

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391104** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.06.07

(51) Int. Cl. *A61P 11/00* (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.10.13

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕТРАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TRPA1**

(31) **20201706.7**

(32) **2020.10.14**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2021/078294**

(87) **WO 2022/079091 2022.04.21**

(71) Заявитель:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:

**Биндер Флориан Пауль Кристиан,
Флек Мартин Томас, Вилльвахер
Йенс (DE)**

(74) Представитель:

**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) В изобретении предложены определенные производные тетразола, которые являются ингибиторами транзитного рецепторного потенциала анкирина 1 (TRPA1), и поэтому пригодны для лечения заболеваний, поддающихся лечению ингибированием TRPA1. Также предложены содержащие их фармацевтические композиции и способы получения указанных соединений.

A1

202391104

202391104

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕТРАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TRPA1

5 Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к определенным производным тетразола, которые являются ингибиторами транзиторного рецепторного потенциала анкирина 1 (TRPA1) и поэтому применимы для лечения заболеваний, поддающихся лечению путем ингибирования TRPA1. Также предложены
10 содержащие их фармацевтические композиции и способы получения указанных соединений.

Предпосылки создания изобретения

Каналы транзиторного рецепторного потенциала (каналы TRP) представляют собой группу потенциалзависимых ионных каналов,
15 расположенных в основном на плазматической мембране многих типов клеток млекопитающих. Существует около 30 структурно связанных каналов TRP, отсортированных по группам: TRPA, TRPC, TRPM, TRPML, TRPN, TRPP и TRPV. Катионный канал транзиторного рецепторного потенциала, подсемейство А, член 1 (TRPA1), также известный как транзиторный рецепторный потенциал анкирина 1, является единственным членом подсемейства генов TRPA.
20 Структурно каналы TRPA характеризуются множественными N-концевыми анкириновыми повторами (~14 на N-конце TRPA1 человека), что дает начало букве «А» для обозначения анкирина (Montell, 2005).

TRPA1 в высокой степени экспрессируется в плазматической мембране
25 сенсорных нейронов задних корешков и узловых ганглиев, которые обслуживают как кожу, так и легкие, а также в тонком кишечнике, толстой кишке, поджелудочной железе, скелетных мышцах, сердце, головном мозге, мочевом пузыре и лимфоцитах (<https://www.proteinatlas.org/>), а также в фибробластах легких человека.

30 TRPA1 наиболее известен как сенсор для раздражителей окружающей среды, вызывающих соматосенсорные модальности, такие как боль, холод и зуд. TRPA1 активируется рядом реакционноспособных электрофильных стимулов (например, аллилизотиоцианатом, активной формой кислорода), а также нереакционноспособными соединениями (например, ицилином), вызывая

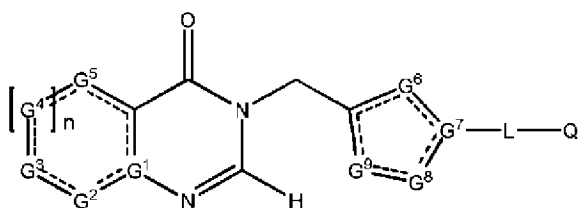
кашель, связанный с астмой, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) или поствирусный кашель, или хронический идиопатический кашель, а также кашель у чувствительных пациентов (Song and Chang, 2015; Grace and Belvisi, 2011). Ингибиторы TRPA1 пригодны при лечении ИЛФ, при котором кашель широко распространен из-за связи между кашлем и повреждением легких, на основании исследований, показывающих вызванное кашлем повышение TGF- β (Xie и соавт., 2009; Froese и соавт., 2016; Tschumperlin и соавт., 2003; Yamamoto и соавт., 2002; Ahamed и соавт., 2008). Антагонисты TRPA1 ингибируют передачу сигналов кальция, запускаемую триггерами кашля, такими как окислительный стресс от экстракта сигаретного дыма (ЭСД), высвобождение медиатора воспаления и снижение экспрессии генов антиоксидантов (Lin и соавт., 2015; Wang и соавт., 2019). Антагонисты TRPA1 эффективны в исследованиях атопического дерматита (Oh и соавт., 2013; Wilson и соавт., 2013), контактного дерматита (Liu и соавт., 2013), зуда, связанного с псориазом (Wilson и соавт., 2013) и IL-31-зависимого зуда (Sevikbas и соавт., 2014). Увеличение функции TRPA1 у человека было связано с семейным эпизодическим болевым синдромом (Kremeyer и соавт., 2010). Антагонист TRPA1 был эффективен в поведенческой модели аллодинии, связанной с мигренью (Edelmayer и соавт., 2012). TRPA1 селективно увеличивается в ганглиях тройничного нерва, иннервирующих поврежденные зубы, по сравнению с экспрессией TRPA1 в ганглиях тройничного нерва, иннервирующих здоровые зубы (Haas и соавт., 2011). Известно, что несколько анестетиков являются агонистами TRPA1, в том числе изофлуран (Matta и соавт., 2008), что обосновывает применение ингибиторов TRPA1 для облегчения послеоперационной боли. Мыши с нокаутом TRPA1 и мыши дикого типа, получавшие лечение антагонистом TRPA1, демонстрировали фенотипы, подобные анксиолитикам и антидепрессантам (de Mougа и соавт., 2014). Ожидается, что ингибиторы TRPA1 будут пригодны для лечения диабетической невропатии на основании исследований, показывающих механистическую связь обратной регуляции между AMPK и TRPA1 (Hiyama и соавт., 2018; Koivisto and Pertovaara, 2013; Wang и соавт., 2018). Мыши с нокаутом TRPA1 демонстрируют меньшие размеры инфаркта миокарда по сравнению с мышами дикого типа (Conklin и соавт., 2019). Нокаут TRPA1 и фармакологическое вмешательство ингибировали TNBS-индуцированный колит у мышей (Engel и соавт., 2011). В

модели ишемии головного мозга у мышей нокаут TRPA1 и антагонисты TRPA1 уменьшают повреждение миелина (Hamilton и соавт., 2016). Кристаллы уратов и воспаление суставов уменьшаются у мышей с нокаутом TRPA1 в мышинной модели подагры с моносодиевым уратом (Moilanen и соавт., 2015). Делеция TRPA1 у крыс уменьшала воспаление суставов и гипералгезию в крысиной модели острых приступов подагры (Trevisan и соавт., 2014). Активация TRPA1 вызывает воспалительную реакцию в остеоартритных хондроцитах (Nummenmaa и соавт., 2016). Ингибирование TRPA1 и генетическая делеция уменьшают медиаторы воспаления в хондроцитах мышей с остеоартритом и мышинном хряще (Nummenmaa и соавт., 2016). Наконец, мыши с нокаутом TRPA1 продемонстрировали улучшение переносимости массы на конечность с остеоартритом в модели отека колена, вызванного посредством MIA (Horvath и соавт., 2016). TRPA1 по-разному экспрессируется в эпителии мочевого пузыря крыс (Du и соавт., 2007) и у пациентов с инфравезикальной обструкцией (Du и соавт., 2008). Модуляция рецептора TRPA1 ослабляет гиперактивность мочевого пузыря в крысиной модели повреждения спинного мозга (Andrade и соавт., 2011), а интратекальное введение антагонистов TRPA1 ослабляет вызванный циклофосфамидом цистит у крыс с гиперрефлексией мочеиспускания (Chen и соавт., 2016).

Поэтому желательно обеспечить сильнодействующие ингибиторы TRPA1.

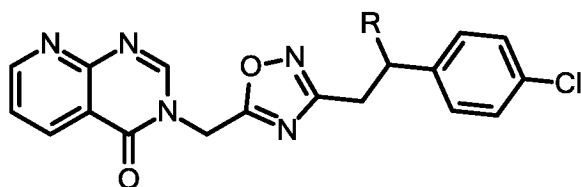
Обзор ингибиторов TRPA1 различных структурных классов представлен в S. Skerratt, Progress in Medicinal Chemistry, 2017, том 56, 81-115, в D. Preti, G. Saponaro, A. Szallasi, Pharm. Pat. Anal. (2015) 4 (2), 75-94 и в H. Chen, Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) antagonists: a patent review (2015–2019), Expert Opin Ther Pat., 2020.

В WO 2017/060488 соединения, являющиеся антагонистами TRPA1, имеющие обобщенную структурную формулу



Активность TRPA1 Примеров 28 и 29, несущих тетразолильное кольцо, там не раскрыта.

У L. Schenkel и соавт., J. Med. Chem. 2016, 59, 2794–2809 описаны антагонисты TRPA1 на основе хиназолинонов, включая соединения обобщенной структурной формулы:



из которых соединение 31, где R представляет собой OH, раскрыто как имеющее антагонистическую активность TRPA1 IC₅₀ 58 нМ в анализе FLIPR и имеющее собственный клиренс в микросомах печени человека <14 мкл/мин/кг.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении раскрыты новые производные тетразола, которые являются ингибиторами транзиторного рецепторного потенциала анкирина 1 (TRPA1), обладающие соответствующими фармакологическими и фармакокинетическими свойствами, позволяющими использовать их в качестве лекарственных средств для лечения состояний и/или заболеваний, поддающихся лечению путем ингибирования TRPA1.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут иметь несколько преимуществ, таких как повышенная действенность, высокая метаболическая и/или химическая стабильность, высокая селективность, безопасность и переносимость, повышенная растворимость, повышенная проницаемость, хорошее связывание с белками плазмы, повышенная биодоступность, подходящие фармакокинетические профили и возможность образования стабильных солей.

Соединения в соответствии с изобретением

В настоящем изобретении предложены новые производные тетразола, которые неожиданным образом являются сильнодействующими ингибиторами TRPA1 (анализ А), дополнительно характеризующиеся:

- улучшенной стабильностью в микросомах печени человека (Анализ В)
- улучшенной стабильностью в гепатоцитах человека (Анализ С).

Соединения в соответствии с настоящим изобретением структурно отличаются от примеров 28 и 29 из заявки WO 2017/060488 их тиено[2,3-d]пиримидиноновым ядром, а также заместителями, смежными со вторичным алифатическим спиртом. Соединения в соответствии с настоящим изобретением
5 дополнительно структурно отличаются от примера 31 в L. Schenkel *и соавт.*, J. Med. Chem. 2016, 59, 2794–2809, тем, что они несут тетразолильное кольцо. Эти структурные различия неожиданно приводят к благоприятному сочетанию (i) ингибирования TRPA1, (ii) стабильности в микросомах печени человека и (iii) стабильности в гепатоцитах человека.

10 Таким образом, соединения в соответствии с изобретением превосходят соединения, описанные в предшествующем уровне техники, с точки зрения сочетания следующих параметров:

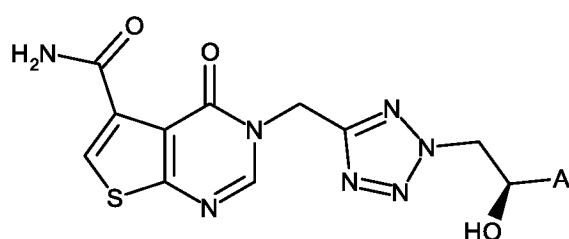
- действенность в качестве ингибиторов TRPA1;
- стабильность в микросомах печени человека;
- 15 - стабильность в гепатоцитах человека.

Стабильность в микросомах печени человека относится к восприимчивости соединений к биотрансформации в контексте выбора и/или разработки лекарственных средств с благоприятными фармакокинетическими свойствами в качестве первой стадии скрининга. Основным местом метаболизма многих
20 лекарственных средств является печень. Микросомы печени человека содержат цитохромы P450s (CYP), и таким образом, представляют собой модельную систему для изучения метаболизма лекарственных средств в фазе I *in vitro*. Повышенная стабильность в микросомах печени человека связана с рядом преимуществ, включая повышенную биодоступность и адекватный период
25 полувыведения, что позволяет снизить дозировку и реже вводить пациентам. Таким образом, повышенная стабильность в микросомах печени человека является благоприятной характеристикой соединений, которые предполагается использовать в качестве лекарственных средств. Поэтому ожидают, что соединения в соответствии с настоящим изобретением помимо способности
30 ингибировать TRPA1 будут иметь благоприятный клиренс *in vivo* и, таким образом, желаемую продолжительность действия у людей.

Стабильность в гепатоцитах человека относится к восприимчивости соединений к биотрансформации в контексте выбора и/или разработки лекарственных средств с благоприятными фармакокинетическими свойствами.

Основным местом метаболизма многих лекарственных средств является печень. Гепатоциты человека содержат цитохромы P450s (CYP) и другие ферменты, метаболизирующие лекарственные средства, и, таким образом, представляют собой модельную систему для изучения метаболизма лекарственных средств *in vitro*. (Важно, что в отличие от анализа микросом печени, анализ гепатоцитов охватывает также биотрансформацию фазы II, а также процессы, опосредованные специфическими транспортерами печени, и, следовательно, представляет собой более полную систему для исследований метаболизма лекарственных средств). Повышенная стабильность в гепатоцитах человека имеет ряд преимуществ, в том числе повышенную биодоступность и адекватный период полувыведения, что позволяет снизить дозировку и реже вводить пациентам. Таким образом, повышенная стабильность в гепатоцитах человека является благоприятной характеристикой для соединений, которые предполагается использовать в качестве лекарственных средств.

Настоящее изобретение обеспечивает новые соединения в соответствии с формулой (I)



(I)

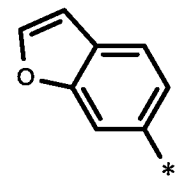
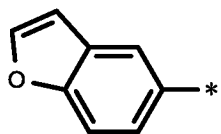
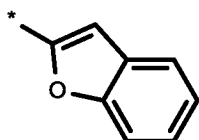
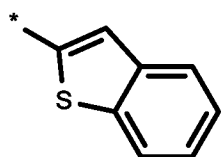
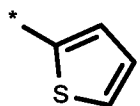
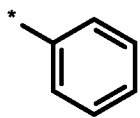
в которой

А выбирают из группы, включающей в себя фенил, тиенофенил, бензотиофенил и бензофуранил, незамещенный или замещенный одним или двумя членами группы R¹, включающей в себя -CN, галоген, C₁₋₄-алкил, O-C₁₋₄-алкил, C₁₋₄-фторалкил, O-C₁₋₄-фторалкил, C₃₋₄-циклоалкил, O-C₃₋₄-циклоалкил, C₃₋₄-циклофторалкил и O-C₃₋₄-циклофторалкил.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению формулы (I), в которой А выбирают из группы, включающей в себя фенил, тиенофенил, бензотиофенил и бензофуранил, незамещенный или замещенный одним или двумя членами группы R¹, выбранными из H₃C-O, NC-, Br, Cl, F и H₃C.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению формулы (I), в которой

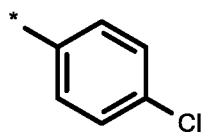
A выбирают из группы, включающей в себя

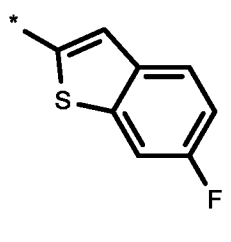
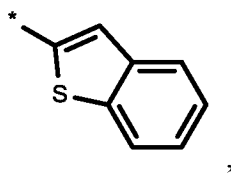
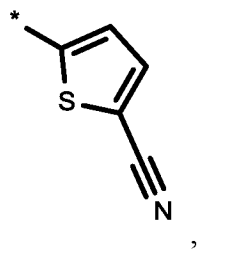
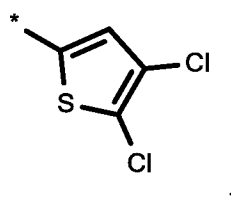
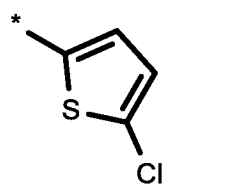
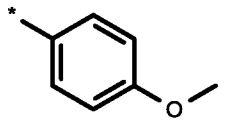
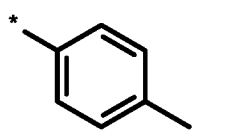
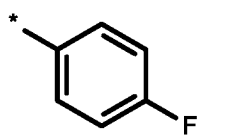
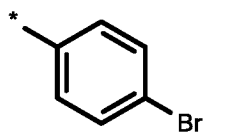


10 незамещенный или замещенный одним или двумя членам группы R^1 , где R^1 определен как в любом из предыдущих вариантов осуществления.

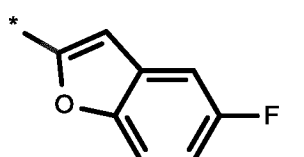
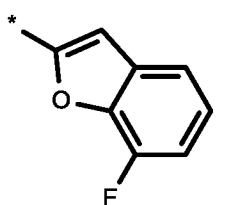
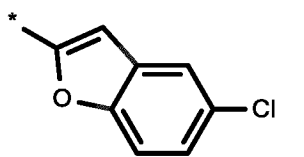
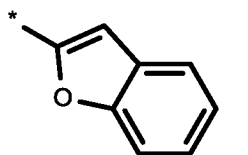
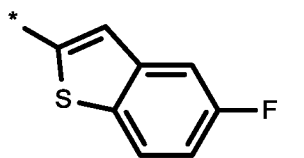
Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению формулы (I), в которой

A выбирают из группы, включающей в себя

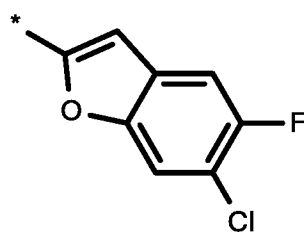
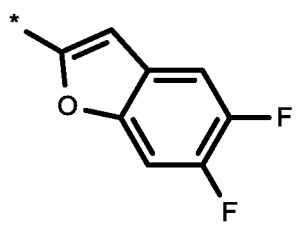
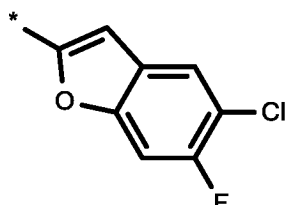


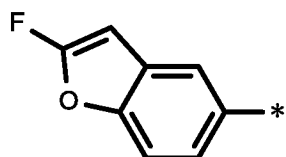
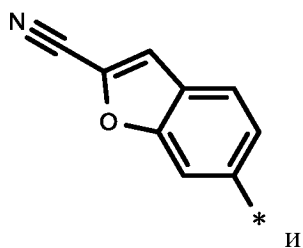


5

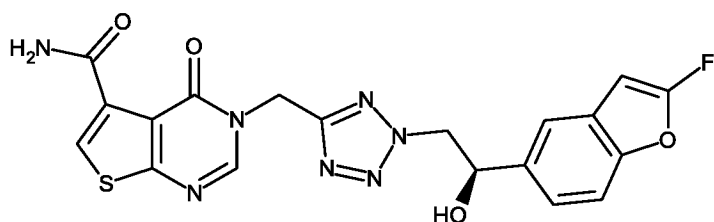
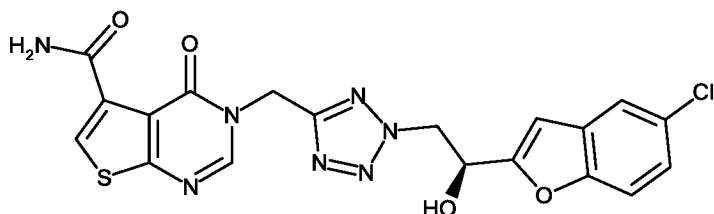
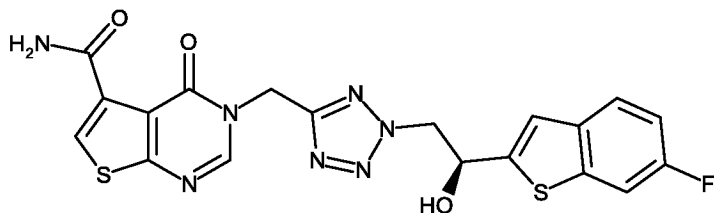
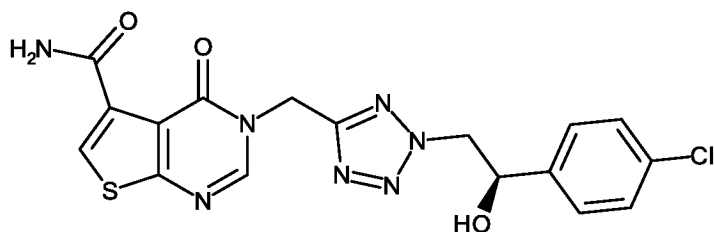


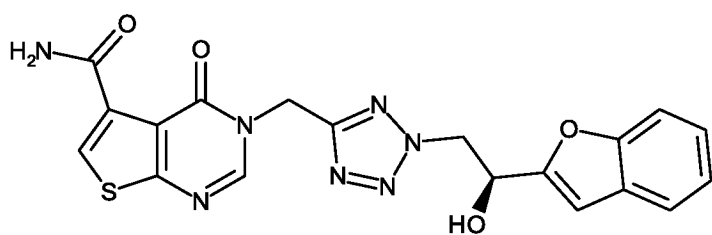
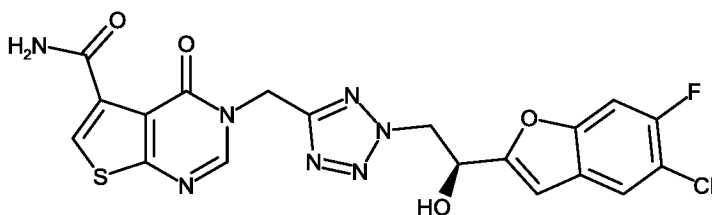
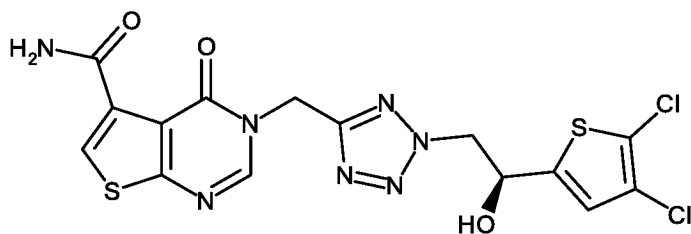
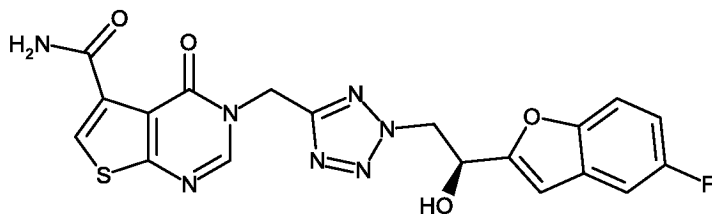
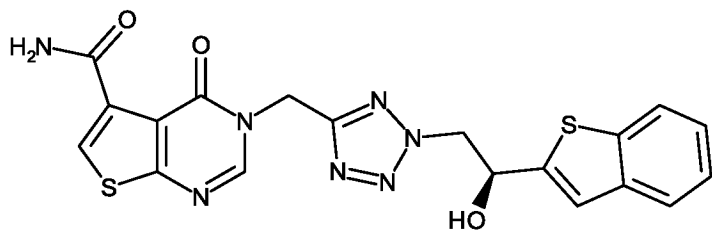
5



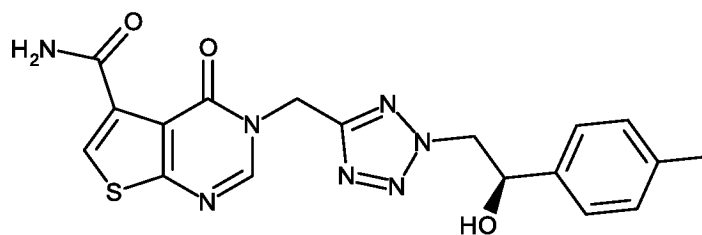


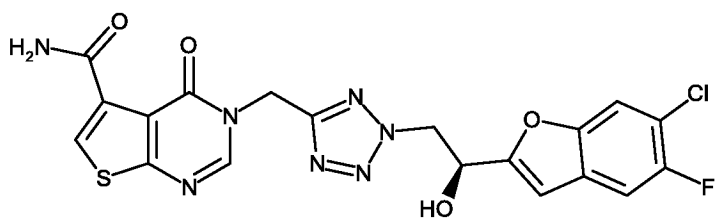
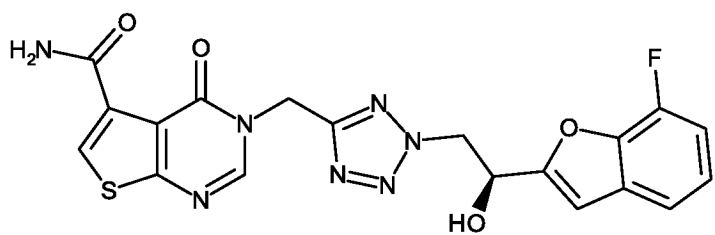
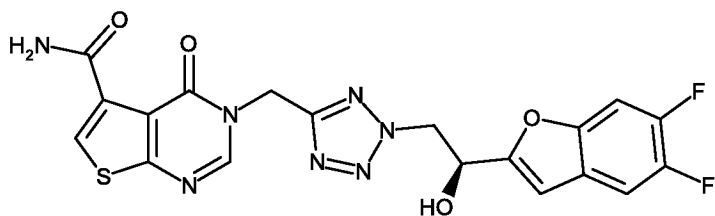
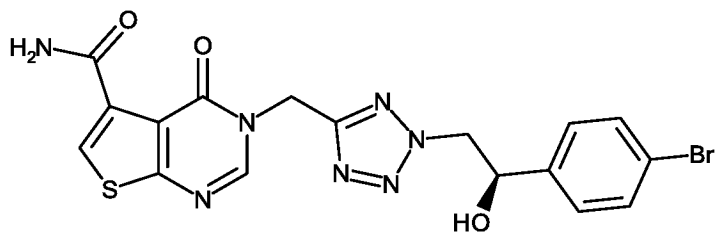
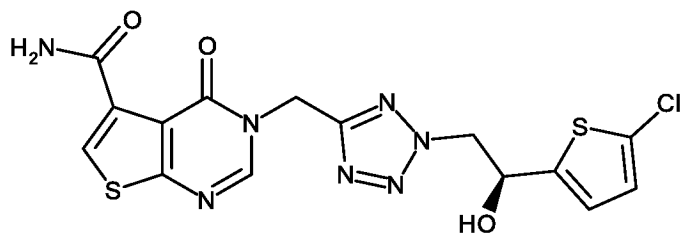
Особенно предпочтительным является соединение формулы (I), выбранное
5 из группы, включающей в себя



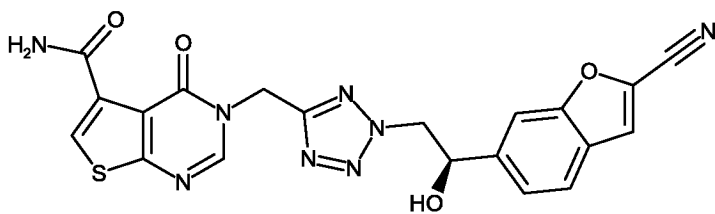


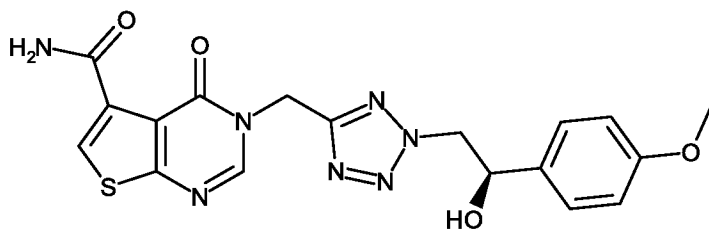
5



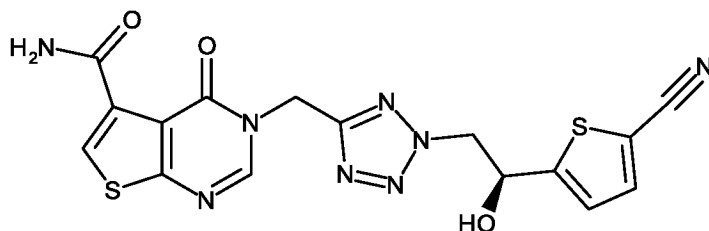


5





и



5

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Терминам, не определенным в настоящей заявке конкретно, следует придавать значения, которые им придавал бы специалист в данной области техники в свете раскрытия и контекста. Однако при использовании в описании, если не указано иное, следующие термины имеют указанное значение, и
10 соблюдаются следующие соглашения.

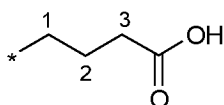
В определенных ниже группах, радикалах или фрагментах количество атомов углерода часто указано перед группой, например, C₁₋₆-алкил означает алкильную группу или радикал, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. Как
15 правило, в таких группах, как HO, H₂N, (O)S, (O)₂S, NC (циано), HOOC, F₃C или т.п., специалист в данной области техники может увидеть точку (точки) присоединения радикала к молекуле по свободным валентностям самой группы. Для объединенных групп, состоящих из двух и большего количества подгрупп, последняя названная подгруппа представляет собой точку присоединения
20 радикала, например, заместитель «арил-C₁₋₃-алкил» означает арильную группу, которая связана с C₁₋₃-алкильной группой, последняя из которых связана с ядром или с группой, к которой присоединен заместитель.

В случае, если соединение в соответствии с настоящим изобретением представлено в форме химического названия и в виде формулы, в случае любого
25 расхождения преимущественную силу имеет формула. Звездочка может быть

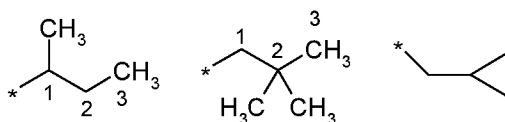
использована в подформулах для обозначения связи, которая связана с основной молекулой, как определено.

Нумерация атомов заместителя начинается с атома, ближайшего к ядру или группе, к которой присоединен заместитель.

5 Например, термин «3-карбоксыпропильная группа» представляет собой следующий заместитель:



10 где карбокси-группа присоединена к третьему атому углерода пропильной группы. Термины «1-метилпропильная», «2,2-диметилпропильная» или «циклопропилметильная» группа представляют собой следующие группы:

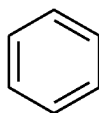


15 Звездочка может быть использована в подформулах для обозначения связи, которая связана с основной молекулой, как определено.

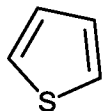
Термин «C_{1-n}-алкил», где n представляет собой целое число, выбранное из 2, 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 4 или 6, либо отдельно, либо в сочетании с другим радикалом означает ациклический, насыщенный, разветвленный или линейный углеводородный радикал с от 1 до n атомов С. Например, термин
20 C₁₋₅-алкил включает в себя радикалы H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- и H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-

25 Термин «фтор», добавленный к группе «алкил», «алкилен» или «циклоалкил» (насыщенной или ненасыщенной), означает такую группу алкила или циклоалкила, в которой один или несколько атомов водорода заменены атомом фтора. Примеры включают в себя, но не ограничиваются: H₂FC-, HF₂C- и F₃C-.

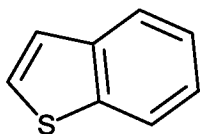
30 Термин фенил относится к радикалу следующего кольца



Термин тиофенил относится к радикалу следующего кольца

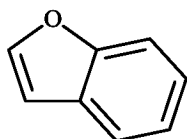


Термин бензотиофенил относится к радикалу следующего кольца

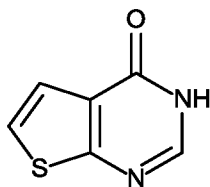


5

Термин бензофуранил относится к радикалу следующего кольца

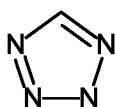


Термин тиено[2,3-d]пиримидинон относится к радикалу следующего кольца



10

Термин тетразол относится к радикалу следующего кольца



15

Используемый в настоящей заявке термин «замещенный» означает, что любой один или большее количество атомов водорода в обозначенном атоме замещены атомом, выбранным из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома не превышена, и что замещение приводит к стабильному соединению.

Если конкретно не указано, то в описании и прилагаемой формуле изобретения, приведенная химическая формула или название должны

охватывать таутомеры и все стерео-, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, E/Z-изомеры и т.д.) и их рацематы, а также их смеси в различных пропорциях отдельных энантиомеров, смеси диастереомеров или смеси любых из вышеуказанных форм, где такие изомеры и энантиомеры существуют, а также соли, включая их фармацевтически приемлемые соли и их сольваты, такие как, например, гидраты, включая сольваты свободных соединений или сольваты соли соединения.

Как правило, практически чистые стереоизомеры могут быть получены в соответствии с принципами синтеза, известными специалисту в данной области, например, разделением соответствующих смесей, используя стереохимически чистые исходные вещества и/или путем стереоселективного синтеза. Из уровня техники известно, как получить оптически активные формы, например, путем разделения рацемических форм или путем синтеза, например, исходя из оптически активных исходных веществ и/или с использованием хиральных реагентов.

Энантиомерно чистые соединения в соответствии с настоящим изобретением или промежуточные соединения могут быть получены посредством асимметричного синтеза, например, путем получения и последующего разделения соответствующих диастереомерных соединений или промежуточных соединений, которые могут быть разделены известными способами (например, хроматографическим разделением или кристаллизацией) и/или путем использования хиральных реагентов, таких как хиральные исходные вещества, хиральные катализаторы или хиральные вспомогательные вещества.

Кроме того, специалисту в данной области известно, как получить энантиомерно чистые соединения из соответствующих рацемических смесей, например, путем хроматографического разделения соответствующих рацемических смесей на хиральных неподвижных фазах; или путем разделения рацемической смеси с использованием подходящего разделяющего агента, например, посредством образования диастереомерной соли рацемического соединения с оптически активными кислотами или основаниями, последующим разделением солей и высвобождением желаемого соединения из соли; или путем дериватизации соответствующих рацемических соединений оптически активными хиральными вспомогательными реагентами с последующим разделением диастереомеров и удалением хиральной вспомогательной группы;

или путем кинетического разделения рацемата (например, путем ферментативного разделения); энантиоселективной кристаллизацией из конгломерата энантиоморфных кристаллов в подходящих условиях; или путем (фракционной) кристаллизации из подходящего растворителя в присутствии
5 оптически активного хирального вспомогательного вещества.

Фраза «фармацевтически приемлемый» использована в настоящей заявке для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной
10 токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск.

Используемое в настоящей заявке понятие «фармацевтически приемлемая соль» относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение образует соль или комплекс с кислотой или основанием.

Примеры кислот, образующих фармацевтически приемлемую соль с
15 исходным соединением, содержащим основную группу, включают в себя минеральные или органические кислоты, такие как бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, этансульфоновая кислота, фумаровая кислота, гентизиновая кислота, бромистоводородная кислота, соляная кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота,
20 метансульфоновая кислота, 4-метилбензолсульфоновая кислота, фосфорная кислота, салициловая кислота, янтарная кислота, серная кислота и винная кислота.

Примеры катионов и оснований, образующих фармацевтически
25 приемлемую соль с исходным соединением, содержащим кислотный фрагмент, включают в себя Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , NH_4^+ , L-аргинин, 2,2'-иминобисэтанол, L-лизин, N-метил-D-глюкамин или трис(гидроскиметил)-аминометан. Фармацевтически приемлемые соли в соответствии с настоящим изобретением можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит основной или
30 кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены взаимодействием свободных кислотных или основных форм этих соединений с достаточным количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, или их смесь.

Соли других кислот, кроме приведенных выше, которые, например, применимы для очистки или выделения соединений в соответствии с настоящим изобретением (например, трифторацетатных солей), также являются частью настоящего изобретения.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ

Оценка активности TRPA1

Анализ А: анализ TRPA1

Активность соединений в соответствии с изобретением можно продемонстрировать с помощью следующего анализа клеток TRPA1 *in vitro*:

Метод:

Линию клеток HEK293 человека, сверхэкспрессирующих ионный канал TRPA1 человека (Perkin Elmer, № продукта AX-004-PCL), используют в качестве тестовой системы для определения эффективности и действенности соединения. Активность соединений определяли путем измерения влияния соединений на внутриклеточную концентрацию кальция, индуцированную агонизмом АИТС (аллилизотиоцианат) в системе FLIPRtetra (Molecular Devices).

Клеточная культура:

Клетки получали в виде замороженных клеток в криопробирках и хранили до использования при $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Клетки выращивали в культуральной среде (среда MEM/EBSS с 10 % FCS и 0,4 мг/мл генетицина). Важно, чтобы плотность не превышала 90 % слияния. Для пересева клетки отсоединяли от колб Versene. За день до анализа клетки отделяли, дважды промывали средой (среда MEM/EBSS с 10% FCS) и 20000 клеток в 20 мкл/лунку высевали в биопокрытые поли-D-лизином 384-луночные планшеты (черные, с прозрачным дном, кат. 356697) от Corning. Планшеты инкубировали в течение 24 часов при $37\text{ }^{\circ}\text{C}/5\text{ }\% \text{CO}_2$ перед использованием в анализе.

Получение соединения

Тестируемые соединения растворяли в 100 % ДМСО в концентрации 10 мМ и на первой стадии разбавляли в ДМСО до концентрации 5 мМ, после чего следовали стадии последовательного разведения в 100 % ДМСО. Коэффициент разбавления и количество стадий разбавления могут варьироваться в зависимости от потребностей. Обычно готовили 8 различных концентраций при разведении 1:5, дальнейшие промежуточные разведения (1:20) веществ

проводили с буфером HBSS/HEPES (1xHEPES, кат. 14065 от Gibco, 20 mM HEPES, кат. 83264 от SIGMA, 0,1 % BSA кат. 11926 от Invitrogen, pH 7,4.

Анализ FLIPR:

В день анализа клетки 3 раза промывали с помощью буфера для анализа, после промывки в лунках оставалось 20 мкл буфера. К клеткам добавляли 10 мкл загрузочного буфера из набора Ca6 (кат. R8191 MolecularDevices) в HBSS/HEPES, и планшеты инкубировали под крышкой в течение 120 минут при 37 °C/5 % CO₂. В лунки осторожно добавляли 10 мкл соединения или контролей в буфере HBSS/HEPES/5 % ДМСО из планшета для промежуточного разведения. Люминесценцию (указывающую на приток или высвобождение кальция) считывали на устройстве FLIPRtetra в течение 10 минут для мониторинга эффектов, вызываемых соединением (например, агонизма). Наконец, в лунки добавляли 10 мкл агониста АИТС 50 мкМ, растворенного в буфере HBSS/HEPES/0,05 % ДМСО (конечная концентрация 10 мкМ), с последующим дополнительным считыванием на устройстве FLIPRtetra в течение 10 минут. Площадь под кривой сигнала (AUC) после добавления АИТС использовали для расчетов IC₅₀/ % ингибирования.

Оценка данных и расчет:

Каждый микротитрационный планшет для анализа содержал лунки с контрольными лекарственными основами (1 % ДМСО) вместо соединения в качестве контроля для индуцированной АИТС люминесценции (100 % CTL; высокие контроли) и лунки с контрольными лекарственными основами без АИТС в качестве контроля неспецифических изменений люминесценции (0 % CTL; низкий контроль).

Анализ данных был выполнен путем расчета площади под кривой сигнала отдельных лунок. На основе этих значений вычисляли процентное значение для измерения концентрации каждого вещества $(AUC(\text{образец}) - AUC(\text{низкий})) * 100 / (AUC(\text{высокий}) - AUC(\text{низкий}))$ с использованием программного обеспечения MegaLab (собственной разработки). Значения IC₅₀ рассчитывали из % контрольных значений с использованием программного обеспечения MegaLab. Расчет: $[y = (a - d) / (1 + (x/c)^b) + d]$, a = низкое значение, d = высокое значение; x = конц М; c = IC₅₀ М; b = возвышение; y = % контроль.

Таблица 1: Биологические данные для соединений в соответствии с изобретением, полученные в Анализе А

Пример	hTRPA1 IC ₅₀ [нМ]
1	28
2	9
3	12
4	12
5	13
6	22
7	23
8	26
9	29
10	31
11	31
12	34
13	37
14	41
15	65
16	70
17	131
18	143

Таблица 2: Биологические данные для соединений предшествующего уровня техники (примеры 28 и 29 в WO 2017/060488), полученные в Анализе А.

Пример в WO 2017/060488	hTRPA1 IC ₅₀ [нМ]
28	366
29	1120

5 Таблица 3: Биологические данные для соединений предшествующего уровня техники (пример 31 в L. Schenkel, *и соавт.*, J. Med. Chem. 2016, 59, 2794–2809), полученные в Анализе А.

Пример в Med. Chem. 2016, 59, 2794–2809	hTRPA1 IC ₅₀ [нМ]
31	52

Оценка микросомального клиренса

10 Анализ В: Микросомальный клиренс:

15 Метаболическую деградацию тестируемого соединения анализируют при 37°C с объединенными микросомами печени. Конечный инкубационный объем 100 мкл на момент времени содержит буфер TRIS с pH 7,6 при КТ (0,1 М), хлорид магния (5 мм), микросомальный белок (1 мг/мл) и тестируемое соединение в конечной концентрации 1 мкм.

После короткого периода предварительной инкубации при 37 °С реакции инициируют путем добавления восстановленной формы бета-никотинамид адениндинуклеотидфосфата (NADPH, 1 мм) и заканчивают путем переноса аликвоты в растворитель через различные моменты времени (0, 5, 15, 30, 60 мин). Кроме того, независимую от NADPH деградацию отслеживают в инкубациях без NADPH, завершенных в последний момент времени. [%] оставшегося испытуемого соединения после инкубации независимо от NADPH отражается параметром с(контрольной) (метаболической стабильности). Погашенные инкубации осаждают центрифугированием (10000 g, 5 мин).

Аликвоту супернатанта анализируют с помощью ЖХ-МС/МС на количество исходного соединения. Период полувыведения (t1/2 INVITRO) определяют наклоном полулогарифмического графика зависимости концентрации от времени.

Внутренний клиренс (CL_INTRINSIC) рассчитывают с учетом количества белка в инкубации:

$$CL_INTRINSIC \text{ [мкл/мин/мг белка]} = (\ln 2 / (\text{период полувыведения [мин]} * \text{содержание белка [мг/мл]})) * 1000$$

$$CL_INTRINSIC_INVIVO \text{ [мл/мин/кг]} = (CL_INTRINSIC \text{ [мкл/мин/мг белка]} * MPPGL \text{ [мг белка/г печени]} * \text{печеночный фактор [г/кг массы тела]}) / 1000$$

$$Qh \text{ [%]} = CL \text{ [мл/мин/кг]} / \text{печеночный кровоток [мл/мин/кг]}$$

Гепатоцеллюлярность, человек: 120x10⁶ клеток/г печени

Фактор печени, человек: 25,7 г/кг массы тела

Кровоток, человек: 21 мл/(мин x кг)

Таблица 4: Биологические данные для соединений в соответствии с изобретением, полученные в анализе В

Пример	LM человека [%Qh]
1	<23
2	33
3	27
4	<23
5	28
6	<23
7	34
8	26
9	<23
10	<23

11	<23
12	<23
13	<23
14	<23
15	<23
16	<23
17	<23
18	<23

Таблица 5: Биологические данные для соединений предшествующего уровня техники (примеры 28 и 29 в WO 2017/060488), полученные в анализе В.

Пример в WO 2017/060488	LM человека [%Qh]
28	62
29	<23

5 Таблица 6: Биологические данные для соединений предшествующего уровня техники (пример 31 в L. Schenkel *и соавт.*, J. Med. Chem. 2016, 59, 2794–2809), полученные в анализе В.

Пример в Med. Chem. 2016, 59, 2794–2809	LM человека [%Qh]
31	<23

Оценка клиренса гепатоцитов

10 Анализ С: Клиренс гепатоцитов

15 Метаболическую деградацию тестируемого соединения анализируют в суспензии гепатоцитов. Гепатоциты (криоконсервированные) инкубируют в модифицированной по Дульбекко среде Игла (с добавлением 3,5 мкг глюкагона/500 мл, 2,5 мг инсулина/500 мл и 3,75 мг/500 мл гидрокортизона), содержащей 5 % или 50 % видовой сыворотки.

20 После 30-минутной предварительной инкубации в инкубаторе (37 °С, 10 % CO₂) 5 мкл раствора испытуемого соединения (80 мкМ; из 2 мМ в исходном растворе ДМСО, разбавленном 1:25 со средой) добавляют в 395 мкл суспензии гепатоцитов (плотность клеток в диапазоне 0,25-5 млн. клеток/мл в зависимости от вида, обычно 1 млн. клеток/мл; конечная концентрация тестируемого соединения 1 мкМ, конечная концентрация ДМСО 0,05 %).

 Клетки инкубируют в течение шести часов (инкубатор, орбитальный шейкер) и образцы (25 мкл) берут через 0, 0,5, 1, 2, 4 и 6 часов. Образцы

переносят в ацетонитрил и осаждают центрифугированием (5 мин). Супернатант переносят в новый 96-луночный планшет, выпаривают в атмосфере азота и ресуспендируют.

Снижение исходного соединения анализируют с помощью ВЭЖХ-МС/МС.

5 CL_{int} рассчитывают следующим образом: $CL_{INTRINSIC} = \text{доза} / AUC = (C_0/CD) / (AUD + \text{класт}/k) \times 1000/60$. C₀: начальная концентрация при инкубации [мкМ], CD: плотность жизнеспособных клеток [10⁶ клеток/мл], AUD: площадь под данными [мкМ x ч], класт: концентрация последней точки данных [мкМ], k: наклон кривой линии регрессии для родительского снижения [ч.⁻¹].

10 Рассчитанный внутренний печеночный клиренс *in vitro* можно масштабировать до внутреннего печеночного клиренса *in vivo* и использовать для прогнозирования печеночного клиренса крови *in vivo* (CL) с использованием модели печени (модель с хорошим перемешиванием).

15 $CL_{INTRINSIC_INVIVO}$ [мл/мин/кг] = ($CL_{INTRINSIC}$ [мкл/мин/10⁶ клеток] x гепатоцеллюлярность [10⁶ клеток/г печени] x печеночный фактор [г/кг массы тела]) / 1000

20 CL [мл/мин/кг] = $CL_{INTRINSIC_INVIVO}$ [мл/мин/кг] x печеночный кровоток [мл/мин/кг] / ($CL_{INTRINSIC_INVIVO}$ [мл/мин/кг] + печеночный кровоток [мл/мин/кг])

Q_h [%] = CL [мл/мин/кг] / печеночный кровоток [мл/мин/кг])

Гепатоцеллюлярность, человек: 120x10⁶ клеток / г печени

Печеночный фактор, человек: 25,7 г / кг массы тела

Кровоток, человек: 21 мл/(мин x кг)

25

Таблица 7: Биологические данные для соединений в соответствии с изобретением, полученные в анализе С

Пример	Гепатоциты человека [%Q _h]
1	<4
2	19
3	26
4	6
5	20
6	26
7	41

8	20
9	14
10	8
11	14
12	<4
13	10
14	14
15	30
16	19
17	18
18	<4

Таблица 8: Биологические данные для соединений предшествующего уровня техники (примеры 28 и 29 в WO 2017/060488), полученные в Анализе С.

Пример в WO 2017/060488	Гепатоциты человека [%Qh]
28	49
29	22

5 Таблица 9: Биологические данные для соединений предшествующего уровня техники (пример 31 в L. Schenkel *и соавт.*, J. Med. Chem. 2016, 59, 2794–2809), полученные в Анализе С.

Пример в Med. Chem. 2016, 59, 2794–2809	Гепатоциты человека [%Qh]
31	73

Оценка проницаемости

10 Клетки Caco-2 (1 - 2 x 10⁵ клеток/1 см² площади) высевают на фильтрующие вставки (поликарбонатные или ПЭТ-фильтры Costar Transwell, размер пор 0,4 мкм) и культивируют (DMEM) в течение 10 - 25 дней. Соединения растворяют в соответствующем растворителе (например, ДМСО, 1 - 20 мМ маточные растворы). Маточные растворы разбавляют буфером НТР-4
15 (128,13 мМ NaCl, 5,36 мМ KCl, 1 мМ MgSO₄, 1,8 мМ CaCl₂, 4,17 мМ NaHCO₃, 1,19 мМ Na₂HPO₄ x 7H₂O, 0,41 мМ NaH₂PO₄xH₂O, 15 мМ HEPES, 20 мМ глюкозы, 0,25 % BSA, pH 7,2) для приготовления транспортных растворов (0,1 - 300 мкМ соединения, конечный ДМСО ≤ 0,5 %). Транспортный раствор (TL) наносят на апикальную или базолатеральную донорскую сторону для измерения
20 проницаемости А-В или В-А (3 повторения фильтра) соответственно. Образцы отбирают в начале и в конце эксперимента у донора и через различные

промежутки времени до 2 часов, а также у получателя для измерения концентрации с помощью ВЭЖХ-МС/МС или сцинтилляционного счета. Отобранные для образца объемы получателя заменяют свежим раствором получателя.

5 Оценка связывания с белками плазмы

Данный метод равновесного диализа (РД) используют для определения приблизительного фракционного связывания *in vitro* тестируемых соединений с белками плазмы. Используют диализные ячейки Dianorm Teflon (микро 0,2). Каждая клетка состоит из донорской и акцепторной камер, разделенных ультратонкой полупроницаемой мембраной с порогом молекулярной массы 5 кДа. Маточные растворы для каждого тестируемого соединения готовят в ДМСО с концентрацией 1 мМ и разбавляют до конечной концентрации 1,0 мкМ. Последующие диализные растворы готовят из объединенной плазмы человека или крысы (с NaEDTA) от доноров мужского и женского пола. Аликвоты по 200 мкл диализного буфера (100 мМ фосфата калия, рН 7,4) распределяют в буферную камеру. Аликвоты по 200 мкл диализного раствора тестируемого соединения распределяют в камеры для плазмы. Инкубацию проводят в течение 2 часов при вращении при 37 °С.

В конце периода диализа диализат переносят в реакционные пробирки. Пробирки для буферной фракции содержат 0,2 мл АСN/вода (80/20). Аликвоты по 25 мкл диализата плазмы переносят в планшеты с глубокими лунками и смешивают с 25 мкл АСN/вода (80/20), 25 мкл буфера, 25 мкл калибровочного раствора и 25 мкл раствора внутреннего стандарта. Преципитацию белка осуществляют путем добавления 200 мкл АСN. Аликвоты по 50 мкл буферного диализата переносят в планшеты с глубокими лунками и смешивают с 25 мкл пустой плазмы, 25 мкл раствора внутреннего стандарта и 200 мкл АСN. Образцы измеряют в системах ВЭЖХ-МС/МС и оценивают с помощью Analyst-Software. Процент связывания рассчитывают по формуле: % связывания = (концентрация в плазме – концентрация буфера/концентрация в плазме 30) X 100.

30 Оценка растворимости

Насыщенные растворы готовят в луночных планшетах (формат зависит от работа) путем добавления соответствующего объема выбранной водной среды (обычно в диапазоне 0,25 - 1,5 мл) в каждую лунку, содержащую известное количество твердого лекарственного вещества (обычно в пределах 0,5 - 5,0 мг).

Лунки встряхивают или перемешивают в течение заданного периода времени (обычно в диапазоне от 2 до 24 часов), а затем фильтруют с использованием соответствующих фильтрующих мембран (обычно фильтров PTFE с размером пор 0,45 мкм). Абсорбцию фильтром избегают, удаляя первые несколько капель 5
фильтрата. Количество растворенного лекарственного вещества определяют с помощью УФ спектроскопии. Кроме того, рН насыщенного водного раствора измеряют с помощью рН-метра со стеклянным электродом.

Оценка фармакокинетических характеристик

Тестируемое соединение вводят либо внутривенно, либо перорально 10
соответствующим тестируемым видам. Образцы крови берут в несколько моментов времени после нанесения тестируемого соединения, обрабатывают антикоагулянтом и центрифугируют.

Оценка метаболизма в гепатоцитах человека *in vitro*

Метаболический путь тестируемого соединения исследуют с 15
использованием первичных гепатоцитов человека в суспензии. После восстановления после криоконсервации гепатоциты человека инкубируют в модифицированной по Дульбекко среде Игла, содержащей 5 % человеческой сыворотки и дополненной 3,5 мкг глюкагона/500 мл, 2,5 мг инсулина/500 мл и 3,75 мг/500 мл гидрокортизона.

После 30-минутной предварительной инкубации в инкубаторе для 20
клеточных культур (37 °С, 10 % CO₂) раствор тестируемого соединения добавляют в суспензию гепатоцитов для получения конечной плотности клеток от 1,0*10⁶ до 4,0*10⁶ клеток/мл (в зависимости от скорости метаболического оборота соединения, наблюдаемой с первичными гепатоцитами человека), 25
конечной концентрации тестируемого соединения 10 мкМ и конечной концентрации ДМСО 0,05 %.

Клетки инкубируют в течение шести часов в инкубаторе для клеточных 30
культур на горизонтальном шейкере, и образцы удаляют из инкубации через 0, 0,5, 1, 2, 4 или 6 часов, в зависимости от скорости метаболического оборота. Образцы гасят ацетонитрилом и осаждают центрифугированием. Супернатант переносят в 96-луночный планшет, выпаривают в атмосфере азота и ресуспендируют перед биоанализом с помощью жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии высокого разрешения для идентификации предполагаемых метаболитов.

Структуры определены ориентировочно на основе данных преобразования Фурье-MSⁿ. Метаболиты представлены в виде процентного содержания исходного вещества при инкубации гепатоцитов человека с пороговым значением $\geq 4\%$.

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы 1, которые применимы для профилактики и/или лечения заболевания и/или состояния, связанного с активностью TRPA1 или модулируемого ею, включая, но не ограничиваясь этим, лечение и/или профилактику фиброзных заболеваний, воспалительных и иммунорегуляторных нарушений, респираторных или желудочно-кишечных заболеваний или недугов, офтальмологических заболеваний, воспалительных заболеваний суставов и воспалительных заболеваний носоглотки, глаз и кожи, а также боли и неврологических расстройств. Указанные нарушения, заболевания и недуги включают в себя кашель, идиопатический легочный фиброз, другие легочные интерстициальные заболевания и другие фиброзные, астматические или аллергические заболевания, эозинофильные заболевания, хроническую обструктивную болезнь легких, а также воспалительные и иммунорегуляторные нарушения, такие как ревматоидный артрит и атеросклероз, а также боль и неврологические расстройства, такие как острая боль, хирургическая боль, хроническая боль и депрессия и расстройства мочевого пузыря.

Соединения общей формулы 1 пригодны для профилактики и/или лечения:

(1) Кашля, такого как хронический идиопатический кашель или хронический рефрактерный кашель, кашель, связанный с астмой, ХОБЛ и раком легких, поствирусной инфекцией и идиопатическим легочным фиброзом и другими легочными интерстициальными заболеваниями.

(2) Легочных фиброзных заболеваний, таких как пневмонит или интерстициальный пневмонит, связанные с коллагенозом, например, красная волчанка, системная склеродермия, ревматоидный артрит, полимиозит и дерматомиозит, идиопатические интерстициальные пневмонии, такие как идиопатический фиброз легких (ИФЛ), неспецифическая интерстициальная пневмония, интерстициальное заболевание легких, связанное с респираторным бронхиолитом, десквамативная интерстициальная пневмония, криптогенная организирующая пневмония, острая интерстициальная пневмония и

лимфоцитарная интерстициальная пневмония, лимангиолейомиоматоз, легочный альвеолярный протеиноз, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, плевральный паренхиматозный фиброэластоз, интерстициальные заболевания легких известной этиологии, такие как интерстициальный пневмонит в результате профессиональных воздействий, таких как асбестоз, силикоз, легкие шахтеров (угольная пыль), легкие фермеров (сено и плесень), легкие любителей голубей (птиц) или другие профессиональные летучие факторы, такие как металлическая пыль или микобактерии, или в результате лечения, такого как облучение, метотрексат, амиодарон, нитрофурантоин или химиотерапевтические средства, или при гранулематозной болезни, такой как гранулематоз с полиангитом, синдром Чарга-Стросса, саркоидоз, гиперчувствительный пневмонит или интерстициальный пневмонит различного генеза, например, аспирация, вдыхание токсичных газов, паров, бронхит или пневмонит или интерстициальный пневмонит, вызванный сердечной недостаточностью, рентген, лучевая терапия, химиотерапия, болезнь Бека или саркоидоз, гранулематоз, кистозный фиброз или муковисцидоз или дефицит альфа-1-антитрипсина.

(3) Других фиброзных заболеваний, таких как мостовидный фиброз печени, цирроз печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз предсердий, эндомиокардиальный фиброз, перенесённый инфаркт миокарда, глиальный рубец, артериальная жёсткость, артрофиброз, контрактура Дюпюитрена, келоид, склеродермия/системный склероз, медиастинальный фиброз, миелофиброз, болезнь Пейрони, нефрогенный системный фиброз, ретроперитонеальный фиброз, адгезивный капсулит.

(4) Воспалительных, аутоиммунных или аллергических заболеваний и состояний, таких как аллергический или неаллергический ринит или синусит, хронический синусит или ринит, полипоз носа, хронический риносинусит, острый риносинусит, астма, детская астма, аллергический бронхит, альвеолит, гиперреактивность дыхательных путей, аллергический конъюнктивит, бронхоэктазы, респираторный дистресс-синдром взрослых, бронхиальный и легочный отек, бронхит или пневмонит, эозинофильный целлюлит (например, синдром Уэллса), эозинофильная пневмония (например, синдром Леффлера, хроническая эозинофильная пневмония), эозинофильный фасциит (например, синдром Шульмана), гиперчувствительность замедленного типа,

неаллергическая астма; бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), острый бронхит, хронический бронхит, кашель, эмфизема легких; системная анафилаксия или реакции гиперчувствительности, лекарственная аллергия (например, на пенициллин, цефалоспорин), синдром эозинофилии-миалгии вследствие приема 5 внутрь загрязненного триптофана, аллергии на укусы насекомых; аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, болезнь Грейвса, синдром Шегрена, псориаз, псориатический артрит, рассеянный склероз, системная красная волчанка, тяжелая миастения, иммунная тромбоцитопения (ИТП взрослых, 10 неонатальная тромбоцитопения, педиатрическая ИТП), иммунная гемолитическая анемия (аутоиммунная и вызванная лекарственными средствами), Синдром Эванса (тромбоцитарная и эритроцитарная иммунная цитопения), резус-конфликт новорожденных, синдром Гудпасчера (анти-ГБМ болезнь), целиакия, аутоиммунная кардиомиопатия, юношеский диабет; 15 гломерулонефрит, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Бехчета; отторжения трансплантата (например, при трансплантации), включая отторжение аллотрансплантата или болезнь «трансплантат против хозяина»; воспалительных заболеваний кишечника, таких как болезнь Крона и язвенный колит; спондилоартропатии; склеродермия; псориаза (включая псориаз, 20 опосредованный Т-клетками) и воспалительных дерматозов, такие как дерматит, экзема, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, крапивница; васкулит (например, некротизирующий, кожный и гиперчувствительный васкулит); узловатая эритема; эозинофильный миозит, эозинофильный фасциит, рак с лейкоцитарной инфильтрацией кожи или 25 органов; офтальмологические заболевания, такие как возрастная дегенерация желтого пятна, диабетическая ретинопатия и диабетический макулярный отек, кератит, эозинофильный кератит, кератоконъюнктивит, весенний кератоконъюнктивит, рубцевание, рубцевание переднего сегмента, блефарит, блефароконъюнктивит, буллезные расстройства, рубцовый пемфигоид, меланома 30 конъюнктивы, папиллярный конъюнктивит, сухость глаз, эписклерит, глаукома, глиоз, кольцевая гранулема, офтальмопатия Грейвса, внутриглазная меланома, пингвекула, пролиферативная витреоретинопатия, птеригиум, склерит, увеит, острые приступы подагры, подагра или остеоартрит.

(5) Боли, такой как хронический идиопатический болевой синдром, невропатическая боль, дизестезия, аллодиния, мигрень, зубная боль и послеоперационная боль.

5 (6) Депрессии, тревоги, диабетической невропатии и расстройств мочевого пузыря, таких как обструкция выходного отверстия мочевого пузыря, гиперактивный мочевой пузырь, цистит; реперфузионного повреждения миокарда или ишемического повреждения головного мозга.

Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению общей формулы 1 для применения в качестве лекарственного средства.

10 Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы 1 для лечения и/или профилактики заболевания и/или состояния, связанного с активностью TRPA1 или модулируемой ею.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы 1 для лечения и/или профилактики фиброзного заболевания, воспалительных и иммунорегуляторных нарушений, респираторных или
15 желудочно-кишечных заболеваний или недугов, офтальмологических заболеваний, воспалительных заболеваний суставов и воспалительных заболеваний носоглотки, глаз и кожи, боли и неврологических расстройств. Указанные нарушения, заболевания и недуги включают в себя кашель,
20 идиопатический легочный фиброз, другие легочные интерстициальные заболевания и другие фиброзные, астматические или аллергические заболевания, эозинофильные заболевания, хроническую обструктивную болезнь легких, а также воспалительные и иммунорегуляторные нарушения, такие как ревматоидный артрит и атеросклероз, а также боль и неврологические
25 расстройства, такие как острая боль, хирургическая боль, хроническая боль и депрессия и расстройства мочевого пузыря.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы 1 для лечения и/или профилактики:

(1) Кашля, такого как хронический идиопатический кашель или
30 хронический рефрактерный кашель, кашель, связанный с астмой, ХОБЛ и раком легких, поствирусной инфекцией и идиопатическим легочным фиброзом и другими легочными интерстициальными заболеваниями.

(2) Легочных фиброзных заболеваний, таких как пневмонит или интерстициальный пневмонит, связанные с коллагенозом, например, красная

волчанка, системная склеродермия, ревматоидный артрит, полимиозит и дерматомиозит, идиопатические интерстициальные пневмонии, такие как идиопатический фиброз легких (ИЛФ), неспецифическая интерстициальная пневмония, интерстициальное заболевание легких, связанное с респираторным
5 бронхиолитом, десквамативная интерстициальная пневмония, криптогенная организующая пневмония, острая интерстициальная пневмония и лимфоцитарная интерстициальная пневмония, лимангиолейомиоматоз, легочный альвеолярный протеиноз, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, плевральный паренхиматозный фиброэластоз, интерстициальные заболевания легких
10 известной этиологии, такие как интерстициальный пневмонит в результате профессиональных воздействий, таких как асбестоз, силикоз, легкие шахтеров (угольная пыль), легкие фермеров (сено и плесень), легкие любителей голубей (птиц) или другие профессиональные летучие факторы, такие как металлическая пыль или микобактерии, или в результате лечения, такого как облучение,
15 метотрексат, амиодарон, нитрофурантоин или химиотерапевтические средства, или при гранулематозной болезни, такой как гранулематоз с полиангиитом, синдром Чарга-Стросса, саркоидоз, гиперчувствительный пневмонит или интерстициальный пневмонит различного генеза, например, аспирация, вдыхание токсичных газов, паров, бронхит или пневмонит или
20 интерстициальный пневмонит, вызванный сердечной недостаточностью, рентген, лучевая терапия, химиотерапия, болезнь Бека или саркоидоз, гранулематоз, кистозный фиброз или муковисцидоз или дефицит альфа-1-антитрипсина.

(3) Других фиброзных заболеваний, таких как мостовидный фиброз печени, цирроз печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз предсердий, эндомиокардиальный фиброз, перенесённый инфаркт миокарда, глиальный рубец, артериальная жёсткость, артрофиброз, контрактура Дюпюитрена, келоид, склеродермия/системный склероз, медиастинальный фиброз, миелофиброз, болезнь Пейрони, нефрогенный системный фиброз, ретроперитонеальный
30 фиброз, адгезивный капсулит.

(4) Воспалительных, аутоиммунных или аллергических заболеваний и состояний, таких как аллергический или неаллергический ринит или синусит, хронический синусит или ринит, полипоз носа, хронический риносинусит, острый риносинусит, астма, детская астма, аллергический бронхит, альвеолит,

гиперреактивность дыхательных путей, аллергический конъюнктивит, бронхоэктазы, респираторный дистресс-синдром взрослых, бронхиальный и легочный отек, бронхит или пневмонит, эозинофильный целлюлит (например, синдром Уэллса), эозинофильная пневмония (например, синдром Леффлера, хроническая эозинофильная пневмония), эозинофильный фасциит (например, синдром Шульмана), гиперчувствительность замедленного типа, неаллергическая астма; бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), острый бронхит, хронический бронхит, кашель, эмфизема легких; системная анафилаксия или реакции гиперчувствительности, лекарственная аллергия (например, на пенициллин, цефалоспорин), синдром эозинофилии-миалгии вследствие приема внутрь загрязненного триптофана, аллергии на укусы насекомых; аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, болезнь Грейвса, синдром Шегрена, псориаз, псориатический артрит, рассеянный склероз, системная красная волчанка, тяжелая миастения, иммунная тромбоцитопения (ИТП взрослых, неонатальная тромбоцитопения, педиатрическая ИТП), иммунная гемолитическая анемия (аутоиммунная и вызванная лекарственными средствами), Синдром Эванса (тромбоцитарная и эритроцитарная иммунная цитопения), резус-конфликт новорожденных, синдром Гудпасчера (анти-ГБМ болезнь), целиакия, аутоиммунная кардиомиопатия, юношеский диабет; гломерулонефрит, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Бехчета; отторжения трансплантата (например, при трансплантации), включая отторжение аллотрансплантата или болезнь «трансплантат против хозяина»; воспалительных заболеваний кишечника, таких как болезнь Крона и язвенный колит; спондилоартропатии; склеродермия; псориаза (включая псориаз, опосредованный Т-клетками) и воспалительных дерматозов, такие как дерматит, экзема, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, крапивница; васкулит (например, некротизирующий, кожный и гиперчувствительный васкулит); узловатая эритема; эозинофильный миозит, эозинофильный фасциит, рак с лейкоцитарной инфильтрацией кожи или органов; офтальмологические заболевания, такие как возрастная дегенерация желтого пятна, диабетическая ретинопатия и диабетический макулярный отек, кератит, эозинофильный кератит, кератоконъюнктивит, весенний кератоконъюнктивит, рубцевание, рубцевание переднего сегмента, блефарит,

блефароконъюнктивит, буллезные расстройства, рубцовый пемфигоид, меланома конъюнктивы, папиллярный конъюнктивит, сухость глаз, эписклерит, глаукома, глиоз, кольцевая гранулема, офтальмопатия Грейвса, внутриглазная меланома, пингвекула, пролиферативная витреоретинопатия, птериgium, склерит, увеит, 5 острые приступы подагры, подагра или остеоартрит.

(5) Боли, такой как хронический идиопатический болевой синдром, невропатическая боль, дизестезия, аллодиния, мигрень, зубная боль и послеоперационная боль.

(6) Депрессии, тревоги, диабетической невропатии и расстройств мочевого 10 пузыря, таких как обструкция выходного отверстия мочевого пузыря, гиперактивный мочевой пузырь, цистит; реперфузионного повреждения миокарда или ишемического повреждения головного мозга.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению 15 общей формулы 1 для применения при лечении и/или профилактике вышеупомянутых заболеваний и состояний.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы 1 для приготовления лекарственного средства для 20 лечения и/или профилактики вышеупомянутых заболеваний и состояний.

В другом аспекте настоящего изобретения настоящее изобретение 25 относится к способам лечения или профилактики вышеупомянутых заболеваний и состояний, которые включают введение человеку эффективного количества соединения общей формулы 1.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Соединения в соответствии с изобретением можно дополнительно 25 комбинировать с одним или несколькими, предпочтительно с одним дополнительным терапевтическим средством. В соответствии с одним вариантом осуществления дополнительное терапевтическое средство выбирают из группы терапевтических средств, пригодных при лечении заболеваний или состояний, описанных выше, в частности, связанных с фиброзными заболеваниями, 30 воспалительными и иммунорегуляторными нарушениями, респираторными или желудочно-кишечными заболеваниями или недугами, воспалительными заболеваниями суставов или носоглотки, глаз и кожи или состояний, таких как, например, кашель, идиопатический легочный фиброз, другие легочные интерстициальные заболевания, астма или аллергические заболевания,

эозинофильные заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, атопический дерматит, а также аутоиммунных патологий, таких как ревматоидный артрит и атеросклероз, или терапевтических средств, применимых для лечения офтальмологических заболеваний, боли и депрессии.

5 Дополнительные терапевтические средства, подходящие для таких комбинаций, включают, в частности, те, которые, например, усиливают терапевтический эффект одного или нескольких активных веществ в отношении одного из упомянутых показаний и/или позволяют уменьшить дозировку одного или нескольких активных веществ.

10 Таким образом, соединение в соответствии с изобретением можно комбинировать с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, выбранными из группы, состоящей из противофиброзных средств, противокашлевых средств, противовоспалительных средств, средств против атопического дерматита, анальгетиков, противосудорожных средств,
15 анксиолитиков, седативных средств, релаксантов скелетных мышц или антидепрессантов.

 Противофиброзные средства представляют собой, например, нинтеданиб, пирфенидон, ингибиторы фосфодиэстеразы-IV (PDE4), такие как рофлумиласт, ингибиторы аутоаксина, такие как GLPG-1690 или ВВТ-877; антитела,
20 блокирующие фактор роста соединительной ткани (CTGF), такие как памревлумаб; антитела, блокирующие рецептор фактора активации В-клеток (BAFF-R), такие как ланалумаб; блокирующие ингибиторы альфа-V/бета-6, такие как BG-00011/STX-100, рекомбинантный пентраксин-2 (PTX-2), такой как PRM-151; ингибиторы N-концевой киназы c-Jun (JNK), такие как CC-90001;
25 ингибиторы галектина-3, такие как TD-139; ингибиторы рецептора 84, связанного с G-белком (GPR84), такие как GLPG-1205; двойные ингибиторы рецептора 84, сопряженного с G-белком/рецептора 40, сопряженного с G-белком, такие как PBI-4050; ингибиторы Rho-ассоциированной протеинкиназы 2 (ROCK2), содержащие суперспираль, такие как KD-025; малая
30 интерферирующая РНК белка теплового шока 47 (HSP47), такая как BMS-986263/ND-L02-s0201; ингибитор пути Wnt, такой как SM-04646; ингибиторы LD4/PDE3/4, такие как типелукаст; рекомбинантные иммуномодулирующие домены гистидил-гРНК-синтазы (HARS), такие как ATYR-1923; ингибиторы простагландинсинтазы, такие как ZL-2102/SAR-191801; 15-

гидроксиэйкозапентаеновая кислота (15-HEPE, например, DS-102); ингибиторы лизилоксидазы-подобного 2 (LOXL2), такие как PAT-1251, PXS-5382/PXS-5338; двойные ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)/мишени рапамицина (mTOR) млекопитающих, такие как HEC-68498; ингибиторы кальпаина, такие как BLD-2660; ингибиторы киназы митоген-активируемой протеинкиназы (MAP3K19), такие как MG-S-2525; ингибиторы хитиназы, такие как OATD-01; ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы-активируемой протеинкиназы 2 (MAPKAPK2), такие как MMI-0100; малая интерферирующая РНК трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF-beta1), такая как TRK250/BNC-1021; или антагонисты рецептора лизофосфатидной кислоты, такие как BMS-986278.

Противокашлевые средства представляют собой, например, антагонисты рецептора пуринорецептора 3 (P2X3), такие как гефапиксант, S-600918, BAY-1817080 или BLU-5937; антагонист рецептора нейрокинина 1 (NK-1), такой как орвепитант, апрепитант; стимулятор субъединицы альфа 7 никотинового ацетилхолинового рецептора, такой как ATA-101/браданиклин; кодеин, габапентин, прегаблин или азитромицин.

Противовоспалительные средства представляют собой, например, кортикостероиды, такие как преднизолон или дексаметазон; ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX2), такие как целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб, вальдекоксиб, деракоксиб, эторикоксиб или лумиракоксиб; антагонисты простагландина E2; антагонисты лейкотриена B4; антагонисты лейкотриена D4, такие как монтелеукаст; ингибиторы 5-липоксигеназы; или другие нестероидные противовоспалительные средства (НПВП), такие как аспирин, диклофенак, дифлунисал, этодолак, ибупрофен или индометацин.

Средствами против атопического дерматита являются, например, циклоспорин, метотрексат, микофенолата мофетил, азатиоприн, ингибиторы фосфодиэстеразы (например, апремиласт, кризаборол), ингибиторы Янус-ассоциированной киназы (JAK) (например, тофацитиниб), нейтрализующие антитела против IL-4/IL-13 (например, дупиламаб), IL-13 (например, лебрикизумаб, тралокинумаб) и IL-31 (немолизумаб).

Анальгетики относятся, например, к опиоидным типам, таким как морфин, оксиморфин, левопанол, оксикодон, пропоксифен, налмефен, фентанил, гидрокондон, гидроморфон, мерипидин, метадон, налорфин, налоксон,

налтрексон, бупренорфин, буторфанол, налбуфин, пентазоцин; или неопиоидному типу, такому как ацетофенамин.

Антидепрессантами являются, например, трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин, кломипрамин, дезпрамин, доксефин, дезипрамин, имипрамин, нортриптилин; антидепрессанты-селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), такие как флуоксетин, пароксетин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам; антидепрессанты-ингибиторы обратного захвата норадреналина (SNRI), такие как мапротилин, лофепрамин, мirtазапин, оксапротилин, фезоламин, томоксетин, миансерин, бупропион, гидроксипропион, номифензин, виллоксазин; антидепрессанты-двойные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (SNRI), такие как дулоксетин, венлафаксин, десвенлафаксин, левомилнаципран; атипичные антидепрессанты, такие как тразодон, мirtазапин, вортиоксетин, вилазодон, бупропион; или антидепрессанты-ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI), такие как транилципромин, фенелзин или изокарбоксазид.

Анксиолитиками являются, например, бензодиазепины, такие как алпразолам, бромазепам, хлордиазепоксид, клоназепам, клоразепат, диазепам, флуразепам, лоразепам, оксазепам, темазепам, триазолам или тофизолам; или они представляют собой небензодиазепиновые снотворные, такие как эсзопиклон, залеплон, золпидем или зопиклон; или они являются карбатами, например, мепробамат, каризопродол, тибамат или лорбамат; они представляют собой антигистаминные препараты, такие как гидроксизин, хлорфенирамин или дифенгидрамин.

Седативные средства представляют собой, например, барбитуратовые седативные средства, такие как амобарбитал, апробарбитал, бутабарбитал, бутабитал, мефобарбитал, метарбитал, метогекситал, пентобарбитал, секобарбитал, талбутал, теамилал или тиопентал; или они являются седативными средствами, не содержащими барбитуратов, такими как глутетимид, мепробамат, метаквалон или дихлоалфеназон.

Релаксантами скелетных мышц являются, например, баклофен, мепробамат, каризопродол, циклобензаприн, метаксалон, метокарбамол, тизанидин, хлорзоксазон или орфенадрин.

Другими подходящими компонентами по комбинации являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы, такие как донепезил; антагонисты 5-НТ-3,

такие как ондансетрон; антагонисты метаботропных рецепторов глутамата; антиаритмические средства, такие как мексилетин или фенитоин; или антагонисты рецептора NMDA.

Другими подходящими компонентами по комбинации являются лекарственные средства от недержания, например антихолинергические средства, такие как оксибутинин, толтеродин, дарифенацин, фезотеродин, солифенацин или троспиум; или они являются релаксантами мышц мочевого пузыря, такими как мирабегрон; или они представляют собой альфа-блокаторы, такие как тамсулозин, альфузозин, силодозин, доксазозин или теразозин.

Дозировка для компонентов по комбинации, упомянутых выше, обычно составляет от 1/5 наименьшей дозы, обычно рекомендуемой до 1/1 обычно рекомендуемой дозы.

Следовательно, в другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения в соответствии с изобретением в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, описанными выше и далее, для лечения заболеваний или состояний, которые могут быть затронуты или опосредованы TRPA1, в частности, заболевания или состояния, описанные выше и в дальнейшем.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, на которое может влиять ингибирование TRPA1 у пациента, который включает в себя стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами для лечения заболеваний или состояний, на которые можно воздействовать путем ингибирования TRPA1 у нуждающегося в этом пациента.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, опосредованного активностью TRPA1, у пациента, который включает в себя стадию введения пациенту, предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества

соединения в соответствии с настоящим изобретением в сочетании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, описанных выше и в дальнейшем.

5 Применение соединения в соответствии с изобретением в сочетании с дополнительным терапевтическим средством может происходить одновременно или в разное время.

Предлагаемое в изобретении соединение и одно или несколько дополнительных терапевтических средств могут оба присутствовать вместе в одном составе, например, в таблетке или капсуле, или по отдельности в двух 10 идентичных или разных составах, например, в виде так называемого набора частей.

Следовательно, в другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение в соответствии с изобретением и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, 15 описанных выше и в дальнейшем, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения в соответствии с изобретением в устройстве для измерения кашля.

Другие признаки и преимущества настоящего изобретения станут 20 очевидными из следующих более подробных примеров, иллюстрирующих в качестве примера принципы изобретения.

ПОЛУЧЕНИЕ

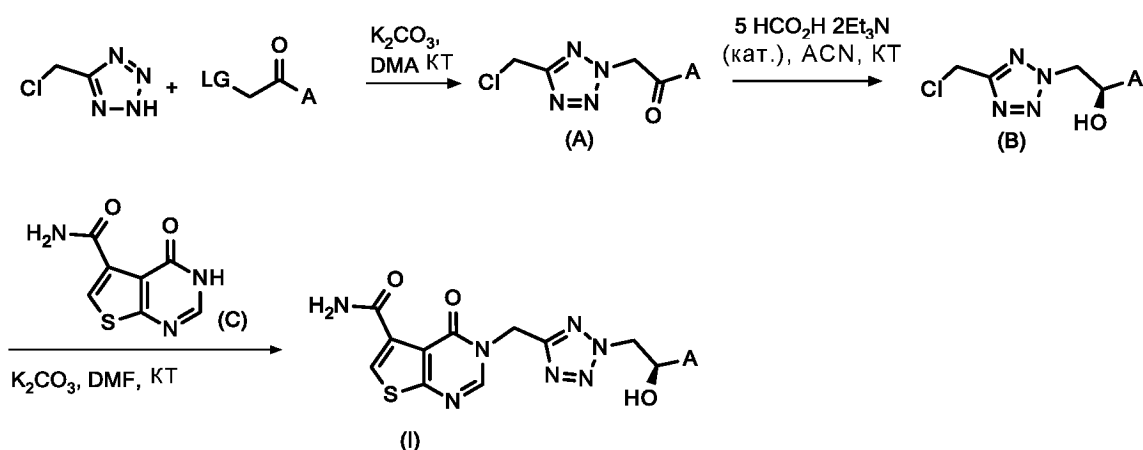
Соединения в соответствии с настоящим изобретением и их промежуточные соединения могут быть получены с использованием способов 25 синтеза, которые известны специалистам в данной области техники и описаны в литературных источниках по органическому синтезу. Предпочтительно соединения получают аналогично способам получения, более подробно описанным ниже, в частности, как описано в экспериментальной части. В некоторых случаях порядок проведения стадий реакции может варьироваться. 30 Также могут быть использованы варианты реакционных способов, которые известны специалисту в данной области, но подробно не описаны в настоящей заявке.

Общие способы получения соединений в соответствии с изобретением станут очевидными специалисту в данной области техники при изучении

следующих схем. Исходные материалы могут быть получены способами, описанными в литературных источниках или в настоящем описании, или могут быть получены аналогичным или сходным способом. Любые функциональные группы в исходных материалах или промежуточных соединениях могут быть защищены с использованием обычных защитных групп. Эти защитные группы могут быть снова отщеплены на подходящей стадии последовательности реакций с использованием методов, известных специалистам в данной области техники.

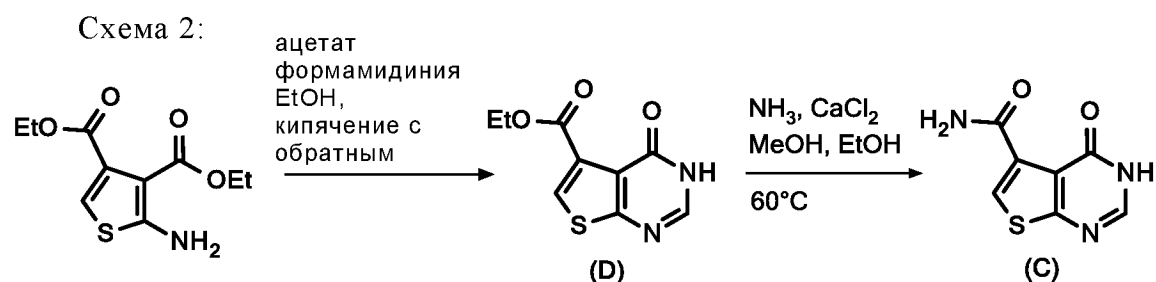
Соединения в соответствии с изобретением получают описанными ниже способами синтеза, в которых заместители в общих формулах имеют указанные выше значения. Эти способы предназначены для иллюстрации изобретения без ограничения его объекта и объема заявленных соединений этими примерами. Если получение исходных соединений не описано, они коммерчески доступны или могут быть получены аналогично известным соединениям или способам, описанным в настоящей заявке. Вещества, описанные в литературных источниках, получают согласно опубликованным методам синтеза. Сокращения приведены в разделе «Примеры».

Схема 1:



На схеме 1 хлорметилтетразол N-алкилируется подходящим производным этанона, несущим уходящую группу «LG» (например, Cl или Br) альфа к карбонильной группе в присутствии основания (например, K_2CO_3) с получением смеси двух региоизомеров. Нежелательный региоизомер (не показан) можно удалить хроматографией с использованием соответствующего градиента. Полученный кетон (A) можно восстановить энантиоселективным образом путем

применения соответствующих каталитических систем с использованием комплекса переходного металла (например, Ru или Ir) в сочетании с хиральным лигандом (например, [(1*S*,2*S*)-2-амино-1,2-дифенилэтил](4-толуолсульфонил)амидо) и источником водорода, таким как триэтиламинный комплекс муравьиной кислоты с получением спирта (В). Конечные соединения (I) с могут быть синтезированы путем алкилирования 4-оксо-3*H*,4*H*-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоксамидом (С) с промежуточным соединением (В) в присутствии основания, такого как K₂CO₃.



На схеме 2 промежуточное соединение (С) может быть синтезировано из 3,4-диэтил-2-аминотиофен-3,4-дикарбоксилата (CAS: 104680-25-3) путем конденсации с формамидином, например, с применением ацетата формамина, чтобы получить (D), и последующего образования амида, например, с аммиаком в присутствии CaCl₂.

ПРИМЕРЫ

ПОЛУЧЕНИЕ

Соединения в соответствии с изобретением и их промежуточные соединения могут быть получены с использованием способов синтеза, которые известны специалистам в данной области и описаны в литературных источниках по органическому синтезу, например, с использованием способов, описанных в «Comprehensive Organic Transformations», 2-е издание, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, 2010, и «March's Advanced Organic Chemistry», 7-е издание, Michael B. Smith, John Wiley & Sons, 2013. Предпочтительно соединения получают аналогично способам получения, более подробно описанным ниже, в частности, как описано в экспериментальной части. В ряде случаев последовательность проведения схем реакции может варьироваться. Также можно использовать варианты этих реакций, которые известны специалисту в данной области техники, но подробно не описаны в настоящей заявке. Общие способы получения соединений в соответствии с изобретением станут очевидны

специалисту в данной области при изучении нижеследующих схем. Исходные соединения имеются в продаже или могут быть получены способами, которые описаны в литературных источниках или в настоящей заявке, или могут быть получены аналогичным или сходным способом. Перед проведением реакции любые соответствующие функциональные группы в исходных соединениях могут быть защищены с использованием обычных защитных групп. Эти защитные группы могут быть снова отщеплены на подходящей стадии последовательности реакций с использованием методов, известных специалисту в данной области и описанных в литературных источниках, например, в «Protecting Groups», 3-е издание, Philip J. Kocienski, Thieme, 2005 и «Protective Groups in Organic Synthesis», 4-е издание, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, 2006. Термины «температура окружающей среды» и «комнатная температура» используют взаимозаменяемо и обозначают температуру около 20 °С, например от 19 до 24 °С.

Сокращения:

ACN	ацетонитрил
водн.	водный
°С	градус Цельсия
CDI	карбонилдиимидазол
С ₆ H/СН	циклогексан
конц.	концентрированный
DCM	дихлорметан
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамид
DMF	<i>N,N</i> -диметилформаид
DMCO	диметилсульфоксид
ЭРИ-МС	масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
Пр.	пример
экв.	эквивалент
FA	муравьиная кислота
ч.	час
НАТУ	1-[бис(диметиламино)метиле]н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат
HCl	соляная кислота
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
Пр. соед.	промежуточное соединение
K ₂ CO ₃	карбонат калия
K(OtBu)	<i>трет.</i> бutoксид калия
л	литр

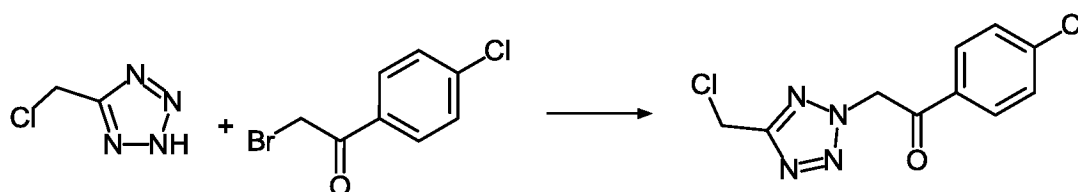
LiOH·H ₂ O	моногидрат гидроксида лития
М	молярный
MeOH	метанол
MgSO ₄	сульфат магния
мин.	минута
мл	миллилитр
MTBE	<i>трет</i> -бутилметилловый эфир
NaOEt	этанолат натрия
NH ₃	аммиак
РМВ	пара-метоксибензил
преп.	препаративный
ОФ	обращённая фаза
КТ	комнатная температура (около 20 °С)
нас.	насыщенный
TBTU	тетрафторборат бензотриазолилтетраметилурония
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
TFAA	ангидрид трифторуксусной кислоты
THF	тетрагидрофуран
TMS-Cl	триметилсилилхлорид

Получение промежуточных соединений

Промежуточные соединения I

Промежуточное соединение I.1 (общая методика)

5 2-[5-(Хлорметил)-2Н-1,2,3,4-тетразол-2-ил]-1-(4-хлорфенил)этан-1-он



К 1,00 г (8,44 ммоль) 5-(хлорметил)-2Н-1,2,3,4-тетразола и 2,17 г (9,28 ммоль) 4-хлорфенацилбромида в 15 мл DMA добавляют 1,63 г (11,8 ммоль) K₂CO₃ при перемешивании при КТ. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 30 мин., а затем фильтруют. Фильтрат разбавляют с водой и нас. водн. раствором NaCl и экстрагируют посредством EtOAc три раза. Объединенные органические фазы промывают водой, сушат над Na₂SO₄, фильтруют через активированный уголь и растворитель удаляют под сниженным давлением. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель; 10 СН/EtOAc, от 80/20 до 50/50 градиент), чтобы получить продукт.

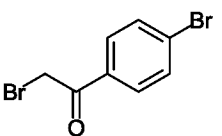
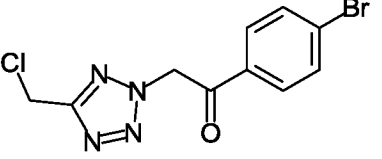
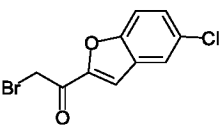
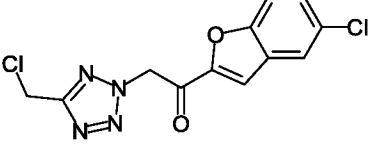
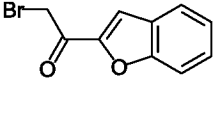
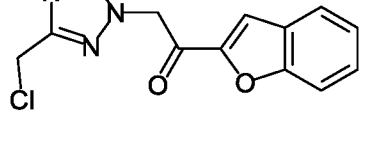
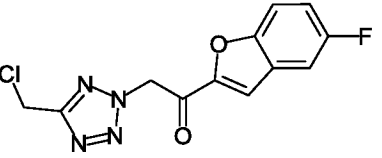
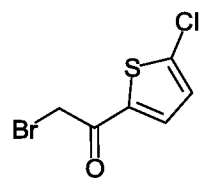
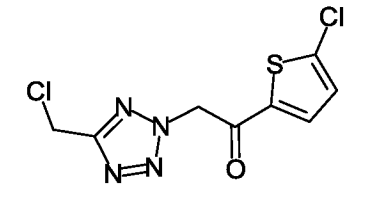
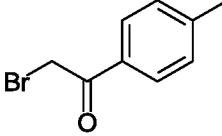
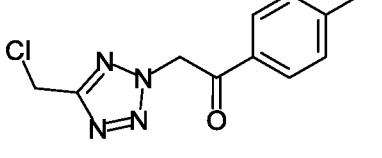
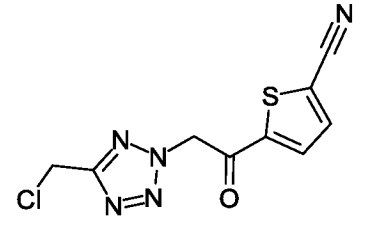
15 C₁₀H₈Cl₂N₄O (М = 271,1 г/моль)

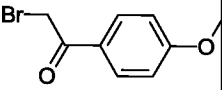
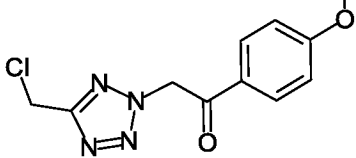
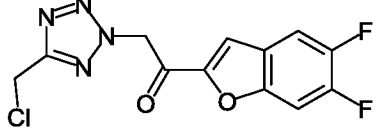
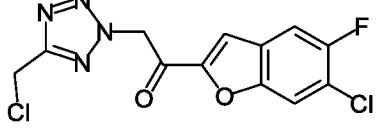
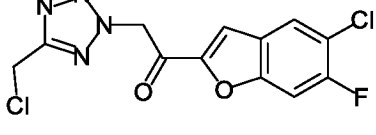
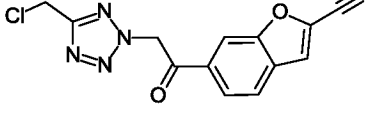
ЭРИ-МС: 271 [M+H]⁺

V_y (ВЭЖХ): 1,01 мин (метод В)

Следующие соединения получают с использованием методик, аналогичных описанным для промежуточного соединения I.1 с применением соответствующих исходных веществ. Как понятно специалистам в данной области техники, эти аналогичные примеры могут включать вариации общих условий реакции.

Пр. соед.	Исходные вещества	Структура	ЭРИ-МС	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ част. на млн. или время удерживания ВЭЖХ [мин] (метод)	Условия реакции (отклонение от общего способа)
I.2	IV.5			5.10 (s, 2H), 6.59 (dd, J= 6.4, 0.8 Гц), 6.75 (m, 2H), 7.83 (d, J= 8.7 Гц), 8.03 (dd, J= 8.7, 1.9Hz), 8.37 (d, J= 1.9 Гц, 1H)	
I.3	IV.6		295 [M+H] ⁺	0.56 (A)	ACN, 10 мин.
I.4			293 [M+H] ⁺	1.12 (B)	Исходные вещества 1:1
I.5			311 [M+H] ⁺	1.23 (B)	2 экв. основания
I.6			311/313 [M+H] ⁺	1.31 (B)	

I.7			315/317 [M+H] ⁺	1.00 (H)	Перемешивание в течение 1 ч.;
I.8			311 [M+H] ⁺	1.08 (H)	Исходные вещества 1:1
I.9			277 [M+H] ⁺	1.26 (B)	2 экв. основания, исходные вещества 1:1 Перемешивание в течение 15 мин.
I.10	IV.7		295 [M+H] ⁺	1.02 (B)	Исходные вещества 1:1
I.11			277 [M+H] ⁺	1.01 (H)	
I.12			251 [M+H] ⁺	0.95 (H)	
I.13	IV.8		268 [M+H] ⁺	0.47 (G)	ACN, перемешивание в течение 1,5 ч., очищают с помощью преп. ВЭЖХ

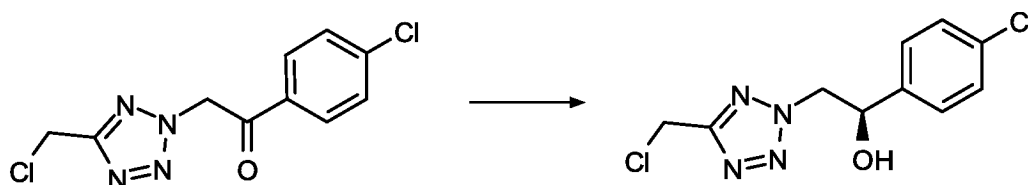
I.14			267 [M+H] ⁺	0,75 (C)	*см. ниже в таблице
I.15	IV.1		--	5.03 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 8.08 (m, 2H), 8.18 (m, 1H),	Перемешивание в течение 1 ч.
I.16	IV.2		--	5.10 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 8.04 (m, 1H), 8.17 (m, 1H) 8.25 (m, 1H)	Перемешивание в течение 1 ч.
I.17	IV.3		--	5.10 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 8.09 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.27 (m, 2H)	Перемешивание в течение 1 ч.
I.18	IV.4		--	5.11 (s, 2H), 6.79 m, 2H), 8.08 (m, 2H), 8.27 (m, 1H), 8.54 (m, 1H)	Перемешивание в течение 2 ч.

**n*-метоксифенилбромид (1,05 экв.) медленно добавляют к перемешиваемому раствору хлорметилтетразола и K₂CO₃ (1,4 экв.) в DMA при 18 °С; смесь перемешивают при КТ в течение 1,5 ч; очистка посредством обращённо-фазовой ВЭЖХ (ACN/H₂O градиент, 0,1% TFA).

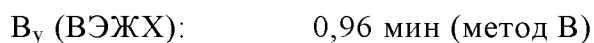
Промежуточное соединение II

Промежуточное соединение II.1 (общая методика)

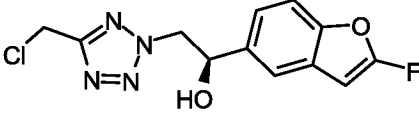
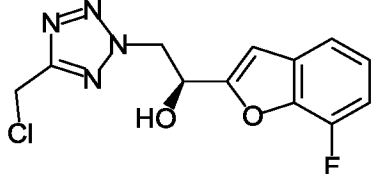
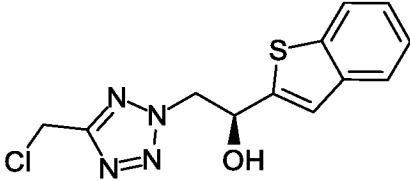
(1R)-2-[5-(Хлорметил)-2Н-1,2,3,4-тетразол-2-ил]-1-(4-хлорфенил)этан-1-ол

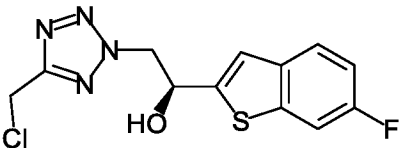
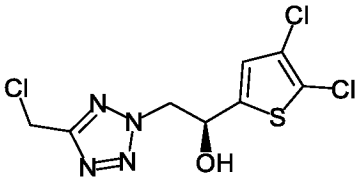
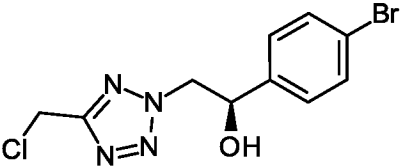
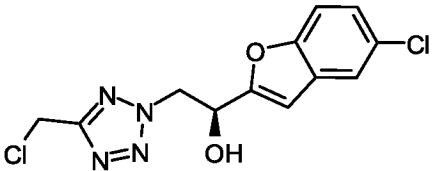
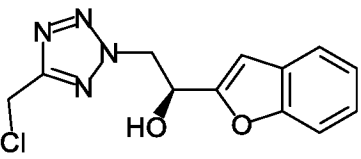
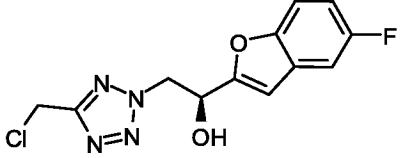
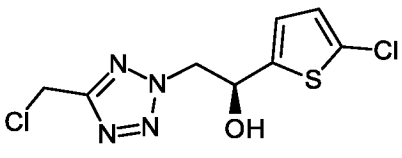
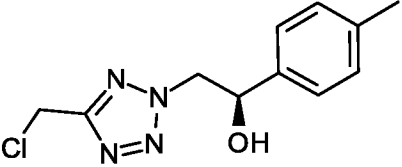
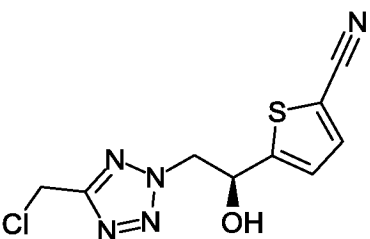


1,30 г (4.80 ммоль) 1-(4-хлорфенил)-2-[5-(хлорметил)-2Н-1,2,3,4-тетразол-2-ил]этан-1-она (промежуточное соединение I.1) растворяют в 20 мл ACN в инертной атмосфере. Добавляют 12 мг (0,02 ммоль) хлор([(1S,2S)-2-амино-1,2-дифенилэтил](4-толуолсульфонил)амидо)(мезитилен)рутения (II) (CAS 174813-81-1) с последующим добавлением по каплям 0,72 мл (1.73 ммоль) триэтиламинового комплекса муравьиной кислоты (5:2). После перемешивания при КТ в течение 3 ч., растворитель удаляют при пониженном давлении. К оставшейся сырой смеси добавляют воду и эту смесь экстрагируют с EtOAc. Органические слои объединяют, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, обрабатывают активированным углем, фильтруют и растворитель удаляют при пониженном давлении с получением промежуточного соединения II.1.



Следующие соединения получают с использованием методик, аналогичных описанным для промежуточного соединения II.1 с применением соответствующих исходных веществ. Как понятно специалистам в данной области техники, эти аналогичные примеры могут включать вариации общих условий реакции.

Пр. соед.	Исходные вещества	Структура	ЭРИ-МС	Время удерживания ВЭЖХ [мин] (метод)
II.2	I.2		341 [M+HCO ₂] ⁻	2.63 (J)
II.3	I.3		297 [M+H] ⁺	0.52 (A)
II.4	I.4		295 [M+H] ⁺	1.10 (B)

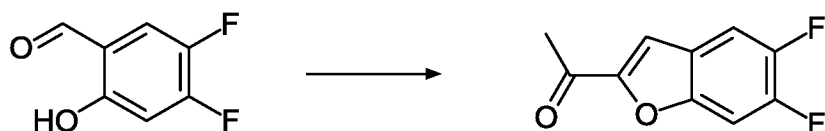
II.5	I.5		313 [M+H] ⁺	1.17 (B)
II.6	I.6		313/315 [M+H] ⁺	1.26 (B)
II.7	I.7		317/319 [M+H] ⁺	1.14 (B)
II.8	I.8		313 [M+H] ⁺	1.03 (B)
II.9	I.9		279 [M+H] ⁺	1.14 (B)
II.10	I.10		297 [M+H] ⁺	0.97 (B)
II.11	I.11		279 [M+H] ⁺	0.97 (H)
II.12	I.12		253 [M+H] ⁺	0.48 (A)
II.13	I.13		270 [M+H] ⁺	0.41 (A)

II.14	I.14		269 [M+H] ⁺	0.45 (G)
II.15	I.15		359 [M+HCO ₂] ⁻	3.05 (N)
II.16	I.16		375 [M+HCO ₂] ⁻	3.47 (O)
II.17	I.17		375 [M+HCO ₂] ⁻	4.21 (O)
II.18	I.18		348 [M+HCO ₂] ⁻	2.56 (N)

Промежуточное соединение III

Промежуточное соединение III.1 (общая методика)

1-(5,6-Дифтор-1-бензофуран-2-ил)этан-1-он



5

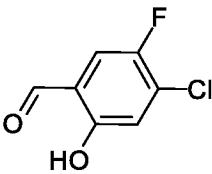
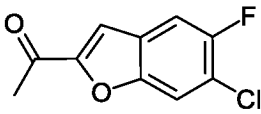
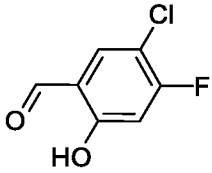
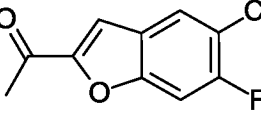
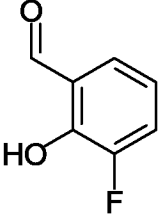
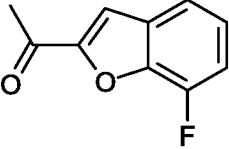
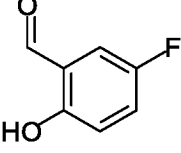
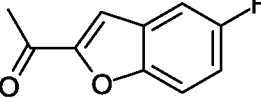
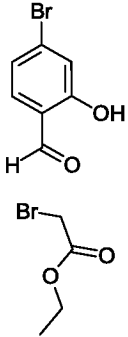
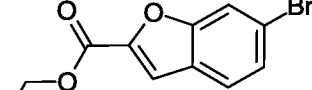
5.00 г (31.6 ммоль) 4,5-дифтор-2-гидроксibenзальдегида в 50 мл ацетона обрабатывают посредством 6,99 г (50.6 ммоль) карбоната калия под аргоном при 0 °С. После дополнительного перемешивания в течение 10 мин при 0 °С, по каплям добавляют 3,78 мл (47,4 ммоль) хлорацетона и реакционную смесь перемешивают при 70 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до КТ и концентрируют. Сырой продукт экстрагируют посредством EtOAc/воды и органическую фазу концентрируют при пониженном давлении с получением промежуточного соединения III.1.

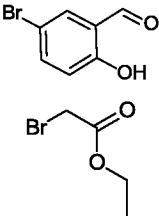
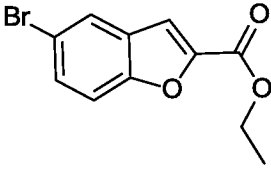
$C_{10}H_6F_2O_2$ (M = 196,2 г/моль)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 2.56 (s, 3H), 7.89 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.01 (m, 1H)

15

Следующие соединения получают с использованием методик, аналогичных описанным для промежуточного соединения III.1 с применением соответствующих исходных веществ. Как понятно специалистам в данной области техники, эти аналогичные примеры могут включать вариации общих условий реакции.

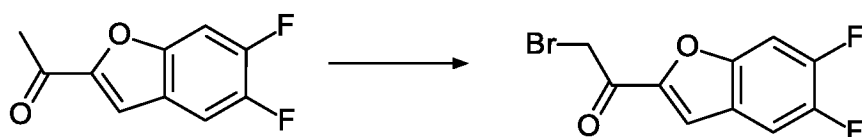
Пр. соед.	Исходные вещества	Структура	ЭРИ-МС	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ част. на млн. или Время удерживания ВЭЖХ [мин] (метод)	Условия реакции (отклонение от общего способа)
III.2			--	2.57 (s, 3H), 7.90 (m, 2H), 8.16 (dd, <i>J</i> =6.0, 1.0 Гц, 1H)	
III.3			--	2.56 (s, 3H), 7.88 (d, <i>J</i> = 1.0 Гц, 1H), 8.01 (dd, <i>J</i> = 9.4, 1.0 Гц, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H)	Нагревание до 90 °C в течение 1 ч.
III.4			179 [M+H] ⁺	0.50 (A)	Перемешивание при 90 °C в течение 1 ч.
III.5			179 [M+H] ⁺	0.95 (B)	1,1 экв. хлорацетона;
III.6			--	1.34 (t, <i>J</i> =7.1 Гц, 3H), 4.37 (q, <i>J</i> = 7.1 Гц, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 8.10 (m, 1H)	DMF, 1,0 экв. этилового эфира бромуксусной кислоты, перемешивание при 90°C в течение ночи

III.7			--	<p>1.35 (t, $J=7.1$ Гц, 3 H), 4.38 (q, $J=7.1$ Гц, 2 H), 7.68 (dd, $J=8.8, 2.1$ Гц, 1 H), 7.72-7.79 (m, 2 H), 8.04 (dd, $J=2.1, 0.6$ Гц, 1 H)</p>	<p>Растворитель: DMF; 1,0 экв. этилового эфира бромуксусной кислоты вместо хлорацетона; 1.5 экв. K_2CO_3, перемешивание при 92 °C в течение ночи</p>
-------	---	---	----	---	---

Промежуточное соединение IV

Промежуточное соединение IV.1(общая методика)

2-Бром-1-(5,6-дифтор-1-бензофуран-2-ил)этан-1-он



5

500 мг (2.55 ммоль) 1-(5,6-дифтор-1-бензофуран-2-ил)этан-1-она (III.1) в 6 мл THF обрабатывают по каплям посредством 1,23 г (2,55 ммоль) трибромид тетрабутиламмония в 300 мкл MeOH и 3 мл THF. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток экстрагируют посредством EtOAc/воды. Органическую фазу концентрируют при пониженном давлении и сырой материал очищают колоночной хроматографией (силикагель; гексан/EtOAc, от 9/1 до 7/3 градиент).

10



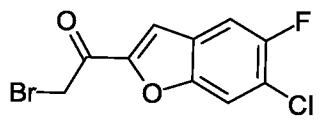
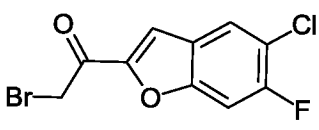
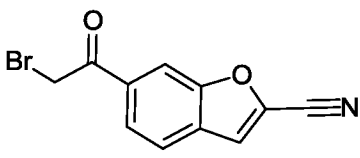
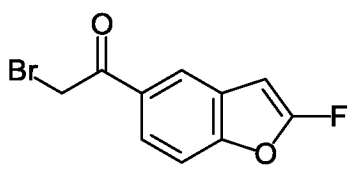
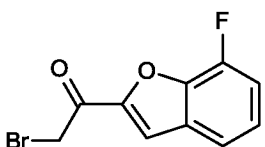
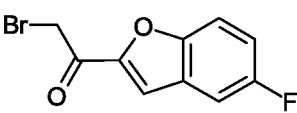
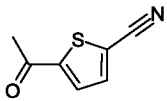
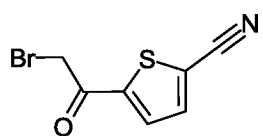
15

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 4.83 (s, 2H), 7.98-8.12 (m, 3H)

Следующие соединения получают с использованием методик, аналогичных описанным для промежуточного соединения IV.1 с применением соответствующих исходных веществ. Как понятно специалистам в данной области техники, эти аналогичные примеры могут включать вариации общих условий реакции

20

Пром. соед.	Исходные вещества	Структура	ЭРИ-МС	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн. или время удерживания ВЭЖХ [мин] (метод)
-------------	-------------------	-----------	--------	---

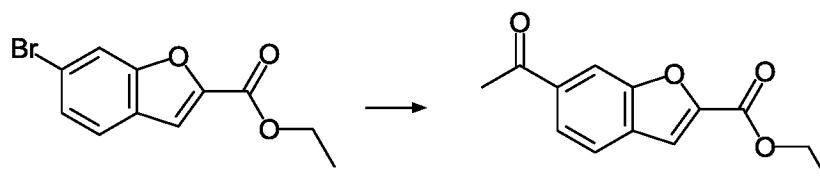
IV.2	III.2		--	4.84 (s, 2H), 7.97 (d, $J=8.9$ Гц, 1H), 8.08 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J=6.0, 0.9$ Гц, 1H)
IV.3	III.3		--	4.83 (s, 2H), 8.03-8.21 (m, 3H)
IV.4	VIII		--	5.05 (s, 2H), 7.96-8.10 (m, 2H), 8.17-8.27 (m, 1H), 8.34-8.53 (m, 1H)
IV.5	XI		--	4.99 (s, 2H), 6.53 (dd, $J=6.4, 0.9$ Гц, 1H), 7.75 (d, $J=8.7$, 1H), 7.88-8.03 (m, 1H), 8.31 (dd, $J=1.9, 0.6$ Гц, 1H)
IV.6	III.4		257/259 [M+H] ⁺	0.58 (A)
IV.7	III.5		257/259 [M+H] ⁺	1.03 (B)
IV.8 *			228/230 [M-H] ⁻	0.75 (I)

*: Реакцию проводят с бромом (13,6 экв.) при КТ в течение 2 ч. в диоксане/диэтиловом эфире и гасят раствором тиосульфата натрия.

Промежуточное соединение V

5

Этил 6-ацетил-1-бензофуран-2-карбоксилат



К 1,00 г (3,72 ммоль) этил 6-бром-1-бензофуран-2-карбоксилат (III.6) в 12,5 мл DMF добавляют 616 мг (4.46 ммоль) карбоната калия. Смесь продувают

аргоном и добавляют 92 мг (0,22 ммоль) 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана, 250 мг (0,11 ммоль) ацетата палладия(II) и 670 мг (9,29 ммоль) этилвинилового эфира. Реакционную смесь перемешивают при 80 °С в течение 18 ч., затем

5 Неочищенный продукт экстрагируют посредством EtOAc, концентрируют при пониженном давлении, и очищают колоночной хроматографией (силикагель; гексан /EtOAc 7/3).

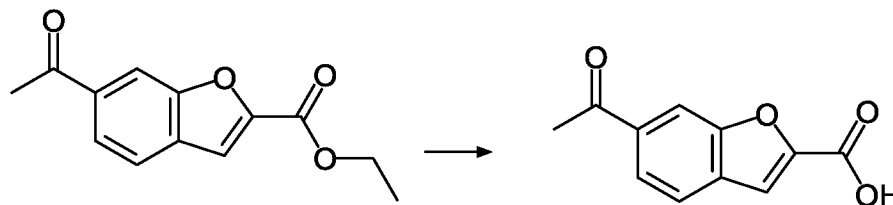
$C_{13}H_{12}O_4$ (M = 232,2 г/моль)

ЭРИ-МС: 233 [M+H]⁺

10 V_y (ВЭЖХ): 1,38 мин (метод Q)

Промежуточное соединение VI

6-Ацетил-1-бензофуран-2-карбоновая кислота



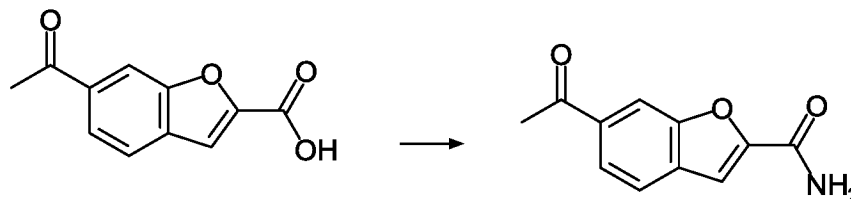
15 К 6,60 г (28,4 ммоль) этил 6-ацетил-1-бензофуран-2-карбоксилата (V) в 66 мл THF и 33 мл воды добавляют 3,3 мл этанола и 1,43 г (34,1 ммоль) моногидрата LiOH. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. и концентрируют досуха при пониженном давлении с получением промежуточного соединения.

20 $C_{11}H_8O_4$ (M = 204,2 г/моль)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 2.67 (s, 3H), 7.73 (m, 1H), 7.99 – 7.85 (m, 2H), 8.32 (m, 1H), 13.30- 14.50 (br s, 1H)

Промежуточное соединение VII

6-Ацетил-1-бензофуран-2-карбоксамид



25

К 1,00 г (4,90 ммоль) 6-ацетил-1-бензофуран-2-карбоновой кислоты (VI) в 10 мл DCM добавляют 932 мг (7.34 ммоль) оксалилхлорид и 1 каплю DMF при 0 °С. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч. при КТ и концентрируют досуха. Остаток растворяют в 10 мл THF, охлаждают до 0 °С и добавляют 15 мл
5 25 % водного раствора аммиака. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч. и концентрируют досуха при пониженном давлении с получением промежуточного соединения.

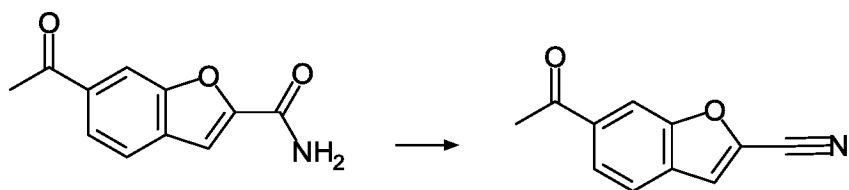
$C_{11}H_9NO_3$ (M = 203,2 г/моль)

ЭРИ-МС: 204 [M+H]⁺

10 V_y (ВЭЖХ): 0,96 мин (метод Q)

Промежуточное соединение VIII

6-Ацетил-1-бензофуран-2-карбонитрил



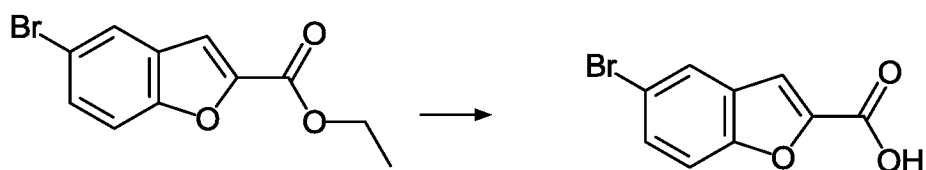
К 0,90 г (4.43 ммоль) 6-ацетил-1-бензофуран-2-карбоксамид (VII) и 1,4 мл
15 (9,88 ммоль) TEA в 12 мл THF добавляют 1,1 мл (7,77 ммоль) TFAA по каплям при перемешивании при 0 °С. Реакционную смесь перемешивают при 0 °С в течение 1 ч., гасят водой и трижды экстрагируют посредством EtOAc. Объединенные органические слои промывают с нас. $NaHCO_3$ и рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с
20 получением промежуточного соединения.

$C_{11}H_7NO_2$ (M = 185,2 г/моль)

¹H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ част. на млн.: 2.68 (s, 3H), 7.92-8.05 (m, 2H), 8.21 (m, 1H), 8.37 (m, 1H).

Промежуточное соединение IX

25 5-Бром-1-бензофуран-2-карбоновая кислота



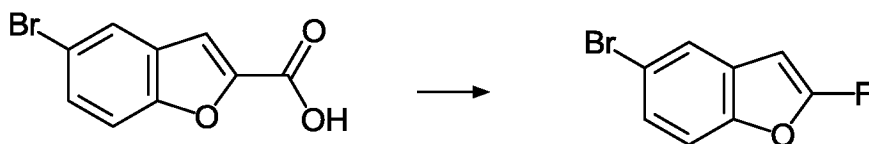
К 6,58 г (24.4 ммоль) этил-5-бром-1-бензофуран-2-карбоксилата (III.7) в 3 мл EtOH, добавляют 66 мл THF и 33 мл воды 1,23 г (29.3 ммоль) LiOH·H₂O при 0 °С. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч., а затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток подкисляют с помощью 1М HCl до pH 5 и полученный осадок отфильтровывают и сушат с получением промежуточного соединения V.



¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 7.59-7.76 (m, 3 H), 8.02 (d, *J*= 2.0 Гц, 1 H), 13.5 – 14.2 (br s, 1 H).

Промежуточное соединение X

5-Бром-2-фтор-1-бензофуран



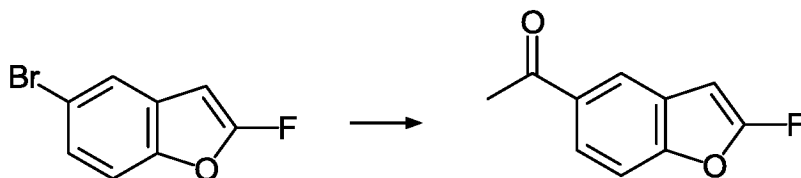
5.00 г (20,7 ммоль) 5-бром-1-бензофуран-2-карбоновой кислоты (IX), 14,70 г (41,5 ммоль) Селектфлуора и 4,82 г (83,0 ммоль) фторида калия в 185 мл DCE и 95 мл воды перемешивают в герметичной пробирке при 70 °С в течение 20 ч. Затем, реакционную смесь экстрагируют посредством DCM/воды. Органический слой промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, DCM).



¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 6.36 (dd, *J*= 6.4, 0.9 Гц, 1 H), 7.47 (dd, *J*=8.7, 2.1 Гц, 1 H), 7.58 (d, *J*= 8.7Hz, 1 H), 7.82 (d, *J*= 2.1 Гц, 1 H)

Промежуточное соединение XI

1-(2-Фтор-1-бензофуран-5-ил)этан-1-он



К 218 мг (1.0 ммоль) 5-бromo-2-фтор-1-бензофурана (X) в 3 мл DMF и 0,3 мл воды добавляют 168 мг (1,2 ммоль) карбоната калия при перемешивании при КТ. Смесь продувают аргоном с последующим добавлением 25 мг (0,1 ммоль) 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана, *drpr*, 7 мг ацетата палладия(II) и 183 мг (2,5

ммоль) этилвинилового эфира. Реакционную смесь перемешивают при 80 °С в течение ночи, затем охлаждают до КТ и обрабатывают посредством водн. 1М HCl (20 мл). После перемешивания при КТ в течение 30 мин., смесь экстрагируют посредством EtOAc и объединенные органические слои концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают

5 концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (силикагель; EtOAc/гексан, градиент).

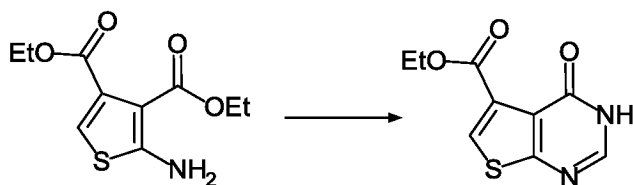


¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 2.63 (s, 3H), 6.49 (dd, *J*= 6.4, 0.8 Гц, 1H), 7.70 (dt, *J*= 8.7, 0.8 Гц, 1H), 7.93 (dd, *J*=8.7, 1.9 Гц, 1H), 8.25 (dd, *J*=

10 1.9, 0.6 Гц, 1H)

Промежуточное соединение XII

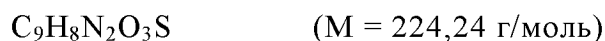
Этил-4-оксо-3Н,4Н-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоксилат



Смесь 13,9 г (57.14 ммоль) диэтил-2-аминотиофен-3,4-дикарбоксилата и

15 24,4 г (234,26 ммоль) ацетата формамидиния в 100 мл этанола кипятят с обратным холодильником при перемешивании в течение 18 ч. После охлаждения до КТ, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, обрабатывают водой и трижды экстрагируют посредством EtOAc. Объединенные органические слои обрабатывают с Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при

20 пониженном давлении. Остаток обрабатывают водой, а осадок отфильтровывают и сушат с получением промежуточного соединения XII.

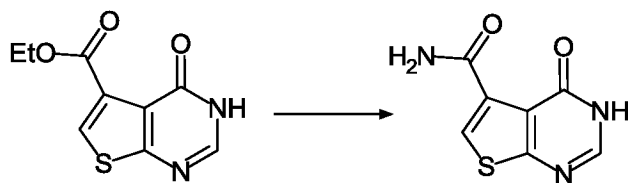


ЭРИ-МС: 225 [M+H]⁺

V_y (ВЭЖХ): 0,70 мин (метод Н)

Промежуточное соединение XIII

4-Оксо-3Н,4Н-тиено[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоксамид



К 490 мг (2.19 ммоль) этил-4-оксо-3Н,4Н-тиено[2,3-d]пиримидин-5-карбоксилата (промежуточное соединение XII) в 3.0 мл EtOH добавляют 728 мг (6,56 ммоль) CaCl₂ и 2,81 мл (19,67 ммоль) аммиака в MeOH (7 М). Смесь перемешивают при 60 °С в течение 3 ч., обрабатывают дополнительным аммиаком в MeOH (3 мл, 21.0 ммоль) и перемешивают при 60 °С в течение 15 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении, добавляют 25 мл воды и полученный осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат с получением промежуточного соединения XIII.

C₇H₅N₃O₂S (M = 195.2 г/моль)

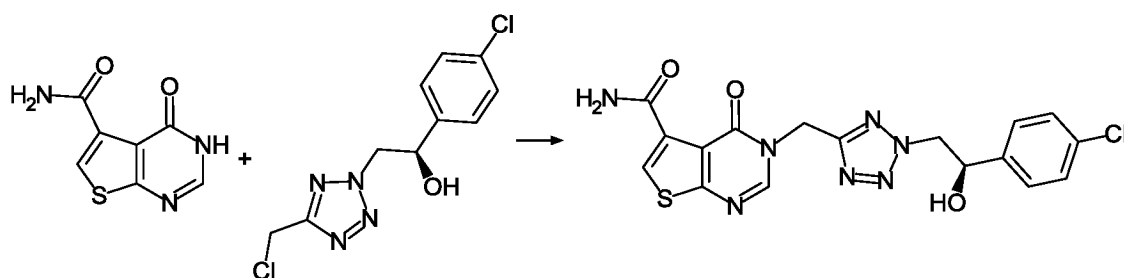
ЭРИ-МС: 196 [M+H]⁺

V_y (ВЭЖХ): 0,24 мин (метод G)

Получение конечных соединений

Пример 1 (общая методика А)

3-((2-[(2R)-2-(4-Хлорфенил)-2-гидроксиэтил]-2Н-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метил)-4-оксо-3Н,4Н-тиено[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид



К 100 мг (0,51 ммоль) 4-оксо-3Н,4Н-тиено[2,3-d]пиримидин-5-карбоксамид (промежуточное соединение XIII) в 4 мл DMF добавляют 154 мг (0,56 ммоль) (1R)-2-[5-(хлорметил)-2Н-1,2,3,4-тетразол-2-ил]-1-(4-хлорфенил)этан-1-ола (промежуточное соединение П.1) и 106 мг (0,77 ммоль) K₂CO₃ и смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Смесь очищают при помощи обращённо-фазовой ВЭЖХ (ACN/H₂O градиент, 0,1 % NH₃) с получением желаемого продукта.

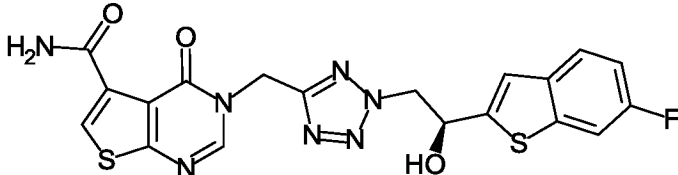
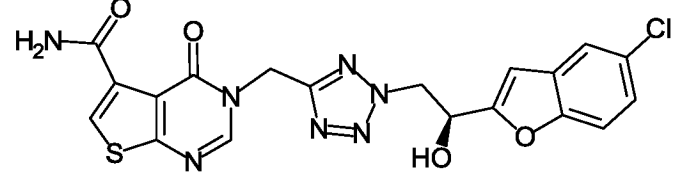
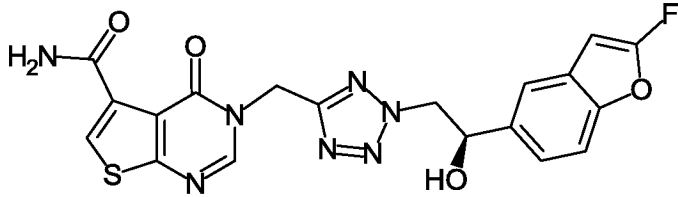
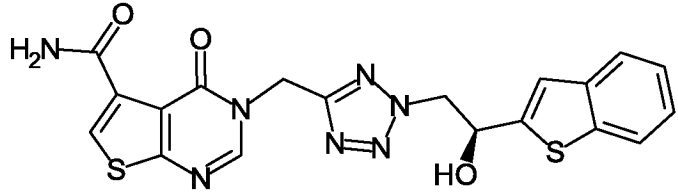
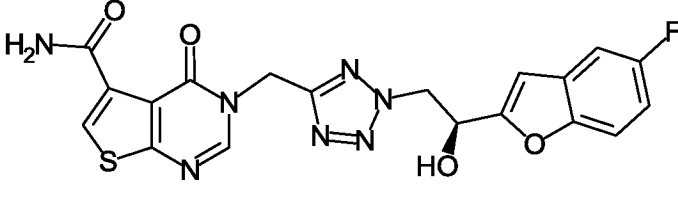
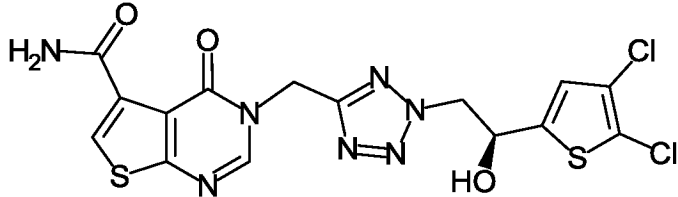
C₁₆H₁₆ClN₇O₄ (M = 431,9 г/моль)

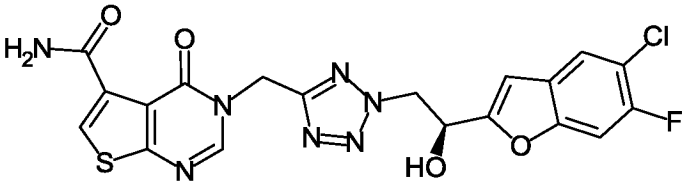
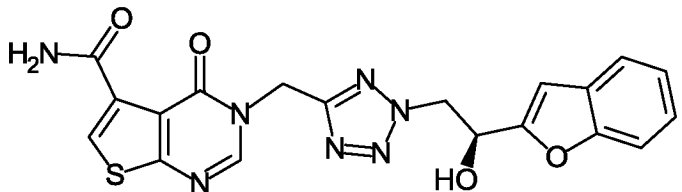
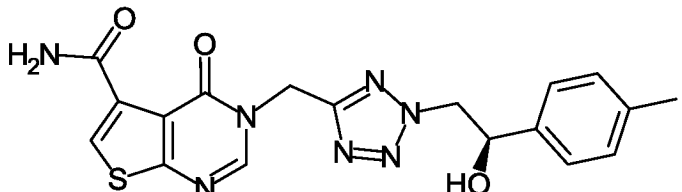
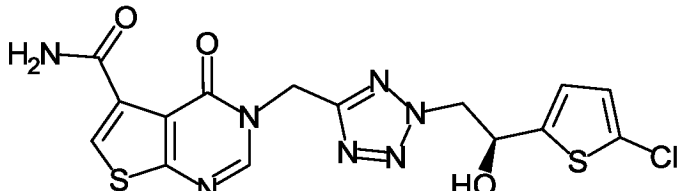
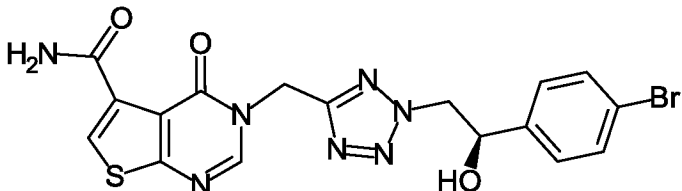
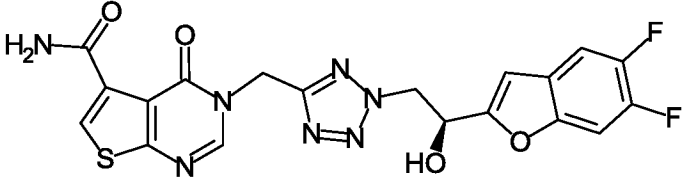
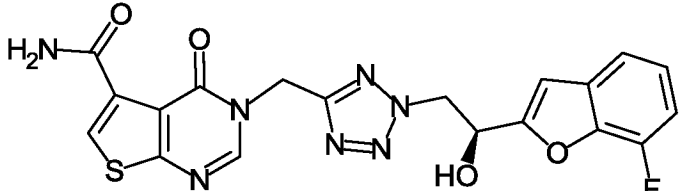
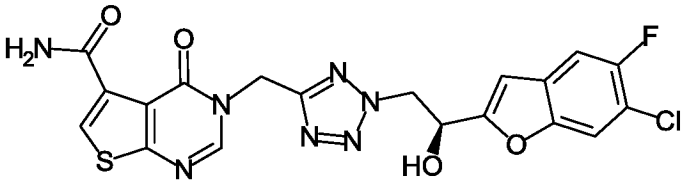
ЭРИ-МС: 432 [M+H]⁺

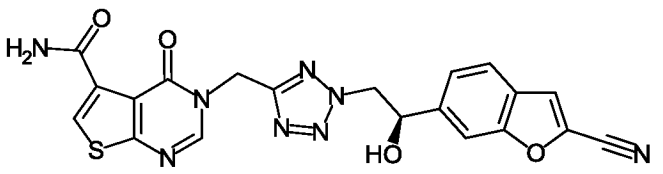
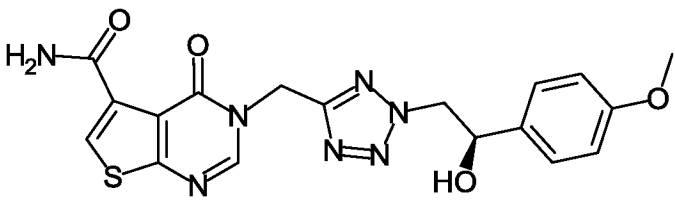
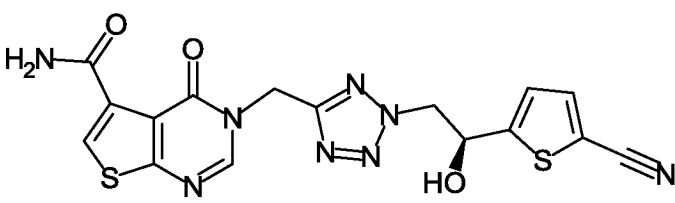
V_y (ВЭЖХ): 0,82 мин (метод С)

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн.: 4.73 - 4.84 (m, 2 H), 5.11 (dd, J=7.4, 5.3 Гц, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 5.91 (br s, 1 H), 7.31 - 7.39 (m, 4 H), 7.65 (br d, J=1.5 Гц, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 9.79 (br d, J=1.7 Гц, 1 H).

Следующие соединения получают с использованием процедур, аналогичных описанным для примера 1 с применением соответствующих исходных веществ. Как понятно специалистам в данной области техники, эти аналогичные примеры могут включать вариации общих условий реакции.

Пр.	Исходные вещества	Структура	Условия реакции
2	XIII + II.5		DMA, 1,0 экв. II.5, 3,0 экв. основания, КТ, в течение ночи
3	XIII + II.8		DMA, 0,6 экв. II.8, 2,1 экв. основания, КТ, в течение ночи
4	XIII + II.2		DMF, 1,0 экв. II.2, 1,5 экв. основания, КТ, в течение ночи
5	XIII + II.4		DMF, 1,0 экв. II.4, 3,3 экв. основания, 50 °С, в течение ночи
6	XIII + II.10		DMA, 1,1 экв. II.10, 2,0 экв. основания, КТ, в течение ночи
7	XIII + II.6		DMF, 1,1 экв. II.6, 3,0 экв. основания, КТ, в течение ночи

8	XIII + II.17		DMA, 1,0 экв. II.17, 3,0 экв. основания, КТ, в течение ночи
9	XIII + II.9		DMA, 1,0 экв. Пр. соед. II.1, 3,0 экв. основания, 18h, КТ
10	XIII + II.12		DMA, 1,1 экв. II.12, 2,1 экв. основания, КТ, в течение ночи
11	XIII + II.11		DMA, 1,1 экв. II.11, 2,1 экв. основания, КТ, в течение ночи
12	XIII + II.7		DMF, 1,0 экв. II.7, 3,0 экв. основания, КТ, в течение ночи
13	XIII + II.15		DMF, 1,0 экв. II.15, 3,3 экв. основания, 50 °С, 5 ч.
14	XIII + II.3		DMF, 1,0 экв. II.3, 1,5 экв. основания, КТ, в течение ночи
15	XIII + II.16		DMA, 1,0 экв. II.16, 3,0 экв. основания, КТ, в течение ночи

16	XIII + II.18		DMF, 1,0 экв. II.18, 1,5 экв. основания, КТ, в течение ночи
17	XIII + II.14		DMA, 1,1 экв. II.14, 2,0 экв. основания, КТ, в течение ночи
18	XIII + II.13		DMA, 1,1 экв. II.13, 3,0 экв. основания, КТ, в течение ночи

Аналитические данные для соединений, описанных в таблице выше:

Пр.	ЭРИ-МС	Время удерживания ВЭЖХ [мин] (метод)	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ част. на млн.
2	472 [M+H] ⁺	0.62 (E)	4.87 - 5.02 (m, 2 H), 5.44 (dd, <i>J</i> =8.1, 4.6 Гц, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 7.20 (td, <i>J</i> = 9.0, 2.5 Гц, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.65 (br d, <i>J</i> = 1.8 Гц, 1 H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.7, 5.3 Гц, 1 H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.4 Гц, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 9.77 (br d, <i>J</i> = 1.9 Гц, 1 H)
3	472 [M+H] ⁺	0.71 (E)	4.97 - 5.09 (m, 2 H), 5.27 (dd, <i>J</i> =7.5, 4.9 Гц, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 6.27 (br s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Гц, 1 H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.7 Гц, 1 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 2 H), 8.38 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 9.76 (br d, <i>J</i> = 1.8 Гц, 1 H)
4	456 [M+H] ⁺	0.65 (D)	4.79 - 4.83 (m, 2 H), 5.18 (t, <i>J</i> =6.4 Гц, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 5.87 (br s, 1 H), 6.28 (dd, <i>J</i> = 6.4, 0.7 Гц, 1 H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.7 Гц, 1 H), 7.45 (d, <i>J</i> =8.5 Гц, 1 H), 7.58 (br d, <i>J</i> = 1.7 Гц, 1 H), 7.65 (br d, <i>J</i> = 1.7 Гц, 1 H) 8.39 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 9.78 (br d, <i>J</i> = 1.9 Гц, 1 H)
5	454 [M+H] ⁺	0.45 (A)	4.85 - 5.03 (m, 2 H), 5.46 (dd, <i>J</i> =8.1, 4.5 Гц, 1 H), 5.61 (s, 2 H), 6.44 (br s, 1 H), 7.24 - 7.38 (m, 3 H), 7.65 (br d, <i>J</i> =1.7 Гц, 1 H), 7.70 - 7.76 (m, 1 H), 7.87 - 7.93 (m, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.74 - 8.81 (m, 1 H), 9.78 (br d, <i>J</i> =1.4 Гц, 1 H)

6	456 [M+H] ⁺	0.63 (E)	4.97 - 5.09 (m, 2 H), 5.23 - 5.29 (m, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 6.27 (d, <i>J</i> =5.8 Гц, 1 H), 6.80 - 6.82 (m, 1 H), 7.11 (td, <i>J</i> =9.2, 2.7 Гц, 1 H), 7.37 (dd, <i>J</i> =8.9, 2.7 Гц, 1 H), 7.55 (dd, <i>J</i> =8.9, 4.3 Гц, 1 H), 7.64 (br d, <i>J</i> =1.8 Гц, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 9.76 (br d, <i>J</i> =1.9 Гц, 1 H)
7	472 [M+H] ⁺	1.14 (B)	4.79 - 4.99 (m, 2 H), 5.28 - 5.33 (m, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 6.55 (br s, 1 H), 7.07 (d, <i>J</i> =0.9 Гц, 1 H), 7.63 (br d, <i>J</i> =1.5 Гц, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 9.77 (br d, <i>J</i> =1.6 Гц, 1 H)
8	490 [M+H] ⁺	0.66 (D)	4.96 - 5.08 (m, 2 H), 5.23-5.29 (m, 1), 5.57 (s, 1 H), 5.89 - 6.62 (br s, 1H), 6.81 (s, 1 H), 7.64 (br d, <i>J</i> =1.8 Гц, 1 H), 7.75 - 7.81 (m, 2 H), 8.38 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 9.76 (br d, <i>J</i> =1.8 Гц, 1 H)
9	438 [M+H] ⁺	0.56 (D)	4.97 - 5.09 (m, 2 H), 5.27 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.8 Гц, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 5.96 - 6.54 (br s, 1H), 6.81 (m, 1 H), 7.18 - 7.24 (m, 1 H), 7.25 - 7.31 (m, 1 H), 7.51 - 7.59 (m, 2 H), 7.64 (br d, <i>J</i> =1.7 Гц, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 9.77 (br d, <i>J</i> =1.9 Гц, 1 H)
10	412 [M+H] ⁺	0.62 (E)	2.25 (s, 3 H), 4.74 (d, <i>J</i> =6.5 Гц, 2 H), 5.05 (t, <i>J</i> = 6.5 Гц, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 7.06 - 7.11 (m, 2 H), 7.19-7.23 (m, 2 H), 7.65 (br d, <i>J</i> =1.5 Гц, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 9.79 (br d, <i>J</i> = 1.4 Гц, 1 H)
11	438 [M+H] ⁺	0.63 (E)	4.78 - 4.92 (m, 2 H), 5.26 - 5.31 (m, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 3.9, 0.8 Гц, 1 H), 6.91 (d, <i>J</i> = 3.9 Гц, 1 H), 7.64 (br d, <i>J</i> =1.1 Гц, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 9.76 - 9.79 (m, 1 H)
12	475 / 477 [M+H] ⁺	0.64 (D)	4.73 - 4.83 (m, 2 H), 5.09 (dt, <i>J</i> =7.6, 5.0 Гц, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 5.91 (d, <i>J</i> =4.8 Гц, 1 H), 7.28 - 7.33 (m, 2 H), 7.46 - 7.51 (m, 2 H), 7.65 (br d, <i>J</i> =1.7 Гц, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 9.78 (br d, <i>J</i> =1.8 Гц, 1 H)
13	474 [M+H] ⁺	0.97 (B)	4.96 - 5.08 (m, 2 H), 5.25 (dd, <i>J</i> =7.4, 5.0 Гц, 1 H), 5.57 (s, 2 H), 6.27 (br s, 1H), 6.81 (s, 1 H), 7.57 - 7.66 (m, 2 H), 7.78 (dd, <i>J</i> =10.5, 6.6 Гц, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 9.75 (br d, <i>J</i> =1.8 Гц, 1 H)
14	456 [M+H] ⁺	0.56 (D)	4.99 - 5.12 (m, 2 H), 5.27 - 5.34 (m, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 6.32 (d, <i>J</i> = 5.7 Гц, 1 H), 6.90 - 6.92 (m, 1 H), 7.14 - 7.24 (m, 2 H), 7.36 - 7.42 (m, 1 H), 7.63 (br d, <i>J</i> =1.8 Гц, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 9.76 (br d, <i>J</i> = 1.8 Гц, 1 H)

15	490 [M+H] ⁺	0.70 (D)	4.96 - 5.08 (m, 2 H), 5.24 - 5.29 (m, 1 H), 5.57 (s, 2 H), 6.32 (br s, 1 H), 6.83 (m, 1 H), 7.59 (d, <i>J</i> = 9.1 Гц, 1 H), 7.63 (br d, <i>J</i> = 1.9 Гц, 1 H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 6.0, 0.7 Гц, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 9.76 (br d, <i>J</i> = 1.9 Гц, 1 H)
16	463 [M+H] ⁺	0.81 (H)	4.82 - 4.92 (m, 2 H), 5.28 (dd, <i>J</i> =7.3, 5.3 Гц, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.1 Гц, 1 H), 7.63 - 7.66 (m, 1 H), 7.72 - 7.77 (m, 2 H), 8.05 (d, <i>J</i> =0.8 Гц, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 9.76-9.80 (m, 1 H)
17	428 [M+H] ⁺	0.38 (A)	3.71 (s, 3 H), 4.68 - 4.79 (m, 2 H), 5.01 - 5.07 (m, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 5.71 (br s, 1 H), 6.83 - 6.87 (m, 2 H), 7.24 - 7.29 (m, 2 H), 7.65 (br d, <i>J</i> =1.8 Гц, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 9.79 (br d, <i>J</i> =1.8 Гц, 1 H)
18	429 [M+H] ⁺	0.40 (K)	4.84 - 5.03 (m, 2 H), 5.42 - 5.48 (m, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 6.69 (d, <i>J</i> =5.3 Гц, 1 H), 7.15 (d, <i>J</i> =3.9 Гц, 1 H), 7.64 (br d, <i>J</i> =1.5 Гц, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> =3.8 Гц, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 9.77 (br d, <i>J</i> =1.5 Гц, 1 H)

Аналитические методы ВЭЖХ

Метод А

время (мин)	Об. % воды (вкл. 0,1 % TFA)	Об. % ACN	Поток [мл/мин]
0.00	99	1	1.6
0.02	99	1	1.6
1.00	0	100	1.6
1.10	0	100	1.6

Аналитическая колонка: XBridge ВЕН (Waters) C18_2,1 x 30 мм_1,7 мкм;
температура колонки: 60 °С

Метод В

время (мин)	Об. % воды (вкл. 0,1 % TFA)	Об. % ACN	Поток [мл/мин]
0.00	97	3	2.2
0.20	97	3	2.2
1.20	0	100	2.2
1.25	0	100	3.0
1.40	0	100	3.0

Аналитическая колонка: Stable Bond (Agilent) C18_3,0 x 30 мм_1,8 мкм;

температура колонки: 60 °С

Метод С

время (мин)	Об. % воды (вкл. 0,1 % NH ₃)	Об. % ACN	Поток [мл/мин]
0.00	97	3	2.2
0.20	97	3	2.2
1.20	0	100	2.2
1.25	0	100	3.0
1.40	0	100	3.0

Аналитическая колонка: Xbridge (Waters) C18_3,0 x 30 мм_2,5 мкм;
температура колонки: 60 °С

Метод D

время (мин)	Об. % воды (вкл. 0,1 % NH ₄ OH)	Об. % ACN	Поток [мл/мин]
0.00	95	5	1.5
1.30	0	100	1.5
1.50	0	100	1.5
1.60	95	5	1.5

5 Аналитическая колонка: XBridge C18_3,0 x 30 мм_2,5 мкм (Waters);
температура колонки: 60 °С

Метод E

время (мин)	Об. % воды (вкл. 0,1 % TFA)	Об. % ACN 0,08 %TFA	Поток [мл/мин]
0.00	95	5	1.5
1.30	0	100	1.5
1.50	0	100	1.5
1.60	95	5	1.5

Аналитическая колонка: Sunfire (Waters); C18_3,0 x 30 мм_2,5 мкм;
температура колонки: 60 °С

Метод F

время (мин)	Об. % воды (вкл. 0,1 % TFA)	Об. % ACN	Поток [мл/мин]
0.00	95	5	1.3
0.02	95	5	1.3
1.00	0	100	1.3

1.30	0	100	1.3
------	---	-----	-----

Аналитическая колонка: XBridge ВЕН (Waters) C18_2,1 x 30 мм_2,5 мкм;
температура колонки: 60 °С

Метод G

время (мин)	Об. % воды (вкл. 0,1 % TFA)	Об. % ACN	Поток [мл/мин]
0.00	99	1	1.6
0.02	99	1	1.6
1.0	0	100	1.6
1.1	0	100	1.6

Аналитическая колонка: Zorbax StableBond C18 (Agilent) 1.8 мкм; 2.1 x 30 мм; температура колонки: 60 °С

5

Метод H

время (мин)	Об. % воды (вкл. 0,1 % TFA)	Об. % ACN	Поток [мл/мин]
0.00	97	3	2.2
0.20	97	3	2.2
1.20	0	100	2.2
1.25	0	100	3.0
1.40	0	100	3.0

Аналитическая колонка: Sunfire (Waters) 2,5 мкм; 3,0 x 30 мм;
температура колонки: 60 °С

Метод I

время (мин)	Об. % воды (вкл. 0,1 % TFA)	Об. % ACN	Поток [мл/мин]
0.00	95	5	1.5
1.30	0	100	1.5
1.50	0	100	1.5

Аналитическая колонка: Sunfire C18 (Waters) 2,5 мкм; 3,0 x 30 мм;
температура колонки: 60 °С

10

Метод J

время (мин)	Об. % воды (вкл. 0,1 % FA)	Об. % ACN (вкл. 0,1 % FA)	Поток [мл/мин]
0.00	60	40	0.5
6.00	40	60	0.5
6.8	40	60	0.5
7.00	10	90	0.5
8.10	10	90	0.5
8.50	60	40	0.5
10	60	40	0.5

Аналитическая колонка: Acquity UPLC ВЕН; C8_2.1 x 150 мм_1,7 мкм;
температура колонки: 55 °С

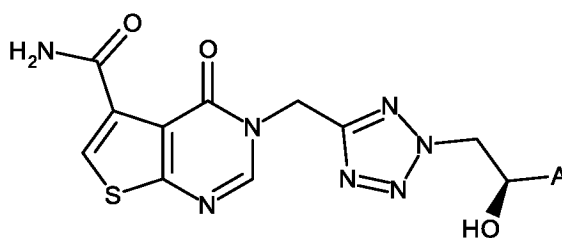
Метод К

время (мин)	Об. % воды (вкл. 0,1 % NH3)	Об. % ACN	Поток [мл/мин]
0.00	95	5	1.3
0.02	95	5	1.3
1.00	0	100	1.3
1.30	0	100	1.3

Аналитическая колонка: XBridge ВЕН Фенил (Waters) 2,1 x 30
мм_1,7 мкм; температура колонки: 60 °С

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



5

(I)

в которой

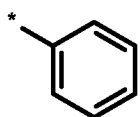
А выбирают из группы, включающей в себя фенил, тиенофенил, бензотиофенил и бензофуранил, незамещенный или замещенный одним или двумя членам группы R¹, выбранными из -CN, галогена, C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-фторалкила, O-C₁₋₄-фторалкила, C₃₋₄-циклоалкила, O-C₃₋₄-циклоалкила, C₃₋₄-циклофторалкила и O-C₃₋₄-циклофторалкила.

10

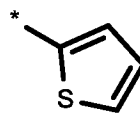
2. Соединение формулы (I) по п. 1, где R¹ выбирают из H₃C-O, NC-, Br, Cl, F и H₃C.

15

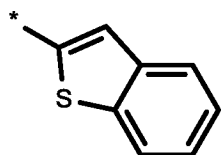
3. Соединение формулы (I) по одному из пп. 1 или 2, где А выбирают из группы, включающей в себя



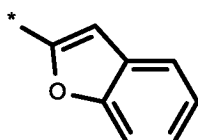
,



,

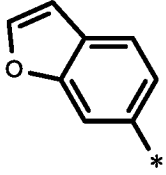
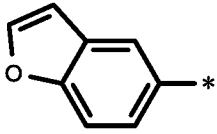


,



,

20

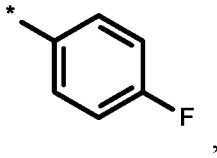
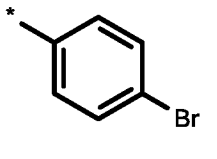
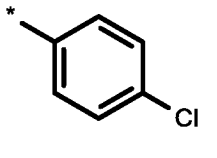


и ,

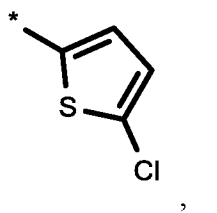
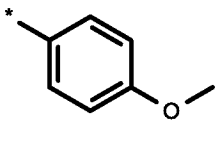
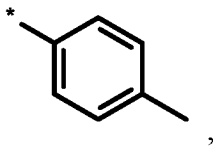
незамещенный или замещенный одним или двумя членам группы R¹.

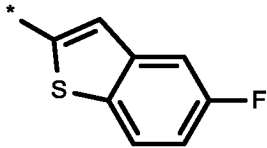
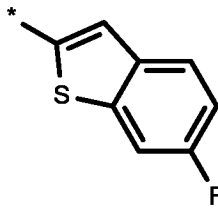
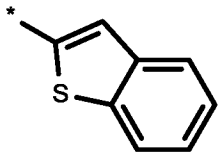
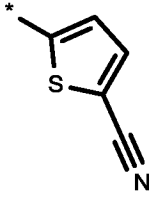
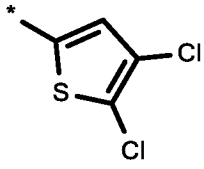
5

4. Соединение формулы (I) по п. 1, где А выбирают из группы, включающей в себя

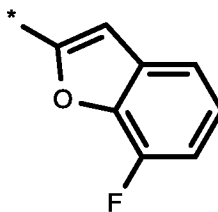
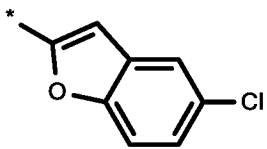
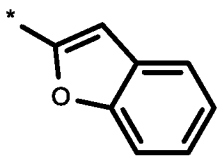


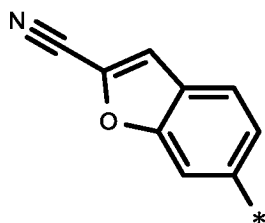
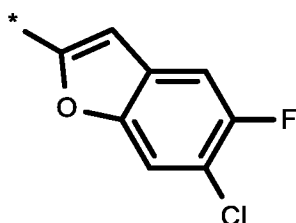
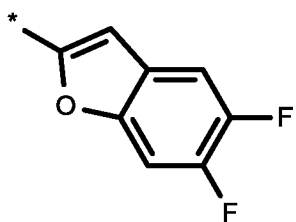
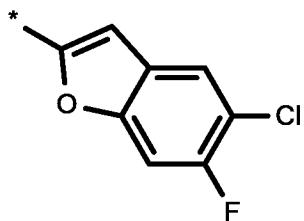
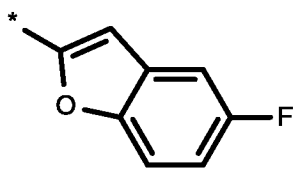
10



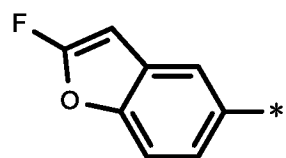


5



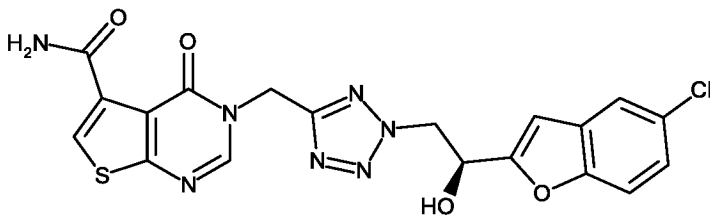
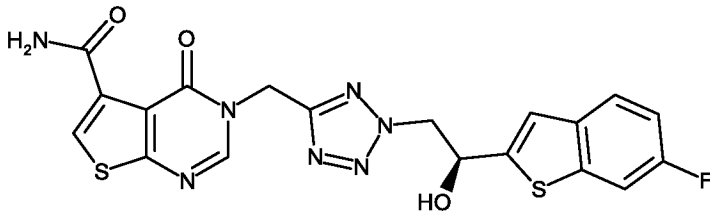
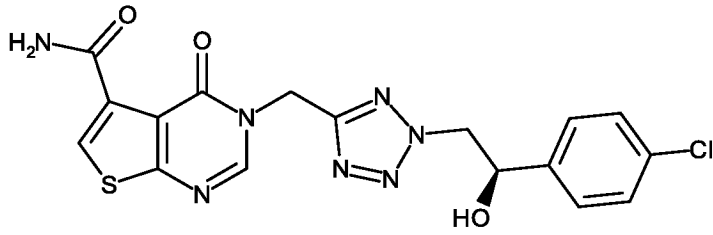


5

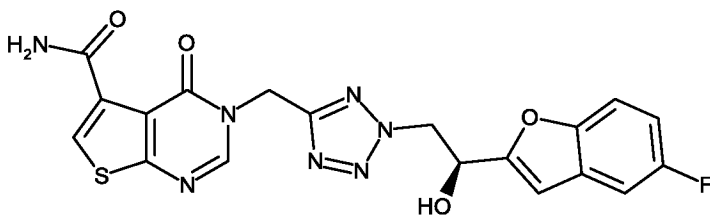
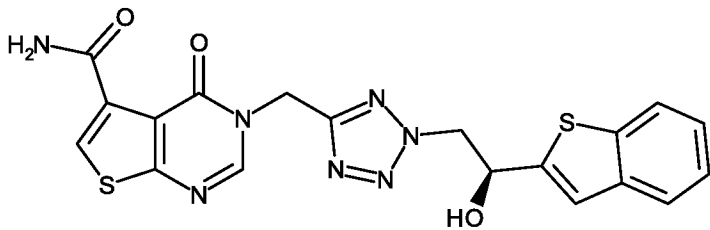
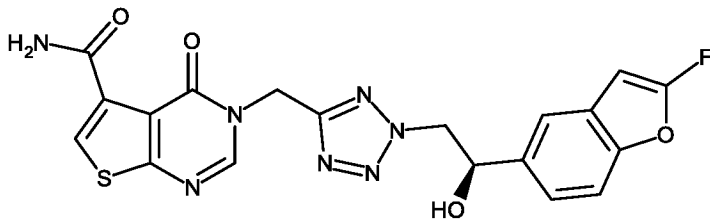


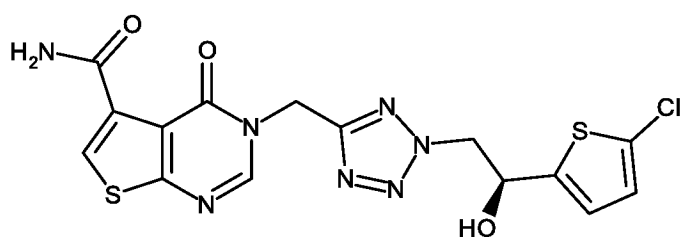
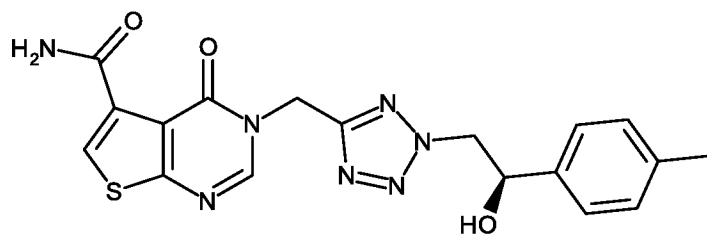
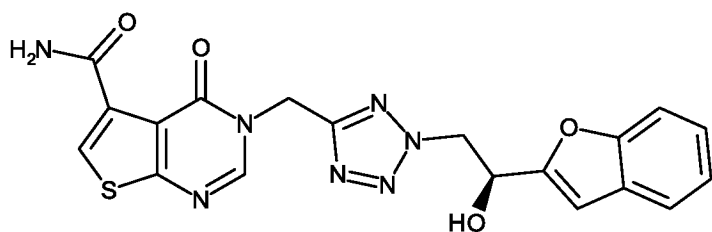
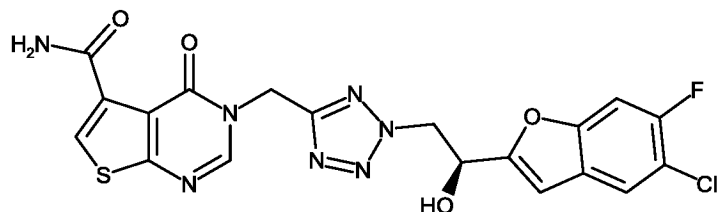
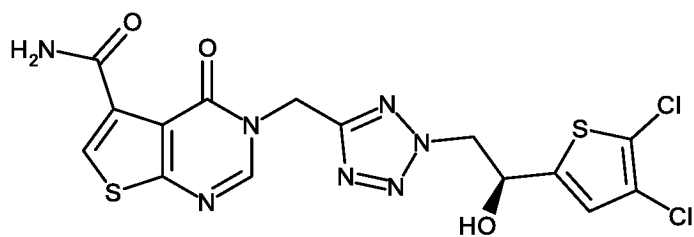
И

5. Соединение формулы (I) по п. 1, выбранное из группы, включающей в себя

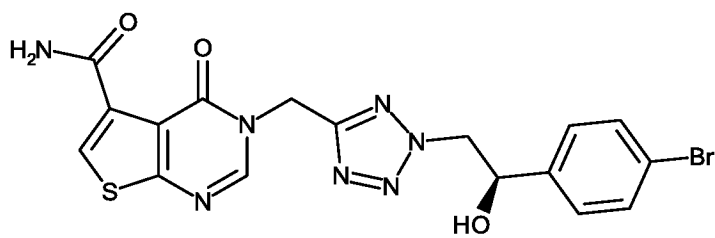


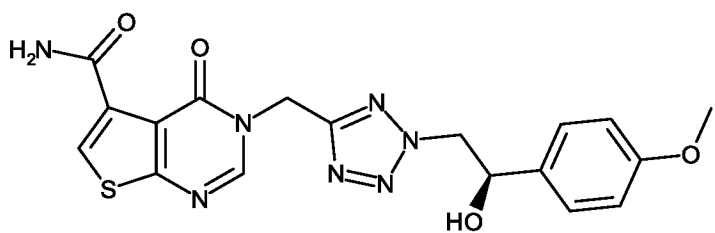
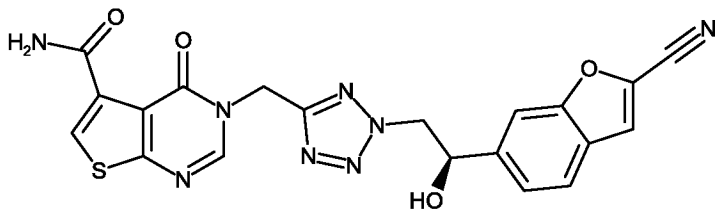
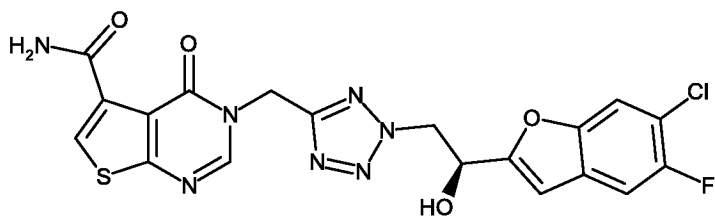
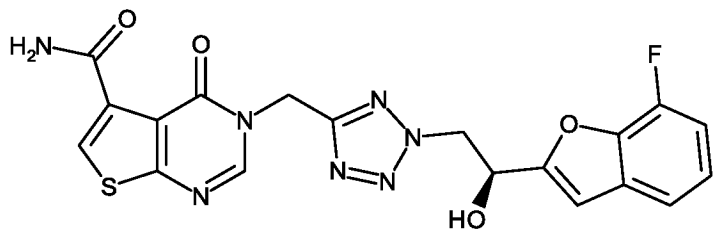
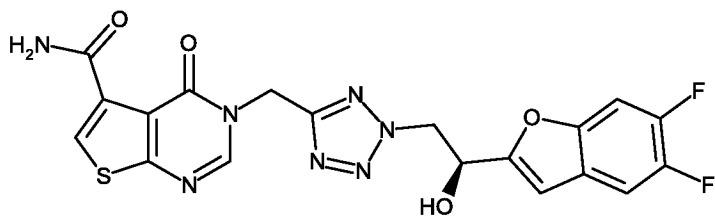
5





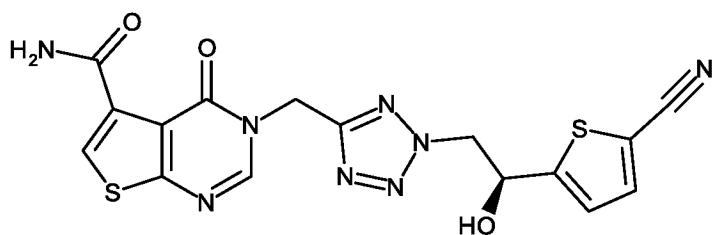
5





5

И



6. Соль, в частности, фармацевтически приемлемая соль соединения по одному из пп. 1 - 5.

5 7. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы I по одному из пп. 1 - 5 или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

10 8. Соединение формулы (I) по одному или нескольким пп. 1 - 5 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

15 9. Соединение по одному из пп. 1 - 5 или его фармацевтически приемлемая соль для лечения или профилактики воспалительных заболеваний дыхательных путей или фиброзных заболеваний или кашля.

20 10. Соединение по одному из пп. 1 - 5 или его фармацевтически приемлемая соль для лечения или профилактики идиопатического заболевания легких (ИЗЛ) или кашля.