

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

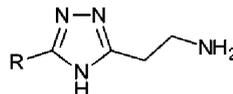
(11) **047027**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.05.27</p> <p>(21) Номер заявки
202391046</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2021.09.01</p> | <p>(51) Int. Cl. C07D 249/08 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/12 (2006.01)
A61P 9/02 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)</p> |
|---|---|

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ 2-(5-АРИЛ-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)ЭТАНАМИНЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ АССОЦИИРОВАННОГО СО СЛЕДОВЫМИ АМИНАМИ РЕЦЕПТОРА 1 (TAAR1)

- | | |
|---|--|
| <p>(43) 2023.06.30</p> <p>(62) 202192214; 2021.09.01</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ЭКСЕЛЛЕНА РИСЕЧ ЭНД
ДЕВЕЛОПМЕНТ" (RU)</p> <p>(72) Изобретатель:
Гайнетдинов Рауль Радикович,
Герасимов Андрей Сергеевич, Лукин
Алексей Юрьевич, Бахолдина Анна
Геннадьевна, Красавин Михаил
Юрьевич (RU)</p> <p>(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)</p> | <p>(56) WO-A1-2013131018
WO-A1-2011088181
WO-A1-2015138895
US-A1-20130059833
EA-A1-201700586
ЗЕФИРОВА О.Н. и др. Об истории возникновения и развития концепции биоизостеризма. Вестник Московского университета, Серия 2, Химия, 2002, т. 43, № 4, страница 251-256</p> |
|---|--|

- (57) Описаны замещенные 2-(5-арил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этанаминны общей формулы 1 и их фармацевтически приемлемые соли, которые являются модуляторами ассоциированного со следовыми аминами рецептора 1 (TAAR1).



1

Предложены также фармацевтическая композиция на их основе и применение указанных соединений и фармацевтической композиции для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1, таких как психические расстройства, когнитивные расстройства, метаболические расстройства, неврологические, нейродегенеративные заболевания и сердечно-сосудистого расстройства.

047027
B1

047027
B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к замещенным 2-(5-арил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этанаминам или их фармацевтически приемлемым солям, проявляющим свойства агониста рецептора следовых аминов TAAR1, способу их получения, фармацевтической композиции на их основе и их применению.

Уровень техники

Открытие в 2001 году нового класса моноаминергических рецепторов, сопряженных с G белками (G protein-coupled receptors, GPCRs) - рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами (Trace Amine-Associated Receptors, TAARs, 9 генов идентифицированы у человека, TAAR1-TAAR9), проложило путь для понимания функциональной роли эндогенных Следовых Аминов (Trace amines, TA) в физиологии и патологии млекопитающих [Borowsky et al. 2001; Bunzow et al., 2001; Berry et al., 2017]. Следовые Амины, такие как β-фенилэтиламин (PEA), тирамин, триптамин и октопамин, структурно близки к классическим моноаминам и играют важную роль в физиологии беспозвоночных, но их функции в организме млекопитающих, где они представлены в "следовых" количествах, остаются неизвестными. Определение роли этих аминов и их рецепторов в физиологии млекопитающих могли бы объяснить многие загадки патологии и фармакологии моноаминергической синаптической передачи [Sotnikova et al., 2008]. В целом, TA присутствуют в ЦНС и функционируют параллельно с моноаминергическими путями. TA структурно связаны, ко-локализуются и выделяются вместе с биогенными аминами и нейротрансмиттерами. Считается, что TA обладают нейромодуляторными функциями классических нейротрансмиттеров, таких как дофамин, серотонин и норадреналин, на уровень которых влияют все антидепрессанты и антипсихотические препараты, используемые в настоящее время в клинической практике. Дисфункции в физиологии TA уже давно ассоциируются с шизофренией и расстройствами настроения. Показано, что повышение уровня PEA в моче, изменения в метаболизме триптамина и тирамина, и изменения в ферментах, участвующих в синтезе и катаболических путях данных аминов связано с шизофренией. Для объяснения причин развития депрессии четыре десятилетия назад была разработана PEA гипотеза, утверждающая, что дефицит PEA связан с эндогенной депрессией: пилотные исследования показали, что применение этого амина или его предшественника снижают симптомы депрессии. Изменённые уровни следовых аминов были обнаружены также у пациентов, страдающих синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), болезнью Паркинсона и некоторыми другими заболеваниями головного мозга [Lindemann & Hoener, 2005]. Таким образом, считается, что идентификация новых лигандов TA рецепторов может привести к разработке лекарств, действие которых направлено на эту новую нейромодуляторную систему.

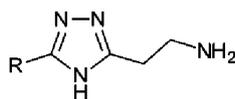
Наиболее изученным рецептором среди TAAR является TAAR1, который является новой мишенью для фармакологии широкого спектра психических, неврологических и метаболических расстройств, и вещества, воздействующие на TAAR1, уже находятся на стадии клинических испытаний [Revel et al. 2011; Revel et al. 2012; Berry et al., 2017]. TAAR1 является доказанной мишенью для эндогенных TA. Ген TAAR1 экспрессируется в структурах головного мозга, связанных с психическими расстройствами, в частности в таких ключевых областях, где происходит модуляция дофамина (вентральная область покрышки) и серотонина (ядро шва ствола мозга), а также в миндалевидном теле, гипоталамусе, прилежащем ядре, энторинальной коре и основании гиппокампа. Таким образом, даже при отсутствии нарушений в работе TA, нейромодуляторное воздействие на моноаминергические пути может предсказуемо привести к улучшению состояния психического здоровья. Недавно были разработаны несколько молекул агонистов TAAR1 и линия мышей, лишенных TAAR1 (TAAR1-КО мыши) [CA 2856204; WO 2016016292 A1; WO 2008052907 A1; WO 2008046757 A1]. Их использование в исследованиях показали, что TAAR1 агонисты должны быть эффективными при лечении психических и ряда других расстройств, таких как шизофрения, депрессия, СДВГ, наркомании, болезни Паркинсона, нарушения сна, причем действуя как непосредственно, так и косвенно, путем воздействия на моноаминергические пути [Revel et al. 2011; Revel et al. 2012]. Также высокий уровень экспрессии TAAR1 был обнаружен в поджелудочной железе, желудке и кишечнике, и доклинические исследования показали эффективность агонистов TAAR1 при метаболических нарушениях, таких как ожирение и диабет. Показана также экспрессия TAAR1 в лейкоцитах, что предполагает участие этого рецептора в иммунологических процессах [Lam et al., 2015].

Поиски новых модуляторов рецепторов TAAR1 и их применение в качестве средств для лечения психических расстройств, когнитивных расстройств, метаболических расстройств, неврологических и нейродегенеративных заболеваний являются весьма актуальными.

Сущность изобретения

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что замещенные 2-(5-арил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этанаминны проявляют свойства агониста рецептора следовых аминов TAAR1 и могут быть использованы для лечения заболеваний, опосредованных рецепторами следовых аминов TAAR1. Таким образом, настоящее изобретение относится к ряду замещенных 2-(5-арил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этанаминнов, способу их получения, фармацевтической композиции на их основе и применению указанных соединений.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения предложено соединение формулы 1,



1

или его фармацевтически приемлемая соль,

где R представляет собой:

C_6 - C_{14} -арил, необязательно замещенный 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из:

C_1 - C_{10} -алкила, необязательно замещенного 1-3 атомами галогена;

C_1 - C_{10} -алкокси, необязательно замещенного 1-3 атомами галогена или C_6 - C_{14} -арилом, необязательно замещенным атомом галогена;

C_6 - C_{14} -арила, необязательно замещенного 1-2 заместителями, выбранными из группы, включающей галоген и C_1 - C_{10} -алкокси, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена; галогена;

аминогруппы формулы $-N(R^1)_2$, где каждый R^1 независимо представляет собой водород или C_1 - C_{10} -алкил;

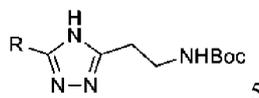
нитрогруппы; и

C_6 - C_{14} -арилокси, необязательно замещенного C_1 - C_{10} -алкилом; или

5-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из азота, кислорода или серы.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы 1, включающий стадии:

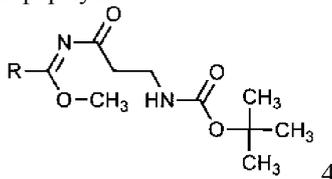
(а) получения соединения формулы 5



5

способом, выбранным из:

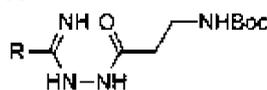
приведения в контакт соединения формулы 4



4

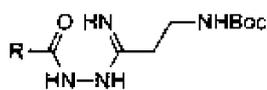
с гидразингидратом; или

нагревания соединения формулы 11:



11

или соединения формулы 15:



15

до температуры плавления указанных соединений;

(б) удаления трет-бутоксикарбонильной защитной группы, с получением соединения формулы 1, где значения R такие, как определено выше.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предложено применение соединения формулы 1 или фармацевтической композиции, описанной в настоящем описании, для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложено соединение, описанное в настоящем описании, для применения в лечении заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения, описанного в настоящем описании, для получения лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов

TAAR1, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы 1 или фармацевтической композиции, описанной в настоящем описании.

Настоящее изобретение также относится к способу активации рецептора следовых аминов TAAR1 путем приведения в контакт указанного рецептора с соединением формулы 1.

Подробное описание изобретения

Ниже приведены определения различных терминов, используемых для описания данного изобретения. Эти определения применимы к терминам, как они использованы в данном описании и формуле изобретения, если иным не ограничены в конкретных случаях, либо по отдельности, либо как часть большей группы. Следует отметить, что в настоящем описании изобретения и формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекстом явно не предусмотрено иное.

Термин "алкил", используемый в настоящем описании, относится к насыщенным углеводородным радикалам с линейной или разветвленной цепью, содержащим от 1 до 10 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода, еще более предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных радикалов C₁-C₁₀ включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил и трет-бутил.

Термин "циклоалкил" означает моновалентную насыщенную карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 8 атомов углерода, которая может быть моноциклической или полициклической. Циклоалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и пр.

Термин "арил", используемый в данном описании, относится к циклическому ароматическому углеводороду, который не содержит гетероатомов. Арильные группы включают моноциклические, бициклические и полициклические кольцевые системы и содержат от 6 до 14 атомов углерода, предпочтительно от 6 до 12 атомов углерода, еще более предпочтительно от 6 до 10 атомов углерода в кольцевых частях групп. Арильные группы включают, но не ограничиваются ими, фенил и нафтил. Предпочтительно термин "арил" означает фенил.

Термин "гетероарил", используемый в данном описании, относится к моно- или полициклическим ароматическим радикалам, содержащим 5 или более членов в кольце, из которых один или более представляют собой гетероатом, выбранный из S, O или N, а остальные кольцевые атомы являются атомами углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарил является 5-членным гетероарилом. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарил содержит 1 гетероатом, выбранный из S, O или N. Гетероарил включает, но не ограничивается ими, тиофен, фуран или пиррол.

Термин "алкокси" относится к -O-алкильной группе, где алкил является таким, как определено выше. Примерами -O-алкильной группы являются, но не ограничиваются ими: метокси, этокси, н-пропилокси, изопропилокси, н-бутилокси, изобутилокси, трет-бутилокси. "C₁-C₁₀-алкокси" относится к -O-алкил, где алкил представляет собой C₁-C₁₀-алкил.

Термин "арилокси" относится к -O-арильной группе, где арил является таким, как определено выше. Примерами -O-арильной группы являются, но не ограничиваются ими: фенилокси, нафтилокси. "C₆-C₁₄-арилокси" относится к -O-арил, где арил представляет собой C₆-C₁₄-арил.

Термин "галоген" относится к фтору, брому, хлору и йоду.

Термин "нитрогруппа" относится к группе -NO₂.

Термин "аминогруппа" относится к группе формулы -NR¹₂, в котором каждый R¹ независимо друг от друга представляет собой водород, алкил или циклоалкил, например, -NH₂, метиламино, диметиламино, диэтиламино, циклогексиламино, трет-бутиламино или этиламино.

В настоящем описании изобретения термин "необязательно замещенная" группа относится к замещенной или незамещенной группе и означает, что указанная группа может быть замещена в одном или более положениях 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями. Термины "необязательно замещенный" и "замещенный или незамещенный" могут быть использованы взаимозаменяемо. Примеры замещающих групп (заместителей) включает, но не ограничивается ими, алкил, циклоалкил, галоген, алкоксигруппу, арил, нитрогруппу, аминогруппу.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что соединения согласно настоящему изобретению могут проявлять свойства таутомерии, конформационной изомерии, геометрической изомерии и/или оптической изомерии. Поскольку изображенные структурные формулы в описании и формуле изобретения могут представлять только одну из возможных таутомерных, конформационных изомерных, оптических изомерных или геометрических изомерных форм, следует понимать, что настоящее изобретение охватывает любые таутомерные, конформационные изомерные, оптические изомерные и/или геометрические изомерные формы соединений, имеющие одно или более применений, описанных в настоящем документе, а также смеси этих различных форм.

Под "фармацевтически приемлемым" подразумевается материал, который не является биологически или иным образом нежелательным, например, материал может быть включен в фармацевтическую композицию, вводимую субъекту, без причинения каких-либо нежелательных биологических эффектов или вредного взаимодействия с любым из других компонентов композиции, в которой он содержится. Когда термин "фармацевтически приемлемый" используется для обозначения вспомогательного вещества, подразумевается, что вспомогательное вещество соответствует требуемым стандартам токсикологии-

ческих и производственных испытаний.

Термин "субъект" относится к животному, такому как млекопитающее (включая человека), которое было или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. "Субъект" и "пациент" могут использоваться взаимозаменяемо, если не указано иное. Способы, описанные в настоящем описании изобретения, могут быть применены для лечения человека и/или для ветеринарного применения. Согласно некоторым вариантам реализации субъект является млекопитающим. Согласно некоторым вариантам реализации субъект является человеком.

Термины "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" используются взаимозаменяемо и относятся к количеству соединения, которое является достаточным для проведения лечения, как определено ниже, при введении пациенту (например, человеку), нуждающемуся в таком лечении, в одной или более дозах. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от заболевания, подлежащего лечению, веса и/или возраста пациента, тяжести заболевания или способа введения, определяемого квалифицированным врачом, назначающим препарат или предоставляющим уход.

Термин "лечение" означает введение соединения, описанного в настоящем документе, с целью: (i) задержки начала заболевания, то есть предотвращения развития или задержки клинических симптомов заболевания; (ii) ингибирования заболевания, то есть остановки развития клинических симптомов; и/или (iii) облегчения заболевания, то есть вызывания регрессии клинических симптомов или их тяжести.

Термин "вспомогательное вещество" означает фармацевтически приемлемые и фармакологически совместимые наполнители, растворители, разбавители, носители, разрыхлители, скользящие вещества, распределяющие вещества, консерванты, стабилизаторы, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, смазывающие вещества, регуляторы пролонгированной доставки и др., выбор и соотношение которых зависит от природы и способа назначения и дозировки. Примерами суспендирующих агентов являются этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтилен, сорбитол и сорбитовый эфир, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также смеси этих веществ. Защита от действия микроорганизмов может быть обеспечена с помощью разнообразных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, таких как, парабены, хлорбутанол, сорбиновая кислота и подобные им соединения. Композиция может включать также изотонические агенты, например, сахара, хлористый натрий и им подобные. Пролонгированное действие композиции может быть обеспечено с помощью агентов, замедляющих абсорбцию активного начала, например, моностеарата алюминия и желатина. Примерами подходящих носителей, растворителей, разбавителей и средств доставки являются вода, этанол, полиспирты, а также их смеси, растительные масла (такие, как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры (такие, как этилолеат). Примерами наполнителей являются лактоза, молочный сахар, цитрат натрия, карбонат кальция, фосфат кальция и им подобные. Примерами разрыхлителей и распределяющих средств являются крахмал, альгиновая кислота и ее соли, силикаты. Примерами смазывающих и скользящих веществ являются стеарат магния, лаурилсульфат натрия, тальк, а также полиэтиленгликоль с высоким молекулярным весом.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть составлена в виде пероральной лекарственной формы, такой как таблетки, желатиновые капсулы, пилюли, порошки, гранулы, жевательные резинки и пероральные растворы или суспензии, сублингвальной и трансбуккальной лекарственной формы, аэрозолей, имплантатов, лекарственной формы для местного, трансдермального, подкожного, внутримышечного, внутривенного, интраназального, внутриглазного или ректального введения.

Наиболее удобным способом введения обычно является пероральный с использованием обычной суточной схемы приема лекарственных доз, который можно регулировать в зависимости от тяжести заболевания и реакции пациента.

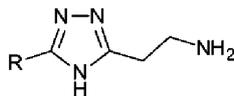
При приготовлении таблеток активный компонент обычно смешивают с носителем, имеющим необходимую связывающую способность, в подходящих пропорциях и спрессовывают в желаемую форму желаемого размера. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, легкоплавкий воск, масло какао и тому подобное. Таблетки могут содержать в дополнение к активному компоненту красители, ароматизаторы, стабилизаторы, буферы, искусственные и природные подсластители, диспергаторы, загустители, солюбилизующие агенты и тому подобное.

Жидкие лекарственные формы, подходящие для перорального введения, представляют собой эмульсии, сиропы, эликсиры и водные суспензии. Они включают твердые лекарственные формы, которые предназначены для превращения в жидкие препараты непосредственно перед использованием. Эмульсии могут быть приготовлены в растворах, например, в водных растворах пропиленгликоля или могут содержать эмульгаторы, такие как лецитин, моноолеат сорбита или гуммиарабик. Водные суспензии могут быть приготовлены диспергированием тонко измельченного активного компонента в воде с вязкими материалами, такими как природные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, на-

трийкарбоксиметилцеллюлоза и другими хорошо известными суспендирующими агентами.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает относительно нетоксичные органические и неорганические соли соединений, заявленных в настоящем изобретении. Эти соли могут быть получены *in situ* в процессе синтеза, выделения или очистки соединений, или приготовлены специально. В частности, соли оснований могут быть получены специально, исходя из очищенного свободного основания заявленного соединения и подходящей органической или неорганической кислоты. Примерами полученных таким образом солей являются гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, бисульфаты, фосфаты, нитраты, ацетаты, оксалаты, валериаты, олеаты, пальмитаты, стеараты, лаураты, бораты, бензоаты, лактаты, тозилаты, цитраты, малеаты, fumarаты, сукцинаты, тартраты, мезилаты, малонаты, салицилаты, пропионаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, сульфаматы и им подобные (Подробное описание свойств таких солей дано в Berge S.M., et al., *Pharmaceutical Salts*, J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1-19).

Настоящее изобретение относится к замещенным 2-(5-арил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этанаминам, проявляющим свойства агониста рецептора следовых аминов TAAR1, то есть соединениям общей формулы 1:



1

или их фармацевтически приемлемым солям,

где R представляет собой:

C₆-C₁₄-арил, необязательно замещенный 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из:

C₁-C₁₀-алкила, необязательно замещенного 1-3 атомами галогена;

C₁-C₁₀-алкокси, необязательно замещенного 1-3 атомами галогена или C₆-C₁₄-арилом, необязательно замещенным атомом галогена;

C₆-C₁₄-арила, необязательно замещенного 1-2 заместителями, выбранными из группы, включающей галоген и C₁-C₁₀-алкокси, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена; галогена;

аминогруппы формулы -N(R¹)₂, где каждый R¹ независимо представляет собой водород или C₁-C₁₀-алкил; нитрогруппы; и

C₆-C₁₄-арилокси, необязательно замещенного C₁-C₁₀-алкилом; или

5-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из азота, кислорода или серы.

В одном варианте реализации изобретения R представляет собой C₆-C₁₄-арил, предпочтительно C₁-C₁₀-арил, более предпочтительно фенил.

В другом варианте реализации изобретения R представляет собой C₆-C₁₄-арил, замещенный 1-2 заместителями, выбранными из необязательно замещенного C₁-C₁₀-алкокси. В предпочтительном варианте реализации изобретения незамещенный C₁-C₁₀-алкокси представляет собой метокси, этокси, пропокси или бутокси. В другом варианте реализации изобретения замещенный C₁-C₁₀-алкокси представляет собой трифторметокси. В другом варианте реализации изобретения замещенный C₁-C₁₀-алкокси представляет собой метокси, замещенный C₆-C₁₄-арилом, необязательно замещенным атомом галогена.

В другом варианте реализации изобретения R представляет собой C₆-C₁₄-арил, замещенный 1-2 заместителями, выбранными из необязательно замещенного C₆-C₁₄-арилокси. В предпочтительном варианте реализации изобретения C₆-C₁₄-арилокси представляет собой фенилокси, необязательно замещенный C₁-C₁₀-алкилом, предпочтительно C₁-C₄-алкилом.

В другом варианте реализации изобретения R представляет собой C₆-C₁₄-арил, замещенный 1-2 заместителями, выбранными из необязательно замещенного C₆-C₁₄-арила. В предпочтительном варианте реализации изобретения R представляет собой фенил, замещенный фенилом, необязательно замещенным 1-2 заместителями, выбранными из галогена или необязательно замещенного C₁-C₁₀-алкокси. В предпочтительном варианте реализации изобретения незамещенный C₁-C₁₀-алкокси представляет собой метокси, этокси, пропокси или бутокси. В другом предпочтительном варианте реализации изобретения замещенный C₁-C₁₀-алкокси представляет собой трифторметокси.

В другом варианте реализации изобретения R представляет собой C₆-C₁₄-арил, замещенный 1-2 заместителями, выбранными из необязательно замещенного C₁-C₁₀-алкила, предпочтительно C₁-C₄-алкила. В предпочтительном варианте реализации изобретения C₁-C₁₀-алкил представляет собой метил, этил, пропил, бутил. В другом варианте реализации изобретения замещенный C₁-C₁₀-алкил представляет собой трифторметил.

В другом варианте реализации изобретения R представляет собой C₆-C₁₄-арил, замещенный 1-2 заместителями, выбранными из фтора, хлора или брома.

В другом варианте реализации изобретения R представляет собой C₆-C₁₄-арил, замещенный аминогруппой. В предпочтительном варианте реализации R аминокгруппа выбрана из метиламино, диметиламино или диэтиламино.

В другом варианте реализации изобретения R представляет собой C₆-C₁₄-арил, замещенный нитрогруппой.

В другом варианте реализации изобретения R представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из азота, кислорода или серы. В предпочтительном варианте реализации изобретения гетероарил представляет собой тиофен.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтически приемлемая соль представляет собой гидрохлорид соединения формулы 1.

Предпочтительными являются соединения:

- 5-(3-метоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.1, TRX-0037);
- 5-(3-трифторметилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.2, TRX-0038);
- 5-(4-трифторметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.3, TRX-0039);
- 5-(2-тиофен)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.4, TRX-0040);
- 5-(4-(бензилокси)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.5, TRX-0041);
- 5-(3-бромфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.6, TRX-0042);
- 5-(3,5-дихлорфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.7, TRX-0043);
- 5-(фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.8, TRX-0044);
- 5-(2-метилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.9, TRX-0045);
- 5-(4-этоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.10, TRX-0046);
- 5-(4-хлорфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.11, TRX-0047);
- 5-(2-бромфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.12, TRX-0048);
- 5-(4-(диметиламино)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.13, TRX-0049);
- 5-(3,5-диметилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.14, TRX-0050);
- 5-(4-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.15, TRX-0051);
- 5-(3-нитрофенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.16, TRX-0052);
- 5-(4-бутоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.17, TRX-0053);
- 5-(4-((2-фторбензил)окси)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.18, TRX-0054);
- 5-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.19, TRX-0055);
- 5-(4-((4-фторбензил)окси)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.20, TRX-0056);
- 5-(3-метил-4-((3-фторбензил)окси)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.21, TRX-0057);
- 5-(3-метил-4-((4-фторбензил)окси)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.22, TRX-0058);
- 5-(4-(4-метоксифенил)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.23, TRX-0059);
- 5-(4-(4-трифторметоксифенил) фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.24, TRX-0060);
- 5-(4-(3-фторфенил)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.25, TRX-0061);
- 5-(4-(2,4-дифторфенил)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.26, TRX-0062);
- 5-(4-(4-хлорфенил)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.27, TRX-0063);
- 5-(4-(3,4-диметоксифенил)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.28, TRX-0064);
- 5-(4-(3,5-дифторфенил)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.29, TRX-0065);
- 5-(3-(4-трифторметоксифенил) фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.30, TRX-0066);
- 5-(4-(4-метилфеноксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид (1.31, TRX-0067).

В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции в количестве от примерно 0,1 мг до примерно 1000 мг, предпочтительно от примерно 1 мг до примерно 800 мг, более предпочтительно от примерно 10 мг до примерно 600 мг.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции в количестве 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 или 1000 мг.

В некоторых вариантах реализации вспомогательное вещество может быть выбрано из группы, включающей фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, наполнитель и растворитель.

Количество любого отдельного вспомогательного вещества в композиции будет варьироваться в зависимости от роли вспомогательного вещества, требований к дозировке компонентов активного агента и конкретных потребностей композиции.

Однако, как правило, вспомогательное вещество присутствует в композиции в количестве от примерно 1 до примерно 99 мас.%, предпочтительно от примерно 5 до примерно 98 мас.%, более предпочтительно от примерно 15 до примерно 95 мас.% от общей массы композиции. В целом, количество вспомогательного вещества, присутствующего в композиции согласно настоящему изобретению, выбрано из следующего: по меньшей мере примерно 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или даже 95% по массе.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть выполнена в виде в виде лекарственных форм, выбранных из группы, включающей таблетки, порошки, гранулы, драже, суспензию, пеллеты, капсулы, саше и инъекционный раствор.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложено соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем описании изобретения, для получения лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы 1 или фармацевтической композиции, описанной в настоящем описании изобретения.

Как правило, терапевтически эффективное количество соединения формулы 1, или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,1 мг/сутки до примерно 1000 мг/сутки, предпочтительно от примерно 1 мг/сутки до примерно 800 мг/сутки, более предпочтительно от примерно 10 мг/сутки до примерно 600 мг/сутки, вводимых либо в виде одной дозы, либо в виде нескольких доз. Согласно некоторым вариантам реализации несколько доз включают две, три или четыре дозы в сутки. Дозировка может быть изменена в зависимости от возраста пациента, массы тела, восприимчивости, симптома или эффективности соединения.

В некоторых вариантах реализации изобретения указанное заболевание, расстройство или состояние, опосредованное рецепторами следовых аминов TAAR1, выбрано из группы, включающей психическое расстройство, когнитивное расстройство, метаболическое расстройство, неврологическое и нейродегенеративное заболевание.

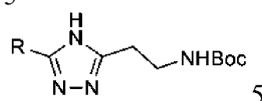
В некоторых вариантах реализации изобретения указанное заболевание, расстройство или состояние, опосредованное рецепторами следовых аминов TAAR1, выбрано из группы, включающей депрессию, тревожное состояние, биполярное расстройство, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), расстройство, вызванное стрессом, психоз, шизофрению, обсессивно-компульсивное расстройство, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, эпилепсию, мигрень, повышенное артериальное давление, злоупотребление алкоголем или наркотиками, никотиновую зависимость, расстройство пищевого поведения, диабет, осложнения вследствие диабета, ожирение, дислипидемию, расстройства, связанные с потреблением и усвоением энергии, расстройства, связанные с нарушением гомеостаза температуры тела, расстройство сна и циркадных ритмов, а также сердечно-сосудистое расстройство.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ активации рецептора следовых аминов TAAR1 путем приведения в контакт указанного рецептора с соединениями формулы 1.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложен способ получения соединения об-

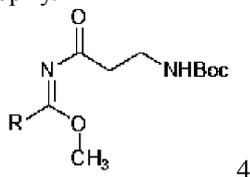
шей формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии:

(а) получения соединения формулы 5

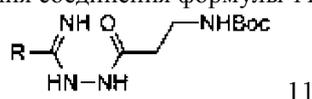


способом, выбранным из:

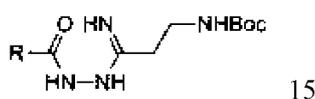
приведения в контакт соединения формулы 4



с гидразингидратом; или нагревания соединения формулы 11:



или соединения формулы 15:



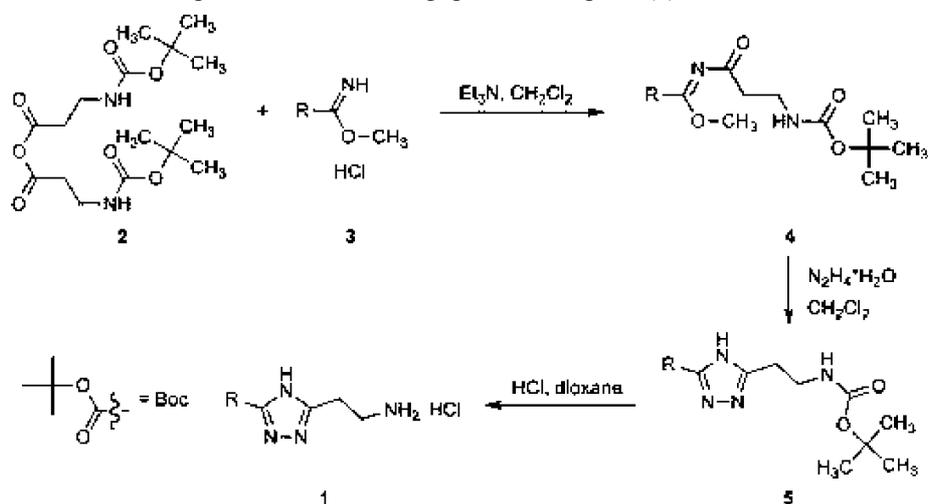
до температуры плавления указанных соединений;

(б) удаления трет-бутоксикарбонильной защитной группы, с получением соединения формулы 1, где значения R такие, как описано в п.1.

В другом варианте реализации изобретения указанный выше способ дополнительно включает после стадии (а) стадию установления тетрагидропиранильной защитной группы на циклический вторичный атом азота соединения формулы 5, где R представляет собой фенил, замещенный галогеном, с последующим проведением реакции Сузуки, и где стадия (б) дополнительно включает удаление тетрагидропиранильной защитной группы.

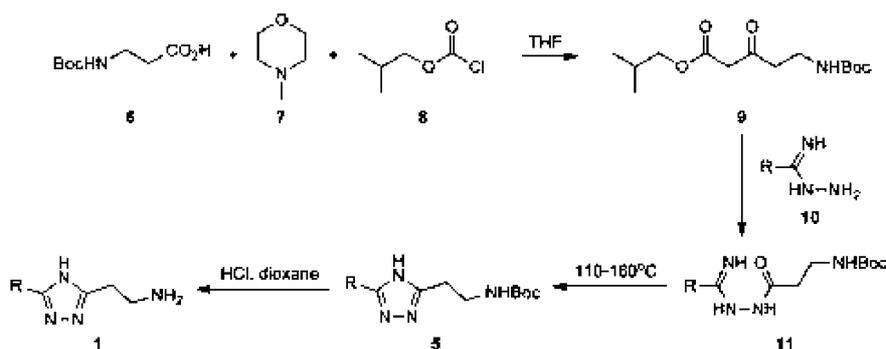
Более подробно, различные синтетические подходы к получению соединения формулы 1 в зависимости от природы заместителя R представлены ниже.

Метод А. Синтез 1,2,4-триазолов из иминоэфиров и ангидрида (2).



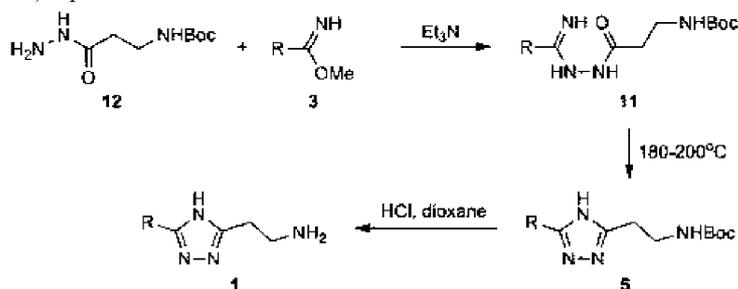
Взаимодействием малоустойчивого ангидрида 2 с гидрохлоридом иминоэфира в основной среде получали N-ацилированный иминоэфир 4; обработка его гидразингидратом приводила к получению триазола 5. Снятием Boc-защиты получали целевое соединение 1.1.

Метод Б. Синтез производных 1,2,4-триазола из амидраонов.



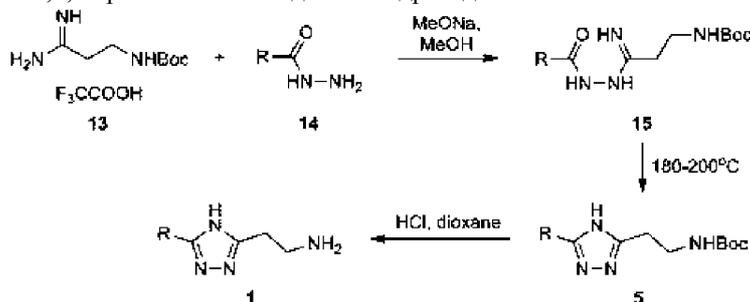
Взаимодействием N-Вос-защищённой 3-аминопропановой кислоты (6) с N-метилморфолином (7) и изобутилхлорформиатом (8) в инертной атмосфере получали кетоэфир 9. Его взаимодействием с амидазонами (10) получали соединения 11, которые при нагревании до температуры плавления спонтанно циклизовались в триазолы 5. На завершающей стадии проводилось снятие защиты аминогруппы.

Метод В. Синтез производных триазолов из иминоэфиров и 3-трет-бутил-(3-аминопропангидразида)карбамата.



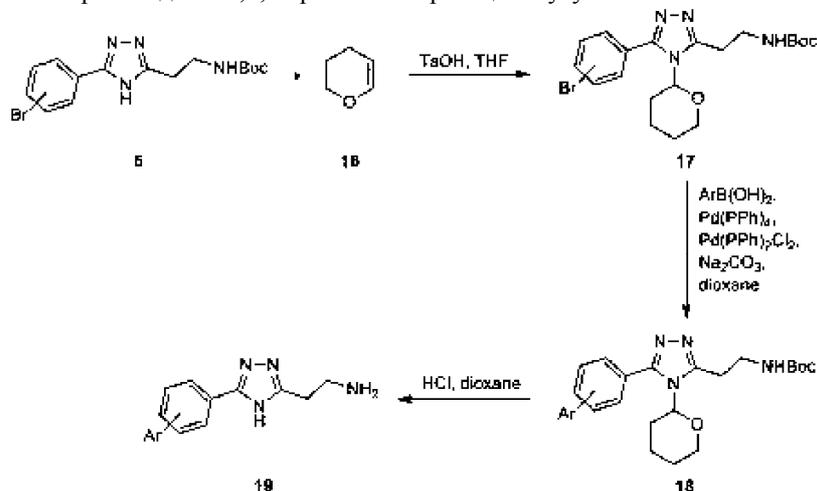
Соединения 11 получали в одну стадию взаимодействием иминоэфира 3 с защищенным гидразидом 3-аминопропановой кислоты 12. Далее синтез проводился аналогично методу Б.

Метод Г. Синтез 1,2,4-триазолов из амидина и гидразидов.



Взаимодействием гидразидов 14 с трифторацетатом амидина 13 в присутствии метилата натрия получали соединение 15. Последующие стадии проводили аналогично методу Б.

Метод Д. Синтез производных 1,2,4-триазола по реакции Сузуки.



Первой стадией является постановка тетрагидропиранильной защиты на циклический вторичный атом азота. Далее защищенные соединения 17 вводились в реакцию Сузу-

ки, а обработка биарил-замещённых триазолов 18 соляной кислотой в диоксане приводила к одновременному снятию обеих защитных групп.

Настоящее изобретение далее будет описано разными вариантами реализации изобретения, которые не предназначены для ограничения его объема. Напротив, настоящее изобретение охватывает все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в объем формулы изобретения. Таким образом, следующие примеры, которые включают в себя конкретные варианты реализации изобретения, иллюстрируют, но не ограничивают настоящее изобретение.

Пример 1. Общая методика получения соединений общей формулы 1.

Методика получения соединений общей формулы 1 представлена на схемах выше.

Соединение 2. К 30 г 3-аминопропионовой кислоты (336,7 ммоль) добавляли 14,83 г гидроксида натрия (370,4 ммоль), растворенного в смеси вода:изопропанол 1:1 (150:150 мл) и добавляли 66,13 г дитрет-бутилдикарбоната (303 ммоль) и оставляли при перемешивании на 12 ч. Прохождение реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции - упаривали изопропанол. Водный слой экстрагировали 2 раза этилацетатом, водную фазу подкисляли 3% HCl до pH=2, полученный осадок фильтровали, а оставшуюся воду экстрагировали этилацетатом. Органический слой пропускали через сульфат натрия и упаривали на роторном испарителе. Вещество с фильтра сушили в эксикаторе над щелочью. Выход 44,5 г (78%).

30 ммоль 3-(трет-бутоксикарбонил)аминопропионовой кислоты (5,601 г) растворяли в безводном хлористом метиле и добавляли 17,5 ммоль дициклогексилкарбодиимида (DCC) (1,562 г), оставляли на ночь при перемешивании. Полученный осадок фильтровали, маточник использовали сразу на следующей стадии.

Синтез 1,2,4-триазолов по методу А. 1 экв. иминоэфира суспензировали в сухом хлористом метиле, добавляли 3 экв. триэтиламина и давали хорошо перемешаться. Через 10 минут прикапывали 1 экв. ангидрида N,N-дитрет-бутоксикарбонил-3-аминопропионовой кислоты (2). Прохождение реакции контролировали по ТСХ (2% метанола в хлороформе), далее реакционную смесь экстрагировали водой, органический слой пропускали через сульфат натрия и упаривали на роторном испарителе. Добавляли хлористый метилен и аккуратно прикапывали 3 экв. гидразин гидрата. После прохождения реакции, реакционную смесь экстрагировали последовательно водой, 5% раствором карбоната калия, 3% раствором лимонной кислоты. Органический слой пропускали через сульфат натрия и упаривали на роторном испарителе. Очистку проводили с помощью прямофазной колоночной хроматографии на силикагеле в системе хлороформ:метанол (3:1). Удаление

Вос защитной группы осуществляли с помощью соляной кислоты в диоксане.

Синтез 1,2,4-триазолов по методу Б. (Шаг 1 - синтез амидразонов) 1 экв. иминоэфира (в виде свободного основания) растворяли в тетрагидрофуране и добавляли 1,5 экв. гидразин гидрата, оставляли при перемешивании на 48 ч. Реакционную смесь упаривали на роторном испарителе и переупаривали с толуолом. (Шаг 2) Колбу продували аргоном, добавляли соединение (6), тетрагидрофуран и 1,1 экв. N-метилморфолина. Охлаждали реакционную смесь до -30°C и медленно прикапывали 1 экв. изобутилхлорформиата. Через 10 минут после прикапывания убирали охлаждение. Когда температура достигла 0°C быстро отфильтровывали осадок. К маточнику сразу добавляли 1 экв. амидразона и оставляли при перемешивании на 16 ч. За ходом реакции следили по ТСХ (1% MeOH/CHCl₃). Далее отфильтровывали осадок. Для циклизации триазольного кольца вещество плавил на масляной бане при температуре 110-180°C. Очистку проводили с помощью прямофазной колоночной хроматографии на силикагеле в системе хлороформ:метанол 5%. Для удаления Вос защитной группы использовали соляную кислоту в диоксане.

Синтез 1,2,4-триазолов по методу В. 1 экв. иминоэфира растворяли в 2 экв. триэтиламина и добавляли 1 экв. 3-трет-бутил-(3-аминопропангидразид) карбамата. Реакцию оставляли при перемешивании на 48 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой пропускали через сульфат натрия и упаривали на роторном испарителе. Для циклизации триазольного кольца вещество плавил на масляной бане при температуре 180-200°C. Очистку проводили с помощью прямофазной колоночной хроматографии в системе хлороформ:метанол 2%. Вос защитную группу удаляли добавлением соляной кислоты в диоксане.

Синтез 1,2,4-триазолов по методу Г. 1,2 экв. соединения (13) растворяли в небольшом количестве сухого метанола, добавляли 1,2 экв. свежеприготовленного метилата натрия, а через 15 минут - 1 экв. гидразида. Реакционную массу оставляли при перемешивании на 24-48 ч. За ходом реакции следили по ТСХ (2% MeOH/CHCl₃). После прохождения, реакционную смесь упаривали на роторном испарителе и плавил при температуре 180-200°C на масляной бане с дефлегматором. Очистку проводили с помощью прямофазной колоночной хроматографии на силикагеле в системе этилацетат:ПЭЛ 1:1. Вос защитную группу удаляли при помощи соляной кислоты в диоксане.

Синтез 1,2,4-триазолов по методу Д (Шаг 1 - постановка тетрагидропиранильной защиты) соединение (5) (2,06 ммоль, 1 экв.) растворяли в сухом тетрагидрофуране, добавляли 3,4-дигидро-2Н-пирин (0,93 мл, 10,3 ммоль, 5 экв.) и пара-толуолсульфокислоту (0,035 г, 0,21 ммоль, 0,1 экв.) и кипятили с обратным холодильником 5 ч. Прохождение реакции контролировали по ТСХ (хлороформ). Далее проводили последовательную экстракцию этилацетатом с водой, 5% раствором карбоната калия, 3% раствором ли-

монной кислоты. Органический слой пропускали через сульфат натрия и упаривали на роторном испарителе. Выход количественный. (Шаг 2) Колбу продували аргоном и в токе аргона 1 экв. соединения (17) растворяли в 30 мл диоксана, добавляли 3,5 мл 20% раствора карбоната натрия в дистиллированной воде и 2 экв. бороновой кислоты. Через 15 минут добавляли 0,03 экв. Pd(PPh₃)₄ и 0,03 экв. PdCl₂(PPh₃)₂. Кипятили с обратным холодильником в токе аргона 3-4 ч. Прохождение реакции контролировали по ТСХ (2% MeOH/CHCl₃). После прохождения реакцию смесь экстрагировали этилацетатом и последовательно водой и 5% раствором карбоната калия. Органический слой пропускали через сульфат натрия и упаривали на роторном испарителе. Очистку проводили с помощью прямофазной колоночной хроматографии на силикагеле в системе этилацетат:ПЭЛ 1:1. С очищенного продукта снимали ТНР и Вос защиты с помощью соляной кислоты в диоксане.

Пример 2. Синтез гидрохлорида 5-(3-метоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин (1.1, TRX-0037). Выход 0,924 г (48%). Тпл. = 235-236°C.

HRMS (ESI) найденный для C₁₁H₁₄N₄O [M+H⁺] 219.1240 Da, рассчитанный 219.1240 Da. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.27 (br.s, 3H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.44 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.33-3.24 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 159.6, 156.1, 155.6, 130.2, 128.7, 118.6, 116.3, 111.4, 55.4, 36.8, 24.3.

Пример 3. Синтез гидрохлорида 5-(3-трифторметилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин (1.2, TRX-0038). Выход 0,110 г (22%). Тпл. = 242-244°C.

HRMS (ESI) найденный для C₁₁H₁₁F₃N₄O [M+H⁺] 257.1009 Da, рассчитанный 257.1009 Da. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.35 (br.s, 5H), 7.89-7.67 (m, 2H), 3.35-3.14 (m, 4H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 156.9, 155.6, 130.4, 130.3, 130.0 (q, J=31.8 Hz), 129.9, 126.2 (q, J=3.5 Hz), 124.1 (q, J=272.4 Hz), 122.4 (q, J=3.8 Hz), 36.8, 24.2.

Пример 4. Синтез гидрохлорида 5-(4-трифторметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин (1.3, TRX-0039). Выход 0,054 г (12%). Тпл.=253-254°C.

HRMS (ESI) найденный для C₁₁H₁₁F₃N₄O [M+H⁺] 273.0958 Da, рассчитанный 273.0958 Da. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.28 (br.s, 3H), 8.20-8.14 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 157.1, 155.9, 149.1 (q, J=1.6 Hz), 128.6, 128.1, 121.5, 118.4 (q, J=256.7 Hz), 36.9, 24.4.

Пример 5. Синтез гидрохлорида 5-(2-тиофен)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин (1.4, TRX-0040). Выход 0,164 г (24%). Тпл. = 248-250°C.

HRMS (ESI) найденный для C₈H₁₀N₄S [M+H⁺] 195.0699 Da, рассчитанный 195.0699 Da. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.17 (br.s, 3H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 2H), 3.13-3.04 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 155.1, 153.3, 130.8, 127.6, 127.3, 126.1, 36.3, 23.7.

Пример 6. Синтез гидрохлорида 5-(4-(бензилокси)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин (1.5, TRX-0041). Выход 4,568 г (54%). Тпл. = 238-240°C.

HRMS (ESI) найденный для C₁₇H₁₈N₄O [M+H⁺] 295.1553 Da, рассчитанный 295.1553 Da. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.24 (br.s, 3H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.50-7.31 (m, 5H), 7.22-7.17 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.33-3.22 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 160.0, 155.3, 155.0, 136.4, 128.2, 128.0, 127.8, 127.7, 118.9, 115.2, 69.3, 36.6, 24.1.

Пример 7. Синтез гидрохлорида 5-(3-бромфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин (1.6, TRX-0042). Выход 4,060 г (45%). Тпл. = 239-241°C.

HRMS (ESI) найденный для C₁₀H₁₁BrN₄ [M+H⁺] 269.0240 Da, рассчитанный 269.0240 Da. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.33 (br.s, 3H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 156.4, 155.6, 132.5, 131.2, 131.1, 128.6, 125.1, 122.2, 36.8, 24.2.

Пример 8. Синтез гидрохлорида 5-(3,5-дихлорфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин (1.7, TRX-0043). Выход 0,102 г (36%). Тпл.=222-224°C.

HRMS (ESI) найденный для C₁₀H₁₀Cl₂N₄ [M+H⁺] 257.0355 Da, рассчитанный 257.0355 Da. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.31 (br.s, 3H), 8.02 (d, J=1.8 Hz, 2H), 7.70-7.68 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.19-3.11 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 156.6, 155.8, 134.7, 133.3, 128.7, 124.3, 36.8, 24.1.

Пример 9. Синтез гидрохлорида 5-(фенил-4H-1,2,4-триазол)-3-этанамин (1.8, TRX-0044). Выход 0,04 г (8%). Тпл. = 250-252°C.

HRMS (ESI) найденный для C₁₀H₁₂N₄ [M+H⁺] 189.1135 Da, рассчитанный 189.1135 Da. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.17 (br.s, 3H), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.55-7.44 (m, 3H), 3.32 -3.20 (m, 2H), 3.17-3.09 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 156.6, 154.1, 129.9, 129.0, 128.5, 126.1, 37.2, 24.6.

Пример 10. Синтез гидрохлорида 5-(2-метилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин (1.9, TRX-0045). Выход 0,110 г (22%). Тпл. = 244-245°C.

HRMS (ESI) найденный для C₁₁H₁₄N₄ [M+H⁺] 203.1291 Da, рассчитанный 203.1291 Da. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.25 (br.s, 3H), 7.78 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 3.33-3.22 (m, 2H), 3.21-3.14 (m,

2H), 2.53 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 157.1, 155.1, 136.6, 131.1, 129.0, 129.2, 127.5, 125.9, 36.8, 30.6, 24.3.

Пример 11. Синтез гидрохлорида 5-(4-этоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин (1.10, TRX-0046). Выход 0,051 г (44%). Тпл. = 226-228°C.

HRMS (ESI) найденный для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 233.1397 Da, рассчитанный 233.1397

Da. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.16 (br.s, 3H), 8.01 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.10 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.31-3.19 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 2H), 1.34 (t, $J=6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 160.3, 156.8, 156.4, 128.1, 120.1, 115.1, 63.6, 37.3, 24.9, 14.8.

Пример 12. Синтез гидрохлорида 5-(4-хлорфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин (1.11, TRX-0047). Выход 0,025 г (13%). Тпл. = 239-241°C.

HRMS (ESI) найденный для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 223.0745 Da, рассчитанный 223.0745 Da. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.12 (s, 2H), 8.05-8.00 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 2H), 3.29-3.17 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 157.7, 156.4, 134.3, 129.2, 128.3, 127.9, 37.2, 24.6.

Пример 13. Синтез гидрохлорида 5-(2-бромфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин (1.12, TRX-0048). Выход 0,044 г (33%). Тпл. = 194-196°C.

HRMS (ESI) найденный для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 267.0240 Da, рассчитанный 267.0240 Da. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 3H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 3.29-3.11 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 157.4, 155.8, 133.8, 131.9, 131.4, 131.0, 128.0, 121.3, 37.2, 24.6.

Пример 14. Синтез гидрохлорида 5-(4-(диметиламино)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин (1.13, TRX-0049). Выход 0,017 г (9%). Тпл. = 244,5-246°C.

HRMS (ESI) найденный для $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 232.1557 Da, рассчитанный 232.1557 Da. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.20 (s, 3H), 8.02 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.35-3.24 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 2H), 3.03 (s, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 154.2, 154.1, 151.8, 128.2, 112.3, 36.6, 25.5, 24.1.

Пример 15. Синтез гидрохлорида 5-(3,5-диметилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин (1.14, TRX-0050). Выход 0,138 г (41%). Тпл. = 232-234°C.

HRMS (ESI) найденный для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 217.1448 Da, рассчитанный 217.1448 Da. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.34 (br.s, 3H), 7.76 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 3.37-3.16 (m, 4H), 2.33 (s, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 155.7, 155.2, 138.4, 132.2, 126.5, 124.3, 36.7, 24.2, 21.0.

Пример 16. Синтез гидрохлорида 5-(4-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин (1.15, TRX-0051). Выход 0,028 г (16%). Тпл. = 253-256°C.

HRMS (ESI) найденный для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{FN}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 207.1041 Da, рассчитанный 207.1041 Da. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.25-8.04 (m, 5H), 7.46-7.27 (m, 2H), 3.30-3.19 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 162.93 (d, $J=246.5$ Hz), 156.89, 155.93, 128.38 (d, $J=8.7$ Hz), 125.56, 115.97 (d, $J=22.0$ Hz), 36.94, 24.45.

Пример 17. Синтез гидрохлорида 5-(3-нитрофенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин (1.16, TRX-0052). Выход 0,057 г (48%). Тпл. = 214-216°C.

HRMS (ESI) найденный для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 234.0986 Da, рассчитанный 234.0986 Da. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.78-8.76 (m, 1H), 8.44 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.18 (br.s, 3H), 7.79 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.32-3.20 (m, 2H), 3.19-3.11 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 157.9, 156.1, 148.5, 132.2, 132.0, 131.0, 124.2, 120.5, 37.2, 24.5.

Пример 18. Синтез гидрохлорида 5-(4-бутоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин (1.17, TRX-0053). Выход 0,019 г (15%). Тпл. = 205-207°C.

HRMS (ESI) найденный для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 261.1710 Da, рассчитанный 261.1710 Da. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.32 (br.s, 3H), 8.06 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.04 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.33-3.12 (m, 4H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 160.4, 155.7, 155.6, 128.1, 119.2, 114.9, 67.4, 36.8, 30.6, 24.4, 18.7, 13.7.

Пример 19. Синтез гидрохлорида 5-(4-((2-фторбензил)окси)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин (1.18, TRX-0054). Выход 0,023 г (15%). Тпл. = 232-235°C.

HRMS (ESI) найденный для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 313.1459 Da, рассчитанный 313.1459 Da. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.16 (br.s, 3H), 8.06-8.00 (m, 2H), 7.59 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.32-7.17 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 3.31-3.19 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 160.5 (d, $J=246.2$ Hz), 159.5, 156.6, 156.4, 130.9 (d, $J=4.0$ Hz), 130.6 (d, $J=8.2$ Hz), 127.8, 124.6 (d, $J=3.4$ Hz), 123.4 (d, $J=14.5$ Hz), 120.8, 115.5 (d, $J=21.0$ Hz), 115.1, 63.8, 37.1, 24.7.

Пример 20. Синтез гидрохлорида 5-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-этанамин (1.19, TRX-0055). Выход 0,051 г (31%). Тпл. = 214-216°C.

HRMS (ESI) найденный для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 313.1459 Da, рассчитанный 313.1459 Da. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.20 (br.s, 3H), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.51-7.40 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 3.32-3.20 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 162.7 (d, $J=243.6$ Hz),

160.1, 156.8, 156.6, 140.1 (d, J=7.5 Hz), 131.0 (d, J=8.3 Hz), 128.3, 124.1 (d, J=1.6 Hz), 120.9, 115.8, 115.2 (d, J=21.0 Hz), 114.8 (d, J=21.7 Hz), 69.0, 37.5, 25.0.

Пример 21. Синтез гидрохлорида 5-(4-((4-фторбензил)окси)фенил)-4Н-1,2,4-триазол)-3-этанамин (1.20, TRX-0056). Выход 0,070 г (46%). Тпл. = 220,5-222°C.

HRMS (ESI) найденный для $C_{17}H_{17}FN_4O$ $[M+H^+]$ 313.1459 Da, рассчитанный 313.1459 Da. 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.20 (s, 3H), 8.08-8.01 (m, 2H), 7.53 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.28-7.15 (m, 4H), 5.17 (s, 2H), 3.32-3.20 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 162.3 (d, J=243.8 Hz), 160.4, 156.3, 156.2, 133.4 (d, J=3.0 Hz), 130.6 (d, J=8.3 Hz), 128.5, 120.3, 115.8 (d, J=21.4 Hz), 115.8, 69.2, 37.3, 24.9.

Пример 22. Синтез гидрохлорида 5-(3-метил-4-((3-фторбензил)окси) фенил)-4Н-1,2,4-триазол)-3-этанамин (1.21, TRX-0057). Выход 0,053 г (32%). Тпл. = 215-216°C.

HRMS (ESI) найденный для $C_{18}H_{19}FN_4O$ $[M+H^+]$ 327.1616 Da, рассчитанный 327.1616 Da. 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.19 (br.s, 3H), 7.97-7.89 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.33-3.19 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.28 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 163.2 (d, J=243.6 Hz), 159.2, 156.1, 155.8, 140.8 (d, J=7.4 Hz), 131.5 (d, J=8.3 Hz), 129.8, 127.9, 126.9, 124.2 (d, J=2.7 Hz), 119.1, 115.6 (d, J=20.9 Hz), 114.9 (d, J=21.9 Hz), 113.1, 69.5, 37.6, 25.1, 17.1.

Пример 23. Синтез гидрохлорида 5-(3-метил-4-((4-фторбензил)окси)фенил)-4Н-1,2,4-триазол)-3-этанамин (1.22, TRX-0058). Выход 0,020 г (12%). Тпл. = 182-183°C.

HRMS (ESI) найденный для $C_{18}H_{19}FN_4O$ $[M+H^+]$ 327.1616 Da, рассчитанный 327.1616 Da. 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.12 (br.s, 3H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.28-7.14 (m, 3H), 5.18 (s, 2H), 3.30-3.15 (m, 2H), 3.12-3.04 (m, 2H), 2.24 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 161.6 (d, J=243.6 Hz), 157.5, 156.7, 156.4, 133.1 (d, J=3.0 Hz), 129.5 (d, J=8.3 Hz), 128.2, 126.5, 125.1, 120.2, 115.1 (d, J=21.4 Hz), 111.9, 68.5, 37.0, 24.6, 16.0.

Пример 24. Синтез гидрохлорида 5-(4-(4-метоксифенил)фенил)-4Н-1,2,4-триазол)-3-этанамин (1.23, TRX-0059). Выход 0,065 г (50%). Тпл. = 300-301°C.

HRMS (ESI) найденный для $C_{17}H_{18}N_4O$ $[M+H^+]$ 295.1553 Da, рассчитанный 295.1553 Da. 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.23 (br.s, 3H), 8.13 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.05 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.33-3.22 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 159.5, 157.0, 156.6, 141.3, 131.6, 128.0, 126.9, 126.7, 126.6, 114.7, 55.4, 37.2, 24.7.

Пример 25. Синтез гидрохлорида 5-(4-(4-трифторметоксифенил) фенил)-4Н-1,2,4-триазол)-3-этанамин (1.24, TRX-0060). Выход 0,060 г (35%). Тпл. = 299-300°C.

HRMS (ESI) найденный для $C_{17}H_{15}F_3N_4O$ $[M+H^+]$ 349.1271 Da, рассчитанный 349.1271 Da. 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.25 (br.s, 3H), 8.17 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.87 (t, J=8.1 Hz, 4H), 7.48 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.34-3.22 (m, 2H), 3.21-3.13 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 157.3, 156.6, 148.1, 140.0, 138.7, 128.8, 128.3, 127.5, 126.9, 121.7, 120.3 (d, J=256.3 Hz), 37.2, 24.6.

Пример 26. Синтез гидрохлорида 5-(4-(3-фторфенил)фенил)-4Н-1,2,4-триазол)-3-этанамин (1.25, TRX-0061). Выход 0,040 г (26%). Тпл. = 260-262°C.

HRMS (ESI) найденный для $C_{16}H_{15}FN_4$ $[M+H^+]$ 283.1354 Da, рассчитанный 283.1354 Da. 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.20 (br.s, 3H), 8.15 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.87 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.67-7.47 (m, 3H), 7.29-7.18 (m, 1H), 3.33-3.21 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 163.1 (d, J=243.4 Hz), 157.4, 156.7, 142.1 (d, J=8.0 Hz), 140.3,

131.4 (d, J=8.4 Hz), 128.7, 127.8, 127.1, 123.2 (d, J=2.4 Hz), 115.1 (d, J=21.4 Hz), 113.9 (d, J=22.2 Hz), 37.4, 25.0.

Пример 27. Синтез гидрохлорида 5-(4-(2,4-дифторфенил)фенил)-4Н-1,2,4-триазол)-3-этанамин (1.26, TRX-0062). Выход 0,059 г (44%). Тпл. = 251-253°C.

HRMS (ESI) найденный для $C_{16}H_{14}F_2N_4$ $[M+H^+]$ 301.1259 Da, рассчитанный 301.1259 Da. 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.12 (m, 5H), 7.73-7.60 (m, 3H), 7.45-7.34 (m, 1H), 7.29 -7.18 (m, 1H), 3.32-3.20 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 162.0 (dd, J=208.5, 12.3 Hz), 158.7 (dd, J=210.1, 12.4 Hz), 156.4, 155.7, 135.5, 131.8 (dd, J=9.7, 4.6 Hz), 129.1 (d, J=2.7 Hz), 127.6, 126.2, 123.9 (dd, J=13.1, 3.8 Hz), 112.1 (dd, J=21.1, 3.6 Hz), 104.7 (t, J=26.6 Hz), 36.7, 24.2.

Пример 28. Синтез гидрохлорида 5-(4-(4-хлорфенил)фенил)-4Н-1,2,4-триазол)-3-этанамин (1.27, TRX-0063). Выход 0,047 г (36%). Тпл. = 247-249°C.

HRMS (ESI) найденный для $C_{16}H_{15}ClN_4$ $[M+H^+]$ 299.1058 Da, рассчитанный 299.1058 Da. 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.23-8.09 (m, 5H), 7.87-7.74 (m, 4H), 7.58-7.51 (m, 2H), 3.32-3.20 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 157.1, 156.4, 139.1, 138.0, 132.7, 129.0, 128.4, 128.1, 127.0, 126.7, 37.0, 24.6.

Пример 29. Синтез гидрохлорида 5-(4-(3,4-диметоксифенил)фенил)-4Н-1,2,4-триазол)-3-этанамин (1.28, TRX-0064). Выход 0,046 г (32%). Тпл. = 199-201°C.

HRMS (ESI) найденный для $C_{18}H_{20}N_4O_2$ $[M+H^+]$ 325.1659 Da, рассчитанный 325.1659 Da. 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.28 (br.s, 3H), 8.16 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.23-3.16 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ

156.2, 155.9, 149.2, 149.1, 141.8, 131.8, 126.8, 126.7, 125.8, 119.1, 112.3, 110.4, 55.8, 55.7, 36.9, 24.5.

Пример 30. Синтез гидрохлорида 5-(4-(3,5-дифторфенил)фенил)-4Н-1,2,4-триазол)-3-этанамин (1.29, TRX-0065). Выход 0,050 г (38%). Тпл. = 260-262°C.

HRMS (ESI) найденный для $C_{16}H_{14}F_2N_4$ $[M+H]^+$ 301.1259 Da, рассчитанный 301.1259 Da. 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.32 (br.s, 3H), 8.22-8.17 (m, 2H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 1H), 3.35-3.16 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 162.2 (dd, $J=205.6, 12.3$ Hz), 158.9 (dd, $J=207.4, 12.3$ Hz), 157.5, 156.3, 135.3, 131.9 (dd, $J=9.7, 4.7$ Hz), 129.2 (d, $J=2.9$ Hz), 128.5, 126.2, 124.2 (dd, $J=13.3, 3.8$ Hz), 112.2 (dd, $J=21.2, 3.6$ Hz), 104.6 (dd, $J=26.9, 25.9$ Hz), 37.0, 24.6.

Пример 31. Синтез гидрохлорида 5-(3-(4-трифторметоксифенил) фенил)-4Н-1,2,4-триазол)-3-этанамин (1.30, TRX-0066). Выход 0,045 г (28%). Тпл. = 253-257°C.

HRMS (ESI) найденный для $C_{17}H_{15}F_3N_4O$ $[M+H]^+$ 349.1271 Da, рассчитанный 349.1271 Da. 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.38-8.35 (m, 1H), 8.18 (br.s, 3H), 8.09-8.04

(m, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 3.31-3.21 (m, 2H), 3.18-3.11 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 157.1, 156.5, 148.1 (q, $J=1.7$ Hz), 139.4, 138.8, 129.8, 129.4, 128.8, 128.2, 125.5, 124.4, 121.6, 120.2 (q, $J=256.4$ Hz), 37.0, 24.6.

Пример 32. Синтез гидрохлорида 5-(4-(4-метилфеноксифенил)-4Н-1,2,4-триазол)-3-этанамин (1.31, TRX-0067). Выход 0,030 г (13%). Тпл. = 234,5-236°C.

HRMS (ESI) найденный для $C_{17}H_{18}N_4O$ $[M+H]^+$ 295.1553 Da, рассчитанный 295.1553 Da. 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.16 (br.s, 3H), 8.06-8.00 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.09-6.96 (m, 4H), 3.30-3.19 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.31 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 158.9, 156.7, 156.3, 153.3, 133.5, 130.7, 128.1, 122.9, 119.6, 117.9, 37.0, 24.6, 20.4.

Пример 33. Конструирование экспрессирующих плазмид, TAAR и стабильно трансфицированных клеточных линий.

Материалы и методы.

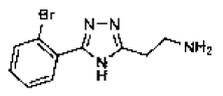
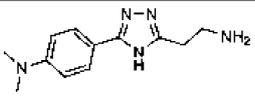
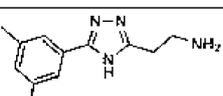
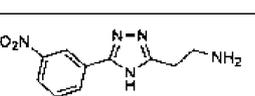
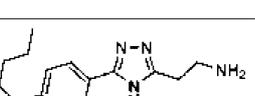
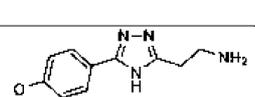
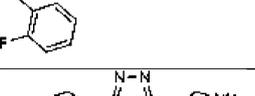
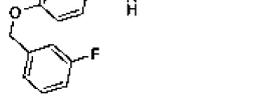
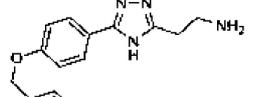
Для проведения экспериментов был получен экспрессионный вектор pchTAAR1, содержащий в своем составе ген рецептора TAAR1 человека. Для изучения изменения концентрации цАМФ в клетках, в ответ на действие различных химических соединений, был использован экспрессионный вектор pE-PAC. Он обеспечивает конститутивную экспрессию гибридного гена Rluc-EPAC-YFP, продукт которого является биосенсором мониторинга активации Gas-сигнального пути. В его основе лежит цАМФ-зависимый фактор EPAC1 (Exchange protein activated by cAMP 1), который изменяет свою конформацию в ответ на связывание молекулы цАМФ. Молекулы донора (Rluc) и акцептора (YFP) расположены близко друг к другу в неактивной форме, однако, присвязывании биосенсора с цАМФ, они значительно отдаляются друг от друга (Barak с соавт., 2008) В результате наблюдается снижение резонансного переноса энергии от донора к акцептору. Математически, это выражается в отношении интенсивности люминесценции акцептора (535 нм) к интенсивности люминесценции донора (480 нм), в так называемом соотношении BRET (BRET ratio). Таким образом, при активации Gas-сигнального пути, возникающего при активации изучаемого рецептора каким-либо лигандом, будет наблюдаться снижение соотношения BRET.

Для проведения BRET культуру клеток НЕК293Т (ATCC#CRL-3216) выращивали на среде DMEM (Gibco), содержащей 4,5 г/л глюкозы, до достижения конfluence порядка 70-90%. Затем клетки, выросшие на 10 см чашке Петри, котрансфицировали двумя экспрессионными векторами: pchTAAR1 (3-5 мкг) и pE-PAC (3-5 мкг) при помощи "липофектамина 2000" (Invitrogen) по стандартному протоколу. В качестве отрицательного контроля, для оценки неспецифического взаимодействия, вместо вектора pchTAAR1 использовали "пустой" вектор pcDNA3.1(+) в таком же количестве. После проведения липофекции (время проведения - 4 ч) клетки снимали с чашки, суспендировали в среде MEM без фенолового красного (Gibco), содержащей 2% фетальной бычьей сыворотки, и переносили в 96-ти луночный планшет, предварительно обработанный 0,0001%-ным раствором поли-D-лизина, из расчета 100000-150000 клеток на лунку. Клетки выращивали на планшетах в течение 24-48 ч. Затем культуральную жидкость осторожно удаляли при помощи аспиратора, и в каждую лунку последовательно добавляли 70 мкл PBS буфера, содержащего ионы Ca^{2+} и Mg^{2+} , 10 мкл 2 мМ раствора IBMX (Sigma) и 10 мкл 50 мкМ раствора козлентеразина h (Promega). Планшет инкубировали 10 мин при комнатной температуре. Затем для определения эффективной концентрации (EC_{50}) добавляли растворы лигандов в разведениях от 0,1 нМ до 10 мкМ и инкубировали еще 5 минут при комнатной температуре. В качестве положительного контроля использовали неселективный агонист β 2-адренергического рецептора - изопроterenол (оценка работы биосенсора), в концентрации 100 нМ, а также бета-фенилэтиламин (натуральный агонист TAAR1 рецептора) в концентрациях от 0,1 нМ до 10 мкМ. Все соединения тестировали в 3 повторах. Далее планшет помещали в ридер, и в течение 20 минут считывали значения интенсивности люминесценции с максимумами при длинах волн 535 и 480 нм. Затем математически вычисляли отношение BRET, строили кривые зависимости "доза-эффект" и определяли эффективную концентрацию лиганда.

Данные по эффективной концентрации лиганда представлены в таблице ниже.

Активация рецептора TAAR1 соединениями 1.1-1.31

Номер соединения	Метод синтеза	Структура	% относит. бРЕА	TAAR1 EC50, нМ
1.1, TRX-0037	В		132	910
1.2, TRX-0038	В		108	210
1.3, TRX-0039	А		116	310
1.5, TRX-0041	Б		113	26
1.6, TRX-0042	Б		124	218
1.7, TRX-0043	А		112	23
1.8, TRX-0044	В		118	283
1.9, TRX-0045	В		116	468
1.10, TRX-0046	Г		139	550
1.11, TRX-0047	Г		107	522

1.12, TRX-0048	Γ		111	696
1.13, TRX-0049	Γ		122	730
1.14, TRX-0050	Γ		117	813
1.16, TRX-0052	Γ		110	440
1.17, TRX-0053	Γ		107	34
1.18, TRX-0054	Γ		114	45
1.19, TRX-0055	Γ		112	30
1.20, TRX-0056	Γ		114	22
1.21, TRX-0057	Γ		106	142

1.22, TRX-0058	Г		98	163
1.23, TRX-0059	Д		97	6
1.24, TRX-0060	Д		95	13
1.25, TRX-0061	Д		95	26
1.26, TRX-0062	Д		93	18
1.27, TRX-0063	Д		101	4
1.28, TRX-0064	Д		104	185
1.29, TRX-0065	Д		105	13
1.30, TRX-0066	Д		94	96
1.31, TRX-0067	Г		94	150

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что соединения формулы 1 по настоящему изобретению обладают превосходной агонистической активностью в отношении рецептора TAAR1 и могут быть использованы для лечения заболеваний, опосредованных рецепторами следовых аминов TAAR1, таких как психические расстройства, когнитивные расстройства, неврологические и нейродегенеративные заболевания, шизофрения, депрессия, биполярное расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), обсессивно-компульсивное расстройство, болезнь Паркинсона, деменция (в т.ч. болезнь Альцгеймера), эпилепсия, мигрень, повышенное артериальное дав-

ление (гипертензия), злоупотребление алкоголем или наркотиками, никотиновая зависимость, ожирение, диабет, метаболическое расстройство, расстройство, связанное с потреблением и усвоением энергии, расстройство, связанное с нарушением гомеостаза температуры тела, расстройство сна и циркадных ритмов, а также сердечно-сосудистое расстройство.

Список использованной литературы

1. Borowsky, B., Adham, N., Jones, K. A., Raddatz, R., Artymyshyn, R., Ogozalek, K. L., Gerald, C. (2001). Trace amines: Identification of a family of mammalian G protein-coupled receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 8966–8971.
2. Bunzow, J. R., Sonders, M. S., Arttamangkul, S., Harrison, L. M., Zhang, G., Quigley, D. I., Grandy, D. K. (2001). Amphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, lysergic acid diethylamide, and metabolites of the catecholamine neurotransmitters are agonists of a rat trace amine receptor. *Mol Pharmacol* 60, 1181–1188.
3. Sotnikova, T. D., Zorina, O. I., Ghisi, V., Caron, M. G., & Gainetdinov, R. R. (2008). Trace amine associated receptor 1 and movement control. *Parkinsonism Relat Disord* 14(Suppl. 2), S99–102.
4. Lindemann, L., & Hoener, M. C. (2005). A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family. *Trends Pharmacol Sci* 26, 274–281.
5. Revel, F. G., Moreau, J. L., Gainetdinov, R. R., Bradaia, A., Sotnikova, T. D., Mory, R., Hoener, M. C. (2011). TAAR1 activation modulates monoaminergic neurotransmission, preventing hyperdopaminergic and hypoglutamatergic activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 8485–8490.
6. Revel, F. G., Moreau, J. L., Gainetdinov, R. R., Ferragud, A., Velazquez-Sanchez, C., Sotnikova, T. D., Hoener, M. C. (2012). Trace amine-associated receptor 1 partial agonism reveals novel paradigm for neuropsychiatric therapeutics. *Biol Psychiatry* 72, 934–942.
7. Lam V. M., Espinoza S., Gerasimov A. S., Gainetdinov R. R., Salahpour A. (2015). In-vivo pharmacology of trace-amine associated receptor 1. *Eur. J. Pharmacol.* 763 (Pt B), 136–142.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из группы, включающей:

- 5-(3-метоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид;
- 5-(3-трифторметилфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид;
- 5-(4-трифторметоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид;
- 5-(2-тиофен)-4Н-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид;
- 5-(4-(бензилокси)фенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид;
- 5-(3-бромфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид;
- 5-(3,5-дихлорфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид;
- 5-(2-метилфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид;
- 5-(4-этоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид;
- 5-(2-бромфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид;
- 5-(4-(диметиламино)фенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид;
- 5-(3,5-диметилфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид;
- 5-(3-нитрофенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид;
- 5-(4-бутоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид;
- 5-(4-((2-фторбензил)окси)фенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид;
- 5-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид;
- 5-(4-((4-фторбензил)окси)фенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид;
- 5-(3-метил-4-((3-фторбензил)окси)фенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид;
- 5-(3-метил-4-((4-фторбензил)окси)фенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид;
- 5-(4-(4-метоксифенил)фенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид;
- 5-(4-(4-трифторметоксифенил)фенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид;
- 5-(4-(3-фторфенил)фенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-этанамин гидрохлорид;

- 5-(4-(2,4-дифторфенил)фенил)-4Н-1,2,4-триазол)-3-этанамина гидрохлорид;
- 5-(4-(4-хлорфенил)фенил)-4Н-1,2,4-триазол)-3-этанамина гидрохлорид;
- 5-(4-(3,4-диметоксифенил)фенил)-4Н-1,2,4-триазол)-3-этанамина гидрохлорид;
- 5-(4-(3,5-дифторфенил)фенил)-4Н-1,2,4-триазол)-3-этанамина гидрохлорид;
- 5-(3-(4-трифторметоксифенил) фенил)-4Н-1,2,4-триазол)-3-этанамина гидрохлорид;
- 5-(4-(4-метилфеноксифенил)-4Н-1,2,4-триазол)-3-этанамина гидрохлорид.

2. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п.1 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, отличающаяся тем, что указанное вспомогательное вещество выбрано из группы, включающей фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, наполнитель и растворитель.

4. Фармацевтическая композиция по п.2 или 3, отличающаяся тем, что указанное заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, включающей психическое расстройство, когнитивное расстройство, метаболическое расстройство, неврологическое заболевание и нейродегенеративное заболевание.

5. Фармацевтическая композиция по п.2 или 3, отличающаяся тем, что указанное заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, включающей депрессию, тревожное состояние, биполярное расстройство, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), расстройство, вызванное стрессом, психоз, шизофрению, обсессивно-компульсивное расстройство, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, эпилепсию, мигрень, повышенное артериальное давление, злоупотребление алкоголем или наркотиками, никотиновую зависимость, расстройство пищевого поведения, диабет, осложнения вследствие диабета, ожирение, дислипидемию, расстройства, связанные с потреблением и усвоением энергии, расстройства, связанные с нарушением гомеостаза температуры тела, расстройство сна и циркадных ритмов, и сердечно-сосудистое расстройство.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп.2-5, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция выполнена в виде лекарственной формы, выбранной из группы, включающей таблетку, порошок, гранулу, драже, суспензию, пеллету, капсулу, саше и инъекционный раствор.

7. Применение соединения по п.1 или фармацевтической композиции по любому из пп.2-6 для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1.

8. Применение по п.7, отличающееся тем, что указанное заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, включающей психическое расстройство, когнитивное расстройство, метаболическое расстройство, неврологическое заболевание и нейродегенеративное заболевание.

9. Применение по п.7, отличающееся тем, что указанное заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, включающей депрессию, тревожное состояние, биполярное расстройство, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), расстройство, вызванное стрессом, психоз, шизофрению, обсессивно-компульсивное расстройство, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, эпилепсию, мигрень, повышенное артериальное давление, злоупотребление алкоголем или наркотиками, никотиновую зависимость, расстройство пищевого поведения, диабет, осложнения вследствие диабета, ожирение, дислипидемию, расстройства, связанные с потреблением и усвоением энергии, расстройства, связанные с нарушением гомеостаза температуры тела, расстройство сна и циркадных ритмов, и сердечно-сосудистое расстройство.

10. Способ лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного рецепторами следовых аминов TAAR1, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или фармацевтической композиции по пп.2-6.

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что указанное заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, включающей психическое расстройство, когнитивное расстройство, метаболическое расстройство, неврологическое заболевание, нейродегенеративное заболевание и сердечно-сосудистое расстройство.

12. Способ по п.10, отличающийся тем, что указанное заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, включающей депрессию, тревожное состояние, биполярное расстройство, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), расстройство, вызванное стрессом, психоз, шизофрению, обсессивно-компульсивное расстройство, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, эпилепсию, мигрень, повышенное артериальное давление, злоупотребление алкоголем или наркотиками, никотиновую зависимость, расстройство пищевого поведения, диабет, осложнения вследствие диабета, ожирение, дислипидемию, расстройства, связанные с потреблением и усвоением энергии, расстройства, связанные с нарушением гомеостаза температуры тела, расстройство сна и циркадных ритмов.

