

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044145**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.07.26

(21) Номер заявки
202290748

(22) Дата подачи заявки
2022.03.31

(51) Int. Cl. **C07D 233/64** (2006.01)
C07K 5/06 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
A61K 31/417 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(54) ДЕЙТЕРИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 2-(ИМИДАЗОЛ-4-ИЛ)ЭТАНАМИД ПЕНТАНДИОВОЙ-1,5 КИСЛОТЫ

(31) 2021108948

(32) 2021.04.01

(33) RU

(43) 2022.10.31

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ" (RU)**

(72) Изобретатель:
**Владыкин Александр Львович,
Захарова Екатерина Константиновна,
Переверзев Антон Петрович, Порохня
Мария Викторовна (RU)**

(74) Представитель:
**Ловцов С.В., Левчук Д.В., Вилесов
А.С., Коптева Т.В., Ясинский С.Я.,
Гавриков К.В., Стукалова В.В. (RU)**

(56) 5-[2-(1H-imidazol-5-yl)ethylamino]-5-oxopentanoic acid, PubChem CID9942657, Create 2006-10-25, [онлайн], [найдено 2022-08-15], Найдено в <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9942657>

EDWARD RUSSAK et al., "Impact of Deuterium Substitution on the Pharmacokinetics of Pharmaceuticals", Annals of Pharmacotherapy, 2019, v. 53, No. 2, p. 211-216. doi: 10.1177/1060028018797110, [онлайн], [найдено 2022-08-15], Найдено в https://www.researchgate.net/publication/327188595_Impact_of_Deuterium_Substitution_on_the_Pharmacokinetics_of_Pharmaceuticals

WO-A2-9901103
WO-A9-2013055258
WO-A1-2014035297
WO-A1-2010134851

(57) Изобретение относится к органической химии и фармацевтике и представляет собой дейтерированные производные 2-(имидазол-4-ил)этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или их фармацевтически приемлемые соли для лечения или профилактики заболеваний верхних дыхательных путей.

044145

B1

044145
B1

Изобретение относится к фармацевтической химии и представляет собой дейтерированные производные 2-(имидазол-4-ил)этанамид пентандиовой-1,5 кислоты или их фармацевтически приемлемые соли. Данные соединения проявляют терапевтическую активность в отношении инфекционных и воспалительных заболеваний.

Инфекционные заболевания занимают третье место среди причин смертности людей по всему миру, среди которых большая часть приходится на вирусные заболевания. Многие вирусы поражают дыхательные пути, носовые ходы, горло, бронхи, легкие, в связи с чем такие вирусные инфекции собраны в группу острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), поскольку обладают также и общностью клинических симптомов. Вирусы гриппа также относятся к группе ОРВИ, однако выделены в отдельную группу в связи с тем, что воздействуют системно на весь организм. Причиной ОРВИ могут быть более 200 различных вирусов, представителей четырех семейств РНК-содержащих вирусов (ортомиксовирусы, парамиксовирусы, коронавирусы и пикорнавирусы) и двух семейств ДНК-содержащих вирусов (аденовирусы и герпесвирусы) [1, 2]. По частоте инфицирования грипп составляет около 15% (тип А - 12%, В - 3%), парагрипп и риновирусы до 50%, аденовирус до 5%, респираторно-синцитиальный вирус (РС) - 4%, энтеровирусы - около 1%, смешанные инфекции - около 23% случаев. К группе высокого риска относятся дети, у которых заболевания респираторного тракта составляют до 90% всей инфекционной патологии и 65% от всех регистрируемых заболеваний [3].

Несмотря на успехи, достигнутые в медицине за последние десятилетия, в частности в лечении инфекционных заболеваний, ОРВИ и вирусы гриппа продолжают оставаться серьезной проблемой здравоохранения для большинства стран мира из-за чрезвычайно высокого уровня заболеваемости, обычно носящего характер сезонных эпидемий.

Наибольшее эпидемическое значение имеют вирусы гриппа А и В, вызывающие ежегодные эпидемии, экономический ущерб от которых исчисляется миллиардами долларов США. В России ежегодный суммарный экономический ущерб от гриппа оценивается экспертами в сумму, достигающую 40 миллиардов рублей. В мире каждый год от гриппа погибают 250-500 тысяч человек. В многочисленных исследованиях показана последовательная связь между гриппом и острым инфарктом миокарда [4].

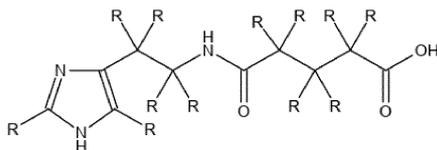
Учитывая, что невозможно предсказать антигенную структуру будущего эпидемического (пандемического) вируса, заблаговременное конструирование эффективных вакцин затруднительно, поэтому важно иметь в арсенале лекарственные средства для профилактики и лечения заболеваний, вызываемых в том числе высокопатогенными штаммами вирусов. При этом, как показала ситуация с пандемией COVID-19 во всем мире [5], для своевременного обеспечения граждан противовирусными лекарственными средствами в условиях пандемии целесообразно создание государственных резервов таких средств. Стратегические государственные резервы на случай пандемий подлежат долгосрочному хранению и обновлению по истечении срока годности зарезервированных лекарственных средств. В такой ситуации крайне важным является увеличение долгосрочной стабильности для продления сроков хранения и снижения государственных затрат на создание и обновление стратегических резервов противовирусных средств.

Следовательно, существует потребность в разработке новых средств и доступных терапевтических форм для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ.

Потенциально привлекательной стратегией улучшения метаболических свойств лекарства является модификация дейтерием [6].

Однако из уровня техники известно, что при модификации дейтерием возможно снижение активности лекарственного средства. Например, дейтерированный аналог гормона эстрогена проявляет значительно сниженную активность по сравнению с протонированным аналогом. Также известно, что у высокодейтерированного бензилпенициллина заметно снижается активность в отношении бактерий по сравнению с протонированным антибиотиком [7]. Дейтерирование соединений может непредсказуемым образом влиять на свойства вещества. При замене в молекуле одного атома на его изотоп меняются соответствующие химические связи [8]. В зависимости от свойств и структуры исходной молекулы дейтерирование может привести к разнонаправленным действиям. Так, из уровня техники известно, что присоединение атома дейтерия ко второму атому углерода 1,1-дифтор-2-2-дихлорэтилметилового эфира увеличивает скорость разложения данного соединения по сравнению с недейтерированным аналогом [9].

Авторами настоящего изобретения были получены различные дейтерированные производные 2-(имидазол-4-ил)этанамид пентандиовой-1,5 кислоты формулы (I), а также неожиданно обнаружено, что они обладают более длительным средним временем пребывания в организме (MRT, mean residence time) и стабильностью. При этом наличие в соединении атомов дейтерия никак не снижает фармакологическую активность данного вещества:



(I)

где R представляет собой H или D при условии, что по меньшей мере один R представляет собой D. Ниже приведены определения терминов, которые используются в описании настоящего изобретения.

Если не указано иное, все технические и специальные термины, использованные в данном контексте, имеют общепринятое в данной области техники значение.

"Стабильность" представляет собой способность лекарственного средства сохранять в заданных пределах свойства и характеристики качества в течение его срока годности (срока хранения) и периода применения при соблюдении установленных условий хранения. Стабильность лекарственного средства является необходимым условием обеспечения его терапевтического эффекта или отсутствия у него побочных реакций. В зависимости от сохраняемых свойств и характеристик качества различают следующие типы стабильности лекарственных средств:

химическую стабильность, при которой сохраняются химическая целостность и активность действующего вещества в пределах, указанных в спецификации, в том числе включает в себя фотостабильность;

физическую стабильность, при которой сохраняются первоначальные физические свойства лекарственного средства, в том числе внешний вид, вкус, однородность, растворимость, суспендируемость и др.;

микробиологическую стабильность, при которой сохраняются стерильность, или микробиологическая чистота лекарственного средства в соответствии с указанными требованиями, или эффективность входящих в его состав antimicrobных консервантов в указанных пределах;

токсикологическую стабильность, при которой не происходит заметного повышения токсичности лекарственного препарата;

терапевтическую стабильность, при которой терапевтический эффект лекарственного препарата остается неизменным.

"Среднее время пребывания (MRT, mean residence time)" - параметр, определяющий среднее время нахождения молекулы лекарственного средства в организме человека.

"Лекарственное средство (препарат)" - вещество (или смесь веществ в виде фармацевтической композиции) в виде таблеток, капсул, сиропов, инъекций, мазей и других готовых форм, вступающее в контакт с организмом человека, проникающее в органы, ткани организма человека, применяемое для профилактики, диагностики, лечения заболевания.

"Фармацевтическая композиция" обозначает композицию, включающую в себя соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по крайней мере один из компонентов, выбранных из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых наполнителей, растворителей, разбавителей, носителей, вспомогательных, распределяющих средств, средств доставки, таких как консерванты, стабилизаторы, наполнители, дезинтегранты, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, фунгициды, лубриканты, регуляторы пролонгированной доставки, выбор и соотношение которых зависит от их природы, способа введения композиции и дозировки. Примерами суспендирующих агентов являются этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтилен, сорбитол и сорбитовый эфир, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также иные фармацевтически приемлемые поверхностно-активные вещества и смеси этих веществ. Защита от действия микроорганизмов может быть обеспечена с помощью разнообразных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, таких как бензиловый спирт, уротропин, этилендиаминтетрауксусная кислота, бензойная кислота, хлорбутанол, сорбиновая кислота, парабены, алкилпиридиний, бензетоний и их фармацевтически приемлемые соли и подобные им соединения. Композиция может включать также изотонические агенты, например сахара, хлористый натрий и им подобные. Пролонгированное действие композиции может быть обеспечено с помощью агентов, замедляющих абсорбцию активного начала, например, таких как гидрофильные полимерные замедлители высвобождения, например производные целлюлозы, полиэтиленоксид, желатин, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, альгинаты, карбомеры, гидрофобные замедлители высвобождения, такие как глицерилбегенат, моностеарат алюминия. Примерами подходящих носителей, растворителей, разбавителей и средств доставки являются вода, этанол, полиспирты, буферные растворы, а также их смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры (такие как этилолеат). Примерами наполнителей являются лактоза, молочный сахар, микрокристаллическая целлюлоза, цитрат натрия, карбонат кальция, фосфат кальция и им подобные. Для регулирования pH могут быть использованы

ны различные органические и неорганические кислоты, такие как яблочная, аскорбиновая, лимонная, уксусная, янтарная, винная, фумаровая, молочная, аспарагиновая, глутаровая, глутаминовая, сорбиновая кислоты. Примерами диспергирующих агентов и распределяющих средств являются крахмал, альгиновая кислота и ее соли, силикаты. Примерами лубрикантов являются стеарат магния, лаурилсульфат натрия, тальк, коллоидный диоксид кремния, а также полиэтиленгликоль с высоким молекулярным весом. Фармацевтическая композиция для перорального, сублингвального, трансдермального, внутримышечного, внутривенного, подкожного, местного или ректального введения активного начала, одного или в комбинации с другим активным началом, может быть введена животным и людям в стандартной форме введения в виде смеси с традиционными фармацевтическими носителями. Пригодные стандартные формы введения включают пероральные формы, такие как таблетки, желатиновые капсулы, пилюли, порошки, гранулы, жевательные резинки и пероральные растворы, эликсиры или суспензии, сублингвальные и трансбуккальные формы введения, аэрозоли, имплантаты, местные, трансдермальные, подкожные, внутримышечные, внутривенные, интраназальные или внутриглазные формы введения и ректальные формы введения.

"Фармацевтически приемлемая соль" означает относительно нетоксичные органические и неорганические соли кислот и оснований, заявленных в настоящем изобретении. Эти соли могут быть получены *in situ* в процессе синтеза, выделения или очистки соединений или получены специально. В частности, соли оснований могут быть получены специально исходя из очищенного свободного основания заявленного соединения и подходящей органической или неорганической кислоты. Примерами полученных таким образом солей являются гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, бисульфаты, фосфаты, нитраты, ацетаты, оксалаты, валериаты, олеаты, пальмитаты, стеараты, лаураты, бораты, бензоаты, лактаты, тозилаты, цитраты, малеаты, фумараты, сукцинаты, тартраты, мезилаты, малонаты, салицилаты, пропионаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, сульфаматы и им подобные [10]. Соли заявленных кислот также могут быть специально получены реакцией очищенной кислоты с подходящим основанием, при этом могут быть синтезированы соли металлов и аминов. К металлическим относятся соли натрия, калия, кальция, бария, цинка, магния, лития и алюминия, наиболее желательными из которых являются соли натрия и калия. Подходящими неорганическими основаниями, из которых могут быть получены соли металлов, являются гидроксид, карбонат, бикарбонат и гидрид натрия, гидроксид и бикарбонат калия, поташ, гидроксид лития, гидроксид кальция, гидроксид магния, гидроксид цинка. В качестве органических оснований, из которых могут быть получены соли заявленных кислот, выбраны амины и аминокислоты, обладающие достаточной основностью, чтобы образовать устойчивую соль, и пригодные для использования в медицинских целях (в частности, они должны обладать низкой токсичностью). К таким аминам относятся аммиак, метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, диэтиламин, триэтиламин, бензиламин, дибензиламин, дициклогексиламин, пиперазин, этилпиперидин, трис(гидроксиэтил)аминометан и подобные им. Кроме того, для солеобразования могут быть использованы гидроокиси тетраалкиламмония, например, такие как холин, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний и им подобные. В качестве аминокислот могут быть использованы основные аминокислоты - лизин, орнитин и аргинин.

Фармацевтические композиции могут включать фармацевтически приемлемые носители. Под фармацевтически приемлемыми носителями подразумеваются применяемые в сфере фармацевтики разбавители, вспомогательные агенты и/или эксципиенты. Фармацевтическая композиция наряду с действующим веществом по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью может включать и другие активные субстанции, в том числе обладающие активностью, при условии, что они не вызывают нежелательных эффектов.

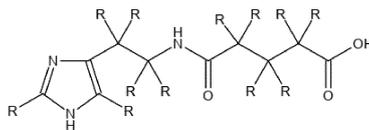
Термин "эффективное количество" означает количество действующего вещества, которое (1) лечит или предупреждает конкретное заболевание, состояние или расстройство, (2) ослабляет, улучшает или устраняет один или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства или (3) предупреждает или задерживает наступление одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, изложенного в данном описании.

Термин "фармацевтически приемлемый" означает, что данное вещество или композиция, в отношении которых применяется этот термин, должны быть совместимы с точки зрения химии и/или токсикологии с другими ингредиентами, входящими в состав препарата, и безопасны для того, кого лечат этим веществом или композицией.

Термины "содержащий", "содержит" означают, что указанные комбинации, композиции и наборы включают перечисленные компоненты, но не исключают включение других компонентов.

Раскрытие сущности изобретения

Настоящее изобретение представляет собой соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль:



где R представляет собой H или D при условии, что по меньшей мере один R представляет собой D.

Предметом настоящего изобретения также является фармацевтическая композиция для лечения или профилактики заболеваний верхних дыхательных путей, содержащая эффективное количество соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

В одном из предпочтительных вариантов фармацевтическая композиция для лечения или профилактики заболеваний верхних дыхательных путей характеризуется тем, что заболевания выбраны из группы, состоящей из ОРВИ и гриппа.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция для лечения или профилактики заболеваний верхних дыхательных путей, характеризующаяся тем, что заболевания дыхательных путей вызваны вирусной инфекцией.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция для лечения или профилактики заболеваний верхних дыхательных путей, характеризующаяся тем, что заболевания выбраны из группы, состоящей из ринита, синусита, риносинусита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, болезней голосовых складок и гортани, вазомоторного и аллергического ринита, бронхита, бронхиолита, пневмонии, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция для лечения или профилактики заболеваний верхних дыхательных путей, характеризующаяся тем, что заболевания вызваны вирусом, выбранным из группы, состоящей из риновируса, респираторно-синцитиального вируса, вируса парагриппа, вируса гриппа, в том числе гриппа А, В, С и D, аденовируса, норавируса, метапневмовируса, коронавируса, хантавируса, бокавируса, вируса Коксаки, вирусов группы ЕСНО, энтеровируса, ротавируса, вируса герпеса.

Предметом настоящего изобретения также является лекарственное средство для лечения или профилактики заболеваний верхних дыхательных путей в форме таблеток или капсул, помещенных в фармацевтически приемлемую упаковку, причем упомянутое средство содержит в эффективном количестве соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

В одном из предпочтительных вариантов лекарственное средство для лечения или профилактики заболеваний верхних дыхательных путей характеризуется тем, что заболевания выбраны из группы, состоящей из ОРВИ и гриппа.

Более предпочтительным является лекарственное средство для лечения или профилактики заболеваний верхних дыхательных путей, характеризующееся тем, что заболевания дыхательных путей вызваны вирусной инфекцией.

Более предпочтительным является лекарственное средство для лечения или профилактики заболеваний верхних дыхательных путей, характеризующееся тем, что заболевания выбраны из группы, состоящей из ринита, синусита, риносинусита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, болезней голосовых складок и гортани, вазомоторного и аллергического ринита, бронхита, бронхиолита, пневмонии, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза.

Более предпочтительным является лекарственное средство для лечения или профилактики заболеваний верхних дыхательных путей, характеризующееся тем, что заболевания вызваны вирусом, выбранным из группы, состоящей из риновируса, респираторно-синцитиального вируса, вируса парагриппа, вируса гриппа, в том числе гриппа А, В, С и D, аденовируса, норавируса, метапневмовируса, коронавируса, хантавируса, бокавируса, вируса Коксаки, вирусов группы ЕСНО, энтеровируса, ротавируса, вируса герпеса.

Также предметом настоящего изобретения является применение соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или профилактики заболеваний верхних дыхательных путей.

В одном из предпочтительных вариантов соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль применяется для лечения или профилактики заболеваний верхних дыхательных путей и характеризуется тем, что заболевания выбраны из группы, состоящей из ОРВИ и гриппа.

Более предпочтительным является применение соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или профилактики заболеваний верхних дыхательных путей, характеризующееся тем, что заболевания выбраны из группы, состоящей из ОРВИ и гриппа.

Более предпочтительным является применение соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или профилактики заболеваний верхних дыхательных путей, характеризующееся тем, что заболевания выбраны из группы, состоящей из ринита, синусита, риносинусита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, болезней голосовых складок и гортани, вазомоторного и аллергического ринита, бронхита, бронхиолита, пневмонии, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза.

Более предпочтительным является применение соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или профилактики заболеваний верхних дыхательных путей, характеризующееся тем, что заболевания вызваны вирусом, выбранным из группы, состоящей из риновируса, респираторно-синцитиального вируса, вируса парагриппа, вируса гриппа, в том числе гриппа А, В, С и D, аденовируса, норовируса, метапневмовируса, коронавируса, хантавируса, бокавируса, вируса Коксаки, вирусов группы ЕСНО, энтеровируса, ротавируса, вируса герпеса.

Предметом настоящего изобретения также является применение фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или профилактики заболеваний верхних дыхательных путей.

В одном из предпочтительных вариантов применение фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, характеризуется тем, что заболевания выбраны из группы, состоящей из ОРВИ и гриппа.

Более предпочтительным является применение фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, характеризующееся тем, что заболевания дыхательных путей вызваны вирусной инфекцией.

Более предпочтительным является применение фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, характеризующееся тем, что заболевания выбраны из группы, состоящей из ринита, синусита, риносинусита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, болезней голосовых складок и гортани, вазомоторного и аллергического ринита, бронхита, бронхиолита, пневмонии, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза.

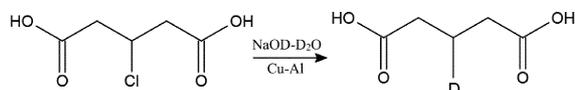
Более предпочтительным является применение фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, характеризующееся тем, что заболевания вызваны вирусом, выбранным из группы, состоящей из риновируса, респираторно-синцитиального вируса, вируса парагриппа, вируса гриппа, в том числе гриппа А, В, С и D, аденовируса, норовируса, метапневмовируса, коронавируса, хантавируса, бокавируса, вируса Коксаки, вирусов группы ЕСНО, энтеровируса, ротавируса, вируса герпеса.

Предметом настоящего изобретения также является применение соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или лекарственного средства, содержащего эффективное количество соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или профилактики заболеваний верхних дыхательных путей.

Далее приведены примеры осуществления изобретения, которые иллюстрируют, но не ограничивают изобретение.

Пример 1. Синтез дейтерированных производных 2-(имидазол-4-ил)этанамид пентандиовой-1,5-кислоты.

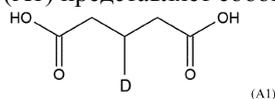
1. Получение 3-d-пентандиовой кислоты:



Исходную кислоту при интенсивном перемешивании добавляли в NaOD-D₂O, реакционную смесь нагревали до 50°C. Постепенно добавляли катализатор - Cu-Al сплав. Реакцию проводили в течение 1 ч при перемешивании в атмосфере азота, температуру поддерживали на постоянном уровне [11].

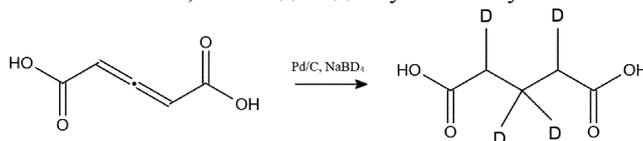
После окончания реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, катализатор отфильтровывали, смесь промывали небольшим количеством воды. Фильтрат подкисляли концентрированной соляной кислотой до pH 1 при охлаждении и экстрагировали бензолом. Экстракт сушили над MgSO₄ и упаривали в вакууме. Осадок обрабатывали гексаном с последующей перекристаллизацией из смеси бензола и петролейного эфира.

Продукт 3-d-пентандиовая кислота (A1) представляет собой кристаллы:

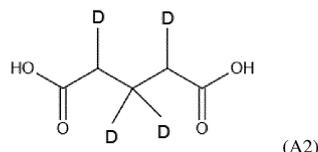


2. Получение 2,3,3,4-d₄-пентандиовой кислоты.

В качестве реагента использовали 2,3-пентадиендиовую кислоту:

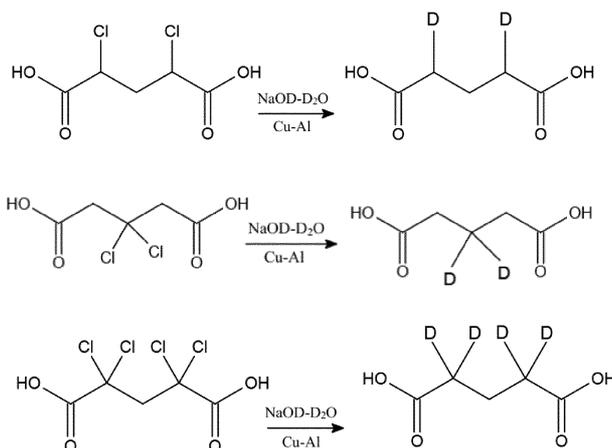


Кислоту растворяли в бензоле. В качестве катализатора использовали палладий на угле (Pd/C), а также NaBD₄. После в реакционную смесь добавляли дейтерированную уксусную кислоту (CH₃COOD). Смесь перемешивали около 20 ч при комнатной температуре. После снова добавляли CH₃COOD, перемешивали 20 ч при комнатной температуре. После окончания реакции добавляли D₂O. Смесь фильтровали, фильтрат добавляли в воду и экстрагировали хлористым метиленом (CH₂Cl₂). Органическую фазу высушивали и концентрировали. Продукт выделяли колоночной хроматографией, в качестве элюента использовали CH₂Cl₂ [12]:



3. Получение 2,4-d₂-пентандиовой кислоты, 3,3-d₂-пентандиовой кислоты, 2,2,4,4-d₄-пентандиовой кислоты.

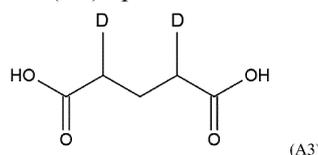
Для получения 2,4-d₂-пентандиовой кислоты в качестве реагента использовали 2,4-дихлорпентановую кислоту, для получения 3,3-d₂-пентандиовой кислоты - 3,3-дихлорпентановую кислоту, для получения 2,2,4,4-d₄-пентандиовой кислоты - 2,2,4,4-тетрахлорпентандиовую кислоту:



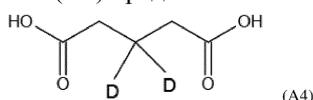
Исходную кислоту при интенсивном перемешивании добавляли в NaOD-D₂O, реакционную смесь нагревали до 50°C. Постепенно добавляли катализатор Cu-Al сплав. Реакцию проводили в течение 1 ч при перемешивании в атмосфере азота, температуру поддерживали на постоянном уровне.

После окончания реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, катализатор отфильтровывали, смесь промывали небольшим количеством воды. Фильтрат подкисляли концентрированной соляной кислотой до pH 1 при охлаждении и экстрагировали бензолом. Экстракт сушили над MgSO₄ и упаривали в вакууме. Осадок обрабатывали гексаном с последующей перекристаллизацией из смеси бензола и петролейного эфира [11].

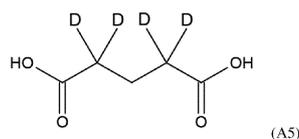
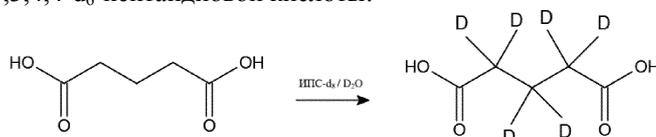
Продукт 2,4-d₂-пентандиовая кислота (A3) представляет собой кристаллы:



Продукт 3,3-d₂-пентандиовая кислота (A4) представляет собой кристаллы:

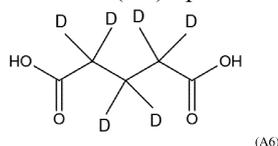
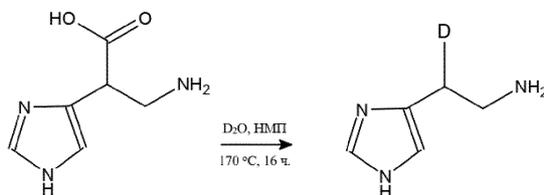


Продукт 2,2,4,4-d₄-пентандиовая кислота (A5) представляет собой кристаллы:

4. Получение 2,2,3,3,4,4-d₆-пентандиовой кислоты:

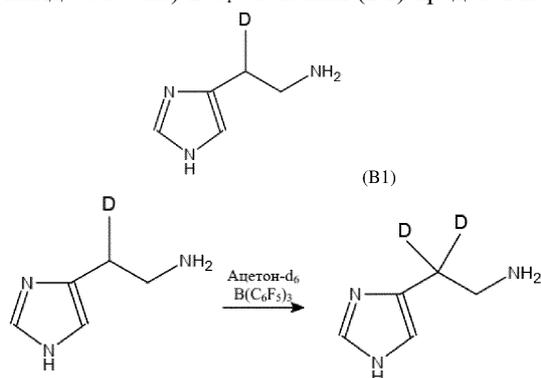
В качестве реагента использовали пентандиовую кислоту. Реакцию проводили в системе растворителей пропан-2-ол-d₈/D₂O при температуре 120°C при перемешивании в течение 24 ч. После завершения реакции продукт фильтровали, промывали метанолом. Остатки растворителя удаляли на роторном испарителе. Осадок перекристаллизовывали из смеси бензола и петролейного эфира [13].

Продукт 2,2,3,3,4,4-d₆-пентандиовая кислота (A6) представляет собой кристаллы:

5. Получение 2-(1H-имидазол-4-ил)-2-d-этанамин, 2-(1H-имидазол-4-ил)-2,2-d₂-этанамин:

В качестве исходного вещества использовали 1-аминометил-1H-имидазол-4 уксусную кислоту. К кислоте добавляли N-метилпирролидон (НМП) и оксид дейтерия. Полученную смесь перемешивали 10 мин при температуре 110°C в атмосфере азота. Далее дважды добавляли D₂O с последующей 10-минутной продувкой азотом. После смесь нагревали до 170°C в течение 16 ч. После окончания реакции смесь добавляли в воду и экстрагировали диэтиловым эфиром, промывали водным раствором NaHCO₃, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Итоговый продукт отделяли колоночной хроматографией [14].

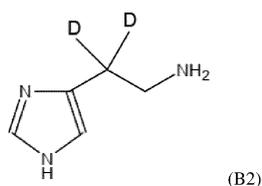
Продукт реакции 2-(1H-имидазол-4-ил)-2-d₁-этанамин (B1) представляет собой кристаллы:



В качестве исходного реагента использовали полученный на предыдущей стадии 2-(1H-имидазол-4-ил)-2-d-этанамин.

Реагент растворяли в дейтерированном ацетоне (ацетон-d₆), который выступает источником дейтерия. В качестве катализатора использовали трис-(пентафторфенил)боран (B(C₆F₅)₃). Все компоненты растворяли в толуоле. Реакцию проводили при 150°C, при перемешивании в течение 1 ч. После окончания реакции смесь концентрировали в вакууме, остатки растворителя удаляли на роторном испарителе [15].

Продукт реакции 2-(1H-имидазол-4-ил)-2,2-d₂-этанамин (B2) представляет собой кристаллы:

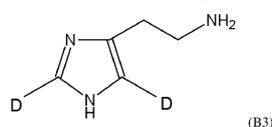


6. Получение 2-(1H-2,5-d₂-имидазол-4-ил)этанамин, 2-(1H-2,5-d₂-имидазол-4-ил)-2-d-этанамин, 2-(1H-2,5-d₂-имидазол-4-ил)-2,2-d₂-этанамин:

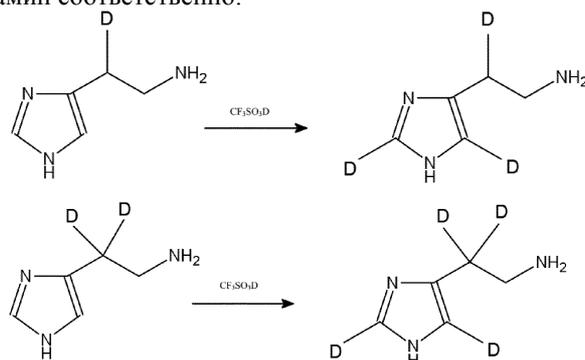


2-(1H-Имидазол-4-ил)этанамин растворяли в ледяной дейтерированной трифторметансульфокислоте (CF₃SO₃D). Раствор постепенно нагревали до 130°C. Реакцию проводили 5 дней. Смесь фильтровали, фильтрат добавляли в воду и экстрагировали хлористым метиленом (CH₂Cl₂). Органическую фазу высушивали и концентрировали [16].

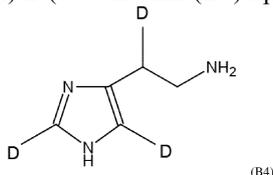
Продукт 2-(1H-2,5-d₂-имидазол-4-ил)этанамин (B3) представляет собой кристаллы:



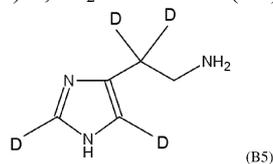
Аналогично получали 2-(1H-2,5-d₂-имидазол-4-ил)-2-1-этанамин, 2-(1H-2,5-d₂-имидазол-4-ил)-2,2-d₂-этанамин. В качестве исходных реагентов использовали 2-(1H-имидазол-4-ил)-2-d-этанамин и 2-(1H-имидазол-4-ил)-2,2-d₂-этанамин соответственно:



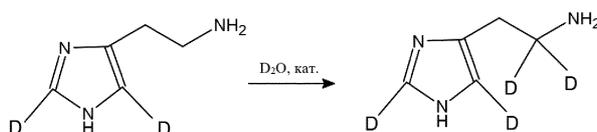
Продукт 2-(1H-2,5-d₂-имидазол-4-ил)-2-(1-этанамин (B4) представляет собой кристаллы:



Продукт 2-(1H-2,5-d₂-имидазол-4-ил)-2,2-d₂-этанамин (B5) представляет собой кристаллы:

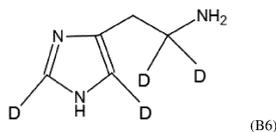


7. Получение 2-(1H-2,5-d₂-имидазол-4-ил)-1,1-d₂-этанамин, 2-(1H-2,5-d₂-имидазол-4-ил)-1,1,2-d₃-этанамин, 2-(1H-2,5-d₂-имидазол-4-ил)-1,1,2,2-d₄-этанамин:

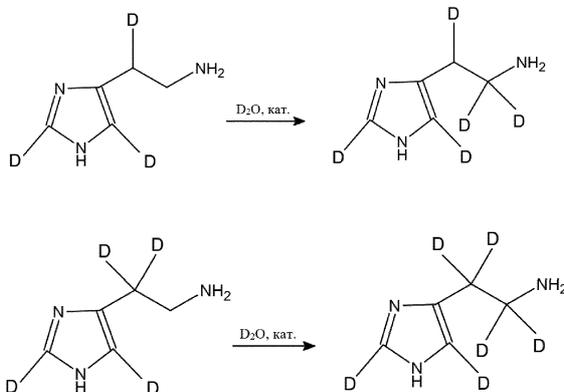


К 2-(1H-2,5-d₂-имидазол-4-ил)этанамину в атмосфере азота добавляли катализатор дихлор (п-цимол)рутений(II) димер и оксид дейтерия (D₂O). Реакцию проводили при перемешивании и 135°C в течение 24 ч. Смесь фильтровали, фильтрат добавляли в воду и экстрагировали хлористым метиленом (CH₂Cl₂). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия. Остатки растворителя удаляли при пониженном давлении [17].

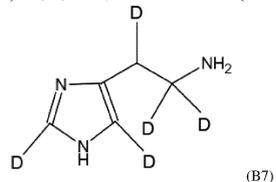
Продукт 2-(1H-2,5-d₂-имидазол-4-ил)-1,1-d₂-этанамин (B6) представляет собой кристаллы:



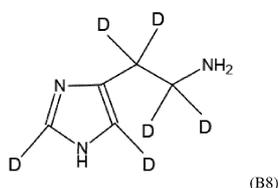
Аналогично получали 2-(1H-2,5-d₂-имидазол-4-ил)-1,1,2-d₃-этанамин, 2-(1H-2,5-d₂-имидазол-4-ил)-1,1,2,2-d₄-этанамин. В качестве исходных реагентов использовали 2-(1H-имидазол-4-ил)-2-d-этанамин и 2-(1H-имидазол-4-ил)-2,2-d₂-этанамин соответственно.



Продукт 2-(1H-2,5-d₂-имидазол-4-ил)-1,1,2-d₃-этанамин (B7) представляет собой кристаллы:

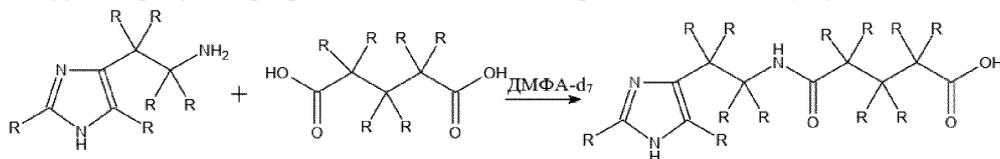


Продукт 2-(1H-2,5-d₂-имидазол-4-ил)-1,1,2,2-d₄-этанамин (B8) представляет собой кристаллы:



8. Итоговый продукт получали реакцией полученных ранее полупродуктов.

Реагенты растворяли в ДМФА-d₇. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, затем оставляли на 20 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывали, остатки растворителя удаляли в вакууме. Продукт перекристаллизовывали из хлористого метилена [18]:



где R представляет собой H или D при условии, что по меньшей мере один R представляет собой D. Степень насыщения дейтерием для соединений (табл. 1) составляет не менее 88%, для большинства реакций 92-96%, для некоторых реакций 99%.

Для подтверждения структур полученных соединений использовали ЯМР ¹H и масс-спектрометрию высокого разрешения (High Resolution Mass Spectrometry, HRMS-ESI).

Метод ЯМР позволяет подтвердить положение и количество оставшихся протонов в изучаемых молекулах.

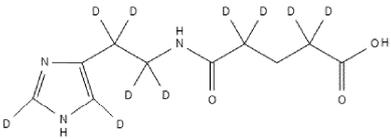
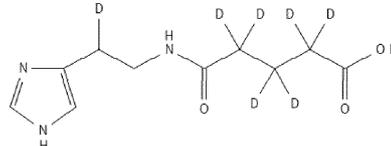
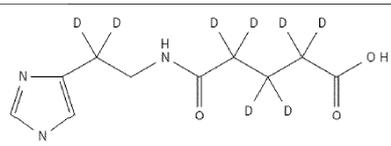
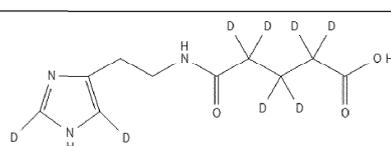
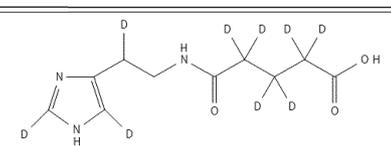
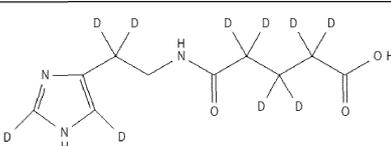
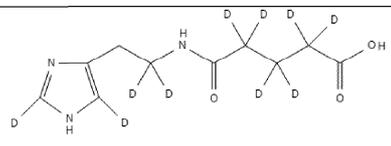
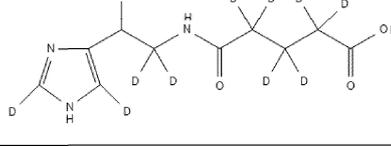
Метод масс-спектрометрии высокого разрешения дает информацию о точной массе молекулы, что служит подтверждением элементного состава, в том числе точного количества протонов и атомов дейтерия.

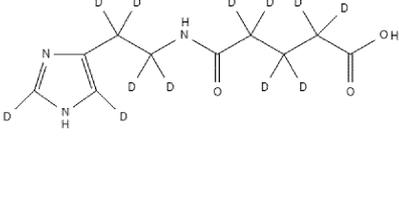
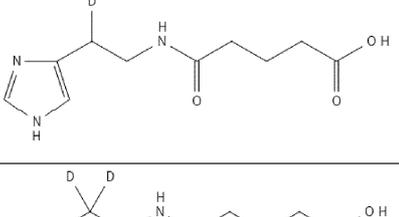
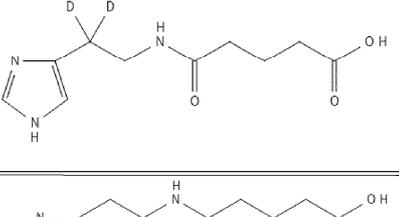
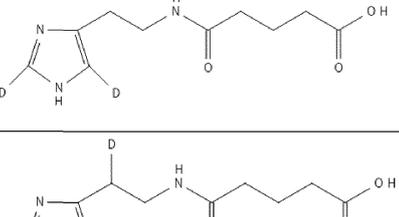
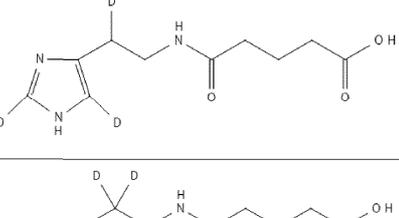
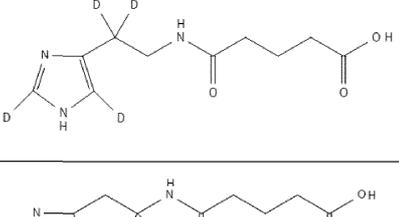
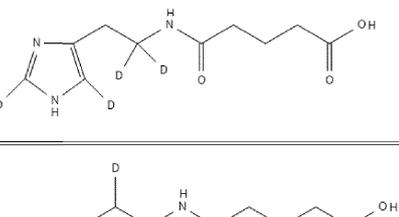
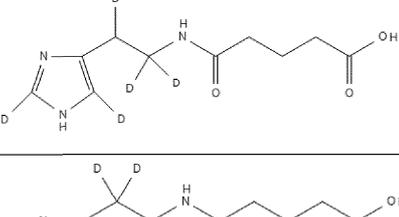
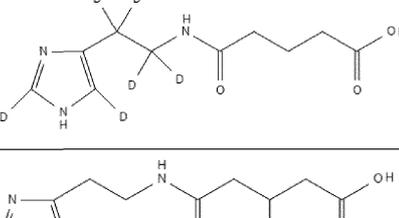
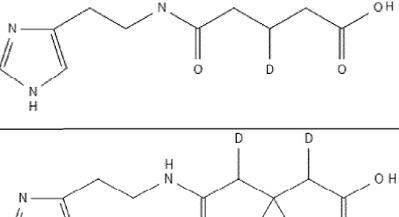
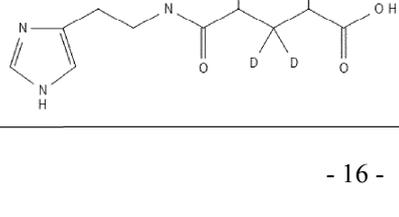
8	A1+B8		δ 2.1 (м, 1H), 2.6 (м, 4H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₈ D ₇ N ₃ O ₃ 233.1626, экспериментальное 233.1616
9	A2+B1		δ 2.3 (м, 2H), 3.4 (м, 1H), 3.8 (м, 2H), 7.5 (с, 1H), 8.8 (с, 1H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₁₀ D ₅ N ₃ O ₃ 231.1500, экспериментальное 231.1493
10	A2+B2		δ 2.2 (м, 2H), 3.5 (м, 2H), 7.5 (с, 1H), 8.7 (с, 1H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₉ D ₆ N ₃ O ₃ 232.1563, экспериментальное 232.1575
11	A2+B3		δ 2.2 (м, 2H), 3.5 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 3.9 (т, J = 7.0 Гц, 2H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₉ D ₆ N ₃ O ₃ 232.1563, экспериментальное 232.1557
12	A2+B4		δ 2.3 (м, 2H), 3.3 (м, 1H), 3.7 (м, 2H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₈ D ₇ N ₃ O ₃ 233.1626, экспериментальное 233.1614
13	A2+B5		δ 2.2 (м, 2H), 3.8 (м, 2H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₇ D ₈ N ₃ O ₃ 234.1688, экспериментальное 234.1694
14	A2+B6		δ 2.3 (м, 2H), 3.5 (м, 2H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₇ D ₈ N ₃ O ₃ 234.1688, экспериментальное 234.1694
15	A2+B7		δ 2.2 (м, 2H), 3.5 (м, 1H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₆ D ₉ N ₃ O ₃ 235.1751, экспериментальное 235.1759

16	A2+B8		δ 2.3 (м, 2H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₅ D ₁₀ N ₃ O ₃ 236.1814, экспериментальное 236.1823
17	A3+B1		δ 2.1 (м, 2H), 2.4 (м, 2H), 3.4 (м, 1H), 3.7 (м, 2H), 7.4 (с, 1H), 8.8 (с, 1H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₁₂ D ₃ N ₃ O ₃ 229.1374, экспериментальное 229.1382
18	A3+B2		δ 2.0 (м, 2H), 2.4 (м, 2H), 3.6 (м, 2H), 7.4 (с, 1H), 8.7 (с, 1H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₁₁ D ₄ N ₃ O ₃ 230.1437, экспериментальное 230.1445
19	A3+B3		δ 2.1 (м, 2H), 2.4 (м, 2H), 3.5 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 3.8 (т, J = 7.0 Гц, 2H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₁₁ D ₄ N ₃ O ₃ 230.1437, экспериментальное 230.1425
20	A3+B4		δ 2.0 (м, 2H), 2.4 (м, 2H), 3.4 (м, 1H), 3.6 (м, 2H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₁₀ D ₅ N ₃ O ₃ 231.1500, экспериментальное 231.1520
21	A3+B5		δ 2.0 (м, 2H), 2.4 (м, 2H), 3.8 (м, 2H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₉ D ₆ N ₃ O ₃ 232.1563, экспериментальное 232.1556
22	A3+B6		δ 2.1 (м, 2H), 2.4 (м, 2H), 3.5 (м, 2H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₉ D ₆ N ₃ O ₃ 232.1563, экспериментальное 232.1571
23	A3+B7		δ 2.0 (м, 2H), 2.4 (м, 2H), 3.5 (м, 1H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₈ D ₇ N ₃ O ₃ 233.1626, экспериментальное 233.1637

24	A3+B8		δ 2.1 (м, 2H), 2.4 (м, 2H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₇ D ₈ N ₃ O ₃ 233.1626, экспериментальное 233.1637
25	A4+B1		δ 2.6 (м, 4H), 3.3 (м, 1H), 3.7 (м, 2H), 7.5 (с, 1H), 8.8 (с, 1H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₁₂ D ₃ N ₃ O ₃ 229.1374, экспериментальное 229.1366
26	A4+B2		δ 2.6 (м, 4H), 3.6 (м, 2H), 7.4 (с, 1H), 8.7 (с, 1H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₁₁ D ₄ N ₃ O ₃ 230.1437, экспериментальное 230.1431
27	A4+B3		δ 2.7 (м, 4H), 3.6 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 3.8 (т, J = 7.0 Гц, 2H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₁₁ D ₄ N ₃ O ₃ 230.1437, экспериментальное 230.1444
28	A4+B4		δ 2.7 (м, 4H), 3.4 (м, 1H), 3.7 (м, 2H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₁₀ D ₅ N ₃ O ₃ 231.1500, экспериментальное 231.1492
29	A4+B5		δ 2.7 (м, 4H), 3.8 (м, 2H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₉ D ₆ N ₃ O ₃ 232.1563, экспериментальное 232.1571
30	A4+B6		δ 2.6 (м, 4H), 3.6 (м, 2H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₉ D ₆ N ₃ O ₃ 232.1563, экспериментальное 232.1574
31	A4+B7		δ 2.6 (м, 4H), 3.5 (м, 1H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₈ D ₇ N ₃ O ₃ 233.1626, экспериментальное 233.1638

32	A4+B8		δ 2.6 (м, 4H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₇ D ₈ N ₃ O ₃ 234.1688, экспериментальное 234.1682
33	A5+B1		δ 2.1 (м, 2H), 3.4 (м, 1H), 3.7 (м, 2H), 7.5 (с, 1H), 8.7 (с, 1H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₁₀ D ₅ N ₃ O ₃ 231.1500, экспериментальное 231.1516
34	A5+B2		δ 2.0 (м, 2H), 3.6 (м, 2H), 7.5 (с, 1H), 8.7 (с, 1H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₉ D ₆ N ₃ O ₃ 232.1563, экспериментальное 232.1577
35	A5+B3		δ 2.0 (м, 2H), 3.5 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 3.7 (т, J = 7.0 Гц, 2H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₉ D ₆ N ₃ O ₃ 232.1563, экспериментальное 232.1554
36	A5+B4		δ 2.1 (м, 2H), 3.4 (м, 1H), 3.7 (м, 2H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₈ D ₇ N ₃ O ₃ 233.1626, экспериментальное 233.1614
37	A5+B5		δ 2.0 (м, 2H), 3.7 (м, 2H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₇ D ₈ N ₃ O ₃ 234.1688, экспериментальное 234.1673
38	A5+B6		δ 2.0 (м, 2H), 3.5 (м, 2H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₇ D ₈ N ₃ O ₃ 234.1688, экспериментальное 234.1699
39	A5+B7		δ 2.1 (м, 2H), 3.5 (м, 1H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₆ D ₉ N ₃ O ₃ 235.1751, экспериментальное 235.1766

40	A5+B8		δ 2.0 (м, 2H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₅ D ₁₀ N ₃ O ₃ 236.1814, экспериментальное 236.1809
41	A6+B1		δ 3.3 (м, 1H), 3.8 (м, 2H), 7.5 (с, 1H), 8.8 (с, 1H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₈ D ₇ N ₃ O ₃ 233.1626, экспериментальное 233.1633
42	A6+B2		δ 3.5 (м, 2H), 7.5 (с, 1H), 8.7 (с, 1H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₇ D ₈ N ₃ O ₃ 234.1688, экспериментальное 234.1690
43	A6+B3		δ 3.5 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 3.9 (т, J = 7.0 Гц, 2H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₇ D ₈ N ₃ O ₃ 234.1688, экспериментальное 234.1676
44	A6+B4		δ 3.4 (м, 1H), 3.7 (м, 2H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₆ D ₉ N ₃ O ₃ 235.1751, экспериментальное 235.1747
45	A6+B5		δ 3.8 (м, 2H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₅ D ₁₀ N ₃ O ₃ 236.1814, экспериментальное 236.1808
46	A6+B6		δ 3.6 (м, 2H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₅ D ₁₀ N ₃ O ₃ 236.1814, экспериментальное 236.1821
47	A6+B7		δ 3.5 (м, 1H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₄ D ₁₁ N ₃ O ₃ 237.1877, экспериментальное 237.1870

48	A6+B8		Полностью дейтерированную структуру подтверждали методом HRMS-ESI ввиду отсутствия сигналов протонов на спектре ^1H ЯМР	$[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{10}\text{H}_3\text{D}_{12}\text{N}_3\text{O}_3$ 238.1939, экспериментальное 238.1944
49	A0+B1		δ 1.9 (м, 2H), 2.4 (т, J = 6.6 Гц, 4H), 3.4 (м, 1H), 3.7 (м, 2H), 7.5 (с, 1H), 8.8 (с, 1H)	$[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{DN}_3\text{O}_3$ 227.1249, экспериментальное 227.1237
50	A0+B2		δ 2.0 (м, 2H), 2.4 (т, J = 6.6 Гц, 4H), 3.6 (м, 2H), 7.5 (с, 1H), 8.7 (с, 1H)	$[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{D}_2\text{N}_3\text{O}_3$ 228.1312, экспериментальное 228.1305
51	A0+B3		δ 2.0 (м, 2H), 2.4 (т, J = 6.6 Гц, 4H), 3.4 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 3.8 (т, J = 7.0 Гц, 2H)	$[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{D}_2\text{N}_3\text{O}_3$ 228.1312, экспериментальное 228.1316
52	A0+B4		δ 1.9 (м, 2H), 2.4 (т, J = 6.6 Гц, 4H), 3.4 (м, 1H), 3.7 (м, 2H)	$[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{D}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 229.1374, экспериментальное 229.1361
53	A0+B5		δ 1.9 (м, 2H), 2.4 (т, J = 6.6 Гц, 4H), 3.8 (м, 2H)	$[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{D}_4\text{N}_3\text{O}_3$ 230.1437, экспериментальное 230.1429
54	A0+B6		δ 1.9 (м, 2H), 2.4 (т, J = 6.6 Гц, 4H), 3.5 (м, 2H)	$[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{D}_4\text{N}_3\text{O}_3$ 230.1437, экспериментальное 230.1448
55	A0+B7		δ 1.9 (м, 2H), 2.4 (т, J = 6.6 Гц, 4H), 3.5 (м, 1H)	$[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{D}_5\text{N}_3\text{O}_3$ 231.1500, экспериментальное 231.1520
56	A0+B8		δ 1.9 (м, 2H), 2.5 (т, J = 6.6 Гц, 4H)	$[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{D}_6\text{N}_3\text{O}_3$ 231.1500, экспериментальное 231.1520
57	A1+B0		δ 2.1 (м, 1H), 2.6 (м, 4H), 3.4 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 3.8 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 7.5 (с, 1H), 8.8 (с, 1H)	$[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{DN}_3\text{O}_3$ 227.1249, экспериментальное 227.1254
58	A2+B0		δ 2.3 (м, 2H), 3.4 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 3.8 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 7.5 (с, 1H), 8.8 (с, 1H)	$[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитанное для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{D}_4\text{N}_3\text{O}_3$ 230.1437, экспериментальное 230.1441

59	A3+B0		δ 2.1 (м, 2H), 2.4 (м, 2H), 3.4 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 3.8 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 7.5 (с, 1H), 8.7 (с, 1H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₁₂ D ₂ N ₃ O ₃ 228.1312, экспериментальное 228.1322
60	A4+B0		δ 2.8 (м, 4H), 3.4 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 3.8 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 7.5 (с, 1H), 8.8 (с, 1H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₁₂ D ₂ N ₃ O ₃ 228.1312, экспериментальное 228.1309
61	A5+B0		δ 2.0 (м, 2H), 3.4 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 3.8 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 7.5 (с, 1H), 8.7 (с, 1H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₁₁ D ₄ N ₃ O ₃ 230.1437, экспериментальное 230.1444
62	A6+B0		3.4 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 3.8 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 7.5 (с, 1H), 8.8 (с, 1H)	[M+H] ⁺ рассчитанное для C ₁₀ H ₉ D ₆ N ₃ O ₃ 232.1563, экспериментальное 232.1570

Пример 2. Исследование противовоспалительной активности новых соединений общей формулы (I) на модели каррагинанового отека лапы у крыс.

Для проведения исследований использовали соединения 1-62, полученные согласно примеру 1.

Проводили несколько серий экспериментов на крысах, которых рандомизированно делили на группы, в каждой группе по 5 животных. Данные в контроле объединяли. Для проведения исследований была использована модель каррагинанового отека лапы крыс линии Вистар. Отек вызывали субплантарным введением 0,1 мл 1%-ного водного раствора λ -каррагинана в заднюю конечность животных опытных и контрольных групп. Животные экспериментальных групп получали исследуемые соединения сразу после индукции каррагинанового отека перорально при помощи зонда. Соединения 1-62 вводили животным в дозе 10 мг/кг. Аналогичным образом животные контрольной группы получали соответствующее количество плацебо. Оценку отека проводили измерением объема стопы с помощью механического онкометра до введения флавогена (λ -каррагинана), через 2 ч после его введения и через 4 ч после его введения. О степени отека судили по разнице в объеме между отежной стопой и стопой до индукции воспаления. Противовоспалительную активность соединений общей формулы (I) определяли при помощи формулы $A = (\Delta V_k - \Delta V_s / \Delta V_k) \times 100\%$, где A - противовоспалительная активность в процентах; ΔV_s и ΔV_k - разница между отежной и нормальной стопами у животных экспериментальных и контрольной групп [19, 20].

Таблица 2

Противовоспалительное действие соединений согласно настоящему изобретению в модели каррагинанового отека лапы у крыс

Соединение	Степень уменьшения отека стопы, среднее значение по группе, %	
	через 2 часа	через 4 часа
Соединение 1	41*	44*
Соединение 2	36*	41*
Соединение 3	45*	49*
Соединение 4	43*	50*
Соединение 5	38*	43*
Соединение 6	40*	45*
Соединение 7	44*	48*
Соединение 8	36*	42*

044145

Соединение 9	42*	47*
Соединение 10	35*	40*
Соединение 11	43*	46*
Соединение 12	40*	49*
Соединение 13	37*	41*
Соединение 14	39*	43*
Соединение 15	45*	50*
Соединение 16	41*	45*
Соединение 17	43*	48*
Соединение 18	35*	42*
Соединение 19	38*	44*
Соединение 20	36*	41*
Соединение 21	44*	48*
Соединение 22	40*	46*
Соединение 23	39*	40*
Соединение 24	37*	41*
Соединение 25	43*	49*
Соединение 26	44*	50*
Соединение 27	41*	45*
Соединение 28	45*	48*
Соединение 29	36*	40*
Соединение 30	40*	46*
Соединение 31	39*	44*
Соединение 32	35*	41*
Соединение 33	41*	47*
Соединение 34	43*	50*
Соединение 35	38*	42*
Соединение 36	40*	43*
Соединение 37	36*	40*
Соединение 38	37*	42*
Соединение 39	45*	49*
Соединение 40	36*	41*
Соединение 41	35*	41*
Соединение 42	39*	43*

Соединение 43	44*	49*
Соединение 44	41*	45*
Соединение 45	45*	48*
Соединение 46	38*	42*
Соединение 47	42*	47*
Соединение 48	43*	46*
Соединение 49	37*	40*
Соединение 50	40*	48*
Соединение 51	36*	43*
Соединение 52	42*	49*
Соединение 53	35*	41*
Соединение 54	38*	45*
Соединение 55	43*	47*
Соединение 56	41*	44*
Соединение 57	37*	40*
Соединение 58	44*	46*
Соединение 59	39*	42*
Соединение 60	45*	49*
Соединение 61	36*	43*
Соединение 62	40*	48*

*Достоверное отличие степени уменьшения отека стопы у крыс экспериментальных групп, получавших лечение соединениями № 1-62, от соответствующих показателей у крыс, получавших плацебо ($p < 0,05$).

Представленные данные свидетельствуют о том, что при приеме новых соединений согласно настоящему изобретению наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение отека стопы у крыс экспериментальных групп по сравнению с плацебо, что свидетельствует о том, что новые соединения согласно настоящему изобретению проявляют противовоспалительную активность.

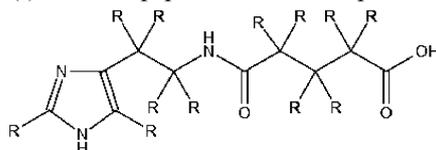
Список литературы

1. Рублева О.В.: "К вопросу о терапии и профилактике вирусных инфекций" // Русский медицинский журнал, Т. 20, № 11, 2012, с. 571-574.
2. Ершов Ф.И., Гаращенко Т.И.: "Возможен ли контроль острых респираторных заболеваний у детей? (Новый взгляд на старую проблему)" // Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста и фармакотерапия болезней ЛОР-органов. Юбилейный сборник научных трудов, Москва, 2001.
3. Селькова Е.П.: "Профилактика и лечение острых респираторных вирусных инфекций. Применение амиксина" // Пособие для врачей, М., 2004.
4. Кузнецова О.Ю., Плешанова Ж.В. "Место современных комбинированных препаратов в лечении острых респираторновирусных инфекций в амбулаторной практике" // Consilium medicum, Т. 12, № 3, 2012, с. 74-83.

5. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q: «Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures» // J Med Virol., 2020;
6. Julie F. Liu et al. A Decade of Deuteration in Medicinal Chemistry // Annual Reports in Medicinal Chemistry, Volume 50, 2017, p. 519-539;
7. Martin I. Blake, Henry L. Crespi, Joseph J. Katz. Studies with Deuterated Drugs // Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol.64, No. 3, March 1975, p. 367-391;
8. Денисов Е.Т и др. Химическая кинетика: Учебник для вузов // М.: Химия. – 2000. – 568с;
9. Патент США US 4154971, 15.05.1979;
10. Berge S.M., Bighley L.D., Monkhouse D.C.: «Pharmaceutical Salts» // Journal of Pharmaceutical Sciences, V. 66, № 1, 1977, P. 1-19;
11. Masashi Tashiro, Hirohisa Tsuzuki, Shuntaro Mataka, Tadashi Yonemitsu. Preparation of valeric acids, pentenoic acids, and γ -valerolactones labelled with deuterium//Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals. – 1991. – p.691-701;
12. Fatima AlJunaibi, Hanan Aldhanhani, Halima Alawani, Amnah Al Hmoudi, Abdullah Al-Hemyari, Thies Thiemann. Deuteration of Alkenes with NaBD₄/AcOD in Pre-Sence of Pd on Carbon// Proceedings. – 2020. – p.2-6;
13. Yoshinari Sawama, Kwihwan Park, Tsuyoshi Yamada, and Hironao Sajiki. New Gateways to the Platinum Group Metal-Catalyzed Direct Deuterium-Labeling Method Utilizing Hydrogen as a Catalyst Activator//Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 2018. – p.21-26;
14. Martin Rudzki, Ana Alcalde-Aragónés, Wojciech I. Dzik, Nuria Rodríguez, Lukas J. Goossen. Copper- or Silver-Catalyzed Decarboxylative Deuteration of Aromatic Carboxylic Acids//Synthesis. – 2012. – p. 184-193;
15. Yejin Chang, Ahmet Yesilcimen, Min Cao, Yuyang Zhang, Bochao Zhang, Jessica Z. Chan, and Masayuki Wasa. Catalytic Deuterium Incorporation within Metabolically Stable β - Amino C–H Bonds of Drug Molecules// J. Am. Chem. Soc. – 2019. – p. 14570–14575;
16. Zetryana Puteri Tachrim, Natsumi Kurokawa, Yurika Tokoro, and Makoto Hashimoto. Hydrogen-Deuterium Exchange of Histidine and Histamine with Deuterated Trifluoromethanesulfonic Acid// Heterocycles. – 2020. – p. 1-6;
17. Basujit Chatterjee, Varadhan Krishnakumar, and Chidambaram Gunanathan. Selective α Deuteration of Amines and Amino Acids Using D₂O// Org. Lett. – 2016. – p. 5892–5895;
18. Патент РФ № 2141483, 20.11.1999.
19. Павловский В.И., Кабанова Т.А., Халимова Е.И., Андронати С.А.: "Анальгетические и противовоспалительные свойства новых 3-алкокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов", II Вісник Одеського національного університету. Хімія, 2013. Т. 18, № 3 (47), 2013, с. 28-37.
20. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под. ред. Р. У. Хабриева // 2-е изд., переработанное и дополненное, Москва, ОАО "Издательство "Медицина", 2005, 832 с.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



где R представляет собой H или D при условии, что по меньшей мере один R представляет собой D.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2