронической боли, зубной боли, суставной боли, боли в шее, невропатической боли, боли, связанной с родами, постгерпетической невралгии, опоясывающего лишая, тонзионной головной боли, спазма век, связанного с тройничным нервом, боли, связанной с аритмией сердца, фокальной дистонией, повышенным потоотделением, мышечными спазмами, расслаблением мочевого пузыря, висцеральной боли, симпатически поддерживаемой боли, боли, связанной с воспалением мышц, мышечно-скелетной боли, боли в пояснице, боли в результате вывиха или растяжения, боли, связанной с функциональными расстройствами кишечника, боли в груди некардиального происхождения, боли, связанной с синдромом раздраженной кишки, боли, связанной с ишемией миокарда, зубной боли, боли, связанной с дисменореей, эритромелалгии, диабетической периферической нейропатии, пароксизмального экстремального болевого расстройства, комплексного регионарного болевого синдрома, невралгии тройничного нерва, рассеянного склероза, остеоартрита, постгерпетической невралгии, рака, кластерной головной боли, мигрени, ишиалгии, эндометриоза, фибромиалгии, синдрома сухого глаза, (острого) повреждения или царапины роговицы, инфекций роговицы, боли, связанной с болезнью Паркинсона, боли, связанной с ALS и хирургической операцией (в некоторых вариантах осуществления с послеоперационной болью; в некоторых вариантах осуществления с офтальмологической операцией). В некоторых или возможных вариантах осуществления боль, которую нужно уменьшить, облегчить, лечить или предотвратить, является болью в рамках неотложной помощи, включая послеоперационную помощь. В некоторых или возможных вариантах осуществления боль, которую нужно уменьшить, облегчить, лечить или предотвратить, является болью в рамках неотложной помощи,

включая послеоперационную помощь, причем соединение вводится внутривенно. В некоторых или возможных вариантах осуществления боль, которую нужно уменьшить, облегчить, лечить или предотвратить, является глазной болью. В некоторых или возможных вариантах осуществления боль, которую нужно уменьшить, облегчить, лечить или предотвратить, является глазной болью, и соединение вводится местно. В некоторых или возможных вариантах осуществления боль, которую нужно уменьшить, облегчить, лечить или предотвратить, является подострой или хронической болью. В некоторых или возможных вариантах осуществления боль, которую нужно уменьшить, облегчить, лечить или предотвратить, является подострой или хронической болью, и соединение вводится подкожно. В некоторых или возможных вариантах осуществления боль, которую нужно уменьшить, облегчить, лечить или предотвратить, является подострой или хронической болью, и соединение вводится перорально.

В некоторых или возможных вариантах осуществления состояние, связанное с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов, выбирают из зуда, кашля, эпилепсии, болезни Паркинсона, расстройства настроения, психоза, бокового амиотрофического склероза (ALS), аритмии сердца, глаукомы, ишемии, мышечной спастичности и обсессивно-компульсивного расстройства. В некоторых или возможных вариантах осуществления состояние, связанное с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов, выбирают из боли, зуда, кашля, глаукомы и ишемии. В некоторых или возможных вариантах осуществления состояние, связанное с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов, выбирают из боли, зуда и кашля. В некоторых или возможных вариантах осуществления состояние, связанное с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов, является болью.

В некоторых или возможных вариантах осуществления соединения, описанные в этом документе, используются для отсрочки начала боли или уменьшения тяжести или продолжительности боли. В некоторых или возможных вариантах осуществления соединения, описанные в этом документе, используются для уменьшения тяжести или продолжительности боли, связанной с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов. В некоторых вариантах осуществления соединения описанные в этом документе, используются для отсрочки или предотвращения начала боли.

В некоторых или возможных вариантах осуществления соединения, описанные в этом документе, используются для предотвращения боли или состояния, связанного с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов.

В некоторых или возможных вариантах осуществления соединения, описанные в этом документе, используются для лечения боли или состояния, связанного с функцией

потенциал-зависимых натриевых каналов.

Способы анализа

Соединения могут быть проверены на эффективность при лечении боли и/или состояния, связанного с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов, согласно любому способу анализа, известному специалистам в данной области техники. Типичные методы анализа предоставляются в другом месте данного документа.

Вторые терапевтические средства

В некоторых или возможных вариантах осуществления соединения и композиции, предоставленные в описании, используются в способах лечения боли и/или состояния, связанного с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов, которые включают дополнительное введение второго средства, эффективного для лечения боли и/или состояния, связанного с болью, и/или состояния, связанного с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов. Второе средство может быть любым средством, известным специалистам в данной области техники и являющимся эффективным для лечения боли и/или нарушения, связанного с болью, и/или состояния, связанного с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов, включая средства, в настоящее время одобренные Управлением администрации США по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств или другим подобным международным органом. В некоторых или возможных вариантах осуществления второе средство является местным анестетиком (в некоторых или возможных вариантах осуществления стероидом), опиоидом, сосудосуживающим средством, глюкокортикоидом, адренергетическими средствами (в некоторых или возможных вариантах осуществления альфа агонистом или смешанными центрально-периферическими альфа-2-агонистами), ваниллоидами, противовоспалительными средствами (*например*, NSAID или противовоспалительным средством, связанным с офтальмологическим нарушением, включая циклоспорин и лифитеграт) или химическим усилителем проницаемости. В некоторых вариантах осуществления второе средство является ингибитором Nav 1.8. В некоторых или возможных вариантах осуществления химические усилители проницаемости включают анионные поверхностно-активные вещества, катионные поверхностно-активные вещества, неионогенные поверхностно-активные вещества. В некоторых или возможных вариантах осуществления второе средство представляет собой бупивакаин, левобупивакаин, тетракаин, ропивакаин, эпинефрин, фенилэфрин, клонидин, лаурилсульфат натрия, натрия октилсульфат, додецилтриметиламмония бромид, октилтриметиламмония бромид, полиоксиэтилен (20) сорбитан монолаурат и/или полиоксиэтилен (20) сорбитан моноолеат.

В некоторых или возможных вариантах осуществления соединение, предоставленное в описании, вводится в комбинации со вторым средством. В дополнительных вариантах осуществления соединение, предоставленное в описании, вводится в комбинации с двумя вторыми средствами. В следующих вариантах осуществления соединение, предоставленное в описании, вводится в комбинации с двумя или более вторыми средствами.

Использованный в описании термин “в комбинации” включает использование более чем одного вида терапии (например, одного или более профилактических и/или терапевтических средств). Использованный в описании термин “в комбинации” не ограничивает порядок, в котором виды терапии (*например*, профилактические и/или терапевтические средства) вводятся субъекту с нарушением. Первоначальная терапия (*например*, профилактическое или терапевтическое средство, такое как соединение, предоставленное в описании) может вводиться до (*например*, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель до), одновременно с или после (*например*, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часов, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) введения второго вида терапии (*например*, профилактического или терапевтического средства) субъекту с заболеванием.

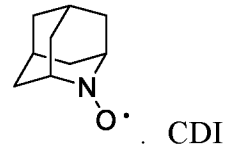
Использованный в описании термин “синергический” включает комбинацию соединения, предоставленного в описании, и другого вида терапии (*например*, профилактического или терапевтического средства), которая использовалась или сейчас используется для предотвращения, регулирования или лечения нарушения, которая является более эффективной, чем аддитивные эффекты разных видов терапии. Синергический эффект комбинированной терапии (*например*, комбинации профилактических или терапевтических средств) позволяет использовать более низкие дозы одного или более видов терапии и/или меньшую частоту введения указанных видов терапии субъекту с нарушением. Возможность использования более низких доз терапии (*например*, профилактического или терапевтического средства) и/или введения указанной терапии менее часто снижает токсичность, связанную с введением указанной терапии субъекту без снижения эффективности указанной терапии при предотвращении или лечении нарушения. В дополнение к этому синергический эффект может приводить к улучшенной эффективности средств при предотвращении или лечении нарушения. Наконец, синергический эффект комбинации видов терапии (*например*, комбинации

профилактических или терапевтических средств) может предотвратить или уменьшить побочные или нежелательные побочные эффекты, связанные с использованием какой-либо терапии в отдельности.

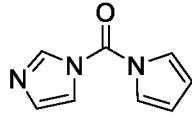
Активные соединения, предоставленные в описании, могут вводиться в комбинации или чередовании с другим терапевтическим средством, в частности средством, эффективным при лечении боли и/или нарушения, связанного с болью, и/или состояния, связанного с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов. В комбинированной терапии эффективные дозировки двух или более средств вводятся вместе, при этом в чередующейся или последовательной поэтапной терапии, эффективная дозировка каждого средства вводится периодически или последовательно. Назначаемые дозировки будут зависеть от абсорбции, инактивации и скорости экскреции лекарственного средства, а также других факторов, известных специалистам в данной области техники. Следует отметить, что значения дозировок будут также варьировать в зависимости от тяжести боли или связанного с болью нарушения, которое нужно облегчить. Кроме того, следует понимать, что касается отдельного субъекта, конкретные дозировки и режимы дозирования должны корректироваться через какое-то время в соответствии с потребностью индивидуума и профессиональным мнением персоны, осуществляющей руководство и контроль за введением композиции.

Примеры

При упоминании в описании символы и условные обозначения, использованные в этих процессах, схемах и примерах, независимо от того получила ли точное определение та или иная конкретная аббревиатура, соответствуют тем, которые используются в современной научной литературе, например, в журнале American Chemical Society или в журнале Biological Chemistry. Конкретнее, но без ограничения, следующие обозначения могут использоваться в примерах и на всем протяжении подробного описания: г (грамм); мг (миллиграмм); мл (миллилитр); мкл (микролитр); mM (миллимоль); мкM (микромолярный); Гц (Герц); МГц (мегагерц); ммоль (миллимоль); час (часов); мин (минут); MS (масс спектрометрия); ESI (электрораспылительная ионизация); Ph (фенил); TLC (тонкослойная хроматография); HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография); THF (тетрагидрофуран); CDCl₃ (дейтерированный хлороформ); AcOH (уксусная кислота); DCM (дихлорметан); DMSO (диметилсульфоксид); DMSO-*d*₆ (дейтерированный диметилсульфоксид); EtOAc (этилацетат); MeOH (метанол); Tces (2,2,2-трихлорэтоксисульфонил); -Si(*mpem*-Bu)(Ph)₂ и -Si^tBuPh₂ (трет-бутил-



дифенилсилил); и ВОС (*t*-бутилоксикарбонил). AZADO относится к



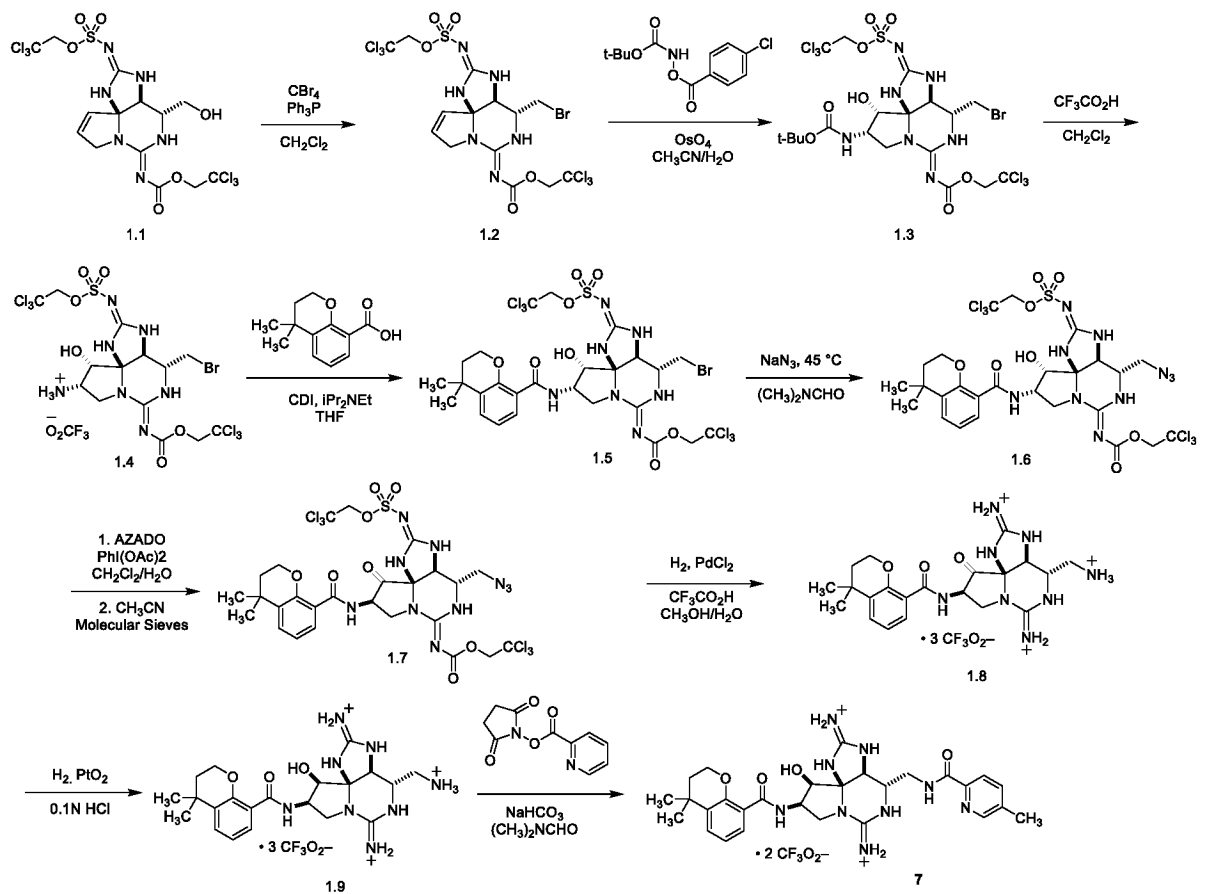
относится к

Что касается всех последующих примеров, могут использоваться стандартные методы работы и очистки, известные специалистам в данной области техники. Если не указано иное, все температуры выражаются в °C (градусах Цельсия). Все реакции проводятся при комнатной температуре, если не указано иное. Методики синтеза, проиллюстрированные в этом документе, предназначаются для пояснения подходящих химических методов с помощью конкретных примеров и не указывают на объем настоящего раскрытия.

Пример синтеза 1

Получение негидратированных кетонных ингибиторов Nav1.7

Схема 1



Соединение 7 было получено, как показано на Схеме 1.

К раствору спирта 1.1 (3,36 г; 5,55 ммоль; 1,0 эквив.) в 170 мл дихлорметана при комнатной температуре добавили трифенилфосфин (2,91 г; 11,1 ммоль; 2,0 эквив.). Полученный раствор охладили до °С и добавили четырехбромистый углерод (3,68 г; 11,1 ммоль; 2,0 эквив.) частями. Через 15 дополнительных минут ледяную баню убрали, и нагрели реакционную смесь до 32°С. Через 16 часов при этой температуре реакционную смесь разбавили 170 мл дихлорметана. Органический слой промыли 2 x 150 мл воды, 100 мл рассола, высушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очистили с помощью колоночной хроматографии (градиент элюирования: 35:65→70:30 EtOAc/гексаны) с получением бромида 1.2 в виде твердого белого вещества (2,83 г; 4,24 ммоль; 77%).

К раствору трет-бутил 4-хлорбензоилоксикарбамата (3,5 г; 12,9 ммоль; 3,0 эквив.) в 50 мл ацетонитрила добавили OsO₄ (1,77 мл 4% водного раствора; 0,28 ммоль; 0,065 эквив.). Через 30 минут добавили раствор 1.2 (2,88 г; 4,29 ммоль; 1,0 эквив.) в 30 мл ацетонитрила, а затем немедленно добавили 8 мл H₂O. Полученную смесь перемешивали при 30°С в течение 2 дней и гасили реакцию добавлением 50 мл насыщенного водного Na₂S₂O₃ раствора. Смесь перемешивали в течение дополнительных 30 минут, затем разбавили H₂O (100 мл) и экстрагировали 3 x 200 мл EtOAc. Объединенные органические слои промыли 100 мл рассола, высушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали *под вакуумом*. Очистка осадка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюирования: 35:65→60:40 EtOAc/гексаны) дала карбамат 1.3 в виде твердого белого вещества (2,76 г; 3,45 ммоль, 80%).

К раствору 1.3 (2,76 г; 3,45 ммоль) в 140 мл дихлорметана добавили трифторуксусную кислоту (15 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов и концентрировали *под вакуумом* с получением трифторацетатной соли 1.4, которую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

К раствору 4,4-диметилхроман-8-карбоновой кислоты (1,07 г; 5,18 ммоль; 1,5 эквив.) в 20 мл THF при комнатной температуре добавили карбонилдиимидазол (0,84 г; 5,18 ммоль; 1,5 эквив.). После перемешивания реакционной смеси в течение 16 часов при комнатной температуре, добавили раствор 1.4 (2,42 г; 3,45 ммоль; 1,0 эквив.) в 15 мл THF. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После этого времени добавили *i*Pr₂NEt (2,41 мл; 13,8 ммоль; 4,0 эквив.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и гасили добавлением 30 мл 1N HCl. Водный слой экстрагировали с помощью 3 x 100 мл EtOAc. Объединенный органический слой высушили с использованием Na₂SO₄ и концентрировали *под вакуумом*. Осадок очистили с

помощью флэш-колонки (градиент элюирования: 45:55→75:25 EtOAc/гексаны) с получением искомого амида 1.5 (2,22 г; 2,5 ммоль; 72%) в виде белого твердого вещества.

К раствору бромида 1.5 (1,81 г; 2,04 ммоль; 1,0 эквив.) в 20 мл диметилформамиде при комнатной температуре добавили азид натрия (0,66 г; 10,2 ммоль; 5,0 эквив.) и полученный раствор нагревали при 45 °С в течение 2 дней. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и разбавили 200 мл EtOAc. Полученный раствор промыли 3 x 100 мл H₂O и 2 x 100 мл рассола. Органический слой высушили с помощью Na₂SO₄, профильтровали, концентрировали *под вакуумом* и очистили с помощью колоночной хроматографии (градиент элюирования: 50:50→75:25 EtOAc/гексаны) с получением искомого азиды 1.6 (1,35 г; 1,58 ммоль; 78%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

К перемешанному раствору соединения 1.6 (1,32 г; 1,55 ммоль; 1,0 эквив.) в 58 мл дихлорметана последовательно добавили воду (3 мл) и йодбензол диацетат (750 мг, 2,32 ммоль; 1,5 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение 10 минут. К этой реакционной смеси добавили раствор 2-азаадамantan N-оксида (AZADO) (71 мг; 0,46 ммоль; 0,3 эквив.) в дихлорметане (15 мл) по каплям в течение 7 минут. Двухфазную смесь энергично перемешивали в течение дополнительных 40 минут. Реакцию погасили 10 мл изопропилового спирта и перемешивали в течение 45 минут. Смесь высушили с помощью MgSO₄, профильтровали, и MgSO₄ промыли небольшой порцией дихлорметана. Постепенно к фильтрату добавили гексан (680 мл), и содержимое осторожно перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут. Полученный осадок отфильтровали с получением 1,2 г грязно-белого твердого вещества. Вещество развели в ацетонитриле (70 мл). Раствор высушили, используя 4 Å молекулярные сита и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Слой раствора профильтровали, концентрировали *под вакуумом*, и осадок очистили с помощью обращенно-фазовой хроматографии (Biotage SNAP Ultra C18 60 г, 25 мкм колонка, элюирование с градиентным потоком от 50:50→90:10 MeCN/H₂O с 10 mM водным CF₃CO₂H в течение 15 мин, UV-обнаружение при 214 нм). Фракции, содержащие искомым продукт, лиофилизировали с получением кетона 1.7 в виде белого твердого вещества (790 мг).

К раствору промежуточного соединения 1.7 (720 мг; 0,84 ммоль) в 50 мл 4:1 MeOH/H₂O добавили трифторуксусную кислоту (7 мл) и PdCl₂ (140 мг). Газ H₂ барботировали через реакционную смесь в течение 20 минут, после этого времени барботирование прекращали, а реакционную смесь перемешивали в атмосфере of H₂ в течение 8 часов. Реакционную смесь профильтровали через шприцевой фильтр 0,2 мкм PTFE. Флакон и фильтры промыли 10 мл MeOH, и фильтрат концентрировали при

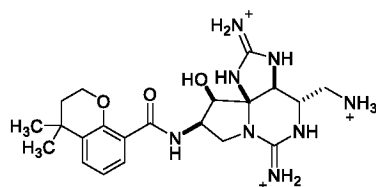
пониженном давлении без нагревания с получением 1.8. Осадок развели в 20 мл 0,1N HCl, профильтровали через шприцевой фильтр 0,2 мкм PTFE и использовали без какой-либо дополнительной очистки в следующей стадии.

Флакон наполнили 100 мг PtO₂ (100 мг) и добавили 20 мл 0,1N HCl. Систему запечатали резиновой прокладкой и пропустили H₂. Наблюдали, что через 5 минут смесь становилась черной, и с помощью шприца добавили предварительно профильтрованный раствор соединения 1.8 в 20 мл 0,1N HCl. Для промывки шприца использовали дополнительные 4 мл 0,1N HCl, которые добавили в реакционную смесь. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение двух дней. Реакционную смесь профильтровали через шприцевой фильтр 0,2 мкм PTFE, а фильтр промыли H₂O. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, развели в 20 мл водной 10 мМ трифторуксусной кислоты и очистили с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Vonna–Agela Durashell C18, 10 мкм, 21 x 250 мм колонка, элюирование с градиентным потоком от 12:88→20:80% MeCN/H₂O с 10 мМ трифторуксусной кислотой в течение 30 минут, УФ-детектирование 214 нм). При скорости потока 20 мл/мин, трис-трифторацетатная соль промежуточного соединения 1.9 имела время удерживания 15-19 мин и была изолирована в виде твердого белого вещества (280 мг, 0.36 ммоль; 42%).

К раствору 1.9 (30 мг, 0.038 ммоль; 1,0 эквив.) в 0,1 М бикарбонате натрия (1,1 мл) добавили раствор 2,5-диоксопирролидин-1-ил-5-метилпиридин-2-карбоновой кислоты (13,4 мг; 0,057 ммоль; 1,5 эквив.) в 0,6 мл диметилформамида. После перемешивания в течение 30 минут реакцию гасили добавлением 10 мМ водной трифторуксусной кислоты (3 мл) и очистили с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Vonna–Agela Durashell C18, 10 мкм, 21 x 250 мм колонка, элюирование с градиентным потоком от 17:83→25:75 MeCN/H₂O с 10 мМ трифторуксусной кислотой в течение 30 минут, УФ-детектирование 214 нм). При скорости потока 20 мл/мин, бис-фторацетатная соль соединения 7 имела время удерживания 21-27 мин и была изолирована в виде твердого белого вещества (20 мг; 0,025 ммоль; 66%).

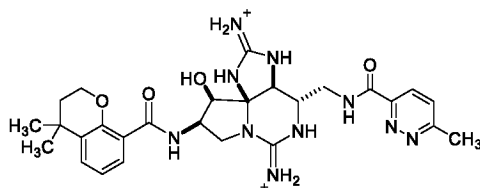
ЯМР ¹H (400 MHz, D₂O) : δ 8.14–8.06 (m, 2H), 7.91 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.73 (ddd, *J* = 10.5, 6.6, 3.5 Hz, 1H), 4.56–4.53 (m, 2H), 4.30 (dd, *J* = 11.5, 7.7 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 11.4, 4.5 Hz, 1H), 3.82–3.80 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.08 (dd, *J* = 6.7, 4.3 Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.50 (s, 3H); MS (ES⁺, *m/z*) вычислено для C₂₈H₃₆N₉O₄⁺: 562.29; найдено: 562.30 (MH)⁺.

Следующие соединения были получены с помощью методики, сходной с методикой в Схеме 1, выше:



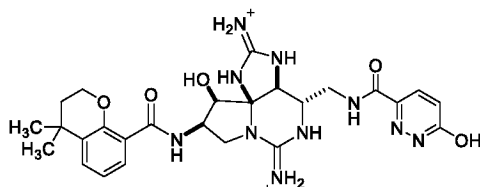
Соединение 1

ЯМР ^1H (400 MHz; D_2O): δ 7.74 (ddd, $J = 19.3, 7.8, 1.7$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.45-4.42 (m, 2H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.09 (dd, $J = 11.9, 3.1$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 11.3, 3.5$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 13.4, 3.7$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 13.5, 11.3$ Hz, 1H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.39 (s, 3H); MS (ES $^+$, m/z) вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_3^+$: 443.25; найдено: 443.20 (MH^+).



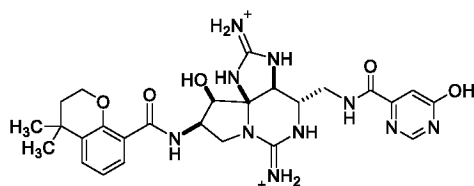
Соединение 2

ЯМР ^1H (400 MHz, D_2O) : δ 8.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.57-4.54 (m, 2H), 4.34 (dd, $J = 11.4, 7.7$ Hz, 1H), 4.06 (t, $J = 7.44$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 11.4, 4.4$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.09 (dd, $J = 6.8, 4.5$ Hz, 2H), 2.23-2.16 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.51 (s, 3H); MS (ES $^+$, m/z) вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_{10}\text{O}_4^+$: 563.28; найдено: 563.20 (MH^+).



Соединение 3

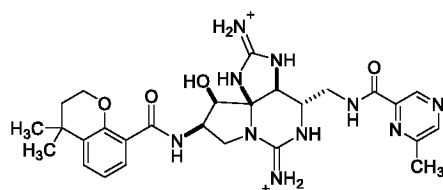
ЯМР ^1H (400 MHz, D_2O) : δ 8.17 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.92-4.86 (m, 2H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.54 (td, $J = 5.3, 1.9$ Hz, 2H), 4.34 (dd, $J = 11.5, 7.7$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 11.4, 4.5$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 7.4, 2.6$ Hz, 2H), 2.07 (dd, $J = 6.7, 4.5$ Hz, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H); MS (ES $^+$, m/z) вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_{10}\text{O}_5^+$: 565.26; найдено: 565.20 (MH^+).



Соединение 4

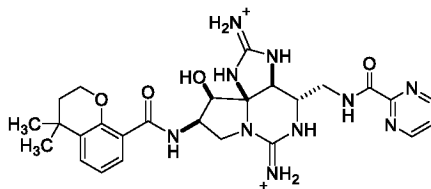
ЯМР ^1H (400 MHz, D_2O) : δ 8.50 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H),

4.55–4.52 (m, 2H), 4.33 (dd, $J = 11.4, 7.7$ Hz, 1H), 3.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 11.3, 4.4$ Hz, 1H), 3.79–3.77 (m, 2H), 2.07 (dd, $J = 6.6, 4.3$ Hz, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₆H₃₃N₁₀O₅⁺: 565.26; найдено: 565.20 (MH⁺).



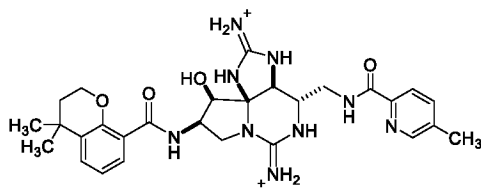
Соединение 5

ЯМР ¹H (400 MHz, D₂O) : δ 9.10 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.77–4.70 (m, 1H), 4.53 (ddd, $J = 6.2, 4.5, 2.0$ Hz, 2H), 4.32 (dd, $J = 11.5, 7.7$ Hz, 1H), 4.03–4.00 (m, 1H), 3.91 (dd, $J = 11.4, 4.5$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.13–2.01 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₇H₃₅N₁₀O₄⁺: 563.28; найдено: 563.20 (MH⁺).



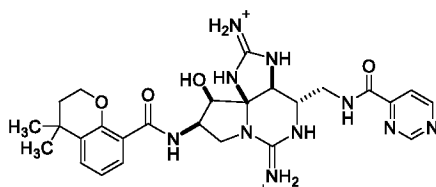
Соединение 6

ЯМР ¹H (400 MHz, D₂O) : δ 9.10 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.91 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.77–4.73 (m, 1H), 4.56–4.52 (m, 1H), 4.36 (dd, $J = 11.5, 7.7$ Hz, 1H), 4.05–4.01 (m, 1H), 3.91 (dd, $J = 11.4, 4.4$ Hz, 1H), 3.88–3.77 (m, 2H), 2.07 (dd, $J = 6.5, 4.2$ Hz, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₆H₃₃N₁₀O₄⁺: 549.27; найдено: 549.30 (MH⁺).



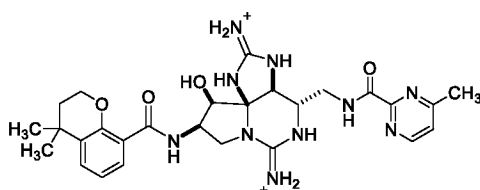
Соединение 7

ЯМР ¹H (400 MHz, D₂O) : δ 8.14–8.06 (m, 2H), 7.91 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.73 (ddd, $J = 10.5, 6.6, 3.5$ Hz, 1H), 4.56–4.53 (m, 2H), 4.30 (dd, $J = 11.5, 7.7$ Hz, 1H), 4.02 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 11.4, 4.5$ Hz, 1H), 3.82–3.80 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.08 (dd, $J = 6.7, 4.3$ Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.50 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₈H₃₆N₉O₄⁺: 562.29; найдено: 562.30 (MH⁺).



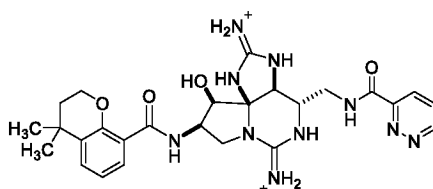
Соединение 8

ЯМР ^1H (400 MHz, D_2O) : δ 9.49 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 9.26 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J = 5.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.86–4.80 (m, 1H), 4.62–4.59 (m, 2H), 4.41 (dd, $J = 11.4, 7.8$ Hz, 1H), 4.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 11.5, 4.4$ Hz, 1H), 2.20–2.07 (m, 2H), 2.14 (dd, $J = 6.8, 4.6$ Hz, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.56 (s, 3H); MS (ES+, m/z) вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_{10}\text{O}_4^+$: 549.27; найдено: 549.30 (MH $^+$).



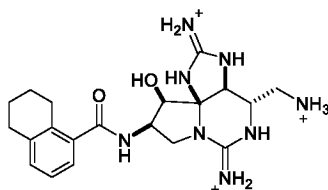
Соединение 9

ЯМР ^1H (400 MHz, D_2O) : δ 8.94 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.02–4.94 (m, 2H), 4.82–4.75 (m, 1H), 4.64–4.49 (m, 2H), 4.39 (dd, $J = 11.5, 7.8$ Hz, 1H), 4.08–4.04 (m, 1H), 3.95 (dd, $J = 11.6, 4.4$ Hz, 1H), 3.91–3.78 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.10 (dd, $J = 6.6, 4.3$ Hz, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H); MS (ES+, m/z) вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_{10}\text{O}_4^+$: 563.28; найдено: 563.20 (MH $^+$).



Соединение 10

ЯМР ^1H (400 MHz, D_2O) : δ 9.49 (dd, $J = 5.1, 1.5$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.6, 5.0$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.91 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.77–4.70 (m, 1H), 4.55–4.52 (m, 2H), 4.33 (dd, $J = 11.6, 7.7$ Hz, 1H), 4.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H); MS (ES+, m/z) вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_{10}\text{O}_4^+$: 549.27; найдено: 549.30 (MH $^+$).



Соединение 11

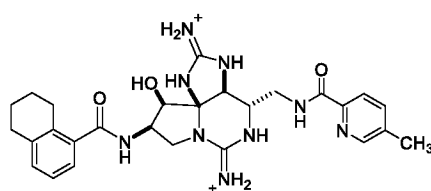
ЯМР ^1H (400 MHz, D_2O) : δ 7.44–7.23 (m, 3H), 4.99–4.91 (m, 1H), 4.72–4.62 (m, 1H), 4.39–4.26 (m, 1H), 4.17–4.06 (m, 1H), 3.85–3.71 (m, 1H), 3.53–3.42 (m, 1H), 3.42–3.27 (m,

1H), 3.02–2.79 (m, 4H), 1.99–1.77 (m, 4H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₀H₂₉N₈O₂⁺: 413.24; найдено: 413.20 (MH⁺).



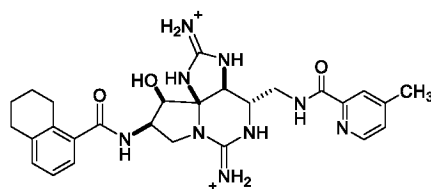
Соединение 12

ЯМР ¹H (400 MHz, D₂O) : δ 8.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.06 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47–7.33 (m, 3H), 4.96 (s, 1H), 4.92–4.84 (m, 2H), 4.33–4.23 (m, 1H), 4.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.87–3.83 (m, 3H), 3.04–2.89 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 1.94 (dt, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 4H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₇H₃₄N₉O₃⁺: 532.28; найдено: 532.30 (MH⁺).



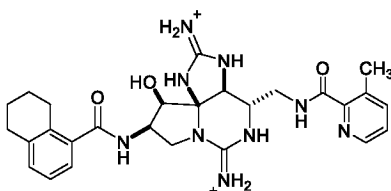
Соединение 13

ЯМР ¹H (400 MHz, D₂O) : δ 8.69 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47–7.38 (m, 3H), 4.96 (s, 1H), 4.92–4.88 (m, 2H), 4.32–4.28 (m, 1H), 4.05 (t, *J* = 7.0, 1H), 3.88–3.84 (m, 3H), 3.05–2.87 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.96 (dt, *J* = 6.3, 3.1 Hz, 4H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₇H₃₄N₉O₃⁺: 532.28; найдено: 532.30 (MH⁺).



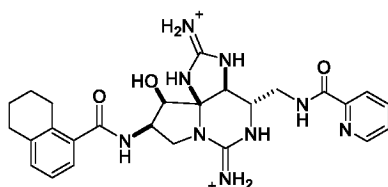
Соединение 14

ЯМР ¹H (400 MHz, D₂O) : δ 8.73 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 5.3, 0.7 Hz, 1H), 7.45–7.36 (m, 3H), 5.02–4.85 (m, 3H), 4.33 (dd, *J* = 11.2, 8.1 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 7.1, 1H), 3.89–3.81 (m, 3H), 3.05–3.29 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 1.93 (t, *J* = 3.0 Hz, 4H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₇H₃₄N₉O₃⁺: 532.28; найдено: 532.30 (MH⁺).



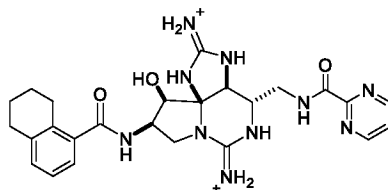
Соединение 15

ЯМР ¹H (400 MHz, D₂O) : δ 8.60 (dd, *J* = 4.8, 0.7 Hz, 1H), 8.05 (dt, *J* = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.46–7.35 (m, 4H), 4.97–4.85 (m, 3H), 4.37 (dd, *J* = 11.3, 8.4, 1H), 4.02 (dd, *J* = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 3.90–3.73 (m, 3H), 2.99–2.91 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 1.96–1.90 (m, 4H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₇H₃₄N₉O₃⁺: 532.28; найдено: 532.30 (MH⁺).



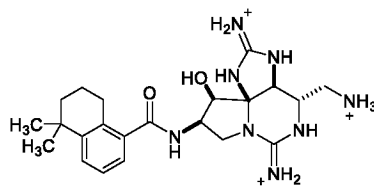
Соединение 16

ЯМР ^1H (400 MHz, D_2O) : δ 8.82 (dt, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.86–7.81 (m, 1H), 7.44–7.35 (m, 3H), 4.94–4.85 (m, 3H), 4.33–4.28 (m, 1H), 4.03 (t, $J = 7.3$, 1H), 3.88–3.81 (m, 3H), 2.98–2.90 (m, 4H), 1.94–1.91 (m, 4H); MS (ES $^+$, m/z) вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_9\text{O}_3^+$: 518.26; найдено: 518.20 (MH $^+$).



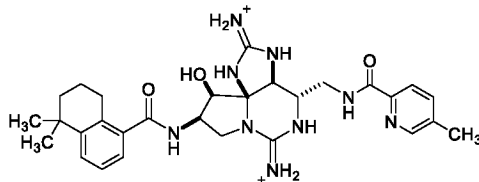
Соединение 17

ЯМР ^1H (400 MHz, D_2O) : δ 9.13 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.45–7.36 (m, 3H), 5.01–4.87 (m, 3H), 4.43–4.33 (m, 1H), 4.10–4.01 (m, 1H), 3.95–3.77 (m, 3H), 3.05–2.90 (m, 4H), 1.99–1.90 (m, 4H); MS (ES $^+$, m/z) вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_{10}\text{O}_3^+$: 519.26; найдено: 519.30 (MH $^+$).



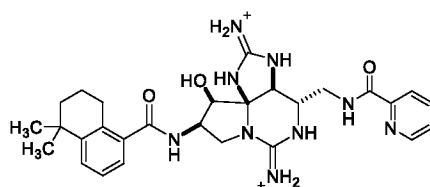
Соединение 18

ЯМР ^1H (400 MHz, D_2O) : δ 7.83 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.54–7.46 (m, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.95 (td, $J = 8.6, 6.2$ Hz, 1H), 4.79–4.74 (m, 1H), 4.42 (dd, $J = 11.4, 8.7$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 11.3, 3.4$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 11.5, 6.1$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 13.5, 3.8$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 13.4, 11.3$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 2H), 2.09–1.98 (m, 2H), 1.97–1.88 (m, 2H), 1.53 (s, 6H); MS (ES $^+$, m/z) вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_8\text{O}_2^+$: 441.27; найдено: 441.30 (MH $^+$).



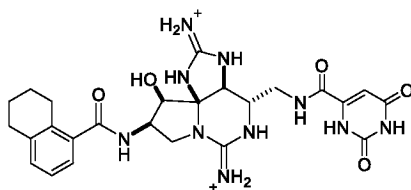
Соединение 19

ЯМР ^1H (400 MHz, D_2O) : δ 8.74 (s, 1H), 8.18–8.12 (m, 2H), 7.82 (dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.53–7.45 (m, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.95–4.90 (m, 2H), 4.36–4.31 (m, 1H), 4.11–4.07 (m, 1H), 3.93–3.87 (m, 3H), 3.02–2.99 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.05–1.98 (m, 2H), 1.92 (dt, $J = 5.7, 2.7$ Hz, 2H), 1.53 (s, 6H); MS (ES $^+$, m/z) вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_9\text{O}_3^+$: 560.31; найдено: 560.30 (MH $^+$).



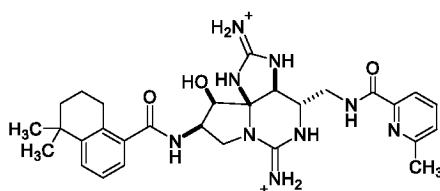
Соединение 20

ЯМР ^1H (400 MHz, D_2O) : δ 8.93–8.90 (m, 1H), 8.34–8.26 (m, 2H), 7.94–7.90 (m, 1H), 7.85–7.81 (m, 1H), 7.56–7.46 (m, 2H), 5.02–4.94 (m, 3H), 4.42–4.35 (m, 1H), 4.14–4.08 (m, 1H), 3.96–3.88 (m, 3H), 3.06–3.00 (m, 2H), 2.08–1.99 (m, 2H), 1.96–1.91 (m, 2H), 1.54 (s, 6H); MS (ES $^+$, m/z) вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_9\text{O}_3^+$: 546.29; найдено: 546.30 (MH $^+$).



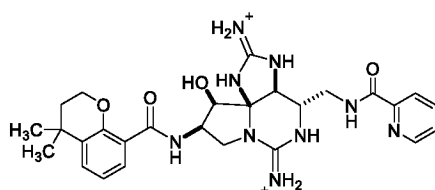
Соединение 21

ЯМР ^1H (400 MHz, D_2O) : δ 7.44–7.34 (m, 3H), 6.37 (s, 1H), 4.97–4.84 (m, 3H), 4.38 (dd, $J = 11.4, 8.5$, 1H), 3.97–3.93 (m, 1H), 3.85 (dd, $J = 11.4, 5.7$ Hz, 1H), 3.79–3.65 (m, 2H), 2.98–2.89 (m, 4H), 1.96–1.88 (m, 4H); MS (ES $^+$, m/z) вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_{10}\text{O}_5^+$: 551.25; найдено: 551.20 (MH $^+$).



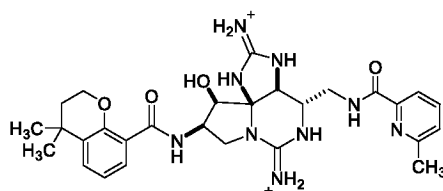
Соединение 22

ЯМР ^1H (400 MHz, D_2O) : δ 8.20–8.10 (m, 2H), 7.83–7.77 (m, 2H), 7.54–7.45 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.96–4.90 (m, 2H), 4.37–4.32 (m, 1H), 4.10 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 12.3, 6.0$ Hz, 3H), 3.02–2.99 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.04–1.99 (m, 2H), 1.93–1.91 (m, 2H), 1.53 (s, 6H); MS (ES $^+$, m/z) вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_9\text{O}_3^+$: 560.31; найдено: 560.30 (MH $^+$).



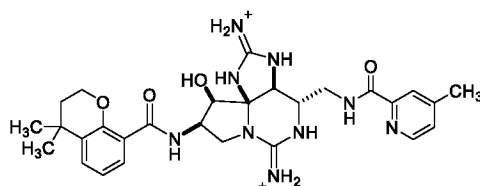
Соединение 23

ЯМР ^1H (400 MHz, D_2O) : δ 8.85 (dd, $J = 4.9, 1.1$ Hz, 1H), 8.29–8.24 (m, 2H), 7.94 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.89–7.82 (m, 2H), 7.27 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.78–4.72 (m, 1H), 4.59–4.55 (m, 2H), 4.34 (dd, $J = 11.4, 7.7$ Hz, 1H), 4.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 11.5, 4.4$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.11 (dd, $J = 6.7, 4.4$ Hz, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H); MS (ES $^+$, m/z) вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_9\text{O}_4^+$: 548.27; найдено: 548.30 (MH $^+$).



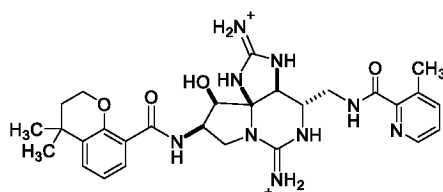
Соединение 24

ЯМР ^1H (400 MHz, D_2O) : δ 8.16 (t, $J = 7.80$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.75–4.70 (m, 1H), 4.54 (td, $J = 5.3, 2.1$ Hz, 2H), 4.30 (dd, $J = 11.5, 7.7$ Hz, 1H), 4.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 11.4, 4.4$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.08 (dd, $J = 6.6, 4.3$ Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.50 (s, 3H); MS (ES+, m/z) вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_9\text{O}_4^+$: 562.29; найдено: 562.30 (MH^+).



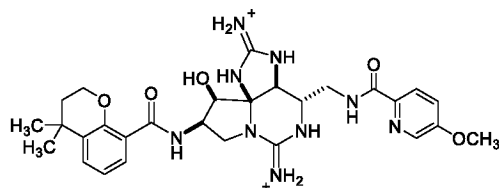
Соединение 25

ЯМР ^1H (400 MHz, D_2O) : δ 8.70 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.80–7.77 (m, 1H), 7.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.78–4.72 (m, 1H), 4.57–4.53 (m, 2H), 4.34 (dd, $J = 11.4, 7.7$ Hz, 1H), 4.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.94–3.90 (m, 1H), 3.83 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.09 (dd, $J = 6.5, 4.1$ Hz, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.51 (s, 3H); MS (ES+, m/z) вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_9\text{O}_4^+$: 562.29; найдено: 562.30 (MH^+).



Соединение 26

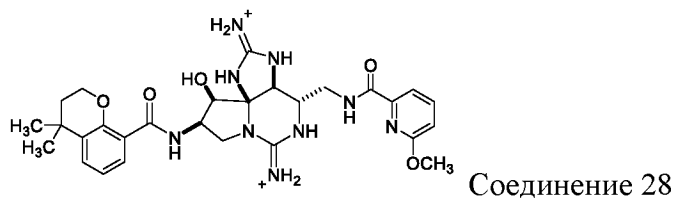
ЯМР ^1H (400 MHz, D_2O) : δ 8.59 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.78–4.72 (m, 1H), 4.55–4.52 (m, 2H), 4.37 (dd, $J = 11.5, 7.7$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 8.7, 6.7$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 11.5, 4.4$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.07 (dd, $J = 6.4, 3.9$ Hz, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H); MS (ES+, m/z) вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_9\text{O}_4^+$: 562.29; найдено: 562.30 (MH^+).



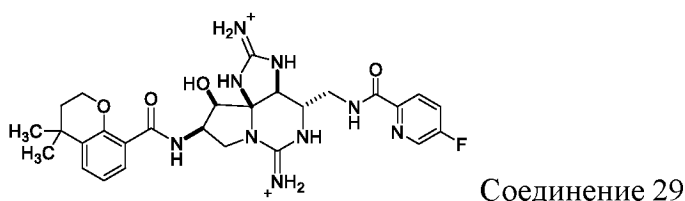
Соединение 27

ЯМР ^1H (400 MHz, D_2O) : δ 8.49 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.91 (dd,

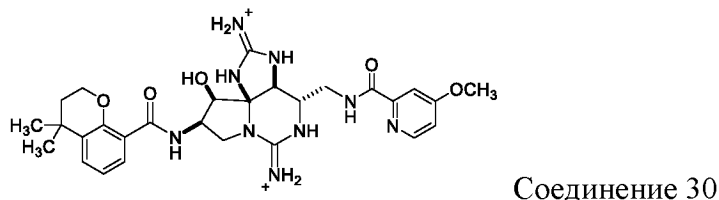
$J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.90 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.77–4.66 (m, 1H), 4.56–4.53 (m, 2H), 4.28 (dd, $J = 11.4, 7.6$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 11.6, 4.5$ Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.80 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 2.08 (dd, $J = 6.8, 4.6$ Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.50 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₈H₃₆N₉O₅⁺: 578.28; найдено: 578.30 (MH⁺).



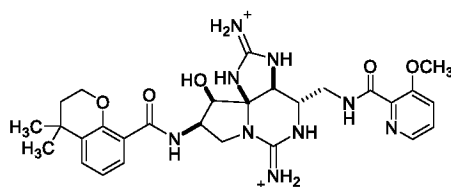
ЯМР ¹H (400 MHz, D₂O) : δ 8.23 (dd, $J = 8.3, 7.4$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.41–7.37 (m, 2H), 5.05 (s, 1H), 5.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.85–4.82 (m, 1H), 4.71–4.67 (m, 2H), 4.41 (dd, $J = 11.4, 7.7$ Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 4.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 11.6, 4.6$ Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J = 6.8, 4.1$ Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.66 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₈H₃₆N₉O₅⁺: 578.28; найдено: 578.30 (MH⁺).



ЯМР ¹H (400 MHz, D₂O) : δ 8.85 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J = 8.8, 4.4$ Hz, 1H), 8.12–8.07 (m, 2H), 7.94 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.88–4.83 (m, 1H), 4.70–4.67 (m, 2H), 4.43 (dd, $J = 11.5, 7.7$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 7.9, 6.2$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 11.5, 4.4$ Hz, 1H), 3.98–3.88 (m, 2H), 2.22 (dd, $J = 7.0, 4.3$ Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.65 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₇H₃₃FN₉O₄⁺: 566.26; найдено: 566.20 (MH⁺).

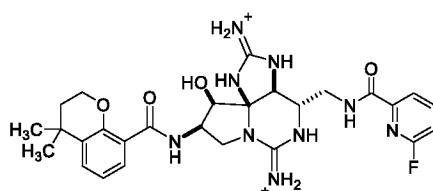


ЯМР ¹H (400 MHz, D₂O) : δ 8.79 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 6.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.86–4.82 (m, 1H), 4.65 (dt, $J = 6.8, .5$ Hz, 2H), 4.42 (dd, $J = 11.4, 7.7$ Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.10 (dd, $J = 8.3, 6.6$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 11.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.95–3.85 (m, 2H), 2.18 (dd, $J = 6.7, 4.1$ Hz, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.61 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₈H₃₆N₉O₅⁺: 578.28; найдено: 578.30 (MH⁺).



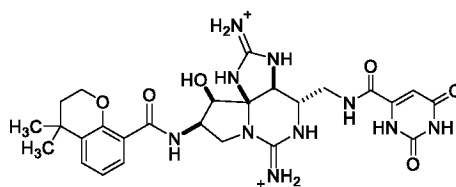
Соединение 31

ЯМР ^1H (400 MHz, D_2O) : δ 8.56 (dd, $J = 4.7, 1.1$ Hz, 1H), 8.10 (td, $J = 8.8, 1.5$ Hz, 2H), 8.01 (dd, $J = 8.7, 4.7$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.89–4.84 (m, 1H), 4.68 (dt, $J = 6.8, 3.6$ Hz, 2H), 4.48 (dd, $J = 11.4, 7.7$ Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.13 (dd, $J = 8.5, 6.5$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 11.5, 4.4$ Hz, 1H), 3.97–3.87 (m, 2H), 2.22 (dd, $J = 7.0, 4.3$ Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.65 (s, 3H); MS (ES $^+$, m/z) вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_9\text{O}_5^+$: 578.28; найдено: 578.30 (MH^+).



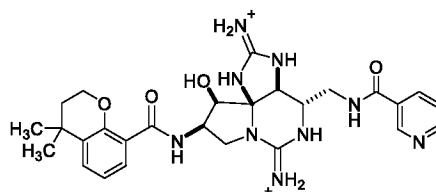
Соединение 32

ЯМР ^1H (400 MHz, D_2O) : δ 8.78 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.13–8.08 (m, 2H), 8.02–7.98 (m, 1H), 7.93 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.89–4.83 (m, 1H), 4.68 (dt, $J = 6.6, 3.5$ Hz, 2H), 4.47 (dd, $J = 11.4, 7.7$ Hz, 1H), 4.15–4.11 (m, 1H), 4.04 (dd, $J = 11.5, 4.4$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.22 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.65 (s, 3H); MS (ES $^+$, m/z) вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FN}_9\text{O}_4^+$: 566.26; найдено: 566.30 (MH^+).



Соединение 33

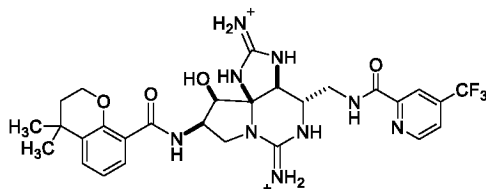
ЯМР ^1H (400 MHz, D_2O) : δ 7.92 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), δ 7.81 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.79–4.75 (m, 1H), 4.55 (td, $J = 5.3, 2.2$ Hz, 2H), 4.39 (dd, $J = 11.4, 7.7$ Hz, 1H), 3.98–3.90 (m, 2H), 3.73–3.71 (m, 2H), 2.08 (dd, $J = 6.7, 4.3$ Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.50 (s, 3H); MS (ES $^+$, m/z) вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_{10}\text{O}_6^+$: 581.26; найдено: 581.30 (MH^+).



Соединение 34

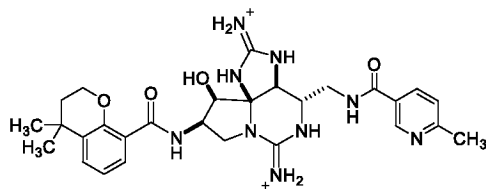
ЯМР ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.97 (dd, $J = 5.3, 1.4$ Hz, 1H), 8.65 (dt, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.0, 5.3$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.82 (dd,

$J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.91 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.57–4.54 (m, 2H), 4.39 (dd, $J = 11.4, 7.9$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 9.0, 6.7$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 11.4, 4.6$ Hz, 1H), 3.85–3.76 (m, 2H), 2.09 (dd, $J = 7.1, 4.5$ Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.51 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₇H₃₃N₉O₄⁺: 548.27; найдено: 548.3 (MH⁺).



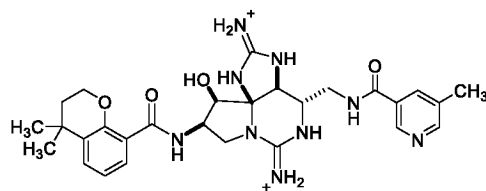
Соединение 35

ЯМР ¹H (400 MHz; D₂O): δ 9.23 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.27 (ddd, $J = 5.0, 0.9, 0.5$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.49–4.46 (m, 2H), 4.19–4.15 (m, 2H), 4.06 (dd, $J = 11.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.99–3.95 (m, 2H), 2.24 (dd, $J = 7.1, 4.4$ Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.67 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₈H₃₂F₃N₉O₄⁺: 616.25; найдено: 616.3 (MH⁺).



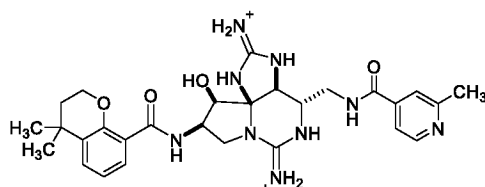
Соединение 36

ЯМР ¹H (400 MHz; D₂O): δ 9.12 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.78 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.57–4.53 (m, 2H), 4.39 (dd, $J = 11.6, 7.7$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 8.9, 6.3$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 11.5, 4.4$ Hz, 1H), 3.84–3.74 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.08 (dd, $J = 6.9, 4.5$ Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.51 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₈H₃₅N₉O₄⁺: 562.28; найдено: 562.3 (MH⁺).



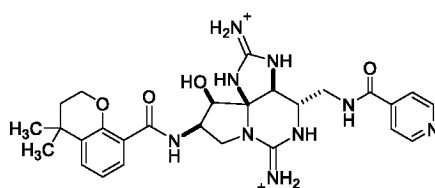
Соединение 37

ЯМР ¹H (400 MHz; D₂O): δ 9.00 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.90 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.55–4.52 (m, 2H), 4.37 (dd, $J = 11.5, 7.8$ Hz, 1H), 4.01–3.97 (m, 1H), 3.91 (dd, $J = 11.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.82–3.72 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.07 (dd, $J = 6.7, 4.1$ Hz, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.48 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₈H₃₅N₉O₄⁺: 562.28; найдено: 562.3 (MH⁺).



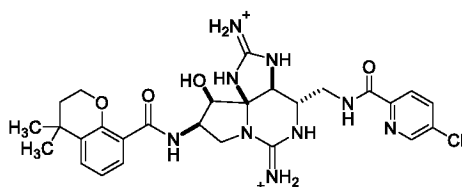
Соединение 38

ЯМР¹H (400 MHz; D₂O): δ 9.02 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30–8.28 (m, 1H), 8.11 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.93–4.89 (m, 1H), 4.72–4.68 (m, 2H), 4.52 (dd, $J = 11.3, 7.6$ Hz, 1H), 4.16–4.12 (m, 1H), 4.06 (dd, $J = 11.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 7.7, 4.2$ Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.24 (dd, $J = 6.9, 3.9$ Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.67 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₈H₃₅N₉O₄⁺: 562.28; найдено: 562.3 (MH⁺).



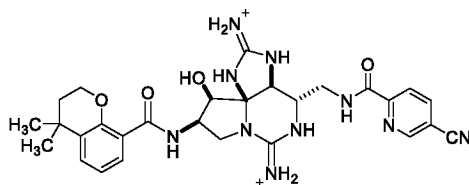
Соединение 39

ЯМР¹H (400 MHz; D₂O): δ 9.14–9.12 (m, 2H), 8.35–8.33 (m, 2H), 8.09 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.91–4.87 (m, 1H), 4.70–4.67 (m, 2H), 4.50 (dd, $J = 11.5, 7.6$ Hz, 1H), 4.15–4.11 (m, 1H), 4.05 (dd, $J = 11.3, 4.8$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 7.7, 4.1$ Hz, 2H), 2.22 (dd, $J = 6.9, 4.1$ Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.65 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₇H₃₃N₉O₄⁺: 548.27; найдено: 548.3 (MH⁺).



Соединение 40

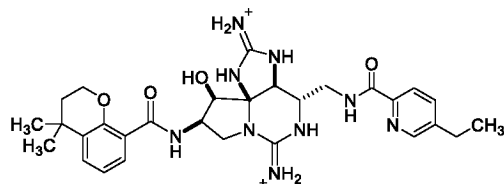
ЯМР¹H (400 MHz; D₂O): δ 8.81 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.23–8.21 (m, 1H), 8.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.76–4.71 (m, 1H), 4.55–4.52 (m, 2H), 4.29 (dd, $J = 11.5, 7.8$ Hz, 1H), 4.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 11.4, 4.6$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.14–3.13 (m, 1H), 2.98 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 2.07 (dd, $J = 6.6, 4.4$ Hz, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₇H₃₂ClN₉O₄⁺: 582.23; найдено: 582.3 (MH⁺).



ST-2604

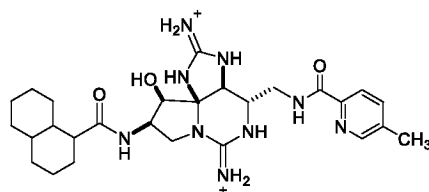
Соединение 41

ЯМР¹H (400 МГц; D₂O): δ 9.31 (dd, $J = 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 8.73 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.51 (dd, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.03 (d, $J = 8.0$, 1H), 4.71–4.67 (m, 2H), 4.44 (dd, $J = 11.3, 7.7$ Hz, 1H), 4.17–4.13 (m, 1H), 4.04 (dd, $J = 11.6, 4.5$ Hz, 1H), 3.97–3.94 (m, 2H), 2.23 (dd, $J = 6.8, 4.2$ Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.66 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₉H₃₃N₉O₄⁺: 572.27; найдено: 573.4 (MH⁺).



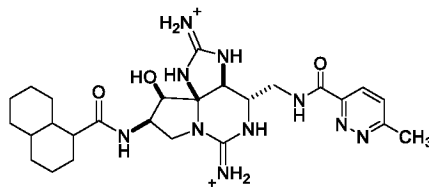
Соединение 42

ЯМР¹H (400 МГц; D₂O): δ 8.69 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.16–8.06 (m, 2H), 7.91 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.91 (d, $J = 7.9$, 1H), 4.75–4.70 (m, 1H), 4.54 (ddd, $J = 6.3, 4.6, 2.0$ Hz, 2H), 4.29 (dd, $J = 11.4, 7.7$ Hz, 1H), 4.03–4.00 (m, 1H), 3.90 (dd, $J = 11.5, 4.4$ Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.92 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.07 (dd, $J = 6.7, 4.4$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₉H₃₈N₉O₄⁺: 576.30; найдено: 576.30 (MH⁺).



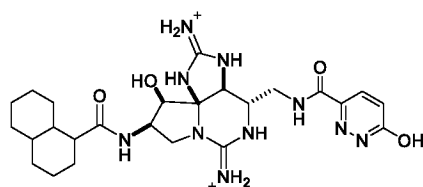
Соединение 43

ЯМР¹H (400 МГц; D₂O): δ 8.07 (s, 1H), 8.11–8.02 (m, 3H), 4.90 (s, 1H), 4.76 (d, $J = 8.3$, 1H), 4.70–4.63 (m, 1H), 4.15 (dd, $J = 11.3, 8.5$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.71 (dd, $J = 11.3, 5.8$ Hz, 1H), 2.72–2.62 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.17–2.12 (m, 1H), 2.05–1.23 (m, 15H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₇H₄₀N₉O₃⁺: 538.33; найдено: 538.5 (MH⁺).



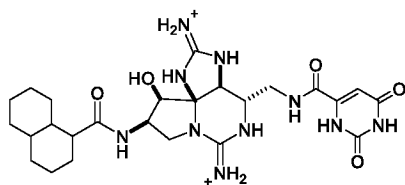
Соединение 44

ЯМР¹H (400 МГц; D₂O): δ 8.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.76 (d, $J = 8.4$, 1H), 4.70–4.64 (m, 1H), 4.20 (dd, $J = 11.2, 8.6$ Hz, 1H), 4.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.85–3.82 (m, 2H), 3.73 (dd, $J = 11.3, 5.6$ Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.70–2.61 (m, 1H), 2.16–2.11 (m, 1H), 2.05–1.20 (m, 15H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₆H₃₉N₁₀O₃⁺: 539.32; найдено: 539.50 (MH⁺).



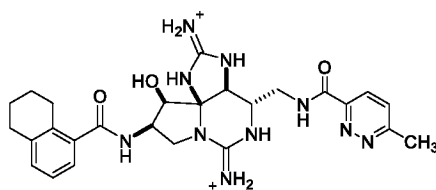
Соединение 45

ЯМР¹H (400 MHz; D₂O): δ 8.16 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 0.86$ Hz, 1H), 4.77–4.63 (m, 2H), 4.19 (dd, $J = 11.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.97–3.93 (m, 1H), 3.81–3.64 (m, 3H), 3.73 (dd, $J = 11.3, 5.6$ Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.69–2.61 (m, 1H), 2.16–2.10 (m, 1H), 2.01–1.20 (m, 15H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₅H₃₇N₁₀O₄⁺: 541.30; найдено: 541.5 (MH⁺).



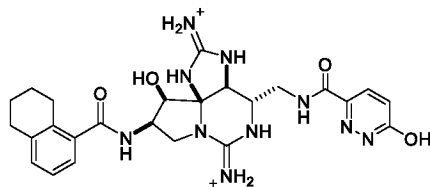
Соединение 46

ЯМР¹H (400 MHz; D₂O): δ 6.34 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.75–4.64 (m, 2H), 4.30–4.18 (m, 1H), 3.92 (dd, $J = 8.9, 6.9$ Hz, 1H), 3.77–3.56 (m, 3H), 2.68–2.60 (m, 1H), 2.14–2.10 (m, 1H), 1.99–1.21 (m, 15H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₅H₃₇N₁₀O₅⁺: 557.29; найдено: 557.30 (MH⁺).



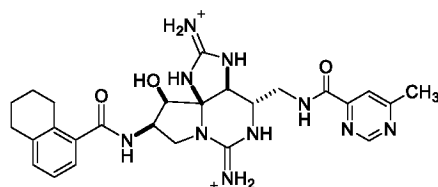
Соединение 49

ЯМР¹H (400 MHz, D₂O): δ 8.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.46–7.31 (m, 3H), 4.94–4.85 (m, 3H), 4.38–4.24 (m, 1H), 4.09–3.97 (m, 1H), 3.91–3.74 (m, 3H), 2.97–2.89 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 1.91 (dt, $J = 6.4, 3.2$ Hz, 4H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₆H₃₃N₁₀O₃⁺: 533.27; найдено: 533.30 (MH⁺).



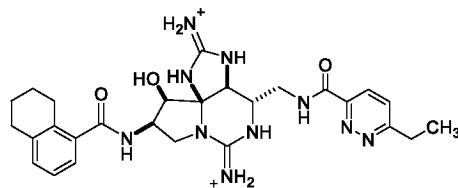
Соединение 50

ЯМР¹H (400 MHz, D₂O): δ 8.15 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.43–7.33 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.92–4.83 (m, 3H), 4.31 (dd, $J = 11.3, 8.3$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 8.8, 6.2$ Hz, 1H), 3.85–3.68 (m, 3H), 2.95–2.86 (m, 4H), 1.89 (dt, $J = 6.3, 3.2$ Hz, 4H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для C₂₅H₃₁N₁₀O⁺: 535.25; найдено: 535.30 (MH⁺).



Соединение 51

ЯМР ^1H (400 MHz, D_2O) : δ 8.01 (s, 2H), 7.46–7.35 (m, 3H), 4.94–4.84 (m, 3H), 4.33 (dd, $J = 11.4, 8.3$ Hz, 1H), 4.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.88–3.82 (m, 3H), 2.99–2.91 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 1.94 (dt, $J = 5.8, 2.8$ Hz, 4H); MS (ES $^+$, m/z) вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_{10}\text{O}_3^+$: 533.27; найдено: 533.30 (MH $^+$).



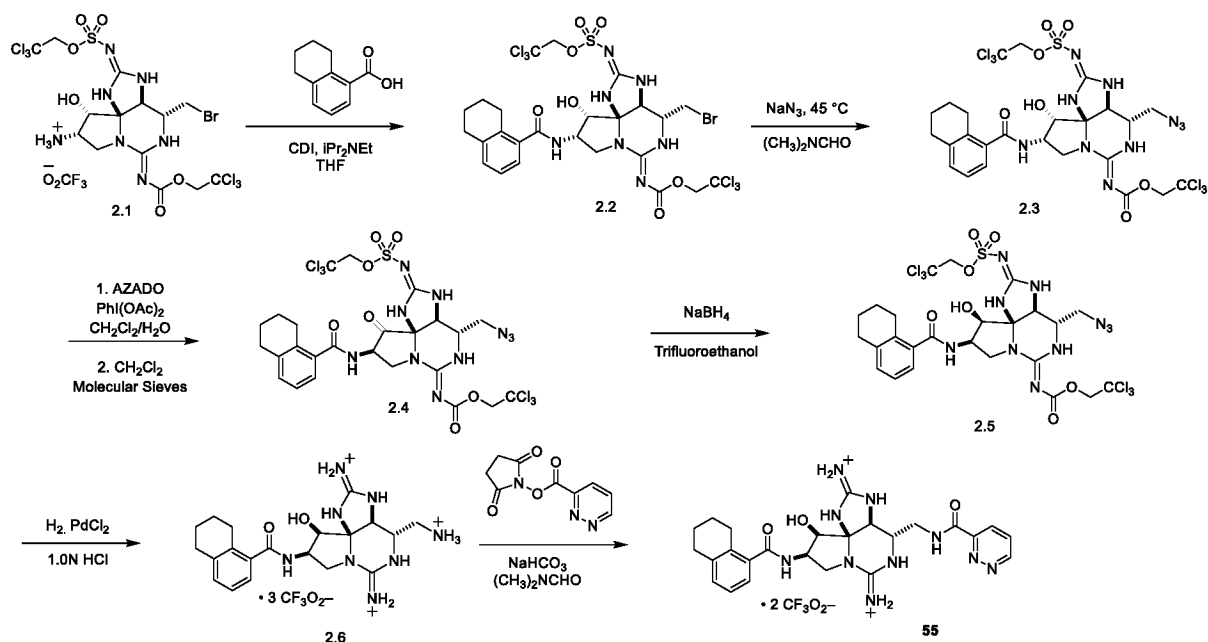
Соединение 52

ЯМР ^1H (400 MHz, D_2O) : δ 8.67 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.42–7.33 (m, 3H), 4.93–4.84 (m, 3H), 4.29–4.20 (m, 1H), 4.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.84–3.77 (m, 3H), 2.96–2.86 (m, 6H), 1.90 (dt, $J = 5.9, 2.8$ Hz, 4H), 1.38 (t, $J = 15.3$ Hz, 3H); MS (ES $^+$, m/z) вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_9\text{O}_3^+$: 546.29; найдено: 546.40 (MH $^+$).

Пример синтеза 2

Получение негидратированных кетонных ингибиторов Nav1.7

Схема 2



Соединение 55 было получено, как показано на Схеме 2.

К раствору 5,6,7,8-тетрагидро-1-нафталин-карбоновой кислоты (0,91 г; 5,18 ммоль; 1,5 эквив.) в 20 мл THF при комнатной температуре добавили карбонилдимидазол (0,84 г;

5,18 ммоль; 1,5 эквив). После перемешивания реакционной смеси в течение 16 часов при комнатной температуре, добавили раствор 2.1 (2,42 г; 3,45 ммоль; 1,0 эквив.) в 15 мл THF. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После этого добавили *i*Pr₂NEt (2,41 мл; 13,8 ммоль; 4,0 эквив.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и гасили добавлением 30 мл 1N HCl. Водный слой экстрагировали 3 x 100 мл EtOAc. Объединенный органический слой высушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали *под вакуумом*. Осадок очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиент элюирования: 45:55→75:25 EtOAc/гексаны) с получением искомого амида 2.2 (2,24 г; 2,6 ммоль; 73%) в виде белого твердого вещества.

К раствору бромида 2,2 (1,76 г; 2,04 ммоль; 1,0 эквив.) в 20 мл диметилформамида при комнатной температуре добавили азид натрия (0,66 г; 10,2 ммоль; 5,0 эквив.) и полученный раствор нагревали при 45°C в течение 2 дней. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и разбавили 200 мл EtOAc. Полученный раствор промыли 3 x 100 мл H₂O и 2 x 100 мл солевого раствора. Органический слой высушили с помощью Na₂SO₄, профильтровали, концентрировали *под вакуумом* и очистили с помощью колоночной хроматографии (градиент элюирования: 50:50→75:25 EtOAc/гексаны) с получением искомого азиды 2.3 (1,34 г; 1,62 ммоль, 79%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

К перемешиваемому раствору соединения 2,3 (1,0 г; 1,21 ммоль; 1,0 эквив.) в 44 мл CH₂Cl₂ последовательно добавили воду (2,3 мл) и йодбензолдиацетат (584,6 мг; 1,81 ммоль; 1,5 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 минут. Затем к этой реакционной смеси по каплям добавили раствор 2-азаадамantan N-оксида (AZADO) (55,3 мг; 0,36 ммоль; 0,3 эквив.) в CH₂Cl₂ (10 мл) в течение 5 минут. Двухфазную смесь энергично перемешивали в течение дополнительных 15 минут. Затем реакционную смесь погасили 8 мл изопропилового спирта и перемешивали в течение 30 минут. К смеси добавили MgSO₄, чтобы абсорбировать воду. Органический слой профильтровали, и MgSO₄ промыли маленькой порцией CH₂Cl₂. Постепенно добавили гексаны (550 мл), смесь осторожно перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут и профильтровали с получением 1,0 г грязно-белого твердого вещества. Этот материал использовали для следующей стадии без очистки.

Сырой материал (1,0 г; 1,19 ммоль) развели в безводном CH₂Cl₂ (30 мл) и добавили 4Å молекулярные сита. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Молекулярные сита удалили фильтрованием и фильтрпрессную лепешку промыли дополнительным CH₂Cl₂. Объединенные фильтраты выпарили при пониженном давлении до сухости с получением 2.4. К этому осадку

добавили трифторэтанол (20 мл) и полученный раствор охладили до 0°C. Добавили NaBH₄ (135 мг; 3,57 ммоль; 3,0 эквив.) и смесь перемешивали при той же температуре в течение 20 минут. Трифторэтанол выпарили при пониженном давлении, а осадок развели в CH₂Cl₂ и разбавили водой (2:1). Водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (1x) и объединенные органические вещества промыли рассолом (1x), высушили и выпарили при пониженном давлении с получением сырого продукта 2.5. Этот продукт очистили с помощью колоночной хроматографии с использованием гексаны/этилацетат (2:3) с получением 470 мг 0,57 ммоль (47% выход) 2.5 (Нежелательный спирт восстанавливается и перерабатывается с выходом дополнительных 15–20% 2.5).

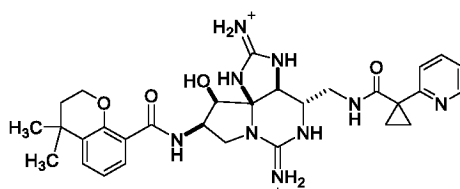
К перемешанному раствору соединения 2.5 (470 мг; 0,57 ммоль) в MeOH (40 мл) добавили воду 10 мл. Добавили трифторуксусную кислоту (5 мл) и PdCl₂ (70 мг) и барботировали H₂ газ через реакционную смесь в течение 10 минут, после истечения этого времени барботирование прекратили и реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение 6 часов. Реакционную смесь последовательно профильтровали через 0,2 мкм PTFE шприцевой фильтр. Флакон и фильтры промыли 15 мл MeOH, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Осадок растворили в 30 мл 1:2 MeCN/1,0 M водной HCl и перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, развели в 15 мл водного 10 mM раствора трифторуксусной кислоты и очистили с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Bonna–Agela Durashell C18, 10 мкм, 21 x 250 мм колонка, элюирование с градиентным потоком от 10–16% MeCN/ с 10 mM TFA в течение 30 минут, УФ-детектирование 214 нм). При скорости потока 20 мл/мин 2.6 имел время удерживания 16–22,5 мин и соответствующую Tg1-TFA соль 2.6 изолировали в виде белого твердого вещества (240 мг; 0,31 ммоль; 54%).

Раствор 2.6 (60 мг; 0,08 ммоль; 1,0 эквив.) в 0,1M бикарбонате натрия (2,4 мл) охладили до 0°C. По каплям добавили раствор 2,5-диоксопирролидин-1-ил-пиридазин 3-карбоновой кислоты (20,3 мг; 0,091 ммоль; 1,2 эквив.) в 0,9 мл диметилформамида. Ледяную баню убрали, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Провели анализ образца с помощью жидкостной хроматомасс-спектрометрии без остановки процесса и показали завершение реакции. Реакцию погасили добавлением 10 mM TFA (3 мл) и затем очистили с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Bonna–Agela Durashell C18, 10 мкм, 25 x 250 мм колонка, элюирование с градиентным потоком от 16–22% MeCN/ с 10 mM TFA в течение 30 минут, УФ-детектирование 214 нм). При скорости потока 20 мл/мин соединение 55 • 2 TFA имело время удерживания 12,5–18,5 мин и соответствующую TFA соль изолировали в виде белого твердого вещества (50 мг;

0,067 ммоль; 83%).

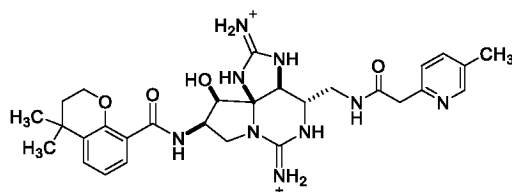
Соединение 55 ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 9.38 (dd, $J = 5.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.6, 5.1$ Hz, 1H), 7.34 – 7.19 (m, 3H), 4.84 – 4.72 (m, 3H), 4.21 (dd, $J = 11.4, 8.1$ Hz, 1H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.80 – 3.69 (m, 3H), 2.86 – 2.77 (m, 4H), 1.79 (t, $J = 3.0$ Hz, 4H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_{10}\text{O}_3^+$: 519.26; найдено: 519.30 (MH⁺).

Следующие соединения были получены с использованием методики, сходной с методикой на Схеме 2, выше:



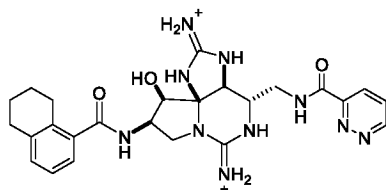
Соединение 53

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 8.79 – 8.72 (m, 1H), 8.58 (td, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.05 – 7.98 (m, 1H), 7.77 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.79 – 4.70 (m, 1H), 4.62 – 4.57 (m, 1H), 4.44 – 4.36 (m, 2H), 4.16 (dd, $J = 11.4, 7.6$ Hz, 1H), 4.06 – 3.95 (m, 1H), 3.74 (dd, $J = 11.4, 4.5$ Hz, 1H), 3.69 – 3.62 (m, 1H), 3.46 – 3.32 (m, 2H), 1.97 – 1.90 (m, 2H), 1.84 – 1.76 (m, 2H), 1.63 – 1.55 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_9\text{O}_3^+$: 574.32; найдено: 574.32 (MH⁺).



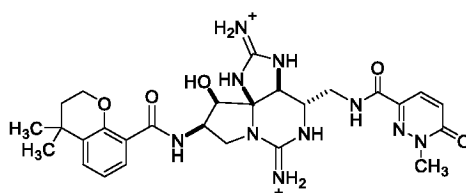
Соединение 54

MS (ES⁺, m/z) вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_9\text{O}_3^+$: 576.30; найдено: 576.32 (MH⁺).



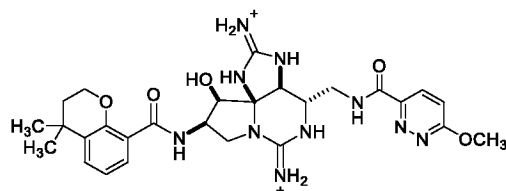
Соединение 55

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 9.38 (dd, $J = 5.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.6, 5.1$ Hz, 1H), 7.34 – 7.19 (m, 3H), 4.84 – 4.72 (m, 3H), 4.21 (dd, $J = 11.4, 8.1$ Hz, 1H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.80 – 3.69 (m, 3H), 2.86 – 2.77 (m, 4H), 1.79 (t, $J = 3.0$ Hz, 4H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_{10}\text{O}_3^+$: 519.26; найдено: 519.30 (MH⁺).



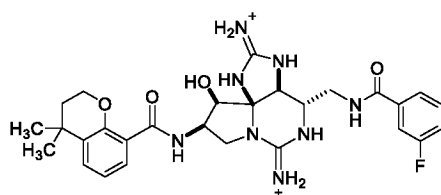
Соединение 56

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 8.15 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.93 – 4.86 (m, 2H), 4.77 – 4.72 (m, 1H), 4.58 – 4.51 (m, 2H), 4.34 (dd, $J = 11.4, 7.7$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 – 3.88 (m, 2H), 3.80 – 3.72 (m, 2H), 2.11 – 2.05 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.50 (s, 3H); MS (ES+, m/z) вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_{10}\text{O}_5^+$: 579.28 найдено: 579.30 (MH^+).



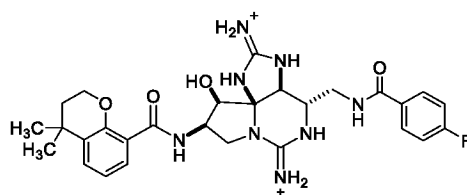
Соединение 57

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 8.17 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 4.86 – 4.73 (m, 3H), 4.45 – 4.39 (m, 2H), 4.22 – 4.14 (m, 4H), 3.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 11.5, 4.4$ Hz, 1H), 3.74 – 3.68 (m, 2H), 1.98 – 1.92 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); MS (ES+, m/z) вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_{10}\text{O}_5^+$: 579.28 найдено: 579.30 (MH^+).



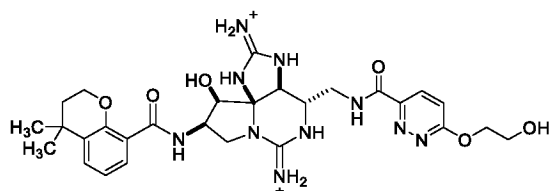
Соединение 58

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7.94 (s, 1H), 7.82 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 2H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 7.12 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.79 – 4.72 (m, 2H), 4.45 – 4.39 (m, 2H), 4.26 – 4.18 (m, 2H), 3.87 – 3.82 (m, 1H), 3.80 – 3.75 (m, 1H), 3.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.99 – 1.93 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); MS (ES+, m/z) вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{FN}_8\text{O}_4^+$: 565.27 найдено: 565.30 (MH^+).



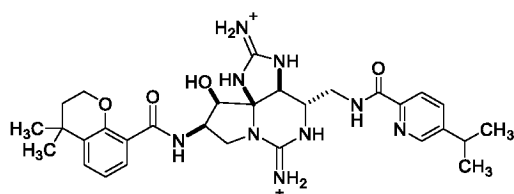
Соединение 59

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7.93 – 7.86 (m, 2H), 7.82 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.78 – 4.73 (m, 2H), 4.44 – 4.40 (m, 2H), 4.27 – 4.17 (m, 2H), 3.87 – 3.82 (m, 1H), 3.78 (dd, $J = 11.4, 4.5$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.99 – 1.93 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); MS (ES+, m/z) вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{FN}_8\text{O}_4^+$: 565.27 найдено: 565.30 (MH^+).



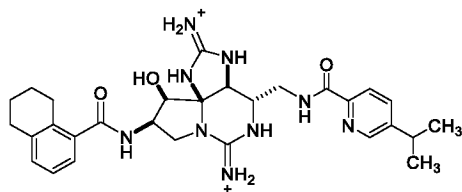
Соединение 60

^1H ЯМР (400 MHz, D_2O) δ 8.02 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.79 – 4.69 (m, 3H), 4.46 – 4.38 (m, 4H), 4.25 – 4.18 (m, 1H), 4.02 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.86 – 3.75 (m, 2H), 3.68 – 3.59 (m, 2H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_{10}\text{O}_6^+$: 609.29 найдено: 609.30(MH⁺).



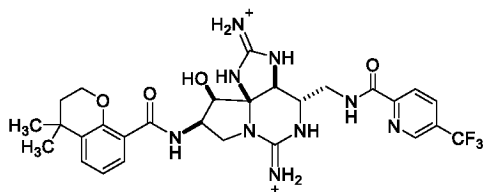
Соединение 61

^1H ЯМР (400 MHz, D_2O) δ 8.62 (s, 1H), 8.10 – 8.05 (m, 2H), 7.80 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.85 – 4.73 (m, 3H), 4.46 – 4.38 (m, 2H), 4.19 – 4.13 (m, 1H), 3.93 – 3.85 (m, 1H), 3.77 (dd, $J = 11.4, 4.5$ Hz, 1H), 3.73 – 3.64 (m, 2H), 3.16 – 3.08 (m, 1H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.38 (d, $J = 3.2$ Hz, 6H), 1.32 (s, 3H), 1.31 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_9\text{O}_4^+$: 590.32 найдено: 590.40(MH⁺).



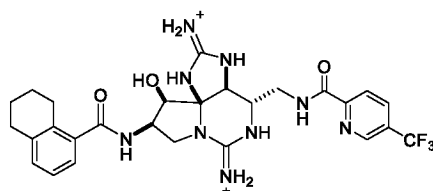
Соединение 62

^1H ЯМР (400 MHz, D_2O) δ 8.67 – 8.61 (m, 1H), 8.16 – 8.07 (m, 2H), 7.35 – 7.20 (m, 3H), 4.83 – 4.71 (m, 3H), 4.19 – 4.11 (m, 1H), 3.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.75 – 3.65 (m, 3H), 3.20 – 3.09 (m, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 4H), 1.84 – 1.74 (m, 4H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_9\text{O}_3^+$: 560.31 найдено: 560.40(MH⁺).



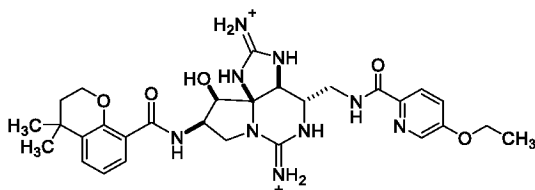
Соединение 63

^1H ЯМР (400 MHz, D_2O) δ 9.03 (s, 1H), 8.40 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.85 – 4.71 (m, 3H), 4.45 – 4.38 (m, 2H), 4.18 (dd, $J = 11.4, 7.7$ Hz, 1H), 3.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 11.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.74 – 3.67 (m, 2H), 1.98 – 1.92 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_9\text{O}_4^+$: 616.26 найдено: 616.30 (MH⁺).



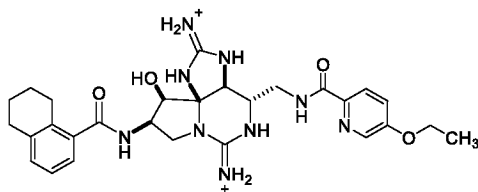
Соединение 64

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 9.03 (s, 1H), 8.40 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.33 – 7.19 (m, 3H), 4.83 – 4.73 (m, 3H), 4.16 (dd, $J = 11.3, 8.0$ Hz, 1H), 3.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.76 – 3.66 (m, 3H), 2.85 – 2.74 (m, 4H), 1.86 – 1.71 (m, 4H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_9\text{O}_3^+$: 586.25 найдено: 586.30 (MH^+).



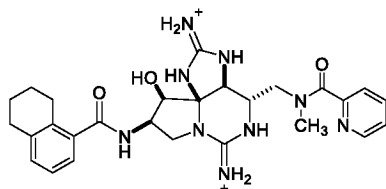
Соединение 65

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 8.35 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.82 – 4.74 (m, 2H), 4.60 – 4.54 (m, 1H), 4.48 – 4.36 (m, 2H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.14 (dd, $J = 11.4, 7.7$ Hz, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 1H), 3.76 (dd, $J = 11.4, 4.5$ Hz, 1H), 3.72 – 3.61 (m, 2H), 2.00 – 1.91 (m, 2H), 1.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_9\text{O}_5^+$: 592.30 найдено: 592.30 (MH^+).



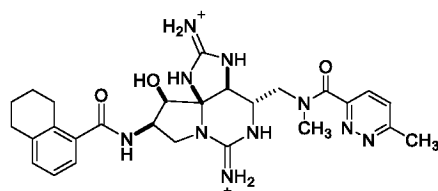
Соединение 66

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 8.34 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 3H), 4.80 – 4.72 (m, 3H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.14 – 4.06 (m, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 3H), 2.85 – 2.74 (m, 4H), 1.86 – 1.73 (m, 4H), 1.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_9\text{O}_4^+$: 562.29 найдено: 562.30 (MH^+).



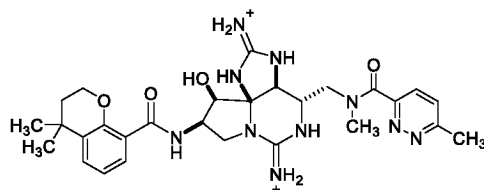
Соединение 67

MS (ES⁺, m/z) вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_9\text{O}_3^+$: 532.28 найдено: 532.30 (MH^+).



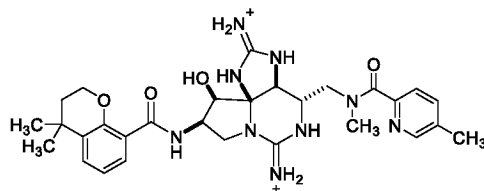
Соединение 68

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7.98 – 7.87 (m, 2H), 7.35 – 7.18 (m, 3H), 4.89 – 4.77 (m, 3H), 4.39 (s, 1H), 4.29 – 4.18 (m, 2H), 4.13 – 4.06 (m, 1H), 3.79 – 3.72 (m, 1H), 3.54 – 3.47 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.71 (s, 1H), 1.78 (s, 4H); MS (ES⁺, m/z) вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_{10}\text{O}_3^+$: 547.29 найдено: 547.30 (MH^+).



Соединение 69

MS (ES⁺, m/z) вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_{10}\text{O}_4^+$: 577.30 найдено: 577.30 (MH^+).



Соединение 70

MS (ES⁺, m/z) вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_9\text{O}_4^+$: 576.30 найдено: 576.30 (MH^+).

Пример 2

Анализ ингибирования Nav

Электрофизиологические эксперименты проводили на человеческих эмбриональных клетках почки (НЕК 293) или клетках яичника китайского хомячка (СНО) трансфицированных полноразмерной кДНК, кодирующей соответствующую α -субъединицу человеческого натриевого канала Nav, включая Nav 1.7 и Nav 1.4.

Натриевые токи измеряли, используя метод пэтч-кламп всей клетки с использованием НЕКА ЕРС 9 амплификатора (НЕКА Elektronik Dr. Schulze GmbH, Германия), или измерение может быть проведено с помощью IonFlux 16 автоматизированной пэтч-кламп системы (Fluxion Biosciences, Южный Сан-Франциско, США), как ранее описано Moran. Смотри, Moran O, Picollo A, Conti F (2003) Tonic и phasic guanidinium toxin-block of skeletal muscle Na channels expressed in Mammalian cells, *Biophys J* 84(5):2999–3006. Для проведения пэтч-кламп экспериментов вручную микропипетки из боросиликатного стекла (Sutter Instruments, Novato, Калифорния) подвигали к контактной поверхности электрода, что давало сопротивление 1.0–2.0 МΩ в рабочих растворах. Состав внутриклеточного раствора был следующий (в mM): CsF 125, EDTA 10, HEPES 10,

NaCl 10, и значение pH было отрегулировано до 7,2 с помощью CsOH. Состав внеклеточного раствора был следующий (в mM): NaCl 135, KCl 4.5, CaCl₂ 2, MgCl₂ 1, HEPES 10, и значение pH было отрегулировано до 7,4 с помощью NaOH. Пиковые токи в основном находятся между 0,5–20 нА.

Лиофилизированный исходный раствор каждого из токсинов хранили при -20°C и разводили во внешнем растворе до регистрирования. (+)-сакситоксин и (+)-гониаутоксин-III были синтезированы согласно ранее опубликованным способам (Fleming JJ, McReynolds MD, Du Bois J. (+)-saxitoxin: a first and second generation stereoselective synthesis. *J Am Chem Soc.* 2007;129(32):9964-9975; Mulcahy JV, Du Bois J. A stereoselective synthesis of (+)-gonyautoxin 3. *J Am Chem Soc.* 2008;130:12630-12631). Измерение тока проводили при непрерывной перфузии, контролируемой добавлением вручную с помощью шприца.

Продукт EPC 9 пэтч-кламп амплификатора профильтровали с помощью встроенного низкочастотного четырехполюсного фильтра Бесселя, имеющего предельную частоту 10 kHz, отбирали образцы при 20-50 КГц. И при ручном и при автоматизированном регистрировании мембрану содержали при потенциале удерживания в пределе между -120 и -90 мV. Импульсную стимуляцию и регистрацию данных контролировали с помощью программного обеспечения Pulse software (НЕКА Elektronik Dr. Schulze GmbH, Германия) или IonFlux software (Fluxion Biosciences, Южный Сан-Франциско, США). Все измерения проводили при комнатной температуре (около 20–22 °C). Регистрирование проводили, по меньшей мере, 5 мин после установления конфигурации целой клетки и вольткламп конфигурации для обеспечения стабилизации потенциал-зависимых свойств каналов. Токи вызывали 10 мс шагами деполяризации от потенциала удерживания до значения между -40 и +10 мV. Пиковые токи регистрировали после активации канала. Эти данные нормировали относительно исходных, откладывали в зависимости от концентрации токсина и анализировали с помощью программы Microsoft Excel. Результаты согласовывались с четырех-параметровым логистическим уравнением с угловым коэффициентом Хилла до 1, чтобы определить значения IC₅₀, и выражены в виде среднего.

Таблица 1. Эффективность и селективность Nav изоформ

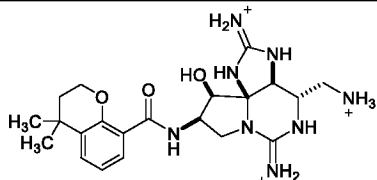
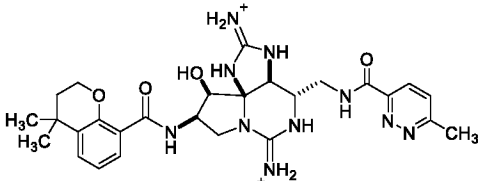
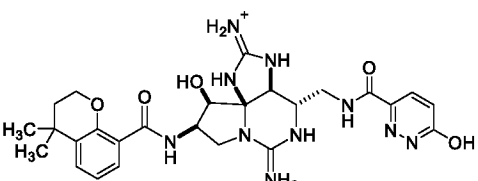
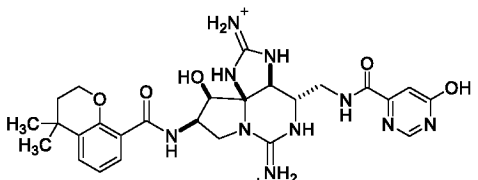
Для таблицы 1 и таблицы 2 все данные были получены на клетках НЕК. Колонка 1 предоставляет IC₅₀ данные для Nav 1.7, измеренные с применением пэтч-кламп метода в конфигурации с целой клеткой с использованием НЕКА EPC 9 амплификатора. Колонка 2 предоставляет IC₅₀ данные для Nav 1.4, измеренные с применением пэтч-кламп метода в конфигурации с целой клеткой с использованием НЕКА EPC 9 амплификатора. Колонка 3

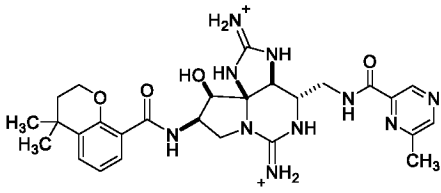
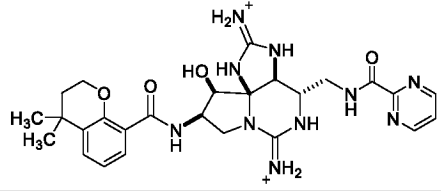
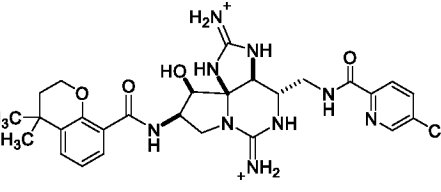
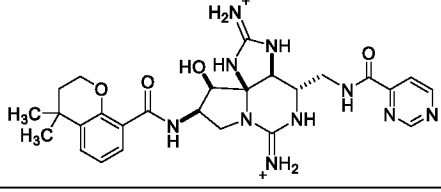
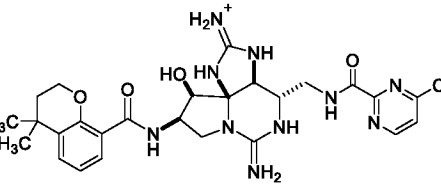
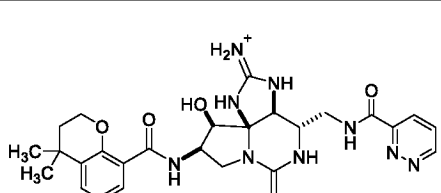
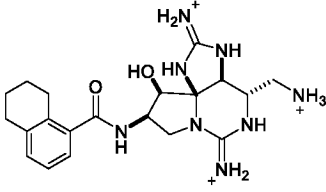
предоставляет данные селективности для колонки 1 по сравнению с колонкой 2. ND обозначает не обнаружимо. NT обозначает не протестировано.

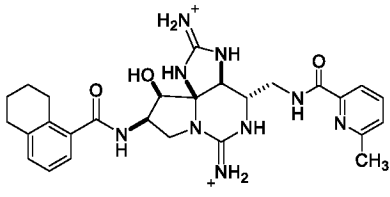
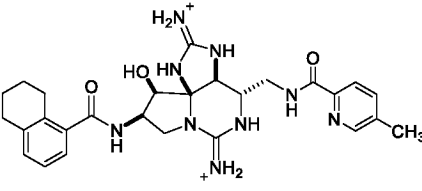
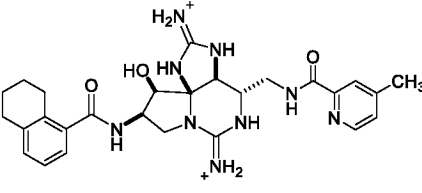
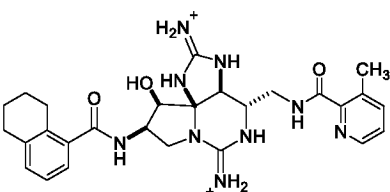
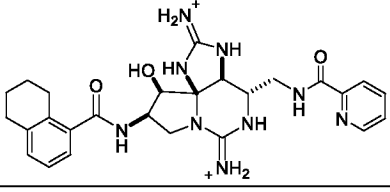
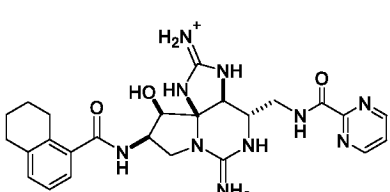
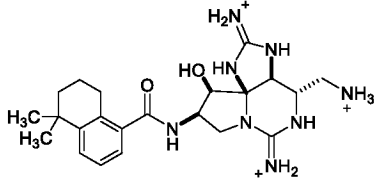
Для таблицы 3 отобранные соединения были протестированы в отношении активности к Nav 1.5. Все данные были также получены на клетках НЕК. Колонка 1 повторяет данные IC₅₀ для Nav 1.7, показанные в Таблице 1 и Таблице 2. Колонка 2 предоставляет IC₅₀ данные для Nav 1.5, измеренные с применением пэтч-кламп метода в конфигурации с целой клеткой с использованием НЕКА ЕРС 9 амплификатора. Колонка 3 предоставляет данные по селективности для колонки 1 по сравнению с колонкой 2.

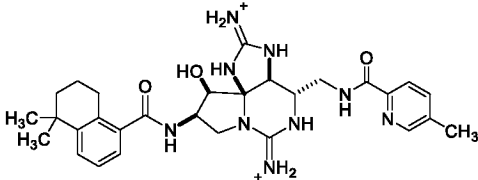
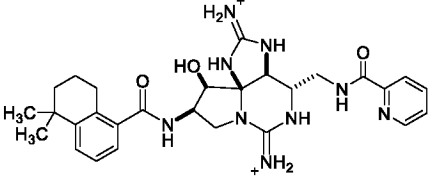
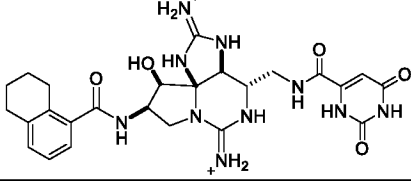
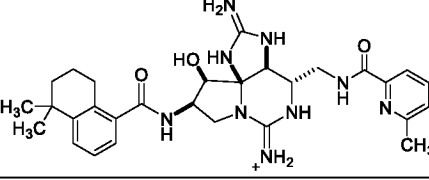
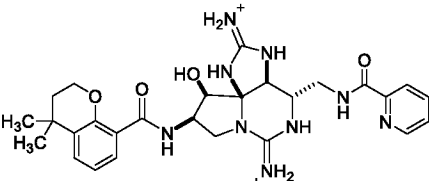
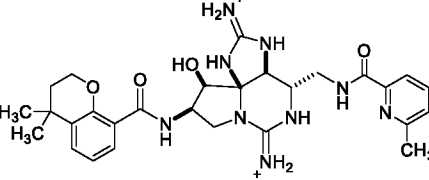
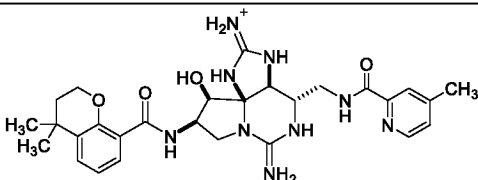
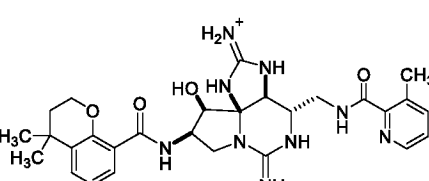
Для таблицы 4 отобранные соединения были протестированы в отношении активности к Nav 1.6. Все данные были также получены на клетках НЕК. Колонка 1 повторяет данные IC₅₀ для Nav 1.7, показанные в Таблице 1 и Таблица 2. Колонка 2 предоставляет IC₅₀ данные для Nav 1.6, измеренные с применением пэтч-кламп метода в конфигурации с целой клеткой с использованием НЕКА ЕРС 9 амплификатора. Колонка 3 предоставляет данные по селективности для колонки 1 по сравнению с колонкой 2.

Таблица 1. Соединения

	Соединение	1 Nav 1.7	2 Nav 1.4	3
1		1.5 мкМ	35 мкМ	23
2		21 нМ	260 мкМ	12000
3		100 нМ	NT	--
4		78 нМ	NT	--

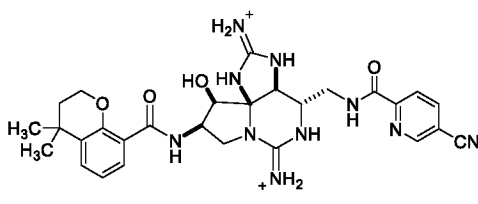
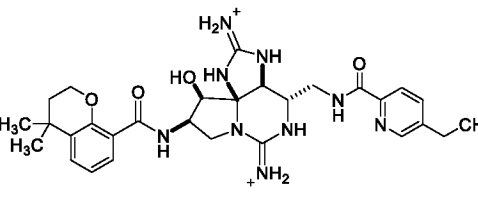
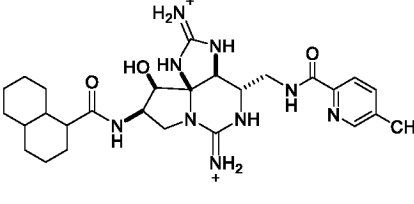
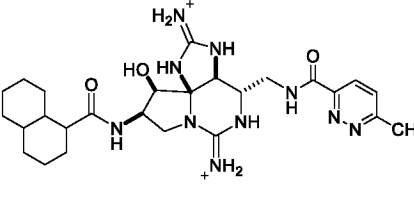
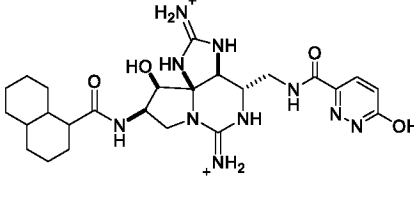
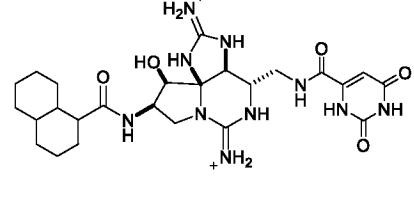
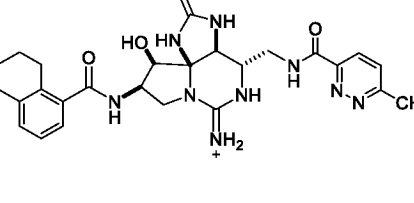
5		40 нМ	NT	--
6		18 нМ	50 мкМ	2700
7		13 нМ	190 мкМ	14500
8		23 нМ	72 мкМ	3000
9		29 нМ	NT	--
10		44 нМ	NT	--
11		388 нМ	33.7 мкМ	85

12		6.5 нМ	8.8 мкМ	1350
13		7 нМ	29.4 мкМ	4200
14		34 нМ	61.8 мкМ	1800
15		2.5 мкМ	NT	--
16		5 нМ	13.6 мкМ	2700
17		5 нМ	1.6 мкМ	320
18		500 нМ	NT	--

19		21 нМ	NT	--
20		10 нМ	NT	--
21		17 нМ	250 МКМ	14700
22		15 нМ	5.1 МКМ	340
23		25 нМ	275 МКМ	11000
24		19 нМ	150 МКМ	7890
25		36.5 нМ	550 МКМ	15000
26		7.1 МКМ	NT	--

27		19 HM	520 MKM	27000
28		70 HM	NT	--
29		34 HM	143 MKM	4200
30		77 HM	NT	--
31		520 HM	NT	--
32		60 HM	NT	--
33		27 HM	240 MKM	8800

34		51 HM	NT	--
35		500 HM	NT	--
36		63 HM	NT	--
37		176 HM	NT	--
38		114 HM	NT	--
39		72 HM	NT	--
40		25 HM	NT	--

41		35 HM	NT	--
42		24 HM	NT	--
43		13 HM	8 MKM	600
44		40 HM	65 MKM	1600
45		11 HM	53 MKM	4800
46		30 HM	300 MKM	10000
49		7 HM	36 MKM	

50		24 нМ	64 мкМ	
51		96 нМ	NT	--
52		7 нМ	29 мкМ	

Таблица 2. Соединения

	Соединение	1 Nav 1.7	2 Nav 1.4	3
53		230 нМ	NT	==
54		4.7 мкМ	NT	==
55		9.5 нМ	9.4 мкМ	
56		146 нМ	NT	==

	Соединение	1 Nav 1.7	2 Nav 1.4	3
57		30 нМ	NT	==
58		130 нМ	NT	==
59		140 нМ	NT	==
60		127 нМ	80 мкМ	
61		60 нМ	22.3 мкМ	
62		14 нМ	22.3 мкМ	
63		40 нМ	73.8 мкМ	
64		25 нМ	210 мкМ	
65		21 нМ	270 мкМ	

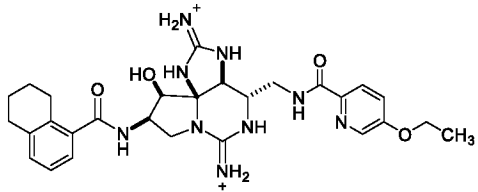
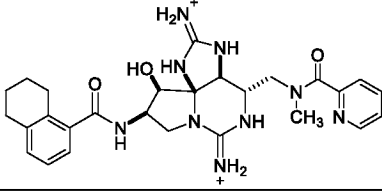
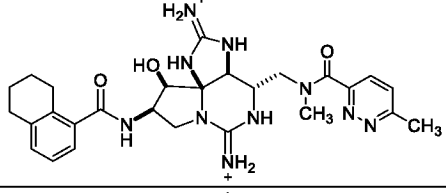
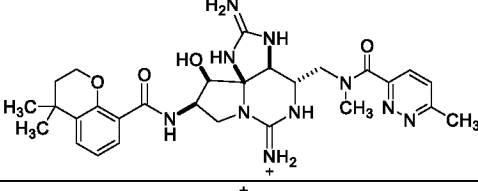
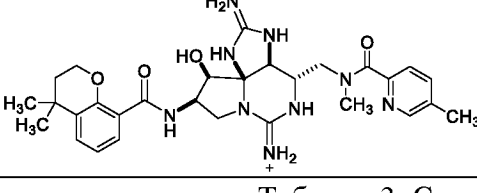
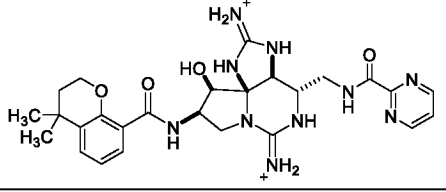
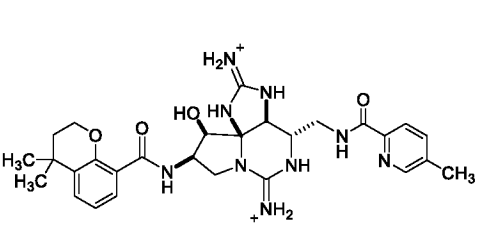
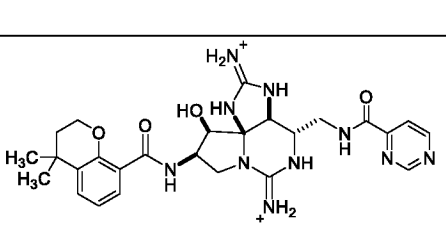
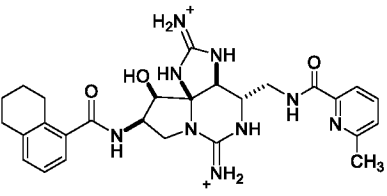
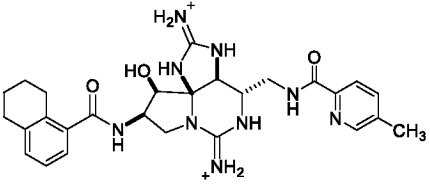
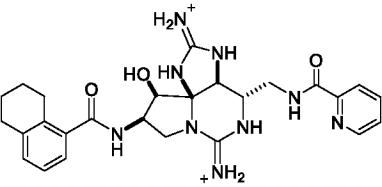
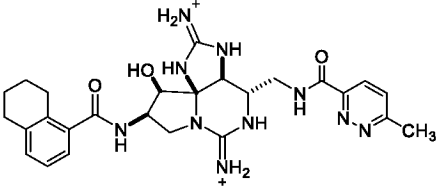
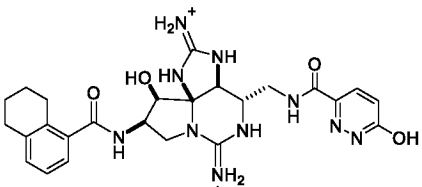
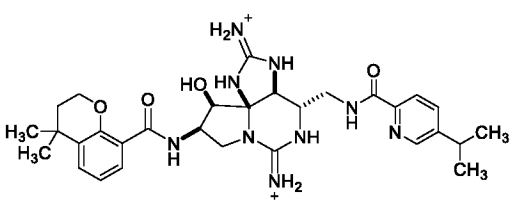
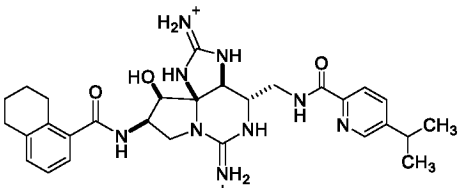
	Соединение	1 Nav 1.7	2 Nav 1.4	3
66		37.5 нМ	147 мкМ	
67		43 мкМ	NT	==
68		3 мкМ	NT	==
69		12 мкМ	NT	==
70		20 мкМ	NT	==

Таблица 3. Соединения

	Соединение	1 Nav 1.7	2 Nav 1.5	3
6		18 нМ	65 мкМ	3600
7		13 нМ	114 мкМ	8700
8		23 нМ	240 мкМ	10400

	Соединение	1 Nav 1.7	2 Nav 1.5	3
12		6.5 нМ	7.3 МКМ	1100
13		7 нМ	44.6 МКМ	6350
16		5 нМ	24.3 МКМ	4800
49		7 нМ	15 МКМ	
50		24 нМ	39 МКМ	
61		60 нМ	27.1 МКМ	
62		14 нМ	15.7 МКМ	

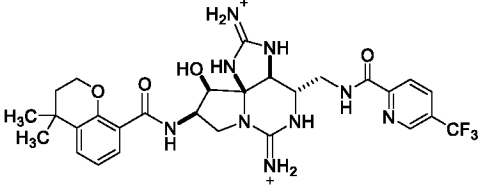
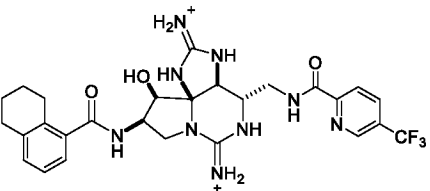
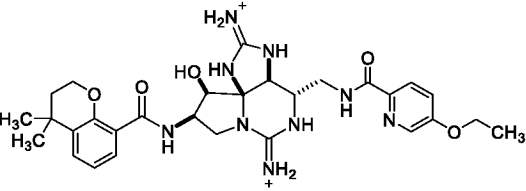
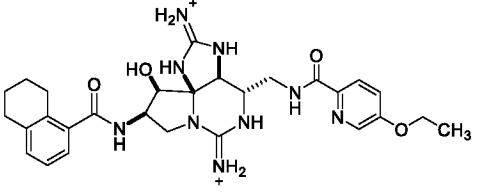
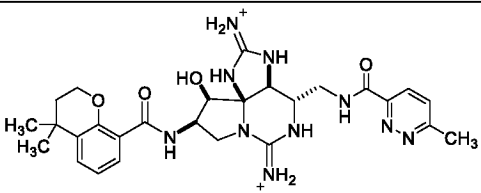
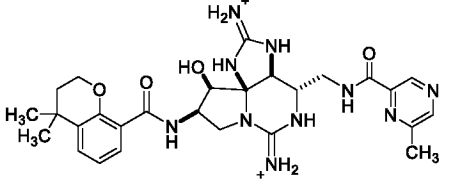
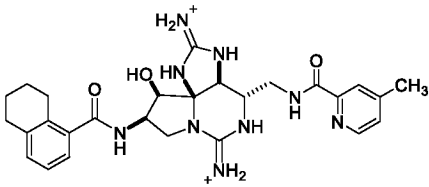
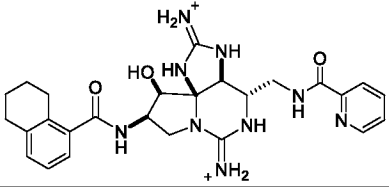
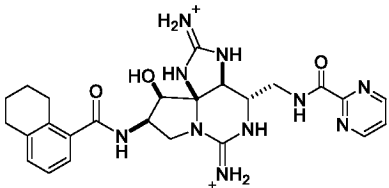
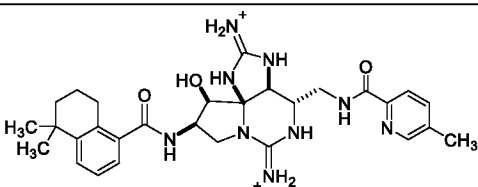
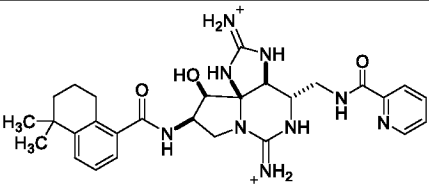
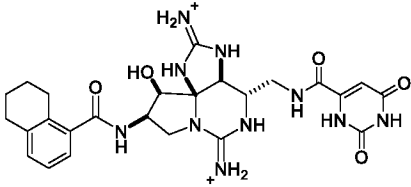
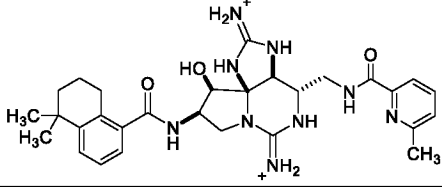
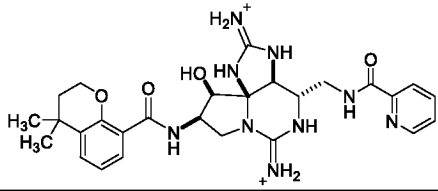
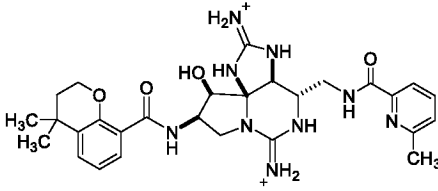
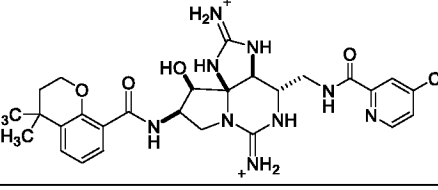
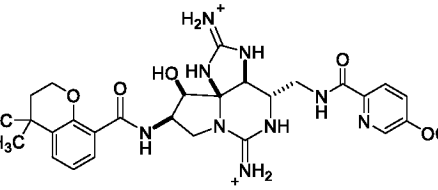
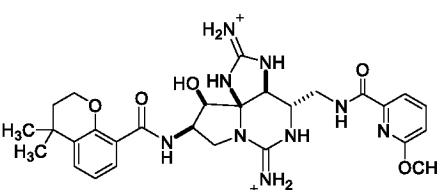
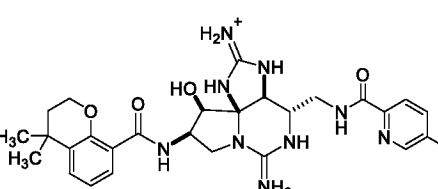
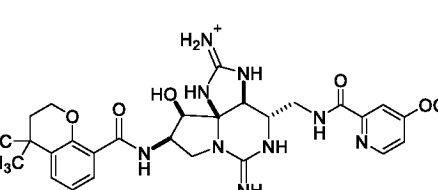
	Соединение	1 Nav 1.7	2 Nav 1.5	3
63		40 нМ	24.7 мкМ	
64		25 нМ	25 мкМ	
65		21 нМ	34 мкМ	
66		37.5 нМ	116.7 мкМ	

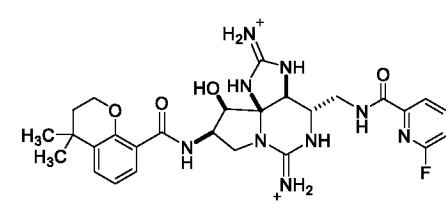
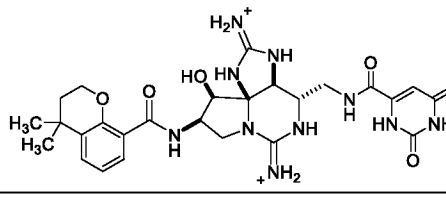
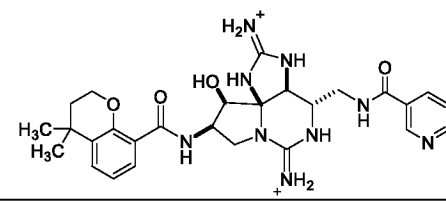
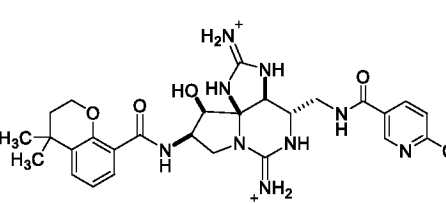
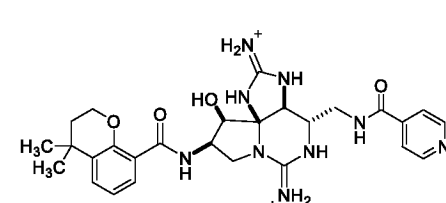
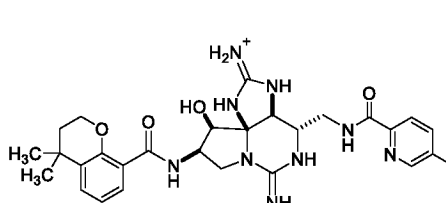
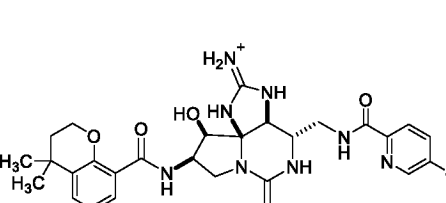
Таблица 4. Соединения

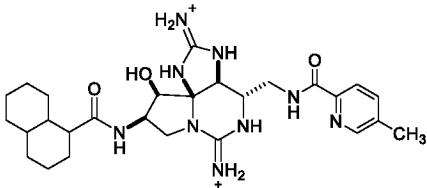
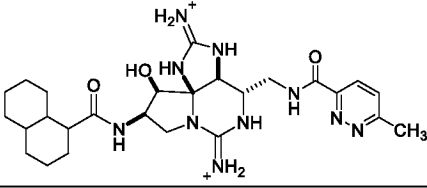
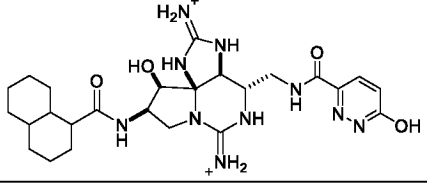
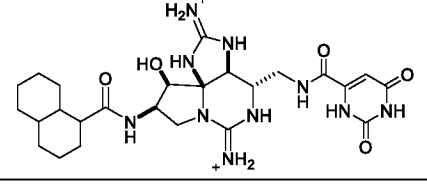
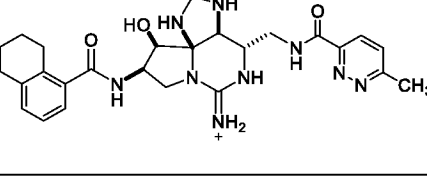
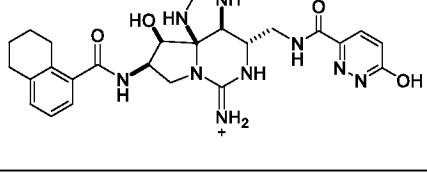
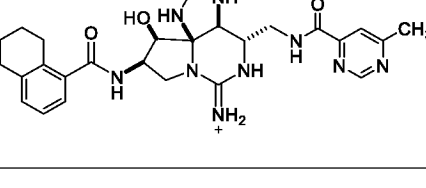
	Соединение	1 Nav 1.7	2 Nav 1.6	3
2		21 нМ	96 мкМ	4500.0
5		40 нМ	170 мкМ	4000.0

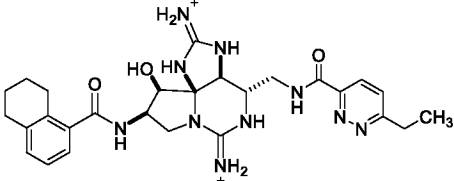
	Соединение	1 Nav 1.7	2 Nav 1.6	3
6		18 нМ	>25 МКМ	1380.0
7		13 нМ	100 МКМ	7500.0
8		23 нМ	140 МКМ	6000.0
9		29 нМ	10 МКМ	340.0
10		44 нМ	92 МКМ	2000.0
12		6.5 нМ	2.9 МКМ	445.0
13		7 нМ	6 МКМ	850.0

	Соединение	1 Nav 1.7	2 Nav 1.6	3
14		34 нМ	7.2 мкМ	200.0
16		5 нМ	1.8 мкМ	360.0
17		5 нМ	121 нМ	24.0
19		21 нМ	7.3 мкМ	360.0
20		10 нМ	7.5 мкМ	750.0
21		17 нМ	26 мкМ	1500.0
22		15 нМ	8.8 мкМ	580.0

	Соединение	1 Nav 1.7	2 Nav 1.6	3
23		25 нМ	77 мкМ	3000
24		19 нМ	77 мкМ	4000
25		36.5 нМ	160 мкМ	4300
27		19 нМ	100 мкМ	5200
28		70 нМ	87 мкМ	1200
29		34 нМ	87 мкМ	2500
30		77 нМ	135 мкМ	1700

	Соединение	1 Nav 1.7	2 Nav 1.6	3
32		60 нМ	31 мкМ	500
33		27 нМ	115 мкМ	4200
34		51 нМ	150 мкМ	2900
36		63 нМ	108 мкМ	1700
39		72 нМ	108 мкМ	1500
40		25 нМ	108 мкМ	4300
41		35 нМ	44 мкМ	1200

	Соединение	1 Nav 1.7	2 Nav 1.6	3
43		13 нМ	19.2 МКМ	1470
44		40 нМ	107 МКМ	2650
45		11 нМ	27 МКМ	2450
46		30 нМ	93 МКМ	3100
49		7 нМ	3.9 МКМ	560
50		24 нМ	7.5 МКМ	310
51		96 нМ	11 МКМ	110

	Соединение	1 Nav 1.7	2 Nav 1.6	3
52		7 нм	12 мкм	1710

Пример 3

Анализ деградации

Соединение А • 2АсОН, соединение Формулы (I), было подвергнуто некоторым условиям деградации (кислотный гидролиз, щелочной гидролиз, окисление, нагревание и фотолиз) для того, чтобы продемонстрировать его стабильность.

Для изучения деградации были созданы следующие СВЭЖХ-условия:

Колонка: Acquity UPLC CSH C18; 2,1 x 150 мм; 1,7 мкм. P/N 186005298

Температура колонки: 30°C

Температура образца: 5°C

Длина волны детектирования: 242 нм

Подвижная фаза А: 0.1% трифторуксусная кислота в воде

Подвижная фаза В: 0.1% трифторуксусная кислота в ацетонитриле

Скорость потока: 0,4 мл/мин

Объем введенной пробы: 2,0 мкл

Время сбора данных: 31 минута

Время повторного установления равновесия: 7 минут

Промывка иглы: 50/50 ацетонитрил/вода

Градиент:

Время (мин)	%А	%В
0.0	95	5
20.0	75	25
30.0	5	95
31.0	5	95
31.1	95	5
38.0	95	5

Применяли различные условия окисления. Было обнаружено, что и 3% и 0,9% H₂O₂ вызывала образование основного продукта разложения, спектр которого хорошо

разрешен и, следовательно, продукт поддавался идентификации. Спектральная чистота соединения А не была подтверждена, и наблюдался небольшой пик (~0.04%), являющийся результатом совместного элюирования. Соединение А • 2АсОН далее было подвергнуто действию радикальных инициаторов на основе азонитрила азобисизобутиронитрила (AIBN) и 4,4'-азобис(4-циановалериановой кислоты) (ACVA) при 40°C. Контрольный раствор соединения А • 2 АсОН, который хранили при 40°C, был использован для того, чтобы скомпенсировать любое отклонение из-за изменения температуры раствора. Приблизительно через 7 дней растворы анализировали и было отмечено, что условие 40°C AIBN способствовало целевой 5% деградации, тогда как ACVA практически не вызывал деградации. Контрольный раствор соединения А • 2АсОН, хранившийся при 40°C, показал отсутствие деградации. Сводная информация о всех результатах окисления представлена в Таблице 5. В столбце чистота пика N относится к соэлюированию вещества. Весовой % деградации вычисляли по формуле: 100 - % восстановления контроля (по сравнению с неподвергающимся стрессу соединением А • 2АсОН).

Таблица 5. Окислительные условия и направленная деградация соединения А • 2АсОН

Условие	Площадь %	Весовой % деградации	Чистота пика?	Разрешение Фармакопеи США
Неподвергавшееся стрессу	97.8%	N/A	Y	1.7
3% H ₂ O ₂ , 24 час	91.2%	7.2%	N	N/A
0.9% H ₂ O ₂ , 24 час	96.2%	1.8%	N	N/A
40 °C Контроль стандартный 7 дней	97.9%	0.0%	Y	1.7
5мМ AIBN 40 °C 7 дней	94.6%	4.7%	Y	1.5
5мМ ACVA 40 °C 7 дней	96.8%	<1%	Y	1.5

Как показано в Таблице 5, чистота всех пиков и критерии разрешения USP соответствуют условию 5 мМ AIBN при 40°C в течение 7 дней. Кроме того, сравнение неподвергнутого стрессу раствора Соединения А • 2 АсОН с раствором, подвергнутым воздействию 5мМ AIBN при 40°C в течение 7 дней показало, что интенсивность примесей, присутствующих в Соединении А по-видимому растет, что доказывает, что образованные продукты разложения являются характерными для соединения А • 2 АсОН, а не вторичными продуктами разложения. Вследствие этого, 5мМ AIBN (40°C 7 дней) условие представляет возможный путь окисления Соединения А при исследовании

стабильности. Соединение А • 2АсОН также подвергалось воздействию кислотного и щелочного гидролиза, фотолиза и термического стресса. Как показано в Таблице 6, практически не наблюдалось деградации Соединения А при термическом, фотолитическом или кислотном стрессе и наблюдалось около 5% деградации при щелочном гидролизе после 24 часов при условиях окружающей среды. Во всех случаях USP-разрешение было удовлетворено $\geq 1,5$, и пик Соединения А был подтвержден как спектрально чистый. Чистота пика была измерена с помощью диодно-матричного детектора (PDA) UV/Vis типа, который измеряет коэффициент поглощения всех длин волн одновременно.

Таблица 6. Сводная таблица экспериментов по форсированной деградации для Соединения А • 2АсОН

Условие	Весовой % деградации	Площадь %	Чистота пика (PDA)?	Фармакопея США
Неподвергавшееся стрессу	N/A	97.8	Y	1.7
Кислотный гидролиз: (0,1N HCl в 90/10 вода/ACN, RT, 24 час)	N/A	97.9	Y	1.7
Щелочной гидролиз: (0,1N NaOH в 90/10 вода/ACN, RT, 24 час)	5.1	94.1	Y	1.6
Окисление: (5 mM AIBN в 90/10 вода/ACN, 40°C, 7 дней)	4.7	94.6	Y	1.7
Нагревание: (105°C, 7 дней)	1.5	97.1	Y	1.5
Фотолиз: УФ при 350 нм: 200 Вт·час/м ² ; Видимая область спектра 575 нм: 1.2 миллион люкс·час	1.5	97.8	Y	1.7

Пример 4

Стабильность в K₂EDTA плазме крысы и обезьяны

Стабильность соединения А и предполагаемого метаболита соединения А (M2), образованного в результате гидролиза амида, исследовали в K₂EDTA плазме крысы или обезьяны. Стабильность обоих соединений измеряли с использованием HPLC-MSMS. Стоковые растворы соединения А и M2 (1 мг/мл) готовили в ДМСО из чистого вещества. Для получения стандартной кривой и QC рабочих растворов использовали стоковые растворы 1 мг/мл. Динамический диапазон для соединения А был установлен 2.00 – 2000 нг/мл. Динамический диапазон для M2 был установлен 4.00 – 4000 нг/мл. Для обоих анализов дейтерированный аналог соединения А (Соединение А-d6) использовали в качестве внутреннего стандарта (IS).

Методика получения образца/кривой QC показана ниже:

1. Получение кривой и QC добавлением 25 мкл рабочих растворов в 475 мкл матричного; открутить на вортексе.
2. Аликвота 50 мкл каждого стандарта, QC или образец в 96-луночный планшет.
3. Добавить 25 мкл 500 мг/мл внутреннего стандарта в аммонийный буфер или ацетат-аммонийный буфер без IS для контрольных проб, коротко отцентрифугировать на вортексе.
4. Осадить белки добавлением 250 мкл ацетонитрила, вортекс и коротко открутить.
5. Перенести приблизительно 200 мкл каждого супернатанта в чистый 96-луночный планшет.
6. Добавить 100 мкл H₂O в каждую лунку, коротко открутить на вортексе.
7. Ввести в ВЭЖХ/MS/MS/ прибор. ВЭЖХ-условия для изучения стабильности представлены ниже:

Условия ВЭЖХ (Shimadzu LC-20AD насосы):

Подвижная фаза А: H ₂ O с 0.1% муравьиной кислотой		Вводимый объем: 1-40 мкл	
Подвижная фаза В: ACN с 0.1% муравьиной кислотой		Температура нагревателя колонки: 50°C	
Промывочный растворитель: DMF (об/об)		Температура автодозатора: 10°C	
Скорость потока: 0.7 мл/мин		ВЭЖХ колонка: Supelco Ascentis RP-Amide, 100x4.6мм, 3мкм или Supelco Discovery HS-C18, 2.1x50мм, 3мкм	
Насос В Начальная концентрация : 5% градиент:			
Время	Модуль	События	Параметр
0.50	Насосы	Насос В	15
2.00	Насосы	Насос В	50
2.10	Насосы	Насос В	95
2.15	Насосы	Общий поток	0.7
2.16	Насосы	Общий поток	1.0
2.80	Насосы	Насос В	95
3.00	Насосы	Насос В	35
3.50	Насосы	Насос В	35
3.75	Насосы	Насос В	95
4.25	Насосы	Насос В	95
4.50	Насосы	Насос В	35
5.00	Насосы	Насос В	35
5.25	Насосы	Насос В	5
6.01	Насосы	Общий поток	1.0
6.02	Насосы	Общий поток	0.7
6.50	Система	Стоп	

MS условия для исследования стабильности предоставлены ниже:

MS условия (API-4000):

CAD газ	10
CUR газ	10
GAS 1	50
GAS 2	60
ESI напряжение, V	3000
ESI температура, °C	700
Нагреватель интерфейса (IHE)	ON
DP (потенциал декластеризации)	80
EP (потенциал на входе)	10
CE (энергия соударений)	50
CXP (выход ячейки соударений)	12
Переход аналита, m/z (Соединение А)	563.5 → 189.1
Переход аналита, m/z (M2)	444.3 → 190.2
IS (внутренний стандарт) переход, m/z	588.4 → 511.4
Время выдержки, мс	100

Для соединения А стабильность в рабочих условиях наблюдалась вплоть до 6 часов при комнатных условиях. Стабильность при замораживании-оттаивании (F/T) наблюдалась в течение, по меньшей мере, n=4 F/T циклов. Эксперименты по долгосрочной стабильности подтвердили приблизительно 34-дневную стабильность при хранении при -70° для крысы и обезьяны. Все результаты показаны в Таблице 7, ниже. LQC относится к низкой концентрации образца; MQC относится к средней концентрации образца; и HQC относится к высокой концентрации образца.

Таблица 7. Стабильность соединения А в плазме крысы и обезьяны K₂EDTA

6-часовая стабильность в плазме крысы			
	Номинальная концентрация (нг/мл)	6-часовая пробоподготовка концентрация (нг/мл)	6-часовая пробоподготовка % точности
LQC	6.00	5.16	86.0
MQC	100	87.6	87.6
HQC	1600	1453	90.8
6-часовая стабильность в плазме обезьяны			
	Номинальная концентрация (нг/мл)	6-часовая пробоподготовка концентрация (нг/мл)	6-часовая пробоподготовка % точности
LQC	6.00	6.82	114
MQC	100	113	113
HQC	1600	1820	114
Стабильность при замораживании-оттаивании в плазме крысы (n=4 цикла)			
	Номинальная концентрация (нг/мл)	Концентрация через n=4 цикла замораживания-	% Точности после n=4 циклов замораживания-

		оттаивания (нг/мл)	оттаивания
LQC	6.00	5.90	98.3
MQC	100	112	112
HQC	1600	1607	100
Стабильность при замораживании-оттаивании в плазме обезьяны (n=4 цикла)			
	Номинальная концентрация (нг/мл)	Концентрация через n=4 цикла замораживания-оттаивания (нг/мл)	% Точности после n=4 циклов замораживания-оттаивания
LQC	6.00	6.43	107
MQC	100	102	102
HQC	1600	1597	99.7
34-дневный анализ LTS при -70°C (образец крысы)			
	Номинальная концентрация (нг/мл)	Концентрация через 34 дня(нг/мл)	Точность % через 34 дня
LQC	6.00	5.70	95.5
MQC	100	106	105
HQC	1600	1670	103
34-дневный анализ LTS при -70°C (образец обезьяны)			
	Номинальная концентрация (нг/мл)	концентрация через 34 дня (нг/мл)	Точность % через 34 дня
LQC	6.00	6.33	105
MQC	100	107	107
HQC	1600	1534	95.8

Для соединения M2 устойчивость при стандартных лабораторных условиях наблюдалась вплоть до 2 часов при комнатных условиях в плазме крысы и до 6 часов при комнатных условиях в плазме обезьяны. Стабильность при замораживании-оттаивании (F/T) наблюдалась, по меньшей мере, в течение n=4 F/T циклов. Эксперименты по долгосрочной стабильности подтвердили приблизительно 34-дневную стабильность при хранении при -70 ° для крысы и обезьяны. Все результаты показаны в Таблице 8, ниже.

Таблица 8. Стабильность соединения M2 в K₂EDTA плазме крысы и обезьяны

2-часовая стабильность пробоподготовки в плазме крысы			
	Номинальная концентрация (нг/мл)	2-часовая пробоподготовка концентрация (нг/мл)	2-часовая пробоподготовка % точности
LQC	12.0	12.7	106
MQC	200	221	111
HQC	3200	3550	111
6-часовая часовая стабильность пробоподготовки в плазме обезьяны крысы			
	Номинальная концентрация (нг/мл)	6-часовая пробоподготовка концентрация (нг/мл)	6- часовая пробоподготовка % точности
LQC	12.0	13.2	110
MQC	200	190	95.0
HQC	3200	2710	84.6

Стабильность при замораживании-оттаивании (в образце крысы) (n=4 цикла)			
	Номинальная концентрация (нг/мл)	Концентрация через n=4 цикла замораживания-оттаивания (нг/мл)	% Точности после n=4 циклов замораживания-оттаивания
LQC	12.0	11.3	94.3
MQC	200	204	102
HQC	3200	3270	102
Стабильность при замораживании-оттаивании в образце обезьяны (n=4 цикла)			
	Номинальная концентрация (нг/мл)	Концентрация через n=4 цикла замораживания-оттаивания (нг/мл)	% Точности после n=4 циклов замораживания-оттаивания
LQC	12.0	11.9	98.9
MQC	200	210	105
HQC	3200	3087	96.4
34-дневный анализ LTS при -70°C (образец крысы)			
	Номинальная концентрация (нг/мл)	Концентрация через 34 дня(нг/мл)	Точность % через 34 дня
LQC	12	10.76	89.5
MQC	200	200.25	100.1
HQC	3200	2905	90.8
34-дневный анализ LTS при -70°C (образец обезьяны)			
	Номинальная концентрация (нг/мл)	Концентрация через 34 дня(нг/мл)	Точность % через 34 дня
LQC	12	11.5	97.3
MQC	200	195.9	97.9
HQC	3200	2756.3	86.1

Пример 5

Стабильность в плазме самца яванского макака

Стабильность соединения А и соединения В в плазме самца яванского макака определяли при комнатной температуре и при 4 °С. Для приготовления растворов 10 мкл раствора (содержащего 2 мкМ соединения А или соединения В в АСН/вода (об:об 70:30)) впрыскивали в 190 мкл контрольного свежего матрикса и смешивали с помощью вортекса, затем каждую аликвоту 30 мкл отдельно переносили в полиэтиленовые флаконы (образцы на стабильность). Затем образцы хранили при комнатной температуре или 4°C. Через 2 часа в образцах на стабильность осаждали белки, используя 3000 мкл IS раствора (внутренний стандартный раствор, 100 нг/мл дексаметазон, 100 нг/мл толбутамид, 100 нг/мл глибурид и 100 нг/мл верапамил в АСН), перемешивали на вортексе в течение 1 мин и центрифугировали при 13000 об/мин в течение 15 минут при 4°C. Эту процедуру повторяли во временных точках 1 час, 30 минут и 10 минут. Стабильность образца в момент времени 0 часов определяли по немедленному осаждению белка. В каждой временной точке стабильность соединения тестировали три раза. Среднее соотношение

площадей и средний процент анализа, оставшегося для каждой временной точки, показаны в Таблице 9 и Таблице 10 для Соединения А и Соединения В, соответственно. И Соединение А и Соединение В были стабильными вплоть до 2 часов при комнатной температуре и при 4°C в плазме обезьяны.

Таблица 9. Стабильность соединения А в плазме самца яванской макаки в течение 2 часов при комнатной температуре и 4 °С

Момент времени	Комнатная температура		4 °С	
	Среднее соотношение площадей	Сохранившийся аналит (%)	Среднее соотношение площадей	Сохранившийся аналит (%)
0	1.89E-02	100	2.01E-02	100
10 минут	2.24E-02	119	2.05E-02	102
30 минут	1.77E-02	93.5	1.79E-02	89.1
1 час	1.74E-02	92.1	2.01E-02	99.8
2 часа	1.71E-02	90.7	1.71E-02	84.9

Таблица 10. Стабильность соединения В в плазме самца яванской макаки в течение 2 часов при комнатной температуре и 4 °С

Момент времени	Комнатная температура		4 °С	
	Среднее соотношение площадей	Сохранившийся аналит (%)	Среднее соотношение площадей	Сохранившийся аналит (%)
0	1.91E-02	100	1.92E-02	100
10 минут	1.71E-02	89.7	1.82E-02	94.8
30 минут	1.61E-02	84.5	1.62E-02	84.3
1 час	1.63E-02	85.2	1.65E-02	85.9
2 часа	1.86E-02	97.6	1.53E-02	80.0

Пример 6

Анализ стабильности гепатоцитов

Метаболическую стабильность соединений оценивали с использованием гепатоцитов человека, крысы, мыши и других животных, чтобы дать предварительную оценку собственного клиренса. Гепатоциты человека LiverPool™ 20-donor и криоконсервированные гепатоциты животных были получены от BioreclamationIVT. Криоконсервированные гепатоциты извлекали из сосуда с жидким азотом и оттаивали на водяной бане при 37°C. Как только клетки отрывались от стенки ампулы, их перемещали в 48 мл теплой HT (гидроксантин-тимидин) среды. Клетки центрифугировали в течение четырех минут при 420 об/мин (50 g). После удаления супернатанта осадок ресуспендировали в теплой среде DMEM (среда Игла в модификации Дульбекко). Плотность клеток подсчитывали с помощью гематоцитометра.

Анализ проводили в 96-луночных титрационных микропланшетах. Соединения инкубировали с гепатоцитами в течение 0, 60, 120 и 180 минут при 37°C. Реакционные смеси (50 мкл) содержали конечную концентрацию 1 мкМ тестируемого соединения, 0,5 миллион клеток/мл гепатоцитов в среде DMEM. В каждую временную точку (например, 0, 1, 2 и 3 часов) в каждую лунку вносили 150 мкл раствора для остановки реакции (100% ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислотой) с внутренним стандартом. Мизадолам служил положительным контролем для верификации испытания. Планшеты закупоривали и центрифугировали при 4°C в течение 15 минут при 4000 об/мин. Супернатант переносили в чистые планшеты для проведения LC/MS/MS анализа.

Был проведен LC/MS/MS анализ образцов с помощью прибора AB Sciex API 4000, соединенного с системой Shimadzu LC-20AD LC Насос. Аналитические образцы разделяли, используя Waters Atlantis T3 dC18 обращенно-фазовую ВЭЖХ колонку (20 мм x 2.1 мм) при скорости потока 0,5 мл/мин. Подвижная фаза состоит из 0,1% муравьиной кислоты в воде (растворитель А) и 0,1% муравьиной кислоты в 100% ацетонитриле (растворитель В). Условия элюирования подробно показаны ниже.

Время (мин)	Поток (мкл/мин)	%А	%В
0	500	98	5
0.30	500	98	5
1.30	500	2	98
1.70	500	2	98
1.71	500	98	5
2.50	500	98	5

Степень метаболизма вычисляется как исчезание тестового соединения по сравнению с контрольными реакциями при 0-мин инкубации. Для концентрации соединения вычисляются начальные скорости, которые используются для определения $t_{1/2}$ значений и потом собственного клиренса, $CL_{int} = (0.693)/(t_{1/2} \text{ (мин)})$ (мл инкубации/миллион клеток).

Этот метод определения собственного клиренса предполагает, что тестируемая концентрация намного меньше константы Михаэлиса-Ментена соединения относительно его метаболизирующих ферментов.

Пример 7

Метаболическая стабильность в плазме человека

Человеческая плазма (K₂EDTA) была получена от Bioreclamation IVT. Анализ проводили в 96-луночных титрационных микропланшетах. Реакционные смеси (50 мкл)

содержали окончательную концентрацию 1 мкМ тестируемого соединения. Степень метаболизма вычисляется как исчезновение тестового соединения по сравнению с контрольными реакциями при 0-мин инкубации. Пропантелин включали в качестве положительного контроля для верификации испытания.

В каждую из четырех временных точек в каждую лунку наносили 250 мкл раствора для остановки реакции (50% ацетонитрила и 50% метанола) с внутренним стандартом (буцетин для положительного ESI варианта). Планшеты закупоривали, перемешивали с помощью вортекса и центрифугировали при 4°C в течение 15 минут при 4000 об/мин. Супернатант переносили в чистые планшеты для проведения LC/MS/MS анализа.

Все образцы были проанализированы на LC/MS/MS с помощью прибора AB Sciex API 4000, соединенного с системой Shimadzu LC-20AD LC Насос. Аналитические образцы разделяли, используя Waters Atlantis T3 dC18 обращенно-фазовую ВЭЖХ колонку (20 мм x 2,1 мм) при скорости потока 0,5 мл/мин. Подвижная фаза состоит из 0,1% муравьиной кислоты в воде (растворитель А) и 0,1% муравьиной кислоты в 100% ацетонитриле (растворитель В). Условия элюирования подробно показаны ниже.

Время (мин)	поток (мкл/мин)	%А	%В
0	500	98	2
0.30	500	98	2
1.40	500	2	98
2.00	500	2	98
2.01	500	98	2
2.50	500	98	2

Исходные скорости клиренса тестируемых соединений вычисляются с помощью линейной регрессии полулогарифмического графика зависимости % остающихся соединений от времени. Константа скорости элиминации (равняется –наклон) линейной регрессии затем используется для определения $t_{1/2}$ значений.

Пример 8

Соотношение гидратированных кетонных диастереомеров 11S и 11R для сравнительного соединения в крысиной, обезьянней и человеческой крови:буфере

Было определено соотношение диастереомеров (S-C11 и R-C11) для выбранного гидратированного кетона (“сравнительное соединение”) после добавления в смесь цельная кровь человека, обезьяны и крысы 1:1 K₂EDTA :буфер (9,2 мМ ацетат аммония, pH 6,8). Стоковые растворы сравнительного соединения были приготовлены в 1 мг/мл в DMSO из двух отдельных партий сравнительного соединения. Каждая партия содержала разные

соотношения 11S и 11R. Первая партия содержала много 11S по сравнению с 11R (“Материал с высоким содержанием 11S”). Вторая партия содержала много 11R по сравнению с 11S (“Материал с высоким содержанием 11R”).

При получении стандартной кривой и QC рабочих растворов использовали стоковые растворы сравнительного соединения (1 мг/мл). Нижеследующий порядок эксперимента повторяли для обоих рабочих растворов, созданных из “Материала с высоким содержанием 11S” и созданных из “Материала с высоким содержанием 11R”. Цельную керовь инкубировали при 37°C примерно в течение 30 минут до добавления рабочих растворов при LQC (низкая концентрация образца), MQC (средняя концентрация образца) и HQC (высокая концентрация образца) уровнях. Затем их экстрагировали путем осаждения ацетонитрилом.

Методика получения образца/кривой QC показана ниже:

1. Получение кривой и QC добавлением 25 мкл рабочих растворов в 475 мкл матричного; перемешивание с помощью вортекса.
2. Аликвота 50 мкл каждого стандарта, QC или образец в 96-луночный планшет.
3. Добавить 25 мкл 500 мг/мл внутреннего стандарта в аммонийный буфер или ацетат-аммонийный буфер без IS для контрольных проб, коротко отцентрифугировать на вортексе.
4. Осадить белки добавлением 250 мкл ацетонитрила, коротко открутить на вортексе.
5. Перенести приблизительно 200 мкл каждого супернатанта в чистый 96-луночный планшет.
6. Добавить 100 мкл H₂O в каждую лунку, коротко открутить на вортексе.
7. Ввести в ВЭЖХ/MS/MS/ прибор.

ВЭЖХ-условия для изучения стабильности представлены ниже:

Условия ВЭЖХ (Shimadzu LC-20AD насосы):

Подвижная фаза А: H ₂ O с 0.1% муравьиной кислотой		Вводимый объем: 1-20 мкл	
Подвижная фаза В: ACN с 0,1% муравьиной кислотой		Температура нагревателя колонки: 50 °C	
Промывочный раствор: 1:1 MeOH:H ₂ O (об/об)		Температура автодозатора: 10 °C	
Скорость потока: 0,7 мл/мин		ВЭЖХ-колонка: Supelco Discovery HS-C18, 2.1x50мм, 3мкм	
Градиент:			
0.50	Насосы	Насос В Конц.	25
1.98	Насосы	Общий поток	0.7
1.99	Насосы	Общий поток	1.4

2.00	Насосы	Насос В	35
2.25	Насосы	Насос В	95
3.00	Насосы	Насос В	95
3.25	Насосы	Насос В	40
4.00	Насосы	Насос В	40
4.25	Насосы	Насос В	95
4.90	Насосы	Общий поток	1.4
4.95	Насосы	Общий поток	0.7
5.00	Насосы	Насос В	95
5.50	Насосы	Насос В	15
6.00	Система	Стоп	

MS условия для исследования стабильности предоставлены ниже:

MS условия (API-4000):

CAD газ	12
CUR газ	10
GAS 1	50
GAS 2	60
ESI напряжение, V	5000
ESI температура, °C	700
Нагреватель интерфейса (IHE)	ON
DP (потенциал декластеризации)	80
EP (потенциал на входе)	10
CE (энергия соударений)(гидратированный кетон-внутренний стандарт)	60, 40
CXP (выход ячейки соударений)	20
Переход аналита, m/z	582.2 - 189.2
IS (внутренний стандарт) переход, m/z	588.4 - 511.6
Время выдержки, мс	100

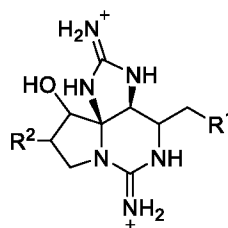
После добавления цельной крови диастереомеры сравнительного соединения эпимиризовались и пришли к относительно постоянному соотношению в смеси буфера с цельной кровью обезьяны, крысы или человека. C11-R и C11-S равновесие сравнительного соединения способствует преобладанию C11-S и для стандарта с высоким 11R и для стандарта с высоким 11S. Этот результат был постоянным во всех образцах человека, крысы и обезьяны. Это показано на Фиг. 1А, 1В, 2А, 2В, 3А и 3В. На Фиг. 1А, процентное содержание изомеров 11S и 11R от общей площади пика из стандарта с высоким содержанием 11S показано относительно образца контроля качества с высокой, средней и низкой концентрацией в крови обезьяны. Также показано процентное содержание 11S и 11R диастереомеров в чистом «материале с высоким содержанием 11S». Фиг.1В представляет процентное содержание изомеров от площади общего пика из стандарта с высоким содержанием 11R относительно высокой, средней и низкой концентрации контрольного образца в крови обезьяны. Также показано процентное

содержание 11S и 11R диастереомеров в чистом «материале с высоким содержанием 11R». Как видно на Фиг. 1А и Фиг. 1В, соотношение диастереомеров в обоих стандартах с высоким 11S и высоким 11R приходит к относительно постоянному соотношению после добавления в кровь, и это равновесие способствует преобладанию С11-S диастереомера. Этот же эффект показан на Фиг. 2А, Фиг. 2В, Фиг. 3А и Фиг. 3В. Фиг. 2А представляет процентное содержание изомеров 11S и 11R диастереомеров из стандарта с высоким 11S в крови человека по сравнению с чистым «материалом с высоким содержанием 11S». Фиг. 2В показывает процентное содержание 11S и 11R диастереомеров из стандарта с высоким 11R в крови человека по сравнению с чистым «материалом с высоким содержанием 11R». Фиг. 3А и Фиг. 3В показывают этот эффект в крови крысы. Фиг. 3А показывает процентное содержание изомеров стандарта с высоким 11S по сравнению с чистым «материалом с высоким содержанием 11S» и Фиг. 3В показывает процентное содержание изомеров стандарта с высоким 11R по сравнению с «материалом с высоким 11R».

Все публикации, патенты и патентные заявки, цитированные в этом подробном описании, включаются в описание путем отсылки, как будто каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка конкретно и по отдельности была указана, чтобы быть включенной путем отсылки. Поскольку заявленный предмет описывается под углом зрения различных вариантов осуществления, специалисту в данной области понятно, что различные модификации, замены, пропуски и изменения могут быть сделаны без отступления от объема изобретения. В связи с этим, имеется в виду, что объем заявленного предмета ограничивается только лишь объемом следующих пунктов формулы изобретения, включая их эквиваленты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I):



(I)

в которой

R^1 представляет собой $-NR^{3a}R^3$, $-NR^4C(O)R^{4a}$, $-CH_2NR^4C(O)R^{4a}$, гетероарил, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2NH_3^+$, $-CH_2CH_2NH_3^+$, $-NR^5S(O)_2R^{5a}$, $-CH_2NR^5S(O)_2R^{5a}$, $-NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$,

$-CH_2NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$, $-NR^8C(O)OR^{8a}$ или $-CH_2NR^8C(O)OR^{8a}$;

R^2 представляет собой $-NR^7C(O)R^{7a}$, $-NR^7S(O)_2R^{7a}$ или $-NR^7C(O)OR^{7a}$;

R^3 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{3a} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{4a} представляет собой водород; C_{1-6} алкил; гало- C_{1-6} алкил; amino- C_{1-6} алкил; C_{1-6} алкиламино C_{1-6} алкил; ди- C_{1-6} алкиламино C_{1-6} алкил; C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкил; циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; циклоалкилалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; аралкил, в котором арильная часть необязательно является замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероарил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероаралкил, в котором гетероарильный участок необязательно является замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; или гетероциклический алкил, в котором гетероциклический участок необязательно является замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами;

каждый из 1, 2, 3 или 4 R^{4b} , когда имеется, является независимо C_{1-6} алкилом, гидроксигало- C_{1-6} алкилокси, гидроксигало, гало, гало- C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, циано, фенилом или гетероарилом; или

2 R^{4b} группы, когда они находятся на одном и том же атоме углерода, взятые вместе, образуют оксогруппу, и другие 2 R^{4b} , когда имеются, являются независимо C_{1-6} алкилом, гидроксигало- C_{1-6} алкилокси, гидроксигало, гало, гало- C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, циано, фенилом или гетероарилом; или

одна пара из двух R^{4b} групп присутствует на одном углероде, вторая пара из двух R^{4b} присутствует на другом углероде, и каждая пара R^{4b} , взятых вместе, образует оксогруппу;

R^5 представляет собой водород или C_1 -алкил;

R^{5a} представляет собой гетероциклоалкил, амина, C_1 -алкиламино, или ди- C_1 -алкиламино;

R^6 представляет собой водород или C_1 -алкил;

R^{6a} представляет собой водород, или C_1 -алкил;

R^{6b} представляет собой водород, C_1 -алкил, C_1 -алкокси или циклоалкил;

R^8 представляет собой водород или C_1 -алкил;

R^{8a} представляет собой водород, C_1 -алкил, циклоалкил или фенил;

R^7 представляет собой водород или C_1 -алкил;

R^{7a} представляет собой арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; или бифенил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; и

каждый R^{7b} , когда имеется, независимо представляет собой гало, C_1 -алкил, гало- C_1 -алкил, арил- C_1 -алкил, гидроксид, C_1 -алкокси, гало- C_1 -алкокси, арилокси, нитро, C_1 -алкилтио, гало- C_1 -алкилтио, C_1 -алкилсульфинил, гало- C_1 -алкилсульфинил, C_1 -алкилсульфонил, гало- C_1 -алкилсульфонил, амина, C_1 -алкиламино, ди- C_1 -алкиламино, - $C(O)$ (гетероциклоалкил), фенил, или циано; где арил в арилокси и арил- C_1 -алкил являются необязательно замещенными 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из C_1 -алкил, гало и гало- C_1 -алкила; или

фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, стереоизомер, таутомер, смесь или их комбинация.

2. Соединение по п. 1, в котором

R^1 представляет собой $-NR^{3a}R^3$, $-NR^4C(O)R^{4a}$, $-CH_2NR^4C(O)R^{4a}$, гетероарил, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2NH_3^+$, $-CH_2CH_2NH_3^+$, $-NR^5S(O)_2R^{5a}$, $-CH_2NR^5S(O)_2R^{5a}$, $-NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$,

$-CH_2NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$, или $-NR^8C(O)OR^{8a}$, или $-CH_2NR^8C(O)OR^{8a}$;

R^2 представляет собой $-NR^7C(O)R^{7a}$, $-NR^7S(O)_2R^{7a}$ или $-NR^7C(O)OR^{7a}$;

R^3 представляет собой водород или C_1 -алкил;

R^{3a} представляет собой водород или C_1 -алкил;

R^4 представляет собой водород или C_1 -алкил;

R^{4a} представляет собой водород; C_1 -алкил; гало- C_1 -алкил; амина- C_1 -алкил; C_1 -алкиламино- C_1 -алкил; ди- C_1 -алкиламино- C_1 -алкил; C_1 -алкокси- C_1 -алкил; циклоалкил;

циклоалкилалкил; арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; аралкил, в котором арильная часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероарил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероаралкил, в котором гетероарильная часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; или гетероциклический алкил, в котором гетероциклическая часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами;

каждый R^{4b} , когда имеется, представляет собой независимо C_1 -алкил, гидроксигруппа, гало, гало- C_1 -алкил, C_1 -алкокси, циано или фенил;

R^5 представляет собой водород или C_1 -алкил;

R^{5a} представляет собой гетероциклоалкил, амина, C_1 -алкиламино или ди- C_1 -алкиламино;

R^6 представляет собой водород или C_1 -алкил;

R^{6a} представляет собой водород, или C_1 -алкил;

R^{6b} представляет собой водород, C_1 -алкил, C_1 -алкокси или циклоалкил;

R^8 представляет собой водород или C_1 -алкил;

R^{8a} представляет собой водород, C_1 -алкил, циклоалкил или фенил;

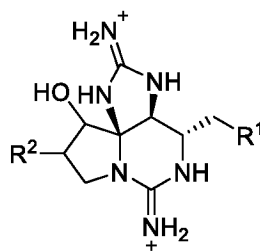
R^7 представляет собой водород или C_1 -алкил;

R^{7a} представляет собой арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; или бифенил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; и

каждый R^{7b} , когда имеется, представляет собой независимо гало, C_1 -алкил, гало- C_1 -алкил, арил- C_1 -алкил, гидроксигруппа, C_1 -алкокси, гало- C_1 -алкокси, арилокси, нитро, C_1 -алкилтио, гало- C_1 -алкилтио, C_1 -алкилсульфинил, гало- C_1 -алкилсульфинил, C_1 -алкилсульфонил, гало- C_1 -алкилсульфонил, амина, C_1 -алкиламино, ди- C_1 -алкиламино, - $C(O)$ (гетероциклоалкил), фенил, или циано; где арил в арилокси и арил- C_1 -алкил являются необязательно замещенными 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из C_1 -алкила, гало и гало- C_1 -алкила; или

фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, стереоизомер, таутомер, смесь или их комбинация.

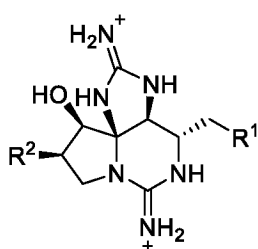
3. Соединение по п. 1 или 2, характеризующееся тем, что соединение соответствует Формуле (P-Ia):



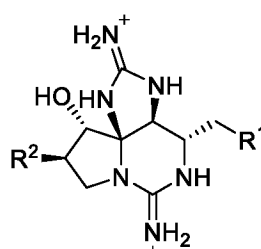
(P-Ia);

или фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, стереоизомер, таутомер, смесь или их комбинация.

4. Соединение по любому из п.п. 1-3, характеризующееся тем, что соединение соответствует Формуле (P-Ib-1) или (P-Ib-2):



(P-Ib-1);



(P-Ib-2);

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, стереоизомер, таутомер, смесь или их комбинация.

5. Соединение по любому из п.п. 1-4, в котором R^1 представляет собой $-NR^{3a}R^3$ или $-NR^4C(O)R^{4a}$.

6. Соединение по любому из п.п. 1-4, в котором R^1 представляет собой $-NR^4C(O)R^{4a}$.

7. Соединение по любому из п.п. 1-6, в котором R^4 является водородом.

8. Соединение по любому из п.п. 1-7, в котором R^{4a} является арилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; циклоалкилом, необязательно замещенным 1, 2, 3, или 4 R^{4b} группами; гетероарилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероциклом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; или гетероарилалкилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами.

9. Соединение по любому из п.п. 1-8, в котором R^{4a} является гетероарилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами.

10. Соединение по любому из п.п. 1-9, в котором R^{4a} представляет собой пиридинил, пиразинил, пиримидинил или пиазинил, где R^{4a} является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами.

11. Соединение по любому из п.п. 1-10, в котором R^{4a} является незамещенным гетероарилом.

12. Соединение по любому из п.п. 1-8, в котором R^{4a} представляет собой арил,

необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами.

13. Соединение по любому из п.п. 1-7, в котором R^{4a} является водородом.
14. Соединение по любому из п.п. 1-7, в котором R^{4a} является C₁-алкилом.
15. Соединение по любому из п.п. 1-7, в котором R^{4a} является гало-C₁-алкилом.
16. Соединение по любому из п.п. 1-7, в котором R^{4a} является амино-C₁-

алкилом,

C₁-алкиламиноC₁-алкилом или ди-C₁-алкиламиноC₁-алкилом.

17. Соединение по любому из п.п. 1-7, в котором R^{4a} представляет собой C₁-алкоксиC₁-алкил.

18. Соединение по любому из п.п. 1-7, в котором R^{4a} является циклоалкилом, необязательно замещенным 1 или 2 R^{4b} группами.

19. Соединение по п. 18, в котором присутствует один R^{4b} и является гетероариллом.

20. Соединение по любому из п.п. 1-7, в котором R^{4a} является незамещенным циклоалкилалкилом.

21. Соединение по любому из п.п. 1-7, в котором R^{4a} является аралкилом, в котором арильная часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b}.

22. Соединение по любому из п.п. 1-8, в котором R^{4a} является гетероарилалкилом, в котором гетероарильная часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами.

23. Соединение по любому из п.п. 1-10, 12, 18 и 21-22, в котором каждый R^{4b}, когда имеется, является независимо C₁-алкилом, гидроксигруппой, гидроксис₁-алкилокси, гало, гало-C₁-алкилом или C₁-алкоксигруппой.

24. Соединение по любому из п.п. 1-10, 12, 18 и 21-22, в котором каждый R^{4b}, когда имеется, является независимо C₁-алкилом или гидроксигруппой.

25. Соединение по любому из п.п. 1-10, 12, 18 и 21-24, в котором присутствует один R^{4b}.

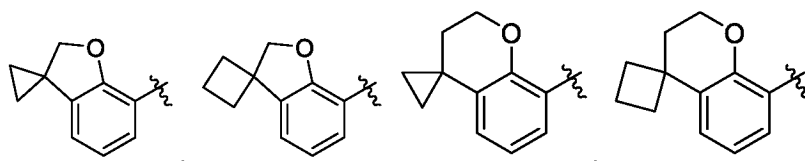
26. Соединение по любому из п.п. 1-10, 12, 18 и 21-24, в котором присутствуют два R^{4b}.

27. Соединение по любому из п.п. 8-10 и 22, в котором каждый из 1, 2, 3 или 4 R^{4b}, когда имеется, является независимо C₁-алкилом, гидроксис₁-алкилокси, гидроксис, гало, гало-C₁-алкилом, C₁-алкокси, цианогруппой, фенилом или гетероариллом.

28. Соединение по любому из п.п. 8-10 и 22, в котором одна пара из двух R^{4b} групп присутствует на одном атоме углерода, вторая пара из двух R^{4b} присутствует на другом углероде, и каждая пара R^{4b}, взятая вместе, образует оксогруппу.

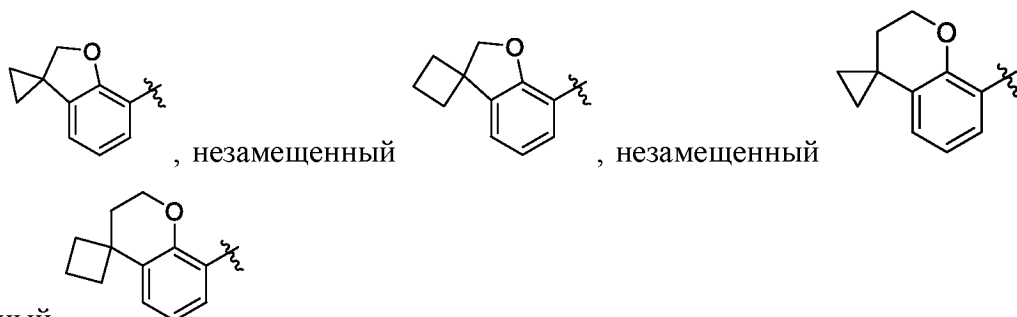
29. Соединение по любому из п.п. 1-4, в котором R^1 является $-NR^{3a}R^3$.
30. Соединение по любому из п.п. 1-4, и 29, в котором R^{3a} и R^3 оба являются C_1 -алкилом; или R^{3a} и R^3 оба являются водородом.
31. Соединение по любому из п.п. 1-4, в котором R^1 представляет собой $-NR^5S(O)_2R^{5a}$.
32. Соединение по любому из п.п. 1-4 и 31, в котором R^5 является водородом.
33. Соединение по любому из п.п. 1-4, в котором R^1 представляет собой $-NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$.
34. Соединение по любому из п.п. 1-4 и 33 в котором R^6 является водородом.
35. Соединение по любому из п.п. 1-4, в котором R^1 представляет собой $-NR^8C(O)OR^{8a}$.
36. Соединение по любому из п.п. 1-4, и 35, в котором R^8 является водородом.
37. Соединение по любому из п.п. 1-36, в котором R^7 является водородом.
38. Соединение по любому из п.п. 1-37, в котором R^{7a} является гетероциклом, необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 R^{7b} .

39. Соединение по любому из п.п. 1-38, в котором гетероцикл в R^{7a} представляет собой бензо-1,4-диоксанил, бензодиоксолил, 2,3-дигидробензофуранил,



хроманил, ; каждый из которых является необязательно замещенным 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из гало, C_1 -алкила, гало- C_1 -алкила, гидроксигруппы, C_1 -алкокси, гало- C_1 -алкоксигруппы и фенила.

40. Соединение по любому из п.п. 1-38, в котором R^{7a} представляет собой



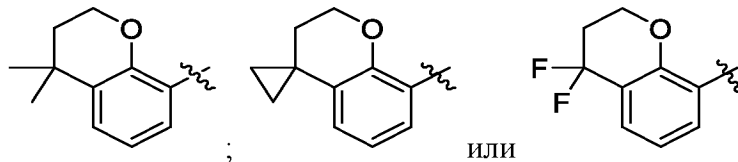
незамещенный , незамещенный , незамещенный ,
или незамещенный .

41. Соединение по любому из п.п. 1-38, в котором гетероцикл в R^{7a} содержит один гетероатом, являющийся кислородом, и в котором гетероцикл является необязательно замещенным 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из гало, C_1 -алкила, гало- C_1 -алкила, гидроксигруппы, C_1 -алкокси, гало- C_1 -алкокси и фенила.

42. Соединение по любому из п.п. 1-38, в котором гетероцикл в R^{7a} содержит один гетероатом, являющийся кислородом, и в котором гетероцикл является необязательно замещенным одним гем-ди- C_1 -алкилом или одной гем-дигалогруппой.

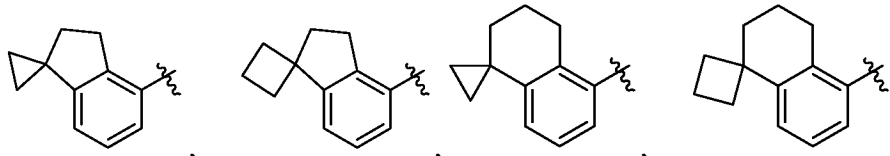
43. Соединение по любому из п.п. 1-38, в котором гетероцикл в R^{7a} является бензо-1,4-диоксанилом, необязательно замещенным одним гем-ди- C_1 -алкилом, циклопропиллом или одной гем-дигалогруппой.

44. Соединение по любому из п.п. 1-38, в котором R^{7a} представляет собой



45. Соединение по любому из п.п. 1-37, в котором R^{7a} является арилом, необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{7b} .

46. Соединение по любому из п.п. 1-37, и 45, в котором арил в R^{7a} представляет собой фенил, нафтил, тетрагидронафтил, флуоренил, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-

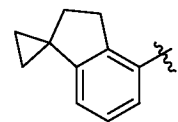


бензо[7]аннуленил, инданил; каждый из которых является необязательно замещенным 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из гало, C_1 -алкила, гало- C_1 -алкила, гидроксигруппы, C_1 -алкокси, гало- C_1 -алкокси, C_1 -алкилтио, C_1 -алкилсульфонила и аминогруппы.

47. Соединение по любому из п.п. 1-37, и 45, в котором арил в R^{7a} представляет собой тетрагидронафтил, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннуленил или инданил, каждый из которых является необязательно замещенным одним гем-ди- C_1 -алкилом или одним гем-ди-гало.

48. Соединение по любому из п.п. 1-37, и 45, в котором R^{7a} представляет собой

незамещенный 6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннуленил, незамещенный

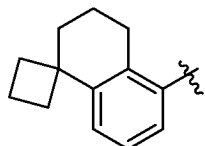


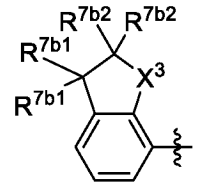
незамещенный

незамещенный

или

незамещенный





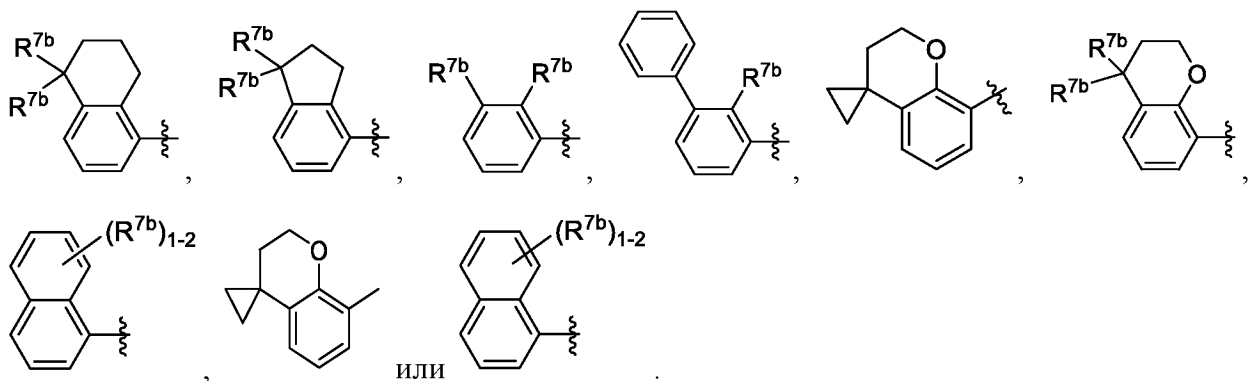
49. Соединение по любому из п.п. 1-37, в котором R^{7a} является , где X^3 представляет собой $-O-$, $-O-C(R^{7b3})(R^{7b3})-$, $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-O-$, $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-$, $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-C(R^{7b4})(R^{7b4})-$ или $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-C(R^{7b4})(R^{7b4})-C(R^{7b5})(R^{7b5})-$, и каждый R^{7b1} , R^{7b2} , R^{7b3} , R^{7b4} и R^{7b5} является независимо водородом, гало или C_{1-3} -алкилом.

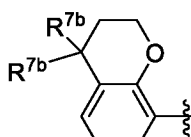
50. Соединение по п. 49, в котором а) один R^{7b1} является метилом или этилом, а другой R^{7b1} является водородом, или б) два R^{7b1} оба являются водородом, или с) два R^{7b1} оба являются метилом; и каждый R^{7b2} , R^{7b3} , R^{7b4} и R^{7b5} является водородом.

51. Соединение по п. 49 или 50, в котором X^3 представляет собой $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-O-$.

52. Соединение по п. 49 или 50, в котором X^3 представляет собой $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-C(R^{7b4})(R^{7b4})-$.

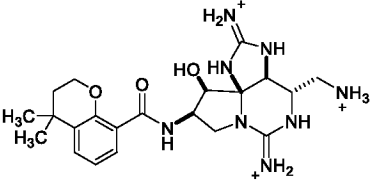
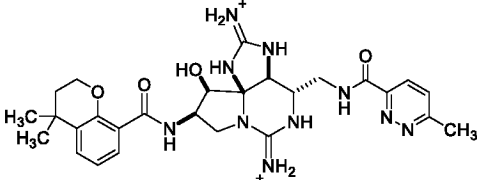
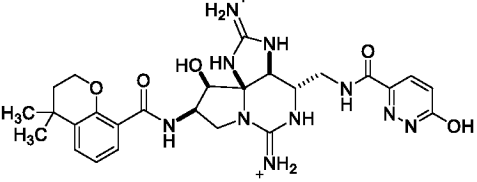
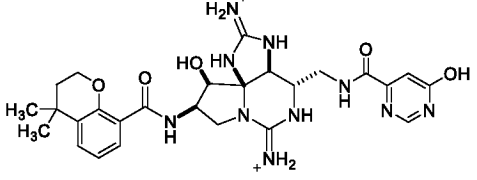
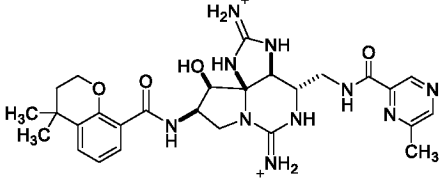
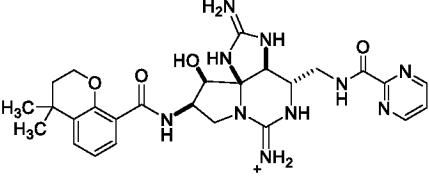
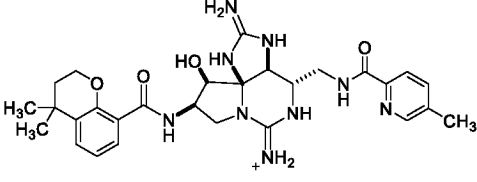
53. Соединение по любому из п.п. 1-37, где R^{7a} представляет собой

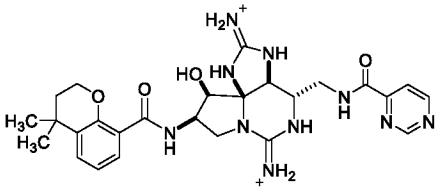
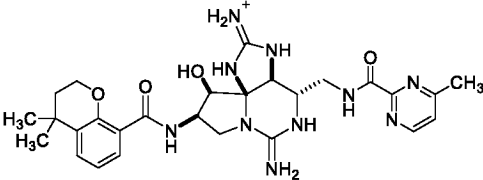
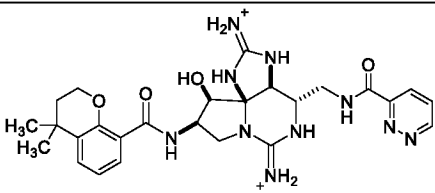
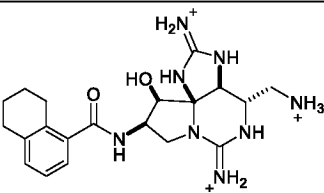
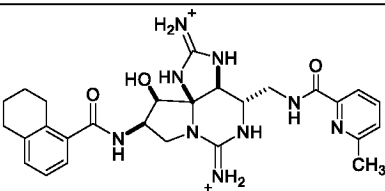
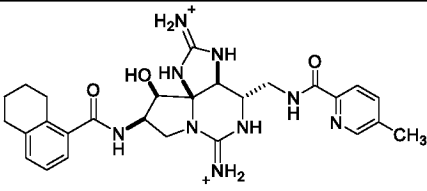
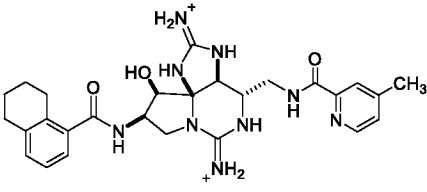


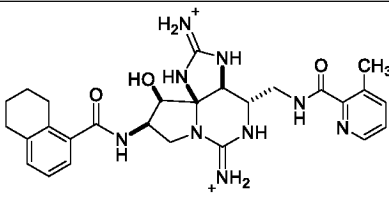
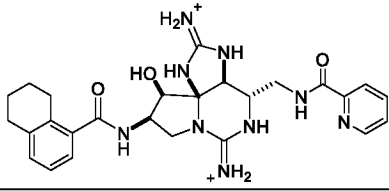
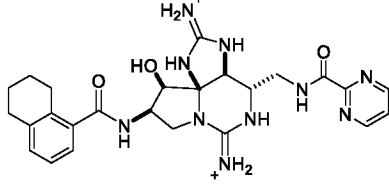
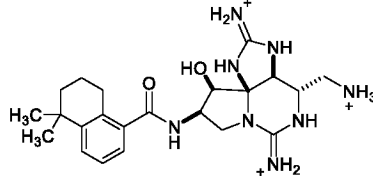
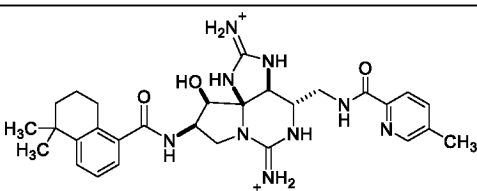
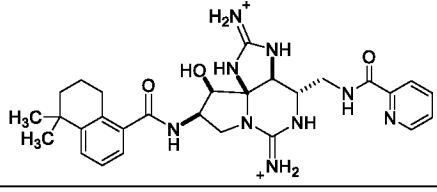
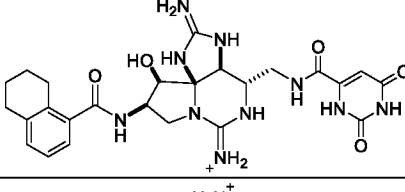
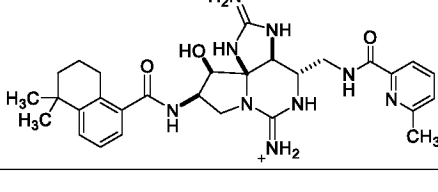
54. Соединение по п. 53, в котором R^{7a} представляет собой  или тетрагидронафтил.

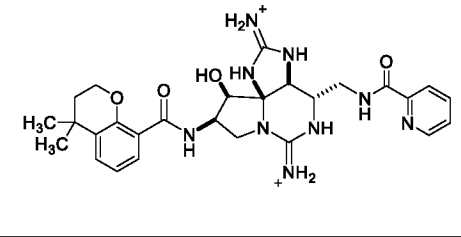
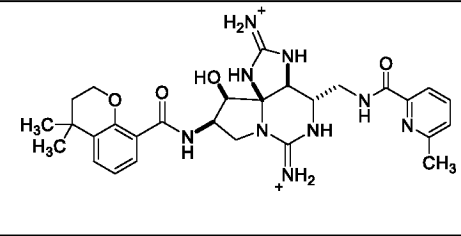
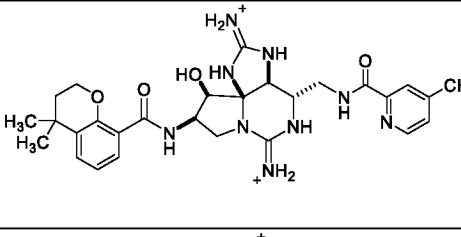
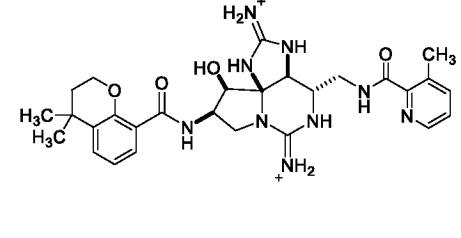
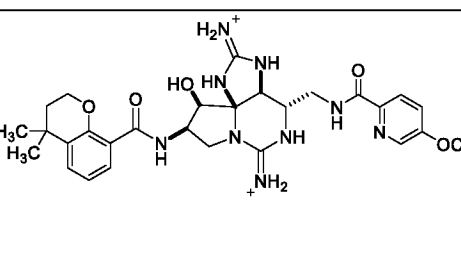
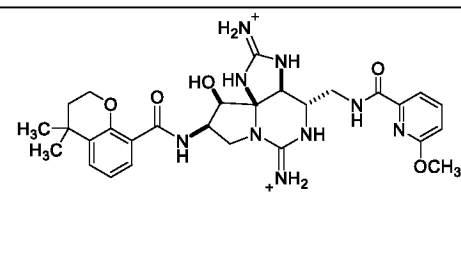
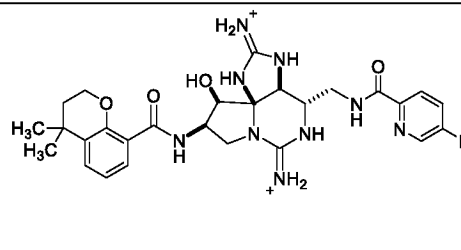
55. Соединение по п. 53 или 54, в котором а) один R^{7b} является метилом или этилом, а другой R^{7b} является водородом, б) два R^{7b} оба являются водородом, или с) два R^{7b} оба являются метилом.

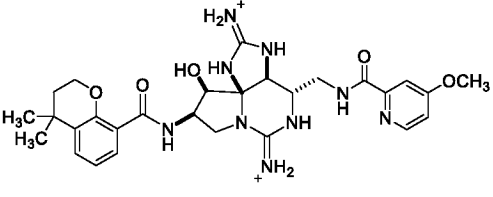
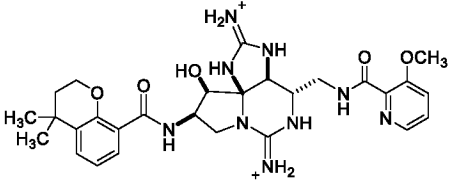
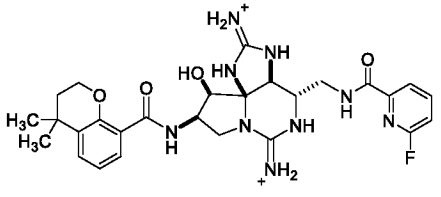
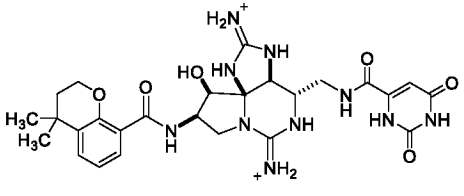
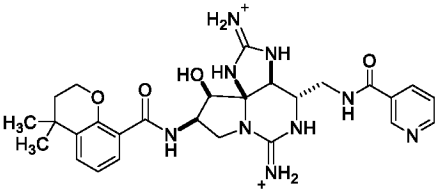
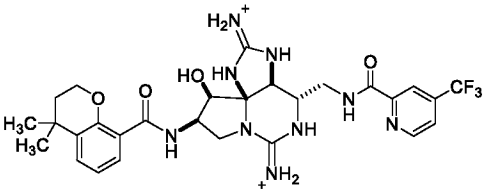
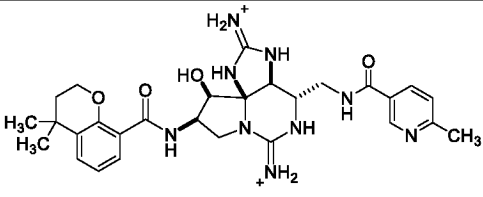
56. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, стереоизомер, таутомер, смесь или их комбинацию выбирают из группы, состоящей из:

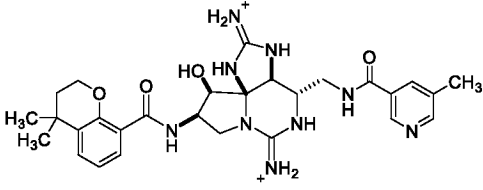
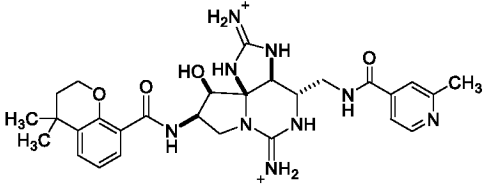
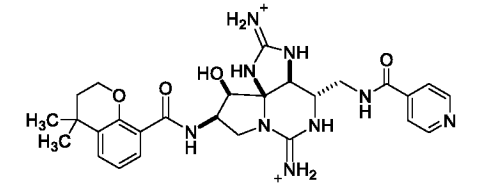
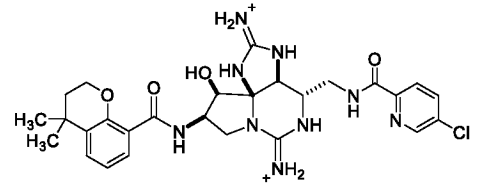
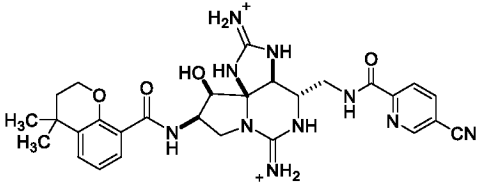
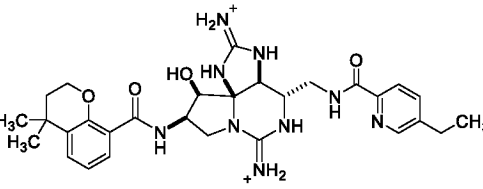
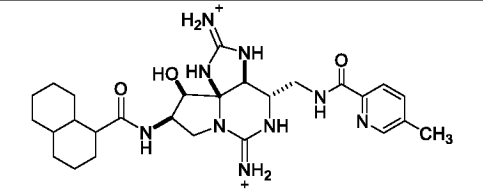
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

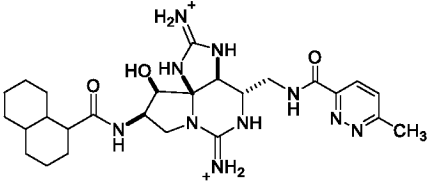
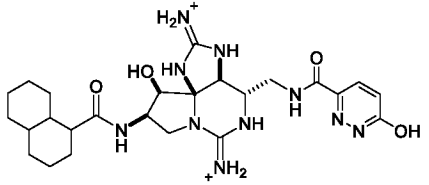
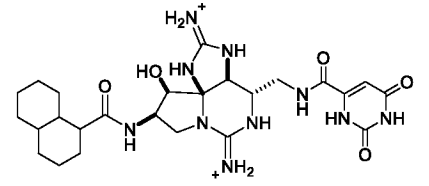
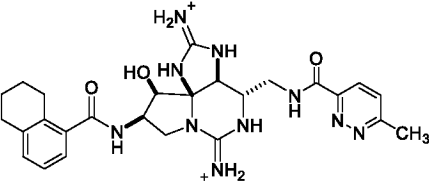
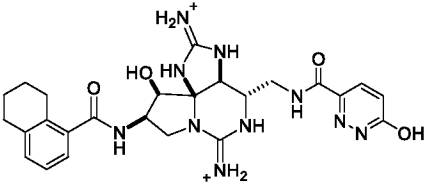
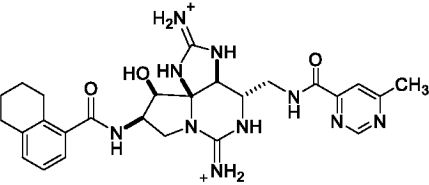
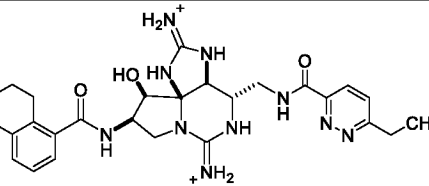
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

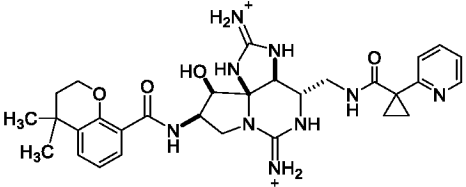
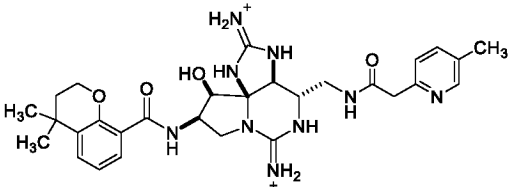
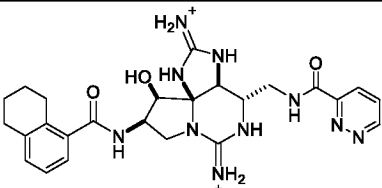
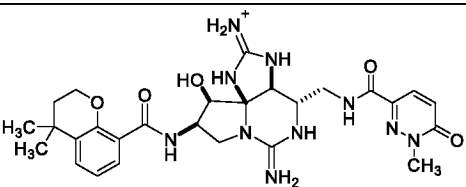
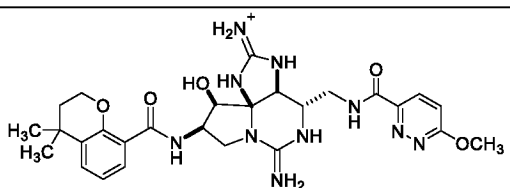
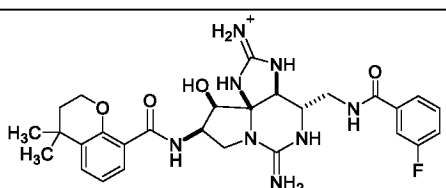
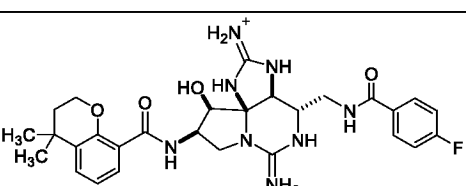
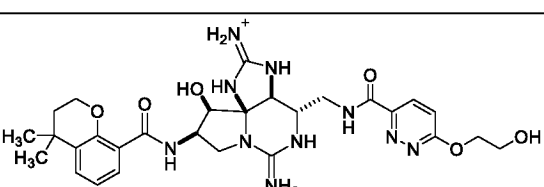
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

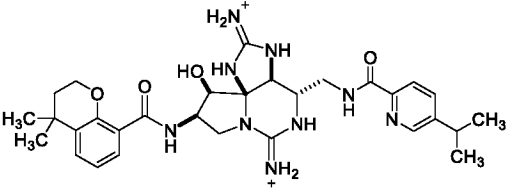
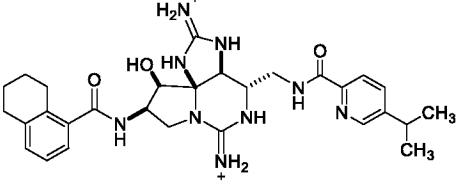
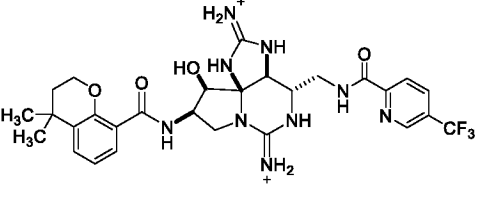
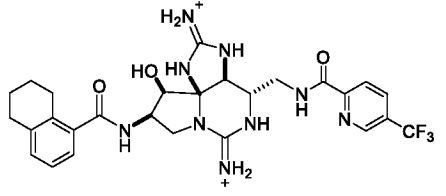
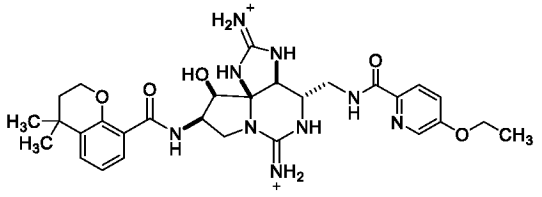
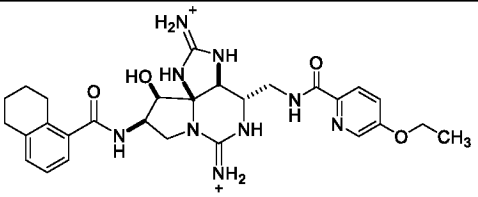
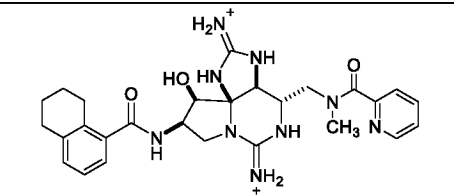
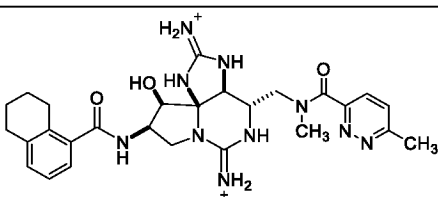
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	

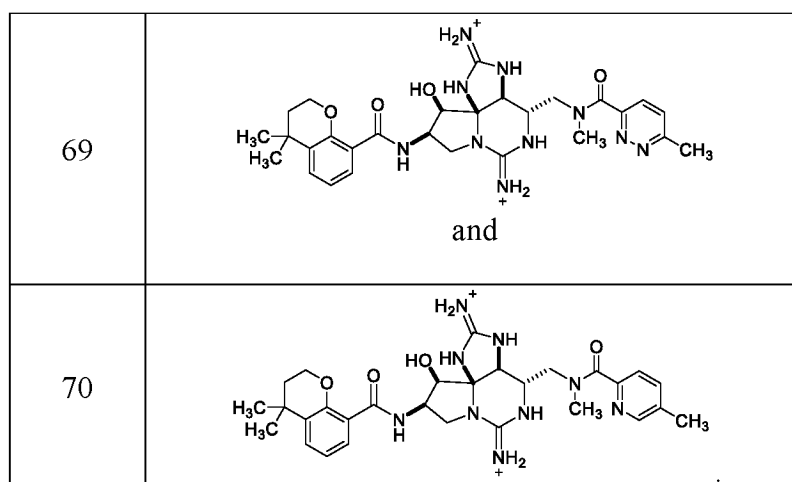
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	

37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	

44	
45	
46	
49	
50	
51	
52	

53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	

61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	



57. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-56 и фармацевтически приемлемый носитель.

58. Фармацевтическая композиция по п. 57, где композиция является пероральной или инъекционной композицией.

59. Фармацевтическая композиция по п. 58, где инъекционная композиция представляет собой композицию для подкожного введения.

60. Способ лечения состояния, связанного с функцией потенциал-зависимых натриевых каналов у млекопитающего, включающий введение терапевтически или профилактически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-56 или фармацевтической композиции по любому из п.п. 57-59.

61. Способ по п. 60, в котором млекопитающее является человеком.

62. Способ по п. 60 или 61, где состояние представляет собой боль или где состояние связано с болью.

63. Способ по п. 60 или 61, где состоянием является боль.

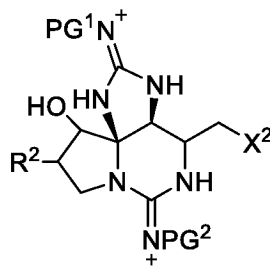
64. Способ по п. 60 или 61, где состояние связано с болью.

65. Способ по любому из п.п. 60-62, где состояние выбирают из группы, состоящей из эритромелалгии, диабетической периферической нейропатии, пароксизмального экстремального болевого расстройства, комплексного регионального болевого синдрома, невралгии тройничного нерва, рассеянного склероза, артрита, остеоартрита, постгерпетической невралгии, боли, связанной с раковым заболеванием, кластерной головной боли, мигрени, боли в пояснично-крестцовом отделе, эндометриоза, фибромиалгии, послеоперационной боли, подострой боли, хронической боли, боли и/или дискомфорта, связанного с синдромом сухого глаза, боли, связанной с (острым) повреждением или царапиной роговицы, острой глазной боли, хронической глазной боли, боли, связанной с инфекциями роговицы, боли, связанной с болезнью Паркинсона, боли,

связанной с ALS, боли, связанной с офтальмологической операцией, эпилепсии, болезни Паркинсона, аффективного расстройства, психоза, бокового амиотрофического склероза, глаукомы, ишемии, нарушения спастичности и обсессивно-компульсивного расстройства.

66. Способ по п. 60 или 61, где состояние выбирают из группы, состоящей из острой боли, подострой боли, послеоперационной боли и глазной боли.

67. Соединение Формулы (X)



(X);

или его соль,

в котором

PG¹ является азот-защитной группой;

PG² является азот-защитной группой;

X² является гало, CN или N₃;

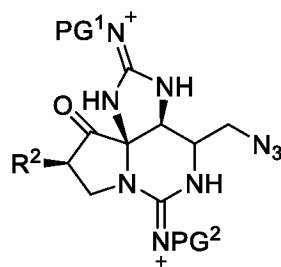
R² представляет собой -NR⁷C(O)R^{7a}, -NR⁷S(O)₂R^{7a} или -NR⁷C(O)OR^{7a};

R⁷ является водородом или C₁-алкилом;

R^{7a} представляет собой арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}; гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}; или бифенил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}; и каждый R^{7b}, когда имеется, является независимо гало, C₁-алкилом, гало-C₁-алкилом, арил-C₁-алкилом, гидроксигруппой, C₁-алкокси, гало-C₁-алкокси, арилокси, нитро, C₁-алкилтио, гало-C₁-алкилтио, C₁-алкилсульфинил, гало-C₁-алкилсульфинилом, C₁-алкилсульфонилом, гало-C₁-алкилсульфонилом, амино, C₁-алкиламино, ди-C₁-алкиламино, -C(O)(гетероциклоалкил), фенилом или циано; где арил в арилокси и арил-C₁-алкиле необязательно являются замещенными 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из C₁-алкила, гало и гало-C₁-алкила.

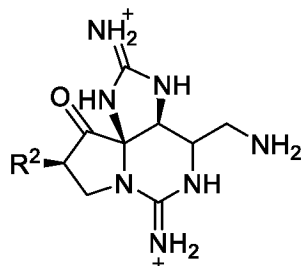
68. Способ получения соединения Формулы (I), включающий

а) в одну стадию снятие защитной группы и восстановление соединения Формулы (X-1)



(X-1);

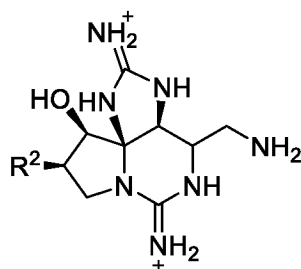
для получения соединения Формулы (X-2):



(X-2),

или его соли;

b) восстановление кетона Формулы (X-2) для получения соединения Формулы (X-3):



(X-3);

или его соли;

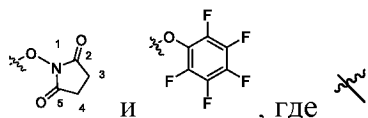
с) сочетание соединения Формулы (X-3) с соединением Формулы X⁴-LG для получения соединения Формулы I; в котором

PG¹ является азот-защитной группой;

PG² является азот-защитной группой;

X⁴ представляет собой -C(=O)R^{4a}, -S(O)₂R^{5a}, -C(O)NR^{6a}R^{6b} или -C(O)OR^{8a};

LG является замещаемой группой, выбранной из группы, состоящей из гало,



, где показывает точку присоединения LG к X⁴;

R² представляет собой -NR⁷C(O)R^{7a}, -NR⁷S(O)₂R^{7a} или -NR⁷C(O)OR^{7a};

R^{4a} представляет собой водород; C₁-алкил; гало-C₁-алкил; amino-C₁-алкил; C₁-

6алкиламиноC₁-6алкил; ди-C₁-6алкиламиноC₁-6алкил; C₁-6алкоксиC₁-6алкил; циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; циклоалкилалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; аралкил, в котором арильная часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероарил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероаралкил, в котором гетероарильная часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; или гетероциклический алкил, в котором гетероциклическая часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами;

каждый из 1, 2, 3 или 4 R^{4b}, когда имеется, представляет собой независимо C₁-6алкил, гидроксиC₁-6алкилокси, гидрокси, гало, гало-C₁-6алкил, C₁-6алкокси, циано, фенил, или гетероарил; или

2 R^{4b} группы, когда они находятся на одном и том же атоме углерода, взятые вместе, образуют оксогруппу, и две другие 2 R^{4b}, когда имеются, представляют собой независимо C₁-6алкил, гидроксиC₁-6алкилокси, гидрокси, гало, гало-C₁-6алкил, C₁-6алкокси, циано, фенил или гетероарил; или

одна пара из двух R^{4b} групп присутствуют на одном атоме углерода, вторая пара из двух R^{4b} присутствуют на другом углероде, и каждая пара R^{4b}, взятых вместе, образуют оксогруппу;

R^{5a} представляет собой гетероциклоалкил, amino, C₁-6алкиламино или ди- C₁-6алкиламино;

R^{6a} представляет собой водород или C₁-6алкил;

R^{6b} представляет собой водород, C₁-6алкил, C₁-6алкокси или циклоалкил;

R^{8a} представляет собой водород, C₁-6алкил, циклоалкил или фенил;

R⁷ является водородом или C₁-6алкилом;

R^{7a} представляет собой арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}; гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}; или бифенил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b}; и

каждый R^{7b}, когда имеется, представляет собой независимо гало, C₁-6алкил, гало-C₁-6алкил, арил-C₁-6алкил, гидрокси, C₁-6алкокси, гало-C₁-6алкокси, арилокси, нитро, C₁-6алкилтио, гало-C₁-6алкилтио, C₁-6алкилсульфинил, гало-C₁-6алкилсульфинил, C₁-6алкилсульфонил, гало-C₁-6алкилсульфонил, amino, C₁-6алкиламино, ди-C₁-6алкиламино, -C(O)(гетероциклоалкил), фенил, или циано; причем арил в арилокси и арил-C₁-6алкил являются необязательно замещенными 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из

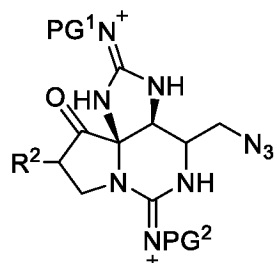
C₁-галкила, гало и гало-C₁-галкила;

с получением соединения Формулы I; и

d) необязательно изолирование соединения Формулы I.

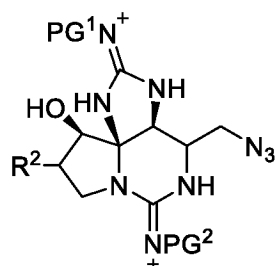
69. Способ получения соединения Формулы (I), включающий

a) восстановление кетона в соединении Формулы (X-1)



(X-1);

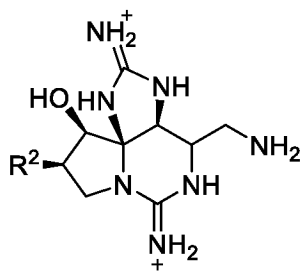
для получения соединения Формулы (X-2B):



(X-2B),

или его соли;

b) в одну стадию снятие защитной группы и восстановление соединения Формулы (X-2B) для получения соединения Формулы (X-3)



(X-3);

или его соли;

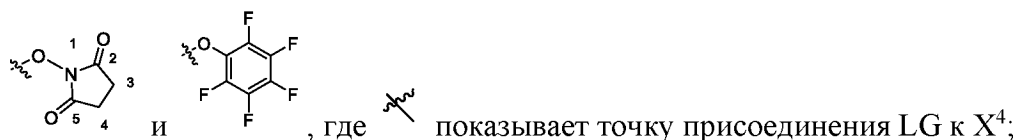
c) сочетание соединения Формулы (X-3) с соединением Формулы X⁴-LG для получения соединения Формулы I; в котором

PG¹ является азот-защитной группой;

PG² является азот-защитной группой;

X⁴ представляет собой -C(O)R^{4a}, -S(O)₂R^{5a}, -C(O)NR^{6a}R^{6b} или -C(O)OR^{8a};

LG является замещаемой группой, выбранной из группы, состоящей из гало,



R^2 представляет собой $-NR^7C(O)R^{7a}$, $-NR^7S(O)_2R^{7a}$ или $-NR^7C(O)OR^{7a}$;

R^{4a} представляет собой водород; C_1 -алкил; гало- C_1 -алкил; амино- C_1 -алкил; C_1 -алкиламино- C_1 -алкил; ди- C_1 -алкиламино- C_1 -алкил; C_1 -алкокси- C_1 -алкил; циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3, или 4 R^{4b} группами; циклоалкилалкил, необязательно замещенный with 1, 2, 3, или 4 R^{4b} группами; арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; аралкил, в котором арильная часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероарил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероаралкил, в котором гетероарильная часть является необязательно замещенной 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами; или гетероциклический алкил, в котором гетероциклический участок является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 R^{4b} группами;

каждый из 1, 2, 3 или 4 R^{4b} , когда имеется, является независимо C_1 -алкилом, гидроксигруппой, гидроксигруппой, гало, гало- C_1 -алкилом, C_1 -алкокси, циано, фенилом или гетероарилом; или

2 R^{4b} группы, когда они находятся на одном и том же атоме углерода, взятые вместе, образуют оксогруппу, и другие 2 R^{4b} , когда имеются, представляют собой независимо C_1 -алкил, гидроксигруппой, гидроксигруппой, гало, гало- C_1 -алкил, C_1 -алкокси, циано, фенил, или гетероарил; или

одна пара из двух R^{4b} групп присутствует на одном атоме углерода, вторая пара из двух R^{4b} присутствуют на другом атоме углерода, и каждая пара R^{4b} , взятых вместе, образует оксогруппу;

R^{5a} представляет собой гетероциклоалкил, амино, C_1 -алкиламино, или ди- C_1 -алкиламино;

R^{6a} представляет собой водород или C_1 -алкил;

R^{6b} представляет собой водород, C_1 -алкил, C_1 -алкокси или циклоалкил;

R^{8a} представляет собой водород, C_1 -алкил, циклоалкил или фенил;

R^7 представляет собой водород или C_1 -алкил;

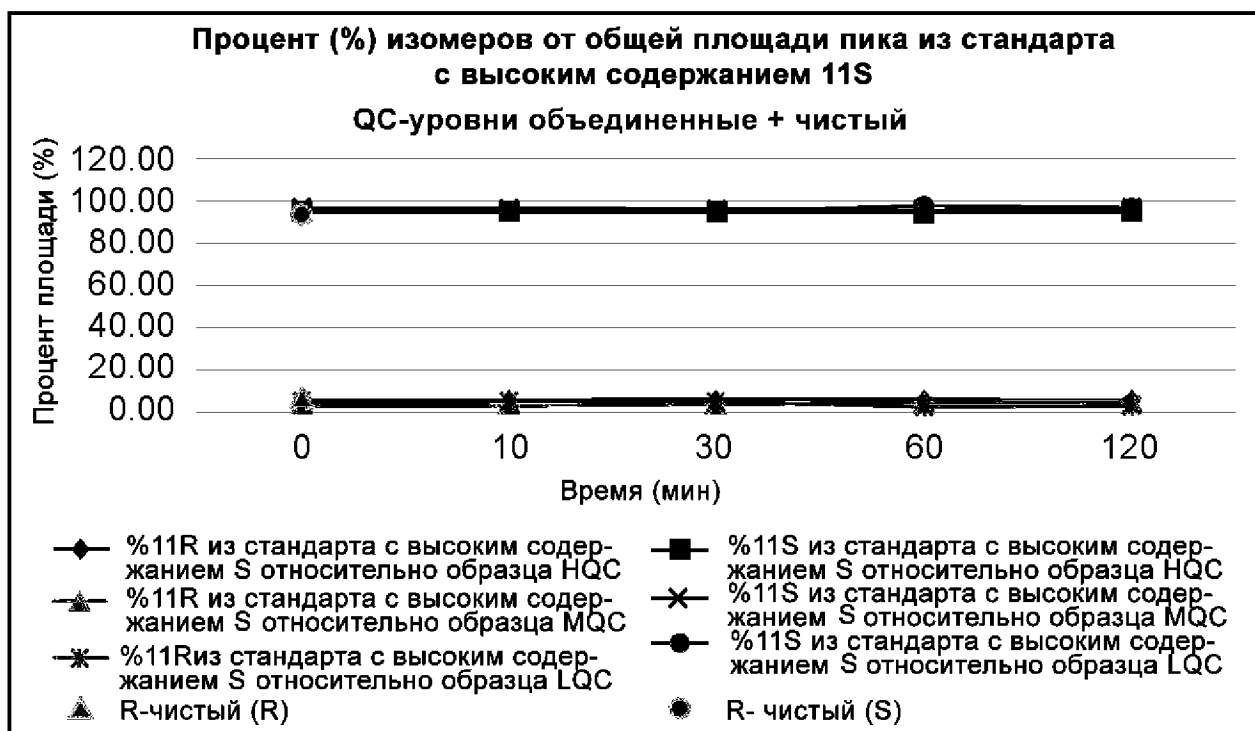
R^{7a} представляет собой арил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; или бифенил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 R^{7b} ; и

каждый R^{7b} , когда имеется, представляет собой независимо гало, C_1 -алкил, гало-

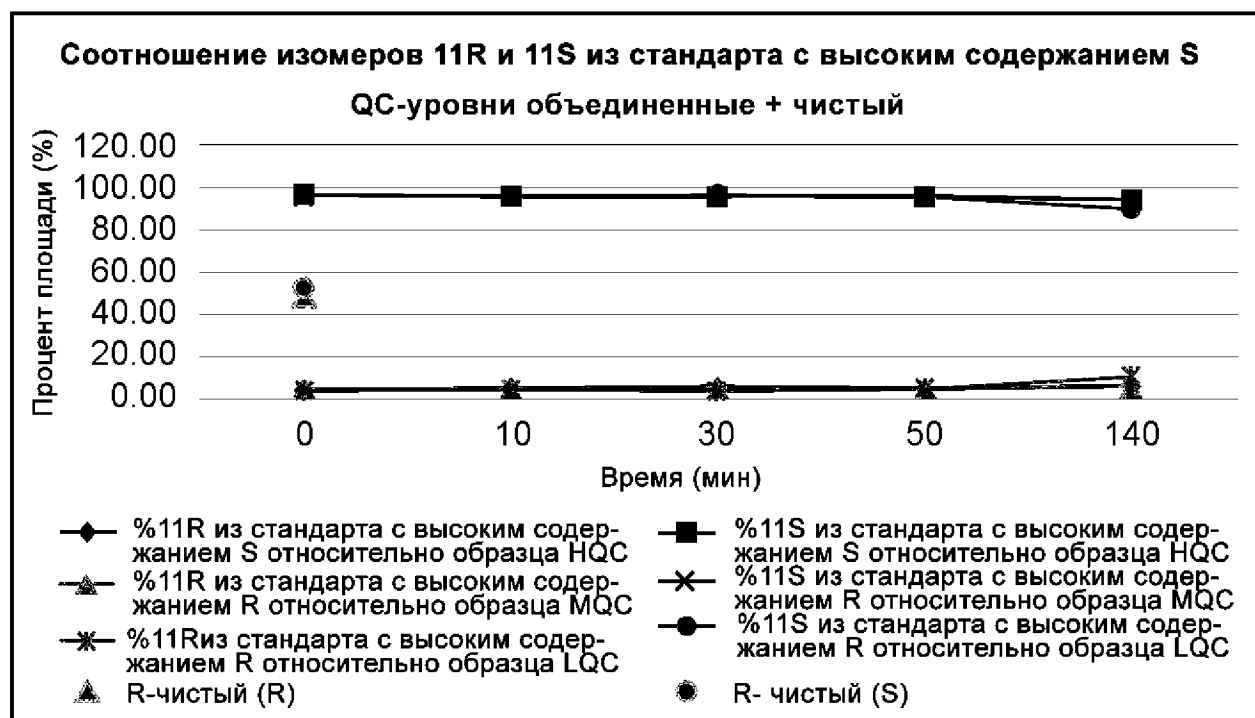
C₁-алкил, арил-C₁-алкил, гидрокси, C₁-алкокси, гало-C₁-алкокси, арилокси, нитро, C₁-алкилтио, гало-C₁-алкилтио, C₁-алкилсульфинил, гало-C₁-алкилсульфинил, C₁-алкилсульфонил, гало-C₁-алкилсульфонил, amino, C₁-алкиламино, ди-C₁-алкиламино, -C(O)(гетероциклоалкил), фенил, или циано; причем арил в арилокси и арил-C₁-алкил являются необязательно замещенными 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из C₁-алкила, гало и гало-C₁-алкила;

с получением соединения Формулы I; и

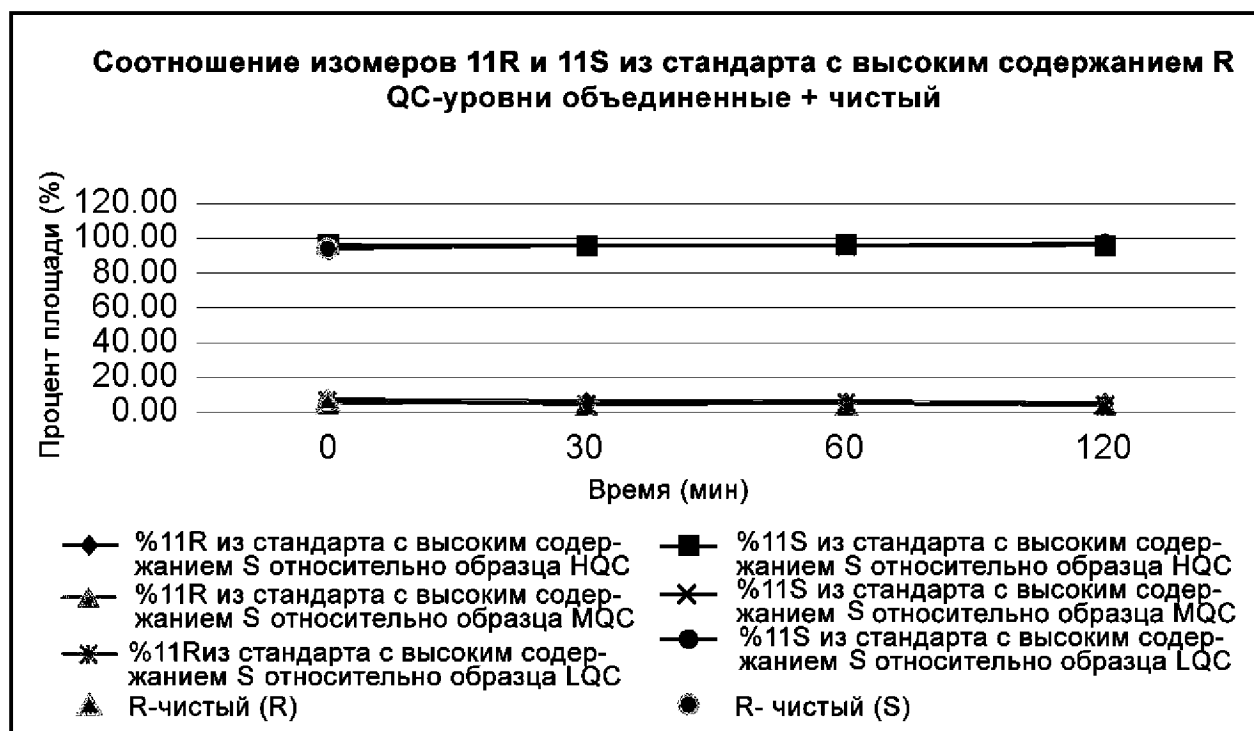
d) необязательно изолирование соединения Формулы I.



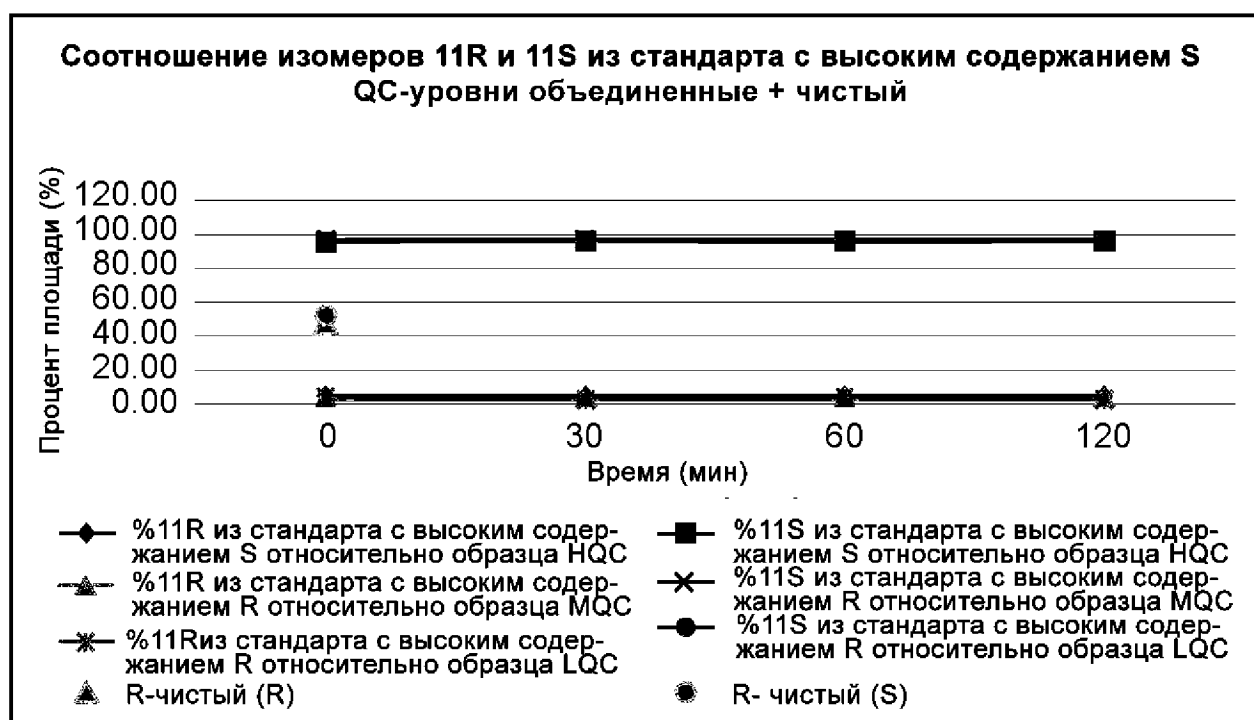
Фиг. 1А



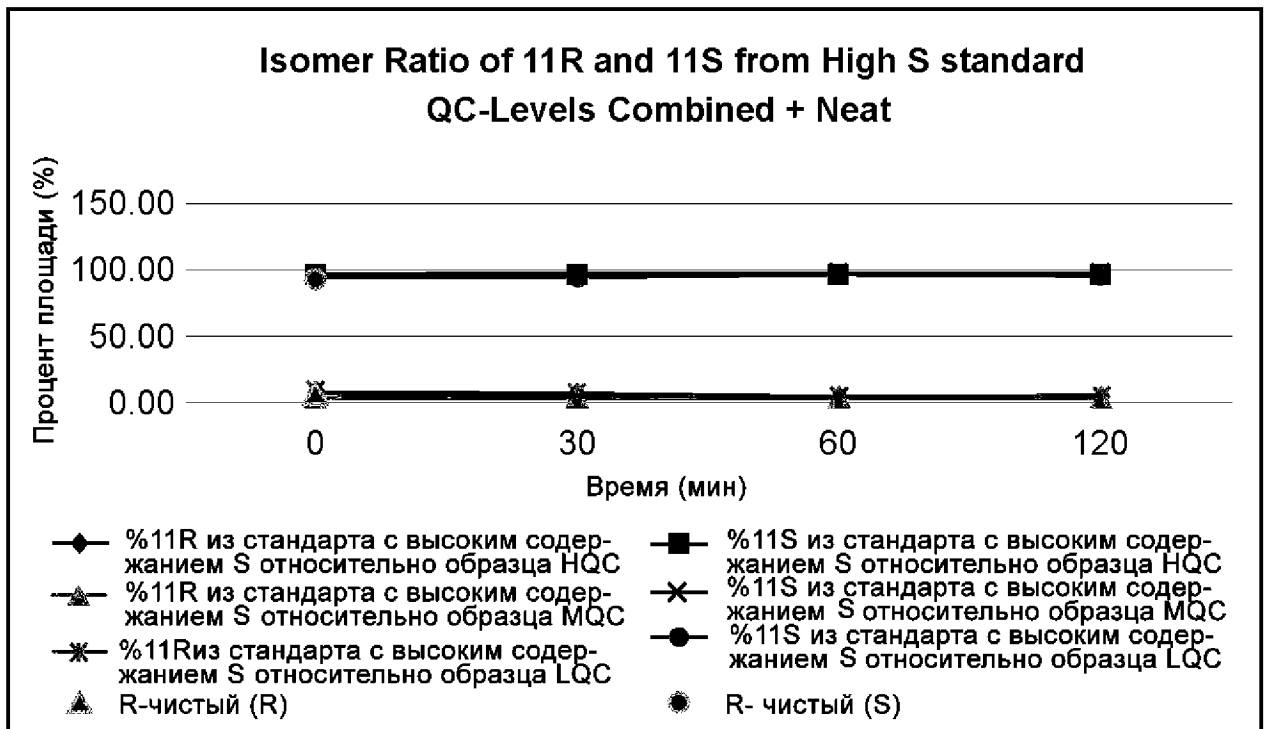
Фиг. 1В



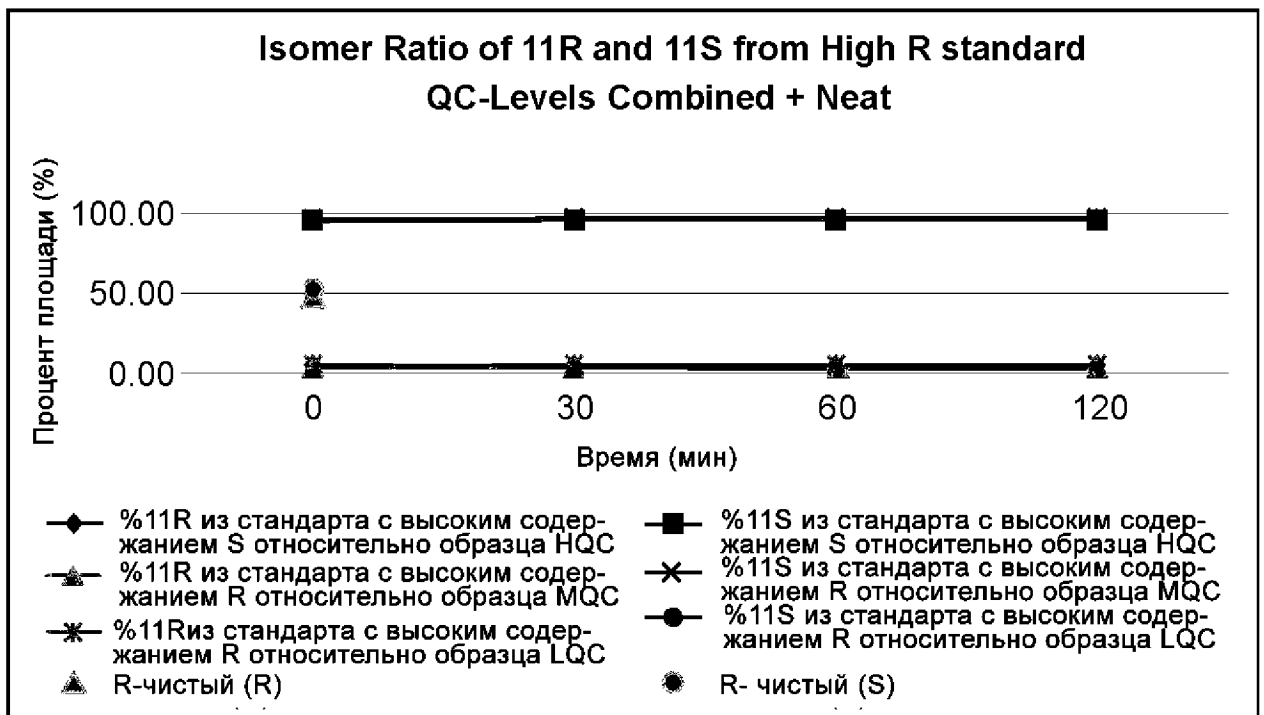
Фиг. 2А



Фиг. 2В



Фиг. 3А



Фиг. 3В