



УКРАЇНА

(19) UA (11) 91680 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 321/00

C07D 319/00

C07D 317/58 (2006.01)

C07D 311/58 (2006.01)

A61K 31/357

A61K 31/353 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПОХІДНІ СУЛЬФАМАТІВ ТА СУЛЬФАМІДІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕПІЛЕПСІЇ ТА СУПУТНІХ РОЗЛАДІВ

1

2

(21) a200613517

(22) 16.06.2005

(24) 25.08.2010

(86) PCT/US2005/021513, 16.06.2005

(31) 60/580,178

(32) 16.06.2004

(33) US

(46) 25.08.2010, Бюл.№ 16, 2010 р.

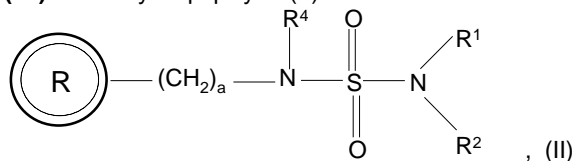
(72) МАККОМСІ ДЕВІД Ф., US/US, ПАРКЕР МАЙКЛ  
Н., US/US, РЕЙТЦ АЛЕН Б., US/US, МАР'ЯНОФ  
БРЮС Е., US/US

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(56) EP 0 138 441 A2

B. E. MARYANOFF ET AL.: "Anticonvulsant O-Alkyl  
Sulfamates. 2,3:4,5-Bis-O-(1-methylethylidene)-  
.betas. -D-fructopyranose Sulfamate and Related  
Compounds" J. MED. CHEM., vol. 30, no. 5, 1987,  
pages 880-887, XP002345003

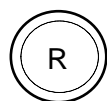
(57) 1. Сполука формули (II)



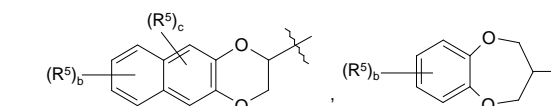
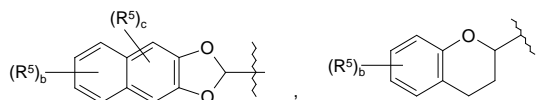
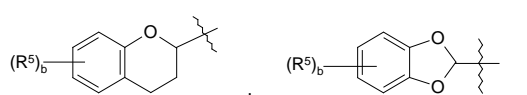
де

R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> кожний незалежно вибраний з групи, що  
містить водень та нижчий алкіл;R<sup>4</sup> вибраний з групи, що містить водень та нижчий  
алкіл;

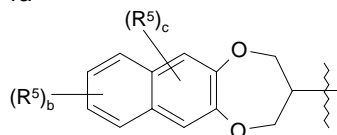
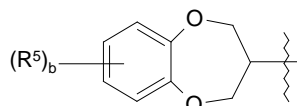
а означає ціле число від 1 до 2;



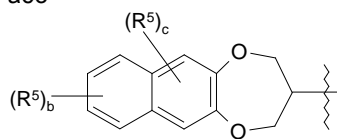
вибраний з групи, що містить



та

де b означає ціле число від 0 до 4; та де c означає  
ціле число від 0 до 2;  
кожний R<sup>5</sup> незалежно вибраний з групи, що містить  
галоген, нижчий алкіл та нітро;за умови, що, коли  означає

або



тоді a означає 1;

(13) C2

(11) 91680

(19) UA

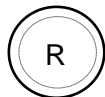
або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за пунктом 1, де

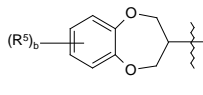
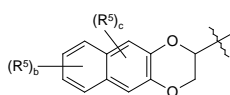
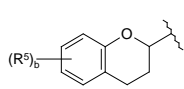
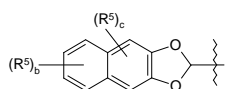
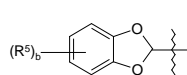
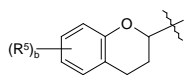
$R^1$  та  $R^2$  кожний незалежно вибраний з групи, що містить водень та нижчий алкіл;

$R^4$  вибраний з групи, що містить водень та нижчий алкіл;

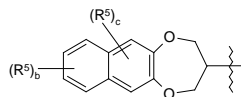
а означає ціле число від 1 до 2;



вибраний з групи, що містить




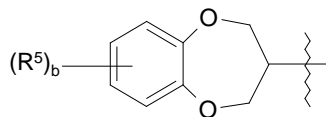
та



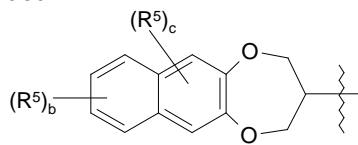
де b означає ціле число від 0 до 2; та де c означає ціле число від 0 до 1;

кожний  $R^5$  незалежно вибраний з групи, що містить галоген, нижчий алкіл та нітро;

за умови, що, коли  означає



або



тоді a означає 1;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за пунктом 2, де

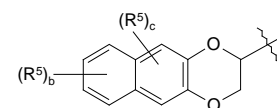
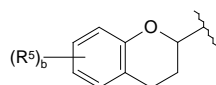
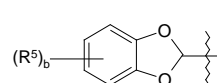
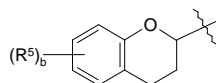
$R^1$  та  $R^2$  кожний незалежно вибраний з групи, що містить водень та нижчий алкіл;

$R^4$  вибраний з групи, що містить водень та нижчий алкіл;

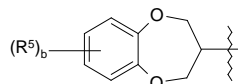
а означає ціле число від 1 до 2;



вибраний з групи, що містить




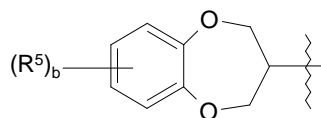
та



де b означає ціле число від 0 до 2; та де c означає 0;

кожний  $R^5$  незалежно вибраний з групи, що містить галоген, нижчий алкіл та нітро;

за умови, що, коли  означає



тоді a означає 1;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за пунктом 3, де

$R^1$  та  $R^2$  кожний незалежно вибраний з групи, що містить водень та нижчий алкіл;

$R^4$  вибраний з групи, що містить водень та метил;

а означає ціле число від 1 до 2;



вибраний з групи, що містить 2-(2,3-

дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(бензо[1,3]діоксоліл), 3-(3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]діоксепініл), 2-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(6-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(6-фтор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(хроманіл), 2-(5-фтор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(7-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(6-хлорбензо[1,3]діоксоліл), 2-(7-нітро-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(7-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(5-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(6-бром-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(6,7-дихлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(8-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(2,3-дигідронафто[2,3-b][1,4]діоксиніл) та 2-(4-метилбензо[1,3]діоксоліл);

за умови, що, коли  означає 3-(3,4-

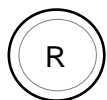
дигідро-2H-бензо[1,4]діоксепініл), тоді a означає 1; або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за пунктом 4, де

$R^1$  та  $R^2$  кожний незалежно вибраний з групи, що містить водень та метил;

$R^4$  вибраний з групи, що містить водень та метил;

а означає ціле число від 1 до 2;

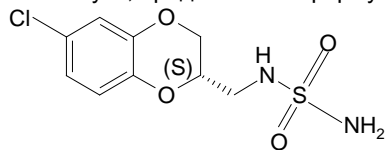


вибраний з групи, що містить 2-

(бензо[1,3]діоксоліл),  
 дигідробензо[1,4]діоксиніл),  
 дигідробензо[1,4]діоксиніл),  
 дигідробензо[1,4]діоксиніл),  
 дигідробензо[1,4]діоксиніл),  
 дигідробензо[1,4]діоксиніл),  
 дигідробензо[1,4]діоксиніл), та 2-(6,7-дихлор-2,3-  
 дигідробензо[1,4]діоксиніл);  
 або її фармацевтично прийнятна сіль.

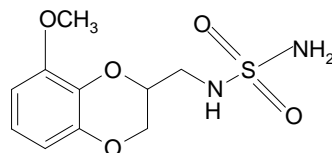
6. Сполука N-[(6-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-2-іл)метил]-сульфамід та її фармацевтично прийнятні солі.

7. Сполука, представлена формулою



та її фармацевтично прийнятні солі.

8. Сполука формули (III)



(III)

або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та сполуку за пунктом 1.

10. Фармацевтична композиція, одержана за допомогою змішування сполуки за пунктом 1 з фармацевтично прийнятним носієм.

11. Спосіб одержання фармацевтичної композиції, в якому змішують сполуку за пунктом 1 з фармацевтично прийнятним носієм.

12. Спосіб лікування епілепсії або супутнього розладу у суб'єкта, що цього потребує, в якому вводять суб'єкту терапевтично ефективну кількість сполуки за пунктом 1.

13. Спосіб лікування епілепсії у суб'єкта, що цього потребує, в якому вводять суб'єкту терапевтично ефективну кількість сполуки за пунктом 1.

14. Спосіб за пунктом 12, де розлад вибраний з есенціального тремору або синдрому тремтіння кінцівок.

15. Застосування сполуки за пунктом 1 для виготовлення лікарського засобу для лікування епілепсії або супутнього розладу у суб'єкта, що цього потребує.

Дана заявка претендує на пріоритет попередньої заявки US 60/580J78, поданої 16 червня 2004 року, яка повністю включена в дану заявку за допомогою посилання.

Даний винахід відноситься до нових похідних сульфаматів та сульфамідів, фармацевтичних композицій, що їх містять, та до їх застосування при лікуванні епілепсії та супутніх розладів.

Епілепсія описується як стан, в якому особа має рецидивні напади, викликані хронічним основним процесом. Епілепсія відноситься, скоріше, до клінічного явища, ніж до окремої хвороби, бо існує багато форм та причин епілепсії. Використовуючи визначення епілепсії як двох чи більше неспровокованих нападів, інцидентність епілепсії оцінюється у, приблизно, 0,3-0,5 відсотків у різних народів по всьому світу, найбільша частота захворювань на епілепсію становить 5-10 осіб на 1000 осіб.

Істотним етапом оцінки та контролю пацієнту з нападом є визначення типу нападу, що відбувся. Основною характеристикою, що відрізняє різні категорії нападів, є активність нападів: парціальна (синонімічна фокальний) чи генералізована.

Парціальні напади - такі, в яких активність нападів обмежена окремими зонами кори головного мозку. Якщо свідомість повністю зберігається протягом нападу, то клінічні прояви вважаються відносно простими, а напад має назву простого парціального нападу. Якщо свідомість втрачається, то напад має назву складного парціального нападу. Важлива додаткова підгрупа включає такі напади,

що починаються як парціальні напади, а потім дифузно розповсюджуються по всій корі, ці напади відомі як парціальні напади зі вторинною генералізацією.

Генералізовані напади одночасно охоплюють дифузні області мозку двобічно-симетричним чином. Малі епілептичні напади характеризуються раптовими короткими періодами втрати свідомості без втрати постурального контролю. Атипові малі епілептичні напади типово включають більш тривалі проміжки втрати свідомості, менш раптовий початок та закінчення та більш явні моторні ознаки, що можуть включати фокальні або латералізаційні ознаки. Генералізовані тонічно-клонічні, або великі епілептичні напади, основний вид генералізованих нападів, характеризуються раптовим початком, без попередження. Початкова стадія нападу проявляється, зазвичай, тонічним скороченням м'язів, погіршенням дихання, значним посиленням симпатичною тонусу, що призводить до підвищення частоти серцебиттів, кров'яного тиску та до збільшення зиниць. Через 10-20 с тонічна стадія нападу типово розвивається у клонічну стадію, що утворюється шляхом накладення періодів релаксації м'язів та періодів тонічного скорочення м'язів. Періоди релаксації поступово збільшуються, доки не закінчиться іктальна стадія, яка зазвичай триває не більше 1 хвилини. Постіктальна стадія характеризується неприйнятністю, млявістю м'язів та надлишковою слинотечею, що може призвести до виникнення стридорозного ди-

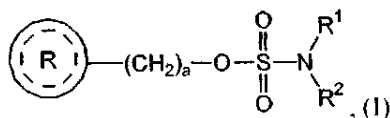
хання та до часткової обструкції дихальних шляхів. Атонічні напади характеризуються раптовою втратою тону повільних м'язів, що триває 1-2 с. Свідомість швидко втрачається, проте, зазвичай, постіктальна сплутаність відсутня. Міоклонічні напади характеризуються раповим та коротким скороченням м'язів, що може охоплювати одну частину тіла або все тіло ([www.harrisonsonline.com](http://www.harrisonsonline.com), 29 березня 2001 р.).

Інгібітори карбоангідази (ІКА) широко використовувались у медицині, головним чином, як протиглаукомні та антисекреторні ліки або діуретичні агенти, та вони є цінними сполуками. Проте, системні протиглаукомні агенти (такі, як ацетозоламід) мають можливу небажану побічну дію, включаючи парестезії, нефролітіаз та втрату ваги. Топірамат є добре відомим протисудомним препаратом, що у мікромолярних дозах інгібує карбоангідазу, припускається, що це інгібування є причиною парестезій, відмічених у деяких пацієнтів, які приймають топірамат.

Все ще існує потреба у забезпеченні ефективною лікування епілепсії та супутніх розладів та у переважному лікуванні, при якому відсутня супутня побічна дія, що притаманна інгібуванню карбоангідази.

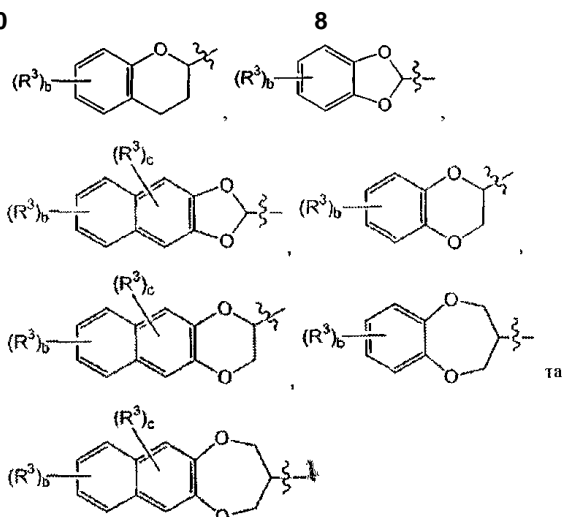
Даний винахід відноситься до нових похідних сульфаматів та сульфамідів, фармацевтичних композицій, що їх містять, та до їх застосування при лікуванні епілепсії та супутніх розладів. Більш особливо, даний винахід відноситься до сполук формули (I) та сполук формули (II), які визначені далі.

Даний винахід відноситься до нових похідних сульфаматів, сполук формули (I)



де  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^2$  кожний незалежно вибраний з групи, що включає водень та нижчий алкіл; а означає ціле число від 1 до 2;

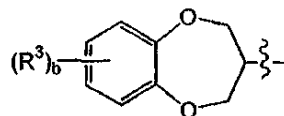
$\text{R}^1$  означає кільцеву структуру, вибрану з групи, що включає



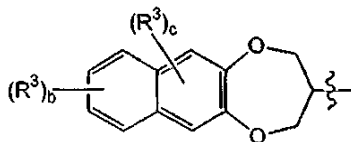
де  $b$  означає ціле число від 0 до 4; та де  $c$  означає ціле число від 0 до 2;

кожний  $\text{R}^3$  незалежно вибраний з групи, що включає галоген, нижчий алкіл, нижчий алкіл, заміщений гідрокси, -O-(нижчий алкіл), -S-(нижчий алкіл), нітро, ціано, аміно, нижчий алкіламіно, ди(нижчий алкіл)аміно та -C(O)O-(нижчий алкіл);

за умови, що коли  $\text{R}^3$  означає

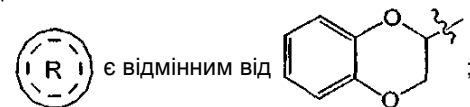


або



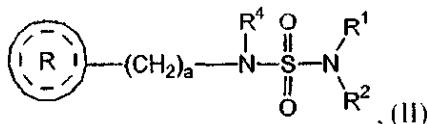
тоді  $a$  означає 1;

крім того, за умови, що коли  $\text{R}^1$  являє собою водень,  $\text{R}^2$  являє собою водень та  $a$  означає 1, тоді



або їх фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід, крім того, відноситься до нових похідних сульфамідів, сполук формули (II)

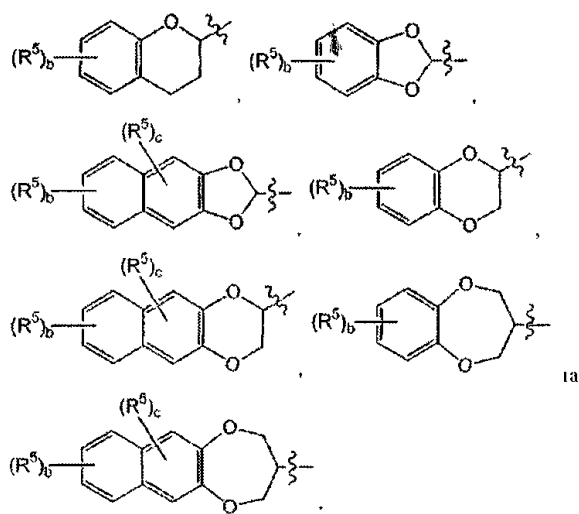


де  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^2$  кожний незалежно вибраний з групи, що включає водень та нижчий алкіл;

$\text{R}^4$  вибраний з групи, що включає водень та нижчий алкіл;


$a$  означає ціле число від 1 до 2;

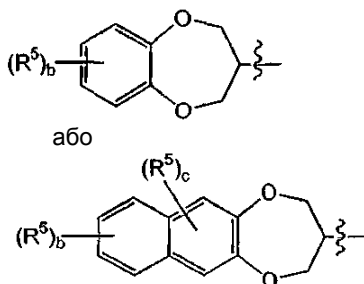
$\text{R}^4$  вибраний з групи, що включає



де  $b$  означає ціле число від 0 до 4; та де  $c$  означає ціле число від 0 до 2;

кожний  $R^5$  незалежно вибраний з групи, що включає галоген, нижчий алкіл та нітро;

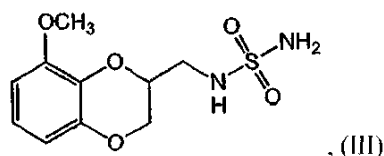
за умови, що коли  означає



тоді  $a$  означає 1;

або їх фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід, крім того, відноситься до сполук формули (III)



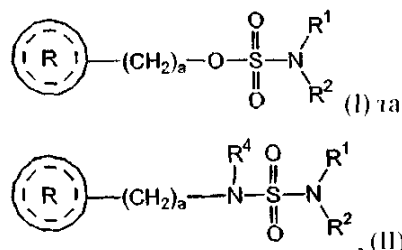
або її фармацевтично прийнятної солі.


Прикладом винаходу є фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та будь-яку зі сполук, описаних вище. Прикладом винаходу є фармацевтична композиція, одержана за допомогою змішування будь-якої зі сполук, описаних вище, з фармацевтично прийнятним носієм. Прикладом винаходу є спосіб одержання фармацевтичної композиції, який включає змішування будь-якої зі сполук, описаних вище, з фармацевтично прийнятним носієм.

Прикладом винаходом є спосіб лікування епілепсії та супутніх розладів у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості будь-якої зі сполук або фармацевтичних композицій, описаних вище.

Іншим прикладом винаходу є застосування будь-якої зі сполук, описаних в даній заявці, при одержанні лікарського засобу для лікування епілепсії або супутніх розладів у суб'єкта, що цього потребує.

Даний винахід відноситься до сполук формули (I) та сполук формули (II)



де ,  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^4$  є такими, як визначено

в даній заявці. Даний винахід також відноситься до сполуки формули (III). Сполуки формули (I), формула (II) та формула (III) корисні для лікування епілепсії та супутніх розладів.

Як використовується в даній заявці, якщо не зазначено інше, термін "галоген" означає хлор, бром, фтор та йод.

Як використовується в даній заявці, якщо не зазначено інше, термін "алкіл", який використовується сам по собі або як частина заміщуючої групи, включає лінійні та розгалужені ланцюги. Наприклад, алкільні радикали включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, вторбутіл, трет-бутіл, пентил та подібні. Якщо не зазначено інше, термін "нижчий", коли він використовується з алкілом, означає вуглецевий ланцюг, що містить 1-4 атоми вуглецю.

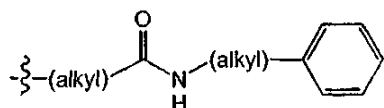
Як використовується в даній заявці, якщо не зазначено інше, термін "алкокси" повинен означати кисневий ефірний радикал вище описаних алкільних груп з лінійним або розгалуженим ланцюгом. Наприклад, метокси, етокси, н-пропокси, вторбутокси, трет-бутокси, н-гексилокси та подібні.

Як використовується в даній заявці, позначення "\*" повинне означати присутність стереогенного центру.

Коли конкретна група є "заміщеною" (наприклад, алкіл, арил, тощо), то група може мати один або більше замісників, переважно від одного до п'яти замісників, більш переважно від одного до трьох замісників, найбільш переважно від одного до двох замісників, незалежно вибраних з переліку замісників.

При посиланні на замісники, термін "незалежно" означає, що коли можливі більше, ніж один з таких замісників, такі замісники можуть бути однаковими або відмінними один від одного.

Згідно зі стандартною номенклатурою, що використовується в цьому описі, спочатку описується кінцева частина описуваного бічного ланцюга, а потім суміжна з нею функціональність в напрямку до точки приєднання. Таким чином, наприклад, замісник "феніл-алкіл-амідо-карбоніл-алкіл" відноситься до групи формули



Скорочення, що використовуються в даній заявці, особливо в Схемах та Прикладах, є такими, як вказано нижче:

UCC = Дициклогсксил карбодіїмід  
 DCE = Дихлоретан  
 DCM = Дихлорметан  
 DIPEA або DIEA = Діізопропілетиламін  
 DMF = N,N-Диметилформамід  
 DMSO = Диметилсульфоксид  
 EDC = Етилкарбодіїмід  
 Et<sub>3</sub>N або TEA = Триетиламін  
 Et<sub>2</sub>O = Діетиловий ефір  
 EA або EtOAc = Етил ацетат  
 EtOH = Етанол  
 IPA = 2-пропанол  
 Hept = Гептан  
 HOBT = 1-Гідроксибензотриазол  
 BPERX = Високоєфективна рідинна хроматографія  
 LAM = Алюмогідрид літію  
 M або MeOH = Метанол  
 ЯМР = Ядерний магнітний резонанс  
 Pd-C = Каталізатор паладій на вугіллі  
 ОФ BPERX = Обернено-фазова високоєфективна рідинна хроматографія  
 RT або rt = Кімнатна температура  
 TEA = Триетиламін  
 TFA = Трифтороцтова кислота  
 THF = Тетрагідрофуран  
 ТШХ = Тонкошарова хроматографія

Як використовується в даній заявці, якщо не вказано інше, терміни "епілепсія та супутні розлади" або "епілепсія або супутній розлад" означають будь-який розлад, при якому суб'єкт (переважно доросла людина, дитина або новонароджена дитина) переносить один чи більше нападів та/або треморів. Придатні приклади включають, але не обмежуються, епілепсію (включаючи локалізаційно-обумовлені епілепсії, генералізовані епілепсії, епілепсії як з генералізованими, так і з локальними нападами, та подібні, але не обмежуючись ними), напади, як ускладнення хвороби або стану (такі, як напади, пов'язані з енцефалопатією, фенілкетонурією, ювенільною хворобою Гаучера, прогресуючою міоклонус-епілепсією Лундборга, інсультом, травмою голови, стресом, гормональними змінами, вживанням або відміною наркотиків, вживанням або відміною алкоголю, порушенням сну та подібним), есенціальний тремор, синдром тремтіння кінцівок та подібне, але не обмежуються цим. Переважно, розлад вибраний з епілепсії (незалежно від типу, основної причини або походження), есенціального тремору або синдрому тремтіння кінцівок, більш переважно, розладом є епілепсія (незалежно від типу, основної причини або походження) або есенціальний тремор.

Термін "суб'єкт", як використовується в даній заявці, відноситься до тварини, переважно ссавця, найбільш переважно людини, яка є або була об'єктом лікування, нагляду або експерименту.

Термін "терапевтично ефективна кількість", як використовується в даній заявці, означає, ту кількість активної сполуки або фармацевтичного агента, що викликає біологічну або лікарську реакцію в тканинній системі, тварині або людині, що шукає дослідник, ветеринар, медичний лікар або інший клінічний лікар, яка включає полегшення симптомів хвороби або розладу, що лікують.

Як використовується в даній заявці, під терміном "композиція" мається на увазі продукт, що містить вказані інгредієнти у вказаних кількостях, а також будь-який продукт, який виникає, безпосередньо або побічно, з комбінації вказаних інгредієнтів у вказаних кількостях.

В тих випадках, коли сполуки за даним винаходом мають, принаймні, один хіральний центр, вони можуть, відповідно, існувати у вигляді енантіомерів. Якщо сполуки мають два або більше хіральних центрів, вони можуть додатково існувати як діастереомери. Слід розуміти, що всі такі ізомери та їх суміші включені в межі даного винаходу. До того ж, деякі з кристалічних форм сполук можуть існувати у формі поліморфів, та зазначено, що такі поліформи включені в межі даного винаходу. Крім того, деякі зі сполук можуть утворювати сольвати з водою (наприклад гідрати) або зі звичайними органічними розчинниками, та також зазначено, що такі сольвати включені в межі даного винаходу.

Коли способи одержання сполук за винаходом приводять до одержання суміші стереоізомерів, ці ізомери можуть бути розділені звичайними методами, такими як препаративна хроматографія. Сполуки можуть бути одержані у рацемічній формі або індивідуальні енантіомери можуть бути одержані або за допомогою енантіоспецифічного синтезу, або розділенням. Сполуки можуть, наприклад, бути розділені на їх складові енантіомери за допомогою стандартних методів, таких як утворення діастереомерних пар шляхом утворення солі з оптично активною кислотою, такою як (-)-ди-п-толуїл-D-винна кислота та/або (+)-ди-п-толуїл-L-винна кислота з наступною фракційною кристалізацією та відновленням вільної основи. Сполуки можуть також бути розділені шляхом утворення діастереомерних ефірів або амідів з наступним хроматографічним розділенням та видаленням хіральної допоміжної речовини. Альтернативно, сполуки можуть бути розділені, використовуючи колонку для хіральної BPERX.

Протягом будь-якого з процесів одержання сполук за даним винаходом, може бути необхідним та/або бажаним захистити чутливі або хімічно активні групи на будь-якій з молекул, яких це стосується. Це може бути досягнуто за допомогою традиційних захисних груп, таких як описано в Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; та T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Захисні групи можуть бути видалені на додатній подальшій стадії, використовуючи способи, відомі з рівня техніки.

Даний винахід включає в свої межі проліки сполук за даним винаходом. Взагалі, такі проліки будуть функціональними похідними сполук, які легко перетворюються in vivo на бажану сполуку.

Таким чином, в способах лікування за даним винаходом термін "введення" включає лікування різних описаних розладів конкретно розкритою сполукою або сполукою, яка може не бути розкрита конкретно, але перетворюється на описану сполуку *in vivo* після введення пацієнту. Традиційні процедури виділення та одержання прийнятних пролікарських похідних описані, наприклад, в "Desimi of Prodrugs", cd. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції, які містять сполуку формули (I), сполуку формули (II) та/або сполуку формули (III) в сполученні з фармацевтично прийнятним носієм. Переважно ці композиції знаходяться у формах одиничного дозування, таких як таблетки, пілюлі, капсули, порошки, гранули, стерильні парентеральні розчини або суспензії, дозований аерозоль або рідкі спреї, краплі, ампули, автоінжекторні пристрої або супозиторії; для перорального, парентерального, інтраназального, під'язикового або ректального введення, або для введення шляхом інгаляції або інсуфляції. Альтернативно, композиція може бути представлена у формі, прийнятій для введення один раз на тиждень або один раз на місяць; наприклад, нерозчинна сіль активної сполуки, така як сіль деканової кислоти, може бути пристосована, щоб забезпечити запасну підготовку для внутрішньом'язової ін'єкції. Для одержання твердих композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт змішують з фармацевтичним носієм, наприклад традиційними таблетковими інгредієнтами, такими як кукурудзяний крохмаль, лактоза, сахароза, сорбіт, тальк, стеаринова кислота, стеарат магнію, фосфат дикальцію або камідь, та іншими фармацевтичними розріджувачами, наприклад водою, щоб отримати тверду попередню композицію, яка містить однорідну суміш основного інгредієнту. Посилання на ці попередні композиції як на однорідні, означає, що активний інгредієнт рівномірно розподілений в усій композиції для того, щоб композиція легко могла бути розділена на однаково ефективні форми дозування, такі як таблетки, пілюлі та капсули. Потім цю тверду попередню композицію розділяють на види форм одиничної дози, які описані вище, що містять від приблизно 1 до приблизно 1000 мг активного інгредієнту за даним винаходом. Таблетки або пілюлі розкритих композицій можуть бути покриті або комбіновані іншим шляхом, щоб забезпечити форму дозування, віддаючи перевагу пролонгованій дії. Наприклад, таблетка або пілюля може містити внутрішнє дозування та зовнішній компонент дозування, останній буде у формі оболонки над першим. Два компоненти можуть бути відділені за допомогою кишкового прошарку, що підходить, щоб не піддаватися дезинтеграції в шлунку та дозволити внутрішньому компоненту пройти непошкодженим в дванадцятипалу кишку або бути затриманим при вивільненні. Для таких кишкових прошарків або покриттів можуть бути використані різноманітні речовини, такі речовини включають ряд полімерних кислот з такими речовинами як шелак, ацетиловий спирт та ацетат целюлози.

Рідкі форми, в які нові композиції за даним винаходом можуть бути поєднані для введення перорально або за допомогою ін'єкції, включають

водні розчини, прийнятно ароматизовані сиропи, водні або маслянисті суспензії та ароматизовані емульсії з харчовими маслами, такими як бавовняне масло, масло сезаму, кокосове масло або арахісове масло, а також еліксири та подібні фармацевтичні засоби. Прийнятні диспергуючі або суспендуєчі агенти для водних суспензій включають синтетичні та природні смоли, такі як трагакант, гуміарабік, альгінат, декстран, натрієва карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, полівінілпіролідон або желатин.

Для одержання фармацевтичних композицій за даним винаходом сполуку Формули (I), сполуку формули (II) та/або сполуку формули (III) ретельно змішують з фармацевтичним носієм відповідно до стандартних фармацевтичних способів змішування, цей носій може приймати різноманітні форми в залежності від форми препарату, бажаного для введення, наприклад, стерильні препарати, прийнятні для ін'єкцій, будуть одержані, використовуючи відповідні агенти солюбілізації. Одинична доза буде містити від приблизно 10 до приблизно 300 мг активного інгредієнта. Таблетки містять деякі або всі наступні інертні інгредієнти: водна лактоза, пептизований крохмаль, мікрокристалічна целюлоза, натрію крохмалю гліколат, стеарат магнію, очищена вода, карнаубський віск, гідроксипропіл метилцелюлоза, діоксид титану, поліетилен гліколь, синтетичний оксид заліза та полісорбат 80. Фахівець в даній галузі техніки визнає, що пероральні таблетки, які містять сполуку формули (I), сполуку формули (II) та/або сполуку формули (III) можуть бути одержані так само та можуть містити подібні інертні інгредієнти.

Фахівець вданій галузі техніки визнає, що фармацевтичні композиції, що містять більше, ніж один активний інгредієнт, можуть бути так само одержані відповідно до відомих методів.


У втіленні даного винаходу  $R^1$  вибраний з групи, що включає водень та метил. В іншому втіленні даного винаходу  $R^2$  вибраний з групи, що включає водень та метил. В ще іншому втіленні даного винаходу  $R^1$  та  $R^2$  кожний являє собою водень, або  $R^1$  та  $R^2$  кожний являє собою метил.

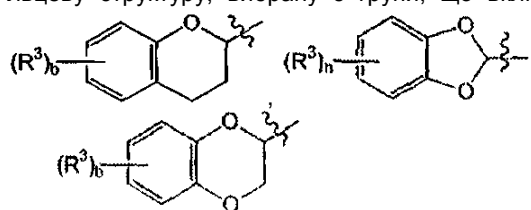
У втіленні даного винаходу  $-(CH_2)_a-$  вибраний з групи, що включає  $-CH_2-$  та  $-CH_2-CH_2-$ . В іншому втіленні даного винаходу  $-(CH_2)_a-$  являє собою  $-CH_2-$ .

У втіленні даного винаходу  $R^4$  вибраний з групи, що включає водень та метил, переважно,  $R^4$  являє собою водень.

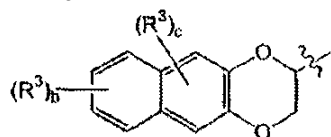
У втіленні даного винаходу  $a$  означає 1.


У втіленні даного винаходу  $b$  означає ціле число від 0 до 2. В іншому втіленні даного винаходу  $b$  означає ціле число від 0 до 2. В іншому втіленні даного винаходу  $b$  означає ціле число від 0 до 1. В іншому втіленні даного винаходу  $c$  означає ціле число від 0 до 1. В ще іншому втіленні даного винаходу сума  $b$  та  $c$  означає ціле число від 0 до 2, переважно ціле число від 0 до 1. В ще іншому втіленні даного винаходу  $b$  означає ціле число від 0 до 2 та  $c$  означає 0.

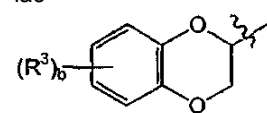
У втіленні даного винаходу  означає кільцеву структуру, вибрану з групи, що включає



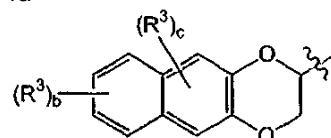
та






В іншому втіленні даного винаходу  означає кільцеву структуру, вибрану з групи, що включає

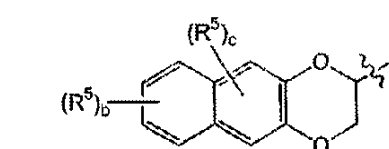
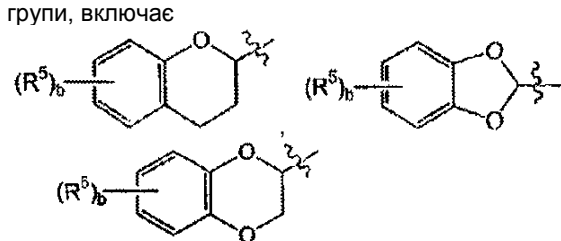


та

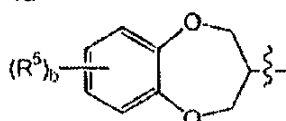



У втіленні даного винаходу  означає кільцеву структуру, вибрану з групи, що включає 2-(хроманіл), 2-(6-хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл), 2-(бензо[1,3]діоксоліл), 2-(5-хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл), 2-(7-нітро-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл), 2-(6,7-дихлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл), 2-(2,3-дигідро-нафто[2,3-b][1,4]діоксиніл) та 2-(7-хлор-бензо[1,3]діоксоліл). В іншому втіленні даного винаходу  означає кільцеву структуру, вибрану з групи, що включає 2-(5-хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл), 2-(7-нітро-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл), 2-(6,7-дихлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл) та 2-(2,3-дигідро-нафто[2,3-b][1,4]діоксиніл).

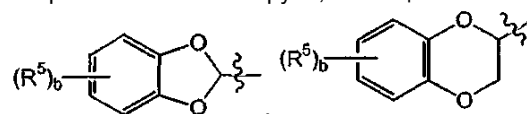
У втіленні даного винаходу  вибраний з групи, включає



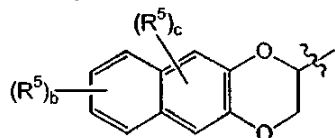
та




В іншому втіленні даного винаходу вибраний з групи, що включає 





та



У втіленні даного винаходу  вибраний з

групи, що включає 2-(2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл), 2-(бензо[1,3]діоксоліл), 3-(3,4-дигідро-бензо[1,4]діоксепініл), 2-(6-хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл), 2-(6-фтор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл), 2-(хроманіл), 2-(5-фтор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл), 2-(7-хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл), 2-(6-хлор-бензо[1,3]діоксоліл), 2-(7-нітро-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл), 2-(7-метил-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл), 2-(5-хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл), 2-(6-бром-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл), 2-(6,7-дихлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл), 2-(8-хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл), 2-(2,3-дигідро-нафто[2,3-b][1,4]діоксиніл) та 2-(4-метил-бензо[1,3]діоксоліл).

В іншому втіленні даного винаходу  вибраний з групи, що включає 2-(бензо[1,3]діоксоліл), 2-(2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл), 2-(6-хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл), 2-(7-хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл), 2-(7-метил-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл), 2-(6-бром-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл) та 2-(6,7-дихлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл).

В іншому втіленні даного винаходу  вибраний з групи, що включає 2-(2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл), 2-(7-метил-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл) та 2-(6-бром-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл).

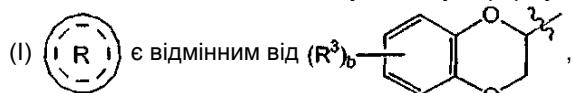
У втіленні даного винаходу  $R^3$  вибраний з групи, що включає галоген, нижчий алкіл, нижчий алкіл, заміщений гідрокси, -O-(нижчий алкіл), нітро, ціано, аміно, нижчий алкіламіно та ди(нижчий ал-



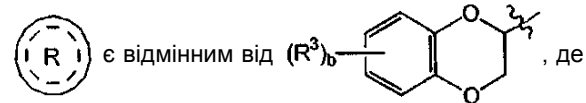
кіл)аміно. В іншому втіленні даного винаходу  $R^3$  вибраний з групи, що включає галоген та нітро. В іншому втіленні даного винаходу  $R^3$  вибраний з групи, що включає хлор та нітро.

У втіленні даного винаходу  $R^5$  вибраний з групи, що включає (II) галоген та нижчий алкіл. В іншому втіленні даного винаходу  $R^5$  вибраний з хлору, фтору, броду та метилу.

У втіленні даного винаходу в сполуці формули



де  $b$  означає 1 та  $R^3$  вибраний з групи, що включає галоген, нітро, ціано, аміно, нижчий алкіл, нижчий алкокси та  $-C(O)O-$ (нижчий алкіл). В іншому втіленні даного винаходу в сполуці формули (I)



$b$  означає 1.

У втіленні даного винаходу, стерео-центр в сполуці формули (I) знаходиться в S-конфігурації. В іншому втіленні даного винаходу, стерео-центр в сполуці формули (I) знаходиться в R-конфігурації.

У втіленні даного винаходу, стерео-центр в сполуці формули (II) знаходиться в S-конфігурації. В іншому втіленні даного винаходу, стерео-центр в сполуці формули (II) знаходиться в R-конфігурації.

У втіленні даного винаходу сполука формули (I) присутня у вигляді енантіомерно збагаченої

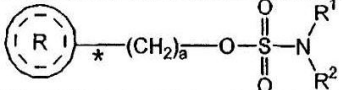

суміші, де% енантіомерного збагачення (% ee) більший, ніж приблизно 75%, переважно більший, ніж приблизно 90%, більш переважно більший, ніж приблизно 95%, найбільш переважно більший, ніж приблизно 98%.

У втіленні даного винаходу сполука формули (II) присутня у вигляді енантіомерно збагаченої суміші, де% енантіомерного збагачення (% ee) більший, ніж приблизно 75%, переважно більший, ніж приблизно 90%, більш переважно більший, ніж приблизно 95%, найбільш переважно більший, ніж приблизно 98%.

Втіленням даного винаходу є сполуки формули (I), де активність MES при 100 мг/кг є більшою, ніж або дорівнює 3/5 мишей. Іншим втіленням даного винаходу є сполуки формули (II), де активність MES при 100 мг/кг є більшою, ніж або дорівнює 3/5 мишей.

Характерні сполуки за даним винаходом є такими, як наведено в Таблицях 1 та 2 нижче. Додаткові сполуки за даним винаходом є такими, як наведено в Таблиці 3. В Таблицях 1, 2 та 3 нижче, в колонці "стерео" наведено стерео-конфігурацію при атомі вуглецю гетероциклу, приєднаного при позначеному зірочкою зв'язку. Якщо не наведено жодного позначення, то сполука була одержана у вигляді суміші стерео-конфігурацій. Коли наведено позначення "R" або "S", стерео-конфігурація базується на енантіомерно збагаченій вихідній речовині.

Таблиця 1: Характерні сполуки формули (I)

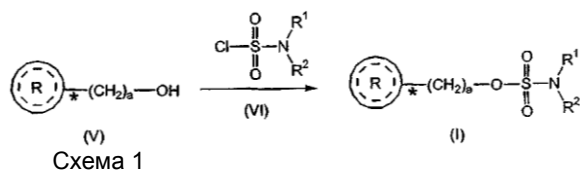
					
№		Стерео	$(CH_2)_a$	$R^1$	$R^2$
11	2-(хроманіл)		$CH_2$	H	H
12	2-(6-хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл)	R	$CH_2$	H	H
17	2-(бензо[1,3]діоксоліл)		$CH_2$	H	H
21	2-(5-хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл)	R	$CH_2$	H	H
25	2-(7-нітро-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл)	R	$CH_2$	H	H
27	2-(6,7-дихлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл)	R	$CH_2$	H	H
28	2-(2,3-дигідро-нафто[2,3-b][1,4]діоксиніл)	R	$CH_2$	H	H
31	2-(7-хлор-бензо[1,3]діоксоліл)		$CH_2$	H	H



Таблиця 3: Додаткові сполуки за даним винаходом

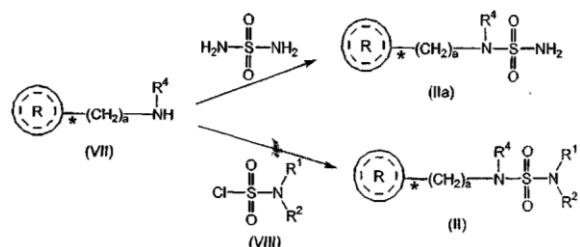
№	Y	Стеро	X	NR <sup>14</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>
23	2-(5-метокси-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл)	S	CH <sub>2</sub>	NH	H	H
26	2-(6-метилкарбоніл-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл)	S	CH <sub>2</sub>	NH	H	H
32	2-(6-метоксикарбоніл-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл)	S	CH <sub>2</sub>	NH	H	H
34	2-(6-гідроксиметил-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл)	S	CH <sub>2</sub>	NH	H	H
36	2-(7-аміно-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксиніл)	S	CH <sub>2</sub>	NH	H	H

Сполуки формули (I) можуть бути одержані відповідно до способу, наведеному на Схемі 1.



Відповідно, прийнятно заміщену сполуку формули (V), відому сполуку або сполуку, одержану за допомогою відомих способів, піддають реакції з прийнятно заміщеною сполукою формули (VI), відомою сполукою або сполукою, одержаною за допомогою відомих способів, в присутності основи, такої як NaNH, TEA, DIPEA, піридин та подібна, в органічному розчиннику, такому як DMF, DMSO та подібний, з одержанням відповідної сполуки формули (I).

Сполуки формули (II) можуть бути одержані відповідно до способу, наведеному на Схемі 2.



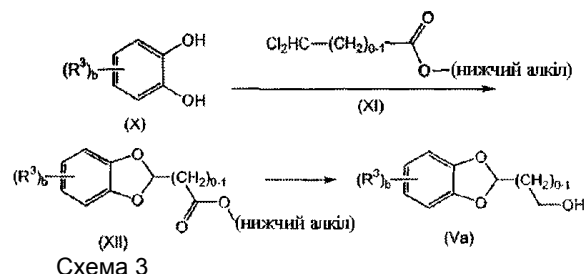
Відповідно, прийнятно заміщену сполуку формули (VII), відому сполуку або сполуку, одержану за допомогою відомих способів, піддають реакції з сульфамідом, відомою сполукою, переважно, де сульфамід присутній в кількості в діапазоні від приблизно 2 до приблизно 5 еквівалентів, в органічному розчиннику, такому як THF, діоксан та подібний, переважно при підвищеній температурі в

діапазоні від приблизно 50°C до приблизно 100°C, більш переважно при приблизно температурі кипіння зі зворотним холодильником, з одержанням відповідної сполуки формули (IIa).

Альтернативно, прийнятно заміщену сполуку формули (VII), відому сполуку або сполуку, одержану за допомогою відомих способів, піддають реакції з прийнятно заміщеною сполукою формули (VIII), відомою сполукою або сполукою, одержаною за допомогою відомих способів, в присутності основи, такої як TEA, DIPEA, піридин та подібна, в органічному розчиннику, такому як DMF, DMSO та подібний, з одержанням відповідної сполуки формули (II).

Сполуки формули (V), в яких означає


, може бути одержані відповідно до способу, наведеному на Схемі 3.

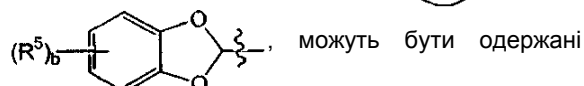


Відповідно, прийнятно заміщену сполуку формули (X), відому сполуку або сполуку, одержану за допомогою відомих способів, піддають реакції з прийнятно заміщеною сполукою формули (XI), відомою сполукою або сполукою, одержаною за допомогою відомих способів, в присутності основи, такої як метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид натрію, метоксид калію, трет-бутоксид

калію та подібна, в органічному розчиннику, такому як метанол, етанол, IPA та подібний, переважно при підвищеній температурі в діапазоні від приблизно 50°C до приблизно 100°C, більш переважно при приблизно температурі кипіння зі зворотним холодильником, з одержанням відповідної сполуки формули (XII).

Сполуку формули (XII) піддають реакції з прийнятно вибраним відновником, таким як LАH та подібний, в органічному розчиннику, такому як THF, діетиловий ефір та подібний, з одержанням відповідної сполуки формули (Va).

Сполуки формули (VII), в яких  означає



відповідно до способу, наведеному на Схемі 4.

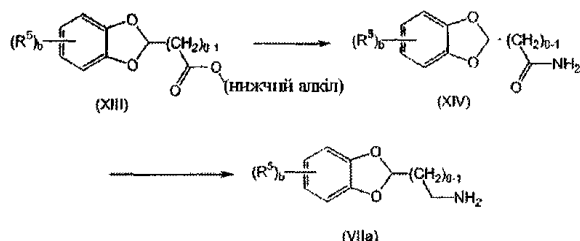

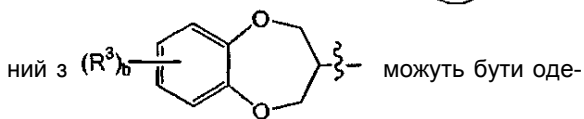


Схема 4

Відповідно, прийнятно заміщену сполуку формули (XIII), відому сполуку або сполуку, одержану за допомогою відомих способів (наприклад як описано на Схемі 3 вище), піддають реакції з NH<sub>4</sub>OH, відомою сполукою, необов'язково в органічному розчиннику, такому як ацетонітрил та подібний, з одержанням відповідної сполуки формули (XIV).

Сполуку формули (XIV) піддають реакції з прийнятно вибраним відновником, таким як LАH та подібний, в органічному розчиннику, такому як THF, діетиловий ефір та подібний, з одержанням відповідної сполуки формули (VIIa).

Сполуки формули (VII), в яких  вибраний



відповідно до способу, наведеному на Схемі 5.

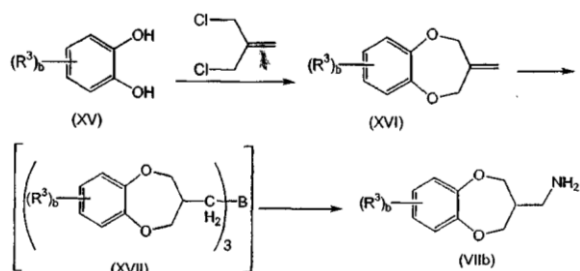



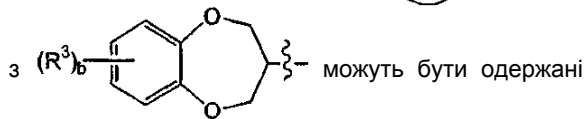
Схема 5

Відповідно, прийнятно заміщену сполуку формули (XV), відому сполуку або сполуку, одержану за допомогою відомих способів, піддають реакції з 3-хлор-2-хлорметил-пропеном, відомою сполукою, в присутності основи, такої як карбонат калія, карбонат натрія, бікарбонат натрія, TEA, DIPHA та подібна, в органічному розчиннику, такому як ацетонітрил, THF, діоксан та подібний, переважно при підвищеній температурі в діапазоні від приблизно 50°C до приблизно 100°C, більш переважно, при приблизно температурі кипіння зі зворотним холодильником, з одержанням відповідної сполуки формули (XVI).

Сполуку формули (XVI) піддають реакції з бораном в органічному розчиннику, такому як THF, діоксан та подібний, з одержанням відповідної сполуки формули (XVII), яку переважно не виділяють.

Сполуку формули (XVII) піддають реакції з аміносурфоновією кислотою, переважно при підвищеній температурі в діапазоні від приблизно 50°C до приблизно 100°C, більш переважно, при приблизно температурі кипіння зі зворотним холодильником, з одержанням відповідної сполуки формули (VIIb).

Сполуки формули (V), в яких  вибраний



відповідно до способу, наведеному на Схемі 6.

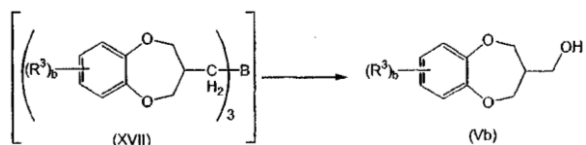

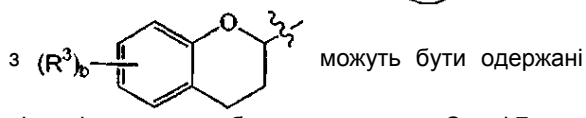


Схема 6

Відповідно, прийнятно заміщену сполуку формули (XVIII), сполуку, одержану, як наведено на Схемі 5 вище, піддають реакції з пероксидом, таким як пероксид водню та подібний, в присутності основи, такої як NaOH, KOH та подібна, в органічному розчиннику, такому як хлороформ, DCE, DCM та подібний, з одержанням відповідної сполуки формули (Vb).

Сполуки формули (V), в яких  вибраний



відповідно до способу, наведеному на Схемі 7.

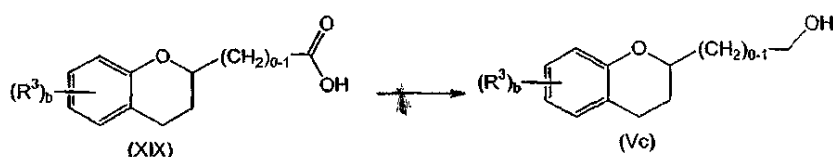

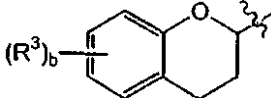


Схема 7

Відповідно, прийнятно заміщену сполуку формули (XIX), відому сполуку або сполуку, одержану за допомогою відомих способів, піддають реакції з прийнятно вибраним відновником, таким як LAH та подібний, в органічному розчиннику, такому як THF, діетиловий ефір та подібний, з одержанням відповідної сполуки формули (Vc).

Сполуки формули (VII), в яких  вибран

ний з  можуть бути одержані відповідно до способу, наведеному на Схемі 8.

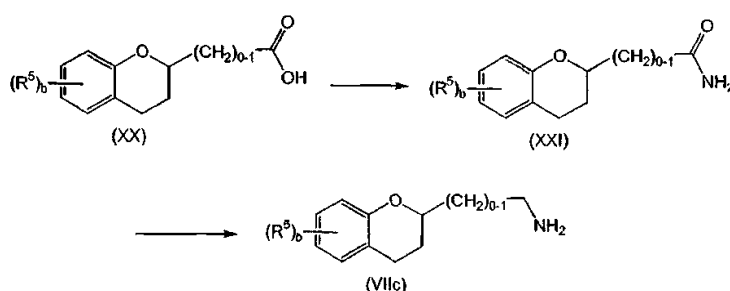

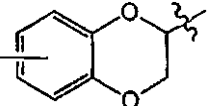


Схема 8

Відповідно, прийнятно заміщену сполуку формули (XX), відому сполуку або сполуку, одержану за допомогою відомих способів, піддають реакції з  $\text{NH}_4\text{OH}$ , в присутності агента сполучення, такого як DCC та подібний, необов'язково в органічному розчиннику, такому як ацетонітрил та подібний, з одержанням відповідної сполуки формули (XXI).

Сполуку формули (XXI) піддають реакції з прийнятно вибраним відновником, таким як LAH та подібний, в органічному розчиннику, такому як THF, діетиловий ефір та подібний, з одержанням відповідної сполуки формули (VIIc).

Сполуки формули (V), в яких  вибраний

з  та де а означає 1, можуть бути одержані відповідно до способу, наведеному на Схемі 9.

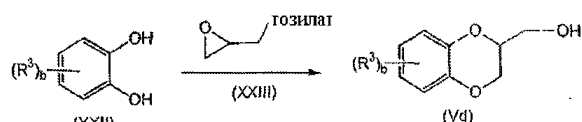

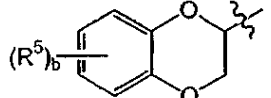


Схема 9

Відповідно, прийнятно заміщену сполуку формули (XXII), відому сполуку або сполуку, одержану за допомогою відомих способів, піддають реакції з прийнятно заміщеною сполукою формули (XXIII), відомою сполукою або сполукою, одержаною за допомогою відомих способів, в присутності основи, такої як  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$  та подібна, в ор-

ганічному розчиннику, такому як DMF, DMSO, ацетонітрил та подібний, переважно, при підвищеній температурі в діапазоні від приблизно  $50^\circ\text{C}$  до приблизно  $100^\circ\text{C}$ , більш переважно, при підвищеній температурі в діапазоні від приблизно  $50^\circ\text{C}$  до приблизно  $75^\circ\text{C}$ , з одержанням відповідної сполуки формули (Vd).

Сполуки формули (VII), в яких  вибран

ний з  та де а означає 2, можуть бути одержані відповідно до способу, наведеному на Схемі 10.

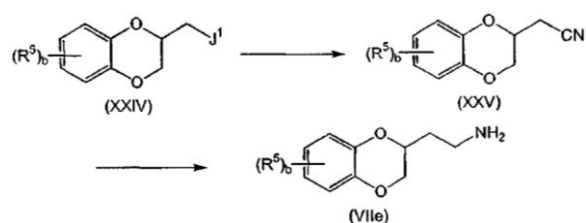



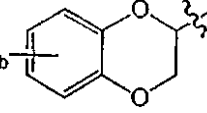
Схема 10

Відповідно, прийнятно заміщену сполуку формули (XXIV), в якій  $J^1$  являє собою прийнятну групу, що відходить, таку як Br, Cl, I, толіл, мезил, трифлат та подібну, відому сполуку або сполуку, одержану за допомогою відомих способів (наприклад, за допомогою активації відповідної сполуки, в якій  $J^1$  являє собою OH), піддають реакції з ціанідом, таким як ціанід калію, ціанід натрію та подібний, в органічному розчиннику, такому як DMSO,

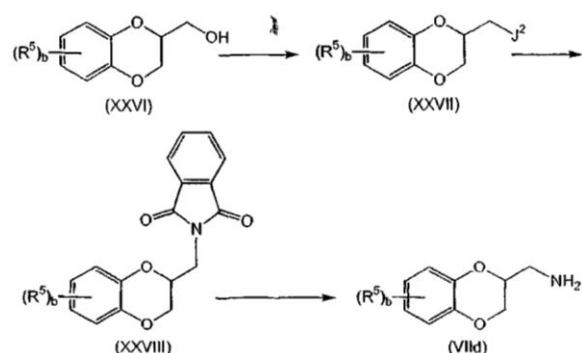
DMF, THF та подібний, з одержанням відповідної сполуки формули (XXV).

Сполуку формули (XXV) відновлюють відповідно до відомих способів, наприклад за допомогою реакції з прийнятим відновником, таким як ЛАН, боран та подібний, з одержанням відповідної сполуки формули (VIIe).

Сполуки формули (VII), в яких  вибран

ний з  та де а означає 1,


можуть бути одержані відповідно до способу, наведеному на Схемі 11.

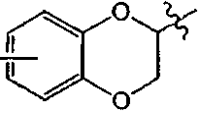


Відповідно, прийнятно заміщену сполуку формули (XXVI), відому сполуку або сполуку, одержану за допомогою відомих способів (наприклад відповідно до способу, наведеному на Схемі 9 вище) активують, згідно відомого способу, з одержанням відповідної сполуки формули (XXVII), в якій  $J^2$  являє собою групу, що відходить, таку як тозилат, Cl, Br, I, мезилат, трифлат та подібну.

Сполуку формули (XXVII) піддають реакції з сіллю фталіміду, такою як фталімід калію, фталімід натрію та подібний, в органічному розчиннику, такому як DMF, DMSO, ацетонітрил та подібний, переважно, при підвищеній температурі в діапазоні від 50°C до приблизно 200°C, більш переважно, при приблизно температурі кипіння зі зворотним холодильником, з одержанням відповідної сполуки формули (XXVIII).

Сполуку формули (XXVIII) піддають реакції з  $N_2H_4$ , відомою сполукою, в органічному розчиннику, такому як етанол, метанол та подібний, переважно, при підвищеній температурі в діапазоні від приблизно 50°C до приблизно 100°C, більш переважно, при приблизно температурі кипіння зі зворотним холодильником, та подібний, з одержанням відповідної сполуки формули (VIId).

Сполуки формули (V), в яких  вибраний

з  та де а означає 2, мо-

жуть бути подібно одержані відповідно до способу, наведеному на Схемі 12.

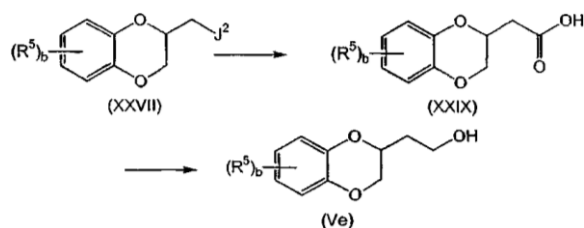

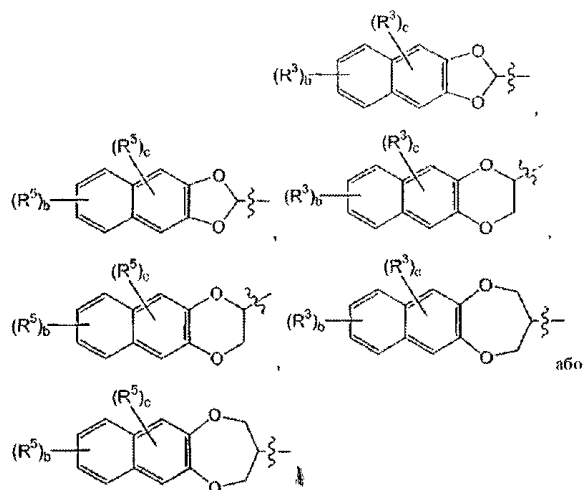


Схема 12

Відповідно, прийнятно заміщену сполуку формули (XXVII), в якій  $J^2$  являє собою CN, відому сполуку або сполуку, одержану за допомогою відомих способів, гідролізують відповідно до відомих способів, наприклад за допомогою реакції з прийнятною кислотою або основою, з одержанням відповідної сполуки формули (XXIX).

Сполуку формули (XXIX) відновлюють відповідно до відомих способів, наприклад за допомогою реакції з прийнятим відновником, таким як ЛАН та подібний, з одержанням відповідної сполуки формули (Ve).

Фахівець в даній галузі техніки визнає, що сполуки формули (V) та (VII), в яких  вибраний з



можуть бути подібно одержані відповідно до способів, наведених на Схемах 3-12 вище, вибираючи та замінюючи бензо-конденсовані вихідні сполуки на відповідні нафтил-конденсовані сполуки (наприклад сполуки формули (X), (XIII), (XV), (XVIII), (XIX), (XX), (XXII), (XXIV) та т.п.).

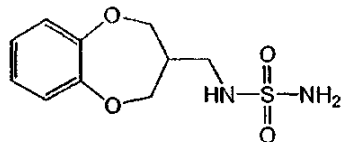
Фахівець в даній галузі техніки, крім того, визнає, що коли бажаним є окремий енантіомер (або суміш енантіомерів, де збагачений один енантіомер) сполуки формули (V) або сполуки формули (VII), можуть бути використані зазначені вище способи, які описані на Схемах 1-12, замінюючи відповідну вихідну речовину на окремий енантіомер (або суміш енантіомерів, де збагачений один енантіомер).

Наступні Приклади наведені, щоб допомогти в розумінні винаходу, їх не потрібно аналізувати з метою обмеження будь-яким чином винаходу,

який викладено у формулі винаходу, яку наведено після опису.

#### Приклад 1

((3,4-Дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]діоксепін-3-іл)метил)сульфамід (Складовий № 3)



Ортодіоксибензол (5,09 г, 46,2 ммоль) та карбонат калію об'єднували в ацетонітрилі та нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом однієї години. Додавали 2-хлорметил-3-хлор-1-пропен (5,78 г, 46,2 ммоль) та реакцію продовжували при кипінні зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури та фільтрували. Фільтрат випарювали та залишок розбавляли водою та екстрагували діетиловим ефіром (3 х). Об'єднаний органічний розчин сушили над  $\text{MgSO}_4$  та концентрували. Хроматографією (2% етилового ефіру в гексані) одержували 3-метилєн-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]діоксепін у вигляді безбарвного масла.

MS (ESI): 163,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,94 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 4,76 (s, 4H).

3-Метилєн-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]діоксепін (5,00 г, 30,8 ммоль) розчиняли в сухому THF (100 мл). При 0°C додавали боран-THF (1,0 М в THF, 10,3 мл). Реакційну суміш перемішували при RT протягом 5 годин. Додавали аminosульфонову кислоту (6,97 г, 61,6 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали водний гідроксид натрію (3,0 М, 100 мл). Розчин екстрагували етил ацетатом (3x100 мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Розчин концентрували під вакуумом та очищали за допомогою хроматографії (від 2% до 8% метанолу в дихлорметані), одержуючи ((3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]діоксепін-3-іл)метил)амін у вигляді безбарвного масла.

MS (ESI): 180,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO)  $\delta$ : 6,92 (m, 4H), 4,21 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,33 (ушир., 2H), 3,16 (d, J=4 Гц, 1H), 2,72 (d, J=4 Гц, 1H), 2,30 (m, 1H).

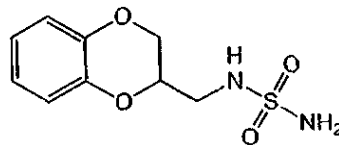
((3,4-Дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]діоксепін-3-іл)метил)амін (2,90 г, 16,2 ммоль) та сульфамід (3,11 г, 32,4 ммоль) об'єднували в сухому діоксані (60 мл) та нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Додавали хлороформ та осад видаляли фільтруванням. Фільтрат концентрували під вакуумом та очищали за допомогою хроматографії (від 2% до 8% ацетону в дихлорметані), одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

258,8 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO)  $\delta$ : 6,92 (m 4H), 6,71 (ушир., 1H), 6,59 (ушир., 2H), 4,19 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,39 (m, 1H).

#### Приклад 2

N-(2,3-Дигідро-бензо[4,1]діоксин-2-ілметил)-сульфамід (Сполука № 1)



Рацемічний 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-2-ілметиламін (4,4 г, 26 ммоль) та сульфамід (5,1 г, 53 ммоль) об'єднували в 1,4-діоксані (100 мл) та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та невелику кількість твердої речовини відфільтровували та відкидали. Фільтрат випарювали у вакуумі та залишок очищали, використовуючи флеш колоночну хроматографію (DCM:Метанол - 10:1), одержуючи білу тверду речовину. Тверду речовину перекристалізовували з DCM, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Т.п.: 97,5 -98,5°C

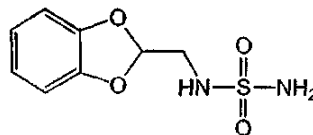
Анал. Розр.: C, 44,25; H, 4,95; N, 11,47; S, 13,13

Анал. Знайд.: C, 44,28; H, 4,66; N, 11,21; S, 13,15

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO  $d_6$ )  $\delta$ : 6,85 (m, 4H), 6,68 (bd s, 3H, NH), 4,28 (m, 2H), 3,97 (dd, J=6,9, 11,4 Гц, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,10 (m, 1H).

#### Приклад 3

(Бензо[1,3]діоксол-2-ілметил)сульфамід (Сполука № 2)



Ортодіоксибензол (10,26 г, 93,2 ммоль), метоксид натрію (25% на вагу в метанолі, 40,3 г, 186 ммоль) та метил дихлорацетат (13,3 г, 93,2 ммоль) об'єднували в сухому метанолі (100 мл). Розчин нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, підкисляли додаванням концентрованої соляної кислоти та потім об'єм зменшували під вакуумом до приблизно 50 мл. Додавали воду та суміш екстрагували діетиловим ефіром (3x100 мл). Об'єднаний органічний розчин сушили  $\text{MgSO}_4$ , концентрували до коричневої твердої речовини та хроматографували (2% етил ацетату в гексані), одержуючи метиловий ефір бензо[1,3]діоксол-2-карбонової кислоти у вигляді безбарвного масла.

MS (ESI): 195,10 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,89 (ушир., 4H), 6,29 (s, 1H), 4,34 (q, J=7 Гц, 2H), 1,33 (t, J=7 Гц, 3H).

До метилового ефіру бензо[1,3]діоксол-2-карбонової кислоти (7,21 г, 40,0 ммоль) додавали гідроксид амонію (29% у воді, 10 мл) та достатню кількість ацетонітрилу, щоб суміш стала однорідною (~5 мл). Розчин перемішували протягом двох годин при кімнатній температурі та потім додавали дистильовану воду. Амід бензо[1,3]діоксол-2-

карбонової кислоти осаджували у вигляді білої речовини та збирали фільтруванням, та використували без подальшого очищення.

MS (ESI): 160,00 (M+H<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ: 7,99 (s, ушир., 1H), 7,72 (s, ушир., 1H), 6,94 (m, 2H) 6,86 (m, 2H), 6,30 (s, 1H).

Амід бензо[1,3]діоксол-2-карбонової кислоти (5,44 г, 32,9 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (THF, 100 мл). Алюмогідрид літію (LAH, 1 M в THF, 39,5 мл, 39,5 ммоль) повільно додавали до розчину при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додавали дистильовану воду, щоб нейтралізували надлишок LAH. Додавали водний гідроксид натрію (3,0 M, 100 мл) та розчин екстрагували етил ацетатом (3x100 мл). Об'єднаний органічний розчин промивали водою та сушили над MgSO<sub>4</sub>. Розчинник випарювали, одержуючи С-бензо[1,3]діоксол-2-іл-метиламін у вигляді безбарвного масла.

MS (ESI): 152,1 (M+H<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,87 (m, 4H), 6,09 (t, J=4 Гц, 1H), 3,13 (d, J=4 Гц, 2H).

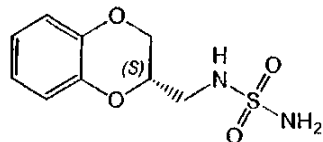
С-Бензо[1,3]діоксол-2-іл-метиламін (2,94 г, 19,4 ммоль) та сульфамід (3,74 г, 38,9 ммоль) об'єднували в сухому діоксані (50 мл) та розчин нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрували та залишок хроматографували (від 2% до 10% ацетону в дихлорметані), одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

MS (ESI): 230,0 (M+H<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,87 (m, 4H), 6,25 (t, J=4 Гц, 1H), 4,79 (ушир., 1H), 4,62 (ушир., 1H), 3,64 (d, J=4 Гц, 2H).

Приклад 4

(2S)-(-)-N-(2,3-Дигідро-бензо[1,4]діоксин-2-ілметил)-сульфамід (Сполука № 4)



Ортодіоксибензол (13,2 г, 0,12 моль) та карбонат калію (16,6 г, 0,12 моль) перемішували в DMF (250 мл) та додавали (2R)-гліцидил тозилат (22,8 г, 0,10 моль), та реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли льодяною водою (1 л) та екстрагували діетиловим ефіром (4 рази). Об'єднаний органічний розчин тричі промивали 10% карбонатом калію, один раз водою, один раз сольовим розчином та випарювали у вакуумі, одержуючи білу тверду речовину, яку очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (DCM:Метанол - 50:1), одержуючи (2S)-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-2-іл)-метанол у вигляді твердої речовини.

Тверду речовину (13,3 г, 68 ммоль) розчиняли в піридині (85 мл), охолоджували до 0°C, додавали п-толуолсульфоніл хлорид (13,0 г, 68 ммоль) реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Реакційну суміш роз-

бавляли діетиловим ефіром (1 л) та 1 N HCl (1,2 л). Органічний шар відокремлювали та 2 рази промивали 1 N HCl (500 мл), 4 рази водою (150 мл), один раз сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>) та випарювали у вакуумі, одержуючи білу тверду речовину, яку очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (Гепт:ЕА - 2:1), одержуючи (2S)-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-2-ілметиловий ефір толуол-4-сульфонової кислоти у вигляді білої твердої речовини.

Білу тверду речовину об'єднували з фталімідом калію (14,4 г, 78 ммоль) в DMF (250 мл) та нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 1 години, охолоджували до кімнатної температури та виливали при сильному перемішуванні у воду (1,5 л) та перемішували протягом 30 хв. Білу тверду речовину відфільтровували та тверду речовину промивали декілька разів водою, 2% NaOH та знову водою та залишали сушитися на повітрі, одержуючи (2S)-2-(2,3-Дигідро-бензо[1,4]діоксин-2-ілметил)-ізоіндол-1,3-діон у вигляді білої порошкоподібної твердої речовини.

Порошкоподібну білу тверду речовину об'єднували з гідразиниом (2,75 г, 86 ммоль) в EtOH (225 мл) та нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури та додавали 1 N HCl до pH 1,0 та перемішували протягом 15 хв. Білу тверду речовину відфільтровували та промивали свіжим EtOH (тверду речовину відкидали) та фільтрат випарювали у вакуумі до твердої речовини, яку розділяли між діетиловим ефіром та розбавленим водним NaOH. Розчин діетилового ефіру сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та випарювали у вакуумі, одержуючи світло-жовте масло. Масло очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (DCM:MeOH - 10:1), одержуючи масло. Частику масла (4,82 г, 29 ммоль) в 2-пропанолі (250 мл) обробляли 1 N HCl (30 мл) та нагрівали на паровій бані, поки суміш не стала однорідною, та потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Через 3 години суміш охолоджували льодом протягом 2 годин. Білу шарувату тверду речовину (відповідна сіль HCl (2S)-C-(2,3-Дигідро-бензо[1,4]діоксин-2-іл)-метиламіну) відфільтровували та потім перекристалізовували з 2-пропанолу, одержуючи білу тверду речовину.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -69,6 (c=1,06, EtOH)

Білу тверду речовину розділяли між DCM та розбавленим NaOH, та DCM сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та випарювали у вакуумі, одержуючи (2S)-C-(2,3-Дигідро-бензо[1,4]діоксин-2-іл)-метиламін у вигляді масла.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -57,8 (c=1,40, CHCl<sub>3</sub>)

Масло (2,1 г, 12,7 ммоль) та сульфамід (2,44 г, 25,4 ммоль) кип'ятили зі зворотним холодильником в діоксані (75 мл) протягом 2 годин та неочищений продукт очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (DCM:MeOH 10:1), одержуючи білу тверду речовину, яку перекристалізовували з DCM, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої кристалічної твердої речовини.

Т.п. 102-103°C

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -45,1° (c=1,05, M);



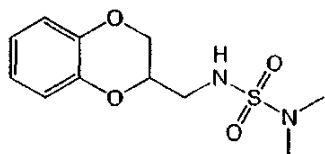
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6,86 (m, 4H), 6,81 (bd s, 3H, NH), 4,3 (m, 2H), 3,97 (dd,  $J=6,9$ , 11,4 Гц, 1H), 3,20 (dd,  $J=5,5$ , 13,7 Гц, 1H), 3,10 (dd,  $J=6,9$ , 13,7 Гц, 1H).

Анал. Розр.: C, 44,25; H, 4,95; N, 11,47; S, 13,13

Анал. Знайд.: C, 44,20; H, 4,69; N, 11,40; S, 13,22.

#### Приклад 5

N-(2,3-Дигідро-бензо[1,4]діоксин-2-ілметил)-N',N'-диметилсульфамід (Сполука № 6)



Рацемічний 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-2-ілметиламін (8,25 г, 5,0 ммоль) та триетиламін (1,52 г, 15 ммоль) об'єднували в DMF (10 мл) та охолоджували на льодяній бані, поки додавали диметилсульфамойл хлорид (1,44 г, 10 ммоль). Реакційну суміш потім перемішували протягом 3 годин, продовжуючи охолодження. Реакційну суміш розділяли між етил ацетатом та водою, та етил ацетатний розчин промивали сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) та випарювали у вакуумі, одержуючи масло. Масло очищали, використовуючи флеш колоночну хроматографію (етил ацетат:гептан 1:1), одержуючи білу тверду речовину, яку перекристалізовували (етил ацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої пластівчастої твердої речовини.

Т.п. 76-78°C

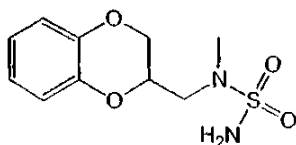
MS 273 ( $\text{MH}^+$ )

Анал. Розр.: C, 48,52; H, 5,92; N, 10,29; S, 11,78

Анал. Знайд.: C, 48,63; H, 5,62; N, 10,20; S, 11,90

#### Приклад 6

N-(2,3-Дигідро-бензо[1,4]діоксин-2-ілметил)-N-метилсульфамід (Сполука № 7)



Рацемічний 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-2-ілметиламін (825 мг, 5 ммоль) розчиняли в етил форміаті (15 мл), кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 30 хв та випарювали у вакуумі, одержуючи N-(2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-2-ілметил)-формамід у вигляді масла.

Масло в діетиловому ефірі (25 мл) обробляли 1 M LAN в THF (9,0 мл, 9,0 ммоль) при 0°C та перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували на льодяній бані та гасили водою (0,50 мл), потім 3 N NaOH (0,50 мл) та водою (0,50 мл). Суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Тверду речовину відфільтровували та фільтрат випарювали у вакуумі, одержуючи залишок,

який розділяли між 1 N HCl та діетиловим ефіром. Водну фазу підлужували 1 N NaOH та екстрагували діетиловим ефіром. Органічну фазу сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) та випарювали у вакуумі, одержуючи (2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-2-ілметил)-метил-амін у вигляді масла.

MS 180 ( $\text{MH}^+$ )

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,85 (m, 4H), 4,30 (m, 2H), 4,02 (dd,  $J=7,9$ , 11,6 Гц, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,50 (s, 3H).

Масло (380 мг, 2,1 ммоль) та сульфамід (820 мг, 8,5 ммоль) об'єднували в діоксані (15 мл), кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1,5 годин та випарювали у вакуумі, одержуючи неочищений залишок. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (етил ацетат/гептан 1:1) та одержану тверду речовину перекристалізовували з етил ацетату/гексану, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Т.п. 97-98°C

MS 257 ( $\text{M}^+$ )

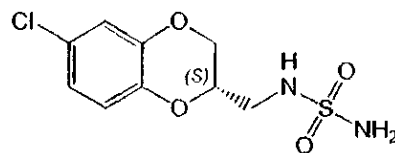
Анал. Розр.: C, 46,50; H, 5,46; N, 10,85; S, 12,41

Анал. Знайд.: C, 46,48; H, 5,65; N, 10,90; S, 12,07

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,86 (m, 4H), 4,52 (bs, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,29 (dd,  $J=2,3$ , 11,5 Гц, 1H), 4,05 (dd,  $J=6,5$ , 11,5 Гц, 1H), 3,51 (dd,  $J=6,7$ , 14,9 Гц, 1H), 3,40 (dd,  $J=5,9$ , 14,9 Гц, 1H), 2,99 (s, 3H).

#### Приклад 7

(2S)-(-)-N-(6-Хлор)-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-2-ілметил)-сульфамід (Сполука № 8)



Слідуючи методиці, наведеній в Прикладі 4 вище, 4-хлорортодіоксибензол піддавали реакції, одержуючи суміш (2S)-C-(7-Хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-2-іл)-метиламіну та (2S)-C-(6-Хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-2-іл)-метиламіну (приблизно співвідношення 3:1 6-хлор:7-хлор ізомерів за допомогою ОФ ВГРХ).

Суміш розчиняли в 2-пропанолі (100 мл) та додавали 1 N HCl в діетиловому ефірі, поки pH не стало дорівнювати 1,0. Гідрохлоридну сіль, що випала в осад, відфільтровували (2,65 г) та перекристалізовували з метанолу/IPA, одержуючи білі кристали. Білі кристали розділяли між DCM та розбавленим NaOH. DCM сушили та випарювали у вакуумі, одержуючи очищений (2S)-C-(6-Хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-2-іл)-метиламін у вигляді масла.

$[\alpha]_D^{25} = -67,8$  ( $c=1,51$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

Масло (7,75 ммоль) та сульфамід (1,50 г, 15,5 ммоль) об'єднували в діоксані (50 мл) та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2,0 годин, охолоджували до кімнатної температури та випарювали у вакуумі, одержуючи тверду речовину. Продукт очищали за допомогою флеш колоночної

хроматографії, використовуючи DCM/метанол 20:1, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

MS 277 ( $M^{-1}$ )

$[\alpha]_D = -59,9^\circ$  ( $c=1,11$ , M)

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  6,90 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 6,81 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,29 (dd,  $J=2,4$ , 11,5 Гц, 1H), 4,05 (dd,  $J=7,1$ , 11,5 Гц, 1H), 3,45 (m, 2H).

Анал. Розр.: C, 38,78; H, 3,98; N, 10,05

Анал. Знайд.: C, 38,80; H, 3,67; N, 9,99.

Фільтрати кристалізованої гідрохлоридної солі (2S)-C-(6-Хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-2-іл)-метиламіну, одержаної вище, відновлювали (приблизно 1:1 6-хлор-7-хлор ізомери) та випарювали у вакуумі, одержуючи тверду речовину, яку розділяли між DCM (200 мл) та розбавленим NaOH (0,5 M, 50 мл). Розчин DCM промивали один раз сольовим розчином, сушили ( $Na_2SO_4$ ) та випарювали у вакуумі, одержуючи масло, яке очищали за допомогою ОФ ВЕРХ (10-50% ACN з 0,16% TFA у воді з 0,20% TFA), одержуючи (2S)-C-(7-Хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-2-іл)-метиламін у вигляді залишку.

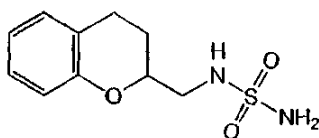
Залишок об'єднували з сульфамідом (0,90 г, 9,4 ммоль) в діоксані (25 мл) та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2,5 годин, охолоджували до кімнатної температури та випарювали у вакуумі, одержуючи масло. Масло очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії, використовуючи DCM/метанол - 10:1, одержуючи (2S)-(-)-N-(7-Хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-2-ілметил)-сульфамід у вигляді білої твердої речовини.

MS 277 ( $M^{-1}$ )

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3/CD_3OD$ )  $\delta$  6,88 (d,  $J=0,7$  Гц, 1H), 6,81 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,30 (dd,  $J=2,3$ , 11,6 Гц, 1H), 4,04 (dd,  $J=7,0$ , 11,6 Гц, 1H), 3,38 (m, 2H).

Приклад 8

Хроман-2-ілметилсульфамід (Сполука № 10)



Хроман-2-карбонову кислоту (4,5 г, 25 ммоль) та HOBT (3,86 г, 25 ммоль) об'єднували в DCM (40 мл) та DMF (10 мл). При кімнатній температурі додавали диметиламінопропіл етилкарбодіімід (EDC, 4,84 г, 25 ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. Додавали гідроксид амонія (2,26 мл, 33,4 ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли DCM (50 мл) та водою (50 мл) та pH суміші коректували до приблизно pH=3,0 1 N HCl. DCM відокремлювали та водну фазу двічі екстрагували DCM. Об'єднану фазу DCM сушили ( $Na_2SO_4$ ) та випарювали у вакуумі, одержуючи масло, яке очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (етил ацетат), одержуючи масло.

Масло (5,35 г, 30 ммоль) в THF (90 мл) перемішували, поки добавляли 1 M LAN в THF (36 мл, 36 ммоль), та реакційну суміш потім перемішували

при кімнатній температурі протягом 20 годин. Реакцію гасили водою, перемішували протягом 2 годин, розчин декантували, сушили ( $Na_2SO_4$ ) та випарювали у вакуумі, одержуючи С-хроман-2-ілметиламін у вигляді маслянистого аміну.

Маслянистий амін (1,63 г, 10 ммоль) та сульфамід (1,92 г, 20 ммоль) об'єднували в діоксані (50 мл) та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчин охолоджували та випарювали у вакуумі, одержуючи масло, яке очищали за допомогою колоночної хроматографії (DCM:Метанол 10:1), одержуючи білу тверду речовину. Тверду речовину перекристалізовували з етил ацетату/гексану, одержуючи хроман-2-ілметилсульфамід у вигляді білої твердої речовини.

Т.п. 100-101°C

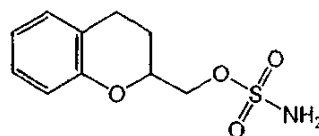
MS 241 ( $M^{-1}$ )

Анал. Розр.: C, 49,57; H, 5,82; N, 11,56; S, 13,23

Анал. Знайд.: C, 49,57; H, 5,80; N, 11,75; S, 13,33.

Приклад 9

Хроман-2-ілметилсульфамат (Сполука № 11)



Хроман-2-карбонову кислоту (4,3 г, 24 ммоль) в THF (70 мл) об'єднували з 1 M LAN в NHF (30 мл, 30 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили водою та потім перемішували протягом 2 годин. Розчин THF декантували від твердої речовини, яку промивали свіжим THF. Об'єднаний розчин THF сушили ( $Na_2SO_4$ ) та випарювали у вакуумі, одержуючи хроман-2-іл-метанол у вигляді масла.

Хроман-2-іл-метанол (1,97 г, 12 ммоль) в DMF (30 мл) охолоджували на льодяній бані до приблизно 0°C під аргонем та об'єднували з 95% NaN (0,39 г, 15,6 ммоль), потім перемішували протягом 30 хв. Потім додавали сульфаміт хлорид (2,78 г, 24 ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етил ацетатом (100 мл) та водою (100 мл). Етил ацетатний розчин відокремлювали та водну фазу двічі екстрагували етил ацетатом. Об'єднану етил ацетатну фазу сушили ( $MgSO_4$ ) та випарювали у вакуумі, одержуючи масло, яке очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (етил ацетат/гексан 1:2), одержуючи білу тверду речовину, яку перекристалізовували з етил ацетату/гексану, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Т.п. 87-90°C

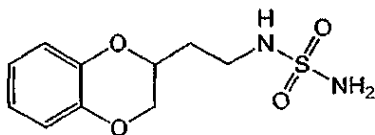
MS  $[M-H]^{-}$  242,1

Анал. Розр.: C, 49,37; H, 5,39; N, 5,76; S, 13,18

Анал. Знайд.: C, 49,46; H, 5,17; N, 5,72; S, 13,09.

Приклад 10

2-(2,3-Дигідро-бензо[1,4]діоксин-2-іл)-етилсульфамід (Сполука № 16)



Ціанід калію (2,05 г, 31,5 ммоль) додавали до 2-бромметил-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксину) (6,87 г, 30 ммоль) в DMSO (90 мл) та перемішували при температурі навколишньої середовища протягом 20 годин. Реакційну суміш потім розбавляли водою (250 мл) та двічі екстрагували діетиловим ефіром. Діетиловий ефір промивали водою, потім двічі промивали сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та випарювали у вакуумі, одержуючи 2-ціанометил-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин) у вигляді білої твердої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,89 (m, 4H), 4,50 (m, 1H), 4,31 (dd,  $J=2,3$ , 11,5 Гц, 1H), 4,08 (dd,  $J=6,2$ , 11,6 Гц, 1H), 2,78 (d,  $J=6,1$ , Гц, 2H).

2-ціанометил-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин) розчиняли в THF (50 мл) та додавали 1 M  $\text{BH}_3$  в THF (80 мл, 80 ммоль) та реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 годин, потім перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. При охолодженні на льодяній бані додавали 2N HCl, поки не буде досягнутий pH=1,0. Реакційну суміш потім перемішували протяг 3 N NaOH та діетиловим ефіром та розчин діетилового ефіру промивали сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та випарювали у вакуумі, одержуючи неочищений 2-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-іл)етиламін.

MS ( $M+H$ )<sup>+</sup> 180.

Неочищений 2-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-іл)етиламін в діоксані (100 мл) об'єднували з сульфамідом (3,0 г, 31 ммоль) та нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчин охолоджували та випарювали у вакуумі, одержуючи оранжеву тверду речовину, яку очищали за допомогою колоночної хроматографії (DCM:MeOH - 10:1), одержуючи білу тверду речовину. Тверду речовину перекристалізовували з DCM, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини.

MS ( $M^+$ ) 257

Т.п. 101-103°C (кор.)

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,86 (m, 4H), 4,70 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,94 (dd,  $J=7,4$ , 11,3 Гц, 1H), 3,43 (dd,  $J=6,4$ , 12,9 Гц, 2H), 1,94 (dd,  $J=6,5$ , 12,9, 2H).

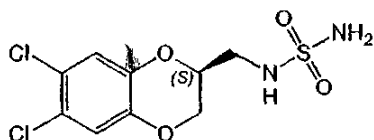
Елементарний аналіз:

Виміряно: C, 46,48; H, 5,60; N, 10,81; S, 12,41

Розраховано: C, 46,50; H, 5,46; N, 10,85; S, 12,41

Приклад 11

(2S)-(-)-N-(6,7-Дихлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-ілметил)-сульфамід (Сполука № 29)



4,5-Дихлоратехол (8,6 г, 48 ммоль) та карбонат калію (6,64 г, 48 ммоль) перемішували в DMF (200 мл). Додавали (2R)-гліцидил тозилат (9,12 г, 40 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та потім розбавляли льодяною водою (600 мл) та екстрагували діетиловим ефіром (4 рази). Об'єднаний органічний розчин промивали 3 рази 10% карбонатом калію, двічі сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) та випарювали у вакуумі, одержуючи (2S)-2-(6,7-дихлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин)метанол у вигляді в'язкого масла.

(2S)-2-(6,7-дихлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин)метанол, у вигляді масла, (6,4 г, 27 ммоль) розчиняли в піридині (50 мл), охолоджену до 0°C. Потім додавали п-толуолсульфоніл хлорид (5,2 г, 27 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Реакційну суміш розбавляли діетиловим ефіром та 1 N HCl (750 мл) та органічний шар відокремлювали, та промивали 2 рази 1 N HCl (250 мл), один раз водою (150 мл), двічі сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) та випарювали у вакуумі, одержуючи (2S)-6,7-дихлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-ілметилний ефір толуол-4-сульфонові кислоти у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,79 (d,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,36 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,2 (m, 3H), 4,03 (dd,  $J=6,3$ , 11,7 Гц, 1H), 2,47 (s, 3H).

(2S)-6,7-дихлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-ілметилний ефір толуол-4-сульфонові кислоти (8,0 г, 20,5 ммоль) об'єднували з фталімідом калію (6,1 г, 33 ммоль) в DMF (75 мл) та нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 1 години, охолоджували до кімнатної температури та виливали при сильному перемішуванні у воду (0,5 л) та потім перемішували протягом 30 хв. Білу тверду речовину відфільтровували та тверду речовину промивали декілька разів водою, 2% NaOH та знову водою, та потім залишали сушитися на повітрі, одержуючи (2S)-2-(6,7-дихлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-ілметил)-ізоіндол-1,3-діон (6,0 г, 80%) у вигляді білої порошкоподібної твердої речовини.

Білу порошкоподібну тверду речовину об'єднували і гіdraзином (1,06 г, 33 ммоль) в EtOH (80 мл) та нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 2 годин, потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали 1 N HCl, щоб скоректувати pH реакційної суміш до pH 1,0, та реакційну суміш потім перемішували протягом 15 хв. Білу тверду речовину відфільтровували та промивали свіжим EtOH (тверду речовину відкидали) та фільтрат випарювали у вакуумі до твердої речовини, яку розділяли між діетиловим ефіром та розбавленим водним NaOH. Розчин діетилового ефіру сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та випарювали у вакуумі, одержуючи (2S)-2-амінометил-(6,7-дихлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин) у вигляді в'язкого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,98 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,25 (dd,  $J=2,0, 11,2$  Гц, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 2,97 (d,  $J=5,5$  Гц, 2H).

Частину масла (3,8 г, 16 ммоль) та сульфамід (3,1 г, 32,4 ммоль) кип'ятили зі зворотним холодильником в діоксані (100 мл) протягом 2 годин та неочищений продукт очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії ( $\text{DCM}:\text{MeOH}$  20:1), одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини, яку перекристалізовували з етил ацетату/гексану, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої кристалічної твердої речовини.

MS  $[\text{M}-\text{H}]^-$  3111,0

Т.п. 119-121°C

$[\alpha]_D=-53,4^\circ$  ( $c=1,17$ , M)

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,22 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,91 (bd s, 1H), 6,68 (bd s, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,05 (dd,  $J=6,5, 11,5$  Гц, 1H), 3,15 (m, 2H).

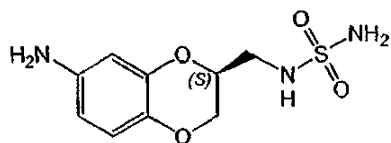
Елементний аналіз:

Виміряно: C, 34,52; H, 3,22; N, 8,95; Cl, 22,64; S, 10,24

Розраховано: C, 34,64; H, 2,68; N, 8,87; Cl, 22,94; S, 10,35.

Приклад 12

(2S)-(-)-N-(7-Аміно-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-2-ілметил)-сульфамід (Сполука № 36)



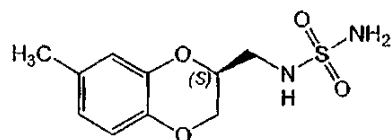
(2S)-(-)-N-(2,3-Дигідро-7-нітро-бензо[1,4]діоксин-2-ілметил)-сульфамід (1,2 г, 4,15 ммоль) одержували з 4-нітроортодіоксибензолу відповідно до способу, наведеному в Прикладі 4. (2S)-(-)-N-(2,3-Дигідро-7-нітро-бензо[1,4]діоксин-2-ілметил)-сульфамід потім об'єднували з 10% Pd/C в метанолі (120 мл) та струшували під атмосферою водню (39 фунт/дюйм<sup>2</sup>) при кімнатній температурі протягом 3 годин. Тверді речовини відфільтровували та промивали 10% M в DCM та фільтрат випарювали у вакуумі, одержуючи неочищений продукт. Неочищений продукт розчиняли в 0,2 N HCl (25 мл), заморожували та ліофілізували, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої шаруватої твердої речовини у формі відповідної гідроксидної солі.

MS  $(\text{M}+\text{H})^+$  260

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10,2 (bd s, 3H), 6,86 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,74 (dd,  $J=2,5, 8,4$  Гц, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,88 (dd,  $J=6,7, 11,4$  Гц, 1H), 3,04 (m, 2H).

Приклад 13

(2S)-(-)-N-(7-Метил-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-2-ілметил)-сульфамід (Сполука № 19)



Зазначену у заголовку сполуку одержували відповідно до методики, описаної вище в Прикладі 4, виходячи з 4-метилортодіоксибензолу, одержуючи білу тверду речовину, яку перекристалізовували з етил ацетату/гексану, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

MS  $[\text{M}-\text{H}]^-$  257

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,76 (m, 1H), 6,66 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,57 (bd s, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,03 (dd,  $J=6,9, 11,4$  Гц, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

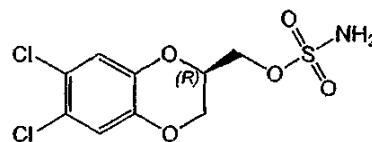
Елементний аналіз:

Розраховано: C, 46,50; H, 5,46; N, 10,85; S, 12,41

Знайдено: C, 46,65; H, 5,60; N, 10,84; S, 12,61.

Приклад 14

6,7-Дихлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-2-ілметилний ефір сульфамінової кислоти (Сполука № 27)



(2S)-6,7-дихлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-2-ілметанол (2,0 г, 8,5 ммоль), одержаний відповідно до методики, описаної вище в Прикладі 11, в DMF (20 мл) охолоджували на льодяній бані. Потім під аргоном додавали 95% гідриду натрію (0,28 г, 11 ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. Додавали сульфамойл хлорид (1,97 г, 17 ммоль) та реакційну суміш перемішували при охолодженні на льодяній бані. Через 1 годину реакційну суміш розбавляли водою (50 мл) та тричі екстрагували етил ацетатом. Об'єднаний етил ацетат промивали сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та випарювали у вакуумі до масла, яке очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (етил ацетат/гептан 1:1), одержуючи білу тверду речовину. Білу іверу речовину перекристалізовували з бензолу, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

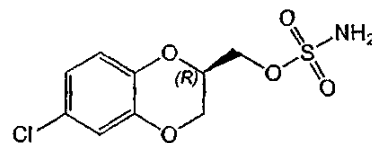
Т.п. 109-111°C

MS  $[\text{M}-\text{H}]^-$  312

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,65 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,41 (dd,  $J=2,5, 11,7$  Гц, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,11 (dd,  $J=6,9, 11,7$  Гц, 1H).

Приклад 15

6-Хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-2-ілметилний ефір сульфамінової кислоти (Сполука № 12)



(2S)-6-Хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-2-ілметанол (6,4 г, 32 ммоль), одержаний відповідно

до методики, яка описана вище в Прикладі 7, в DMF (80 мл) охолоджували на льодяній бані. Потім під аргоном протягом 20 хв додавали 95% гідриду нагрію (1,06 г, 42 ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. Протягом 10 хв додавали сульфамойл хлорид (7,4 г, 64 ммоль) та реакційну суміш перемішували при охолодженні на льодяній бані. Через 1 годину реакційну суміш розбавляли водою (300 мл) та тричі екстрагували етил ацетатом. Об'єднаний етил ацетат промивали сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) та випарювали у вакуумі, одержуючи масло, яке очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (етил ацетат/гексан 1:2), одержуючи білу тверду речовину. Білу тверду речовину 3 рази перекристалізовували з бензолу, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Т.п. 113-116°C

MS  $[\text{M}-\text{H}]^-$  278

$[\alpha]_D = -41,0^\circ$  ( $c=1,32$ , M)

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,91 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 6,84 (m, 2H), 4,82 (bd s, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,31 (dd,  $J=2,3$ , 11,6 Гц, 1H), 4,12 (dd,  $J=6,3$ , 11,6 Гц, 1H).

Елементний аналіз:

Виміряно: C, 38,57; H, 3,42; N, 4,92; S, 11,53

Розраховано: C, 38,65; H, 3,60; N, 5,01; S, 11,46

Приклад 16

Аналіз in vivo: тест максимальним електрошоком (МЕШ)

Протисудомна активність була визначена за допомогою тесту МЕШ, який проводили відповідно до методики, детально описаної нижче Swinyard EA, Woodhead JH, White HS, Franklin MR. Experimental selection, quantification, and evaluation of anticonvulsants. In Levy RH, et al., eds. Antiepileptic Drugs. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Raven Press, 1989:85-102.

Мишей-альбіносів чоловічої статі CF-1 (25-35 г) не годували протягом 16 годин до початку проведення тесту. Мишей до контрольної та тестової груп вибирали за методом випадкових чисел, тваринам давали дозу основи або тестової сполуки у різних концентраціях, відповідно. У день дослідження, за 30 хвилин до того, як піддати їх шоку, мишам перорально вводили дозу основи (0,5% метилцелюлози) або тестової сполуки (100-300 мг/кг). Напади викликали електричним шоком через роговицю, використовуючи перемінний струм у 60 Гц, 50 мА, протягом 0,2 с. Мишей у тестових групах піддавали електричному стимулюванню з інтервалами часу від 15 хвилин до 4 годин після введення тестової сполуки. Шок призводив до негайного тонічного розтягування всього тіла. Тест було закінчено, коли спостерігався весь курс конвульсій (типово, менш, ніж через 1 хвилину після електричної стимуляції), а мишей після цього негайно умертвляли шляхом інгаляції діоксиду вуглецю.

За кінцеву точку тесту було прийнято видалення з нападу компоненту тонічного екстензора усього тіла. Відсутність цього компоненту вказувала на здатність тестової сполуки запобігати поширенню розряду нападу через нервову тканину.

Значення  $\text{ED}_{50}$  тестової сполуки (розраховане, коли це було придатним) становило розраховану дозу, потрібну для блокування компоненту тонічного екстензора задньої кінцівки нападу, викликаного МЕШ, у 50% протестованих гризунів. Для розрахунку  $\text{ED}_{50}$  та 95% фідучіальних меж (ФМ) був використаний пробіт-аналіз.

Характерні сполуки заданим винаходом були протестовані відповідно до методики, описаної вище, з результатами, наведеними в Таблиці 4 нижче. Результати представлені як співвідношення кількості мишей з відвертним тонічним розтягуванням усього тіла до загальної кількості протестованих мишей за заданий час (при заданому рівні дозування тестової сполуки).

Таблиця 4

МЕШ активність у мишей

№	МШИ активність
1	2/4 за 1 год (300 мг/кг)
2	4/4 за 2 год (100 мг/кг)
3	2/3 за 1 год (300 мг/кг)
4	5/5 за 1 год (300 мг/кг)
5	1/5 за 2 год (300 мг/кг)
6	4/5 за 0,5 год (300 мг/кг)
7	3/3 за 0,5 год (300 мг/кг)
8	3/5 за 3 год (100 мг/кг)
9	1/5 за 1 год (300 мг/кг)
10	1/5 за 1 год (100 мг/кг)
11	4/5 за 1 год (100 мг/кг)
12	3/5 за 4 год (100 мг/кг)
13	2/5 за 0,5 год (10 мг/кг)
14	3/5 за 4 год (100 мг/кг)
15	Неактивна при 100 мг/кг
16	5/5 за 0,5 год (300 мг/кг)
17	4/5 за 0,5 год (100 мг/кг)
18	Неактивна при 100 мг/кг
19	5/5 за 0,5 год (300 мг/кг)
20	1/5 за 2 год (100 мг/кг)
21	5/5 за 2 год (100 мг/кг)
22	1/5 за 4 год (100 мг/кг)
23	Неактивна при 100 та 300 мг/кг
24	5/5 за 4 год (300 мг/кг)
25	5/5 за 4 год (100 мг/кг)
26	Неактивна при 100 та 300 мг/кг
27	5/5 за 4 год (100 мг/кг)
28	4/5 за 4 год (100 мг/кг)
29	3/5 за 4 год (100 мг/кг)
30	1/5 за 0,5 год (100 мг/кг)
31	3/5 за 0,5 год (100 мг/кг)
32	Неактивна при 100 та 300 мг/кг
33	1/3 за 2 год (300 мг/кг)
34	Неактивна при 100 та 300 мг/кг
35	Неактивна при 100 мг/кг
36	Неактивна при 100 та 300 мг/кг

Приклад 17

Як конкретне втілення пероральної композиції, 100 мі Сполуки № 8, одержаної, як описано в Прикладі 7, змішували з достатньою кількістю тонко диспергованої лактози, щоб забезпечити загальну

кількість від 580 до 590 мг для заповнення твердих гелевих капсул розміром 0.

Тоді як вищенаведений опис викладає принципи даного винаходу, з прикладами, наведеними

з метою ілюстрації, слід розуміти, що застосування винаходу включає всі звичайні варіації, адаптації та/або модифікації, які входять в межі наступної формули винаходу, та їх еквівалент.