



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 121379

(13) C2

(51) МПК

C07F 9/576 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

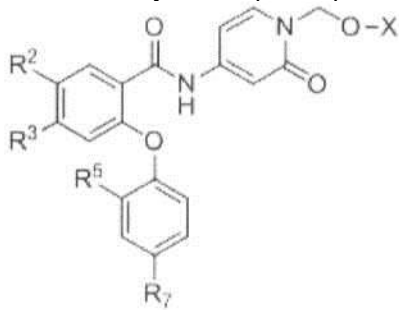
МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2016 07639	(72) Винахідник(и):	Андерсон Корі (US), Адїда-Руа Сара Сабїна (US), Голек Джуліан Меріан Чарльз (GB), Чжан Бейлі (US), Лїттлер Бенджамін Джозеф (US), Кесхаварз-Схокрі Алі (US), Алкасіо Тим Едвард (US), Белмонт Денїел Т. (US)
(22) Дата подання заявки:	12.12.2014	(73) Власник(и):	ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ІНКОРПОРЕЙТЕД, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.05.2020	(74) Представник:	Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/915,937	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2009/049181 A1, 16.04.2009 WO 2009/049183 A1, 16.04.2009
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	13.12.2013		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.11.2016, Бюл.№ 21		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.05.2020, Бюл.№ 10		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2014/069916, 12.12.2014		

(54) ПРОЛІКИ ПІРИДОНАМІДІВ, ЗАСТОСОВУВАНІ ЯК МОДУЛЯТОРИ НАТРІЄВИХ КАНАЛІВ**(57) Реферат:**

Винахід стосується пролікарських сполук формули I:



де R^2 , R^3 , R^5 , R^7 і X мають значення, визначені в даному документі. Даний винахід також надає фармацевтично прийнятні композиції, які містять сполуки за даним винаходом, і способи застосування композицій у лікуванні різних розладів, включаючи біль. Сполуки формули I мають кращі розчинність і фізико-хімічні властивості.

UA 121379 C2

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

[0001] За даною заявкою вимагається пріоритет на основі статті 119 збірника 35 зводу законів США відповідно до попередньої заявки США із серійним номером 61/915937, поданої 13 грудня 2013 р., повний зміст якої включений в даний опис за допомогою посилання.

5 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[0002] Біль є захисним механізмом, який дозволяє здоровим тваринам уникати ушкодження тканин і запобігати подальшому ураженню ушкодженої тканини. Проте, існує множина умов, при яких біль не припиняється, виходячи за рамки свого функціонального призначення, або при яких пацієнти одержують позитивний ефект від інгібування болю. Невропатичний біль є однією з форм хронічного болю, викликаного ушкодженням чутливих нервів (Dieleman J.P. et al., Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*, 2008. 137(3): p. 681-8). Невропатичний біль можна розділити на дві категорії, біль, викликаний генералізованим метаболічним ушкодженням нервів, і біль, викликаний дискретним ушкодженням нервів. Метаболічні нейропатії включають постгерпетичну нейропатію, діабетичну нейропатію і нейропатію, викликану прийомом лікарських препаратів. Симптоми дискретних ушкоджень нерва включають біль після ампутації, біль, пов'язаний з післяопераційним ушкодженням нервів і ушкодженнями, що належать до защемлення нервів, наприклад невропатичний біль у спині.

[0003] Потенціалозалежні натрієві канали (Na_v s) відіграють визначальну роль у передачі больових сигналів. Потенціалозалежні натрієві канали є основними біологічними медіаторами передачі електричних сигналів, оскільки вони є основними медіаторами швидкого підйому потенціалу дії багатьох типів збудливих клітин (наприклад, нейрони, скелетні міоцити, кардіоміоцити). Дані на користь ролі цих каналів у нормальній фізіології, патологічні стани, що виникають через мутації в генах натрієвих каналів, доклінічні дослідження на тваринних моделях, а також клінічна фармакологія відомих агентів, що модулюють натрієві канали, усе це вказує на центральну роль Na_v s у больових відчуттях (Rush A.M. and Cummins T.R., *Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets $\text{Na}_v1.8$ Sodium Channels*. *Mol. Interv.*, 2007. 7(4): p. 192-5); England S., *Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics*. *Expert Opin Investig Drugs*, 17(12), p. 1849-64 (2008); Krafte D.S. and Bannon, A.W., *Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities*. *Curr Opin Pharmacol* 8(1), p. 50-56 (2008)). Na_v є первинними медіаторами швидкого підйому потенціалу дії багатьох типів збудливих клітин (наприклад, нейронів, скелетних міоцитів, кардіоміоцитів) і, таким чином, мають вирішальне значення для ініціювання передачі сигналів у цих клітинах (Hille, Bertil, *Ion Channels of Excitable Membranes*, Third ed. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001)). Оскільки Na_v відіграють роль в ініціації і поширенні нервових сигналів, антагоністи, що знижують струми Na_v , можуть запобігти або зменшити передачу нервових сигналів, і Na_v -канали вже давно розглядаються як потенційні мішені для зменшення болю в умовах, коли спостерігається гіперзбудливість (Chahine M., Chatelier A., Babich O. and Krupp J.J., *Voltage-gated sodium channels in neurological disorders*. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 7(2), p. 144-58 (2008)). Деякі клінічно використовувані анальгетики були ідентифіковані як інгібітори Na_v -каналів. Анестезуючі препарати місцевої дії, такі як лідокаїн, блокують біль, інгібуючи Na_v -канали, а інші сполуки, такі як карбамазепін, ламотриджин і трициклічні антидепресанти, що довели свою ефективність у зниженні болю, також розглядалися як засоби, що діють шляхом інгібування натрієвих каналів.

[0004] Na_v утворюють підродину суперсімейства потенціалозалежних іонних каналів і включають 9 ізоформ, позначених $\text{Na}_v1.1$ - $\text{Na}_v1.9$. Локалізації дев'яти ізоформ у тканинах сильно розрізняються. $\text{Na}_v1.4$ є основним натрієвим каналом скелетних м'язів, а $\text{Na}_v1.5$ є основним натрієвим каналом кардіоміоцитів. $\text{Na}_v1.7$, 1.8 і 1.9 локалізовані, в основному, у периферичній нервовій системі, при цьому $\text{Na}_v1.1$, 1.2, 1.3 і 1.6 є нейрональними каналами, присутніми як у центральній, так і в периферичній нервових системах. Функціональні поведінки дев'яти ізоформ аналогічні, але відрізняються по специфіці своїх потенціалозалежних і кінетичних властивостей (Catterall W.A., Goldin A.L. and Waxman S.G., *International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels*. *Pharmacol Rev.* 57(4), p. 397 (2005)).

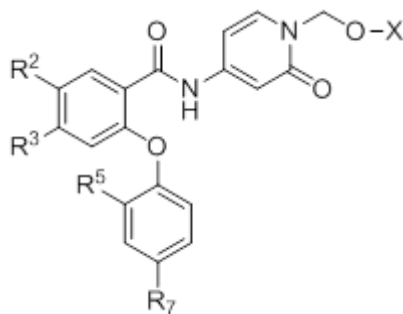
[0005] Безпосередньо після відкриття $\text{Na}_v1.8$ -канали були ідентифіковані як потенційні цілі для анальгезії (Akopian A.N., Sivillotti L. and Wood J.N., *A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons*. *Nature*, 1996. 379(6562): p. 257-62). З тих пір було показано, що $\text{Na}_v1.8$ є найбільш значимим носієм натрієвого струму, що підтримує "постріл" потенціалу дії в малих нейронах DRG (заднього корінця спинного мозку) (Blair N.T. and Bean B.P., *Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in*

the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. 22(23): p. 10277-90). $\text{Na}_v1.8$ має важливе значення для спонтанного "пострілу" в ушкоджених нейронах, наприклад у нейронах, що керують нейропатичним болем (Roza C. et al., The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel $\text{Na}_v1.8$ is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. 550(Pt 3): p. 921-6; Jarvis M.F. et al., A-803467, a potent and selective $\text{Na}_v1.8$ sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc Natl Acad Sci. USA*, 2007. 104(20): p. 8520-5; Joshi S.K. et al., Involvement of the TTX-resistant sodium channel $\text{Na}_v1.8$ in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006. 123(1-2): pp. 75-82; Lai J. et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, $\text{Na}_v1.8$. *Pain*, 2002. 95(1-2): p. 143-52; Dong X.W. et al., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of $\text{Na}_v1.8$ tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience*, 2007. 146(2): p. 812-21; Huang H.L. et al., Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitabile nerves. *Mol. Pain*, 2008. 4: p. 33; Black J.A. et al., Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann. Neurol.*, 2008. 64(6): p. 644-53; Coward K. et al., Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain*, 2000. 85(1-2): p. 41-50; Yiangou Y. et al., SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett*, 2000. 467(2-3): p. 249-52; Ruangsri S. et al., Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1,8 ($\text{Na}_v1.8$) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. *J. Biol. Chem.* 286(46): p. 39836-47). Малі нейрони DRG, у яких експресований $\text{Na}_v1.8$, включають ноцицептори, критичні для передачі больових сигналів. $\text{Na}_v1.8$ є основним каналом, що опосередковує потенціали дії з великою амплітудою в малих нейронах ганглія дорсального корінця (Blair N.T. and Bean B.P., Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. 22(23): p. 10277-90). $\text{Na}_v1.8$ необхідний для швидких повторюваних потенціалів дії в ноцицепторах, а також для спонтанної активності ушкоджених нейронів (Choi J.S. and Waxman S.G., Physiological interactions between $\text{Na}_v1.7$ and $\text{Na}_v1.8$ sodium channels: a computer simulation study. *J. Neurophysiol.* 106(6): p. 3173-84; Renganathan M., Cummins T.R. and Waxman S.G., Contribution of $\text{Na}_v1.8$ sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J. Neurophysiol.*, 2001. 86(2): p. 629-40; Roza C. et al., The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel $\text{Na}_v1.8$ is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. 550(Pt 3): p. 921-6). У деполяризованих або ушкоджених DRG-нейронах, $\text{Na}_v1.8$, очевидно, є первинним двигуном гіперзбудливості (Rush A.M. et al., A single sodium channel mutation produces hyper-or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006. 103(21): p. 8245-50). У деяких тваринних моделях болю було показано збільшення рівнів експресії мРНК $\text{Na}_v1.8$ у DRG (Sun W. et al., Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibres contributes to painful diabetic neuropathy in rats. *Brain*. 135(Pt 2): p. 359-75; Strickland I.T. et al., Changes in the expression of $\text{Na}_v1.7$, $\text{Na}_v1.8$ and $\text{Na}_v1.9$ in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. *Eur. J. Pain*, 2008. 12(5): p. 564-72; Qiu F. et al., Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels $\text{Na}_v1.8$ and $\text{Na}_v1.9$ within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. *Neurosci. Lett.* 512(2): p. 61-6).

[0006] Основним недоліком відомих інгібіторів Na_v є їх погане терапевтичне вікно, що, імовірно, є наслідком їх недостатньої селективності ізоформ. Оскільки $\text{Na}_v1.8$ обмежується переважно нейронами, що сприймають біль, малоімовірно, що селективні блокатори $\text{Na}_v1.8$ будуть викликати побічні ефекти, загальні для неселективних блокаторів Na_v . Відповідно, існує потреба в одержанні інших антагоністів Na_v , переважно антагоністів, що є більш селективними до $\text{Na}_v1.8$ і більш ефективними, з підвищеною метаболічною стабільністю, підвищеною розчинністю і з меншою кількістю побічних ефектів.

Суть винаходу

[0007] На даний час було виявлено, що сполуки за даним винаходом і їх фармацевтично прийнятні солі й композиції, що їх містять, використовуються як інгібітори потенціалозалежних натрієвих каналів. Ці сполуки мають загальну формулу I:



I

у якій, незалежно для кожного випадку:

R^2 і R^3 незалежно являють собою водень, галоген або C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену;

R^5 являє собою водень, галоген, OH або C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену і де до двох несуміжних ланок CH_2 зазначеного C_1 - C_6 -алкілу можуть бути замінені на -O-;

R^7 являє собою водень, галоген або C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену і де до двох несуміжних ланок CH_2 зазначеного C_1 - C_6 -алкілу можуть бути замінені на -O-; і

X являє собою $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)O^-M^+$, $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ або $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$; M^+ являє собою фармацевтично прийнятний одновалентний катіон; і D^{2+} являє собою фармацевтично прийнятний двовалентний катіон;

за умови, що R^2 , R^3 , R^5 і R^7 не є одночасно воднем.

[0008] Даний винахід також стосується нових твердих форм (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату ("сполука 9"). В одному з варіантів здійснення даний винахід стосується твердої форми В сполуки 9, що характеризується порошковою рентгенограмою (XRPD), яка містить щонайменше три наближених положення піків (у градусах 2-тета $[2\theta] + 0,2$) при вимірюванні з використанням CuK_α -випромінювання, вибраних із групи, що включає 4,4, 12,7, 13,3, 14,7, 15,2, 16,4, 18,0, 19,1, 19,3, 19,9, 20,2, 20,5, 21,0, 22,2, 23,5, 24,2, 24,8, 26,3, 29,6, 30,1 і 31,3, при цьому дані XRPD збирають у діапазоні кутів від приблизно 4 до приблизно 40 градусів 2-тета (2θ). Тверда форма В може характеризуватися порошковою рентгенограмою, при вимірюванні з використанням CuK_α -випромінювання, по суті аналогічною, представленою на фіг. 2, і ендотермічним піком, що має початкову температуру приблизно 210 °C, виміряну за допомогою диференціальної скануючої калориметрії, у якій температуру сканують зі швидкістю приблизно 10 °C на хвилину. Дана заявка також стосується способу одержання кристалічної форми В сполуки 9 шляхом суспендування твердої речовини вільної сполуки 9 у системі розчинників, яка містить воду, органічний розчинник або суміш органічний розчинник/вода, і виділення твердої речовини. В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується аморфної форми С сполуки 9, яка характеризується порошковою рентгенограмою (XRPD), по суті аналогічною тій, котра представлена на фіг. 5. В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується висушеної розпиленням дисперсії аморфної форми С сполуки 9, яка характеризується порошковою рентгенограмою (XRPD), по суті аналогічною тій, котра представлена на фіг. 6.

[0009] На доповнення до сполук, передбачених у цьому документі, даний винахід також стосується фармацевтично прийнятних композицій, які містять сполуку формули I і фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або наповнювач.

[0010] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка включає сполуку формули I, фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або наповнювач і додатковий терапевтичний засіб.

[0011] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування або ослаблення тяжкості різних захворювань, розладів або станів у суб'єкта, включаючи, але ними не обмежуючись, хронічний біль, біль у кишечнику, невропатичний біль, скелетно-м'язовий біль, гострий біль, запальний біль, біль при злоякісній пухлині, ідіопатичний біль, розсіяний склероз, синдром Шарко-Марі-Тута, інконтиненцію, патологічний кашель або аритмію серця, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I.

[0012] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування або ослаблення тяжкості різних захворювань, розладів або станів у суб'єкта, включаючи, але ними не обмежуючись, хронічний біль, біль у кишечнику, невропатичний біль, скелетно-м'язовий біль, гострий біль, запальний біль, біль при злоякісній пухлині, ідіопатичний біль, розсіяний склероз,

синдром Шарко-Марі-Тута, інконтиненцію, патологічний кашель або аритмію серця, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I і додаткового терапевтичного засобу.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

5 [0013] На фіг. 1 представлена термічна еліпсоїдна ділянка однієї незалежної від симетрії молекули кристалічної форми В (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2Н)-іл)метилдигідрофосфату.

[0014] На фіг. 2 показана порошкова рентгенограма твердої форми В (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2Н)-іл)метилдигідрофосфату.

10 [0015] На фіг. 3 показана термограма DSC (диференціальна скануюча калориметрія) твердої форми В (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2Н)-іл)метилдигідрофосфату.

[0016] На фіг. 4 показана термограма TGA (термогравіметричний аналіз) твердої форми В (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2Н)-

15 іл)метилдигідрофосфату.

[0017] На фіг. 5 показана порошкова рентгенограма твердої прозорої аморфної форми С (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2Н)-

іл)метилдигідрофосфату.

[0018] На фіг. 5 показана порошкова рентгенограма аморфної форми С з висушеної

20 розпиленням дисперсії (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2Н)-іл)метилдигідрофосфату.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[0019] Дані сполуки формули I є проліками своїх відповідних вихідних сполук. Таким чином, активність, що демонструється при введенні проліків, обумовлена, головним чином, присутністю

25 вихідної сполуки, яка виникає в результаті розщеплення проліків.

[0020] Даний винахід також стосується нових твердих форм (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2Н)-іл)метилдигідрофосфату ("сполука 9"). В одному з варіантів здійснення, даний винахід стосується вільної кристалічної форми сполуки 9 (форма В). В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу одержання твердої

30 форми В сполуки 9. В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується аморфної форми сполуки 9 (форма С). У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу одержання аморфної форми С сполуки 9.

[0021] Термін "проліки" стосується сполук, що є попередниками лікарських засобів, які, після введення й абсорбції, вивільняють лікарський засіб in vivo за допомогою деяких метаболічних процесів. У загальному випадку, проліки мають меншу біологічну активність, ніж їх вихідний

35 лікарський засіб. Проліки можуть також поліпшити фізичні властивості вихідного лікарського засобу і/або вони можуть також підвищити загальну ефективність лікарського засобу, наприклад, шляхом зменшення токсичності і небажаних ефектів лікарського засобу шляхом контролювання його абсорбції, рівнів у крові, метаболічного розподілу і клітинного поглинання.

[0022] Термін "споріднена сполука" або "вихідний лікарський засіб" стосується біологічно

40 активної сполуки, яка вивільняється за допомогою ферментативної дії метаболічного або катаболічного процесу або за допомогою хімічного процесу після введення проліків. Вихідна сполука може також бути вихідною речовиною для одержання її відповідних проліків.

[0023] Одновалентні катіони, визначені M^+ , включають іони амонію (наприклад, $N(R^9)_4$, де R^9 являє собою H або C_1 - C_4 -алкіл), лужних металів, такі як іони натрію, літію і калію, іон дициклогексиламіну й іон N-метил-D-глюкаміну. Ці двовалентні катіони, визначені D^{2+} , включають іони лужноземельних металів, таких як іони кальцію і магнію, а також іони двовалентного алюмінію. Крім того, включені катіони амінокислот, такі як моновалентні або двовалентні іони аргініну, лізину, орнітину і так далі. Якщо M^+ являє собою одновалентний

50 катіон, визнається, що, якщо присутнє визначення $2M^+$, кожен M^+ може бути однаковим або відмінним. Крім того, аналогічним чином, визнано, що, якщо присутнє визначення $2M^+$, замість нього може бути присутній двовалентний катіон D^{2+} . Крім того, основні азотовмісні групи можуть бути кватернізовані з такими агентами як: галід нижчих алкілів, наприклад метил-, етил-, пропіл- і бутилхлориди, броміди і йодиди; діалкілсульфати, такі як діетил, диметил, дибутил; діамілсульфати; довголанцюжкові галіди (такі як децил-, лаурил-, міристил- і стеарилхлориди, броміди і йодиди), аралкілгаліди (такі як бензил- і фенотилброміди) і інші.

[0024] Проліки і тверді форми за даним винаходом характеризуються несподівано високою розчинністю у воді. Ця розчинність сприяє введенню більш високих доз проліків, що приводить до збільшення вмісту лікарського засобу на стандартну дозу.

[0025] Для цілей даного винаходу хімічні елементи ідентифікуються відповідно до Періодичної таблиці елементів, CAS-версія, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Крім того, загальні принципи органічної хімії описані в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith M.B. and March J., John Wiley & Sons, New York: 2001, повний зміст яких включений в даний опис за допомогою посилання.

[0026] Будь-якому фахівцю в даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що сполучення замісників, передбачені даним винаходом, являють собою такі сполучення, які приводять до утворення стабільних або хімічно можливих сполук. Термін "стабільний", використовуваний у даному описі, стосується сполук, які по суті не змінюються під впливом умов для забезпечення їх одержання, виявлення і, переважно, їх виділення, очищення і використання для однієї або декількох цілей, описаних у даному документі. У деяких варіантах здійснення стабільна сполука або хімічно можлива сполука являє собою сполуку, яка по суті не змінюється при зберіганні при температурі 40 °C або нижче, за відсутності вологості або в інших хімічно реактивних умовах протягом щонайменше одного тижня.

[0027] Термін "алкіл", використовуваний у даному описі, означає прямий (тобто нерозгалужений) або розгалужений, заміщений або незаміщений вуглеводневий ланцюг, який повністю насичений або який містить одну або декілька ланок ненасиченості. Придатні алкільні групи, включають, але ними не обмежуються, лінійний або розгалужений і заміщений або незаміщений алкіл.

[0028] Термін "галоген" або "гало", використовуваний у даному описі, означає F, Cl, Br або I.

[0029] Фраза "до", використовувана в даному описі, стосується нуля або будь-якого цілого числа, що дорівнює або менше числа, яке іде за фразою. Наприклад, "до 4" означає будь-яке з наступних чисел 0, 1, 2, 3 і 4.

[0030] В обсяг визначення терміна, наприклад, R⁷, коли група CH₂ або, взаємозамінно, метиленова група, може бути замінена на -O-, включена будь-яка група CH₂, у тому числі CH₂ у кінцевій метильній групі. Наприклад, CH₂CH₂CH₂OH включений в обсяг визначення C₁-C₆-алкілу, де несуміжні групи CH₂, у кількості до двох, можуть бути замінені на -O-, оскільки група CH₂ у кінцевій метильній групі замінена на -O-.

[0031] Якщо не зазначене інше, мається на увазі, що представлені в даному описі структури також включають всі ізомерні (наприклад, енантіомерні, діастереомерні і геометричні (або конформаційні)) форми структури, наприклад R- і S-конфігурації для кожного асиметричного центра, (Z)- і (E)-ізомери відносно подвійного зв'язку і (Z)- і (E)-конформаційні ізомери. Отже, одиничні стереохімічні ізомери, а також суміші енантіомерних, діастереомерних і геометричних (або конформаційних) форм сполук за даним винаходом включені в обсяг даного винаходу. Таким чином, в обсяг даного винаходу включені таутомери сполук формули I. У разі потреби структури також включають цвітер-іонні форми сполук або солей формули.

[0032] Крім того, якщо не зазначене інше, структури, представлені в даному документі, також включають сполуки, які відрізняються тільки присутністю одного або декількох збагачених ізотопами або мічених ізотопами атомів. Мічені ізотопами сполуки можуть мати один або декілька атомів, замічених атомом, який має атомну масу або масове число, що звичайно зустрічається в природі. Приклади ізоотопів, які присутні в сполуках формули I, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору і хлору, такі як, але ними не обмежуючись, ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³⁵S і ¹⁸F. Деякі мічені ізотопами сполуки формули I, крім застосування як терапевтичних засобів, також можуть бути використані в аналізах розподілу лікарського засобу і/або субстрату в тканинах, як аналітичні засоби або як зразки в інших біологічних дослідженнях. В одному з аспектів даного винаходу, ізотопи, які містять тритій (наприклад, ³H) і вуглець-14 (наприклад, ¹⁴C), використовуються завдяки простоті їх виявлення. В іншому аспекті даного винаходу, заміна одного або декількох атомів водню на більш важкі ізотопи, такі як дейтерій (наприклад, ²H), може забезпечувати визначені терапевтичні ефекти.

[0033] В одному з варіантів здійснення даний винахід стосується сполуки формули I і супутніх визначень, де R² являє собою H. В іншому варіанті здійснення R² являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення R² являє собою Cl. В іншому варіанті здійснення R² являє собою F. В іншому варіанті здійснення R² являє собою C₁-C₆-алкіл, де зазначений C₁-C₆-алкіл заміщений 0-6 атомами галогену. В іншому варіанті здійснення R² являє собою CF₃. В іншому варіанті здійснення R² являє собою H, Cl або CF₃.

[0034] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I і супутніх визначень, де R³ являє собою H. В іншому варіанті здійснення R³ являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення R³ являє собою Cl. В іншому варіанті здійснення R³ являє собою C₁-

- $\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, M^+ являє собою Li^+ , Na^+ , K^+ або $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$, де кожен R^9 незалежно являє собою H або $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкілну групу.

[0047] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I і супутніх визначень, де R^3 являє собою CF_3 , R^5 являє собою CH_3 , R^7 являє собою F , і X являє собою $-PO(OH)_2$.

[0048] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I і супутніх визначень, де R^3 являє собою CF_3 , R^5 являє собою CH_3 , R^7 являє собою F , X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, M^+ являє собою Li^+ , Na^+ , K^+ . В іншому варіанті здійснення M^+ являє собою Li^+ . У ще одному варіанті здійснення M^+ являє собою Na^+ .

[0049] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I і супутніх визначень, де R^3 являє собою CF_3 , R^5 являє собою CH_3 , R^7 являє собою F , X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} , Ca^{2+} або Ba^{2+} . В одному з варіантів здійснення X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$, і D^{2+} являє собою Ca^{2+} .

15 [0050] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I і супутніх визначень, де R^2 являє собою CF_3 , R^5 являє собою CH_3 , R^7 являє собою F , і X являє собою $-PO(OH)_2$.

[0051] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I і супутніх визначень, де R^2 являє собою CF_3 , R^5 являє собою CH_3 , R^7 являє собою F , X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, M^+ являє собою Li^+ , Na^+ , K^+ . В іншому варіанті здійснення M^+ являє собою Li^+ . У ще одному варіанті здійснення M^+ являє собою Na^+ .

[0052] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I і супутніх визначень, де R^2 являє собою CF_3 , R^5 являє собою CH_3 , R^7 являє собою F , X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} , Ca^{2+} або Ba^{2+} . В одному з варіантів здійснення X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$, і D^{2+} являє собою Ca^{2+} .

[0053] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I і супутніх визначень, де R^3 являє собою Cl, R^5 являє собою CH_3 , R^7 являє собою F, і X являє собою $-PO(OH)_2$.

[0054] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I і супутніх визначень, де R^3 являє собою Cl, R^5 являє собою CH_3 , R^7 являє собою F, і X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, M^+ являє собою Li^+ , Na^+ , K^+ або $N(R^9)_4^+$, де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алкільну групу.

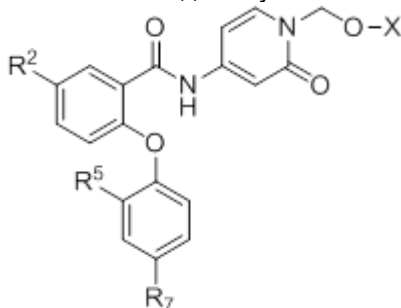
[0055] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I і супутніх визначень, де R^3 являє собою Cl, R^5 являє собою CH_3 , R^7 являє собою F, і X являє собою - $PO(OH)O^+M^+$, M^+ являє собою Li^+ , Na^+ , K^+ або $N(R^9)_4^+$, де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алкільну групу.

[0056] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I і супутніх визначень, де R^2 являє собою CF_3 , R^5 являє собою CH_3 , R^7 являє собою F , і X являє собою $-PO(OH)_2$.

[0057] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I і супутніх визначень, де R^2 являє собою CF_3 , R^7 являє собою F, X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, M^+ являє собою Li^+ , Na^+ , K^+ . В іншому варіанті здійснення M^+ являє собою Li^+ . У ще одному варіанті здійснення M^+ являє собою Na^+ .

45 [0058] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I і супутніх визначень, де R^2 являє собою CF_3 , R^7 являє собою F, X являє собою $-PO(O)_2 \cdot D^{2+}$, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} , Ca^{2+} або Ba^{2+} . В одному з варіантів здійснення X являє собою $-PO(O)_2 \cdot D^{2+}$, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-PO(O)_2 \cdot D^{2+}$, і D^{2+} являє собою Ca^{2+} .

50 [0059] В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполуки формули I-A



I-A

у якій, незалежно для кожного випадку:

R^2 являє собою галоген або C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену;

5 R^5 являє собою галоген, OH або C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену і де до двох несуміжних ланок CH_2 зазначеного C_1 - C_6 -алкілу можуть бути замінені на -O-;

10 R^7 являє собою галоген або C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену і де до двох несуміжних ланок CH_2 зазначеного C_1 - C_6 -алкілу можуть бути замінені на -O-; і

X являє собою $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)O^+M^+$, $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ або $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$; M^+ являє собою фармацевтично прийнятний одновалентний катіон; і D^{2+} являє собою фармацевтично прийнятний двовалентний катіон.

15 [0060] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-A і супутніх визначень, де R^2 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення R^2 являє собою Cl. В іншому варіанті здійснення R^2 являє собою F. В іншому варіанті здійснення R^2 являє собою C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену. В іншому варіанті здійснення R^2 являє собою CF_3 . В іншому варіанті здійснення R^2 являє собою Cl або CF_3 .

20 [0061] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-A і супутніх визначень, де R^5 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою Cl. В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою F. В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою C_1 - C_6 -алкіл. В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою CH_3 . В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену, де одна одиниця CH_2 зазначеного C_1 - C_6 -алкілу замінена на -O-. В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою OCH_3 . В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою OH. В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою OCF_3 . В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою F, Cl, CH_3 , OCH_3 , OH або OCF_3 .

30 [0062] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-A і супутніх визначень, де R^7 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення R^7 являє собою F. В іншому варіанті здійснення R^7 являє собою C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену, де дві несуміжні одиниці CH_2 у зазначеному C_1 - C_6 -алкілі можуть бути замінені на -O-. В іншому варіанті здійснення R^7 являє собою OCH_3 . В іншому варіанті здійснення R^7 являє собою OCF_3 . В іншому варіанті здійснення R^7 являє собою F, OCH_3 або OCF_3 .

35 [0063] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-A і супутніх визначень, де X являє собою $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)O^+M^+$, $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ або $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$; де M^+ являє собою Li^+ , Na^+ або K^+ , і де D^{2+} являє собою Mg^{2+} або Ca^{2+} .

40 [0064] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-A і супутніх визначень, де R^2 являє собою CF_3 , R^5 являє собою Cl, OCH_3 або CH_3 , і R^7 являє собою F. В одному з варіантів здійснення R^2 являє собою CF_3 , R^5 являє собою Cl, і R^7 являє собою F. В іншому варіанті здійснення R^2 являє собою CF_3 , R^5 являє собою OCH_3 , і R^7 являє собою F. В іншому варіанті здійснення R^2 являє собою CF_3 , R^5 являє собою CH_3 , і R^7 являє собою F.

45 [0065] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-A і супутніх визначень, де R^2 являє собою CF_3 , R^5 являє собою Cl, OCH_3 або CH_3 , R^7 являє собою F, і X являє собою $-PO(OH)_2$. В одному з варіантів здійснення R^2 являє собою CF_3 , R^5 являє собою Cl, R^7 являє собою F, і X являє собою $-PO(OH)_2$. В іншому варіанті здійснення R^2 являє собою CF_3 , R^5 являє собою OCH_3 , R^7 являє собою F, і X являє собою $-PO(OH)_2$. В іншому варіанті здійснення R^2 являє собою CF_3 , R^5 являє собою CH_3 , R^7 являє собою F, і X являє собою $-PO(OH)_2$.

50 [0066] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-A і супутніх визначень, де X являє собою $-PO(OH)O^+M^+$, $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ або $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$; M^+ являє собою Li^+ , Na^+ , K^+ або $N(R^9)_4^+$; де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алкільну групу, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} , Ca^{2+} або Ba^{2+} .

55 [0067] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-A і супутніх визначень, де X являє собою $-PO(OH)O^+M^+$, і M^+ являє собою Li^+ . В одному з варіантів здійснення X являє собою $-PO(OH)O^+M^+$, і M^+ являє собою Na^+ . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-PO(OH)O^+M^+$ і M^+ являє собою K^+ . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-PO(OH)O^+M^+$, і M^+ являє собою $N(R^9)_4^+$; де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алкільну групу. В іншому варіанті здійснення X являє собою $-PO(OH)O^+M^+$, і M^+ являє собою $N(R^9)_4^+$; де кожен R^9 являє собою групу CH_3 .

[0068] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-A і супутніх визначень, де X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$, і M^+ являє собою Li^+ . В одному з варіантів здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$, і M^+ являє собою Na^+ . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$, і M^+ являє собою K^+ . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$, і M^+ являє собою $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алкільну групу. В іншому варіанті здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$, і M^+ являє собою $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; де кожен R^9 являє собою групу CH_3 .

[0069] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-A і супутніх визначень, де X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} , Ca^{2+} або Ba^{2+} . В одному з варіантів здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$, і D^{2+} являє собою Ca^{2+} . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$, і D^{2+} являє собою Ba^{2+} .

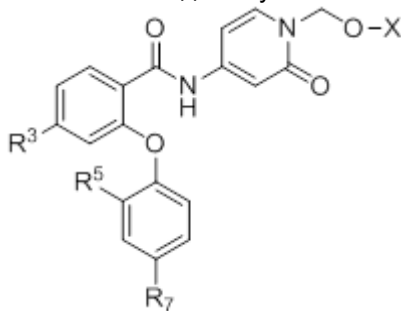
[0070] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-A і супутніх визначень, де X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})_2$.

[0071] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-A і супутніх визначень, де R^2 являє собою CF_3 , R^5 являє собою CH_3 , R^7 являє собою F, і X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})_2$.

[0072] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-A і супутніх визначень, де R^2 являє собою CF_3 , R^5 являє собою CH_3 , R^7 являє собою F, X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$, M^+ являє собою Li^+ , Na^+ , K^+ . В іншому варіанті здійснення M^+ являє собою Li^+ . У ще одному варіанті здійснення M^+ являє собою Na^+ .

[0073] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-A і супутніх визначень, де R^2 являє собою CF_3 , R^5 являє собою CH_3 , R^7 являє собою F, X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} , Ca^{2+} або Ba^{2+} . В одному з варіантів здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$, і D^{2+} являє собою Ca^{2+} .

[0074] В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполуки формули I-B



I-B

у якій, незалежно для кожного випадку:

R^3 являє собою галоген або C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену;

R^5 являє собою галоген, OH або C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену і де до двох несуміжних ланок CH_2 зазначеного C_1 - C_6 -алкілу можуть бути замінені на -O-;

R^7 являє собою галоген або C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену і де до двох несуміжних ланок CH_2 зазначеного C_1 - C_6 -алкілу можуть бути замінені на -O-; і

X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})_2$, $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ або $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$; M^+ являє собою фармацевтично прийнятний одновалентний катіон; і D^{2+} являє собою фармацевтично прийнятний двовалентний катіон.

[0075] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-B і супутніх визначень, де R^3 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення R^3 являє собою Cl. В іншому варіанті здійснення R^3 являє собою C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену. В іншому варіанті здійснення R^3 являє собою CF_3 . В іншому варіанті здійснення R^3 являє собою CF_2CF_3 .

[0076] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-B і супутніх визначень, де R^5 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою Cl. В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою F. В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою C_1 - C_6 -алкіл. В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою CH_3 . В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену, де одна

одиниця CH_2 зазначеного $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілу замінена на $-\text{O}-$. В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою OCH_3 . В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою OH . В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою OCF_3 .

5 [0077] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-B і супутніх визначень, де R^7 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення R^7 являє собою F. В іншому варіанті здійснення R^7 являє собою C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену, де дві несуміжні одиниці CH_2 у зазначеному C_1 - C_6 -алкілі можуть бути замінені на -O-. В іншому варіанті здійснення R^7 являє собою OCH_3 . В іншому варіанті здійснення R^7 являє собою OCF_3 .

10 [0078] В іншому варіанті здійснення даних винахід стосується сполуки формули I-B і супутніх визначень, де X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})_2$, $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\text{2M}^+$ або $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\text{D}^{2+}$; де M^+ являє собою Li^+ , Na^+ або K^+ , і де D^{2+} являє собою Mg^{2+} або Ca^{2+} .

[0079] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-B і супутніх визначень, де R³ являє собою CF₃, R⁵ являє собою F або CH₃, і R⁷ являє собою F. В одному з 15 варіантів здійснення R³ являє собою Cl, R⁵ являє собою CH₃, і R⁷ являє собою F. В іншому варіанті здійснення R³ являє собою CF₂CF₃, R⁵ являє собою OCH₃, і R⁷ являє собою F.

[0080] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-B і супутніх визначень, де R^3 являє собою CF_3 , R^5 являє собою F або CH_3 , R^7 являє собою F, і X являє собою $-PO(OH)_2$. В одному з варіантів здійснення R^3 являє собою Cl, R^5 являє собою CH_3 , R^7 являє собою F, і X являє собою $-PO(OH)_2$. В іншому варіанті здійснення R^3 являє собою CF_2CF_3 , R^5 являє собою OCH_3 , R^7 являє собою F, і X являє собою $-PO(OH)_2$.

[0081] В іншому варіанті здійснення даних винахід стосується сполуки формули I-B і супутніх визначень, де X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ або $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$; M^+ являє собою Li^+ , Na^+ , K^+ або $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; де кожен R^9 незалежно являє собою H або $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкільну групу, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} , Ca^{2+} або Ba^{2+} .

[0082] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-B і супутніх визначень, де X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, і M^+ являє собою Li^+ . В одному з варіантів здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, і M^+ являє собою Na^+ . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, і M^+ являє собою K^+ . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, і M^+ являє собою $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; де кожен R^9 незалежно являє собою H або $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкільну групу. В іншому варіанті здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, і M^+ являє собою $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; де кожен R^9 являє собою групу CH_3 .

[0083] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-B і супутніх визначень, де X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$, і M^+ являє собою Li^+ . В одному з варіантів здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$, і M^+ являє собою Na^+ . В іншому варіанті здійснення, X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ і M^+ являє собою K^+ . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$, і M^+ являє собою $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алкільну групу. В іншому варіанті здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$, і M^+ являє собою $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; де кожен R^9 являє собою групу CH_3 .

40 [0084] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-B і супутніх визначень, де X являє собою $-\text{PO}(\text{O})_2\cdot\text{D}^{2+}$, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} , Ca^{2+} або Ba^{2+} . В одному з варіантів здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O})_2\cdot\text{D}^{2+}$, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O})_2\cdot\text{D}^{2+}$, і D^{2+} являє собою Ca^{2+} . В іншому варіанті здійснення, X являє собою $-\text{PO}(\text{O})_2\cdot\text{D}^{2+}$, і D^{2+} являє собою Ba^{2+} .

45 [0085] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-B і супутніх визначень, де X являє собою $-PO(OH)_2$.

[0086] В іншому варіанті здійснення даних винахід стосується сполуки формули I-B і супутніх визначень, де R^3 являє собою CF_2CF_3 , R^5 являє собою OCH_3 , R^7 являє собою F , і X являє собою $-PO(OH)_2$.

50 [0087] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-B і супутніх визначень, де R^3 являє собою CF_2CF_3 , R^5 являє собою OCH_3 , R^7 являє собою F , і X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, M^+ являє собою Li^+ , Na^+ , K^+ або $N(R^9)_4^+$, де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алкільну групу.

[0088] В іншому варіанті здійснення даних винахід стосується сполуки формули I-B і супутніх визначень, де R^3 являє собою CF_2CF_3 , R^5 являє собою OCH_3 , R^7 являє собою F, і X являє собою $-PO(OH)O^+M^+$, M^+ являє собою Li^+ , Na^+ , K^+ або $N(R^9)_4^+$, де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алкільну групу.

[0089] В іншому варіанті здійснення даних винахід стосується сполуки формули I-B і супутніх визначень, де R^3 являє собою CF_3 , R^5 являє собою CH_3 , R^7 являє собою F , і X являє собою $-PO(OH)_2$.

[0090] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-B і супутніх визначень, де R^3 являє собою CF_3 , R^5 являє собою CH_3 , R^7 являє собою F, X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, M^+ являє собою Li^+ , Na^+ , K^+ . В іншому варіанті здійснення M^+ являє собою Li^+ . У ще одному варіанті здійснення M^+ являє собою Na^+ .

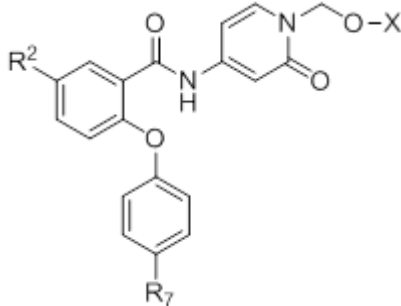
[0091] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-B і супутніх визначень, де R^3 являє собою CF_3 , R^5 являє собою CH_3 , R^7 являє собою F, X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} , Ca^{2+} або Ba^{2+} . В одному з варіантів здійснення X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$, і D^{2+} являє собою Ca^{2+} .

[0092] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-B і супутніх визначень, де R^3 являє собою Cl, R^5 являє собою CH_3 , R^7 являє собою F, і X являє собою $-PO(OH)_2$.

[0093] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-B і супутніх визначень, де R^3 являє собою Cl, R^5 являє собою CH_3 , R^7 являє собою F, і X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, M^+ являє собою Li^+ , Na^+ , K^+ або $N(R^9)_4^+$, де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алкільну групу.

[0094] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-B і супутніх визначень, де R^3 являє собою Cl, R^5 являє собою CH_3 , R^7 являє собою F, і X являє собою $-PO(OH)O^-M^+$, M^+ являє собою Li^+ , Na^+ , K^+ або $N(R^9)_4^+$, де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алкільну групу.

[0095] В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполуки формули I-C



I-C

у якій, незалежно для кожного випадку:

R^2 являє собою галоген або C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену;

R^7 являє собою галоген або C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену і де до двох несуміжних ланок CH_2 зазначеного C_1 - C_6 -алкілу можуть бути замінені на $-O^-$; і

X являє собою $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)O^-M^+$, $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ або $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$; M^+ являє собою фармацевтично прийнятний одновалентний катіон; і D^{2+} являє собою фармацевтично прийнятний двовалентний катіон.

[0096] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-C і супутніх визначень, де R^2 являє собою C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену. В іншому варіанті здійснення R^2 являє собою CF_3 .

[0097] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-C і супутніх визначень, де R^7 являє собою галоген. В одному з варіантів здійснення R^7 являє собою F. В іншому варіанті здійснення R^7 являє собою C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену і де до двох несуміжних ланок CH_2 зазначеного C_1 - C_6 -алкілу можуть бути замінені на $-O^-$. В одному з варіантів здійснення R^7 являє собою OCF_3 .

[0098] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-C і супутніх визначень, де X являє собою $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)O^-M^+$, $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ або $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$; де M^+ являє собою Li^+ , Na^+ або K^+ , і де D^{2+} являє собою Mg^{2+} або Ca^{2+} .

[0099] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-C і супутніх визначень, де R^2 являє собою CF_3 , і R^7 являє собою F або OCF_3 .

[00100] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-C і супутніх визначень, де R^2 являє собою CF_3 , R^7 являє собою F або OCF_3 , і X являє собою $-PO(OH)_2$.

[00101] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-C і супутніх визначень, де X являє собою $-PO(OH)O^-M^+$, $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ або $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$; M^+ являє

собою Li^+ , Na^+ , K^+ або $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алкільну групу, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} , Ca^{2+} або Ba^{2+} .

[00102] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-C і супутніх визначень, де X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, і M^+ являє собою Li^+ . В одному з варіантів здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, і M^+ являє собою Na^+ . В іншому варіанті здійснення, X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, і M^+ являє собою K^+ . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, і M^+ являє собою $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алкільну групу. В іншому варіанті здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, і M^+ являє собою $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; де кожен R^9 являє собою групу CH_3 .

[00103] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-C і супутніх визначень, де X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$, і M^+ являє собою Li^+ . В одному з варіантів здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$, і M^+ являє собою Na^+ . В іншому варіанті здійснення, X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$, і M^+ являє собою K^+ . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$, і M^+ являє собою $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алкільну групу. В іншому варіанті здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$, і M^+ являє собою $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; де кожен R^9 являє собою групу CH_3 .

[00104] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-C і супутніх визначень, де X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} , Ca^{2+} або Ba^{2+} . В одному з варіантів здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$, і D^{2+} являє собою Ca^{2+} . В іншому варіанті здійснення, X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$, і D^{2+} являє собою Ba^{2+} .

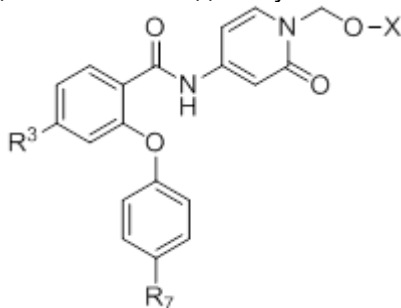
[00105] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-C і супутніх визначень, де X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})_2$.

[00106] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-C і супутніх визначень, де R^2 являє собою CF_3 , R^5 являє собою CH_3 , R^7 являє собою F, і X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})_2$.

[00107] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-C і супутніх визначень, де R^2 являє собою CF_3 , R^7 являє собою F, X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$, M^+ являє собою Li^+ , Na^+ , K^+ . В іншому варіанті здійснення M^+ являє собою Li^+ . У ще одному варіанті здійснення M^+ являє собою Na^+ .

[00108] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-C і супутніх визначень, де R^2 являє собою CF_3 , R^7 являє собою F, X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} , Ca^{2+} або Ba^{2+} . В одному з варіантів здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$, і D^{2+} являє собою Ca^{2+} .

[00109] В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполуки формули I-D



I-D

у якій, незалежно для кожного випадку:

R^3 являє собою галоген або C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену;

R^7 являє собою галоген або C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену і де до двох несуміжних ланок CH_2 зазначеного C_1 - C_6 -алкілу можуть бути замінені на -O-; і

X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})_2$, $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ або $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$; M^+ являє собою фармацевтично прийнятний одновалентний катіон; і D^{2+} являє собою фармацевтично прийнятний двовалентний катіон.

[00110] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-D і супутніх визначень, де R^3 являє собою C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену. В іншому варіанті здійснення R^3 являє собою CF_3 . В іншому варіанті здійснення R^3 являє собою CF_2CF_3 .

[00111] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-D і супутніх визначень, де R^7 являє собою галоген. В одному з варіантів здійснення R^7 являє собою F. В іншому варіанті здійснення R^7 являє собою C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену і де до двох несуміжних ланок CH_2 зазначеного C_1 - C_6 -алкілу можуть бути замінені на -O-. В одному з варіантів здійснення R^7 являє собою OCF_3 .

[00112] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-D і супутніх визначень, де X являє собою $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)O^-M^+$, $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ або $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$; де M^+ являє собою Li^+ , Na^+ або K^+ , і де D^{2+} являє собою Mg^{2+} або Ca^{2+} .

[00113] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-D і супутніх визначень, де R^3 являє собою CF_3 , і R^7 являє собою CF_3 . В іншому варіанті здійснення R^3 являє собою CF_2CF_3 , і R^7 являє собою F.

[00114] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-D і супутніх визначень, де R^3 являє собою CF_3 , R^7 являє собою CF_3 , і X являє собою $-PO(OH)_2$. В іншому варіанті здійснення R^3 являє собою CF_2CF_3 , R^7 являє собою F, і X являє собою $-PO(OH)_2$.

[00115] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-D і супутніх визначень, де X являє собою $-PO(OH)O^-M^+$, $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ або $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$; M^+ являє собою Li^+ , Na^+ , K^+ або $N(R^9)_4^+$; де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алкільну групу, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} , Ca^{2+} або Ba^{2+} .

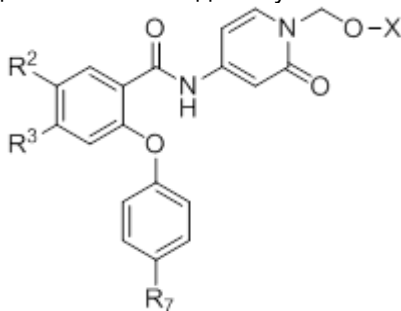
[00116] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-D і супутніх визначень, де X являє собою $-PO(OH)O^-M^+$, і M^+ являє собою Li^+ . В одному з варіантів здійснення X являє собою $-PO(OH)O^-M^+$, і M^+ являє собою Na^+ . В іншому варіанті здійснення, X являє собою $-PO(OH)O^-M^+$, і M^+ являє собою K^+ . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-PO(OH)O^-M^+$, і M^+ являє собою $N(R^9)_4^+$; де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алкільну групу. В іншому варіанті здійснення X являє собою $-PO(OH)O^-M^+$, і M^+ являє собою $N(R^9)_4^+$; де кожен R^9 являє собою групу CH_3 .

[00117] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-D і супутніх визначень, де X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, і M^+ являє собою Li^+ . В одному з варіантів здійснення X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, і M^+ являє собою Na^+ . В іншому варіанті здійснення, X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, і M^+ являє собою K^+ . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, і M^+ являє собою $N(R^9)_4^+$; де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алкільну групу. В іншому варіанті здійснення X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, і M^+ являє собою $N(R^9)_4^+$; де кожен R^9 являє собою групу CH_3 .

[00118] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-D і супутніх визначень, де X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} , Ca^{2+} або Ba^{2+} . В одному з варіантів здійснення X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$, і D^{2+} являє собою Ca^{2+} . В іншому варіанті здійснення, X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$, і D^{2+} являє собою Ba^{2+} .

[00119] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-D і супутніх визначень, де X являє собою $-PO(OH)_2$.

[00120] В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполуки формули I-E



I-E

у якій, незалежно для кожного випадку:

R^2 і R^3 незалежно являють собою галоген або C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену;

R^7 являє собою галоген або C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену; і

і де до двох несуміжних ланок CH_2 зазначеного C_1 - C_6 -алкілу можуть бути замінені на -O-;

Х являє собою $-\text{PO}(\text{OH})_2$, $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ або $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$; M^+ являє собою фармацевтично прийнятний одновалентний катіон; і D^{2+} являє собою фармацевтично прийнятний двовалентний катіон.

[00121] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-E і супутніх визначень, де R^2 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення R^2 являє собою Cl.

[00122] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-E і супутніх визначень, де R^3 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення R^3 являє собою Cl.

[00123] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-E і супутніх визначень, де R^7 являє собою галоген. В одному з варіантів здійснення R^7 являє собою F.

[00124] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-E і супутніх визначень, де Х являє собою $-\text{PO}(\text{OH})_2$, $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ або $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$; де M^+ являє собою Li^+ , Na^+ або K^+ , і де D^{2+} являє собою Mg^{2+} або Ca^{2+} .

[00125] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-E і супутніх визначень, де R^2 і R^3 являють собою Cl, і R^7 являє собою F.

[00126] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-E і супутніх визначень, де R^2 і R^3 являють собою Cl, R^7 являє собою F, і Х являє собою $-\text{PO}(\text{OH})_2$.

[00127] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-E і супутніх визначень, де Х являє собою $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ або $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$; M^+ являє собою Li^+ , Na^+ , K^+ або $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алкільну групу, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} , Ca^{2+} або Ba^{2+} .

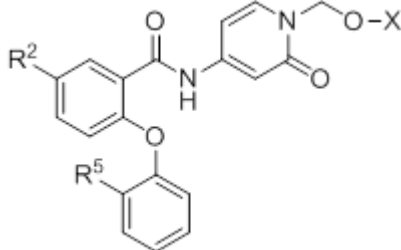
[00128] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-E і супутніх визначень, де Х являє собою $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, і M^+ являє собою Li^+ . В одному з варіантів здійснення Х являє собою $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, і M^+ являє собою Na^+ . В іншому варіанті здійснення Х являє собою $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, і M^+ являє собою K^+ . В іншому варіанті здійснення Х являє собою $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, і M^+ являє собою $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алкільну групу. В іншому варіанті здійснення Х являє собою $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, і M^+ являє собою $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; де кожен R^9 являє собою групу CH_3 .

[00129] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-E і супутніх визначень, де Х являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$, і M^+ являє собою Li^+ . В одному з варіантів здійснення Х являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$, і M^+ являє собою Na^+ . В іншому варіанті здійснення, Х являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$, і M^+ являє собою K^+ . В іншому варіанті здійснення Х являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$, і M^+ являє собою $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алкільну групу. В іншому варіанті здійснення Х являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$, і M^+ являє собою $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; де кожен R^9 являє собою групу CH_3 .

[00130] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-E і супутніх визначень, де Х являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} , Ca^{2+} або Ba^{2+} . В одному з варіантів здійснення Х являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} . В іншому варіанті здійснення Х являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$, і D^{2+} являє собою Ca^{2+} . В іншому варіанті здійснення, Х являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$, і D^{2+} являє собою Ba^{2+} .

[00131] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-E і супутніх визначень, де Х являє собою $-\text{PO}(\text{OH})_2$.

[00132] В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполуки формули I-F



I-F

у якій, незалежно для кожного випадку:

R^2 являє собою галоген або C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену;

R^5 являє собою галоген, OH або C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену і де до двох несуміжних ланок CH_2 зазначеного C_1 - C_6 -алкілу можуть бути замінені на -O-; і

X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})_2$, $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ або $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$; M^+ являє собою фармацевтично прийнятний одновалентний катіон; і D^{2+} являє собою фармацевтично прийнятний двовалентний катіон.

[00133] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-F і супутніх визначень, де R^2 являє собою C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену. В іншому варіанті здійснення R^2 являє собою CF_3 .

[00134] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-F і супутніх визначень, де R^5 являє собою C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену і де до двох несуміжних ланок CH_2 зазначеного C_1 - C_6 -алкілу можуть бути замінені на -O-. В одному з варіантів здійснення R^5 являє собою CH_3 . В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою OCF_3 .

[00135] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-F і супутніх визначень, де X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})_2$, $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ або $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$; де M^+ являє собою Li^+ , Na^+ або K^+ , і де D^{2+} являє собою Mg^{2+} або Ca^{2+} .

[00136] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-F і супутніх визначень, де R^2 являє собою CF_3 , R^7 являє собою CH_3 або OCF_3 , і X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})_2$.

[00137] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-F і супутніх визначень, де X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$ або $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$; M^+ являє собою Li^+ , Na^+ , K^+ або $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алкільну групу, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} , Ca^{2+} або Ba^{2+} .

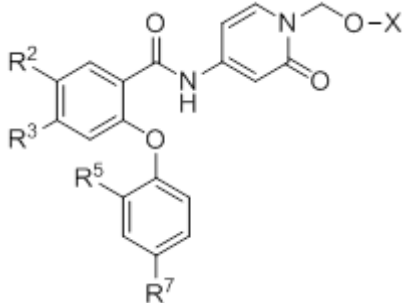
[00138] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-F і супутніх визначень, де X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, і M^+ являє собою Li^+ . В одному з варіантів здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, і M^+ являє собою Na^+ . В іншому варіанті здійснення, X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, і M^+ являє собою K^+ . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, і M^+ являє собою $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алкільну групу. В іншому варіанті здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, і M^+ являє собою $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; де кожен R^9 являє собою групу CH_3 .

[00139] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-F і супутніх визначень, де X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$, і M^+ являє собою Li^+ . В одному з варіантів здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$, і M^+ являє собою Na^+ . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$, і M^+ являє собою K^+ . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$, і M^+ являє собою $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алкільну групу. В іншому варіанті здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot 2\text{M}^+$, і M^+ являє собою $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$; де кожен R^9 являє собою групу CH_3 .

[00140] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-F і супутніх визначень, де X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} , Ca^{2+} або Ba^{2+} . В одному з варіантів здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$, і D^{2+} являє собою Ca^{2+} . В іншому варіанті здійснення, X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2\cdot \text{D}^{2+}$, і D^{2+} являє собою Ba^{2+} .

[00141] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-F і супутніх визначень, де X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})_2$.

[00142] В іншому варіанті здійснення винахід стосується сполуки формули I-G



I-G

у якій, незалежно для кожного випадку:

R^2 і R^3 незалежно являють собою галоген або C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену;

R^5 являє собою галоген, OH або C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену і де до двох несуміжних ланок CH_2 зазначеного C_1 - C_6 -алкілу можуть бути замінені на -O-;

R^7 являє собою галоген або C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену і де до двох несуміжних ланок CH_2 зазначеного C_1 - C_6 -алкілу можуть бути замінені на -O-; і

5 X являє собою $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)O^+M^+$, $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ або $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$; M^+ являє собою фармацевтично прийнятний одновалентний катіон; і D^{2+} являє собою фармацевтично прийнятний двовалентний катіон.

[00143] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-G і супутніх визначень, де R^2 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення R^2 являє собою Cl.

10 [00144] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-G і супутніх визначень, де R^3 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення R^3 являє собою Cl.

[00145] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-G і супутніх визначень, де R^5 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою Cl. В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою F. В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою C_1 - C_6 -алкіл. В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою CH_3 . В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою C_1 - C_6 -алкіл, де зазначений C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену, де одна 15 одиниця CH_2 зазначеного C_1 - C_6 -алкілу замінена на -O-. В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою OCH_3 . В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою OH. В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою OCF_3 .

20 [00146] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-G і супутніх визначень, де R^7 являє собою галоген. В одному з варіантів здійснення R^7 являє собою F.

[00147] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-G і супутніх визначень, де X являє собою $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)O^+M^+$, $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ або $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$; де M^+ являє собою Li^+ , Na^+ або K^+ , і де D^{2+} являє собою Mg^{2+} або Ca^{2+} .

25 [00148] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-G і супутніх визначень, де R^2 і R^3 являють собою Cl, R^5 являє собою OCH_3 , і R^7 являє собою F.

[00149] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-G і супутніх визначень, де R^2 і R^3 являють собою Cl, R^7 являє собою F, R^5 являє собою OCH_3 , і X являє собою $-PO(OH)_2$.

30 [00150] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-G і супутніх визначень, де X являє собою $-PO(OH)O^+M^+$, $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ або $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$; M^+ являє собою Li^+ , Na^+ , K^+ або $N(R^9)_4^+$; де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алکیلну групу, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} , Ca^{2+} або Ba^{2+} .

35 [00151] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-G і супутніх визначень, де X являє собою $-PO(OH)O^+M^+$, і M^+ являє собою Li^+ . В одному з варіантів здійснення X являє собою $-PO(OH)O^+M^+$, і M^+ являє собою Na^+ . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-PO(OH)O^+M^+$, і M^+ являє собою K^+ . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-PO(OH)O^+M^+$, і M^+ являє собою $N(R^9)_4^+$; де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алکیلну групу. В іншому варіанті здійснення X являє собою $-PO(OH)O^+M^+$, і M^+ являє собою 40 $N(R^9)_4^+$; де кожен R^9 являє собою групу CH_3 .

[00152] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-G і супутніх визначень, де X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, і M^+ являє собою Li^+ . В одному з варіантів здійснення X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, і M^+ являє собою Na^+ . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, і M^+ являє собою K^+ . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, і M^+ являє собою $N(R^9)_4^+$; де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алکیلну 45 групу. В іншому варіанті здійснення X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, і M^+ являє собою $N(R^9)_4^+$; де кожен R^9 являє собою групу CH_3 .

[00153] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-G і супутніх визначень, де X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} , Ca^{2+} або Ba^{2+} . В 50 одному з варіантів здійснення X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$, і D^{2+} являє собою Mg^{2+} . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$, і D^{2+} являє собою Ca^{2+} . В іншому варіанті здійснення X являє собою $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$, і D^{2+} являє собою Ba^{2+} .

[00154] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-G і супутніх визначень, де X являє собою $-PO(OH)_2$.

55 [00155] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-G і супутніх визначень, де R^2 являє собою Cl, R^3 являє собою Cl, R^5 являє собою OCH_3 , R^7 являє собою F, і X являє собою $-PO(OH)_2$.

[00156] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-G і супутніх визначень, де R^2 являє собою Cl, R^3 являє собою Cl, R^5 являє собою OCH_3 , R^7 являє

собою F, і X являє собою $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$, M^+ являє собою Li^+ , Na^+ , K^+ або $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$, де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алкільну групу.

[00157] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули I-G і супутніх визначень, де R^2 являє собою Cl, R^3 являє собою Cl, R^5 являє собою OCH_3 , R^7 являє собою F, і X являє собою $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, M^+ являє собою Li^+ , Na^+ , K^+ або $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$, де кожен R^9 незалежно являє собою H або C_1 - C_4 -алкільну групу.

[00158] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується твердої форми (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату.

[00159] В одному з варіантів здійснення даний винахід стосується вільної кристалічної форми В сполуки 9.

[00160] В одному з варіантів здійснення даний винахід стосується кристалічної форми В (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату.

[00161] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується кристалічної форми В (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату, що характеризується порошковою рентгенограмою (XRPD), яка містить щонайменше три приблизних положення піків (у градусах $2\text{-}\theta + 0,2$) при вимірюванні з використанням CuK_α -випромінювання, вибраних із групи, що включає 4,4, 15,2, 16,4, 18,0, 19,1, 19,3, 19,9, 20,2, 20,5, 21,0, 22,2, 23,5, 24,2, 24,8, 26,3, 29,6, 30,1 і 31,3, при цьому дані XRPD збирають у діапазоні кутів від приблизно 4 до приблизно 40 градусів $2\text{-}\theta$.

[00162] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується кристалічної форми В (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату, що характеризується порошковою рентгенограмою (XRPD), яка містить щонайменше три приблизних положення піків (у градусах $2\text{-}\theta + 0,2$), при вимірюванні з використанням CuK_α -випромінювання, вибраних з групи, що включає 19,3, 22,2, 23,5, 26,3 і 30,1, при цьому дані XRPD збирають у діапазоні кутів від приблизно 4 до приблизно 40 градусів $2\text{-}\theta$.

[00163] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується кристалічної форми В (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату, що характеризується порошковою рентгенограмою, при вимірюванні з використанням CuK_α -випромінювання, по суті аналогічною, показаній на фіг. 2.

[00164] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується кристалічної форми В (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату, що додатково характеризується ендотермічним піком, який має початкову температуру близько 210°C , виміряну за допомогою диференціальної скануючої калориметрії, у якій температуру сканують зі швидкістю приблизно 10°C на хвилину.

[00165] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу одержання твердої форми В сполуки 9.

[00166] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу одержання кристалічної форми В сполуки 9.

[00167] В одному з варіантів здійснення способу за даним винаходом, по суті чиста тверда форма В сполуки 9 може бути одержана з аморфної або кристалічної сполуки 9 шляхом приведення сполуки в контакт з органічним розчинником, із сумішшю органічних розчинників або із сумішшю органічного розчинника і води, при придатній температурі, з перемішуванням протягом до 4 тижнів і виділенням твердого продукту.

[00168] В іншому варіанті здійснення способу за даним винаходом, по суті чиста тверда форма В сполуки 9 може бути одержана з аморфної або кристалічної сполуки 9 шляхом приведення сполуки в контакт із водою при придатній температурі, з перемішуванням протягом до 4 тижнів і виділенням твердого продукту.

[00169] В іншому варіанті здійснення способу за даним винаходом, по суті чиста тверда форма В сполуки 9 може бути одержана з аморфної або кристалічної сполуки 9 шляхом приведення сполуки в контакт із розчинником на основі спирту при кімнатній температурі, з перемішуванням протягом до 4 тижнів і виділенням твердого продукту. В іншому варіанті здійснення розчинник на основі спирту належить до метанолу, етанолу або ізопропанолу.

[00170] В іншому варіанті здійснення способу за даним винаходом, по суті чиста тверда форма В сполуки 9 може бути одержана з аморфної або кристалічної сполуки 9 шляхом приведення сполуки в контакт із розчинником на основі органічного ефіру при кімнатній температурі, з перемішуванням протягом до 4 тижнів і виділенням твердого продукту. В одному з варіантів здійснення розчинник на основі органічного ефіру належить до етилацетату або ізопропілацетату.

[00171] В іншому варіанті здійснення способу за даним винаходом, по суті чиста тверда форма В сполуки 9 може бути одержана з аморфної або кристалічної сполуки 9 шляхом приведення сполуки в контакт з органічним розчинником при кімнатній температурі, з перемішуванням протягом до 4 тижнів і виділенням твердого продукту. В одному з варіантів здійснення, органічний розчинник належить до ацетонітрилу, ацетону, тетрагідрофурану (ТГФ), 2-метилтетрагідрофурану або метилетилкетону.

[00172] В іншому варіанті здійснення, по суті чиста тверда форма В сполуки 9 може бути одержана з аморфної або кристалічної сполуки 9 шляхом приведення сполуки в контакт із сумішшю органічного розчинника і води при кімнатній температурі, з перемішуванням протягом до 4 тижнів і виділенням твердого продукту. В одному з варіантів здійснення суміш органічний розчинник/вода належить до суміші ТГФ/вода, ацетон/вода або спирт/вода. В одному з варіантів здійснення, спирт у суміші спирт/вода належить до метанолу, етанолу або ізопропанолу.

[00173] В іншому варіанті здійснення по суті чиста тверда форма В сполуки 9 може бути одержана з аморфної або кристалічної сполуки 9 шляхом приведення сполуки в контакт із сумішшю органічного розчинника і води при кімнатній температурі, з перемішуванням протягом до 4 тижнів і виділенням твердого продукту.

[00174] В іншому варіанті здійснення по суті чиста тверда форма В сполуки 9 може бути одержана з аморфної або кристалічної сполуки 9 шляхом приведення сполуки в контакт із сумішшю органічного розчинника і води при підвищеній температурі, з перемішуванням протягом до 4 тижнів і виділенням твердого продукту. В іншому варіанті здійснення по суті чиста тверда форма В сполуки 9 може бути одержана з аморфної або кристалічної сполуки 9 шляхом приведення сполуки в контакт із сумішшю органічного розчинника і води при нагріванні зі зворотним холодильником з перемішуванням протягом до 24 годин і виділенням твердої речовини. В одному з варіантів здійснення, суміш органічний розчинник/вода належить до суміші ТГФ/вода, ацетон/вода або спирт/вода. В одному з варіантів здійснення суміш органічний розчинник/вода належить до суміші ацетон/вода. В іншому варіанті здійснення, суміш органічний розчинник/вода належить до суміші ТГФ/вода.

[00175] В іншому варіанті здійснення по суті чиста тверда форма В сполуки 9 може бути одержана з аморфної або кристалічної сполуки 9, піддаючи сполуку впливу атмосферних умов протягом до 4 тижнів і виділенням твердої речовини.

[00176] В одному з варіантів здійснення способу за даним винаходом, по суті чиста кристалічна форма В сполуки 9 може бути одержана з аморфної або кристалічної сполуки 9 шляхом приведення сполуки в контакт з органічним розчинником, сумішшю органічних розчинників або сумішшю органічного розчинника і води, при придатній температурі, з перемішуванням протягом до 4 тижнів і виділенням кристалічної твердої речовини.

[00177] В іншому варіанті здійснення способу за даним винаходом, по суті чиста кристалічна форма В сполуки 9 може бути одержана з аморфної або кристалічної сполуки 9 шляхом приведення сполуки в контакт із водою при придатній температурі, з перемішуванням протягом до 4 тижнів і виділенням кристалічної твердої речовини.

[00178] В іншому варіанті здійснення способу за даним винаходом, по суті чиста кристалічна форма В сполуки 9 може бути одержана з аморфної або кристалічної сполуки 9 шляхом приведення сполуки в контакт зі спиртовим розчинником при кімнатній температурі, з перемішуванням протягом до 4 тижнів і виділенням кристалічної твердої речовини. В іншому варіанті здійснення розчинник на основі спирту містить метанол, етанол або ізопропанол.

[00179] В іншому варіанті здійснення способу за даним винаходом, по суті чиста кристалічна форма В сполуки 9 може бути одержана з аморфної або кристалічної сполуки 9 шляхом приведення сполуки в контакт із розчинником на основі органічного ефіру при кімнатній температурі, з перемішуванням протягом до 4 тижнів і виділенням кристалічної твердої речовини. В одному з варіантів здійснення розчинник на основі органічного ефіру містить етилацетат або ізопропілацетат.

[00180] В іншому варіанті здійснення способу за даним винаходом, по суті чиста кристалічна форма В сполуки 9 може бути одержана з аморфної або кристалічної сполуки 9 шляхом приведення сполуки в контакт з органічним розчинником при кімнатній температурі, з перемішуванням протягом до 4 тижнів і виділенням кристалічної твердої речовини. В одному з варіантів здійснення органічний розчинник містить ацетонітрил, ацетон, тетрагідрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагідрофуран або метилетилкетон.

[00181] В іншому варіанті здійснення по суті чиста кристалічна форма В сполуки 9 може бути одержана з аморфної або кристалічної сполуки 9 шляхом приведення сполуки в контакт із сумішшю органічного розчинника і води при кімнатній температурі, з перемішуванням протягом до 4 тижнів і виділенням кристалічної твердої речовини. В одному з варіантів здійснення, суміш

органічний розчинник/вода належить до сумішей ТГФ/вода, ацетон/вода або спирт/вода. В одному з варіантів здійснення, спирт у суміші спирт/вода належить до метанолу, етанолу або ізопропанолу.

5 [00182] В іншому варіанті здійснення по суті чиста кристалічна форма В сполуки 9 може бути одержана з аморфної або кристалічної сполуки 9 шляхом приведення сполуки в контакт із сумішшю органічного розчинника і води при кімнатній температурі, з перемішуванням протягом до 4 тижнів і виділенням кристалічної твердої речовини.

10 [00183] В іншому варіанті здійснення по суті чиста кристалічна форма В сполуки 9 може бути одержана з аморфної або кристалічної сполуки 9 шляхом приведення сполуки в контакт із сумішшю органічного розчинника і води при підвищеній температурі, з перемішуванням протягом до 4 тижнів і виділенням твердого продукту. В іншому варіанті здійснення по суті чиста кристалічна форма В сполуки 9 може бути одержана з аморфної або кристалічної сполуки 9 шляхом приведення сполуки в контакт із сумішшю органічного розчинника і води при нагріванні зі зворотним холодильником з перемішуванням протягом до 24 годин і виділенням кристалічної
15 твердої речовини. В одному з варіантів здійснення, суміш органічний розчинник/вода належить до суміші ТГФ/вода, ацетон/вода або спирт/вода. В одному з варіантів здійснення суміш органічний розчинник/вода містить ацетон/воду. В іншому варіанті здійснення, суміш органічний розчинник/вода містить ТГФ/воду.

20 [00184] В іншому варіанті здійснення по суті чиста кристалічна форма В сполуки 9 може бути одержана з аморфної або кристалічної сполуки 9, піддаючи сполуку впливу атмосферних умов протягом до 4 тижнів, з виділенням твердої речовини.

[00185] Кристалічна форма В сполуки 9 може бути визначена по широкій ендотермічності при близько 214 °С, і далі по екзотермічному піку при температурі близько 217 °С. Ендотермічний пік має початкову температуру, що складає 210 °С. Кваліфікований фахівець у даній галузі може визначити, що ендотермічний пік і температури початку ендотермічних переходів можуть змінюватися залежно від умов експерименту. Кристалічна форма В сполуки 9 також можуть бути ідентифіковані за допомогою порошкової рентгенограми, в основному, як показано на таблиці 1 і 2, де зразки XRPD вимірювали за допомогою порошкового дифрактометра, оснащеного джерелом - рентгенівською трубкою з анодом з Си. Зразок
30 опромінювали $\text{CuK}_{\alpha 1}$ -випромінюванням і дані XRPD збирали в діапазоні кутів від приблизно 4 до приблизно 40 градусів 2-тета (2 θ). Фахівцю в даній галузі техніки буде зрозуміло, що відносні інтенсивності XRPD піків можуть значно змінюватися залежно від орієнтації зразка при дослідженні і від типу і настроювання використовуваного приладу, таким чином інтенсивності на XRPD-кривих, включені в даному винаході, мають ілюстративний характер і не призначені для використання в порівняннях абсолютних величин.

35 [00186] На фіг. 2 представлена порошкова рентгенограма кристалічної форми В сполуки 9, де дані збирали в діапазоні кутів від приблизно 4 до приблизно 40 градусів 2 θ . Піки, що відповідають порошковій рентгенограмі, яка має відносну інтенсивність, що більше або дорівнює 5 %, наведені в таблиці 1.

40 [00187] На фіг. 3 показана DSC-термограма кристалічної форми В сполуки 9, що демонструє широкий ендотермічний пік при приблизно 214 °С, потім екзотермічний пік при температурі близько 217 °С. Ендотермічний пік має початкову температуру при 210 °С. Фахівцю в даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що ендотермічний пік і температури початку ендотермічних переходів можуть змінюватися залежно від умов експерименту. Дані, представлені на фіг. 3, збирали наступним чином: приблизно 1-2 мг зразка поміщали в алюмінієву чашку, яку запресовували кришкою з одним точковим отвором. DSC-зразок сканували від 25 °С до температур, зазначених на графіках, при швидкості нагрівання 10 °С/хв. у струмені азоту (50 мл/хв.). Зразки, аналізували методом модульованої диференціальної скануючої калориметрії (MDSC), з температурною модуляцією з амплітудою ± 1 °С кожні 60 секунд зі швидкістю лінійної зміни 2 або 3 °С/хв. Дані збирали й аналізували за допомогою програмного забезпечення TRIOS (TA Instruments, New Castle, DE).

50 [00188] На фіг. 4 представлена TGA-термограма (термогравіметричний аналіз) кристалічної форми В сполуки 9, що демонструє початок втрати маси при температурі приблизно 218 °С і сканована в діапазоні від кімнатної температури до приблизно 300 °С при швидкості нагрівання 10 °С/хв.

55 [00189] В одному з варіантів здійснення даний винахід стосується твердої форми В (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату.

[00190] В одному з варіантів здійснення даний винахід стосується кристалічної форми В (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2Н)-іл)метилдигідрофосфату.

[00191] В іншому варіанті здійснення, кристалічна форма В (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2Н)-іл)метилдигідрофосфату характеризується порошковою рентгенограмою (XPRD), що містить щонайменше три приблизних положення піків (у градусах 2-тета $[2\theta] \pm 0,2$), при вимірюванні з використанням CuK_α -випромінювання, вибраних з групи, що включає 4,4, 12,7, 13,3, 14,7, 15,2, 16,4, 18,0, 19,1, 19,3, 19,9, 20,2, 20,5, 21,0, 22,2, 23,5, 24,2, 24,8, 26,3, 29,6, 30,1 і 31,3, при цьому дані XPRD збирають у діапазоні кутів від приблизно 4 до приблизно 40 у градусах 2-тета (2θ).

[00192] В іншому варіанті здійснення кристалічна форма В (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2Н)-іл)метилдигідрофосфату характеризується порошковою рентгенограмою (XPRD), що містить щонайменше три приблизних положення піків (у градусах 2-тета $\pm 0,2$) при вимірюванні з використанням CuK_α -випромінювання, вибраних із групи, що включає 4,4, 16,4, 19,3, 22,2, 23,5, 26,3, 29,6 і 30,1, при цьому дані XPRD збирають у діапазоні кутів від приблизно 4 до приблизно 40 градусів 2θ .

[00193] В іншому варіанті здійснення кристалічна форма В (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2Н)-іл)метилдигідрофосфату характеризується порошковою рентгенограмою, при вимірюванні з використанням CuK_α -випромінювання, яка по суті аналогічна представлений на фіг. 2.

[00194] В іншому варіанті здійснення кристалічна форма В (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2Н)-іл)метилдигідрофосфату додатково характеризується ендотермічним піком, що має початкову температуру приблизно 210°C , виміряну за допомогою диференціальної скануючої калориметрії, у якій температуру сканують зі швидкістю $2-3^\circ\text{C}$ на хвилину.

[00195] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу одержання кристалічної форми В сполуки 9, який включає суспендування твердої речовини у вільній формі в системі розчинників, що містить один або декілька органічних розчинників або суміш одного або декількох органічних розчинників і води, і виділення твердої речовини.

[00196] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу одержання твердої форми В сполуки 9, який включає приведення сполуки 9 у контакт із водою, органічним розчинником, сумішшю органічних розчинників або сумішшю органічного розчинника і води при придатній температурі, з перемішуванням протягом до 4 тижнів і виділенням твердого продукту.

[00197] В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу одержання кристалічної форми В сполуки 9, який включає пряму кристалізацію з реакційної суміші з або без затравки формою В. В одному з варіантів здійснення пряма кристалізація відбувається на заключній стадії видалення захисних груп, де сполуку 20 нагрівають до відповідної температури в придатній суміші розчинників із придатним кислотним реагентом протягом відповідного періоду часу. В одному з варіантів здійснення придатною сумішшю органічних розчинників є вода й ацетонітрил, придатним кислотним реагентом є оцтова кислота, придатна температура знаходиться в діапазоні між 50 і 100°C , а відповідний час складає від 10 до 240 хвилин.

[00198] В одному з варіантів здійснення спосіб прямої кристалізації включає обробку дитрет-бутил[4-[[2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензоїл]-аміно]-2-оксо-1-піридил]метилфосфату ($123,2$ г, 196 ммоль) у 3-літровій посудині ацетонітрилом ($1,23$ л), оцтовою кислотою (616 мл), водою (616 мл) і нагрівання при перемішуванні при 70°C протягом 1,1 години, подальшу обробку суміші декількома затравочними кристалами форми В (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2Н)-іл)метилдигідрофосфату, залишення суміші перемішуватися при 70°C до помутніння і наступне відключення тепла і залишення суміші охолоджуватися до кімнатної температури. Після перемішування протягом ночі, кристалічні тверді речовини збирають фільтруванням і сушать у вакуумній печі до постійної маси з одержанням $84,0$ г кристалічної форми В (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2Н)-іл)метилу.

[00199] В іншому варіанті здійснення кристалічна форма В є фізично і хімічно стабільною протягом щонайменше одного місяця при 5°C /відсутності вологості, при 40°C /відсутності вологості, при 25°C з відносною вологістю повітря до 60% ; і при 40°C з відносною вологістю повітря до 75% . В іншому варіанті здійснення кристалічна форма В є фізично і хімічно стабільною протягом щонайменше трьох місяців у будь-яких умовах, включаючи, але ними не обмежуючись, відкриту посудину при 40°C , при 40°C з відносною вологістю повітря до 75% , при 25°C з відносною вологістю повітря до 60% , і закриту посудину при 5°C з осушувачем. Фраза "хімічно і фізично стабільний" має на увазі відсутність будь-яких змін на порошковій

рентгенограми і ВЕРХ-профілях домішок (наприклад, відхилення менше ніж 0,2 %) і має на увазі відсутність змін фізичних властивостей зразків.

[00200] XRPD-піки зразків для кристалічної форми В (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату

Таблиця 1

№ піка	Положення [$^{\circ}2\theta$]	Відносна інтенсивність [%]
1	4,43	13,6
2	12,74	2,3
3	13,29	4,5
4	14,70	1,9
5	15,19	8,6
6	16,42	13,9
7	17,99	5,3
8	19,12	10,4
9	19,34	15,8
10	19,85	8,8
11	20,19	11,1
12	20,45	12,3
13	21,03	11,2
14	22,20	100,0
15	23,52	30,6
16	24,21	11,5
17	24,81	11,7
18	26,33	21,2
19	29,59	13,1
20	30,05	15,8
21	31,28	10,5

5

[00201] В одному з варіантів здійснення даний винахід стосується аморфної форми С (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату.

10 [00202] В іншому варіанті здійснення аморфна форма С сполуки 9, що характеризується порошковою рентгенограмою (XRPD) з використанням $\text{CuK}\alpha$ -випромінювання, характеризується широким гало без чітко вираженого дифракційного піка.

[00203] У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу одержання аморфної форми С сполуки 9, який включає сушіння розпиленням розчину сполуки 9 з або без співполімеру.

15

[00204] В одному з варіантів здійснення дана заявка стосується способу одержання твердої форми С сполуки 9. У деяких варіантах здійснення винаходу аморфну речовину збирають після того, як вона осаджується з розчинника або з розчину після концентрування розчину шляхом випаровування частини води з розчину, наприклад, з використанням роторного випарника. Як альтернатива, додавання другого розчинника до суміші може викликати осадження форми С.

20

[00205] Сполука 9 може бути перетворена в аморфну тверду форму С з використанням будь-якого способу, відомого фахівцям у даній галузі техніки. Аморфна сполука 9 може бути охарактеризована відсутністю дифракційної картини, характерної для кристалічної форми. Порошкова рентгенограма частково аморфної форми С може усе ще не мати властивості, характерні для кристалічної форми, оскільки дифракційні піки кристалічної частини зразка можуть бути занадто слабкими, щоб їх можна було спостерігати над "шумом". На фіг. 5 представлена порошкова рентгенограма аморфної форми Х сполуки 9.

25

[00206] В одному з варіантів здійснення аморфна форма С сполуки 9 може бути одержана шляхом сушіння розпиленням розчину сполуки у відповідному розчиннику. Сушіння розпиленням добре відоме в даній галузі техніки і часто використовується для сушіння термічно чутливих речовин, таких як фармацевтичні препарати. Сушіння розпиленням також забезпечує рівномірний розподіл частинок, що можуть відтворюватися досить добре. Для сушіння порошку може бути використаний будь-який газ, хоча звичайно використовується повітря. Якщо речовина чутлива до повітря, може бути використаний інертний газ, такий як азот або аргон. Будь-який спосіб одержання, що перетворює розчин, суспензію або емульсію сполуки у твердий порошок, може бути придатний для аморфної форми С сполуки 9.

35

[00207] В одному з варіантів здійснення розчин сполуки 9 у полярному розчиннику може бути висушений розпиленням з використанням нанорозпилювальної сушарки, обладнаної конденсатором. Температура на вході може підтримуватися в діапазоні від 70 до 120 °С.

[00208] Варто розуміти, що кристалічна форма В сполуки 9 і аморфна тверда форма С сполуки 9, крім XRPD, DSC, TGA і інших характеристик, описаних у даному документі, можуть також мати й інші характеристики, що не описані, наприклад, але ними не обмежуючись, присутність однієї або декількох молекул води або розчинника.

[00209] Рентгенівська порошкова дифрактометрія (XRPD). Вимірювання методом рентгенівської порошкової дифракції здійснювали з використанням дифрактометра PANalytical's X-pert Pro при кімнатній температурі з опроміненням, генерованим мідним джерелом (1,54060 Å). Оптичний пристрій з падаючим променем включав щілину з регулюванням розходження променя для забезпечення постійної довжини освітлення на зразку і на стороні дифрагованого променя; використовували швидкий лінійний твердотільний детектор з активною довжиною 2,12 градуси 2-тета, виміряною в режимі сканування. Порошкоподібний зразок упаковували на центрифугування для одержання кращої статистики. Симетричний скан вимірювали від 4-40 градусів 2-тета (2θ) з розміром кроку 0,017 градуса і часом кроку сканування 15,5 сек.

[00210] Диференціальна скануюча калориметрія (DSC)

[00211] Диференціальну скануючу калориметрію (DSC) здійснювали з використанням диференціального скануючого калориметра Discovery DSC (TA Instruments, New Castle, DE). Інструмент був відкалібрований з використанням індію. Приблизно 1-2 мг зразка поміщали в алюмінієву чашку, яку запресовували кришкою з одним точковим отвором. DSC-зразки сканували від 25 °С до температур, зазначених на графіках, при швидкості нагрівання 10 °С/хв. у струмені азоту (50 мл/хв.). Зразки, аналізували методом модульованої диференціальної скануючої калориметрії (MDSC), з температурною модуляцією з амплітудою ±1 °С кожні 60 секунд зі швидкістю лінійної зміни 2 або 3 °С/хв. Дані збирали й аналізували за допомогою програмного забезпечення TRIOS (TA Instruments, New Castle, DE).

[00212] Термогравіметричний аналіз (TGA)

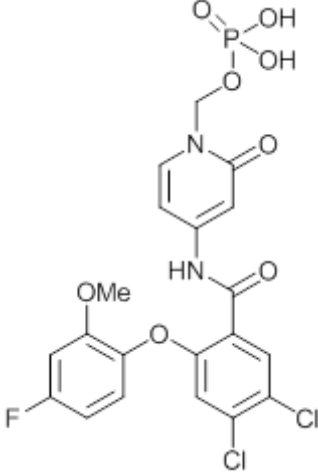
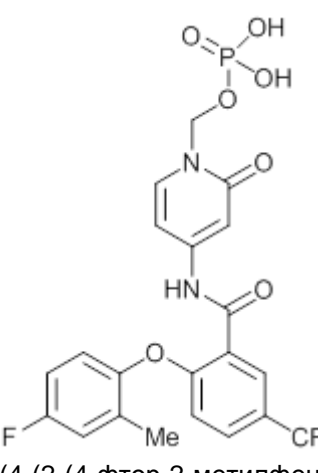
[00213] Для TGA-вимірювання використовували термогравіметричний аналізатор, модель Discovery TGA (TA Instruments, New Castle, DE). Зразок масою приблизно 2-5 мг сканували в діапазоні від кімнатної температури до температур, зазначених на кривих, при швидкості нагрівання 10 °С/хв. Дані збирали й аналізували за допомогою програмного забезпечення TRIOS (TA Instruments, New Castle, DE).

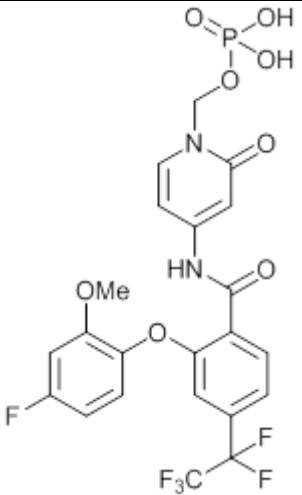
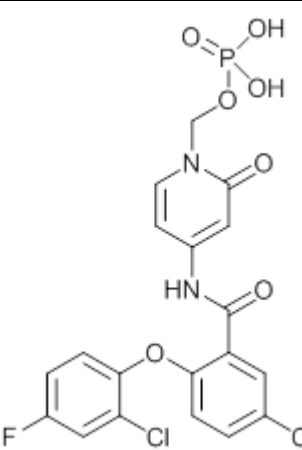
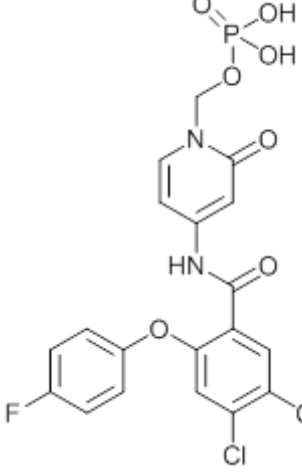
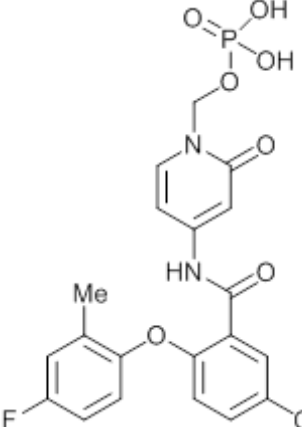
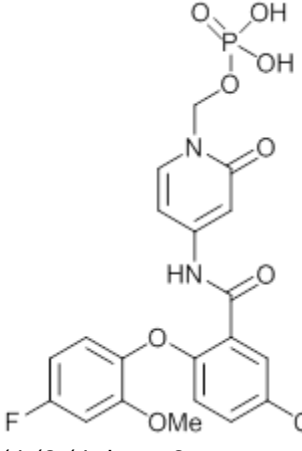
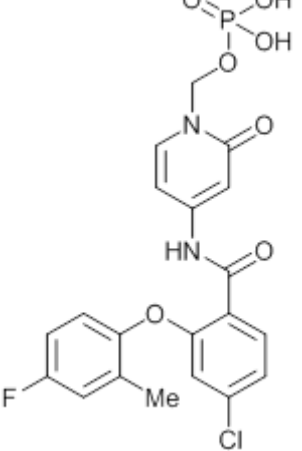
[00214] Назви сполук у даному винаході одержували з використанням програми ChemBioDrawUltra, версія Cambridge Soft/Chem Office 2010.

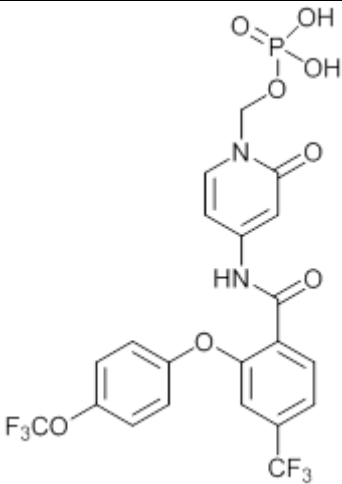
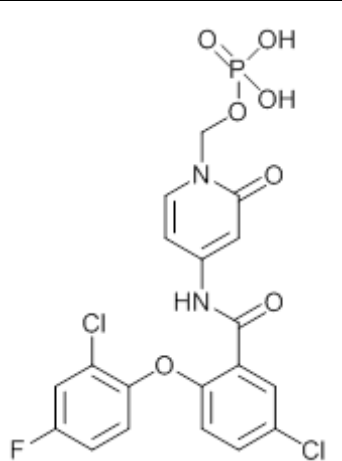
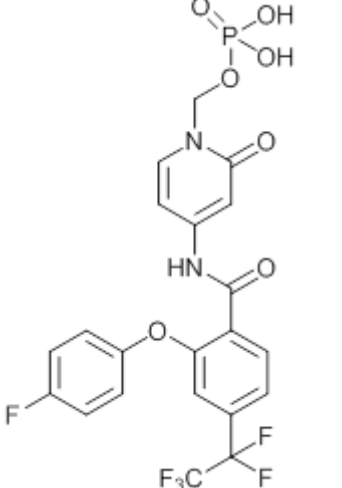
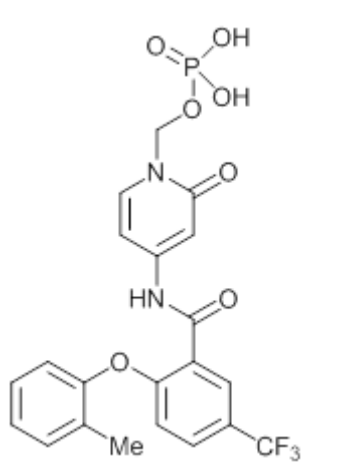
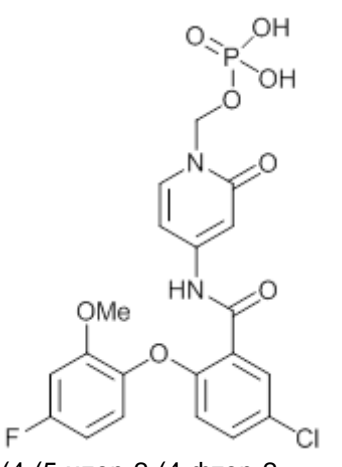
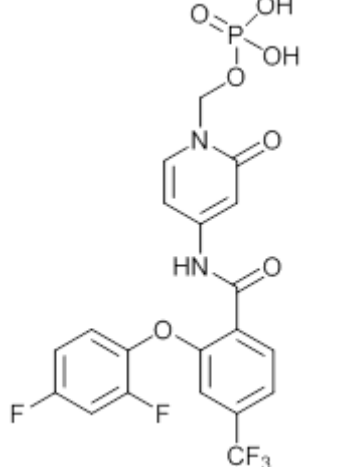
[00215]

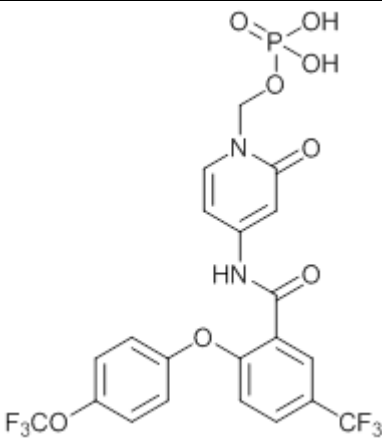
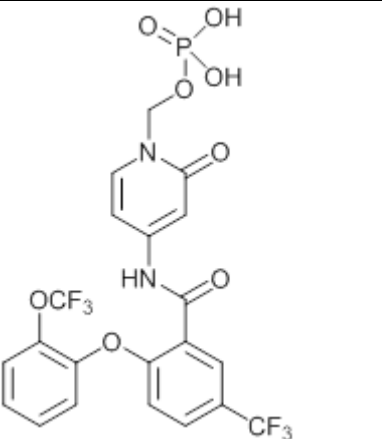
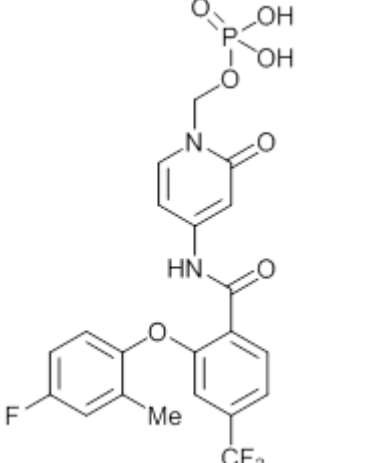
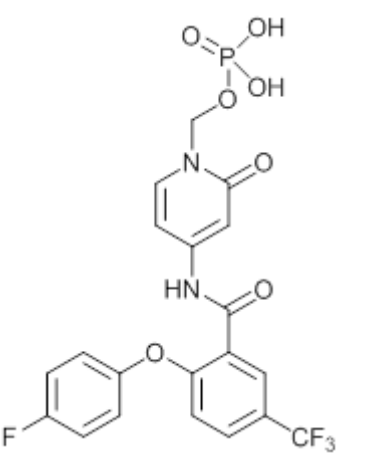
Таблиця 2

Номери сполук, структури і хімічні назви

1	 <p>(4-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат</p>	10	 <p>(4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат</p>
---	---	----	--

2	 <p>(4-(2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-5-(перфторетил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат</p>		11	 <p>(4-(2-(2-хлор-4-фторфенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат</p>
3	 <p>(4-(4,5-дихлор-2-(4-фторфенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат</p>		12	 <p>(4-(5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат</p>
4	 <p>(4-(2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат</p>		13	 <p>(4-(4-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат</p>

5	 <p>(2-оксо-4-(2-(4-(трифторметокси)фенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-піридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат</p>		14	 <p>(4-(5-хлор-2-(2-хлор-4-фторфенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат</p>
6	 <p>(4-(2-(4-фторфенокси)-4-(перфторетил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат</p>		15	 <p>(2-оксо-4-(2-(о-толілокси)-5-(трифторметил)бензамідо)-піридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат</p>
7	 <p>(4-(5-хлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат</p>		16	 <p>(4-(2-(2,4-дифторфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат</p>

8	 <p>(2-оксо-4-(2-(4-(трифторметокси)фенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)-піридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат</p>		17	 <p>(2-оксо-4-(2-(2-(трифторметокси)фенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)-піридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат</p>
9	 <p>(4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат</p>		18	 <p>(4-(2-(4-фторфенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат</p>

[00216] В одному з варіантів здійснення сполука являє собою (4-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат або його фармацевтично прийнятну сіль.

5 [00217] В іншому варіанті здійснення сполука являє собою (4-(2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-4-(перфторетил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат або його фармацевтично прийнятну сіль.

10 [00218] В іншому варіанті здійснення сполука являє собою (4-(4,5-дихлор-2-(4-фторфенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат або його фармацевтично прийнятну сіль.

[00219] В іншому варіанті здійснення сполука являє собою (4-(2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат або його фармацевтично прийнятну сіль.

15 [00220] В іншому варіанті здійснення сполука являє собою (2-оксо-4-(2-(4-(трифторметокси)фенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)піридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат або його фармацевтично прийнятну сіль.

[00221] В іншому варіанті здійснення сполука являє собою (4-(2-(4-фторфенокси)-4-(перфторетил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат або його фармацевтично прийнятну сіль.

20 [00222] В іншому варіанті здійснення сполука являє собою (4-(5-хлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат або його фармацевтично прийнятну сіль.

[00223] В іншому варіанті здійснення сполука являє собою (2-оксо-4-(2-(4-(трифторметокси)фенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)піридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат або його фармацевтично прийнятну сіль.

5 [00224] В іншому варіанті здійснення сполука являє собою (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат або його фармацевтично прийнятну сіль.

[00225] В іншому варіанті здійснення сполука являє собою (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат або його фармацевтично прийнятну сіль.

10 [00226] В іншому варіанті здійснення сполука являє собою (4-(2-(2-хлор-4-фторфенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат або його фармацевтично прийнятну сіль.

[00227] В іншому варіанті здійснення сполука являє собою (4-(5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат або його фармацевтично прийнятну сіль.

15 [00228] В іншому варіанті здійснення сполука являє собою (4-(4-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат або його фармацевтично прийнятну сіль.

20 [00229] В іншому варіанті здійснення сполука являє собою (4-(5-хлор-2-(2-хлор-4-фторфенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат або його фармацевтично прийнятну сіль.

[00230] В іншому варіанті здійснення сполука являє собою (2-оксо-4-(2-(о-толілокси)-5-(трифторметил)бензамідо)піридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат або його фармацевтично прийнятну сіль.

25 [00231] В іншому варіанті здійснення сполука являє собою (4-(2-(2,4-дифторфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат або його фармацевтично прийнятну сіль.

[00232] В іншому варіанті здійснення сполука являє собою (2-оксо-4-(2-(2-(трифторметокси)фенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)піридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат або його фармацевтично прийнятну сіль.

[00233] В іншому варіанті здійснення сполука являє собою (4-(2-(4-фторфенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат або його фармацевтично прийнятну сіль.

Композиції, застосування, лікарська форма, введення і додаткові засоби

35 Фармацевтично прийнятні композиції

[00234] Як описано в даному документі, даний винахід стосується сполук, які є інгібіторами потенціалозалежних натрієвих каналів, і, таким чином, сполуки за даним винаходом використовуються для лікування захворювань, розладів і станів, включаючи, але ними не обмежуючись, хронічний біль, біль у кишечнику, невропатичний біль, скелетно-м'язовий біль, гострий біль, запальний біль, біль при злоякісній пухлині, ідіопатичний біль, розсіяний склероз, синдром Шарко-Марі-Тута, інконтиненцію, патологічний кашель або серцеву аритмію. Відповідно, в іншому аспекті даного винаходу передбачені фармацевтично прийнятні композиції, де зазначені композиції містять будь-яку зі сполук, описаних у даному документі, і необов'язково включають фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або наповнювач. У деяких варіантах здійснення ці композиції необов'язково додатково включають один або декілька додаткових терапевтичних засобів.

[00235] Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солей, які, у рамках здорового медичного судження, придатні для використання в контакт з тканинами людини і нижчих тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції і т. п. і порівнянні з розумним співвідношенням користь/ризик. Термін "фармацевтично прийнятна сіль" означає будь-яку нетоксичну сіль за даним винаходом, яка при введенні реципієнту здатна забезпечити, прямо або непрямо, сполуку за даним винаходом або її інгібіторно активний метаболіт або залишок. Використовуваний у даному описі термін "інгібіторно активний метаболіт або залишок" означає, що її метаболіт або залишок також являє собою інгібітор потенціалозалежного натрієвого каналу.

[00236] Фармацевтично прийнятні солі відомі з рівня техніки. Наприклад, Berge S.M. et al. докладно описують фармацевтично прийнятні солі в роботі J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включений в даний опис за допомогою посилання. Фармацевтично прийнятні солі сполук за винаходом включають солі, одержані з придатними неорганічними й органічними кислотами і основами. Прикладами фармацевтично прийнятних нетоксичних солей приєднання з кислотою

є солі аміногрупи, утворені з мінеральними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота і перхлорна кислота, або з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота або маленова кислота, або при використанні інших способів, використовуваних у даній галузі, таких як іонний обмін. Інші фармацевтично прийнятні солі включають адипат, альгінат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бісульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептаноат, гліцерофосфат, глюконат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гідройодид, 2-гідроксіетансульфонат, лактобіонат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, олеат, оксалат, пальмітат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфат, пікринат, півалат, пропіонат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тіоціанат, п-толуолсульфонат, ундеканат, валерат і т. п. Солі, одержані з придатними основами, включають солі лужного металу, лужноземельного металу, амонію і $N^+(C_{1-4}\text{-алкіл})_4$. Даний винахід також передбачає кватернізацію будь-яких груп, що містять основний атом азоту, у сполуках, описаних у даному документі. Водорозчинні або жиророзчинні або дисперговані продукти можуть бути одержані шляхом такої кватернізації. Приклади солей лужного або лужноземельного металу включають солі натрію, літію, калію, кальцію, магнію і т. п. Інші фармацевтично прийнятні солі включають, у випадку потреби, катіони нетоксичного амонію, четвертинного амонію й аміну, утворені з використанням протиіону, такого як галід, гідроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нітрат, нижчий алкілсульфонат і арилсульфонат.

[00237] Як описано в даному документі, фармацевтично прийнятні композиції згідно з даним винаходом додатково включають фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або основу, які, як використовується в даному винаході, включають будь-які і всі розчинники, розріджувачі або інші рідкі носії, диспергуючі або суспендуючі допоміжні речовини, поверхнево-активні речовини, ізотонічні засоби, загусники або емульгатори, консерванти, тверді зв'язуючі, лубриканти і т. п., придатні для конкретної бажаної лікарської форми. У Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), описані різні носії, використовувані в одержанні фармацевтично прийнятних композицій, і відомі способи їх одержання. За винятком випадків, коли звичайне середовище носія є несумісним зі сполуками за даним винаходом, наприклад, роблячи будь-який небажаний біологічний ефект або інакше взаємодіючи небажаним чином з будь-яким іншим(и) компонентом(ами) фармацевтично прийнятної композиції, його використання можливе в обсязі даного винаходу. Деякі приклади речовин, які можуть використовуватися як фармацевтично прийнятні носії, включають, але ними не обмежуючись, іоніти, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, сироваткові білки, такі як людський сироватковий альбумін, буферні речовини, такі як фосфати, амінооцтова кислота, сорбінова кислота або сорбат калію, суміші часткових гліцеридів насичених рослинних жирних кислот, воду, солі або електроліти, такі як протамінсульфат, динатрійгідрофосфат, дикалійгідрофосфат, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний оксид кремнію, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, поліакрилати, воски, поліетилен-поліоксипропілен блок-полімери, ланолін, цукри, такі як лактоза, глюкоза і сахароза; крохмаль, такий як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль; целюлозу і її похідні, такі як натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, етилцелюлоза й ацетилцелюлоза; порошковий трагакант; солод; желатин; тальк; ексципієнти, такі як масло какао і воски для супозиторіїв; олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія, сафлорова олія, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія і соєва олія; гліколі, такі як пропіленгліколь або поліетиленгліколь; складні ефіри, такі як етилолеат і етиллаурат; агар; буферні засоби, такі як гідроксид магнію і гідроксид алюмінію; альгінову кислоту; апірогенну воду; ізотонічний сольовий розчин; розчин Рінгера; етиловий спирт і фосфатні буферні розчини, а також інші нетоксичні сумісні лубриканти, такі як лаурилсульфат натрію і стеарат магнію, а також барвники, агенти вивільнення, агенти покриття, підсолджувачі, ароматизатори й віддушки, консерванти й антиоксиданти можуть також бути присутні у композиції по розсуду укладача.

[00238] В іншому аспекті, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку за винаходом і фармацевтично прийнятний носій.

[00239] В іншому аспекті, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполук формули I і один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв або наповнювачів.

Застосування сполук і фармацевтично прийнятних композицій

[00240] В іншому аспекті даний винахід стосується способу інгібування потенціалозалежного натрієвого каналу у суб'єкта, який включає введення суб'єкту сполуки формули I або її фармацевтичної композиції. В іншому аспекті, потенціалозалежний натрієвий канал являє собою $Na_v1.8$.

5 [00241] У ще одному аспекті, даний винахід стосується способу лікування або ослаблення тяжкості у суб'єкта хронічного болю, болю в кишечнику, невропатичного болю, скелетно-м'язового болю, гострого болю, запального болю, болю при злоякісній пухлині, ідіопатичного болю, розсіяного склерозу, синдрому Шарко-Марі-Тута, інконтиненції, патологічного кашлю або аритмії серця, який включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки або
10 фармацевтичної композиції сполуки формули I.

[00242] У ще одному аспекті даний винахід стосується способу лікування або ослаблення тяжкості у суб'єкта болю в кишечнику, де біль у кишечнику включає біль при запальному захворюванні кишечника, біль при захворюванні Крона або біль при інтерстиціальному циститі, де зазначений спосіб включає введення ефективної кількості сполуки або фармацевтичної
15 композиції сполуки формули I.

[00243] У ще одному аспекті, даний винахід стосується способу лікування або ослаблення виразності у суб'єкта невропатичного болю, де невропатичний біль включає постгерпетичну невралгію, діабетичну невралгію, болісну ВІЛ-асоційовану сенсорну невропатію, невралгію трійчастого нерва, синдром печіння в роті, біль після ампутації, фантомний біль, болісну
20 неврому, травматичну неврому, неврому Мортон, защемлення нервів, стеноз хребетного каналу, тунельний синдром зап'ястя, радикуліт, ішіалгічний біль; авульсію нерва, авульсію плечового нервового сплетення, комплексний регіональний больовий синдром, невралгію, індуковану лікарською терапією, невралгію, індуковану хіміотерапією злоякісної пухлини, невралгію, індуковану протиретровірусною терапією, біль після травми спинного мозку, ідіопатичну невропатію малих волокон, ідіопатичну сенсорну нейропатію або тригемінальну автономну цефалгію, де зазначений спосіб включає введення ефективної кількості сполуки або
25 фармацевтичної композиції сполуки формули I.

[00244] У ще одному аспекті даний винахід стосується способу лікування або ослаблення тяжкості у суб'єкта скелетно-м'язового болю, де скелетно-м'язовий біль включає
30 остеоартритичний біль, біль у спині, біль, викликаний холодом, біль при опіках або зубний біль, при цьому зазначений спосіб включає введення ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції сполуки формули I.

[00245] У ще одному аспекті даний винахід стосується способу лікування або зменшення тяжкості у суб'єкта запального болю, де запальний біль включає біль при ревматоїдному артриті або вульводинії, при цьому зазначений спосіб включає введення ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції сполуки формули I.

[00246] У ще одному аспекті, даний винахід стосується способу лікування або зменшення тяжкості у суб'єкта запального болю, де запальний біль включає біль при ревматоїдному артриті, при цьому зазначений спосіб включає введення ефективної кількості сполуки або
40 фармацевтичної композиції сполуки формули I.

[00247] У ще одному аспекті, даний винахід стосується способу лікування або зменшення тяжкості у суб'єкта ідіопатичного болю, де ідіопатичний біль включає біль при фіброміалгії, при цьому зазначений спосіб включає введення ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції сполуки формули I.

45 [00248] У ще одному аспекті, даний винахід стосується способу лікування або ослаблення тяжкості у суб'єкта патологічного кашлю, де зазначений спосіб включає введення ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції сполуки формули I.

[00249] У ще одному аспекті, даний винахід стосується способу, у якому суб'єкта обробляють одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, що вводяться
50 одночасно з, до або після обробки ефективною кількістю сполуки або фармацевтичної композиції сполуки формули I.

[00250] В іншому аспекті даний винахід стосується способу інгібування потенціалозалежного натрієвого каналу у суб'єкта, який включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції сполуки формули I. В іншому аспекті потенціалозалежний натрієвий канал являє собою $Na_v1.8$.

55 [00251] В іншому аспекті, даний винахід стосується способу інгібування потенціалозалежного натрієвого каналу в біологічному зразку, який включає контактування біологічного зразка з ефективною кількістю сполуки або фармацевтичної композиції сполуки формули I. В іншому аспекті, потенціалозалежний натрієвий канал являє собою $Na_v1.8$.

[00252] В іншому аспекті, даний винахід стосується способу лікування або ослаблення тяжкості у суб'єкта гострого болю, хронічного болю, невропатичного болю, запального болю, артриту, мігрені, кластерних головних болів, невралгії трійчастого нерва, герпетичної невралгії, загальної невралгії, епілепсії, епілептичних станів, нейродегенеративних розладів, психіатричних розладів, тривожного розладу, депресії, дипольного розладу, міотонії, аритмії, рухових розладів, нейроендокринних розладів, атаксії, розсіяного склерозу, синдрому подразненого кишечника, інконтиненції, патологічного кашлю, вісцерального болю, остеоартритичного болю, постгерпетичної невралгії, діабетичної невропатії, радикуліту, ішіасу, болю в спині, головного болю, болю в області шиї, сильного болю, незатихаючого болю, ноцицептивного болю, "проривного болю", післяопераційного болю, болю при злоякісній пухлині, інсульту, ішемії головного мозку, черепно-мозкової травми, бічного аміотрофічного склерозу, стенокардії, викликаній стресом, стенокардії, викликаній фізичними навантаженнями, прискореного серцебиття, підвищеного кров'яного тиску або аномальної моторики шлунково-кишкового тракту, який включає введення ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції сполуки формули I.

[00253] В іншому аспекті даний винахід стосується способу лікування або ослаблення тяжкості у суб'єкта болю при злоякісній пухлині стегнової кістки, хронічного болю при доброякісній пухлині кісток, ревматоїдного артриту, остеоартриту, стенозу хребетного каналу, невропатичного болю в поперековому відділі спини, міофасціального больового синдрому; фібралмії, болю в області скронево-нижньощелепного суглоба, хронічного вісцерального болю, болю в області живота, болю в області підшлункової залози, болю при синдромі подразненого кишечника, хронічного і гострого головного болю; мігрені, головного болю напруження, кластерних головних болів, хронічного і гострого невропатичного болю, постгерпетичної невралгії, діабетичної невропатії, ВІЛ-асоційованої невропатії, невралгії трійчастого нерва, невропатії Шарко-Марі-Тута, спадкової сенсорної невропатії, ушкодження периферичних нервів, болісних невром, ектопічних проксимальних і дистальних виділень; радикулопатії, індукованого хіміотерапією невропатичного болю, викликаного променевою терапією невропатичного болю, болю після мастектомії, центрального болю, болю при ушкодженні спинного мозку, болю після інсульту, таламічного болю, комплексного регіонального больового синдрому, фантомного болю, незатихаючого болю, гострого болю, гострого післяопераційного болю, гострого скелетно-м'язового болю, болю в суглобах, механічного поперекового болю, болю в шиї, тендиніту, травматичного болю, болю при фізичному навантаженні, гострого вісцерального болю, пієлонефриту, апендициту, холециститу, кишкової непрохідності, грижі, болю в грудях, серцевого болю; болю в області таза, болю при нирковій кольці, гострого акушерського болю, болю при родових переймах; болю при кесаревому розтині, гострого запального болю, болю при опіках, травматичного болю, гострого періодичного болю, ендометріозу, гострого болю при оперізувальному герпесі, серповидноклітинній анемії, гострого панкреатиту, "проривного" болю, орофасціального болю, болю при синуситі, зубного болю, болю при розсіяному склерозі (MS), болю при депресії, болю при проказі, болі при хворобі Бехчета, болю при хворобливому ожирінні, флебітного болю, болю при синдромі Гійєна-Барре, болю у випадку хворобливих ніг і пальців при ходьбі; синдрому Хаглунда, болю при еритромелалгії, болю при хворобі Фабрі, захворювання сечового міхура і сечостатевої хвороби, нетримання сечі при напруженні, патологічного кашлю, гіперактивності сечового міхура, больового синдрому сечового міхура, інтерстиціального циститу (IC), простатиту, комплексного регіонального больового синдрому (CRPS) типу I, комплексного регіонального больового синдрому (CRPS) типу II, загального болю, сильного пароксизмального болю, пруриту, шуму у вухах або болю, викликаного стенокардією, який включає введення ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції сполуки формули I.

[00254] В іншому своєму аспекті даний винахід стосується способу лікування або ослаблення тяжкості у суб'єкта невропатичного болю, який включає введення ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції сполуки формули I. В одному з аспектів, невропатичний біль вибраний з постгерпетичної невралгії, діабетичної невралгії, болісної ВІЛ-асоційованої сенсорної невропатії, невралгії трійчастого нерва, синдрому печіння в роті, болю після ампутації, фантомного болю, болісної невроми, травматичної невроми, невроми Мортон, защемлення нервів, стенозу хребетного каналу, тунельного синдрому зап'ястя, радикуліту, ішіалгічного болю, авульсії нерва, авульсії плечового нервового сплетення, комплексного регіонального больового синдрому, невралгії, індукованої лікарською терапією, невралгії, індукованої хіміотерапією злоякісної пухлини, невралгії, індукованої протиретровірусною терапією, болю після травми спинного мозку, ідіопатичної невропатії малих волокон, ідіопатичної сенсорної невропатії або тригемінальної автономної цефалгії.

Виробництво лікарських засобів

[00255] В одному з аспектів даний винахід стосується застосування сполуки або фармацевтичної композиції формули I для одержання лікарського засобу для застосування в інгібуванні потенціалозалежного натрієвого каналу. В іншому аспекті, потенціалозалежний натрієвий канал являє собою $\text{Na}_v1.8$.

[00256] У ще одному своєму аспекті даний винахід стосується застосування сполуки або фармацевтичної композиції формули I для одержання лікарського засобу для застосування в лікуванні або зменшенні тяжкості у суб'єкта хронічного болю, болю в кишечнику, невропатичного болю, скелетно-м'язового болю, гострого болю, запального болю, болю при злоякісній пухлині, ідіопатичного болю, розсіяного склерозу, синдрому Шарко-Марі-Тута, інконтиненції, патологічного кашлю або порушення серцевого ритму.

[00257] У ще одному своєму аспекті даний винахід стосується застосування сполуки або фармацевтичної композиції формули I для одержання лікарського засобу для застосування в лікуванні або зменшенні тяжкості у суб'єкта болю в кишечнику, де біль у кишечнику належить до болю при запальному захворюванні кишечника, болю при хворобі Крона або болю при інтерстиціальному циститі.

[00258] У ще одному своєму аспекті даний винахід стосується застосування сполуки або фармацевтичної композиції формули I для одержання лікарського засобу для застосування в лікуванні або зменшенні тяжкості у суб'єкта невропатичного болю, де невропатичний біль включає постгерпетичну невралгію, діабетичну невралгію, болісну ВІЛ-асоційовану сенсорну невропатію, невралгію трійчастого нерва, синдром печіння в роті, біль після ампутації, фантомний біль, болісну неврому; травматичну неврому, неврому Мортон, защемлення нервів, стеноз хребетного каналу, тунельний синдром зап'ястя, радикуліт, ішіалгічний біль, авульсію нерва, авульсію плечового нервового сплетення, комплексний регіональний больовий синдром, невралгію, індуковану лікарською терапією, невралгію, індуковану хіміотерапією злоякісної пухлини, невралгію, індуковану протиретровірусною терапією, біль після травми спинного мозку, ідіопатичну невропатію малих волокон, ідіопатичну сенсорну нейропатію або тригемінальну вегетативну невропатію.

[00259] У ще одному аспекті даний винахід стосується застосування сполуки або фармацевтичної композиції формули I для одержання лікарського засобу для застосування в лікуванні або зменшенні тяжкості у суб'єкта скелетно-м'язового болю, де скелетно-м'язовий біль включає остеоартритичний біль, біль у спині, біль, викликаний холодом, біль при опіках або зубний біль.

[00260] У ще одному аспекті, даний винахід стосується застосування сполуки або фармацевтичної композиції формули I для одержання лікарського засобу для застосування в лікуванні або зменшенні тяжкості у суб'єкта запального болю, де запальний біль включає біль при ревматоїдному артриті або вульвдинію.

[00261] У ще одному аспекті, даний винахід стосується застосування сполуки або фармацевтичної композиції формули I для одержання лікарського засобу для застосування в лікуванні або зменшенні тяжкості у суб'єкта запального болю, де запальний біль включає біль при ревматоїдному артриті.

[00262] У ще одному аспекті даний винахід стосується застосування сполуки або фармацевтичної композиції формули I для одержання лікарського засобу для застосування в лікуванні або зменшенні тяжкості у суб'єкта ідіопатичного болю, де ідіопатичний біль включає біль при фіброміалгії.

[00263] У ще одному аспекті даний винахід стосується застосування сполуки або фармацевтичної композиції формули I для одержання лікарського засобу для застосування в лікуванні або зменшенні тяжкості у суб'єкта патологічного кашлю.

[00264] У ще одному своєму аспекті даний винахід стосується застосування сполуки або фармацевтичної композиції формули I для одержання лікарського засобу в сполученні з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, що вводяться одночасно з обробкою, до обробки або після обробки сполукою або фармацевтичною композицією.

[00265] В іншому своєму аспекті даний винахід стосується застосування сполуки або фармацевтичної композиції формули I для одержання лікарського засобу для застосування в лікуванні або зменшенні тяжкості гострого болю, хронічного болю, невропатичного болю, запального болю, артрити, мігрені, кластерних головних болів, невралгії трійчастого нерва, герпетичної невралгії, загальної невралгії, епілепсії, епілептичних станів, нейродегенеративних розладів, психічних розладів, тривожного розладу, депресії, дипольного розладу, міотонії, аритмії, рухових розладів, нейроендокринних розладів, атаксії, розсіяного склерозу, синдрому подразненого кишечника, інконтиненції, патологічного кашлю, вісцерального болю,

остеоартритичного болю, постгерпетичної невралгії, діабетичної нейропатії, радикуліту, ішіасу, болю в спині, головного болю, болю в шиї, сильного болю, незатихаючого болю, ноцицептивного болю, "проривного" болю, післяопераційного болю, болю при злоякісній пухлині, інсульту, ішемії головного мозку, черепно-мозкової травми, бічного аміотрофічного склерозу, стенокардії, викликаного стресом, стенокардії, викликаного фізичним навантаженням, прискореного серцебиття, підвищеного кров'яного тиску або аномальної шлунково-кишкової моторики.

[00266] В іншому своєму аспекті даний винахід стосується застосування сполуки або фармацевтичної композиції формули I для одержання лікарського засобу для застосування в лікуванні або зменшенні тяжкості болю при злоякісній пухлині стегнової кістки, доброякісного хронічного болю в кістці, ревматоїдного артрити, остеоартрити, стенозу хребетного каналу, нейропатичного болю в поперековому відділі спини, міофасціального больового синдрому, фіброміалгії, болю у скронево-нижньощелепному суглобі, хронічного вісцерального болю, болю в області живота, болю в області підшлункової залози, болю при синдромі подразненого кишечника, хронічного і гострого головного болю, мігрені, головного болю напруження, кластерних головних болів, хронічного і гострого невропатичного болю, постгерпетичної невралгії, діабетичної нейропатії, ВІЛ-асоційованої нейропатії, невралгії трійчастого нерва, нейропатії Шарко-Марі-Тута, спадкової сенсорної нейропатії, ушкодження периферичних нервів, болісної невроми, ектопічних проксимальних і дистальних виділень, радикулопатії, індукованого хіміотерапією нейропатичного болю, викликаного променевою терапією нейропатичного болю, болю після мастектомії, центрального болю, болю при ушкодженні спинного мозку, болю після інсульту, таламічного болю, комплексного регіонального больового синдрому, фантомного болю, незатихаючого болю, гострого болю, гострого післяопераційного болю, гострого скелетно-м'язового болю, болю в суглобах, механічного поперекового болю, болю в шиї, тендиніту, травматичного болю, болю при фізичному навантаженні, гострого вісцерального болю, пієлонефриту, апендициту, холецистити, кишкової непрохідності, грижі, болю в грудях, болю в серці, болю в області таза, ниркової кольки, гострого акушерського болю, болю при родових переймах, болю при кесаревому розтині, гострого запального болю, болю при опіках, травматичного болю, гострого періодичного болю, ендометріозу, гострого болю при оперізувальному герпесі, серповидноклітинної анемії, гострого панкреатиту, "проривного" болю, орофасціального болю, болю при синуситі, зубного болю, болю при розсіяному склерозі (MS), болю при депресії, болю при проказі, болю при хворобі Бехчета, болю при хворобливому ожирінні, флебітного болю, болю при синдромі Гійєна-Барре, болю у випадку хворобливих ніг і пальців при ходьбі, синдрому Хаглунда, болю при еритромелалгії, болю при хворобі Фабрі, захворювання сечового міхура і сечостатевої хвороби, нетримання сечі при напруженні, патологічного кашлю, гіперактивного сечового міхура, больового синдрому сечового міхура, інтерстиціального циститу (IC), простатиту, комплексного регіонального больового синдрому (CRPS) типу I, комплексного регіонального больового синдрому (CRPS) типу II, розповсюдженого болю, сильного пароксизмального болю, пруриту, шуму у вухах або болю, викликаного стенокардією.

[00267] В іншому своєму аспекті даний винахід стосується застосування сполуки або фармацевтичної композиції формули I для одержання лікарського засобу для застосування в лікуванні або зменшенні тяжкості нейропатичного болю. В одному з аспектів, невропатичний біль вибраний з постгерпетичної невралгії, діабетичної невралгії, болісної ВІЛ-асоційованої сенсорної нейропатії, невралгії трійчастого нерва, синдрому печіння в роті, болю після ампутації, фантомного болю, болісної невроми, травматичної невроми, невроми Мортон, защемлення нервів, стенозу хребетного каналу, тунельного синдрому зап'ястя, радикуліту, ішіалгічного болю, авульсії нерва, авульсії плечового нервового сплетення, комплексного регіонального больового синдрому, невралгії, індукованої лікарською терапією, невралгії, індукованої хіміотерапією злоякісної пухлини, невралгії, індукованої протиретровірусною терапією, болю після травми спинного мозку, ідіопатичної нейропатії малих волокон, ідіопатичної сенсорної нейропатії або тригемінальної автономної цефалгії.

Введення фармацевтично прийнятних композицій

[00268] У деяких варіантах здійснення даного винаходу "ефективна кількість" сполуки або фармацевтично прийнятної композиції відповідає кількості, ефективній для лікування або зменшення тяжкості одного або декількох станів: хронічного болю, болю в кишечнику, невропатичного болю, скелетно-м'язового болю, гострого болю, запального болю, болю при злоякісній пухлині, ідіопатичного болю, розсіяного склерозу, синдрому Шарко-Марі-Тута, інконтиненції, патологічного кашлю або порушення серцевого ритму.

[00269] Сполуки і композиції, згідно зі способами за даним винаходом, можуть бути введені з використанням будь-якої кількості і будь-якого способу введення, ефективного для лікування або зменшення тяжкості одного або декількох болісних або безболісних захворювань, наведених у даному документі. Точна необхідна кількість буде змінюватися залежно від суб'єкта, залежно від виду, віку і загального стану суб'єкта, тяжкості інфекції, конкретного засобу, способу його введення тощо. Сполуки за даним винаходом переважно одержують у стандартній дозованій формі для простоти введення й однорідності дози. Вираз "стандартна лікарська форма", використовуваний в даному описі, стосується фізично дискретної одиниці засобу, придатної для пацієнта, що підлягає лікуванню. Однак, мабуть, що загальна добова доза сполук і композицій за даним винаходом буде визначатися лікуючим лікарем у рамках здорового медичного судження. Конкретний рівень ефективної дози для будь-якого конкретного суб'єкта або організму буде залежати від різних факторів, включаючи розлад, що піддається лікуванню, і тяжкість захворювання; активність конкретної використовуваної сполуки; конкретну використовувану композицію; вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать і дієту суб'єкта; час введення, спосіб введення і швидкість виведення конкретної використовуваної сполуки; тривалість лікування; препарати, використовувані в сполученні або разом з конкретною використовуваною сполукою, і подібні фактори, добре відомі в галузях медицини. Термін "суб'єкт" або "пацієнт", використовуваний у даному описі, стосується тварини, переважно ссавця і найбільш переважно людини.

[00270] Фармацевтично прийнятні композиції за даним винаходом можуть бути введені людині й іншим тваринам перорально, ректально, парентерально, інтрацистернально, інтравагінально, внутрішньоочеревинно, місцево (у вигляді порошків, мазей або крапель), трансбукально, у вигляді перорального або назального спрею або т. п., залежно від тяжкості інфекції, що підлягає лікуванню. У деяких варіантах здійснення, сполуки за даним винаходом можуть бути введені перорально або парентерально в дозах у діапазоні від близько 0,01 мг/кг до приблизно 50 мг/кг і переважно від близько 1 мг/кг до приблизно 25 мг/кг маси тіла суб'єкта на добу, один або декілька разів на день з одержанням бажаного терапевтичного ефекту.

[00271] Рідкі лікарські форми для перорального призначення включають, але ними не обмежуючись, фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи й еліксири. Крім активних сполук, рідкі лікарські форми можуть містити інертні наповнювачі, найбільш часто використовувані в даній галузі, наприклад воду або інші розчинники, агенти і емульгатори, що підвищують розчинність, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, олії (зокрема, бавовняну, арахісову, кукурудзяну, олію пшеничних зародків, оливкову, касторову і кунжуткову олії), гліцерин, тетрагідрофурфуріловий спирт, поліетиленгліколь і ефіри жирних кислот і сорбіту і їх суміші. Крім інертних наповнювачів, у композиції для перорального введення можуть бути додані ад'юванти, такі як змочувальні агенти, емульгатори і суспендуючі агенти, підсолоджувачі, смакові добавки й ароматизатори.

[00272] Препарати для ін'єкційного введення, наприклад стерильні водні або масляні суспензії для ін'єкцій, можуть бути одержані з використанням відомих у даній галузі прийнятних диспергуючих або зволожуючих агентів, а також суспендуючих агентів. Стерильні препарати для ін'єкційного введення також можуть являти собою стерильний розчин для ін'єкцій, суспензію або емульсію в нетоксичному, прийнятному для парентерального введення наповнювачі або розчиннику, наприклад розчин у 1,3-бутандіолі. Прийнятними носіями і розчинниками, що можуть бути використані, є вода, розчин Рінгера, розчин U.S.P. і ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні нелеткі масла звичайно використовуються як середовище для розчинення або суспендування. Для цієї мети може бути використане будь-яке м'яке нелетке масло, включаючи синтетичні моно- і дигліцериди. Крім того, такі жирні кислоти, як олеїнова кислота, використовують для одержання ін'єкційних препаратів.

[00273] Препарати для ін'єкційного введення можуть бути стерилізовані, наприклад, шляхом фільтрації через бактеріальні фільтри або шляхом додавання стерилізуючих агентів у формі стерильних твердих композицій, які можуть бути розчинені або дисперговані в стерильній воді або іншому стерильному середовищі, придатному для ін'єкцій, перед введенням.

[00274] Для того, щоб продовжити ефект дії сполуки за даним винаходом, звичайно бажаним є уповільнення всмоктування сполуки з місця підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції. Це може бути досягнуто використанням рідкої суспензії кристалічних або аморфних речовин, погано розчинних у воді. Швидкість всмоктування сполуки в цьому випадку буде залежати від швидкості її розчинення, що, у свою чергу, залежить від розмірів кристалів і кристалічної структури. Альтернативно, уповільнене всмоктування сполуки, що вводиться парентерально, досягається шляхом розчинення або суспендування сполуки в масляному

розчиннику. Ін'єкційні депо-форми одержують шляхом формування мікрокапсульних матриць сполуки на біодеградованих полімерах, таких як полілактид-полігліколід. Залежно від співвідношення сполуки і полімеру, а також природи конкретного використовуваного полімеру, може регулюватися швидкість вивільнення сполуки. Приклади інших біодеградованих полімерів

включають полі(ортоефіри) і полі(ангідриди). Ін'єкційні депо-форми також одержують шляхом поміщення сполуки в ліпосоми або мікроемульсії, сумісні з тканинами організму.

[00275] Композиції для ректального або вагінального введення переважно є супозиторіями, які можуть бути одержані шляхом змішування сполук за даним винаходом з прийнятними наповнювачами або носіями, що не викликають подразнення, такими як масло какао, поліетиленгліколь або віск для супозиторіїв, що знаходяться у твердому стані при кімнатній температурі, але стають рідкими при температурі тіла і, як наслідок, тануть у прямій кишці або вагінальній порожнині і вивільняють активну сполуку.

[00276] Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пігулки, порошки і гранули. У зазначених твердих формах активну сполуку змішують щонайменше з одним інертним фармацевтично прийнятним наповнювачем або носієм, таким як цитрат або дикальцію фосфат і/або а) наповнювачі або сухі розріджувачі, такі як крохмаль, лактоза, глюкоза, манітол і кремнієва кислота, б) зв'язувальні речовини, такі як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгірати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза і гуміарабік, с) зволожувачі, такі як гліцерин, d) дезінтегруючі агенти, такі як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний крохмаль або крохмаль з тапіоки, альгінова кислота, деякі силікати і карбонат натрію, e) агенти, що уповільнюють розчинення, такі як парафін, f) речовини, що прискорюють всмоктування, такі як сполуки четвертинного амонію, g) змочувальні агенти, такі, наприклад, як цетиловий спирт і гліцеролмоностеарат, h) адсорбенти, такі як каолін і бентонітова глина, і i) лубриканти, такі як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію і їх суміш. У випадку капсул, таблеток і пігулок, лікарська форма може містити також буферні агенти.

[00277] Тверді композиції аналогічного типу можуть бути також поміщені в м'які і тверді желатинові капсули з використанням таких наповнювачів як лактоза або молочний цукор, так само як і високомолекулярні поліетиленгліколі і тому подібні. Тверді лікарські форми, такі як таблетки, драже, капсули, пігулки і гранули, можуть бути одержані з використанням покриттів і оболонок, таких як кишковорозчинні оболонки й інші оболонки, добре відомі фахівцям в галузі фармації. Вони можуть, необов'язково, містити опалесцюючі агенти і також включати композиції, що вивільняють активний(і) компонент(и), тільки або переважно, у визначеній частині шлунково-кишкового тракту необов'язково уповільненим способом. Приклади "вбудовуваних" композицій, що можуть бути використані, включають полімерні субстанції і віск. Тверді композиції подібного типу можуть бути також поміщені в м'які і тверді желатинові капсули з використанням таких наповнювачів як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколі тощо.

[00278] Активні сполуки можуть бути також у формі мікрокапсул з одним або декількома наповнювачами, описаними вище. Тверді лікарські форми, такі як таблетки, драже, капсули, пігулки і гранули, можуть бути одержані з використанням покриттів і оболонок, таких як кишковорозчинні оболонки, оболонки, що контролюють вивільнення препарату, і інші оболонки, добре відомі фахівцям в галузі одержання фармацевтичних композицій. У зазначених твердих лікарських формах активна сполука може бути змішана з щонайменше одним інертним наповнювачем, таким як сахароза, лактоза або крохмаль. Зазначені лікарські форми, крім інертних наповнювачів, також звичайно можуть містити додаткові речовини, наприклад мастильні речовини для таблеток і інші допоміжні речовини для таблеток, такі як стеарат магнію і мікрокристалічна целюлоза. У випадку капсул, таблеток і пігулок, лікарські форми можуть містити також буферні агенти. Вони можуть, необов'язково, містити опалесцюючі агенти і також включати композиції, що вивільняють активний(і) компонент(и), тільки або переважно, у визначеній частині шлунково-кишкового тракту необов'язково уповільненим чином. Приклади "вбудовуваних" композицій, які можуть бути використані, включають полімерні субстанції і віск.

[00279] Лікарські форми для місцевого або черезшкірного введення сполуки за даним винаходом включають мазі, пасту, креми, лосьйони, гелі, порошки, розчини, спреї, інгалятори або пластири. Активний компонент у стерильних умовах змішується з фармацевтично прийнятним носієм і будь-якими необхідними консервантами або буферами, якщо це потрібно. Офтальмологічні препарати, вушні краплі й очні краплі також включені в обсяг даного винаходу. Крім того, даний винахід включає використання черезшкірних пластирів, що мають додатковий ефект забезпечення контрольованої доставки препарату в тканини. Зазначені лікарські форми можуть бути одержані шляхом розчинення і диспергування сполуки у відповідному середовищі.

Прискорювачі всмоктування можуть бути використані для підвищення проникнення сполуки через шкіру. Швидкість може регулюватися як за допомогою контролюючих швидкість мембран, так і шляхом розподілу сполуки в полімерному матриксі або гелі.

[00280] Як описано в основному вище, сполуки за даним винаходом використовуються як інгібітори потенціалозалежних натрієвих каналів. В одному з варіантів здійснення, сполуки і композиції за даним винаходом є інгібіторами $Na_v1.8$ і, таким чином, не бажаючи бути зв'язаними якою-небудь конкретною теорією, сполуки і композиції використовуються, зокрема, для лікування або зменшення тяжкості захворювання, стану або розладу, де активація або гіперактивність $Na_v1.8$ бере участь у розвитку цього захворювання, стану або розладу. Коли в конкретному захворюванні, стані або розладі присутня активація або гіперактивність $Na_v1.8$, захворювання, стан або розлад може також називатися як "захворювання, стан або розлад, опосередкований $Na_v1.8$ ". Відповідно, в іншому аспекті даний винахід стосується способу лікування або ослаблення тяжкості захворювання, стану або розладу, у якому присутня активація або гіперактивність $Na_v1.8$ протягом захворювання.

[00281] Активність сполуки, використовуваної в даному винаході як інгібітор $Na_v1.8$, може бути досліджена згідно зі способами, описаними, загалом, у даному документі в Прикладах, або згідно зі способами, доступними для звичайного фахівця в даній галузі техніки.

Додаткові терапевтичні засоби

[00282] Також варто розуміти, що сполуки і фармацевтично прийнятні композиції за даним винаходом можуть бути використані в комбінованій терапії, тобто сполуки і фармацевтично прийнятні композиції можуть вводитися одночасно з, перед або після введення одного або декількох інших бажаних терапевтичних засобів або медичних процедур. Конкретне сполучення терапевтичних засобів (терапевтичних засобів або процедур) для використання в режимі сполучення буде враховувати сумісність бажаних терапевтичних засобів і/або процедур і бажаного терапевтичного ефекту, що досягається. Варто також враховувати, що використовувані способи лікування можуть забезпечити бажаний ефект для аналогічного розладу (наприклад, сполуку за даним винаходом можна вводити одночасно з іншим засобом, використовуваним для лікування аналогічного розладу) або вони можуть забезпечити інші ефекти (наприклад, контроль яких-небудь побічних ефектів). Використовувані в даному описі додаткові терапевтичні засоби, що звичайно вводять для лікування або профілактики конкретного захворювання або стану, відомі як "придатні для захворювання або стану, що підлягає лікуванню". Наприклад, типові додаткові терапевтичні засоби включають, але ними не обмежуються: неопіоїдні анальгетики (індоли, такі як етодолак, індометацин, суліндак, толметин; нафтилалканони, такі як набуметон; оксиками, такі як піроксикам, похідні пара-амінофенолу, такі як ацетамінофен, пропіонової кислоти, такі як фенпрофен, флурбіпрофен, ібупрофен, кетопрофен, напроксен, напроксен натрію, оксaproзин; саліцилати, такі як аспірин, холін магнію трисаліцилат, дифлунізал; фенамати, такі як меклофенамова кислота, мефенамова кислота; і піразоли, такі як фенілбутазон) або агоністи опіоїдних рецепторів (наркотичні анальгетики) (такі як кодеїн, фентаніл, гідроморфон, леворфанол, меперидин, метадон, морфін, оксикодон, оксиморфон, пропоксифен, бупренорфін, буторфанол, дезоцин, нальбуфін і пентазоцин). Крім того, нелікарські методи анальгезії можуть бути використані в сполученні з введенням однієї або декількох сполук за даним винаходом. Наприклад, можуть бути також використані анестезіологічні (інтраспінальна інфузія, блокада нейронів), нейрохірургічні (невроліз шляхів центральної нервової системи), нейростимулюючі (черезшкірна електрична стимуляція нервів, стимуляція заднього стовпа спинного мозку), фізіотерапевтичні (фізіотерапія, ортопедичні апарати, діатермія) або психологічні (когнітивні методи-гіпноз, зворотний біологічний зв'язок або поведінкові методи) методи. Додаткові відповідні терапевтичні засоби або методи описані в основному в The Merck Manual, Nineteenth Edition, Ed. Robert S. Porter and Justin L. Kaplan, Merck Sharp & Dohme Corp., дочірня фірма Merck & Co., Inc., 2011, і Food and Drug Administration website, www.fda.gov, повний зміст яких включений тут за допомогою посилання.

[00283] В іншому варіанті здійснення додаткові відповідні терапевтичні засоби вибрані з наступних засобів:

[00284] (1) опіоїдний анальгетик, наприклад морфін, героїн, гідроморфон, оксиморфон, леворфанол, левалорфан, метадон, меперидин, фентаніл, кокаїн, кодеїн, дигідрокодеїн, оксикодон, гідрокодон, пропоксифен, налмефен, налорфін, налоксон, налтрексон, бупренорфін, буторфанол, нальбуфін або пентазоцин;

[00285] (2) нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), наприклад аспірин, диклофенак, дифлузінал, етодолак, фенбуфен, фенпрофен, флуфенізал, флурбіпрофен, ібупрофен, індометацин, кетопрофен, кеторолак, меклофенамова кислота, мефенамова кислота,

мелоксикам, напроксен, німесулід, нітрофлурбіпрофен, олсалазин, оксапрозин, фенілбутазон, піроксикам, сульфасалазин, суліндак, толметин або зомепірак;

[00286] (3) седативний засіб на основі барбітурату, наприклад амобарбітал, апробарбітал, бутабарбітал, бутабітал, мефобарбітал, метарбітал, методекситал, пентобарбітал, фенобарбітал, секобарбітал, талбутал, теамітал або тіопентал;

[00287] (4) бензодіазепін, що має седативну дію, наприклад хлордіазепоксид, клоразепат, діазепам, флуразепам, лоразепам, оксазепам, темазепам або триазолам;

[00288] (5) гістаміновий (H₁) антагоніст, що має седативну дію, наприклад дифенгідрамін, піриламін, прометазин, хлорфенірамін або хлорциклізін;

[00289] (6) седативний засіб, такий як глутетимід, мепробамат, метаквалон або дихлоральфеназон;

[00290] (7) скелетно-м'язовий релаксant, наприклад баклофен, карисопродол, хлорзоксазон, циклобензаприн, метокарбамол або орфенадин;

[00291] (8) антагоніст NMDA-рецептора, наприклад декстрометорфан ((+)-3-гідрокси-N-метилморфінан) або його метаболіт дексторфан ((+)-3-гідрокси-N-метилморфінан), кетамін, мемантин, піролохінолінхінін, цис-4-(фосфометил)-2-піперидинкарбонова кислота, будипін, EN-3231 (MorphiDex®), комбінований препарат морфіну і декстрометорфану, топірамат, нерамексан або перзинфотел, включаючи антагоніст NR2B, наприклад іфенпродил, траксопродил або (-)-(R)-6-{2-[4-(3-фторфеніл)-4-гідрокси-1-піперидиніл]-1-гідроксietил-3,4-дигідро-2(1H)-хінолінон};

[00292] (9) альфа-адренергічний засіб, наприклад доксazosин, тамсулосин, клонідин, гуанфацин, дексметатомідин, модафініл або 4-аміно-6,7-диметокси-2-(5-метансульфонамідо-1,2,3,4-тетрагідроізохінол-2-іл)-5-(2-піридил)хіназолін;

[00293] (10) трициклічний антидепресант, наприклад десипрамін, іміпрамін, амітриптилін або нортриптилін;

[00294] (11) противосудомний засіб, наприклад карбамазепін (Tegretol®), ламотригін, топірамат, лакозамід (Vimpat®) або вальпроат;

[00295] (12) антагоніст тахікініну (NK), зокрема антагоніст NK-3, NK-2 або NK-1, наприклад (альфа-R, 9R)-7-[3,5-біс(трифторметил)бензил]-8,9,10,11-тетрагідро-9-метил-5-(4-метилфеніл)-7H-[1,4]діазоцино[2,1-g][1,7]-нафтиридин-6-13-діон (ТАК-637), 5-[(2R, 3S)-2-[(1R)-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етокси-3-(4-фторфеніл)-4-морфолініл]метил]-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-он (МК-869), апрепітант, ланепітант, дапітант або 3-[[2-метокси-5-(трифторметокси)феніл]-метиламіно]-2-фенілпіперидин (2S, 3S);

[00296] (13) антагоніст мускаринового рецептора, наприклад оксibuтинін, толтеродин, пропіверин, тропсіуму хлорид, дарифенацин, соліфенацин, теміверин і іпратропіум;

[00297] (14) селективний інгібітор COX-2, наприклад целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб, валдекоксиб, деракоксиб, еторикоксиб або луміракоксиб;

[00298] (15) анальгетик на основі кам'яновугільної смоли, зокрема парацетамол;

[00299] (16) нейролептичний засіб, такий як дроперидол, хлорпромазин, галоперидол, перфеназин, тіоридазин, мезоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин, клозапін, оланзапін, рисперидон, зипразидон, кветіапін, сертіндол, арипіпразол, сонепіпразол, блонансерин, ілоперидон, пероспірон, раклоприд, зотепін, біфепрунокс, асенапін, лурасидон, амисулприд, балаперидон, паліндор, еплівансерин, осанетант, римонабант, меклінертант, Miraxion® або саризотант;

[00300] (17) агоніст ванілоїдного рецептора (наприклад, ресинфератоксин або цивамід) або антагоніст ванілоїдного рецептора (наприклад, капсазепін, GRC-15300);

[00301] (18) бета-адренергічний засіб, такий як пропранолол;

[00302] (19) місцевий анестетик, такий як мексилетин;

[00303] (20) кортикостероїд, такий як дексаметазон;

[00304] (21) агоніст або антагоніст 5-HT-рецептора, зокрема агоніст 5-HT_{1B/1D}, такий як елетриптан, суматриптан, наратриптан, золмітриптан або ризатриптан;

[00305] (22) антагоніст 5-HT_{2A}-рецептора, такий як R(+)-альфа-(2,3-диметоксифеніл)-1-[2-(4-фторфенілетил)]-4-піперидинметанол (MDL-100907);

[00306] (23) холінергічний (нікотиновий) анальгетик, такий як іспроніклін (ТС-1734), (Е)-N-метил-4-(3-піридиніл)-3-бутен-1-амін (RJR-2403), (R)-5-(2-азетидинілметокси)-2-хлорпіридин (ABT-594) або нікотин;

[00307] (24) Tramadol®, трамадол ER (Ultram ER®), тапентадол ER (Nucynta®);

[00308] (25) інгібітор PDE5, такий як 5-[2-етокси-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он (силденафіл), (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагідро-2-метил-6-(3,4-метилендіоксифеніл)піразино[2',1':6,1]-піридо[3,4-

- b]індол-1, 4-діон (IC-351 або тадалафіл), 2-[2-етоксі-5-(4-етилпіперазин-1-іл-1-сульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-он (варденафіл), 5-(5-ацетил-2-бутоксі-3-піридиніл)-3-етил-2-(1-етил-3-азатидиніл)-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он, 5-(5-ацетил-2-пропокси-3-піридиніл)-3-етил-2-(1-ізопропіл-3-азатидиніл)-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он, 5-[2-етоксі-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)піридин-3-іл]-3-етил-2-[2-метоксіетил]-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он, 4-[(3-хлор-4-метоксибензил)аміно]-2-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]-N-(піримідин-2-ілметил)піримідин-5-карбоксамід, 3-(1-метил-7-оксо-3-пропіл-6,7-дигідро-1Н-піразоло[4,3-d]піримідин-5-іл)-N-[2-(1-метилпіролідин-2-іл)етил]-4-пропоксибензолсульфонамід;
- [00309] (26) альфа-2-дельта ліганд, такий габапентин (Neurontin®), габапентин GR (Gralise®), габапентин, енакарбіл (Horizant®), прегабалін (Lyrica®), 3-метилгабапентин, (1[альфа],3[альфа],5[альфа])(3-амінометилбіцикло[3.2.0]гепт-3-ил)оцтова кислота, (3S, 5R)-3-амінометил-5-метилгептанова кислота, (3S, 5R)-3-аміно-5-метилгептанова кислота, (3S, 5R)-3-аміно-5-метилоктанова кислота, (2S, 4S)-4-(3-хлорфенокси)пролін, (2S, 4S)-4-(3-фторбензил)пролін, [(1R, 5R, 6S)-6-(амінометил)біцикло[3,2,0]гепт-6-ил]оцтова кислота, 3-(1-амінометилциклогексилметил)-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-он, C-[1-(1Н-тетразол-5-ілметил)циклогептил]метиламін, (3S, 4S)-(1-амінометил-3,4-диметилциклопентил)-оцтова кислота, (3S, 5R)-3-амінометил-5-метилоктанова кислота, (3S, 5R)-3-аміно-5-метилнонанова кислота, (3S, 5R)-3-аміно-5-метилоктанова кислота, (3R, 4R, 5R)-3-аміно-4,5-диметилгептанова кислота і (3R, 4R, 5R)-3-аміно-4,5-диметилоктанова кислота;
- [00310] (27) канабіноїд, такий як КНК-6188;
- [00311] (28) антагоніст метаботропного рецептора глутамату підтипу 1 (mGluR1);
- [00312] (29) інгібітор зворотного захоплення серотоніну, такий як сертралін, сертраліновий метаболіт деметилсертралін, флуоксетин, норфлуоксетин (метаболіт десметилфлуоксетину), флувоксамін, пароксетин, циталопрам, циталопрамовий метаболіт десметилциталопрам, есциталопрам, d, l-фенфлурамін, фемоксетин, іфоксетин, ціанодотієпін, літоксетин, дапоксетин, нефазодон, церикламін і тразодон;
- [00313] (30) інгібітор зворотного захоплення норадреналіну (норепінефрину), такий як мапротилін, лофепрамін, міртазепін, оксапротилін, фезоламін, томоксетин, міансерин, бупропірон, бупропіроновий метаболіт гідроксибупропірон, номіфенсин і вілоксазин (Vivalan®), зокрема селективний інгібітор зворотного захоплення норадреналіну, такий як ребоксетин, зокрема (S, S)-ребоксетин;
- [00314] (31) інгібітор зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну, що має подвійну дію, такий як венлафаксин, венлафаксиновий метаболіт О-десметилвенлафаксин, кломіпрамін, кломіпраминовий метаболіт десметилкломіпрамін, дулоксетин (Cymbalta®), мілнаципран і іміпрамін;
- [00315] (32) інгібітор індукованої синтази оксиду азоту (iNOS), такий як S-[2-[(1-іміноетил)аміно]етил]-L-гомоцистеїн, S-[2-[(1-іміноетил)аміно]етил]-4,4-діоксо-L-цистеїн, S-[2-[(1-іміноетил)аміно]етил]-2-метил-L-цистеїн, (2S, 5Z)-2-аміно-2-метил-7-[(1-іміноетил)аміно]-5-гептенінова кислота, 2-[(1R, 3S)-3-аміно-4-гідрокси-1-(5-тіазоліл)бутил]тіо]-5-хлор-3-піридинкарбонітрил; 2-[(1R, 3S)-3-аміно-4-гідрокси-1-(5-тіазоліл)бутил]тіо]-4-хлорбензонітрил, (2S, 4R)-2-аміно-4-[[2-хлор-5-(трифторметил)феніл]тіо]-5-тіазолбутанол, 2-[(1R, 3S)-3-аміно-4-гідрокси-1-(5-тіазоліл)бутил]тіо]-6-(трифторметил)-3-піридинкарбонітрил, 2-[(1R, 3S)-3-аміно-4-гідрокси-1-(5-тіазоліл)бутил]тіо]-5-хлорбензонітрил, N-[4-[2-(3-хлорбензиламіно)етил]феніл]тіофен-2-карбоксамідин, NXN-462 або гуанідиноетилдисульфід;
- [00316] (33) інгібітор ацетилхолінестерази, такий як допенезил;
- [00317] (34) антагоніст простагландину E2 підтипу 4 (EP4), такий як N-[[2-[4-(2-етил-4,6-диметил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)феніл]етил]аміно]карбоніл]-4-метилбензолсульфонамід або 4-[[1S)-1-[[5-хлор-2-(3-фторфенокси)піридин-3-іл]карбоніл]аміно]етил]бензойна кислота;
- [00318] (35) антагоніст лейкотриєну B4; такий як 1-(3-біфеніл-4-ілметил-4-гідроксироман-7-іл)циклопентанкарбонова кислота (CP-105696), 5-[2-(2-карбоксіетил)-3-[6-(4-метоксифеніл)-5Е-гексеніл]оксифенокси]валеріанова кислота (ONO-4057) або DPC-11870,
- [00319] (36) інгібітор 5-ліпоксигенази, такий як зилеутон, 6-[(3-фтор-5-[4-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-піран-4-іл])феноксиметил]-1-метил-2-хінолон (ZD-2138) або 2,3,5-триметил-6-(3-піридилметил)-1,4-бензохінон (CV-6504);
- [00320] (37) блокатор натрієвих каналів, такий як лідокаїн, крем, що містить лідокаїн і тетракаїн (ZRS-201), або ацетат есфікарбазепіну;
- [00321] (38) блокатор Na_v1.7, такий як XEN-402, XEN-403, TV-45070, PF-05089771, CNV1014802, GDC-0276, RG7893, і такі, як описано в WO 2011/140425; WO 2012/106499; WO 2012/112743; WO 2012/125613, WO 2012/116440, WO 2011026240, US 8883840, US 8466188 або

PCT/US2013/21535, при цьому повний зміст кожної з зазначених заявок включений в даний документ за допомогою посилання;

- [00322] (38a) блокатор $\text{Na}_v1.7$, такий як (2-бензилспіро[3,4-дигідропіроло[1,2-а]піразин-1,4'-піперидин]-1'-іл)-(4-ізопропокси-3-метилфеніл)-метанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(3-метокси-4-[2-
 5 (трифторметокси)етокси]бензоїл)-2,4-диметилспіро[3,4-дигідропіроло[1,2-а]піразин-1,4'-піперидин]-6-іл]етанон, [8-фтор-2-метил-6-(трифторметил)спіро[3,4-дигідропіроло[1,2-а]піразин-1,4'-піперидин]-1'-іл]-(4-ізобутоксид-3-метоксифеніл)метанон, 1-(4-бензгідрілпіперазин-1-іл)-3-[2-
 10 (3,4-диметилфенокси)етокси]пропан-2-ол, (4-бутоксид-3-метоксифеніл)-[2-метил-6-(трифторметил)спіро[3,4-дигідропіроло[1,2-а]піразин-1,4'-піперидин]-1'-іл]метанон, [8-фтор-2-метил-6-(трифторметил)спіро[3,4-дигідропіроло[1,2-а]піразин-1,4'-піперидин]-1'-іл]-(5-ізопропокси-6-метил-2-піридил)метанон, (4-ізопропокси-3-метилфеніл)-[2-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторетил)спіро[3,4-дигідропіроло[1,2-а]піразин-1,4'-піперидин]-1'-іл]метанон, 5-[2-метил-4-[2-метил-6-(2,2,2-трифторацетил)спіро[3,4-дигідропіроло[1,2-а]піразин-1,4'-піперидин]-1'-
 15 карбоніл]феніл]піридин-2-карбонітрил, (4-ізопропокси-3-метилфеніл)-[6-(трифторметил)спіро[3,4-дигідропіроло[1,2-а]піразин-1,4'-піперидин]-1'-іл]метанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(3-метокси-4-[2-(трифторметокси)етокси]бензоїл)-2-метилспіро[3,4-дигідропіроло[1,2-а]піразин-1,4'-піперидин]-6-іл]етанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-ізопропокси-6-метилпіридин-2-карбоніл)-3,3-диметилспіро[2,4-дигідропіроло[1,2-а]піразин-1,4'-піперидин]-6-іл]етанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-ізопентилоксипіридин-2-карбоніл)-2-метилспіро[3,4-
 20 дигідропіроло[1,2-а]піразин-1,4'-піперидин]-6-іл]етанон, (4-ізопропокси-3-метоксифеніл)-[2-метил-6-(трифторметил)спіро[3,4-дигідропіроло[1,2-а]піразин-1,4'-піперидин]-1'-іл]метанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-ізопентилоксипіридин-2-карбоніл)-2,4-диметилспіро[3,4-дигідропіроло[1,2-а]піразин-1,4'-піперидин]-6-іл]етанон, 1-[(3S)-2,3-диметил-1'-[4-(3,3,3-трифторпропоксиметил)бензоїл]спіро[3,4-дигідропіроло[1,2-а]піразин-1,4'-піперидин]-6-іл]-2,2,2-
 25 трифторетанон, [8-фтор-2-метил-6-(трифторметил)спіро[3,4-дигідропіроло[1,2-а]піразин-1,4'-піперидин]-1'-іл]-[3-метокси-4-[(1R)-1-метилпропокси]феніл]метанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-ізопропокси-6-метилпіридин-2-карбоніл)-2,4-диметилспіро[3,4-дигідропіроло[1,2-а]піразин-1,4'-піперидин]-6-іл]етанон, 1-[1'-[4-метокси-3-(трифторметил)бензоїл]-2-метилспіро[3,4-дигідропіроло[1,2-а]піразин-1,4'-піперидин]-6-іл]-2,2-диметилпропан-1-он, (4-ізопропокси-3-метилфеніл)-[2-метил-6-(трифторметил)-спіро[3,4-дигідропіроло[1,2-а]піразин-1,4'-піперидин]-1'-
 30 іл]метанон, [2-метил-6-(1-метилциклопропанкарбоніл)спіро[3,4-дигідропіроло[1,2-а]піразин-1,4'-піперидин]-1'-іл]-[4-(3,3,3-трифторпропоксиметил)феніл]метанон, 4-бром-N-(4-бромфеніл)-3-[(1-метил-2-оксо-4-піперидил)сульфамоїл]бензамід або (3-хлор-4-ізопропоксифеніл)-[2-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторетил)спіро[3,4-дигідропіроло[1,2-а]піразин-1,4'-піперидин]-1'-іл]метанон;
 35 [00323] (39) блокатор $\text{Na}_v1.8$, такий як PF-04531083, PF-06372865 і такі, як описано в WO 2008/135826, WO 2006/011050, WO 2013/061205, US 20130303535, WO 2013131018, US 8466188, WO 2013114250, WO 2014/1280808, WO 2014/120815 і WO 2014/120820, при цьому повний зміст кожної з зазначених заявок включений в даний документ за допомогою посилання;
 [00324] (39a) блокатор $\text{Na}_v1.8$, такий як 4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-оксо-
 40 1,2-дигідропіридин-4-іл)бензамід, 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-4-(перфторетил)бензамід, 4,5-дихлор-2-(4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)бензамід, 4,5-дихлор-2-(3-фтор-4-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)бензамід, 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-5-(трифторметил)-
 45 бензамід, N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-2-(4-(трифторметокси)фенокси)-4-(трифторметил)бензамід, 2-(4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-4-(перфторетил)бензамід, 5-хлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)бензамід, N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-2-(4-(трифторметокси)фенокси)-5-(трифторметил)бензамід, 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-5-(трифторметил)бензамід, 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-5-(трифторметил)бензамід, 5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)бензамід, 4-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)бензамід, 5-хлор-2-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)бензамід, 2-((5-фтор-2-гідроксибензил)оксі)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-4-(трифторметил)бензамід, N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-2-(о-толілокси)-5-(трифторметил)бензамід, 2-(2,4-дифторфенокси)-N-(2-
 55 оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-4-(трифторметил)бензамід, N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-2-(2-(трифторметокси)фенокси)-5-(трифторметил)бензамід, 2-(4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-5-(трифторметил)бензамід; в одному з варіантів здійснення, сполука являє собою 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-(метилсульфоніл)феніл)хіноксалін-2-карбоксамід, 3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-сульфамоїлфеніл)хіноксалін-2-карбоксамід, 3-(2-хлор-4-
 60 метоксифенокси)-N-(3-сульфамоїлфеніл)хіноксалін-2-карбоксамід, 3-(4-хлор-2-

- метоксифенокси)-N-(3-сульфамойлфеніл)хіноксалін-2-карбоксамід, 4-(3-(4-
(трифторметокси)фенокси)-хіноксалін-2-карбоксамідо)піколінову кислоту, 2-(2,4-
дифторфенокси)-N-(3-сульфамойлфеніл)хінолін-3-карбоксамід, 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-
(3-сульфамойлфеніл)хінолін-3-карбоксамід, 3-(2,4-дифторфенокси)-N-(3-
5 сульфамойлфеніл)хіноксалін-2-карбоксамід, N-(3-сульфамойлфеніл)-2-(4-
(трифторметокси)фенокси)хінолін-3-карбоксамід, N-(3-сульфамойлфеніл)-3-(4-
(трифторметокси)фенокси)хіноксалін-2-карбоксамід, 3-(4-хлор-2-метилфенокси)-N-(3-
сульфамойлфеніл)хіноксалін-2-карбоксамід, 5-(3-(4-(трифторметокси)-фенокси)хіноксалін-2-
карбоксамідо)піколінову кислоту, 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-
10 бензо[d]імідазол-5-іл)хіноксалін-2-карбоксамід, 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(піридин-4-
іл)хіноксалін-2-карбоксамід, 3-(4-фторфенокси)-N-(3-сульфамойлфеніл)хіноксалін-2-карбоксамід,
N-(3-ціанофеніл)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)хіноксалін-2-карбоксамід, N-(4-карбамоїлфеніл)-
3-(4-фтор-2-метоксифенокси)хіноксалін-2-карбоксамід, 4-(3-(4-
(трифторметокси)фенокси)хіноксалін-2-карбоксамідо)бензойну кислоту, N-(4-ціанофеніл)-3-(4-
15 фтор-2-метоксифенокси)хіноксалін-2-карбоксамід, 5-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-
метоксифенокси)бензамідо)піколінову кислоту, 5-(2-(2,4-диметоксифенокси)-4,6-
біс(трифторметил)бензамідо)піколінову кислоту, 4-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-
метоксифенокси)бензамідо)бензойну кислоту, 5-(2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-4,6-
біс(трифторметил)бензамідо)піколінову кислоту, 4-(2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-4-
20 (перфторетил)бензамідо)бензойну кислоту, 5-(2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-4-
(перфторетил)бензамідо)піколінову кислоту, 4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-
(трифторметил)бензамідо)бензойну кислоту, 5-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-
метоксифенокси)бензамідо)піколінову кислоту, 4-(2-(2-хлор-4-фторфенокси)-4-
(перфторетил)бензамідо)бензойну кислоту, 4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-
25 (перфторетил)бензамідо)бензойну кислоту, 4-(4,5-дихлор-2-(4-
(трифторметокси)фенокси)бензамідо)бензойну кислоту, 4-(4,5-дихлор-2-(4-хлор-2-
метилфенокси)бензамідо)бензойну кислоту, 5-(4-(трет-бутил)-2-(4-фтор-2-
метоксифенокси)бензамідо)піколінову кислоту, 5-(4,5-дихлор-2-(4-
(трифторметокси)фенокси)бензамідо)піколінову кислоту, 4-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-
30 метилфенокси)бензамідо)бензойну кислоту, 5-(4,5-дихлор-2-(2,4-
диметоксифенокси)бензамідо)піколінову кислоту, 5-(4,5-дихлор-2-(2-хлор-4-
фторфенокси)бензамідо)піколінову кислоту, 5-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-
метилфенокси)бензамідо)піколінову кислоту, 4-(4,5-дихлор-2-(4-хлор-2-
метоксифенокси)бензамідо)бензойну кислоту, 5-(4,5-дихлор-2-(2,4-
35 дифторфенокси)бензамідо)піколінову кислоту, 2-(4-фторфенокси)-N-(3-сульфамойлфеніл)-5-
(трифторметил)бензамід, 2-(4-фторфенокси)-N-(3-сульфамойлфеніл)-4-
(трифторметил)бензамід, 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-сульфамойлфеніл)-5-
(трифторметил)бензамід, 2-(4-фторфенокси)-N-(3-сульфамойлфеніл)-4-
(трифторметил)бензамід, 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-сульфамойлфеніл)-6-
40 (трифторметил)бензамід, 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-5-(дифторметил)-N-(3-
сульфамойлфеніл)бензамід, 2-(4-фторфенокси)-4-(перфторетил)-N-(3-
сульфамойлфеніл)бензамід, 2-(4-хлор-2-метоксифенокси)-4-(перфторетил)-N-(3-
сульфамойлфеніл)бензамід, 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамойлфеніл)-5-
(трифторметил)бензамід, 5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-сульфамойлфеніл)бензамід,
45 4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамойлфеніл)бензамід, 2,4-дихлор-6-(4-
хлор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамойлфеніл)бензамід, 2,4-дихлор-6-(4-фтор-2-
метилфенокси)-N-(3-сульфамойлфеніл)бензамід, 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-
сульфамойлфеніл)-4,6-біс(трифторметил)бензамід, 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-
сульфамойлфеніл)-4,6-біс(трифторметил)бензамід, 5-хлор-2-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-
50 сульфамойлфеніл)бензамід, 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамойлфеніл)-4-
(трифторметокси)бензамід, 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамойлфеніл)-4-
(трифторметил)бензамід, 4,5-дихлор-2-(4-фторфенокси)-N-(3-сульфамойлфеніл)бензамід, 2-(4-
фтор-2-метоксифенокси)-4-(перфторетил)-N-(3-сульфамойлфеніл)бензамід, 5-фтор-2-(4-фтор-2-
метилфенокси)-N-(3-сульфамойлфеніл)бензамід, 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-4-ціано-N-(3-
55 сульфамойлфеніл)бензамід або N-(3-сульфамойлфеніл)-2-(4-(трифторметокси)-фенокси)-4-
(трифторметил)бензамід;
[00325] (40) комбінований блокатор Na_v1.7 і Na_v1.8, такий як DSP-2230 або BL-1021;
[00326] (41) антагоніст 5-HT₃, такий як ондансетрон;
[00327] (42) агоніст TPRV1-рецепторів, такий як капсаїцин (NeurogesX®, Qutenza®); і його
60 фармацевтично прийнятні солі і сольвати;

[00328] (43) антагоніст нікотинівих рецепторів, такий як вареніклін;

[00329] (44) антагоніст кальцієвих каналів N-типу, такий як Z-160;

[00330] (45) антагоніст фактора росту нервів, такий як танезумаб;

[00331] (46) ендопептидазний стимулятор, такий як сенреботаз;

5 [00332] (47) антагоніст ангіотензину II, такий як ЕМА401.

[00333] В одному з варіантів здійснення, додаткові відповідні терапевтичні засоби вибрані з V-116517, прегабаліну, прегабаліну з контрольованим вивільненням, езогабіну (Potiga®), крему для місцевого застосування, що містить кетамін і амітриптилін (Amiket®), AVP-923, перампанелу (E-2007), ралфінамід, бупівакаїну, що вводиться трансдермально (Eladur®), CNV1014802, JNJ-10234094 (Carisbamate), BMS-954561 або ARC-4558.

[00334] В іншому варіанті здійснення додаткові відповідні терапевтичні засоби вибрані з N-(6-аміно-5-(2,3,5-трихлорфеніл)піридин-2-іл)ацетаміду; N-(6-аміно-5-(2-хлор-5-метоксифеніл)піридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксаміду або 3-((4-(трифторметокси)феніл)-1H-імідазол-2-іл)метил)оксетан-3-аміну.

15 [00335] Кількість додаткового терапевтичного засобу, присутнього у композиціях за даним винаходом, буде не більше, ніж кількість, що звичайно могла б бути введена в композиції, яка містить як терапевтичний засіб тільки лише активну речовину. Кількість додаткового терапевтичного засобу в описаній композиції за даним винаходом буде знаходитися в діапазоні від близько 50 % до 100 % від кількості, звичайно присутньої у композиції, яка містить як

20 [00336] Сполуки за даним винаходом або їх фармацевтично прийнятні композиції також можуть бути включені в композиції для покриття імплантованих медичних пристроїв, таких як протези, штучні клапани, судинні трансплантати, стенти і катетери. Відповідно, даний винахід ще в одному аспекті включає композицію для покриття імплантованого пристрою, яка включає сполуку за даним винаходом, описану загалом вище й у класах і підкласах, описаних у даній заявці, і носій, придатний для покриття зазначеного імплантованого пристрою. Ще в одному аспекті даний винахід включає імплантований пристрій з покриттям, що має композицію, яка включає сполуку за даним винаходом, описану загалом вище й у класах і підкласах, описаних у даній заявці, і носій, придатний для покриття зазначеного імплантованого пристрою. Придатні покриття і загальний опис одержання імплантованих пристроїв, що мають покриття, можна знайти в патентах США №№ 6099562; 5886026 і 5304121. Покриття типово являють собою біосумісні полімерні речовини, такі як полімерні гідрогелі, поліметилдисилоксан, полікапролактон, поліетиленгліколь, полімолочна кислота, етиленвінілацетат і їх суміші. Покриття, необов'язково, можуть бути додатково покриті придатним верхнім шаром із фторсилікону, полісахаридів, поліетиленгліколю, фосфоліпідів або їх сполучень для надання композиції характеристик контрольованого вивільнення.

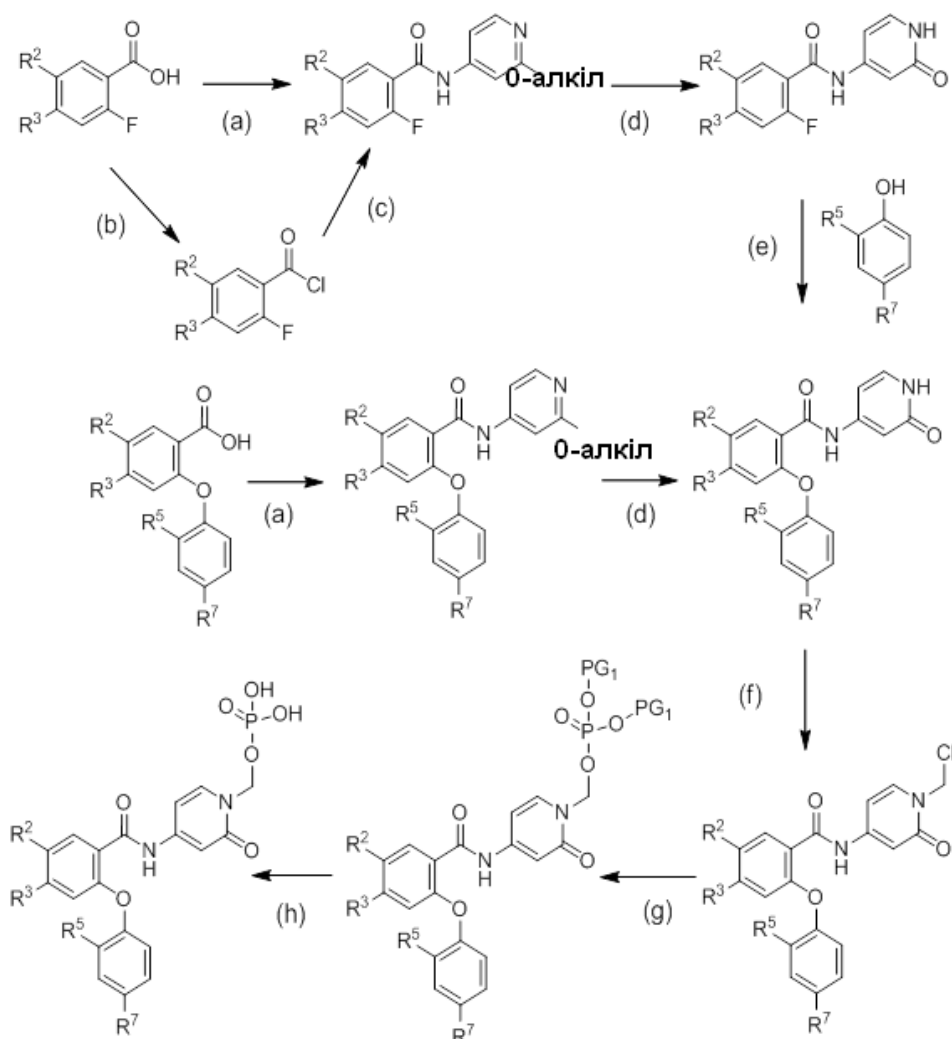
30 [00337] Інший аспект даного винаходу стосується інгібування активності $\text{Na}_v1.8$ у суб'єкта, причому спосіб включає введення суб'єкту сполуки формули I або композиції, що містить зазначену сполуку. Ще один аспект даного винаходу стосується інгібування активності $\text{Na}_v1.8$ у біологічному зразку, причому зазначений спосіб включає контактування зазначеного біологічного зразка зі сполукою формули I або композицією, що містить зазначену сполуку. Термін "біологічний зразок", використовуваний у даному описі, включає, без обмеження, клітинні культури або їх екстракти; матеріал біопсії, одержаний від ссавця, або його екстракти і кров, слину, сечу, кал, сім'яну рідину, сльози або інші рідини організму або їх екстракти.

45 [00338] Інгібування активності $\text{Na}_v1.8$ у біологічному зразку використовується для різних цілей, які відомі фахівцю в даній галузі техніки. Приклади таких цілей включають, але ними не обмежуючись, дослідження натрієвих каналів у біологічних і патологічних процесах і порівняльну оцінку нових інгібіторів натрієвих каналів.

СХЕМИ І ПРИКЛАДИ

50 [00339] Сполуки за даним винаходом можуть бути легко одержані за допомогою наступних методів. На схемі 1 нижче представлений загальний спосіб одержання сполук за даним винаходом.

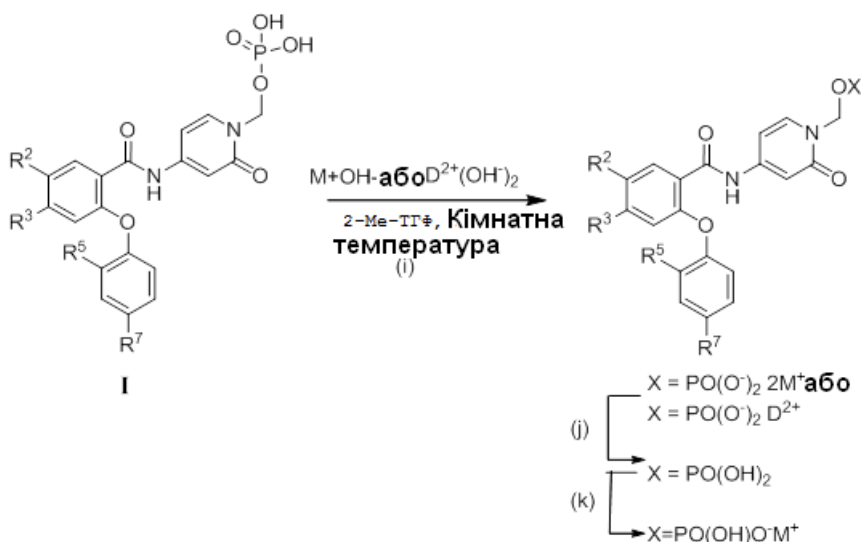
[00340] Схема 1. Одержання сполук формули I, у якій X являє собою $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$



[00341] а) Алкоксипіридин-4-амін (тобто 2-метоксипіридин-4-амін), конденсуючий агент (тобто HATU, EDCI, HOBT), основа (тобто N-метилморфолін, Et₃N, розчинник (тобто ДМФ, дихлорметан); (b) SO₂Cl₂, ДМФ у розчиннику (тобто дихлорметан); (c) 2-метоксипіридин-4-амін, основа (тобто піридин), розчинник (тобто дихлорметан, ДМФ); (d) TMSI або HBr, розчинник (тобто ацетонітрил або оцтова кислота); (e) основа (тобто Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃), розчинник (тобто ДМФ, NMP, діоксан), нагрівання; (f) ClCO₂CH₂Cl, розчинник (тобто CH₂Cl₂, ДМФ); (g) фосфорилюючий реагент (тобто K(PG₁)₂PO₄, включаючи K(t-Bu)₂PO₄ тощо), (n-Bu)₄NI, розчинник (тобто ДМФ), основа (наприклад, DIPEA), нагрівання (тобто 70 °C); (h) HOAc, H₂O, розчинник (наприклад, CH₃CN), нагрівання (тобто 70 °C).

[00342] Фахівцю в даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що стадії (e) і (g), представлені на схемі 1 вище, можуть бути об'єднані в одну стадію без виділення проміжного хлориду.

[00343] Схема 1A. Одержання сполук формули I, у якій X являє собою P(O)(O⁻)₂·2M⁺, X являє собою P(O)(O⁻)₂·D²⁺ або X являє собою P(O)(OH)O⁻M⁺



[00344] (i) M^+OH^- або $\text{D}^{2+}(\text{OH})_2$, 2-МеТГФ; (j) водн. H^+ ; (к) водн. M^+OH^- .

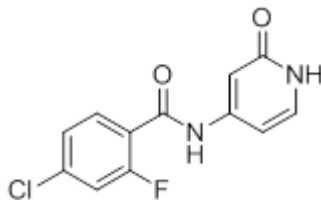
[00345] Солі сполук формули I можуть бути одержані способом, показаним на схемі 1А. На стадії (i), розчин сполуки I обробляють M^+OH^- або $\text{D}^{2+}(\text{OH})_2$ з одержанням діаніонної форми сполуки ($\text{X} = -\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ або $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$). Форма вільної кислоти сполуки ($\text{X} = \text{PO}(\text{OH})_2$) може бути одержана шляхом обробки діаніонної форми водним розчином кислоти. Моноаніонна форма сполуки ($\text{X} = \text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$) може бути одержана шляхом обробки форми вільної кислоти одним еквівалентом M^+OH^- .

ПРИКЛАДИ

[00346] Загальні способи. Спектри ^1H -ЯМР (400 МГц) і ^{31}P -ЯМР (162 МГц) одержували у вигляді розчинів у відповідному дейтерованому розчиннику, такому як диметилсульфоксид- d_6 (DMSO-d_6). Мас-спектри (МС) одержані з використанням РХ/МС системи Applied Biosystems API-EX. Чистоту сполуки і час утримання визначали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою з використанням колонки Kinetix C18 (50×2,1 мм, розмір частинок 1,7 мкм) від фірми Phenomenex (Pn: 00В-4475-AN) і елююючи рухомою фазою В з подвійним градієнтом 1-99 % протягом 3 хвилин. Рухома фаза А= H_2O (0,05 % $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). Рухома фаза В= CH_3CN (0,05 % $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). Швидкість потоку = 2 мл/хв., об'єм, що вводиться, = 3 мкл, і температура колонки = 50 °С. Хроматографію на силікагелі виконували з використанням силікагелю-60 з розміром частинок 230-400 меш. Піридин, дихлорметан (CH_2Cl_2) і тетрагідрофуран (ТГФ), диметилформамід (ДМФ), ацетонітрил (ACN), метанол (MeOH) і 1,4-діоксан придбавали у фірми Baker або Aldrich і, у деяких випадках, реагенти зберігали в посудинах Aldrich Sure-Seal в атмосфері сухого азоту. Усі реакційні суміші перемішували за допомогою магнітної мішалки, якщо не зазначене інше. НАТУ являє собою (1-[біс(диметиламіно)метиле́н]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]піридиній-3-оксиду гексафторфосфат).

ПРИКЛАД 1

Одержання 4-хлор-2-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)бензаміду



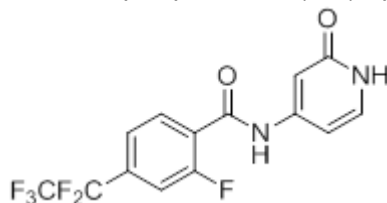
[00347] Розчин 4-хлор-2-фторбензойної кислоти (7,0 г, 40,10 ммоль), НАТУ (15,25 г, 40,10 ммоль), 2-метоксипіридин-4-аміну (4,98 г, 40,10 ммоль) і Et_3N (22,4 мл, 160,4 ммоль) у дихлорметані (63,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Неочищену суміш очищали колонковою хроматографією, елююючи градієнтом етилацетату в гексані (0-50 %), з одержанням 4-хлор-2-фтор-N-(2-метокси-4-піридил)бензаміду (4,35 г, 39 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ESI-MS m/z обчислено: 280,04, визначено: 281,3 ($\text{M}+1$) $^+$; час утримання: 1,31 хвилини (час проведення аналізу складав 3 хвилини). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,80 (с, 1H), 8,09 (м, 1H), 7,73 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J=10,1, 1,9$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J=8,3, 1,9$ Гц, 1H), 7,21 (м, 2H), 3,84 (с, 3H) м.ч.

[00348] До 4-хлор-2-фтор-N-(2-метокси-4-піридил)бензаміду (4,35 г, 15,50 ммоль) в ацетонітрилі (145,0 мл) додавали TMSI (8,8 мл, 62,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при

50 °C протягом ночі. Ацетонітрил упарювали і неочищену тверду речовину розтирали з етилацетатом. Тверду речовину відділяли фільтруванням і промивали етилацетатом з одержанням 4-хлор-2-фтор-N-(2-оксо-1H-піридин-4-іл)бензаміду (3,8 г, 92 %). ESI-MS m/z обчислено: 266,02, визначено: 267,1 (M+1)⁺; час утримання: 1,23 хвилини (час проведення аналізу складав 3 хвилини). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,86 (с, 1H), 7,73 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=10,1, 1,9 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=7,1, 2,1 Гц, 1H) м.ч.

ПРИКЛАД 2

Одержання 2-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-4-(перфторетил)-бензаміду



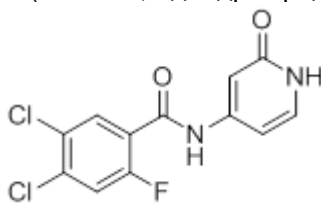
[00349] Розчин 4-бром-2-фторбензоїлхлориду (2 г, 8,42 ммоль) у дихлорметані (10,0 мл) додавали по краплях до суміші 2-метоксипіридин-4-аміну (1,0 г, 8,42 ммоль), піридину (2,0 мл, 25,27 ммоль) і дихлорметану (40,0 мл) при 0 °C. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували при цій температурі протягом ночі. Суміш виливали в 1N HCl (200 мл) і дихлорметан (200 мл). Шари розділяли й органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням 4-бром-2-фтор-N-(2-метокси-4-піридил)бензаміду (1,2 г, 44 %) у вигляді твердої речовини кремового кольору. ESI-MS m/z обчислено: 323,99, визначено: 325,1 (M+1)⁺; час утримання: 1,37 хвилини (час проведення аналізу складав 3 хвилини). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,80 (с, 1H), 8,11-8,06 (м, 1H), 7,79 (дд, J=9,8, 1,7 Гц, 1H), 7,68-7,62 (м, 1H), 7,59 (дд, J=8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,23-7,18 (м, 2H), 3,84 (с, 3H) м.ч.

[00350] У перемішуваний розчин 4-бром-2-фтор-N-(2-метокси-4-піридил)бензаміду (800 мг, 2,46 ммоль) і міді (1,6 г, 24,61 ммоль) у ДМСО (15 мл) у посудині високого тиску барботували 1,1,1,2,2-пентафтор-2-йодетан (4,1 г, 16,47 ммоль). Посудину герметично закривали і нагрівали при 120 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли водою і фільтрували через шар з діоксиду кремнію і потім екстрагували етилацетатом (4×). Органічні речовини об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували й упарювали досуха з одержанням неочищеної суміші, яку очищали за допомогою колонкової хроматографії з використанням градієнта етилацетату в гексані (0-40 %) з одержанням 2-фтор-N-(2-метокси-4-піридил)-4-(1,1,2,2,2-пентафторетил)бензаміду (200 мг, 22 %) у вигляді твердої речовини кремового кольору. ESI-MS m/z обчислено: 364,06, визначено: 365,3 (M+1)⁺; час утримання: 1,39 хвилини (час проведення аналізу складав 3 хвилини). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,98 (с, 1H), 8,11 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=7,4 Гц, 1H), 7,89 (д, J=9,9 Гц, 1H), 7,72 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,23-7,19 (м, 2H), 3,85 (с, 3H) м.ч.

[00351] 2-Фтор-N-(2-метокси-4-піридил)-4-(1,1,2,2,2-пентафторетил)бензамід (200 мг, 0,55 ммоль) у НВг в оцтовій кислоті (1,3 мл 33 % мас./об'єм, 5,49 ммоль) перемішували при 100 °C протягом 2 годин, при цьому додавали 1 мл НВг в оцтовій кислоті (33 % мас./об'єм) і суміш перемішували при 100 °C протягом 4 годин, потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли водою, і утворювався осад. Осад відфільтровували, промивали водою (2×), охолодженим метил-трет-бутиловим ефіром і сушили у вакуумі з одержанням 2-фтор-N-(2-оксо-1H-піридин-4-іл)-4-(1,1,2,2,2-пентафторетил)бензаміду (138 мг, 72 %) у вигляді твердої речовини ясно-сірого кольору. ESI-MS m/z обчислено: 350,05, визначено: 351,3 (M+1)⁺; час утримання: 1,3 хвилини (час проведення аналізу складав 3 хвилини).

ПРИКЛАД 3

Одержання 4,5-дихлор-2-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)бензаміду

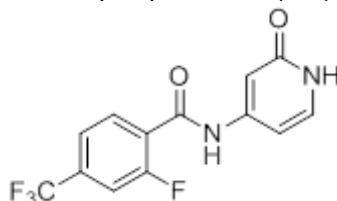


[00352] Розчин 2-метоксипіридин-4-аміну (186,2 мг, 1,5 ммоль), 4,5-дихлор-2-фторбензойної кислоти (285,1 мг, 1,36 ммоль), НАТУ (622,4 мг, 1,64 ммоль) і N-метилморфоліну (299,9 мкл, 2,73 ммоль) у ДМФ (3 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин.

Реакційну суміш виливали у воду й екстрагували етилацетатом (3×). Органічні речовини об'єднували, промивали водою (3×), насиченим сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄, фільтрували через тонкий шар діоксиду кремнію й упарювали досуха. Речовину обробляли HBr (в оцтовій кислоті) (6,689 мл 33 % мас./об'єм, 27,28 ммоль) і перемішували при 95 °C протягом 16 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і твердий продукт промивали водою (2×) і потім ефіром (2×) і сушили у вакуумі з одержанням 4,5-дихлор-2-фтор-N-(2-оксо-1H-піридин-4-іл)бензаміду (250 мг, 61 %) у вигляді твердої речовини кремового кольору. ESI-MS m/z обчислено: 299,99, визначено: 301,3 (M+1)⁺; час утримання: 1,16 хвилини (час проведення аналізу складав 3 хвилини).

ПРИКЛАД 4

Одержання 2-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-4-(трифторметил)-бензаміду (19)

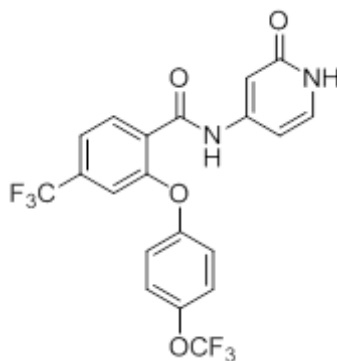


[00353] Розчин 2-фтор-4-(трифторметил)бензоїлхлориду (25,0 г, 110,3 ммоль) у дихлорметані (125,0 мл) додавали по краплях до суміші 2-метоксипіридин-4-аміну (13,7 г, 110,3 ммоль), піридину (26,8 мл, 330,9 ммоль) і дихлорметану (500,0 мл) при 0 °C. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували при цій температурі протягом ночі. Суміш виливали в 1N HCl (200 мл) і дихлорметан (200 мл). Шари розділяли, і органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Продукт суспендували в гексані, гексан декантували і продукт сушили при зниженому тиску з одержанням 2-фтор-N-(2-метокси-4-піридил)-4-(трифторметил)бензаміду (25,7 г, 74 %) у вигляді твердої речовини кремового кольору. ESI-MS m/z обчислено: 314,07, визначено: 315,3 (M+1)⁺; час утримання: 1,49 хвилини (час проведення аналізу складав 3 хвилини). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,96 (с, 1H), 8,15-8,04 (м, 1H), 8,00-7,85 (м, 2H), 7,76 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,26-7,15 (м, 2H), 3,85 (с, 3H) м.ч.

[00354] До 2-фтор-N-(2-метокси-4-піридил)-4-(трифторметил)бензаміду (1,00 г, 3,18 ммоль) в оцтовій кислоті (6,0 мл) додавали HBr (33 % в оцтовій кислоті) (3,9 мл 33 % мас./об'єм, 15,91 ммоль) і суміш перемішували при 100 °C протягом 6 годин. Додавали додаткову кількість HBr (2 мл, 33 % в оцтовій кислоті) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім суміш нагрівали при 100 °C протягом 2 годин перед охолодженням суміші до кімнатної температури. Суміш розподіляли між етилацетатом і водою. Шари розділяли, і водний шар екстрагували етилацетатом (3×). Об'єднані органічні речовини промивали водою і насиченим сольовим розчином (2×), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Тверду речовину суспендували в метил-трет-бутиловому ефірі і фільтрували з одержанням 2-фтор-N-(2-оксо-1H-піридин-4-іл)-4-(трифторметил)бензаміду (19) (731 мг, 76 %). ESI-MS m/z обчислено: 301,05, визначено: 301,3 (M+1)⁺; час утримання: 1,35 хвилини (час аналізу складав 3 хвилини). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,33 (с, 1H), 10,70 (с, 1H), 7,96-7,85 (м, 2H), 7,75 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,81 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,41 (дд, J=7,2, 2,1 Гц, 1H) м.ч.

ПРИКЛАД 5

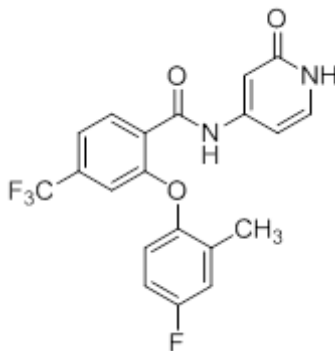
Одержання N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-2-(4-(трифторметокси)-4-(трифторметил)бензаміду (5a)



[00355] Cs_2CO_3 (651,6 мг, 2 ммоль) додавали в розчин 2-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-4-(трифторметил)бензаміду (60,0 мг, 0,2 ммоль) і 4-(трифторметокси)фенолу (259,1 мкл, 2 ммоль) у ДМФ (1 мл), і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували й очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою з використанням градієнта ацетонітрилу у воді (10-99 %) і HCl як модифікатора з одержанням N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-2-(4-(трифторметокси)фенокси)-4-(трифторметил)бензаміду (5a) (25,7 мг, 28 %). ESI-MS m/z обчислено: 458,07, визначено: 459,5 ($M+1$)⁺; час утримання: 1,80 хвилини (час проведення аналізу складав 3 хвилини).

ПРИКЛАД 6

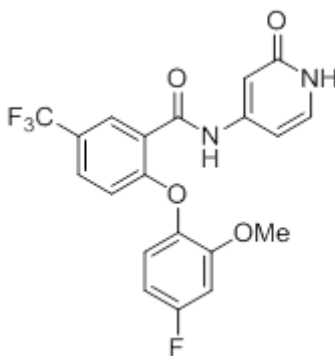
Одержання 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-4-(трифторметил)бензаміду (9a)



[00356] Суміш 2-фтор-N-(2-оксо-1H-піридин-4-іл)-4-(трифторметил)-бензаміду (13,6 г, 45,30 ммоль), 4-фтор-2-метилфенолу (17,1 г, 135,9 ммоль), Cs_2CO_3 (44,28 г, 135,9 ммоль) і ДМФ (340,0 мл) нагрівали при 100 °С протягом 1,5 години. Суміш охолоджували до кімнатної температури і виливають у воду (500 мл). Суміш інтенсивно перемішували протягом 30 хв., потім фільтрували. Тверду речовину промивали водою (250 мл) і суспендували в метил-трет-бутиловому ефірі (200 мл). Суміш фільтрували і тверду речовину суспендували в гексані (2×400 мл) і фільтрат сушили у вакуумі з одержанням 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(2-оксо-1H-піридин-4-іл)-4-(трифторметил)бензаміду (9a) (13,1 г, 70 %) у вигляді твердої речовини. ESI-MS m/z обчислено: 406,09, визначено: 407,5 ($M+1$)⁺; час утримання: 1,73 хвилини (час проведення аналізу складав 3 хвилини). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 11,28 (с, 1H), 10,63 (с, 1H), 7,84 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,26-7,20 (м, 1H), 7,14-7,06 (м, 2H), 7,00-6,95 (м, 1H), 6,75 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,38 (дд, $J=7,2, 2,1$ Гц, 1H), 2,16 (с, 3H) м.ч.

ПРИКЛАД 7

Одержання 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-5-(трифторметил)бензаміду (4a)



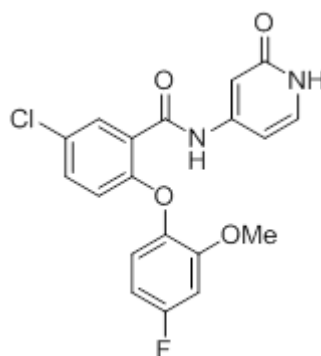
[00357] Cs_2CO_3 (651,6 мг, 2,0 ммоль) додавали до розчину 2-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-5-(трифторметил)бензаміду (60,0 мг, 0,2 ммоль) і 4-фтор-3-метоксифенолу (228 мкл, 2,0 ммоль) у ДМФ (1 мл) і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували й очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою з використанням градієнта ацетонітрилу у воді (10-99 %) і HCl як модифікатора з одержанням 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-5-(трифторметил)бензаміду (4a) (67,9 мг, 80 %). ESI-MS m/z обчислено: 422,09, визначено: 423,2 ($M+1$)⁺; час утримання: 1,56 хвилини (час проведення аналізу складав 3 хвилини).

[00358] Відповідно до методу, описаного вище для вихідної сполуки 4a, одержували наступні сполуки, виходячи з 2-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-5-(трифторметил)бензаміду і наступних спиртів.

Сполука №	Продукт	Спирт
18a	2-(4-фторфеноксі)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-5-(трифторметил)бензамід	4-фторфенол
15a	N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-2-(о-толілокси)-5-(трифторметил)бензамід	2-метилфенол
11a	2-(2-хлор-4-фторфеноксі)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-5-(трифторметил)бензамід	2-хлор-4-фторфенол
10a	2-(4-фтор-2-метилфеноксі)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-5-(трифторметил)бензамід	4-фтор-2-метилфенол
8a	N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-2-(4-(трифторметокси)феноксі)-5-(трифторметил)бензамід	4-(трифторметокси)фенол
17a	N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-2-(2-(трифторметокси)феноксі)-5-(трифторметил)бензамід	2-(трифторметокси)фенол

ПРИКЛАД 8

Одержання 5-хлор-2-(4-фтор-2-метоксифеноксі)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)бензаміду (7a)



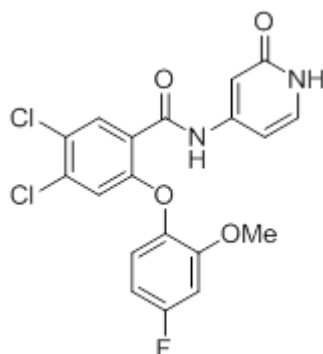
[00359] Cs_2CO_3 (879,9 мг, 2,7 ммоль) додавали до розчину 2-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-5-хлорбензаміду (72,0 мг, 0,27 ммоль) і 4-фтор-3-метоксифенолу (307,7 мкл, 2,7 ммоль) у ДМФ (1 мл) і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували й очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою з використанням градієнта ацетонітрилу у воді (10-99 %) і HCl як модифікатора з одержанням 5-хлор-2-(4-фтор-2-метоксифеноксі)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)бензаміду (7a) (31,8 мг, 30 %). ESI-MS m/z обчислено: 388,06, визначено: 389,10 ($M+1$)⁺; час утримання: 1,52 хвилини (час проведення аналізу складав 3 хвилини).

[00360] Згідно зі способом, описаним вище для вихідної сполуки 7a, одержували наступні сполуки, виходячи з 5-хлор-2-(4-фтор-2-метоксифеноксі)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)бензаміду і наступних спиртів.

Сполука №	Продукт	Спирт
12a	5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфеноксі)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)бензамід	4-фтор-2-метилфенол
14a	5-хлор-2-(2-хлор-4-фторфеноксі)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)бензамід	2-хлор-4-фторфенол

ПРИКЛАД 9

Одержання 4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифеноксі)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)бензаміду (1a)



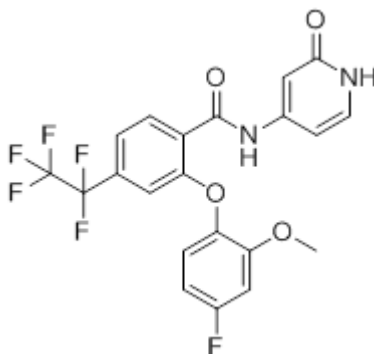
[00361] Cs_2CO_3 (97,7 мг, 0,3 ммоль) додавали до розчину 4,5-дихлор-2-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)бензаміду (30,1 мг, 0,1 ммоль) і 4-фтор-3-метоксифенолу (42,6 мг, 0,3 ммоль) у NMP (0,5 мл) і реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували й очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою з використанням градієнта ацетонітрилу у воді (1-99 %) і HCl як модифікатора з одержанням 4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифеноксі)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)бензаміду (1а) (13,2 мг, 30 %). ESI-MS m/z обчислено: 422,02, визначено: 423,3 ($M+1$)⁺; час утримання: 1,57 хвилини (час проведення аналізу складав 3 хвилини).

[00362] Згідно зі способом, описаним вище для вихідної сполуки 1а, одержували наступні сполуки, виходячи з 4,5-дихлор-2-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)бензаміду і наступних спиртів.

Сполука №	Продукт	Спирт
3а	4,5-дихлор-2-(4-фторфеноксі)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)бензамід	4-фторфенол

ПРИКЛАД 10

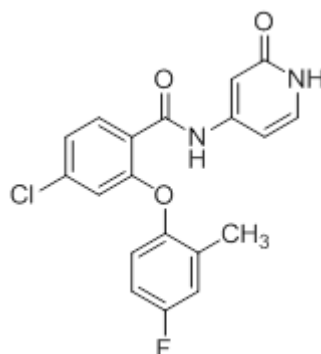
Одержання 2-(4-фтор-2-метоксифеноксі)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-4-(перфторетил)бензаміду (2а)



[00363] Cs_2CO_3 (69,8 мг, 0,21 ммоль) додавали до розчину 2-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-4-(перфторетил)бензаміду (25 мг, 0,07 ммоль) і 4-фтор-2-метоксифенолу (24,4 мкл, 0,2 ммоль) у NMP (0,3 мл) і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 45 хвилин. Реакційну суміш виливали в суміш вода:етилацетат (9:1). Суміш струшували, і тверду речовину відфільтровували, промивали ефіром, потім розтирали з етилацетатом і сушили з одержанням бажаного продукту. Маточні розчини фільтрували і промивали етилацетатом з одержанням другої партії речовини. Обидві тверді речовини об'єднували і сушили у вакуумі з одержанням 2-(4-фтор-2-метоксифеноксі)-N-(2-оксо-1Н-піридин-4-іл)-4-(1,1,2,2,2-пентафторетил)бензаміду (2а) (15,4 мг, 45 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ESI-MS m/z обчислено: 472,08, визначено: 473,3 ($M+1$)⁺; час утримання: 1,62 хвилини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,32 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 7,83 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,39-7,27 (м, 2H), 7,17 (дд, J=10,7, 2,8 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=11,3, 5,7 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,43 (д, J=7,1 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H) м.ч.

ПРИКЛАД 11

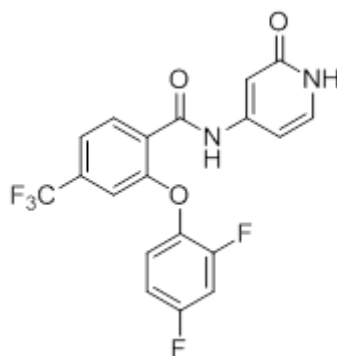
Одержання 4-хлор-2-(4-фтор-2-метилфеноксі)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)бензаміду (13а)



[00364] До розчину 4-хлор-2-фтор-N-(2-оксо-1H-піридин-4-іл)бензаміду (500 мг, 1,87 ммоль) у NMP (5 мл) додавали 4-фтор-2-метилфенол (709,5 мг, 5,62 ммоль) і Cs₂CO₃ (1,83 г, 5,62 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали у воду й екстрагували етилацетатом (3×). Органічні речовини об'єднували, промивали 3N NaOH (3×), водою, насиченим сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄) і упарювали досуха. Очищення за допомогою хроматографії на колонці із силікагелем давало 4-хлор-2-(4-фтор-2-метилфеноксі)-N-(2-оксо-1H-піридин-4-іл)бензамід (13a) (300 мг, 43 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. ESI-MS m/z обчислено: 372,07, визначено: 373,1 (M+1)⁺; час утримання: 1,5 хвилини (час проведення аналізу складав 3 хвилини). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,25 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=7,9, 1,6 Гц, 2H), 7,21 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,09 (д, J=5,5 Гц, 2H), 6,75 (дд, J=5,1, 1,8 Гц, 2H), 6,38 (дд, J=7,2, 2,0 Гц, 1H), 2,16 (с, 3H) м.ч.

ПРИКЛАД 12

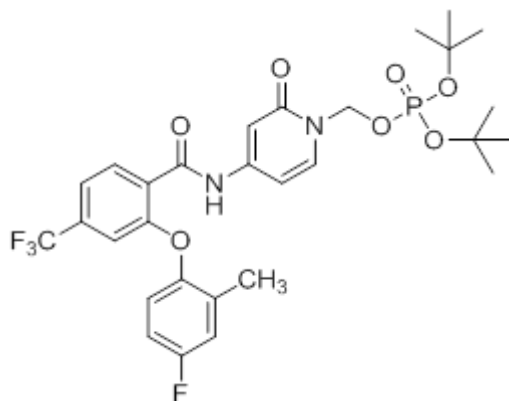
Одержання 2-(2,4-дифторфеноксі)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-4-(трифторметил)бензаміду (16a)



[00365] До розчину 2-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-4-(трифторметил)бензаміду (30 мг, 0,1 ммоль) у ДМФ (1 мл) додавали 2,4-дифторфенол (130 мг, 1,0 ммоль) і Cs₂CO₃ (325,8 мг, 1,0 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до 25 °С, фільтрували й очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою з використанням градієнта ацетонітрилу у воді (10-99 %) і HCl як модифікатора з одержанням 2-(2,4-дифторфеноксі)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-4-(трифторметил)бензаміду (16a). ESI-MS m/z обчислено: 410,07, визначено: 411,2 (M+1)⁺; час утримання: 1,55 хвилини (час проведення аналізу складав 3 хвилини).

ПРИКЛАД 13

Одержання N-[1-(хлорметил)-2-оксо-4-піридил]-2-(4-фтор-2-метилфеноксі)-4-(трифторметил)бензаміду (20)

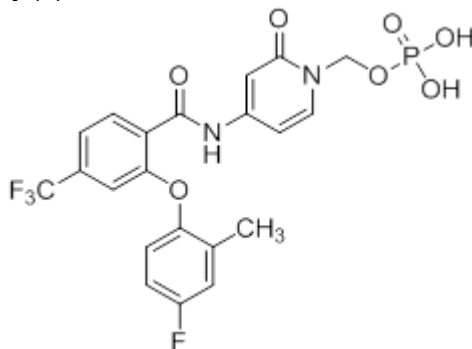


[00366] Розчин 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-4-(трифторметил)бензаміду (9a) (406,3 мг, 1,0 ммоль) і хлорметилхлорформіату (106,7 мкл, 1,2 ммоль) у дихлорметані (3,5 мл) і N, N-диметилформаміді (0,3 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували й упарювали досуха з одержанням N-[1-(хлорметил)-2-оксо-4-піридил]-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензаміду, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ESI-MS m/z обчислено: 454,07, визначено: 455 (M+1)⁺; час утримання: 0,73 хвилини (час проведення аналізу 1 хвилину).

[00367] Неочищений N-[1-(хлорметил)-2-оксо-4-піридил]-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамід з попередньої стадії розчиняли в N, N-диметилформаміді (5 мл). Додавали ди-трет-бутоксифосфорилоксикалій (496,6 мг, 2,0 ммоль) і йодид тетрабутиламонію (36,94 мг, 0,10 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 70 °C протягом 4 годин. Реакційну суміш потім розбавляли етилацетатом і промивали водою, потім насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували й упарювали досуха. Речовину очищали колонковою хроматографією (40 г силікагелю, 50-100 % EtOAc у гексані), фракції, що містять продукт, об'єднували й упарювали з одержанням ди-трет-бутил[4-[[2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилфосфату (20) (280 мг, 45 %) у вигляді масла жовтого кольору, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ESI-MS m/z обчислено: 628,20, визначено: 629 (M+1)⁺; час утримання: 0,76 хвилини (час проведення аналізу 1 хвилину).

ПРИКЛАД 14

Одержання [4-[[2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилдигідрофосфату (9)



[00368] Розчин ди-трет-бутил[4-[[2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилфосфату (20) (50 мг, 0,080 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл), H₂O (1 мл) і оцтовій кислоті (1 мл) перемішували при 70 °C протягом 3 годин, потім упарювали досуха. Потім речовину спільно упарювали з ацетонітрилом (3×), розтирали з ацетонітрилом, фільтрували, промивали ацетонітрилом і висушували з одержанням [4-[[2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилдигідрофосфату (9) (20 мг, 49 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,49 (с, 2H), 10,77 (с, 1H), 7,86 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,27-7,19 (м, 1H), 7,11 (дд, J=10,9, 7,6 Гц, 2H), 6,98 (с, 1H), 6,90 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,43 (дд, J=7,5, 2,1 Гц, 1H), 5,53 (д, J=9,7 Гц, 2H), 2,16 (с, 3H) м.ч. ³¹P-ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆-85 % водн. H₃PO₄ як внутрішній стандарт - 0 м.ч.) δ -1,76 (т, J=9,6 Гц, 1H).

[00369] Речовину додатково очищали згідно з наступною процедурою. До перемішуваної суспензії [4-[[2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилдигідрофосфату (9) (30,00 мг, 0,05810 ммоль) у ізопропанолі (600,0 мкл) додавали метанол (300,0 мкл), у результаті чого речовина переходила в розчин. Додавали NaOH (14,52 мкл 4М, 0,058 ммоль), що викликало утворення осаду білого кольору, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш охолоджували до 0 °С, фільтрували, промивали охолодженим ізопропанолом і сушили у вакуумі з одержанням [4-[[2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилдигідрофосфату (9) у вигляді твердої речовини білого кольору. ESI-MS m/z обчислено: 516,07, визначено: 517,0 (M+1)⁺; час утримання: 0,57 хвилини (час проведення аналізу методом СВЕРХ складає 1 хв.).

ПРИКЛАД 15

Альтернативне одержання [4-[[2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилдигідрофосфату (9)

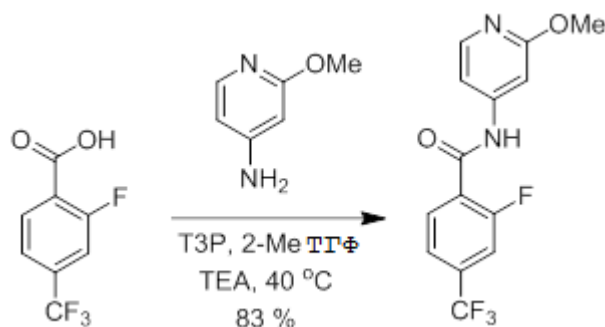
[00370] Зразок 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-4-(трифторметил)бензамідмоногідрату (9а) (6,0 г, 14,7 ммоль) дегідрували у вакуумі при 65 °С. Розчин безводного 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-4-(трифторметил)бензаміду (9а) (5,0 г, 12,31 ммоль) і N, N-диметилформаміду (10,0 мл) у дихлорметані (50,0 мл) перемішували при кімнатній температурі, додавали хлорметилхлорформіат (1,64 мл, 18,46 ммоль) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином, сушили за допомогою безводного сульфату натрію, фільтрували й упарювали досуха. Одержане масло очищали за допомогою колонкової хроматографії (40 г силікагелю, 20-100 % EtOAc у гексані), фракції, що містять продукт, об'єднували й упарювали з одержанням N-[1-(хлорметил)-2-оксо-4-піридил]-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензаміду (3,26 г, 7,168 ммоль), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,83 (с, 1H), 7,86 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,76 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,66-7,58 (м, 1H), 7,28-7,19 (м, 1H), 7,10 (дд, J=7,7, 2,0 Гц, 2H), 6,98 (с, 1H), 6,92 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=7,6, 2,3 Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 2,16 (с, 3H) м.ч.

[00371] Суміш N-[1-(хлорметил)-2-оксо-4-піридил]-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензаміду (500 мг, 1,1 ммоль), ди-трет-бутоксифосфорилоксикалію (409,2 мг, 1,65 ммоль), йодиду тетрабутиламонію (20,3 мг, 0,05 ммоль) і діізопропілетиламіну (191,4 мкл, 1,1 ммоль) в ацетонітрилі (10,0 мл) перемішували при 70 °С протягом однієї години. Потім реакційну суміш розбавляли етилацетатом, і промивали водою і насиченим сольовим розчином і органічний шар упарювали досуха. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (4 г силікагелю, 25-100 % EtOAc у гексані), фракції, що містять продукт, об'єднували й упарювали з одержанням ди-трет-бутил[4-[[2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилфосфату (20) (390 мг, 56 %) у вигляді твердої речовини світло-бурштинового кольору. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,83 (с, 1H), 7,86 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,76 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,66-7,58 (м, 1H), 7,28-7,19 (м, 1H), 7,10 (дд, J=7,7, 2,0 Гц, 2H), 6,98 (с, 1H), 6,92 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=7,6, 2,3 Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 2,16 (с, 3H) м.ч.

[00372] Розчин ди-трет-бутил[4-[[2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилфосфату (20) (350 мг, 0,557 ммоль) в ацетонітрилі (7 мл), оцтовій кислоті (7 мл) і Н₂О (7 мл) перемішували при 70 °С і здійснювали реакцію видалення захисних груп з наступним проведенням ВЕРХ. Видалення захисних груп завершувалося через 1,5 години. Реакційну суміш частково концентрували з видаленням більшої частини толуолу, потім додавали ацетонітрил (100 мл) і суміш упарювали з азеотропним видаленням води й оцтової кислоти. До одержаної суспензії додавали гептан (10 мл) і суспензію відганяли до 2-3 об'ємів (1 мл). Додавали гептан (2 мл) і одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі і фільтрували. Зібрану тверду речовину сушили у вакуумі з одержанням [4-[[2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилдигідрофосфату (9) (254 мг, 88,4 %) у вигляді кристалічної твердої речовини кремового кольору. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,52 (с, 2H), 10,77 (с, 1H), 7,86 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,26-7,19 (м, 1H), 7,09 (дд, J=10,9, 7,6 Гц, 2H), 6,98 (с, 1H), 6,90 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,43 (дд, J=7,5, 2,1 Гц, 1H), 5,53 (д, J=9,7 Гц, 2H), 2,16 (с, 3H) м.ч. ³¹P-ЯМР (162 МГц, ДМСО-d₆) δ -2,35 (т, J=9,6 Гц, 1H) м.ч.

ПРИКЛАД 15А

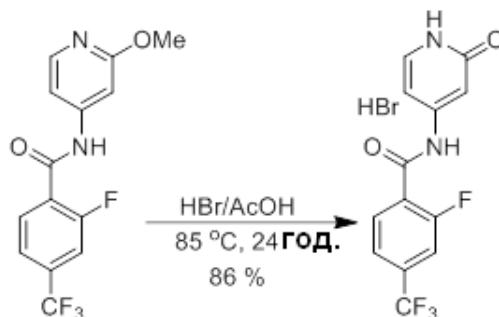
Одержання 2-фтор-N-(2-метоксипіридин-4-іл)-4-(трифторметил)бензаміду



[00373] 50-Літровий скляний реактор з оболонкою обладнали вхідним клапаном для N_2 , механічною мішалкою і конденсатором. У реактор з мішалкою, із установленою швидкістю обертання, що дорівнює 150 обертів на хвилину, і температурою оболонки, установленою на рівні 40 °С, додавали 2-Ме-ТГФ (6,000 л, 3,0 об.), 2-фтор-4-(трифторметил)бензойну кислоту (2000 г, 9,610 моль), 2-метоксипіридин-4-амін (1,278 кг, 10,09 моль) і ТЕА (2,917 кг, 4,018 л, 28,83 моль) з одержанням злегка каламутного розчину світло-бурштинового кольору. Реактор перемикали в положення контролю реакції і нагрівали до 35 °С. До одержаного розчину додавали ТЗР у 2-Ме-ТГФ (9,176 кг, 9,176 л 50 % мас./мас., 14,42 моль) протягом 30-45 хв. з одержанням розчину ясно-жовтого кольору. Через 2 години за допомогою ВЕРХ-аналізу реакцію оцінювали як завершену (<2 % залишкового 1). Реакцію гасили водою (1000 л, 0,5 об.), яку додавали за допомогою краплинної лійки протягом 10 хвилин для контролювання екзотермічної реакції гасіння. Потім суміш розбавляли 2-Ме-ТГФ (8000 л, 4,0 об.) і водою (8000 л, 4,0 об.), і перемішували протягом 30 хвилин при 30-40 °С. Після завершення перемішування, шари залишали розділятися і водний шар видаляли. Органічний шар промивали 10 % водним розчином NaOH (6,000 л, 3,0 об.), перемішували з утворенням емульсії. Додавали насичений сольовий розчин (500,0 мл, 0,25 об.), і суміш перемішували протягом близько 5 хвилин. Шари розділяли, і водний шар видаляли. Органічний шар знову промивали насиченим сольовим розчином (10,00 л, 5,0 об.) і водний шар зливали. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і фільтрували через діатоміт (целіт). Залишок на фільтрі промивали 2-Ме-ТГФ (4,000 л, 2,0 об.) і витягали сухим. Фільтрат переносили в роторний вакуумний випарник, і часткову відгонку розчинника починали при температурі бані 40 °С і тиску 150 мбар, що приводило до утворення твердих речовин у суміші. Додавали частинами циклогексан (10,00 л, 5,0 об.) при частковій відгонці. Відгонку зупиняли, реакційну суміш (~8 л) переводили в суспензію на роторному випарнику, і температуру бані знижували до кімнатної температури. Суміш фільтрували, і залишок на фільтрі промивали циклогексаном (2,000 л, 1,0 об.) і витягали сухим в атмосфері азоту з одержанням твердої речовини ясно-жовтого кольору. Твердий продукт витягали з лійки і сушили у вакуумі (40 °С, <30 мбар, випарювали при обертанні) з одержанням 2-фтор-N-(2-метоксипіридин-4-іл)-4-(трифторметил)бензаміду (2,501 г, 7,959 моль, 83 %) у вигляді дрібнозернистої твердої речовини кремового кольору.

ПРИКЛАД 15В

Одержання 2-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-4-(трифторметил)-бензамідгідроброміду

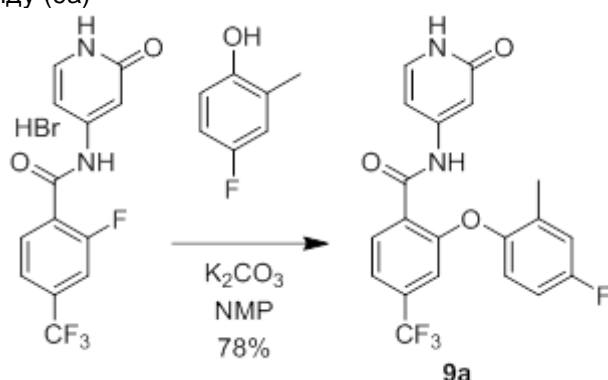


[00374] У 50-літровий скляний реактор з оболонкою, обладнаний вхідним клапаном для N_2 і механічною мішалкою, додавали AcOH (17,50 л, 7,0 об.) і 2-фтор-N-(2-метоксипіридин-4-іл)-4-(трифторметил)бензамід (2500 г, 7,956 моль), і одержану суміш перемішували. Додавали розчин HBr у HOAc (5,853 кг, 3,928 л 33 % мас./мас., 23,87 моль), що забезпечувало помірний екзотермічний ефект і давало розчин ясно-жовтого кольору. У результаті додавання додаткової кількості HBr, розчин набував більш темного бурштинового кольору. Температуру реакційної суміші підвищували до температури помірної конденсації (внутрішня температура 70 °С)

протягом ~30 хв., що приводило до виділення значної кількості газу (MeBr, HBr). Потім внутрішню температуру реакційної суміші підвищували до 85 °С протягом 1,5 години і продовжували перемішування протягом ночі при температурі 85 °С. До завершення реакції, яке досягалося через 16 годин, процес цієї реакції контролювали за допомогою ВЕРХ-аналізу (<1 % залишкового 2-фтор-N-(2-метоксипіридин-4-іл)-4-(трифторметил)бензаміду відносно продукту 2-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-4-(трифторметил)бензамідгідроброміду). Внутрішню температуру реакційної суміші знижували з 85 до 50 °С протягом 30 хв., і потім додавали толуол (7,500 л, 3,0 об.). Перемішування продовжували протягом 10-15 хв. Потім внутрішню температуру реакційної суміші знижували до 20 °С, і суміш перемішували при цій температурі протягом 1-2 годин. Потім реакційну суміш фільтрували, і вологий осад на фільтрі промивали толуолом (7,500 л, 3,0 об.) і витягали сухим. Тверду речовину витягали з фільтра і сушили у вакуумі (40 °С, 10-25 мбар, роторний вакуумний випарник) з одержанням 2-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-4-(трифторметил)бензамідгідроброміду (2609 г, 6,846 моль, 86 %) у вигляді кристалічної твердої речовини білого кольору.

ПРИКЛАД 15C

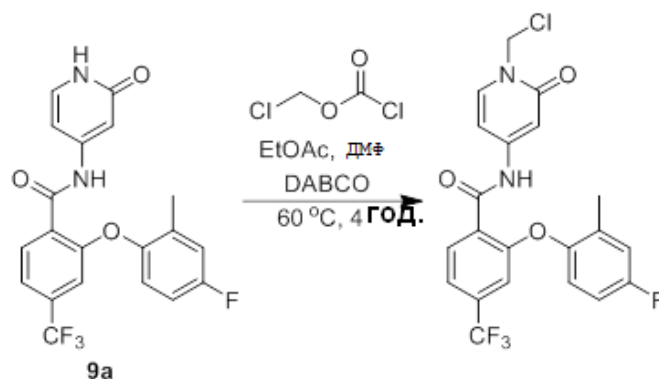
Одержання 2-(4-фтор-2-метилфеноксі)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-4-(трифторметил)бензаміду (9a)



[00375] У 50-літровий скляний реактор з оболонкою, обладнаний впускним клапаном для N₂ і механічною мішалкою, додавали 1-метил-2-піролідінон (NMP) (3,75 л). Розчин перемішували, додавали 2-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-4-(трифторметил)бензамідгідробромідну сіль (1500,2 г, 3,94 моль, 1,0 екв.) і розбавляли NMP (1 л), і температуру оболонки доводили до 35 °С. Потім додавали порціями карбонат калію (1631,9 г, 11,8 моль, 3,0 екв., 325 меш) протягом 10 хвилин, у процесі чого температуру реакції підвищували до 40 °С. Одержану суспензію обробляли розчином 4-фтор-2-метилфенолу (5, 546,1 г, 4,33 моль, 1,1 екв., AK Scientific) у NMP (2,25 л) при перемішуванні, і потім краплинну лійку промивали NMP (0,75 л) з одержанням суспензії оранжевого кольору. Температуру оболонки підвищували до 61 °С протягом 30 хвилин, і суспензію перемішували протягом ночі в атмосфері азоту, при цьому визначали завершення реакції за допомогою ВЕРХ-аналізу. До реакційної суміші додавали 2-метилтетрагідрофуран (15 л) і воду (15 л), і суміш перемішували доти, поки тверді речовини не розчинилися. Перемішування завершували, водний шар оранжевого кольору зливали, а органічний шар промивали водою (7,5 л) при перемішуванні і температурі оболонки ~52 °С. Процедуру промивання водою повторювали 4 рази (промивали 3×7,5 л води, потім 1×4,5 л води). Одержану органічну суспензію перемішували при температурі оболонки 50,8 °С, і додавали ізопропілацетат (6 л, Sigma Aldrich). Температуру оболонки піднімали до 20 °С протягом 30 хвилин, і суспензію перемішували протягом ночі, потім осаджені тверді речовини збирали фільтрацією. Зібрану тверду речовину повертали в реактор, суспендували в ізопропілацетаті при перемішуванні протягом приблизно 2 годин, потім фільтрували, промивали ізопропілацетатом (1,5 л) і сушили у вакуумі при 65 °С з одержанням 1253,1 г (78 %) 2-(4-фтор-2-метилфеноксі)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-4-(трифторметил)бензаміду (9a) у вигляді твердої речовини кремового кольору.

ПРИКЛАД 15D

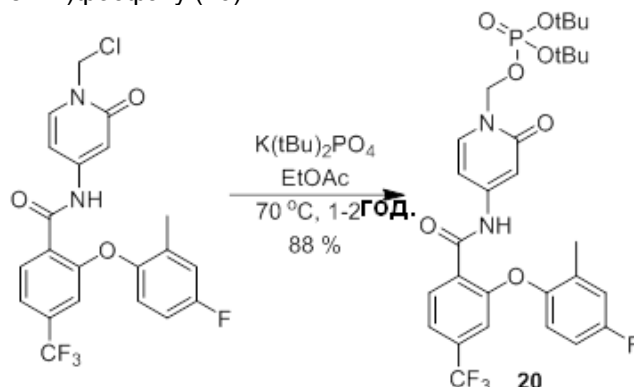
Одержання N-(1-(хлорметил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-2-(4-фтор-2-метилфеноксі)-4-(трифторметил)бензаміду



[00376] У 50-літровий скляний реактор з оболонкою, обладнаний вхідним клапаном для N_2 і механічною мішалкою, з температурою оболонки, установленю на рівні 20 °С, додавали 2-(4-фтор-2-метилфеноксі)-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-4-(трифторметил)бензамід (9a, 2482,0 г, 6,11 моль, 1,0 екв.) в атмосфері азоту. При перемішуванні зі швидкістю 100 обертів на хвилину додавали етилацетат (25 л), потім 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октан (DABCO) (342,6 г, 3,05 моль, 0,5 екв.) і ДМФ (1,25 л, Sigma-Aldrich). Потім протягом 30 хвилин додавали хлорметилхлорформіат (815 мл, 9,16 моль, 1,5 екв.). Після завершення додавання хлорметилхлорформіату, температуру оболонки піднімали до 60 °С протягом 30 хвилин. Одержану суспензію жовтого кольору перемішували протягом 3 годин при температурі близько 60 °С, при цьому визначали завершення реакції за допомогою ВЕРХ-аналізу. Температуру оболонки піднімали до 15 °С протягом 20 хвилин перед гасінням реакції повільним додаванням води (500 мл) протягом 10 хвилин. Додавали додаткову кількість води, і суміш перемішували при 115 обертах на хвилину протягом 15 хвилин. Перемішування припиняли, водний шар видаляли, і органічний шар промивали водою (5 л), а потім насиченим розчином $NaHCO_3$ (137 г) у воді (620 мл). В органічний шар висівали 5 г N-(1-(хлорметил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-2-(4-фтор-2-метилфеноксі)-4-(трифторметил)бензаміду (7), і одержану в результаті суспензію частково концентрували (видаляли 18,5 л органічних речовин) на роторному вакуумному випарнику (40 °С, вакуум). Одержану суспензію зберігали при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ночі, у процесі чого з розчину кристалізувалася додаткова кількість речовини. Розчинник, що залишився, розбавляли гептаном, додаючи, при необхідності, додаткову кількість гептану для підтримання об'єму, що складає 10 л. Густу суспензію перемішували на роторному вакуумному випарнику при кімнатній температурі протягом 45 хвилин, і потім тверду речовину збирали фільтрацією. Тверду речовину кремового кольору промивали гептаном (2,5 л), потім сушили у вакуумі (40 °С, повний вакуум) з одержанням 2409 г (87 %) N-(1-(хлорметил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-2-(4-фтор-2-метилфеноксі)-4-(трифторметил)бензаміду у вигляді кристалічної твердої речовини кремового кольору.

ПРИКЛАД 15Е

Одержання ди-трет-бутил-((4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксипіридин-1(2H)-іл)метил)фосфату (20)

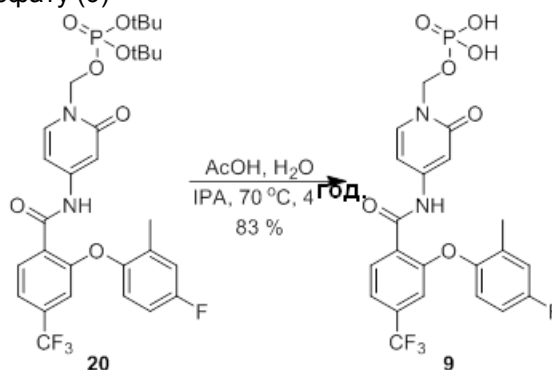


[00377] У 50-літровий скляний реактор з оболонкою, обладнаний вхідним клапаном для N_2 і механічною мішалкою, з температурою оболонки, установленою на рівні 41 °С, додавали N-(1-(хлорметил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамід (1199,5 г, 2,64 моль, 1,0 екв.) в атмосфері азоту. Додавали етилацетат (12 л) при перемішуванні з одержанням суспензії. До суміші додавали ди-трет-бутилфосфат калію (792,7 г, чистота 95 %, 3,03 моль, 1,15 екв.), потім TBAI (9,7 г, 0,026 моль, 0,01 екв.) і

температуру оболонки піднімали до 71 °С протягом 20 хвилин. Одержану желеподібну суспензію перемішували протягом 4,5 години, у результаті чого ВЕРХ-аналіз показав завершення реакції. Температуру оболонки піднімали до 30 °С протягом 15 хвилин, і потім додавали воду (6 л) при перемішуванні. Водний шар зливали, і потім органічний шар промивали двічі водою (1×3,6 л, потім 1×2,4 л). Органічний шар концентрували до 3,0-3,5 об'ємів при 40 °С, використовуючи роторний вакуумний випарник. Як антирозчинник додавали гептан (1,8 л), і потім вимикали нагрівач ванни роторного вакуумного випарника, і суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і перемішували при 40 обертах на хвилину протягом ночі. Тверду речовину збирали фільтрацією, промивали гептаном (1,2 л), і потім сушили у вакуумі при 45 °С з одержанням 1417,7 г (88 %) ди-трет-бутил-((4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метил)фосфату (20) як кристалічної твердої речовини ясно-жовтого кольору.

ПРИКЛАД 15F

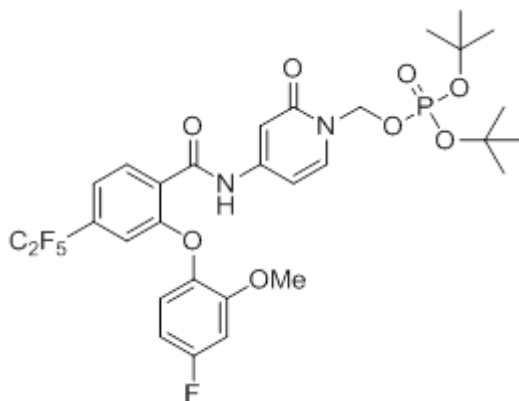
Одержання (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату (9)



[00378] У 72-літровий скляний реактор з оболонкою, обладнаний вхідним клапаном для N₂ і механічною мішалкою, з температурою оболонки, установленою на рівні 40 °С, додавали ди-трет-бутил-((4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метил)фосфат (20, 2820,9 г, 4,49 моль, 1,0 екв.) і ізопропіловий спирт (25,4 л, 9,0 об'ємів). Суміш перемішували при 200 обертах на хвилину і додавали оцтову кислоту (14,1 л, 5,0 об'ємів), з одержанням прозорого розчину. Прозорий розчин фільтрували за допомогою бар'єрного фільтра і переносили в систему 50-літрового скляного реактора з оболонкою при перемішуванні зі швидкістю 100 обертів на хвилину. Додавали воду (5,6 л), і температуру оболонки піднімали до 71 °С протягом 20 хвилин. Після перемішування і нагрівання протягом 4,5 години, ВЕРХ-аналіз показав завершення реакції. Температуру оболонки піднімали до 19 °С протягом 3 годин, і продукт починав кристалізуватися з розчину. Тверду речовину збирали фільтрацією, промивали ацетоном (5 л). Тверду речовину додавали назад у реакційну посудину, додавали ацетон (8,5 л), температуру оболонки реактора піднімали до 45 °С протягом 10 хвилин, і суспензію перемішували. Через 40 хвилин температуру оболонки реактора піднімали до 20 °С протягом 30 хвилин, і кристалічну тверду речовину збирали фільтруванням, промивали ацетоном (5 л) і сушили у вакуумі при 50 °С з одержанням 1917,7 г (83 %) (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату (9) у вигляді кристалічної твердої речовини білого кольору.

ПРИКЛАД 15G

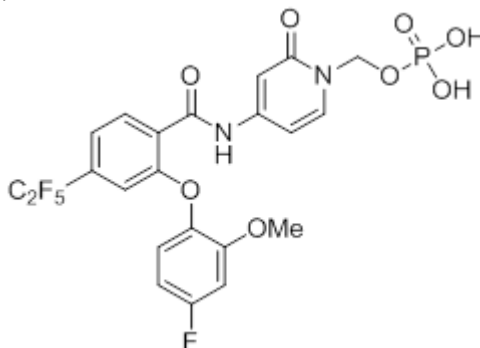
Одержання N-[1-(хлорметил)-2-оксо-4-піридил]-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензаміду (21)



[00379] Розчин 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1H-піридин-4-іл)-4-(1,1,2,2,2-пентафторетил)бензаміду (2a) (99,9 мг, 0,2115 ммоль) і хлорметилхлорформіату (32,73 мг, 22,04 мкл, 0,2538 ммоль) у DCM (900 мкл) і ДМФ (100 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин (виділення газу). Реакційну суміш розбавляли EtOAc, органічну фазу промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і упарювали досуха. Залишок розчиняли в ДМФ (999 мкл), додавали ди-трет-бутоксифосфорилоксикалій (105,0 мг, 0,4230 ммоль) і йодид тетрабутиламонію (7,81 мг, 0,021 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 70 °C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли водою й екстрагували EtOAc (3×). Органічні речовини об'єднували, промивали водою, потім насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і упарювали досуха. Очищення за допомогою колонкової хроматографії (4 г силікагелю; 0-100 % EtOAc у гексані) давало ди-трет-бутил[4-[[2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-4-(1,1,2,2,2-пентафторетил)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилфосфат (21) (35 мг, 0,05039 ммоль, 23,8 %) у вигляді прозорого масла. ESI-MS m/z обчислено: 694,18787, визначено: 695,4 (M+1)⁺; час утримання: 0,78.

ПРИКЛАД 15Н

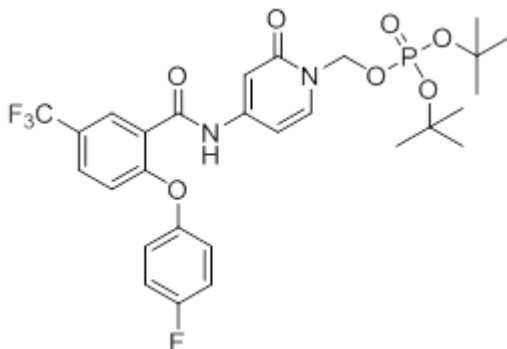
Одержання N-[1-(хлорметил)-2-оксо-4-піридил]-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензаміду (2)



[00380] Розчин ди-трет-бутил[4-[[2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-4-(1,1,2,2,2-пентафторетил)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилфосфату (21) (35 мг, 0,05039 ммоль) у CH_3CN (700,0 мкл), воді (700,0 мкл) і AcOH (700,0 мкл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години, потім упарювали досуха. Потім речовину спільно упарювали з CH_3CN (3×), розтирали з CH_3CN , фільтрували, промивали CH_3CN і висушували з одержанням [4-[[2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-4-(1,1,2,2,2-пентафторетил)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилдигідрофосфату (2) (13 мг, 0,02210 ммоль, 43,9 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,72 (с, 1H), 7,85 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,9, 5,9 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,94 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,91-6,84 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,47 (дд, J=7,6, 2,2 Гц, 1H), 5,54 (д, J=9,7 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H) м.ч. ³¹P-ЯМР (162 МГц, DMSO-d_6 -85 % водн. H_3PO_4 як внутрішній стандарт - 0 м.ч.) δ -1,93 (т, J=9,7 Гц, 1H) м.ч.

ПРИКЛАД 15І

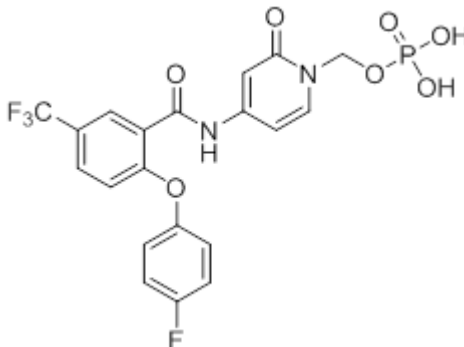
Ди-трет-бутил[4-[[2-(4-фторфенокси)-5-(трифторметил)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилфосфат (22)



[00381] Розчин 2-(4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1H-піридин-4-іл)-5-(трифторметил)бензаміду (18a) (98 мг, 0,2498 ммоль) і хлорметилхлорформіату (38,66 мг, 26,39 мкл, 0,2998 ммоль) у CH_2Cl_2 (1 мл) і ДМФ (100 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин (виділення газу). Реакційну суміш розбавляли EtOAc і органічну фазу промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і упарювали досуха. Залишок розчиняли в ДМФ (1 мл), додавали ди-трет-бутоксифосфорилоксиалілі (124,0 мг, 0,4996 ммоль) і йодид тетрабутиламонію (9,227 мг, 0,02498 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 70 °C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли водою й екстрагували EtOAc (3×). Органічні шари об'єднували, промивали водою, потім насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і упарювали досуха. Очищення за допомогою колонкової хроматографії (4 г силікагелю; 0-100 % EtOAc у гексані) давало ди-трет-бутил[4-[[2-(4-фторфенокси)-5-(трифторметил)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилфосфат (22) (67 мг, 0,1090 ммоль, 43,7 %) у вигляді прозорого масла. ESI-MS m/z обчислено: 614,1805, визначено: 615.5 (M+1)⁺; час утримання: 0.73 хвилини.

ПРИКЛАД 15J

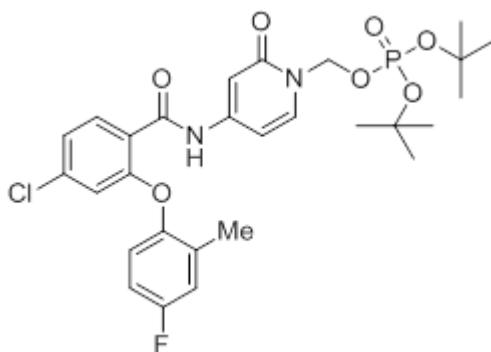
[4-[[2-(4-Фторфенокси)-5-(трифторметил)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилдигідрофосфат (18)



20 [00382] Розчин ди-трет-бутил[4-[[2-(4-фторфенокси)-5-(трифторметил)-бензоїл]аміно]-2-
оксо-1-піридил]метилфосфату (22) (67 мг, 0,1090 ммоль) у CH_3CN (1,340 мл), воді (1,340 мл) і
АсОН (1,340 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години, потім упарювали
досуша. Потім речовину спільно упарювали з CH_3CN (3×), розтирали з CH_3CN , фільтрували,
промивали CH_3CN і висушували з одержанням 4-[[2-(4-фторфенокси)-5-(трифторметил)-
25 бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилдигідрофосфату (18) (32 мг, 0,06052 ммоль, 55,5 %) у
вигляді твердої речовини білого кольору. ESI-MS m/z обчислено: 502,0553, визначено: 503,4
($M+1$)⁺; час утримання: 1,39 хвилини. ¹H-ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,70 (с, 1H), 8,00 (д, J=2,4
Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,61 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,35-7,23 (м, 4H), 7,00 (д, J=8,7 Гц, 1H),
6,91 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,45 (дд, J=7,6, 2,3 Гц, 1H), 5,53 (д, J=9,7 Гц, 2H) м.ч. ³¹P-ЯМР (162 МГц,
30 $\text{DMSO}-d_6$ -85 % водн. H_3PO_4 як внутрішній стандарт - 0 м.ч.) δ -2,11 (т, J=9,6 Гц) м.ч.

ПРИКЛАД 15К

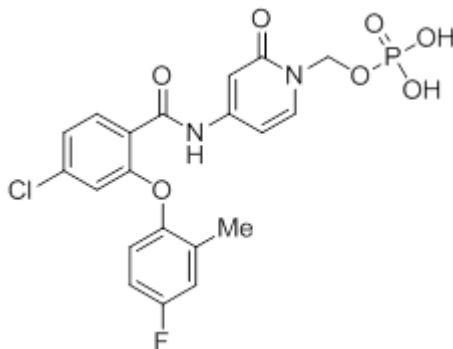
Ди-трет-бутил[4-[[4-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилфосфат (23)



[00383] Розчин 4-хлор-2-(4-фтор-2-метилфеноксі)-N-(2-оксо-1H-піридин-4-іл)бензаміду (13a) (99 мг, 0,2656 ммоль) і хлорметилхлорформіату (82,19 мг, 55,35 мкл, 0,6374 ммоль) у ТГФ (2 мл) додавали ДМФ (0,2 мл) і CH_2Cl_2 (0,5 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і органічну фазу промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і упарювали досуха. Залишок розчиняли в ДМФ (1 мл), додавали ди-трет-бутоксифосфорилоксиалій (263,7 мг, 1,062 ммоль) і тетрабутиламонію йодид (9,810 мг, 0,02656 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 70 °C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли водою й екстрагували EtOAc (3×). Органічні фази об'єднували, промивали водою, потім насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і упарювали досуха. Очищення за допомогою колонкової хроматографії (12 г силікагелю; 0-100 % EtOAc у гексані) давало ди-трет-бутил[4-[[4-хлор-2-(4-фтор-2-метилфеноксі)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилфосфат (23) (35 мг, 0,05882 ммоль, 22,2 %) у вигляді чистої піни. ESI-MS m/z обчислено: 594,1698, визначено: 595,5 (M+1)⁺; час утримання: 0,77 хвилини.

ПРИКЛАД 15L

[4-[[4-Хлор-2-(4-фтор-2-метилфеноксі)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилдигідрофосфат (13)

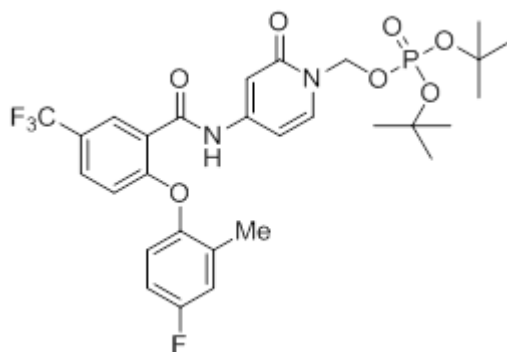


[00384] Розчин ди-трет-бутил[4-[[4-хлор-2-(4-фтор-2-метилфеноксі)-бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилфосфату (23) (35 мг, 0,05882 ммоль) у CH_3CN (700,0 мкл), воді (700,0 мкл) і AcOH (0,7 мл, 12,31 ммоль) нагрівали при 90 °C протягом 20 хв., потім упарювали і спільно упарювали з CH_3CN (3×). Речовину розтирали з CH_3CN , фільтрували, промивали CH_3CN і висушували з одержанням

[4-[[4-хлор-2-(4-фтор-2-метилфеноксі)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилдигідрофосфату (13) (13 мг, 0,02558 ммоль, 43,5 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ESI-MS m/z обчислено: 482,0446, визначено: 483,4 (M+1)⁺; час утримання: 1,41 хвилин. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,59 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,16-7,05 (м, 2H), 6,89 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,44 (дд, J=7,6, 2,3 Гц, 1H), 5,51 (д, J=9,7 Гц, 2H), 2,16 (с, 3H) м.ч. ³¹P-ЯМР (162 МГц, DMSO-d_6 -85 % H_3PO_4 водн. як внутрішній стандарт - 0 м.ч.) δ -2,15 (т, J=9,7 Гц) м.ч.

ПРИКЛАД 15M

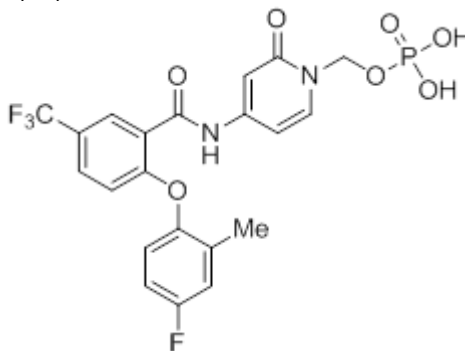
Ди-трет-бутил[4-[[2-(4-фтор-2-метилфеноксі)-5-(трифторметил)бензоїл]-аміно]-2-оксо-1-піридил]метилфосфат (24)



[00385] До розчину 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(2-оксо-1Н-піридин-4-іл)-5-(трифторметил)бензаміду (10a) (102 мг, 0,2510 ммоль) і хлорметилхлорформіату (77,67 мг, 52,30 мкл, 0,6024 ммоль) у CH_2Cl_2 (2 мл) додавали ДМФ (200 мкл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. При цьому додавали додаткову кількість хлорметилхлорформіату (77,67 мг, 52,30 мкл, 0,6024 ммоль), і реакційну суміш нагрівали до температури 70 °С протягом 25 хв. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, органічну фазу промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і упарювали досуха. Залишок розчиняли в ДМФ (3 мл), додавали ди-трет-бутоксифосфорилоксикалій (249,3 мг, 1,004 ммоль) і тетрабутиламонію йодид (9,271 мг, 0,02510 ммоль), і реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли водою й екстрагували EtOAc (3×). Органічні шари об'єднували, промивали водою, потім насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і упарювали досуха. Очищення за допомогою колонкової хроматографії (12 г силікагелю; 0-100 % EtOAc у гексані) давало ди-трет-бутил[4-[[2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифторметил)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилфосфат (24) (23 мг, 0,03659 ммоль, 14,6 %) у вигляді прозорої склоподібної речовини. ESI-MS m/z обчислено: 628,19617, визначено: 629,5 ($M+1$)⁺; час утримання: 0,78 хвилини.

ПРИКЛАД 15N

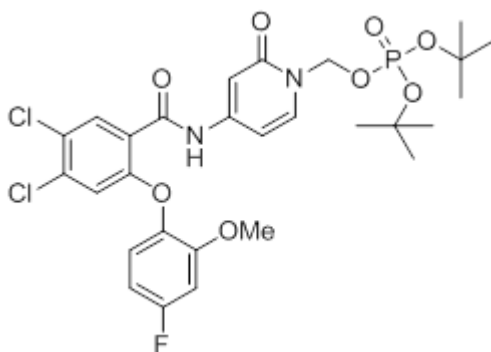
[4-[[2-(4-Фтор-2-метилфенокси)-5-(трифторметил)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилдигідрофосфат (10)



[00386] Розчин ди-трет-бутил[4-[[2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифторметил)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилфосфату (24) (23 мг, 0,03659 ммоль) у CH_3CN (460,0 мкл), воді (460,0 мкл) і AcOH (460,0 мкл) нагрівали при 90 °С протягом 15 хв., потім упарювали і спільно упарювали з CH_3CN (3×). Речовину розтирали з CH_3CN , фільтрували, промивали CH_3CN і висушували з одержанням [4-[[2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифторметил)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилдигідрофосфату (10) (6 мг, 0,01104 ммоль, 30,2 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ESI-MS m/z обчислено: 516,0709, визначено: 517,4 ($M+1$)⁺; час утримання: 1,45 хвилини. ¹H-ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,14 (с, 1H), 8,42 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,22 (дд, $J=8,8, 2,2$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J=9,5, 3,1$ Гц, 1H), 7,65-7,50 (м, 2H), 7,35 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,88 (дд, $J=7,6, 2,4$ Гц, 1H), 5,95 (д, $J=9,8$ Гц, 2H), 2,57 (с, 3H) м.ч. ³¹P-ЯМР (162 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ -85 % водн. H_3PO_4 як внутрішній стандарт - 0 м.ч.) δ -2,17 (т, $J=9,7$ Гц) м.ч.

ПРИКЛАД 15O

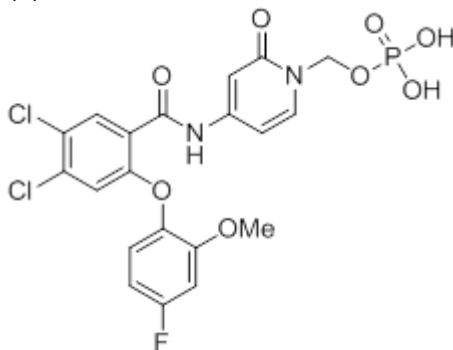
Ди-трет-бутил[4-[[4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилфосфат (25)



[00387] До розчину 4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифеноксі)-N-(2-оксо-1H-піридин-4-іл)бензаміду (1a) (101 мг, 0,2386 ммоль) і хлорметилхлорформіату (36,92 мг, 24,86 мкл, 0,2863 ммоль) у CH_2Cl_2 (2 мл) додавали ДМФ (200 мкл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. При цьому додавали ТГФ (1 мл), потім додаткову кількість хлорметилхлорформіату (36,92 мг, 24,86 мкл, 0,2863 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали додаткову кількість ДМФ (1 мл) і хлорметилхлорформіату (36,92 мг, 24,86 мкл, 0,2863 ммоль), і реакційну суміш нагрівали до температури 70 °C протягом 15 хв. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і органічну фазу промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і упарювали досуха. Залишок розчиняли в ДМФ (1,010 мл), додавали ди-трет-бутоксифосфорилоксиаліній (118,5 мг, 0,4772 ммоль) і тетрабутиламонію йодид (8,813 мг, 0,02386 ммоль), і реакційну суміш перемішували при 70 °C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли водою й екстрагували EtOAc (3×). Органічні шари об'єднували, промивали водою, потім насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і упарювали досуха. Очищення за допомогою колонкової хроматографії (12 г силікагелю; 0-100 % EtOAc у гексані) давало ди-трет-бутил[4-[[4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифеноксі)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилфосфат (25) (40 мг, 0,06197 ммоль, 26,0 %) у вигляді прозорої склоподібної речовини. ESI-MS m/z обчислено: 644,12573, визначено: 647,3 ($M+1$)⁺; час утримання: 0,81 хвилини.

ПРИКЛАД 15P

[4-[[4,5-Дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифеноксі)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилдигідрофосфат (1)



[00388] Розчин ди-трет-бутил[4-[[4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифеноксі)-бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]метилфосфату (40 мг, 0,06197 ммоль) у CH_3CN (800,0 мкл), воді (800,0 мкл) і AcOH (800 мкл, 14,07 ммоль) нагрівали при 90 °C протягом 15 хв., потім упарювали і спільно упарювали з CH_3CN (3×). Речовину розтирали з CH_3CN , фільтрували, промивали CH_3CN і висушували з одержанням [4-[[4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифеноксі)бензоїл]аміно]-2-оксо-1-піридил]-метилдигідрофосфату (1) (19 мг, 0,03385 ммоль, 54,6 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ESI-MS m/z обчислено: 532,00055, визначено: 533,3 ($M+1$)⁺; час утримання: 1,5 хвилини. ¹H-ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,58 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,62 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=8,9, 5,8 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=10,7, 3,0 Гц, 1H), 6,90 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,86-6,81 (м, 1H), 6,44 (дд, J=7,6, 2,4 Гц, 1H), 5,52 (д, J=9,7 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H) м.ч. ³¹P-ЯМР (162 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ -85 % H_3PO_4 водн. як внутрішній стандарт - 0 м.ч.) δ -2,12 (т, J=9,4 Гц) м.ч.

[00389] Сполуки 3-8, 11, 12 і 14-17 можуть бути одержані з використанням аналогічних процедур, описаних вище для одержання сполук 1, 2, 9, 10, 13 і 18.

ПРИКЛАД 15Q

[00390] Висушену розпиленням дисперсію сполуки 9 з 50 % HPMCAS одержували наступним чином. У лабораторну посудину (1000 мл) додавали сполуку 9 (14 г), потім 400 мл ТГФ/H₂O (95:5) і 100 мл MeOH. Речовину перемішували протягом 1 години з одержанням злегка каламутного розчину. В окремому контейнері, 14 г гідроксипропілметилцелюлози, ацетат-сукцинат сорту HF (HPMCAS-HF) розчиняли в 100 мл ТГФ і одержану суміш перемішували протягом 15 хвилин. Обидва розчини об'єднували і безупинно перемішували, при цьому здійснювали сушіння розпиленням з використанням сушильного апарата Buchi Mini Spray Dryer з наступними параметрами:

[00391] Температура впуску (установка) 78 °С,
[00392] Температура виходу (початок) 38 °С,
[00393] Температура виходу (кінець) 3 °С,
[00394] тиск азоту 75 ф/кв. дюйм (517106,77 Па),
[00395] аспіратор 100 %, [00396] насос 20 %, [00397] ротаметр 60 мм, [00398] фільтраційний тиск -50 мбар, [00399] температура конденсатора -5 °С, [00400] тривалість роботи 3 год.

[00401] Одержували приблизно 18,2 г аморфної форми С сполуки 9 у вигляді висушеної розпиленням дисперсії (вихід 65 %). Аморфну форму С сполуки 9 у висушеній розпиленням дисперсії підтверджували XRPD (фіг. 5) і DSC, показуючи температуру склування 96 °С.

[00402] Чисту аморфну форму С сполуки 9 одержували за допомогою висушеної розпиленням дисперсії відповідно до умов, розглянутих вище, за винятком того, що не додавали полімер HPMCAS. Чисту аморфну форму С сполуки 9 у висушеній розпиленням дисперсії підтверджували XRPD (фіг. 6).

[00403] Структуру кристалічної форми В сполуки 9 підтверджували рентгеноструктурним аналізом (фіг. 1). Дані дифракції на монокристалі одержували за допомогою дифрактометра Bruker Apex II, обладнаного джерелом CuK-альфа-випромінювання в герметичній трубці (CuK_α-випромінювання, $\lambda=1,54178$ Å) і детектором CCD Apex II. Для збирання даних вибирали безбарвний плоский кристал з розмірами 0,01×0,05×0,05 мм. Для визначення матриці орієнтації і початкових параметрів комірки одержували три партії 40 кадрів, розділених у зворотному просторі. Одержували кінцеві параметри комірки й уточнювали після завершення збирання даних на основі повного набору даних.

[00404] Набір дифракційних даних у зворотному просторі одержували при розрізненні 0,84 Å із кроком по куту 1,0°, використовуючи 60-секундні експозиції для кожного кадру під малим кутом і 120-секундні для кожного кадру під високим кутом. Спостереження кристала після збирання даних не показало яких-небудь ознак розкладання.

[00405] Дані збирали, коректували й обробляли, використовуючи програмне забезпечення Bruker Apex. Визначали структуру з використанням SHELXS97 (Sheldrick, 1990); програма(и) і структуру уточнювали з використанням програми SHELXL97 (Sheldrick, 1997). Кристал показує моноклінну комірку із просторовою групою P2₁/с. Параметри решітки є наступними a=20,194(9) Å, b=9,205(4) Å, c=11,956(5) Å, $\beta=95,213(8)^\circ$. Об'єм=2213,4(17) Å³. Відбиття з високим кутом були слабкими, приводячи до високого R-фактора 9,8 %. Проте, структура була визначена, і в структурі була одна симетрія незалежної молекули.

[00406]

Таблиця 3

Аналітичні даних для сполук і проміжних сполук

Сполука №	PX/МС Час утримання в хв.	МС (M+1)	¹ H-ЯМР (400 МГц)
1	1,50	533,3	(ДМСО-d ₆) δ 10,58 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,62 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=8,9, 5,8 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=10,7, 3,0 Гц, 1H), 6,90 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,86-6,81 (м, 1H), 6,44 (дд, J=7,6, 2,4 Гц, 1H), 5,52 (д, J=9,7 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H) м.ч.

1a	1,57	423,3	(ДМСО-d ₆) δ 11,27 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 7,90 (ушир.с, 1H), 7,32 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,9, 5,8 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,89-6,82 (м, 2H), 6,77 (с, 1H), 6,39 (дд, J=7,2, 2,1 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H) м.ч.
2	1,54	583,4	(ДМСО-d ₆) δ 10,72 (с, 1H), 7,85 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,9, 5,9 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,94 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,91-6,84 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,47 (дд, J=7,6, 2,2 Гц, 1H), 5,54 (д, J=9,7 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H) м.ч.
2a	1,62	473,3	(ДМСО-d ₆) δ 11,32 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 7,83 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,39-7,27 (м, 2H), 7,17 (дд, J=10,7, 2,8 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=11,3, 5,7 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,43 (д, J=7,1 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H) м.ч.
3a	1,53	393,1	(ДМСО-d ₆) δ 11,32 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,34-7,24 (м, 3H), 7,22-7,15 (м, 3H), 6,74 (с, 1H), 6,38 (д, J=7,2 Гц, 1H) м.ч.
4a	1,56	423,2	
5a	1,8	459,5	
6a	1,59	443,5	(ДМСО-d ₆) δ 7,87 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,59 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,37-7,25 (м, 3H), 7,24-7,16 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,37 (д, J=6,9 Гц, 1H) м.ч.
7a	1,52	389,1	
8a	1,93	459,3	(ДМСО-d ₆) δ 11,29 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 8,02 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,58-7,40 (м, 2H), 7,40-7,21 (м, 3H), 7,11 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,76 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,38 (дд, J=7,2, 2,1 Гц, 1H) м.ч.
9	1,79	407,1	(ДМСО-d ₆) δ 11,27 (с, 1H), 10,63 (с, 1H), 7,84 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,10 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 6,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,38 (дд, J=7,2, 2,0 Гц, 1H), 2,16 (с, 3H) м.ч.
9a	1,79	407,1	(ДМСО-d ₆) δ 11,27 (с, 1H), 10,63 (с, 1H), 7,84 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,10 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 6,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,38 (дд, J=7,2, 2,0 Гц, 1H), 2,16 (с, 3H) м.ч.
10	1,45	517,4	(ДМСО-d ₆) δ 11,14 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 8,05 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=9,5, 3,1 Гц, 1H), 7,65-7,50 (м, 2H), 7,35 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=7,6, 2,4 Гц, 1H), 5,95 (д, J=9,8 Гц, 2H), 2,57 (с, 3H) м.ч.
10a	1,6	407,2	(ДМСО-d ₆) δ 11,77 (с, 1H), 10,79 (с, 1H), 8,00 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=9,3, 3,0 Гц, 1H), 7,16 (м, 2H), 6,95 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,83 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,56 (дд, J=7,2, 2,0 Гц, 1H), 2,14 (с, 3H) м.ч.
11a	1,57	427,2	(ДМСО-d ₆) δ 11,29 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 8,02 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=8,4, 3,0 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=9,1, 5,3 Гц, 1H), 7,40-7,30 (м, 2H), 6,92 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,79 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,42 (дд, J=7,2, 2,1 Гц, 1H) м.ч.
12a	1,57	373,1	

13	1,41	483,4	(ДМСО-d ₆) δ 10,59 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,16-7,05 (м, 2H), 6,89 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,44 (дд, J=7,6, 2,3 Гц, 1H), 5,51 (д, J=9,7 Гц, 2H), 2,16 (с, 3H) м.ч.
13a	1,57	373,2	(ДМСО-d ₆) δ 11,48 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,21 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,10 (м, 2H), 6,83 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,74 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,45 (дд, J=7,2, 2,1 Гц, 1H), 2,16 (с, 3H) м.ч.
14a	1,64	393,1	
15a	1,48	359,2	(ДМСО-d ₆) δ 11,25 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 7,65 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,29 (м, 4H), 7,19 (м, 2H), 6,91 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,75 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,38 (дд, J=7,2, 2,1 Гц, 1H) м.ч.
16a	1,55	411,17	
17a	1,83	459,3	(ДМСО-d ₆) δ 11,28 (с, 1H), 10,63 (с, 1H), 8,04 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,54-7,43 (м, 1H), 7,43-7,34 (м, 1H), 7,34-7,28 (м, 2H), 7,05 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,38 (дд, J=7,2, 2,1 Гц, 1H) м.ч.
18	1,39	503,4	(ДМСО-d ₆) δ 10,70 (с, 1H), 8,00 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,61 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,35-7,23 (м, 4H), 7,00 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,91 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,45 (дд, J=7,6, 2,3 Гц, 1H), 5,53 (д, J=9,7 Гц, 2H) м.ч.
18a	1,72	393,1	(ДМСО-d ₆) δ 11,40 (с, 1H), 10,64 (с, 1H), 8,00 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,30 (тдд, J=6,9, 5,9, 3,4 Гц, 5H), 6,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,82 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,43 (дд, J=7,2, 2,0 Гц, 1H) м.ч.

ПРИКЛАД 16

ДОСЛІДЖЕННЯ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ І ВИМІРЮВАННЯ ІНГІБУЮЧИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СПОЛУК ВІДНОСНО Na_v

5 Метод оптичного аналізу мембранного потенціалу E-VIPR з електричною стимуляцією

[00407] Натрієві канали є потенціалозалежними білками, що можуть бути активовані шляхом індукування змін мембранної напруги під впливом електричного поля. Інструмент для електростимуляції і спосіб його застосування описані в ION Channel Assay Methods

10 РСТ/US01/21652, що включений у даний опис за допомогою посилання, і вказуються як E-VIPR. Інструмент включає тримач титраційного мікропланшета, оптичну систему для збудження кумаринового барвника при одночасній реєстрації емісії кумарину й оксонолу, генератор хвильових сигналів, керований підсилювач струму або потенціалу і пристрій для введення електродів у ямку. Під інтегральним контролем комп'ютера зазначений пристрій здійснює запрограмовану користувачем по протоколу електричну стимуляцію клітин у ямках титраційного мікропланшета. Аналіз E-VIPR проводиться згідно з наступною процедурою (включаючи

15 реагенти і розчини, протокол дослідження й аналіз даних). Процедура, для простоти, описана в минулому часі, але варто розуміти, що зазначена процедура застосовна до зазначених аналізів, проведених у минулому (якщо це потрібно), і до зазначених аналізів, що будуть проводитися у майбутньому (якщо це потрібно).

20 [00408] За 24 години до аналізу на E-VIPR, клітини HEK, експресуючі людські Na_v1.8, висівали в 384-ямкові покриті полілізином планшети при концентрації 15000-20000 клітин на ямку. Клітини HEK вирощували в середовищі (точна композиція є специфічною для кожного типу клітин і Na_v-підтипу), доповненому 10 % FBS (фетальною бичачою сироваткою, що відповідає якості; GibcoBRL # 16140-071) і 1 % Pen-Strep (пеніцилін-стрептоміцин; GibcoBRL #

25 15140-122). Клітини вирощували в посудинах із кришками з отворами, при вологості 90 % і в атмосфері 5 % CO₂.

Реагенти і розчини

[00409] 100 мг/мл Pluronic F-127 (Sigma #P2443) у сухому ДМСО.

[00410] Планшети для нанесення сполуки: 384-ямкові планшети з круглим дном, наприклад Corning 384-well Polypropylene Round Bottom #3656.

[00411] Планшети для культури клітин: 384-ямкові планшети, оброблені тканинною культурою, наприклад Greiner # 781091-1B.

5 [00412] 10 мМ DiSBAC6(3) (Aurora # 00-100-010) у сухому ДМСО.

[00413] 10 мМ CC2-DMPE (Aurora # 00-100-008) у сухому ДМСО.

[00414] 200 мМ ABSC1 у H₂O.

10 [00415] Буфер Bath1: глюкоза 10 мМ (1,8 г/л), хлорид магнію (безводний), 1 мМ (0,095 г/л), хлорид кальцію, 2 мМ (0,222 г/л), HEPES, 10 мМ (2,38 г/л), хлорид калію, 4,5 мМ (0,335 г/л), хлорид натрію 160 мМ (9,35 г/л).

[00416] Hexyl Dye Solution: буфер Bath1+0,5 % β-циклодекстрин (підготовляли перед використанням, Sigma # C4767), 8 мкМ CC2-DMPE+2,5 мкМ DiSBAC6(3). Для одержання розчину, додавали об'єм вихідного розчину 10 % Pluronic F127, дорівнює об'ємам CC2-DMPE+DiSBAC6(3). Порядок одержання був наступним: спочатку змішували Pluronic і CC2-DMPE, потім додавали DiSBAC6(3) при перемішуванні з завихренням і потім додавали Bath1+β-циклодекстрин.

Протокол дослідження

20 [00417] 1) Попередньо наносили сполуки (у чистому ДМСО) на планшети для нанесення сполуки. Контрольний носій (чистий ДМСО), позитивний контроль (20 мМ ДМСО вихідного тетракаїну, 125 мкМ кінцевого в дослідженні) і досліджувані сполуки додавали в кожну ямку при 160× бажаної кінцевої концентрації в чистому ДМСО. Кінцевий об'єм сполуки в планшетах складав 80 мкл (80-кратне проміжне розведення 1 мкл ДМСО проби; 160-кратне кінцеве розведення після перенесення в планшет для культури клітин). Кінцева концентрація ДМСО для всіх ямок в аналізі складала 0,625 %.

25 [00418] 2) Одержували Hexyl Dye Solution.

[00419] 3) Підготовляли планшети для культури клітин. У день проведення дослідження, середовище аспірували і клітини промивали три рази 100 мкл розчину Bath1, підтримуючи 25 мкл залишкового об'єму в кожній ямці.

30 [00420] 4) Розподіляли по 25 мкл Hexyl Dye Solution на ямку в планшети для культури клітин. Інкубували протягом 20-35 хвилин при кімнатній температурі або в умовах навколишнього середовища.

[00421] 5) У планшети для нанесення сполуки розподіляли по 80 мкл на ямку Bath1. Додавали Acid Yellow-17 (1 мМ) і хлорид калію змінювався з 4,5 до 20 мМ залежно від підтипу Na_v і чутливості дослідження.

35 [00422] 6) Планшети для культури клітин промивали три рази 100 мкл на ямку Bath1, залишаючи 25 мкл залишкового об'єму. Потім переносили 25 мкл на ямку з планшетів для сполуки в планшети для клітин. Інкубували протягом 20-35 хвилин при кімнатній температурі/умовах навколишнього середовища.

40 [00423] 7) Планшети зчитували на E-VIPR. Використовували струмокерований підсилювач для доставки стимулюючих хвильових імпульсів протягом 10 секунд і частотою сканування 200 Гц. Для одержання вихідних значень нестимульованих інтенсивностей перед стимулюючим впливом виконували реєстрацію протягом 0,5 секунди. Стимулюючий сигнал ішов за післястимуляційної реєстрації протягом 0,5 сек., для вивчення релаксації в стані спокою.

45 [00424] Дані аналізують у вигляді нормалізованих співвідношень інтенсивності, виміряних у каналах 460 нм і 580 нм. Відповідь, як функцію часу, представляють у вигляді співвідношення, обчисленого за наступною формулою:

$$R(t) = \frac{(\text{інтенсивність}_{460 \text{ нм}} - \text{ФОН}_{460 \text{ нм}})}{(\text{інтенсивність}_{460 \text{ нм}} - \text{ФОН}_{580 \text{ нм}})}$$

50 [00425] Дані додатково мінімізують, обчислюючи співвідношення початкових показників (R_i) і кінцевих показників (R_f). Вони являють собою середні значення співвідношень під час часткового або повного періоду перед стимуляцією і в часових точках відбору проб у період стимуляції. Потім обчислюють відповідь на стимул R=R_f/R_i.

55 [00426] Контрольні значення відповіді одержують, проводячи аналізи в присутності сполуки з бажаними властивостями (позитивний контроль), такої як тетракаїн, і за відсутності фармакологічних агентів (негативний контроль). Відповідну реакцію в негативному (N) і позитивному (P) контролі обчислюють так, як зазначено вище. Показник активності (A) сполуки антагоніста A визначають наступним чином:

$$A = \frac{R}{N} \cdot \frac{P}{P} \cdot 100$$

, де R є відносною відповіддю досліджуваної сполуки.

ПРИКЛАД 17

ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНІ АНАЛІЗИ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ АКТИВНОСТІ КАНАЛІВ Na_v І ІНГІБУЮЧОЇ АКТИВНОСТІ ВИПРОБУВАНИХ СПОЛУК

[00427] Для оцінки ефективності і селективності блокаторів натрієвих каналів у нейронах гангліїв дорсального корінця застосовували електрофізіологічний метод фіксації потенціалу. Нейрони щура виділяли з гангліїв дорсального корінця і витримували в культурі від 2 до 10 днів у присутності NGF (50 нг/мл) (живильне середовище для культивування складалося з Neurobasal, доповнене B27, глутаміном і антибіотиками). Нейрони малого діаметра (ноцицептори діаметром 8-12 мкм) ідентифікували візуально і зондували тонкими наконечниками скляних електродів, з'єднаних з підсилювачем (Axon Instruments). Для оцінки показника IC_{50} сполук при утриманні клітин на рівні потенціалу 60 мВ використовували режим фіксації напруги. Крім того, застосовували режим "фіксації струму" для перевірки того, наскільки випробувані сполуки ефективні в блокуванні потенціалів дії, що виникають у відповідь на стимуляцію струмом. Результати експериментів сприяли визначенню профілю ефективності сполук.

[00428] У даному описі відібрані сполуки і проміжні сполуки за даним винаходом є активними відносно натрієвих каналів $Na_v1.8$, що визначено з використанням описаних тут аналізів і представлено в таблиці 4 нижче.

[00429]

Таблиця 4

IC_{50} -активність відносно $Na_v1.8$

№ спол.	IC_{50} (мкМ) $Na_v1.8$
1	0,004
1a	0,001
2	0,028
2a	0,003
3a	0,006
4a	0,011
5a	0,011
6a	0,012
7a	0,013
8a	0,013
9	0,33
9a	0,014
10	0,086
10a	0,017
11a	0,028
12a	0,03
13	0,329
13a	0,03
14a	0,037
15a	0,044
16a	0,05
17a	0,051
18	0,457
18a	0,054

ПРИКЛАД 18

[00430] Аналізи IonWorks. Цей аналіз проводиться для визначення активності сполук за даним винаходом відносно каналів $Na_v1.8$. Цей аналіз проводиться згідно з наступною процедурою. Процедура, для простоти, описана в минулому часі, однак буде зрозуміло, що ця процедура застосовна до зазначених аналізів, проведених у минулому (якщо такі є), і до зазначених аналізів, що будуть проводитися у майбутньому (якщо такі є). Натрієві канали контролювали з використанням системи для автоматизації методу фіксації потенціалу IonWorks (Molecular Devices Corporation, Inc.). Клітини, експресуючі підтипи Na_v , збирали з культури

тканини і поміщали в суспензію в 0,5-4 млн. клітин на мл Bath1. За допомогою приладу IonWorks вимірювали зміни натрієвих струмів у відповідь на застосовуваний метод фіксації потенціалу, аналогічно традиційному аналізу методом фіксації потенціалу, за винятком 384-ямкового формату. За допомогою IonWorks визначали співвідношення доза-відповідь у режимі фіксації потенціалу шляхом деполяризації клітини від конкретного вихідного потенціалу в експерименті до аналітичного потенціалу, що складає близько 0 мВ, перед і після додавання досліджуваної сполуки. Вплив сполуки на струми вимірювали при аналітичному потенціалі.

ПРИКЛАД 19

[00431] ДОСЛІДЖЕННЯ ВОДОРОЗЧИННОСТІ

[00432] Водорозчинність сполуки 9 і 9a визначали згідно з наступною процедурою. Дані розчинності визначали в умовах навколишнього середовища шляхом зрівноважування сполуки водою на качалці протягом 24 год. з наступним центрифугуванням і розділенням насичених розчинів. Перед центрифугуванням вимірювали величину рН кожного носія, і насичені розчини аналізували за допомогою ВЕРХ. Розчинність сполуки 9a у воді була низкою (<0,001 мг/мл при рН 6,0), тоді як розчинність сполуки 9 у воді складала приблизно 0,3 мг/мл.

[00433]

Таблиця 5

Водорозчинність сполук 9 і 9a

Сполука	Тверда форма	рН	Розчинність (мг/мл)
9a	кристалічна	6,0	<0,001
9a	кристалічна	1,2	<0,001
9	кристалічна	1	0,002
9	кристалічна	3	0,11
9	кристалічна	3,3	0,24
9	кристалічна	5	0,42
9	кристалічна	7	0,50
9	кристалічна	8	2,24

ПРИКЛАД 20

[00434] ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

[00435] Фармакокінетичні параметри вибраних сполук за даним винаходом визначали в експериментах, описаних нижче. Загальні аналітичні процедури і конкретні експериментальні протоколи використовували наступним чином.

[00436] Загальні аналітичні процедури

[00437] Наступні загальні аналітичні процедури використовували у фармакокінетичних експериментах, описаних нижче.

[00438] Аналіз зразків. Концентрації сполуки 9 і сполуки 9a у плазмі визначали з використанням методу тандемної високоефективної рідинної хромато-мас-спектрометрії (ВЕРХ/МС/МС). Перед екстракцією, зразки плазми розбавляли з використанням нульової плазми з відповідним коефіцієнтом розведення, при необхідності, залежно від рівня дози. Сполуку 9a і сполуку 9 разом із внутрішнім стандартом (IS) екстрагували з (розведеної) плазми, 20 мкл кожна, шляхом прямого осадження білків з ацетонітрилом (1:25 - співвідношення плазми/ацетонітрилу). Після центрифугування в систему РХ/МС/МС вводили супернатант екстракту (10 мкл). Система ВЕРХ включала колонку Phenomenex Synergy Kinetix C8 (2,6 мкм, 2,0 мм діаметр × 75 мм довжина) із градієнтним елююванням з рухомою фазою, що складається з 0,1 % мурашиної кислоти у воді або в ацетонітрилі.

[00439] Досліджувані речовини виявляли за допомогою тандемної мас-спектрометрії (MS/MS) з іонізацією електророзпиленням (ESI) у режимі моніторингу множинних реакцій (MRM). Нижня межа кількісного визначення (LLOQ) складала від 1 до 10 нг/мл для сполуки 9a і від 2,5 до 25 нг/мл для сполуки 9. Лінійний діапазон аналізу складав від 1 або 10 до 10000 нг/мл для сполуки 9a і 2,5 або 25 до 10000 нг/мл для сполуки 9. Похибка внутрішньодобового і міждобового аналізу знаходилася в межах 20 % від номінальних значень. Варіабельність внутрішньодобового і міждобового аналізу складала ≤20 %.

[00440] Фармакокінетичний аналіз даних. Профілі "концентрація в плазмі-час" сполуки 9a і сполуки 9 аналізували некомпартментними методами фармакокінетики з використанням програми Watson LIMS, версія 7,4 SP3 (Thermo Fisher Scientific, Inc., Філадельфія, Philadelphia, PA).

[00441] Визначали основні фармакокінетичні параметри, такі як AUC_{all} , AUC_{extra} , C_{max} , t_{max} , Cl , V_{ss} і $t_{1/2}$.

[00442] Статистичний аналіз даних. Обчислювали кількісний показник розподілу фармакокінетичних параметрів, включаючи середнє, стандартне відхилення (SD) з використанням програми Watson LIMS, версія 7,4 SP3, або Microsoft Excel 2000.

[00443] Дослідження перорального введення сполуки мавпам

Самцю або самиці мавп циномогус ($n=3$ на дозову групу) перорально за допомогою шлунокового зонда вводили разові номінальні дози сполуки 9, що відповідають 10, 40, 100, 300, 500, 750 і 1000 мг/кг. Сполука 9 містила у своєму складі 30 % PEG400 і 10 % TPGS у воді або 5 % TPGS, 5 % PVP-K30 у 50 мМ цитраті (pH 5). Тварин не годували протягом ночі перед введенням доз, і годували через дві години після введення доз. Вода була доступна до і після введення доз.

[00444] Зразки крові (приблизно 0,25 мл кожний) збирали за допомогою катетера, введеного в сонну артерію, перед введенням доз і через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 і 72 години після введення доз. Кожен зразок крові збирали в пробірку, яку зберігали на "натуральному" льоду і яка містила EDTA калію як антикоагулянт. Плазму відділяли і зберігали при температурі приблизно 70 °C до проведення аналізу.

[00445] Зразки плазми аналізували методом рідинної хроматографії/тандемної мас-спектрометрії (PX/MC/MC) для визначення концентрації сполуки 9a і сполуки 9 з нижньою межею виявлення (LLOQ), від 1,00 до 10,0 нг/мл для сполуки 9a і від 10,0 до 25,0 нг/мл для сполуки 9. Дані залежності концентрації сполуки 9a у плазмі від часу піддавали некомпартментному фармакокінетичному (PK) аналізу. Результати цього аналізу представлені в таблиці 7. Для сполуки 9, для більшості зразків концентрації в плазмі були нижче LLOQ, і PK-аналіз не міг бути виконаний.

[00446]

Таблиця 7

Фармакокінетичні дані дослідження перорального введення сполуки мавпам

Номінальна доза (мг/кг)	Композиція	Досліджувана речовина	AUC_{extra} (мкг·год./мл)	C_{max} (мкг/мл)	T_{max} (год.)	$T_{1/2}$ (год.)
10	30 %PEG400/10 %TPGS/60 % вода	Сполука 9a	21,5±13,7	1,13±0,187	4,67±3,06	8,57±2,75
40	5 % TPGS/5 %PVP-K30/50 мМ цитрат, pH 5	Сполука 9a	62,4±23,8	4,50±0,51	3,33±1,15	9,58±3,91
100	5 % TPGS/5 %PVP-K30/50 мМ цитрат, pH 5	Сполука 9a	49,6±10,7	3,34±0,34	4,00±0,00	7,04±0,36
300	5 % TPGS/5 %PVP-K30/50 мМ цитрат, pH 5	Сполука 9a	93,4±22,7	5,77±1,46	2,67±1,15	11,6±2,3
500	5 % TPGS/5 %PVP-K30/50 мМ цитрат, pH 5	Сполука 9a	124±6,0	5,76±1,69	6,00±3,46	9,80±1,08
750	5 % TPGS/5 %PVP-K30/50 мМ цитрат, pH 5	Сполука 9a	138±47,3	7,49±3,13	6,67±4,62	13,1±3,1

$N=3$ мавпи на величину дози, середнє значення \pm стандартне відхилення.

[00447] Дослідження перорального введення сполуки шурам

[00448] Групам самців і самок шурів лінії Sprague Dawley ($n=3$ на дозу групи) перорально за допомогою шлунокового зонда вводили разові номінальні дози сполуки 9, що відповідають 10, 40, 100, 300, 500, 750 і 1000 мг/кг (для самців) і 30, 100, 300, 640, 1000 мг/кг (для самок). Сполука 9 містила у своєму складі 30 % PEG400 і 10 % TPGS у воді або 5 % TPGS, 5 % PVP-K30 у 50 мМ цитраті (pH 5). Тварини мали вільний доступ до корму і води до і після введення доз. Зразки крові (приблизно 0,25 мл кожний) збирали за допомогою катетера, введеного в сонну артерію, перед введенням доз і через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 і 72 години після введення доз. Кожен зразок крові збирали в пробірку, яку зберігали на "натуральному" льоду і яка містила EDTA калію як антикоагулянт. Плазму відділяли і зберігали при температурі приблизно 70 °C до проведення аналізу.

[00449] Зразки плазми аналізували методом рідинної хроматографії/тандемної мас-спектрометрії (PX/MC/MC) для визначення концентрації сполуки 9a і сполуки 9 з нижньою межею виявлення (LLOQ), від 1 до 25 нг/мл для сполуки 9a і від 2,5 до 25 нг/мл для сполуки 9.

Дані залежності концентрації сполуки 9a у плазмі від часу піддавали некомпартментному фармакокінетичному (PK) аналізу. Результати цього аналізу представлені в таблиці 8. Для сполуки 9, для більшості зразків концентрації в плазмі були нижче LLOQ, і PK-аналіз не міг бути виконаний.

5 [00450]

Таблиця 8

Фармакокінетичні дані дослідження перорального введення сполуки щурам

Стать	Номінальна доза (мг/кг)	Композиція	Досліджувана речовина	AUC _{extra} (мкг·год./мл)	C _{max} (мкг/мл)	T _{max} (год.)	T _{1/2} (год.)
Самець	10	5 % TPGS/5 %PVP- K30/50 мМ цитрат, pH 5	Сполука 9a	3,6±0,24	0,29±0,05	5,33±2,31	3,80±0,73
	100	5 % TPGS/5 %PVP- K30/50 мМ цитрат, pH 5	Сполука 9a	24,8±4,6	1,67±0,19	8,00±0,00	5,36±2,37
	400	5 % TPGS/5 %PVP- K30/50 мМ цитрат, pH 5	Сполука 9a	68,6±25,7	3,74±1,25	5,67±4,04	5,20±1,96
	640	5 % TPGS/5 %PVP- K30/50 мМ цитрат pH 5	Сполука 9a	74,9±24,1	4,76±0,98	6,00±3,46	6,91±1,84
	1000	5 % TPGS/5 %PVP- K30/50 мМ цитрат, pH 5	Сполука 9a	88,5±41,0	4,54±0,91	6,67±2,31	7,95±2,24
Самка	30	5 % TPGS/5 %PVP- K30/50 мМ цитрат, pH 5	Сполука 9a	99,2±6,88	3,33±0,43	6,67±2,31	10,8±1,60
	100	5 % TPGS/5 %PVP- K30/50 мМ цитрат, pH 5	Сполука 9a	187±17,5	5,82±0,58	12,0±0,00	9,15±0,44
	300	5 % TPGS/5 %PVP- K30/50 мМ цитрат pH 5	Сполука 9a	282±74,2	7,90±1,30	10,7±2,31	13,1±2,65
	640	5 % TPGS/5 %PVP- K30/50 мМ цитрат, pH 5	Сполука 9a	324±32,8	10,0±1,45	9,33±2,31	7,51±1,86
	1000	5 % TPGS/5 %PVP- K30/50 мМ цитрат, pH 5	Сполука 9a	345±69,6	10,6±3,58	13,3±9,24	7,90±3,37

N=3 щури на величину дози, середнє значення ± стандартне відхилення.

[00451] Дослідження щурів IV

[00452] Використовували самців щурів лінії Sprague Dawley (n=3). Вводили внутрішньо разову номінальну болюсну дозу сполуки 9 1 мг/кг через канюлю, введену в яремну вену. Сполуку 9, що містить у своєму складі 35 % PEG400, 15 % етанол, 10 % диметилісорбід і 40 % (5 % декстрану у воді), одержували в носії DMI. Тварини мали вільний доступ до їжі і води до і після введення доз. Зразки крові (приблизно 0,25 мл кожний) збирали через катетер, введений у сонну артерію, перед введенням доз і через 5 хв., 10 хв., 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 години після введення доз. Кожен зразок крові збирали в пробірку, яку зберігали на "натуральному" льоду і яка містила EDTA калію як антикоагулянт. Плазму відділяли і зберігали при температурі приблизно 70 °C до проведення аналізу.

[00453] Зразки плазми аналізували методом рідинної хроматографії/тандемної мас-спектрометрії (PX/MC/MC) для визначення концентрації сполуки 9а і сполуки 9 з нижньою межею виявлення (LLOQ), від 1 для сполуки 9а і 2,5 нг/мл для сполуки 9. Дані залежності концентрації в плазмі від часу піддавали некомпартментному фармакокінетичному (PK) аналізу. Результати цього аналізу представлені в таблиці 9. Для сполуки 9, для більшості зразків концентрації в плазмі були нижче LLOQ, і PK-аналіз не міг бути виконаний.

[00454]

Таблиця 9

Фармакокінетичні дані дослідження IV щурів

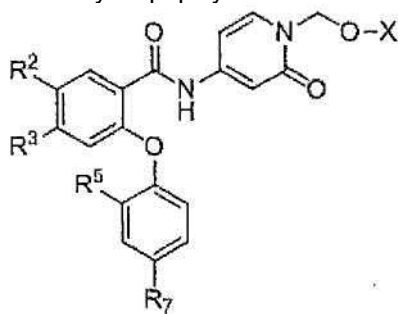
Доза (мг/кг)	Композиція	Аналізована речовина	C ₀ (мкг/мл)	AUC _{all} (мкг*год./мл)	AUC _{extra} (мкг*год./мл)	t _{1/2} (год.)	C ₁ (мл/хв./кг)	V _{ss} (л/кг)
1	DMI	Сполука 9а	0,259	0,592	0,611	2,43	18,7	3,77

[00455] Дослідження, описані вище, показують, що сполука 9 перетворюється in vivo у сполуку 9а щонайменше у щурів і мавп.

[00456] Багато які модифікації і варіанти здійснення, описані в даному документі, можуть бути виконані без виходу за рамки обсягу даного винаходу, що очевидно фахівцям у даній галузі техніки. Конкретні варіанти здійснення, описані в даному документі, пропонуються тільки як приклад

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Сполука формули I:



в якій, незалежно для кожного випадку:

R² і R³ незалежно являють собою водень, галоген або C₁-C₆-алкіл, де вказаний C₁-C₆-алкіл заміщений 0-6 атомами галогену;

R⁵ являє собою водень, галоген, OH або C₁-C₆-алкіл, де вказаний C₁-C₆-алкіл заміщений 0-6 атомами галогену і де до двох несуміжних ланок CH₂ вказаного C₁-C₆-алкілу можуть бути замінені на -O-;

R⁷ являє собою водень, галоген або C₁-C₆-алкіл, де вказаний C₁-C₆-алкіл заміщений 0-6 атомами галогену і де до двох несуміжних ланок CH₂ вказаного C₁-C₆-алкілу можуть бути замінені на -O-; і

X являє собою -PO(OH)₂, -PO(OH)O⁻M⁺, -PO(O⁻)₂·2M⁺ або -PO(O⁻)₂·D²⁺; M⁺ являє собою фармацевтично прийнятний одновалентний катіон; і D²⁺ являє собою фармацевтично прийнятний двовалентний катіон;

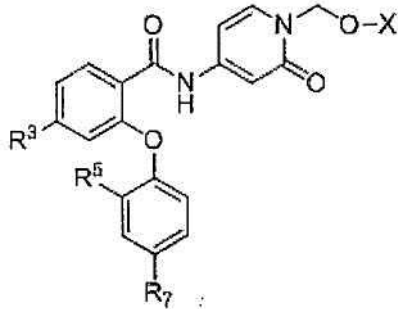
за умови, що R², R³, R⁵ і R⁷ не є одночасно воднем.

2. Сполука за п. 1, де R² являє собою водень, Cl або CF₃.

3. Сполука за п. 1 або 2, де R³ являє собою водень, Cl, CF₃ або CF₂CF₃.

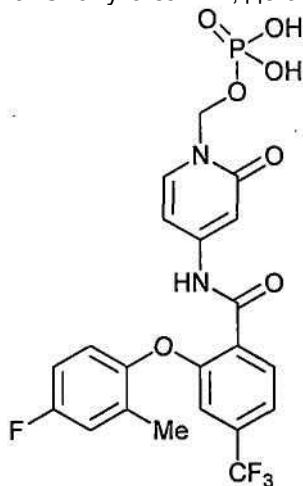
4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де R⁵ являє собою водень, Cl, F, CH₃, OCH₃ або OCF₃.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де R^7 являє собою водень, фтор або OCF_3 .
 6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де X являє собою $-PO(OH)_2$.
 7. Сполука за п. 1, де сполука має формулу I-B:

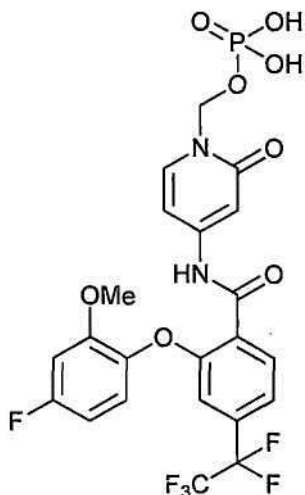


I-B

- 5 в якій, незалежно для кожного випадку:
 R^3 являє собою галоген або C_1-C_6 -алкіл, де вказаний C_1-C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену;
 R^5 являє собою галоген, OH або C_1-C_6 -алкіл, де вказаний C_1-C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену і де до двох несуміжних ланок CH_2 вказаного C_1-C_6 -алкілу можуть бути замінені на -O-;
 10 R^7 являє собою галоген або C_1-C_6 -алкіл, де вказаний C_1-C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену і де до двох несуміжних ланок CH_2 вказаного C_1-C_6 -алкілу можуть бути замінені на -O-;
 і
 X являє собою $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)O^+M^+$, $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ або $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$; M^+ являє собою фармацевтично прийнятний одновалентний катіон; і D^{2+} являє собою фармацевтично прийнятний двовалентний катіон.
 15 8. Сполука за п. 7, де R^3 являє собою CF_3 , Cl або CF_2CF_3 .
 9. Сполука за п. 7 або 8, де R^5 являє собою F, CH_3 або OCH_3 .
 10. Сполука за будь-яким з пп. 7-9, де R^7 являє собою F.
 11. Сполука за будь-яким з пп. 7-10, де X являє собою $-PO(OH)_2$.
 20 12. Сполука за будь-яким з пп. 7-10, де X являє собою $-PO(OH)O^+M^+$, $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ або $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$; M^+ являє собою Li^+ , Na^+ або K^+ , і D^{2+} являє собою Mg^{2+} або Ca^{2+} .
 13. Сполука за п. 7, де сполука являє собою

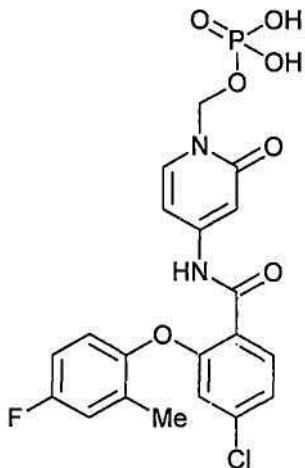


- 25 (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат.
 14. Сполука за п. 7, де сполука являє собою



(4-(2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-4-(перфторетил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат.

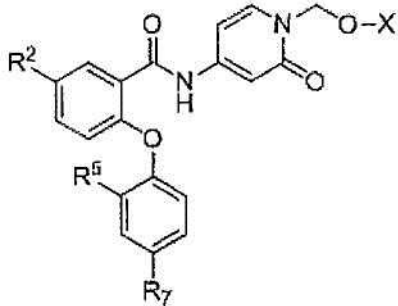
15. Сполука за п. 7, де сполука являє собою



5

(4-(4-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат.

16. Сполука за п. 1, де сполука має формулу I-A:



, I-A

в якій, незалежно для кожного випадку:

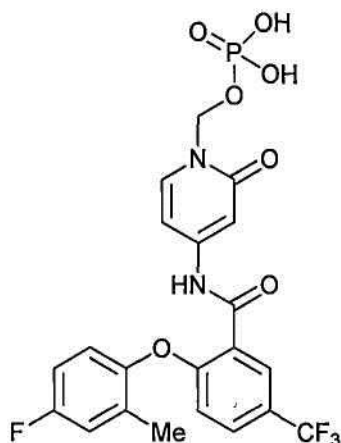
10 R^2 являє собою галоген або C_1-C_6 -алкіл, де вказаний C_1-C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену;

R^5 являє собою галоген, OH або C_1-C_6 -алкіл, де вказаний C_1-C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену і де до двох несуміжних ланок CH_2 вказаного C_1-C_6 -алкілу можуть бути замінені на -O-;

15 R^7 являє собою галоген або C_1-C_6 -алкіл, де вказаний C_1-C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену і де до двох несуміжних ланок CH_2 вказаного C_1-C_6 -алкілу можуть бути замінені на -O-;

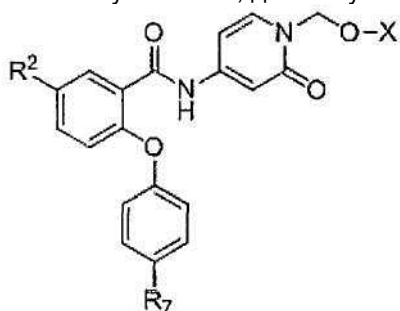
X являє собою $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)O^-M^+$, $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ або $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$; M^+ являє собою фармацевтично прийнятний одновалентний катіон; і D^{2+} являє собою фармацевтично прийнятний двовалентний катіон.

20 17. Сполука за п. 16, де сполука являє собою



(4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат.

18. Сполука за п. 1, де сполука має формулу I-C:



5 , I-C

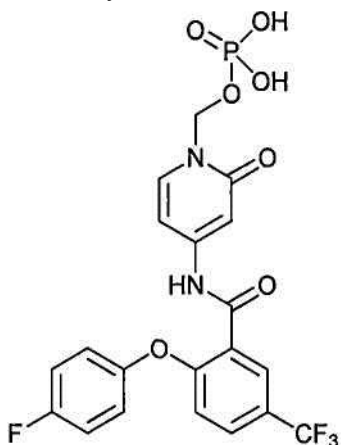
в якій, незалежно для кожного випадку:

R² являє собою галоген або C₁-C₆-алкіл, де вказаний C₁-C₆-алкіл заміщений 0-6 атомами галогену;

10 R⁷ являє собою галоген або C₁-C₆-алкіл, де вказаний C₁-C₆-алкіл заміщений 0-6 атомами галогену і де до двох несуміжних ланок CH₂ вказаного C₁-C₆-алкілу можуть бути замінені на -O-; і

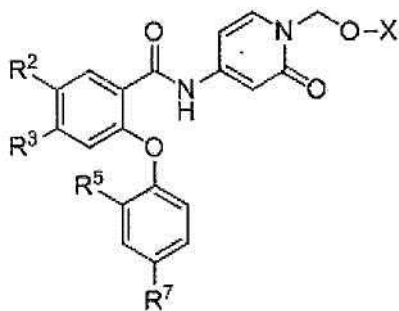
X являє собою -PO(OH)₂, -PO(OH)O⁻M⁺, -PO(O⁻)₂·2M⁺ або -PO(O⁻)₂·D²⁺; M⁺ являє собою фармацевтично прийнятний одновалентний катіон; і D²⁺ являє собою фармацевтично прийнятний двовалентний катіон.

15 19. Сполука за п. 18, де сполука являє собою



(4-(2-(4-фторфенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат.

20. Сполука за п. 1, де сполука має формулу I-G:



, I-G

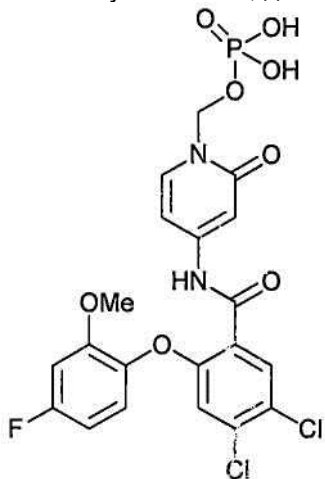
в якій, незалежно для кожного випадку:

R^2 і R^3 незалежно являють собою галоген або C_1 - C_6 -алкіл, де вказаний C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену;

- 5 R^5 являє собою галоген, OH або C_1 - C_6 -алкіл, де вказаний C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену і де до двох несуміжних ланок CH_2 вказаного C_1 - C_6 -алкілу можуть бути замінені на -O-; R^7 являє собою галоген або C_1 - C_6 -алкіл, де вказаний C_1 - C_6 -алкіл заміщений 0-6 атомами галогену і де до двох несуміжних ланок CH_2 вказаного C_1 - C_6 -алкілу можуть бути замінені на -O-; і

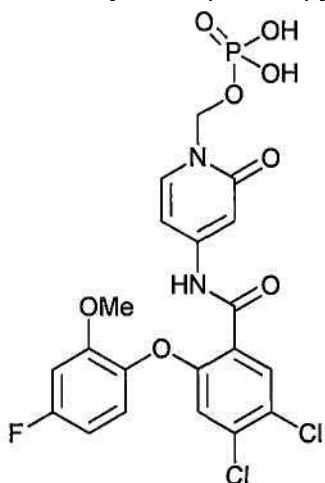
- 10 X являє собою $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)O^+M^-$, $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ або $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$; M^+ являє собою фармацевтично прийнятний одновалентний катіон; і D^{2+} являє собою фармацевтично прийнятний двовалентний катіон.

21. Сполука за п. 20, де сполука являє собою

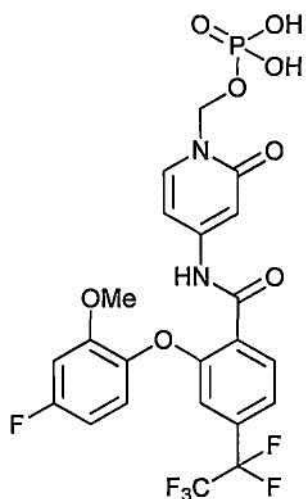


- 15 (4-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат.

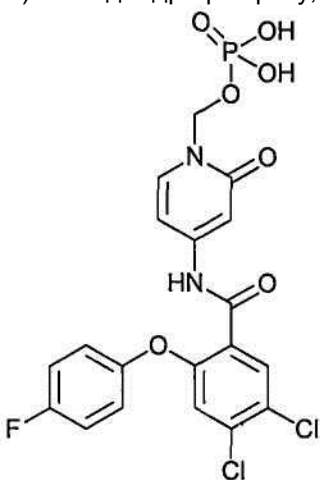
22. Сполука, вибрана з групи, яка складається з:



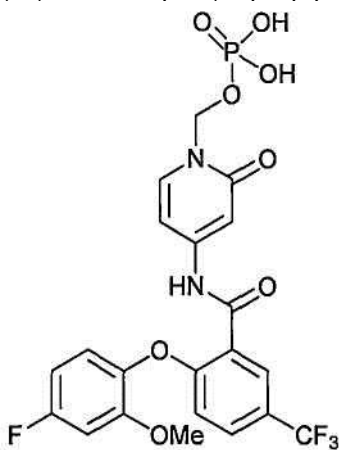
- 20 (4-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;



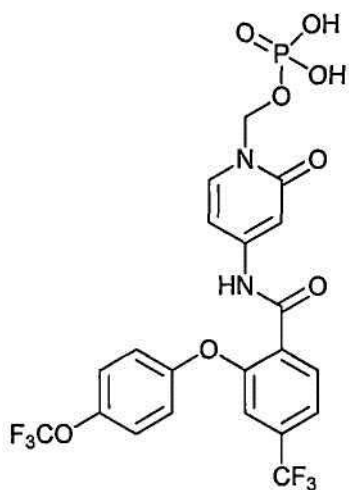
(4-(2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-4-(перфторетил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;



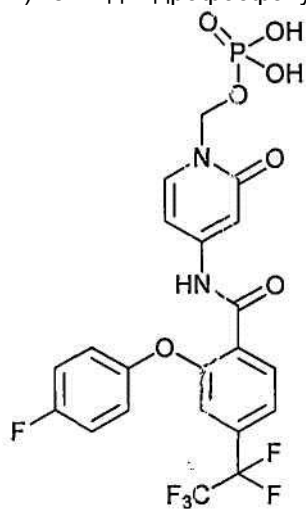
5 (4-(4,5-дихлор-2-(4-фторфенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;



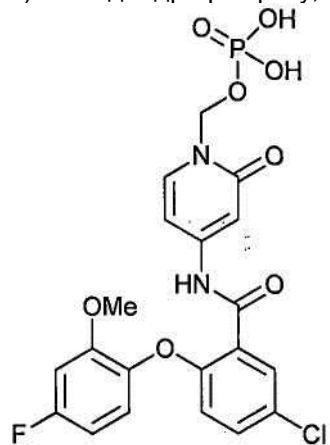
(4-(2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;



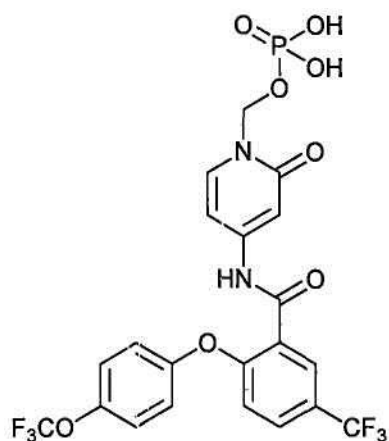
(2-оксо-4-(2-(4-(трифторметокси)фенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)піридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;



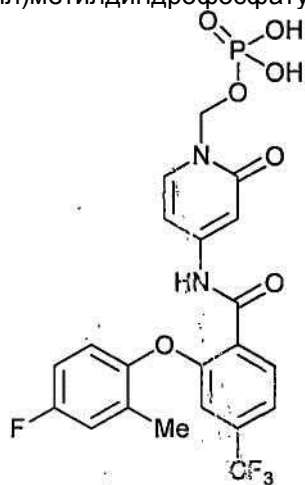
5 (4-(2-(4-фторфенокси)-4-(перфторетил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;



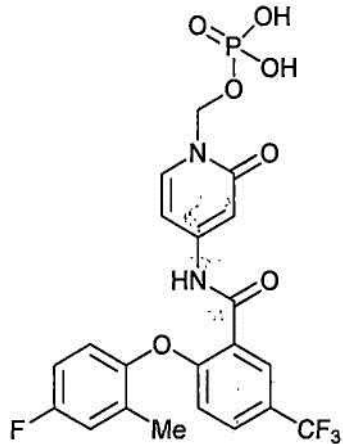
(4-(5-хлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;



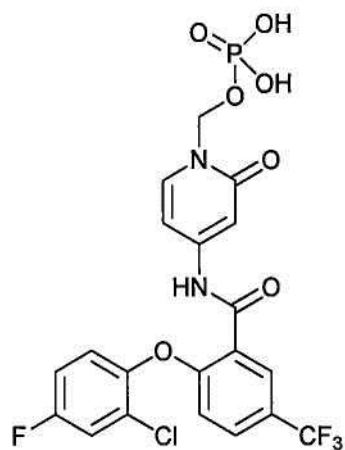
(2-оксо-4-(2-(4-(трифторметокси)фенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)піридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;



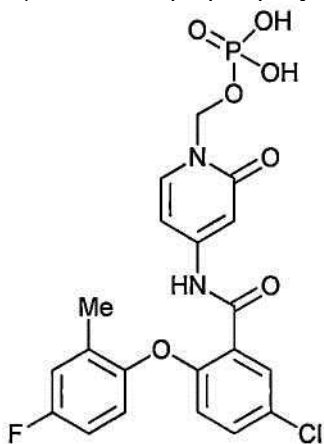
5 (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;



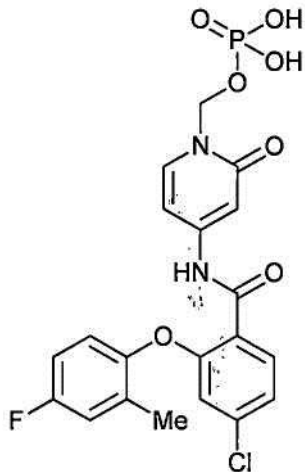
(4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;



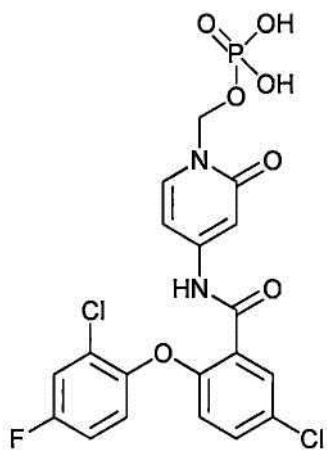
(4-(2-(2-хлор-4-фторфенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;



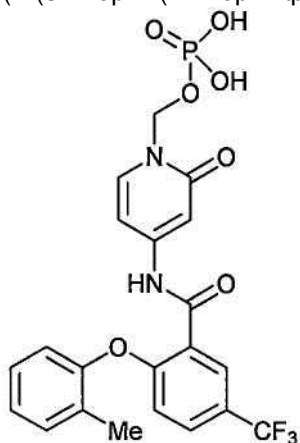
5 (4-(5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;



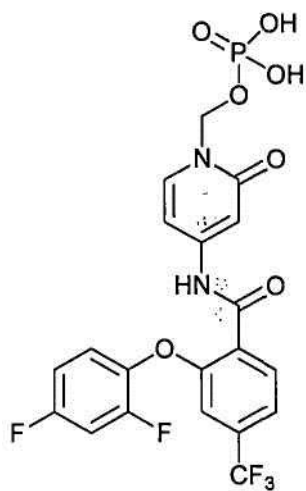
(4-(4-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;



(4-(5-хлор-2-(2-хлор-4-фторфенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;

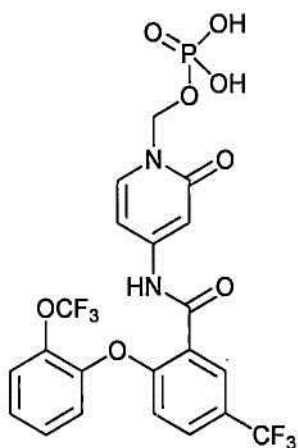


(2-оксо-4-(2-(о-толілокси)-5-(трифторметил)бензамідо)піридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;

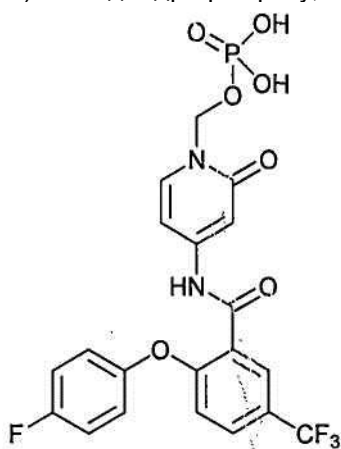


5

(4-(2-(2,4-дифторфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;

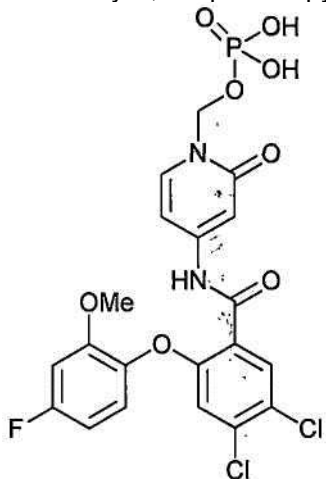


(2-оксо-4-(2-(2-(трифторметокси)фенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)піридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату; і



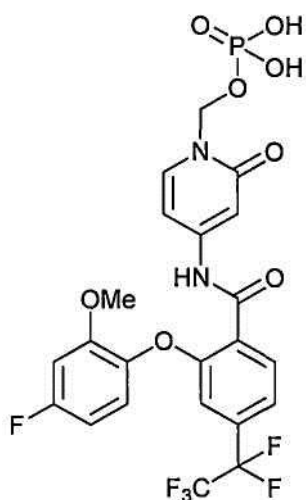
5 (4-(2-(4-фторфенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату.

23. Сполука, вибрана з групи, яка складається з:

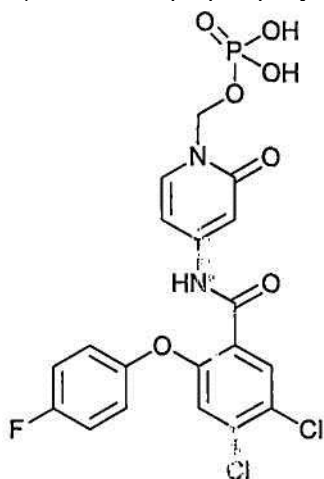


(4-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;

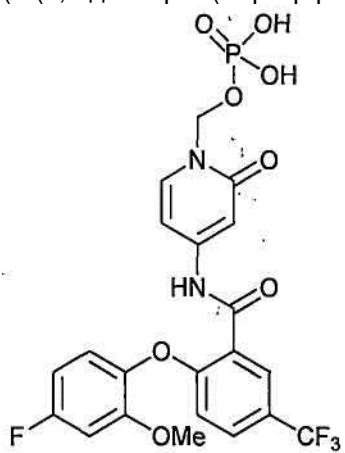
10



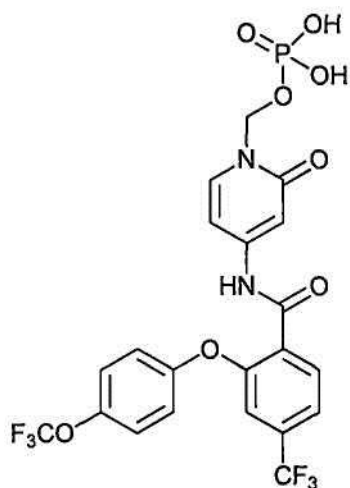
(4-(2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-4-(перфторетил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;



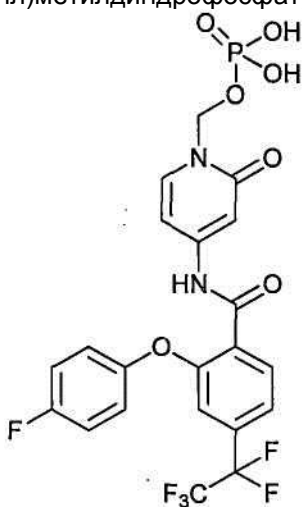
5 (4-(4,5-дихлор-2-(4-фторфенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;



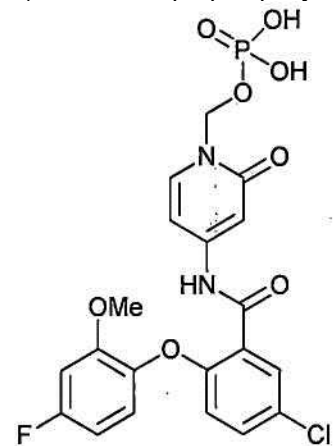
(4-(2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;



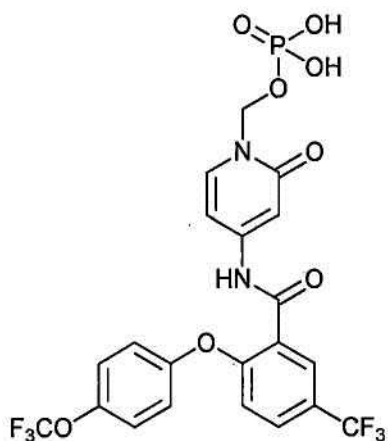
(2-оксо-4-(2-(4-(трифторметокси)фенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)піридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;



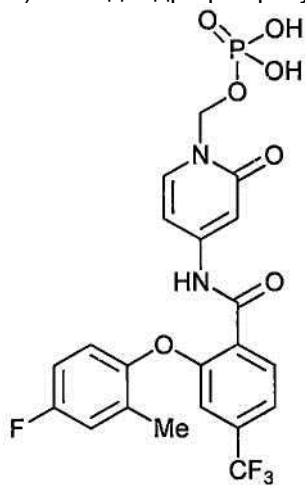
5 (4-(2-(4-фторфенокси)-4-(перфторетил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;



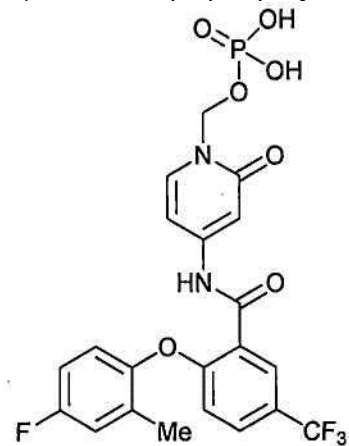
(4-(5-хлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;



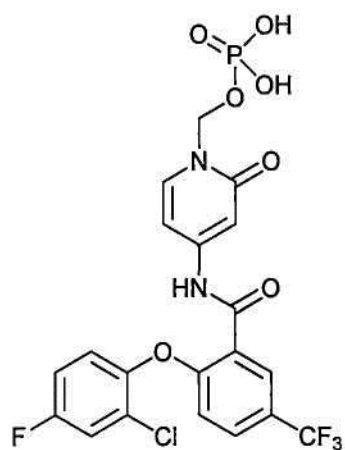
(2-оксо-4-(2-(4-(трифторметокси)фенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)піридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;



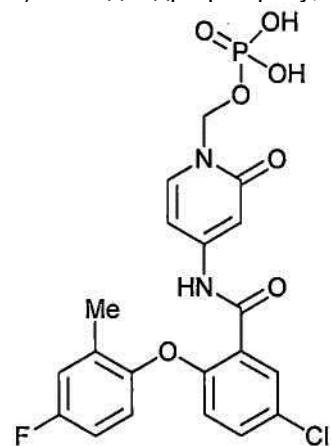
5 (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;



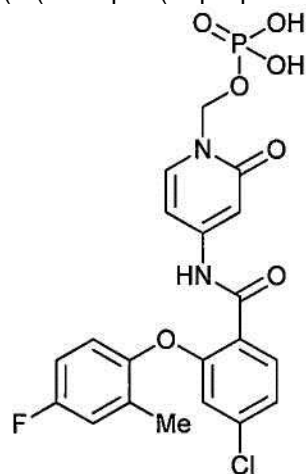
(4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;



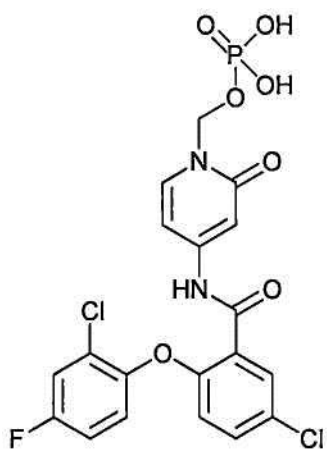
(4-(2-(2-хлор-4-фторфенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;



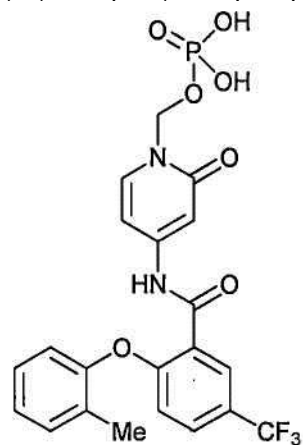
5 (4-(5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;



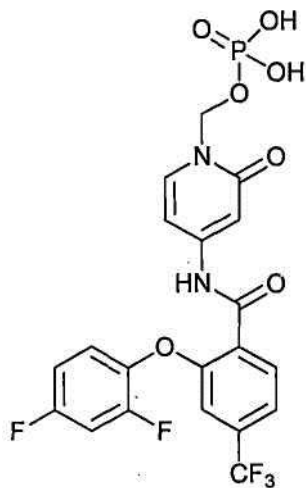
(4-(4-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;



(4-(5-хлор-2-(2-хлор-4-фторфенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;

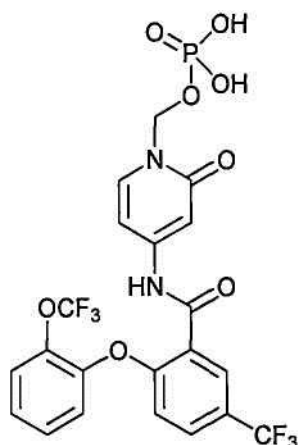


(2-оксо-4-(2-(о-толілокси)-5-(трифторметил)бензамідо)піридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;

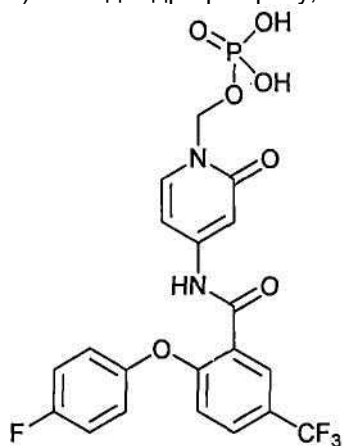


5

(4-(2-(2,4-дифторфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату;

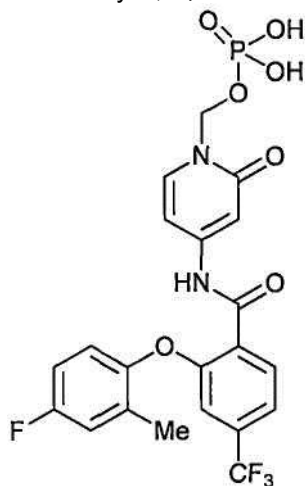


(2-оксо-4-(2-(2-(трифторметокси)фенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)піридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату; і



5 (4-(2-(4-фторфенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату; або її фармацевтично прийнятної солі.

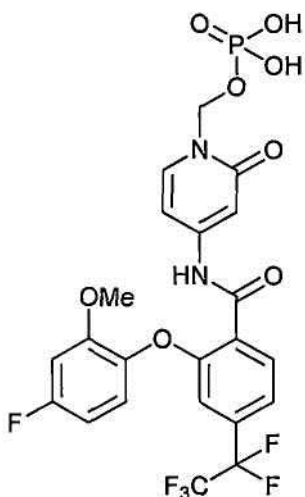
24. Сполука, що являє собою



10 (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат;

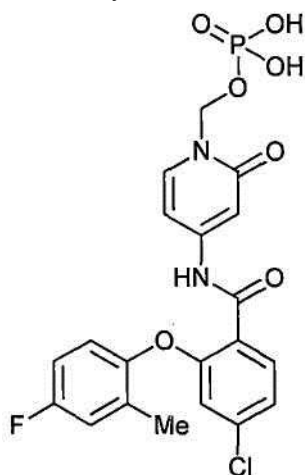
або її фармацевтично прийнятна сіль.

25. Сполука, що являє собою



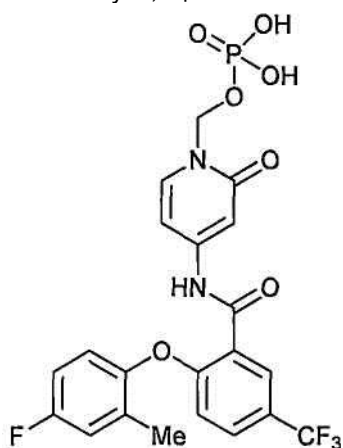
(4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(перфторетил)бензамідо)-2-окспіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

5 26. Сполука, що являє собою



(4-(4-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)бензамідо)-2-окспіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

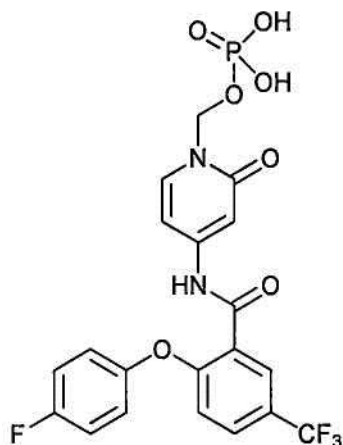
27. Сполука, що являє собою



(4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)-2-окспіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

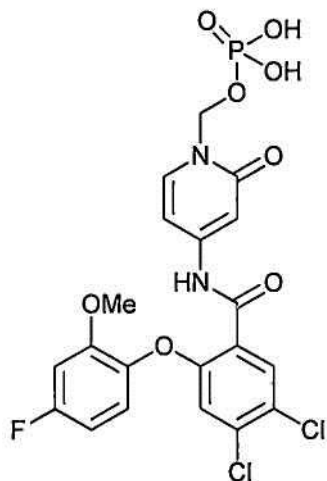
28. Сполука, що являє собою

10



(4-(2-(4-фторфенокси)-5-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

5 29. Сполука, що являє собою



(4-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфат;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

10 30. Аморфна форма С (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату.

31. Аморфна форма С за п. 30, яка характеризується порошковою рентгенограмою, при вимірюванні з використанням CuK_α -випромінювання, по суті аналогічною показаній на фіг. 5.

15 32. Кристалічна форма В (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату.

33. Кристалічна форма В за п. 32, яка характеризується порошковою рентгенограмою (XRPD), яка містить щонайменше три приблизні положення піків (в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2$), при вимірюванні з використанням CuK_α -випромінювання, вибраних з групи, яка складається з 4,4, 15,2, 16,4, 18,0, 19,1, 19,3, 19,9, 20,2, 20,5, 21,0, 22,2, 23,5, 24,2, 24,8, 26,3, 29,6, 30,1 і 31,3, при цьому дані XRPD збирають в діапазоні кутів від приблизно 4 до приблизно 40 градусів $2\text{-}\theta$).

34. Кристалічна форма В за п. 32, яка характеризується порошковою рентгенограмою (XRPD), яка містить щонайменше три приблизні положення піків (в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2$), при вимірюванні з використанням CuK_α -випромінювання, вибраних з групи, яка складається з 19,3, 22,2, 23,5, 26,3 і 30,1, при цьому дані XRPD збирають в діапазоні кутів від приблизно 4 до приблизно 40 градусів $2\text{-}\theta$).

35. Кристалічна форма В за п. 32, яка характеризується порошковою рентгенограмою, при вимірюванні з використанням CuK_α -випромінювання, по суті аналогічною показаній на фіг. 2.

30 36. Кристалічна форма В за будь-яким з пп. 33-35, яка додатково характеризується ендотермічним піком, що має початкову температуру близько 210 °С градусів, виміряну з

використанням диференціальної скануючої калориметрії, в якій температуру сканують зі швидкістю приблизно 10 °C на хвилину.

37. Спосіб отримання кристалічної форми В за п. 32, який включає контактування (4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамідо)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)метилдигідрофосфату з водою, органічним розчинником, сумішшю органічних розчинників або сумішшю органічного розчинника і води при відповідній температурі, перемішування протягом до 4-х тижнів і виділення твердого продукту.

38. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-22, сполуку або сіль за будь-яким з пп. 23-29, аморфну форму С за п. 30 або 31 або кристалічну форму В за будь-яким з пп. 32-36 і фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або наповнювач.

39. Спосіб інгібування потенціалзалежного натрієвого каналу у суб'єкта, що включає введення суб'єкту сполуки за будь-яким з пп. 1-22, сполуки або солі за будь-яким з пп. 23-29, аморфної форми С за п. 30 або 31, кристалічної форми В за будь-яким з пп. 32-36 або фармацевтичної композиції за п. 38.

40. Спосіб за п. 39, де потенціалзалежний натрієвий канал являє собою $Na_v1.8$.

41. Спосіб лікування або зниження тяжкості у суб'єкта хронічного болю, болю в кишечнику, нейропатичного болю, скелетно-м'язового болю, гострого болю, запального болю, болю при злоякісній пухлині, ідіопатичного болю, післяопераційного болю, вісцерального болю, розсіяного склерозу, синдрому Шарко-Марі-Тута, інконтиненції, патологічного кашлю або аритмії серця, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-22, сполуки або солі за будь-яким з пп. 23-29, аморфної форми С за п. 30 або 31, кристалічної форми В за будь-яким з пп. 32-36 або фармацевтичної композиції за п. 38.

42. Спосіб за п. 41, де спосіб включає лікування або зниження тяжкості у суб'єкта болю в кишечнику, де біль в кишечнику включає біль при запальному захворюванні кишечника, біль при хворобі Крона або біль при інтерстиціальному циститі.

43. Спосіб за п. 41, де спосіб включає лікування або зниження тяжкості у суб'єкта невропатичного болю, де невропатичний біль включає постгерпетичну невралгію, діабетичну невралгію, болісну ВІЛ-асоційовану сенсорну нейропатію, невралгію трійчастого нерва, синдром печіння рота, біль після ампутації, фантомний біль, болісну неврому, травматичну неврому, неврому Мортоні, защемлення нервів, стеноз хребетного каналу, тунельний синдром зап'ястка, радикуліт, ішіалгічний біль, авульсію нерва, авульсію плечового нервового сплетення, комплексний регіональний больовий синдром, невралгію, індуковану лікарською терапією, невралгію, індуковану хіміотерапією злоякісної пухлини, невралгію, індуковану протиретровірусною терапією, біль після травми спинного мозку, ідіопатичну невропатію малих волокон, ідіопатичну сенсорну нейропатію або тригемінальну автономну цефалгію.

44. Спосіб за п. 41, де спосіб включає лікування або зниження тяжкості у суб'єкта невропатичного болю, де невропатичний біль включає невралгію трійчастого нерва.

45. Спосіб за п. 41, де спосіб включає лікування або зниження тяжкості у суб'єкта скелетно-м'язового болю, де скелетно-м'язовий біль включає остеоартритичний біль, біль в спині, біль, викликаний холодом, біль при опіках або зубний біль.

46. Спосіб за п. 41, де спосіб включає лікування або зниження тяжкості у суб'єкта запального болю, де запальний біль включає біль при ревматоїдному артриті.

47. Спосіб за п. 41, де спосіб включає лікування або зниження тяжкості у суб'єкта ідіопатичного болю, де ідіопатичний біль включає біль при фіброміалгії.

48. Спосіб за п. 43, де невропатичний біль включає ідіопатичну невропатію малих волокон.

49. Спосіб за п. 45, де скелетно-м'язовий біль включає остеоартритичний біль.

50. Спосіб за п. 39, де спосіб включає лікування або зниження тяжкості у суб'єкта гострого болю.

51. Спосіб за п. 50, де гострий біль включає гострий післяопераційний біль.

52. Спосіб за п. 41, де спосіб включає лікування або зниження тяжкості у суб'єкта післяопераційного болю.

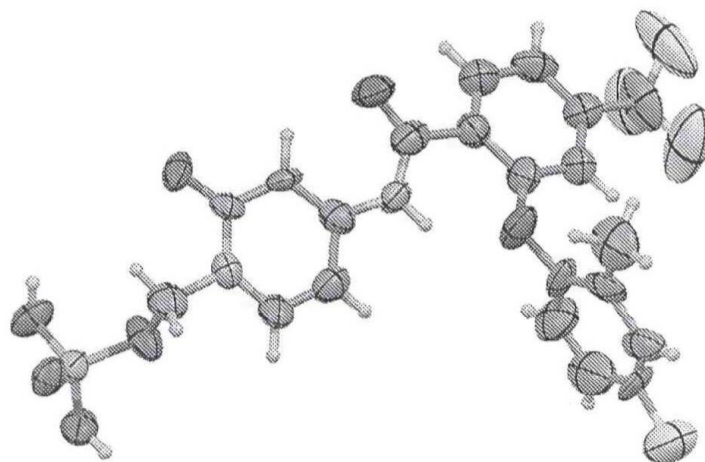
53. Спосіб за п. 43, де невропатичний біль включає постгерпетичну невралгію.

54. Спосіб за п. 41, де спосіб включає лікування або зниження тяжкості у суб'єкта вісцерального болю.

55. Спосіб лікування або зниження тяжкості у суб'єкта захворювання, розладу або хворобливого стану, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-22, сполуки або солі за будь-яким з пп. 23-29, аморфної форми С за п. 30 або 31, кристалічної форми В за будь-яким з пп. 32-36 або фармацевтичної композиції за п. 38.

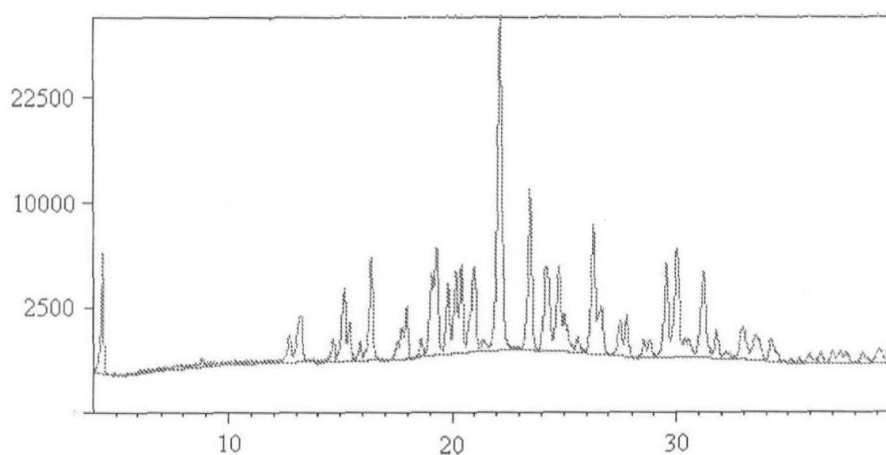
56. Спосіб за будь-яким з пп. 41-55, де вказаного суб'єкта обробляють одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, які вводяться одночасно з обробкою, до обробки або

після обробки сполукою, сполукою або сіллю, аморфною формою С, кристалічною формою В або фармацевтичною композицією.
 57. Сполука за будь-яким з пп. 1-22, сполука або сіль за будь-яким з пп. 23-29, аморфна форма С за п. 30 або 31, кристалічна форма В за будь-яким з пп. 32-36 або фармацевтична композиція за п. 38 для застосування як лікарського засобу.



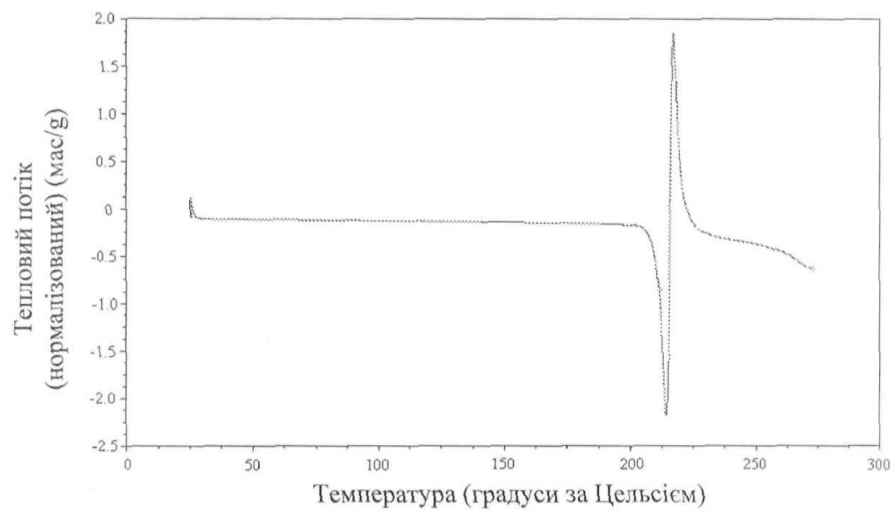
Фіг. 1

Імпульси

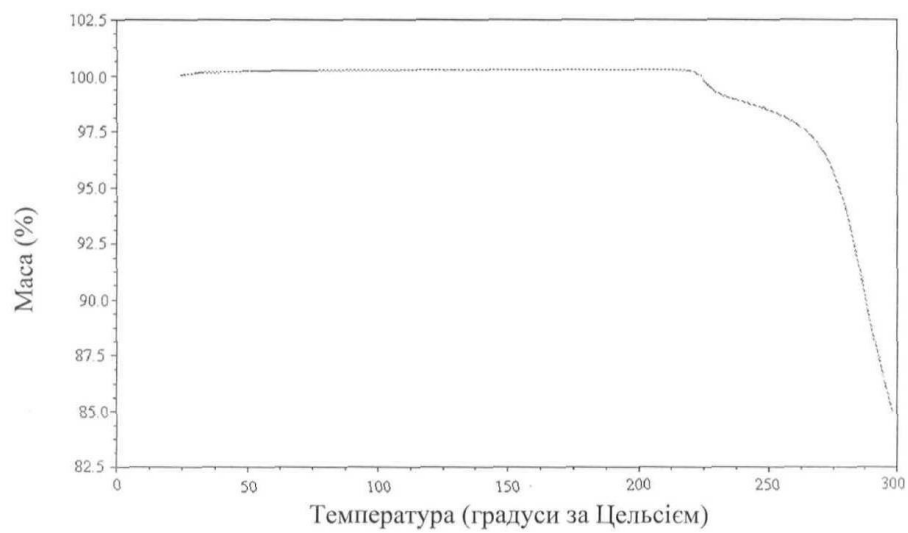


Положення 2 тета

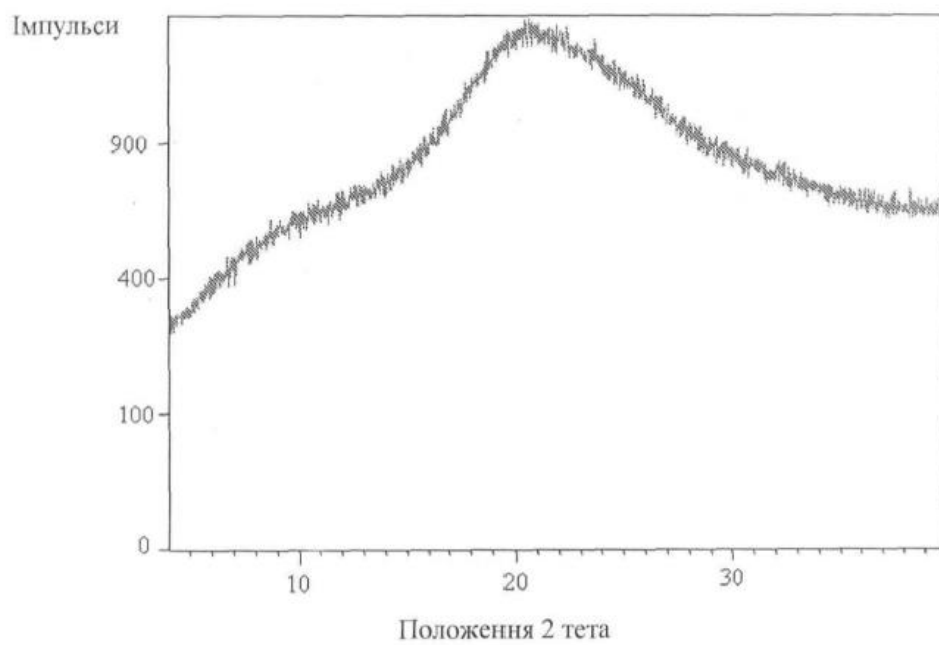
Фіг. 2



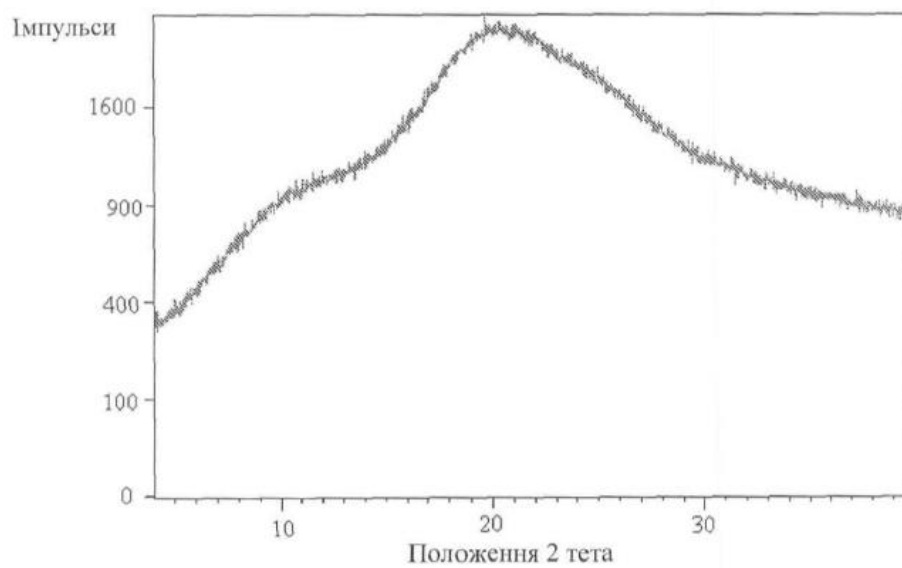
Фіг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5



Фіг. 6

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601