

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201890534 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.09.28

(22) Дата подачи заявки
2015.08.20

(51) Int. Cl. C07F 9/28 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
A61K 31/66 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(54) НОВЫЕ АННЕЛИРОВАННЫЕ ФЕНОКСИАЦЕТАМИДЫ

(86) PCT/EP2015/069152

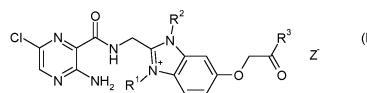
(87) WO 2017/028927 2017.02.23

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

(72) Изобретатель:
Хеккель Армин, Хампрехт Дитер,
Клай Йёрг, Виденмайер Дитер (DE)

(74) Представитель:
Веселицкая И.А., 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) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



в которой R^1 , R^2 , R^3 , и Z^- имеют одно из значений, указанных в описании, или к их фармацевтически приемлемой соли, к применению соединений формулы (I) в качестве лекарственного средства, к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I), а также к комбинациям лекарственных средств, содержащих одно или большее количество соединений формулы (I).

A1

201890534

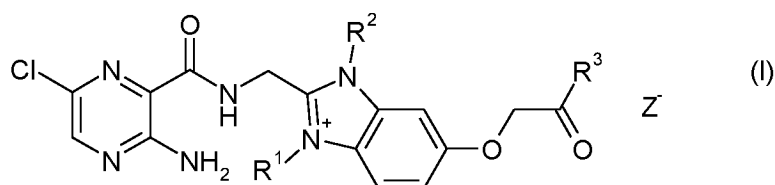
201890534

A1

НОВЫЕ АННЕЛИРОВАННЫЕ ФЕНОКСИАЦЕТАМИДЫ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



в которой R^1 , R^2 , R^3 , и Z^- имеют одно из значений, указанных в описании или к их фармацевтически приемлемой соли, к применению соединений формулы (I) в качестве лекарственного средства, к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I), а также к комбинациям лекарственных средств, содержащих одно или большее количество соединений формулы (I).

Предпосылки к созданию изобретения

В заявках WO 2011079087, WO 2015007516, WO 2015007519 и WO2015007517 раскрыты амиды 3,5-диамино-6-гало-пиразин-2-карбоновой кислоты связанной структуры, проявляющие активность ингибитора ENaC (эпителиальный натриевый канал).

У Venanzi пояснено, что аминогруппа в положении 5 пиразинового фрагмента амилорида и его аналогов является незаменимой для стабильности блокирующего комплекса с ENaC (Venanzi et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1992, том 35 (9), 1643-1649).

Задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить дополнительные соединения для терапевтического применения в лечении патофизиологических процессов, поддающихся излечению посредством блокады эпителиального натриевого канала, в частности для лечения заболеваний легких и дыхательных путей.

Такие соединения должны быть мощными ингибиторами ENaC. Пригодные значения IC_{50} , определенные в ходе анализа при помощи камеры Уссинга, обычно являются ниже 30 нМ.

Кроме того, такие соединения должны обладать низкой проницаемостью, которая благоприятна для местного лечения легких. Пригодные значения проницаемости, определенные в ходе анализа клеток CALU-3, обычно являются ниже 6×10^{-7} см/с.

Кроме того, такие соединения должны обладать высокой растворимостью в водных средах, что благотворно для введения водного раствора путем ингаляции. Пригодные значения растворимости в водном буфере с физиологически приемлемым значением pH составляют 2 % или выше.

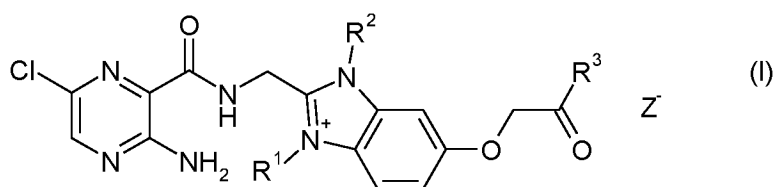
Кроме того, такие соединения должны обладать высокой гидролитической стабильностью в водных средах, что благотворно для введения водного раствора путем ингаляции.

Кроме того, такие соединения должны ингибировать поглощение воды *in vivo* в легких при местном применении. Местное введение в легкие фармакологически активных доз соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, не должно или только в низкой степени увеличивать уровни альдостерона в плазме.

Неожиданно было обнаружено, что заявляемые производные 3-амино-6-хлор-пиазин-2-карбоновой кислоты, которые не имеют аминогруппы в положении 5 пиазинового фрагмента являются мощными ингибиторами ENaC и кроме того, обладают дополнительными характеристиками, описанными выше.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I),



в которой

R¹ и R² независимо выбраны из этила, 2-гидроксиэтила, 2-тетрагидрофуранилметила и 4-тетрагидропиранилметила;

R³ выбран из фрагмента NR^aR^b, в котором R^a и R^b независимо выбраны из водорода C₁-C₄-алкила и 1-(2-этоксиэтил)пиперидин-4-ила, где указанный C₁-C₄-алкил может нести 1 или 2 заместителя, выбранных из гидроксила, amino, C₁-C₄-алкиламино, ди-C₁-C₄-алкиламино, (диметилфосфиноил)метокси, 4-

(диметилфосфиноил)фенила, 6-метил-3-гидрокси-пиридин-2-ила и оксианиона 6-метил-3-гидрокси-пиридин-2-ила, при условии, что по меньшей мере один из R^a и R^b отличается от водорода,

или в котором R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены
5 для образования гетероциклического фрагмента, выбирают из пиперидина и 1-оксотиоморфолина, где гетероциклический фрагмент может нести 1 или 2 заместителя, выбранных из NH_2 ; и

Z^- выбран из хлорида, бромида, йодида, гидроксида, гидросульфата, сульфата, нитрата, фосфата, формиата, ацетата, трифторацетата, фумарата,
10 цитрата, тартрата, оксалата, сукцината, манделата, метансульфоната и *n*-толуолсульфоната,

или Z^- может отсутствовать, если R^a или R^b означает C_1 - C_4 -алкил и несет оксианион 6-метил-3-гидрокси-пиридин-2-ила;

или к их фармацевтически приемлемой соли.

15 Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, определенные в настоящей заявке в особенности пригодны для лечения патофизиологических процессов, поддающихся излечению посредством блокады эпителиального натриевого канала, в частности для лечения заболеваний легких и дыхательных путей.

20 Соответственно настоящее изобретение дополнительно относится к соединениям формулы (I), определенным в настоящей заявке или к их фармацевтически приемлемым солям для применения в качестве лекарственного средства.

Настоящее изобретение дополнительно относится к соединениям формулы
25 (I), определенным в настоящей заявке или к их фармацевтически приемлемым солям для применения в лечении заболевания, выбранного из числа респираторных заболеваний или жалоб и аллергических заболеваний дыхательных путей.

Настоящее изобретение дополнительно относится к соединениям формулы
30 (I), определенным в настоящей заявке или к их фармацевтически приемлемым солям для применения в лечении заболевания, выбранного из числа хронического бронхита, острого бронхита, бронхита, вызванного бактериальной или вирусной инфекцией, или грибами или гельминтами, аллергического бронхита, токсического бронхита, хронического обструктивного бронхита

(ХОБЛ), астмы (внутренней или аллергической), детской астмы, бронхоэктазии, аллергического альвеолита, аллергического или неаллергического ринита, хронического синусита, кистозного фиброза или муковисцидоза, дефицита альфа-1-антитрипсина, кашля, эмфиземы легких, интерстициальных заболеваний легких, альвеолита, повышенной реактивности дыхательных путей, полипов в носу, отека легких, пневмонита различного происхождения и синдрома сухого глаза.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I), определенное в настоящей заявке или его фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение дополнительно относится к комбинациям лекарственных средств, содержащим помимо одного или большего количества соединений формулы (I), определенных в настоящей заявке, или их фармацевтически приемлемых солей, в качестве дополнительного активного вещества одно или большее количество соединений, выбранных из числа категорий других ингибиторов ENaC, бета-агонистов, антихолинэргических средств, кортикостероидов, ингибиторов PDE4, антагонистов LTD4, ингибиторов EGFR, агонистов дофамина, антигистаминов H1, антагонистов PAF, ингибиторов MAP-киназы, ингибиторов MPR4, ингибиторов iNOS, ингибиторов SYK, корректирующих средств трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR) и CFTR потенцирующих средств или их двойные или тройные комбинации.

Термины и определения

Терминам, которые не определены в настоящей заявке особым образом, следует придавать значения, которые бы придавал им специалист в данной области техники с учетом описания и контекста. Однако если не указано иное, то при использовании в описании, приведенные ниже термины имеют указанные значения и используются следующие условные обозначения.

В группах, радикалах или фрагментах, определенных ниже, число атомов углерода часто указано перед группой, например, C₁₋₆-алкил означает алкильную группу или радикал, который содержит от 1 до 6 атомов углерода.

Как правило, в простых группах, таких как HO, H₂N, OS, O₂S, NC (циано), HOOC, F₃C или им подобных, специалист в данной области техники сможет

определить место (места) присоединения радикала к молекуле с учетом свободных валентностей самой группы. В сложных группах, содержащих две или несколько подгрупп, последняя названная подгруппа является местом присоединения радикала, например, заместитель "арил-С₁₋₃-алкил-" означает арильную группу, которая присоединена к С₁₋₃-алкильной группе, последняя из которых присоединена к ядру или к группе, к которой присоединен заместитель.

В случае если соединение в соответствии с настоящим изобретением описано с помощью химического названия и в виде формулы, то в случае каких-либо различий определяющей является формула.

Многие из следующих терминов могут быть неоднократно использованы в определении формулы или группы и в каждом случае имеют одно из значений, указанных выше, независимо друг от друга.

Если не указано иное, в соответствии с изобретением указанная 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 смеси в различных соотношениях отдельных энантиомеров, смесей диастереомеров, или диастереомеров любых из указанных выше форм, где существуют такие изомеры и энантиомеры, а также соли, включая их фармацевтически приемлемые соли и их сольваты, такие как, например, гидраты, включая сольваты свободных соединений или сольваты соли соединения.

Используемый в настоящей заявке термин "замещенный" означает, что любой один или несколько атомов водорода на обозначенном атоме заменены на представитель, выбранный из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома не превышена, и что замещение приводит к стабильному соединению.

Используемые в настоящей заявке выражения "предотвращение", "профилактика", "профилактическое лечение" или "предупредительное лечение" следует понимать как синонимы и в том смысле, что риск развития указанного выше патологического состояния снижается, особенно у пациента, для которого существует повышенная опасность возникновения указанных состояний или соответствующего анамнеза, например, повышенная опасность развития метаболического нарушения, такого как диабет или ожирение, или другого нарушения, указанного в настоящей заявке. Таким образом, выражение

"предотвращение заболевания", используемое в настоящей заявке, означает коррекцию и уход за индивидуумом, для которого существует опасность развития заболевания, до появления клинических симптомов заболевания.

Целью предотвращения является борьба с развитием заболевания,

5 патологического состояния или нарушения, и включает введение активных соединений для предотвращения или задержки появления симптомов или осложнений, и для предотвращения или задержки развития связанных с ними заболеваний, состояний или расстройств. Успех указанного предупредительного лечения отражен статистически в уменьшении частоты возникновения
10 указанного патологического состояния в группе пациентов, для которых существует опасность возникновения этого патологического состояния, по сравнению с аналогичной группой пациентов, не подвергающихся предупредительному лечению.

Выражение "лечение" или "терапия" означает терапевтическое лечение
15 пациентов, у которых уже развилось одно или большее количество указанных патологических состояний в явной, острой или хронической форме, включая симптоматическое лечение, предназначенное для облегчения симптомов при конкретном показании, или этиотропное лечение, предназначенное для обращения или частичного обращения патологического состояния или для
20 замедления прогрессирования заболевания настолько, насколько это возможно в зависимости от патологического состояния и его тяжести. Таким образом, используемое в данной заявке выражение "лечение заболевания" означает тактику лечения и уход за пациентом, у которого развилось заболевание, патологическое состояние или нарушение. Целью лечения является борьба с
25 заболеванием, патологическим состоянием или нарушением. Лечение включает введение активных соединений для устранения заболевания, патологического состояния или нарушения или борьбы с ними, а также облегчение симптомов или осложнений, связанных с заболеванием, состоянием или нарушением.

Используемое в данной заявке понятие "фармацевтически приемлемый"
30 относится к соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые в соответствии с основными положениями медицины являются пригодными для применения при соприкосновении с тканями людей и животных без проявления какой-либо чрезмерной токсичности, раздражающего

воздействия, аллергической реакции или других затруднений или осложнений, и соответствуют приемлемому соотношению польза/риск.

Используемое в данной заявке выражение "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, где исходное
5 соединение модифицировано путем образования его солей с кислотой или основанием. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются только ними, соли неорганических или органических кислот, образованные с помощью основных остатков, таких как амины; соли щелочных металлов или органических соединений, образованные с помощью кислотных
10 остатков, таких как остатки карбоновых кислот; и т.п. Например, такие соли включают соли, образованные с аммиаком, L-аргинином, бетаином, бенетамином, бензатином, гидроксидом кальция, холином, динолом, диэтаноламин(2,2'-иминобис(этанолом)), диэтиламином, 2-(диэтиламино)-этанолом, 2-аминоэтанолом, этилендиамином, N-этилглюкамином,
15 гидрабамином, 1H-имидазолом, лизином, гидроксидом магния, 4-(2-гидроксиэтил)-морфолином, пиперазином, гидроксидом калия, 1-(2-гидроксиэтил)-пирролидином, гидроксидом натрия, триэтаноламином (2,2',2"-нитрилотрис(этанолом)), трометином, гидроксидом цинка, уксусной кислотой, 2,2-дихлоруксусной кислотой, адипиновой кислотой, альгиновой кислотой,
20 аскорбиновой кислотой, L-аспарагиновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, бензойной кислотой, 2,5-дигидроксibenзойной кислотой, 4-ацетамидобензойной кислотой, (+)-камфорной кислотой, (+)-камфор-10-сульфоновой кислотой, угольной кислотой, коричной кислотой, лимонной кислотой, цикламовой кислотой, декановой кислотой, додецилсерной кислотой,
25 этан-1,2-дисульфоновой кислотой, этансульфоновой кислотой, 2-гидроксиэтансульфоновой кислотой, этилендиаминтетрауксусной кислотой, муравьиной кислотой, фумаровой кислотой, галактаровой кислотой, гентизиновой кислотой, D-глюкогептоновой кислотой, D-глюконовой кислотой, D-глюкуроновой кислотой, глутаминовой кислотой, глутаровой кислотой, 2-оксоглутаровой кислотой, глицерофосфорной кислотой, глицином, гликолевой
30 кислотой, капроновой кислотой, гиппуровой кислотой, бромистоводородной кислотой, хлористоводородной кислотой, изомасляной кислотой, DL-молочной кислотой, лактобионовой кислотой, лауриновой кислотой, лизином, малеиновой кислотой, (-)-L-яблочной кислотой, малоновой кислотой, DL-миндальной

кислотой, метансульфоновой кислотой, галактаровой кислотой, нафталин-1,5-дисульфоновой кислотой, нафталин-2-сульфоновой кислотой, 1-гидрокси-2-нафтойной кислотой, никотиновой кислотой, азотной кислотой, октановой кислотой, олеиновой кислотой, оротовой кислотой, щавелевой кислотой, пальмитиновой кислотой, памоевой кислотой (эмбоновой кислотой), фосфорной кислотой, пропионовой кислотой, (-)-L-пироглутаминовой кислотой, салициловой кислотой, 4-аминосалициловой кислотой, себациновой кислотой, стеариновой кислотой, янтарной кислотой, серной кислотой, дубильной кислотой, (+)-L-винной кислотой, тиоциановой кислотой, *n*-толуолсульфоновой кислотой и ундециленовой кислотой. Дальнейшие фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с катионами металлов, таких как алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и т.п. (также см. Pharmaceutical salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

Фармацевтически приемлемые соли, предлагаемые в настоящем изобретении, можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит катионную группу и необязательно дополнительный основной или кислотный фрагмент, при помощи стандартных химических способов. Как правило, такие соли могут быть получены путем взаимодействия других солевых форм этих соединений с достаточным количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил или их смесь. Более того, противоионы обычно можно обменивать при помощи ионообменной хроматографии.

Соли кислот, отличающихся от упомянутых выше, которые, например, применимы для очистки или выделения соединений в соответствии с настоящим изобретением (например, трифторацетаты) также являются частью изобретения.

Термин " C_{1-n} -алкил", где n означает целое число от 2 до n , или отдельно, или в комбинации с другим радикалом, означает ациклический, насыщенный, разветвленный или линейный углеводородный радикал, содержащий от 1 до n атомов C. Например, термин C_{1-4} -алкил, используемый в настоящей заявке и в терминах C_{1-4} -алкиламино и ди- C_{1-4} -алкиламино, охватывает радикалы H_3C -, H_3C-CH_2 -, $H_3C-CH_2-CH_2$ -, $H_3C-CH(CH_3)$ -, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2$ -, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)$ -, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2$ - и $H_3C-C(CH_3)_2$ -.

Во всех случаях противоречий между структурой и ее наименованием будет преобладать структура.

Предпочтительные варианты осуществления

Один конкретный вариант осуществления настоящего изобретения
5 относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, где по меньшей мере один из R^1 и R^2 представляет собой этил.

Предпочтительными являются соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль, где оба из R^1 и R^2 представляют собой этил.

Другой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения
10 относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, где R^1 или R^2 выбирают из 2-гидроксиэтила, (S)-2-тетрагидрофуранилметила и 4-тетрагидропиранилметила.

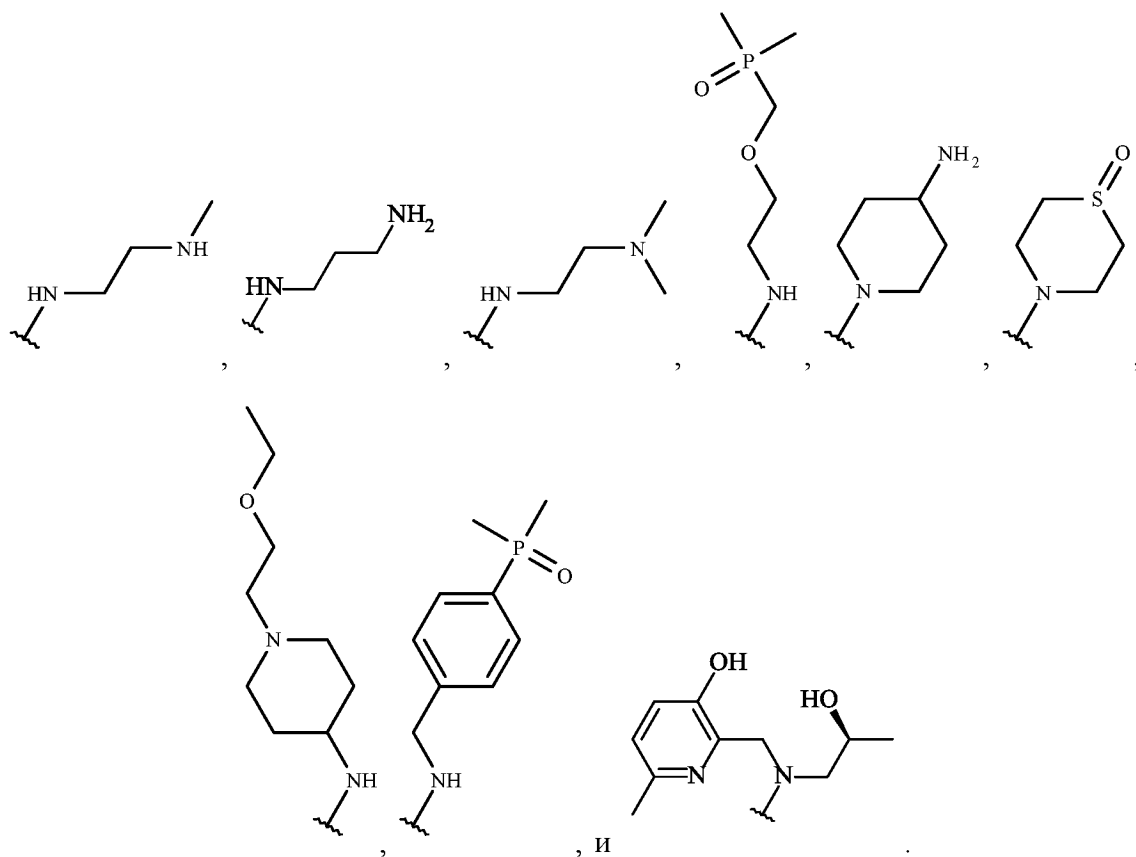
Другой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения
15 относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, в которой Z^- выбирают из хлорида, формиата и трифторацетата.

Другой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения
относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, в которой R^a или R^b в определении R^3 означает C_1 - C_4 -алкил, который несет 1 заместитель, выбранный из диметилфосфиноилметокси и 4-
20 (диметилфосфиноил)фенила.

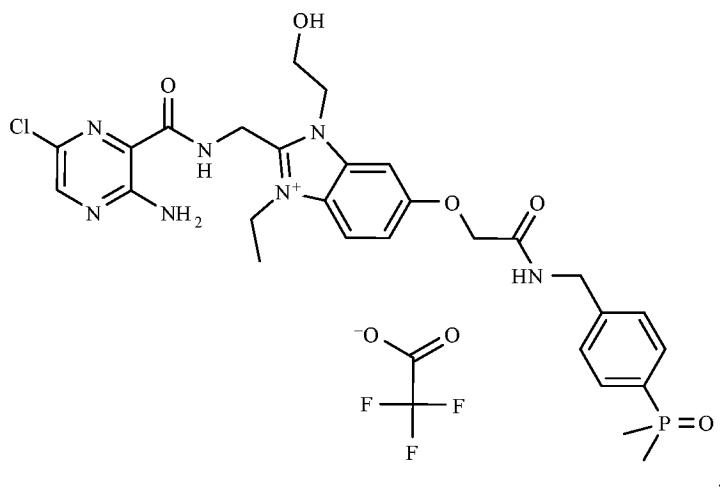
Другой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения
относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, несущим по меньшей мере одну первичную или вторичную амино-
группу, т.е. соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемой
25 соли, где по меньшей мере один из R^a или R^b в определении R^3 означает C_1 - C_4 -алкил, где C_1 - C_4 -алкил несет по меньшей мере один заместитель, выбранный из
амино и C_1 - C_4 -алкиламино, или соединениям формулы (I) или их
фармацевтически приемлемой соли, где R^a и R^b в определении R^3 вместе с
атомом азота, к которому они присоединены, означают пиперидин, несущий 1
30 или 2 заместителя, выбранных из NH_2 .

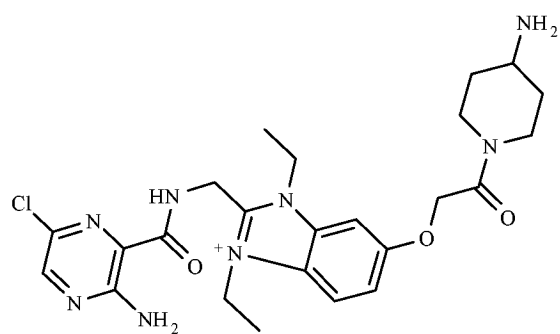
Другой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения
относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, где R^a или R^b в определении R^3 означает C_1 - C_4 -алкил, несущий 6-метил-3-
гидрокси-пиридин-2-ил или оксианион 6-метил-3-гидрокси-пиридин-2-ила.

Предпочтительными являются соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, где R^3 выбирают из



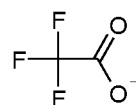
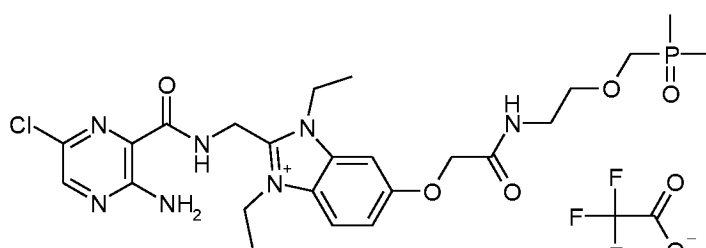
5 Другой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, выбранным из



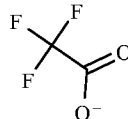
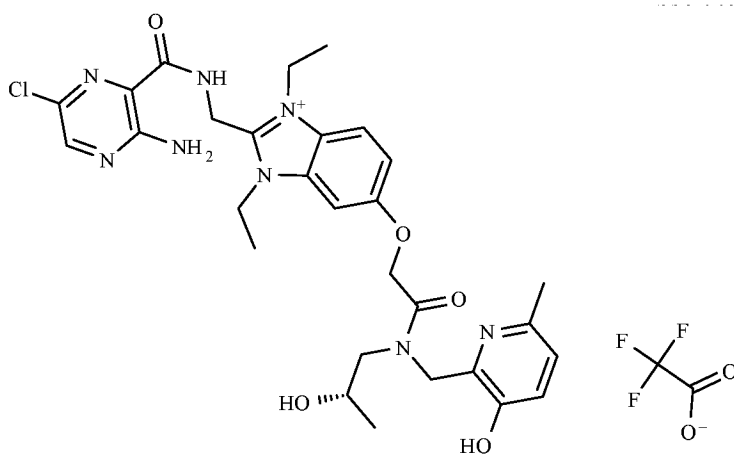


Cl⁻

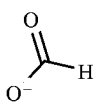
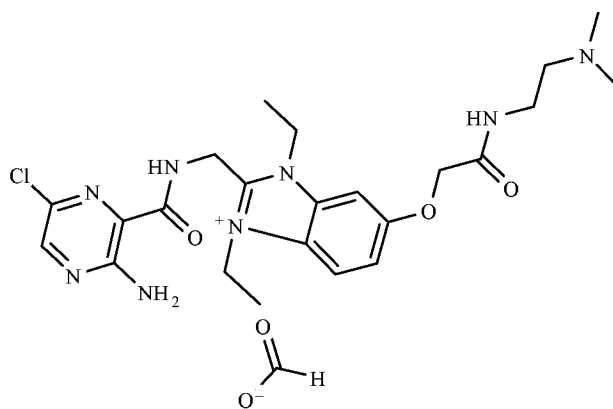
,



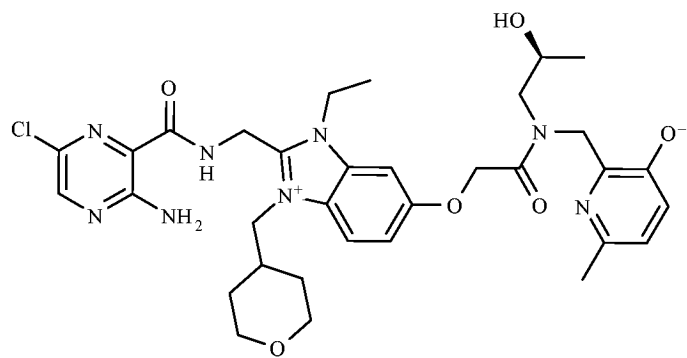
,



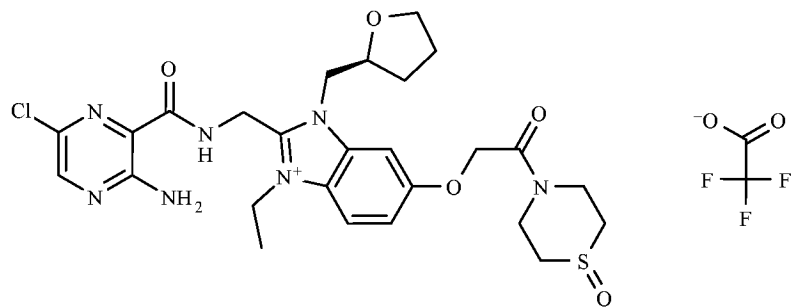
,



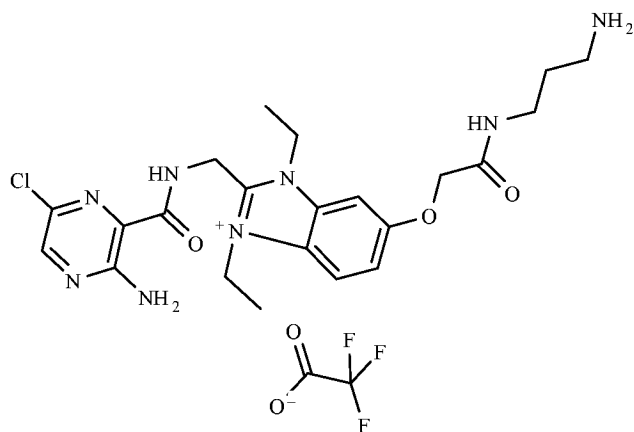
,



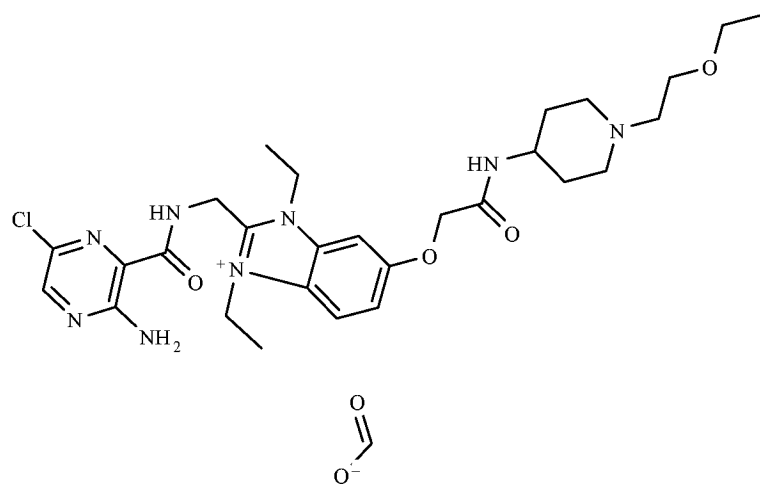
,



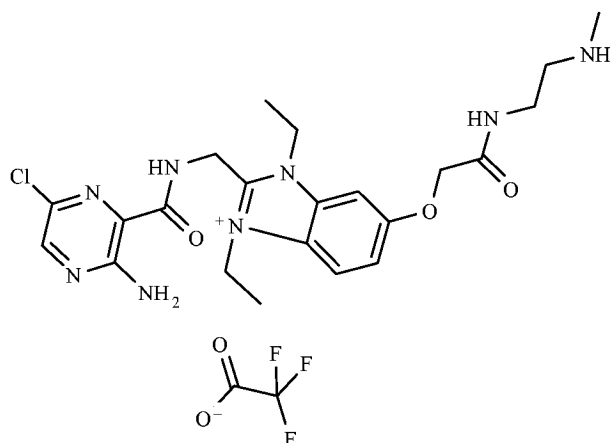
,



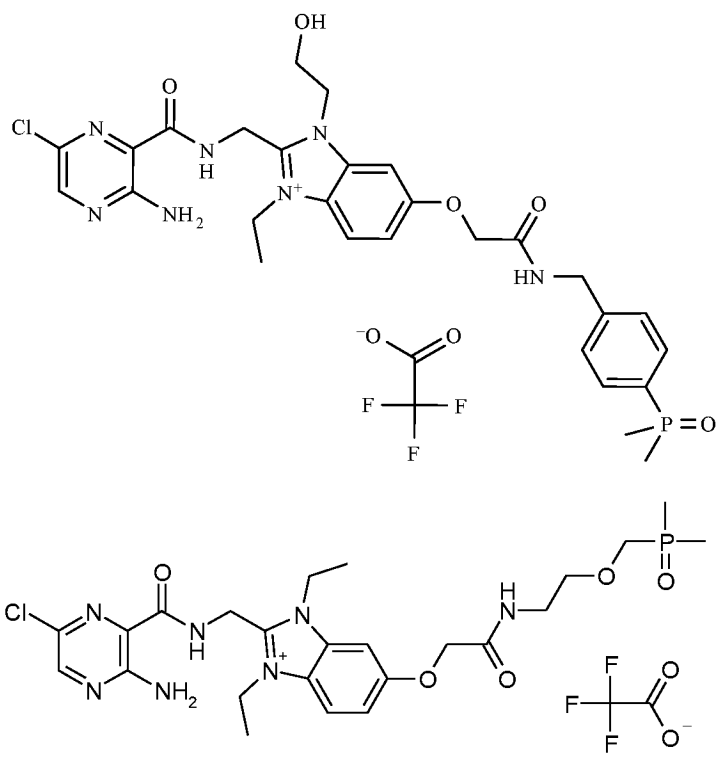
,

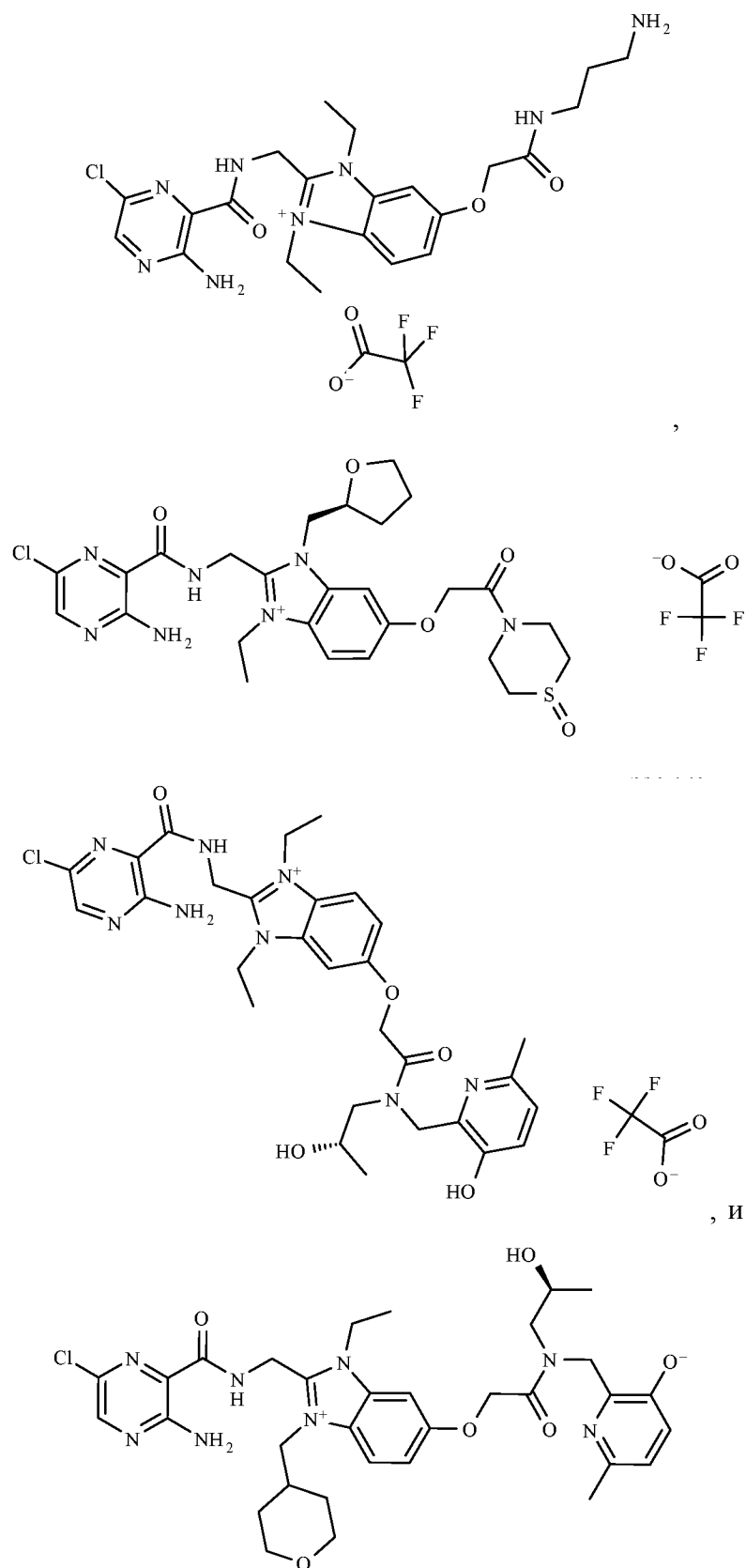


, И



Другой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), характеризующимся значением площади топологической полярной поверхности (TPSA) по меньшей мере 150. Понятие «площадь топологической полярной поверхности», используемое в настоящей заявке относится к величине, рассчитанной как описано для основанной на фрагменте PSA в Ertl P. et al., J. Med. Chem, 43 (2000), 3714-3717. Подобные соединения формулы (I) обычно имеют значение TPSA в пределах от 150 до 250. Такие соединения, в частности являются соединениями, выбранными из





Любой из определенных выше заместителей может быть объединен друг с другом для образования дополнительных соединений, конкретно не указанных выше. Особенно предпочтительными являются соединения формулы (I) или их

фармацевтически приемлемые соли, где по меньшей мере 2, 3 или 4 из заместителей, определенных в настоящей заявке имеют одно из особых или предпочтительных значений, определенных в настоящей заявке.

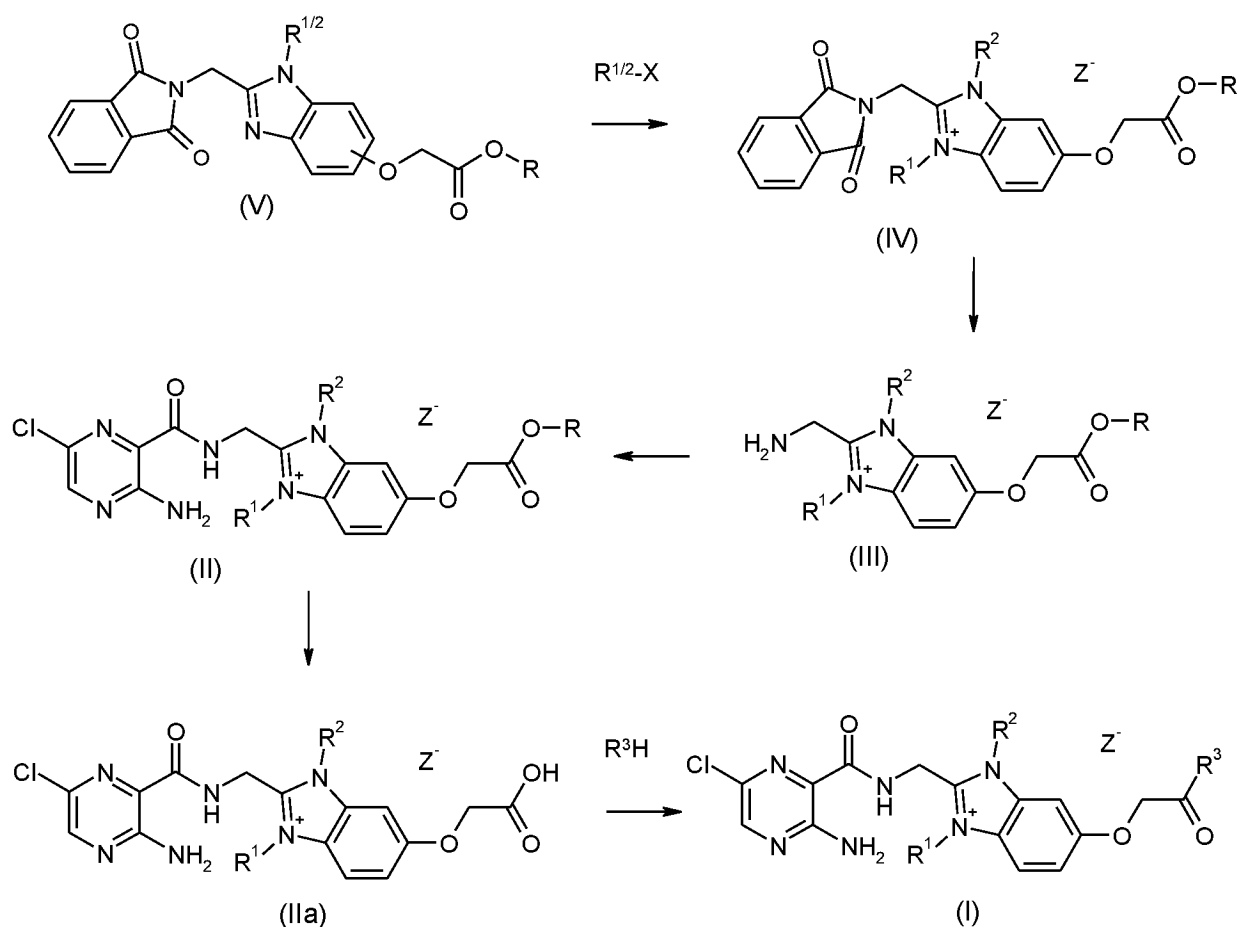
Получение

Для получения соединений общей формулы (I) пригодны нижеследующие способы.

Соединения в соответствии с изобретением могут быть получены с использованием способов синтеза, которые известны специалисту в данной области и описаны в литературных источниках по органическому синтезу.

Обычные способы защиты функциональных групп и стадии снятия защиты описаны, например, в: Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. (eds.): Protective Groups in Organic Synthesis, третье издание 1999; John Wiley and Sons, Inc.

Предпочтительно соединения получают аналогично описанным выше способам получения, поясняемым более подробно в дальнейшем, в частности, как описано в экспериментальной части.



Соединения общей формулы (I) могут быть получены путем стандартных методик амидирования из кислот общей формулы (IIa) и первичных или

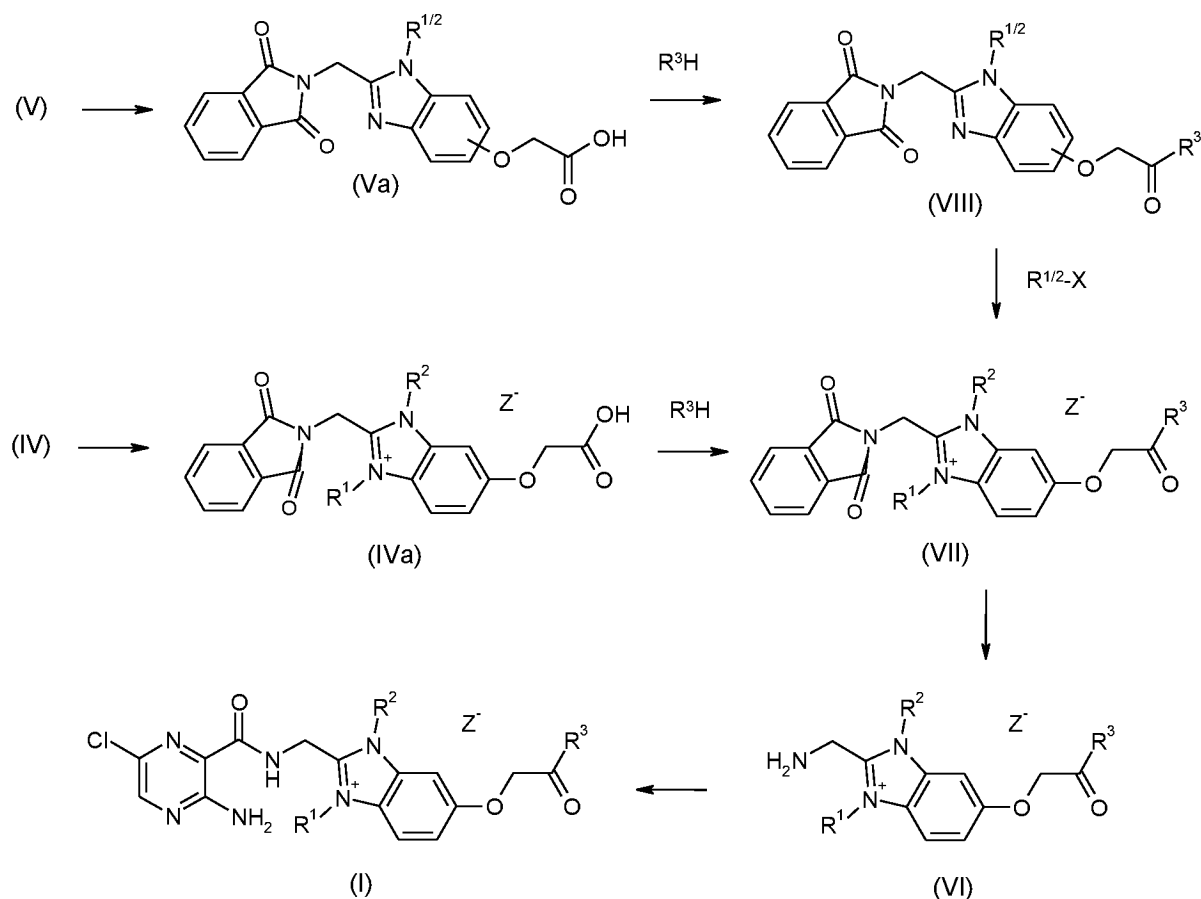
вторичных аминов общей формулы R^3N , используя, например, реагент для реакций сочетания $HATU$. Специалисту в данной области техники очевидно, что противоион Z^- постоянно заряженного продукта, например, (I), может в целом отличаться от противоиона Z^- постоянно заряженного исходного вещества, например, (IIa), в зависимости от условий синтеза и очистки. Амины R^3N могут быть получены, используя способы синтеза, которые известны специалисту в данной области и описаны в литературных источниках по органическому синтезу. Объем заместителей аминов R^3N может превышать объем, заявленный для соединений общей формулы (I) в дальнейшем. Заместители в соединениях R^3N могут нести, например, защитные группы, необходимые или выгодные в стадии амидирования. R^3 может быть модифицирован в последующих стадиях синтеза, например, путем снятия защиты и/или реакций амидирования.

Соединения общей формулы (IIa) могут быть получены стандартными методиками расщепления сложных эфиров из сложных эфиров общей формулы (II). Остаток R в соединениях общих формул (II) - (XI) может быть выбран из например, метила, этила или *трет*-бутила. К тому же, в последовательности реакции, остаток R может быть изменен путем применения, например, расщепления сложных эфиров с последующими процедурами этерификации.

Соединения общей формулы (II) могут быть получены путем стандартных методик амидирования из аминов общей формулы (III) и 3-амино-6-хлор-пиразин-2-карбоновой кислоты, используя, например, реагент для реакций сочетания $HATU$.

Амины общей формулы (III) могут быть получены из соединений общей формулы (IV) путем удаления защитной группы фталимида с применением стандартных методик снятия защиты, например, нагревания с гидразингидратом в этаноле.

Соединения бензимидазолия общей формулы (IV) могут быть получены путем алкилирования бензимидазолов общей формулы (V), посредством, например, нагревания с соответствующим алкилирующим агентом R^1X или R^2X (например, необязательно замещенным алкилбромидом) в пригодном растворителе, таком как, например, ТГФ.



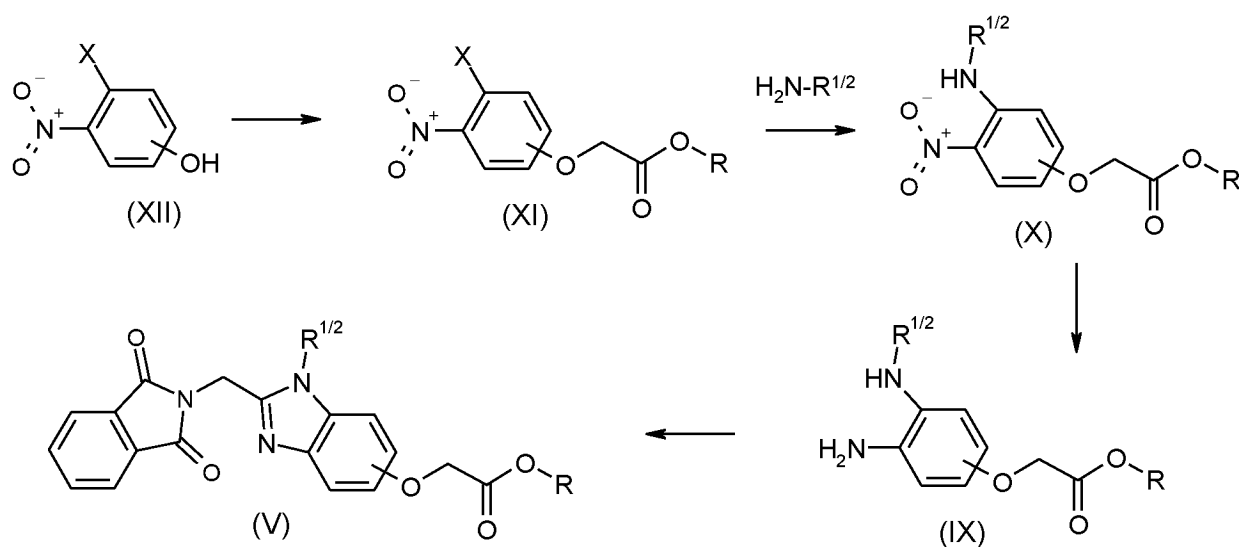
В качестве альтернативы, соединения общей формулы (I) могут быть получены путем стандартных методик амидирования из 3-амино-6-хлор-пиразин-2-карбоновой кислоты и первичных аминов общей формулы (VI), используя, например, реагент для реакций сочетания HATU.

Амины общей формулы (VI) могут быть получены из соединений общей формулы (VII) путем удаления защитной группы фталимида с применением стандартных методик снятия защиты, например, нагревания с гидразингидратом в этаноле.

Соединения общей формулы (VII) могут быть получены путем стандартных методик амидирования из кислот общей формулы (IVa) и первичных или вторичных аминов общей формулы R^3H , используя, например, реагент для реакций сочетания HATU. Соединения общей формулы (IVa) могут быть получены путем стандартных методик расщепления сложных эфиров общей формулы (IV). В качестве альтернативы, соединения общей формулы (VII) могут быть получены путем алкилирования бензимидазолов общей формулы (VIII), например, путем нагревания с соответствующим алкилирующим агентом R^1X .

или R^2X (например, необязательно замещенным алкилгалогенидом) в пригодном растворителе, таком как, например, ТГФ.

Соединения общей формулы (VIII) могут быть получены путем стандартных методик амидирования из кислот общей формулы (Va) и первичных или вторичных аминов общей формулы R^3H , используя, например, реагент для реакций сочетания HATU. Соединения общей формулы (Va) могут быть получены путем стандартных методик расщепления сложных эфиров из сложных эфиров общей формулы (V).



Бензимидазолы общей формулы (V) могут быть получены из фенилендиаминов (IX) в двухстадийной методике, включающей (i) амидирование N-фталоилглицином, используя, например, реагент для реакций сочетания TBTU и (ii) замыкание кольца при кислотном катализе, например, в ледяной уксусной кислоте при повышенной температуре. Фенилендиамины общей формулы (IX) могут быть получены из соответствующих нитроанилинов (X) путем стандартных условий нитровосстановления (например, каталитического гидрирования с использованием никеля Ренея в качестве катализатора).

Нитроанилины общей формулы (X) могут быть получены из арилгалогенидов общей формулы (XI) путем нуклеофильного замещения первичным амином H_2N-R^1 или H_2N-R^2 . Уходящая группа X в соединениях (XI) может представлять собой F или Cl. Заместители R^1 или R^2 , присутствующие в применяемом амине, могут превышать заявленные для R^1 и R^2 в соединениях общей формулы (I). R^1 и R^2 могут, например, содержать защитные группы,

которые могут быть удалены на более поздних стадиях стандартными методиками снятия защиты.

Арилгалогениды общей формулы (XI) могут быть получены путем алкилирования соответствующих нитро-гало-фенолов (XII) сложными эфирами бромуксусной или хлоруксусной кислоты при повышенной температуре в присутствии основания, такого как, например, карбонат калия в растворителе, таком как, например, ACN.

Соединения формулы (I), которые определены выше, являются солями, содержащими анион Z^- . Эти анионы Z^- могут быть получены из синтеза или очистки или изменены с одного анионного вида на другой пригодный анионный вид способами, известными специалисту в данной области. Примерами таких способов являются ионный обмен с использованием, например, ионообменных смол или смещение кислотного противоиона из его соли с использованием другой, обычно более сильной кислоты. Например, обработка соединения формулы (I), как определено выше, где Z^- означает CF_3COO^- , с HCl в пригодном растворителе, таком как, метанол или простой диэтиловый эфир, может обеспечивать соединение формулы 1, как определено выше, где Z^- означает Cl^- .

Некоторые соединения формулы (I), как определено выше, могут содержать группы, которые дополнительно могут быть превращены в их соли, для фармацевтического применения в особенности в фармацевтически приемлемые соли с неорганическими или органическими кислотами и основаниями. Кислоты, которые могут быть использованы для этой цели, включают, такие как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, метансульфоновая кислота, фосфорная кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, молочная кислота, лимонная кислота, винная кислота или малеиновая кислота. Соответствующие способы известны специалисту в данной области техники.

Кроме того, где может существовать один или несколько стереоизомеров, соединения общей формулы (I) или промежуточные соединения в синтезе соединений общей формулы (I) могут быть получены в виде смесей и затем разделены на их стереоизомеры, например, энантиомеры и/или диастереомеры. Таким образом, например, *цис/транс*-смеси могут быть разделены на их *цис*- и *транс*-изомеры, и рацемические соединения могут быть разделены на их энантиомеры.

Таким образом, например, *цис*-/*транс*-смеси могут быть разделены путем хроматографии на их *цис*- и *транс*-изомеры. Соединения общей формулы (I) или промежуточные соединения в синтезе соединений общей формулы (I), которые образуются в виде рацематов, могут быть разделены известными по себе способами (см. Allinger N. L. и Eliel E. L. в "Topics in Stereochemistry", том 6, Wiley Interscience, 1971) на их оптические антиподы, а соединения общей формулы (I) или промежуточные соединения в синтезе соединений общей формулы (I) с по меньшей мере 2 асимметрическими атомами углерода на основе различий их физико-химических свойств могут быть разделены известными по себе способами, например, хроматографией и/или фракционной кристаллизацией на их диастереомеры, и, если эти соединения получают в рацемической форме, то впоследствии они могут быть разделены на энантиомеры, как это описано выше.

Рацематы предпочтительно следует разделять при помощи колоночной хроматографии на хиральных фазах или путем перекристаллизации из оптически активного растворителя или путем взаимодействия с оптически активным веществом, которое с рацемическим соединением образует соли или производные, такие как сложные эфиры или амиды. Соли могут быть образованы с энантиомерно чистыми кислотами для основных соединений и с энантиомерно чистыми основаниями для кислотных соединений. Диастереомерные производные образованы с энантиомерно чистыми вспомогательными соединениями, например, кислотами, их активированными производными или спиртами. Разделение диастереомерной смеси из полученных таким образом солей или производных может быть достигнуто на основе их различных физико-химических свойств, например, различий в растворимости; свободные антиподы могут быть высвобождены из чистых диастереомерных солей или производных под действием пригодных агентов. Оптически активными кислотами, используемыми для такой цели, являются, например, D- и L-формы винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, диортотоллилвинной кислоты, яблочной кислоты, миндальной кислоты, камфорсульфоновой кислоты, глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты или хинной кислоты. Оптически активными спиртами, применяемыми в качестве дополнительных остатков, могут быть, например, (+) или (-)-ментол и оптически активные ацильные

группы в амидах могут представлять собой, например, (+)- или (-)- ментилоксикарбонил.

Вещества в соответствии с изобретением выделяют и очищают известным по себе способом, например, путем отгонки растворителя при пониженном давлении и перекристаллизацией остатка, полученного из пригодного растворителя, или подвергая его одному из обычных способов очистки, таких как, например, колоночная хроматография на пригодном материале носителя.

Соединения в соответствии с изобретением могут быть выгодно получены с использованием способов, описанных в приведенных ниже примерах, которые также могут быть скомбинированы для этой цели со способами, известными специалисту в данной области из его/ее экспертных знаний. Равным образом, дополнительные соединения в соответствии с настоящим изобретением, получение которых явно не описано в нижеследующих примерах, могут быть получены аналогичным образом или подобно примерам.

ПРИМЕРЫ

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

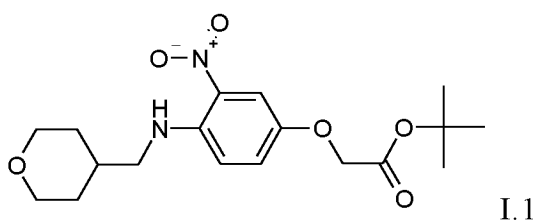
Когда не указаны солевые формы соединений, соединение может существовать в виде свободного основания или соли или цвиттериона в зависимости от химической структуры, условий синтеза и применяемых процессов обработки и очистки. Специалисту в данной области будет понятно, что соединение не ограничивается определенной формой соли. Когда указаны солевые формы соединений, то стехиометрию противоиона обычно опускают. В случае многозарядных противоионов квалифицированный специалист поймет, что полученная форма соли является незаряженной, что приводит к соответствующей стехиометрии. Специалисту в данной области будет понятно, что соединение не ограничено формой моносоли и что оно может существовать в виде двойной соли, тройной соли или других стехиометрий соединения : противоион. К тому же, специалисту в данной области техники будет понятно, что подобное соединение непредвиденно может существовать в виде соли с разным противоионом, в зависимости от условий синтеза и применяемых способов обработки и очистки. Исключительно с целью

Нижеследующие промежуточные соединения могут быть получены, как

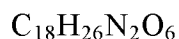
описано в литературных источниках, приведенных в таблице:

№ промежуточн. соединения	Структура	Литературный источник и комментарии
I.1		US2015/18315 (“соединение VII.2”)
I.2		US2009/163552
I.3		Промежуточное соединение I.3 может быть получено исходя из 4-фтор-3-нитрофенола по аналогии с методикой, описанной для синтеза промежуточного соединения I.2 (US2009/163552).
I.4		Zeitschrift fuer Naturforschung, B: Chemical Sciences 50,7 (1995) 1086-90
I.5		Промежуточное соединение I.5 может быть получено по аналогии с методикой, описанной для синтеза 6-Метил-2-(метиламинометил)-пиридин-3-ола в J.Am.Chem.Soc. 71 (1949) 2968-71.

Промежуточное соединение II.1



Смесь из арилгалогенида промежуточного соединения I.3 (17.2 г; 63.6 ммоль), (тетрагидропиран-4-ил)-метиламина (11.5 г; 99.6 ммоль) и карбоната калия (13.2 г; 95.3 ммоль) в ACN (100 мл) перемешивают при 60 °С в течение 2 ч. Смесь выпаривают и остаток ресуспендируют в ЕЕ и промывают рассолом. Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4) и выпаривают.

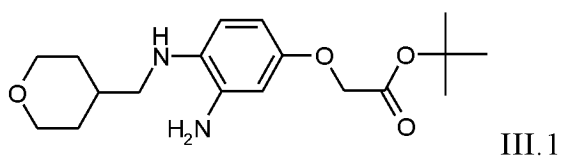
ESI Масс-спектр: $m/z = 367$ $[M+H]^+$

Нижеследующие промежуточные соединения соответственно получают из соответствующего арилгалогенида и соответствующего амина, как указано. В зависимости от применяемых условий, синтез может дать свободное основание, соль ТФУ или другие солевые формы, которые могут быть применены в равной

5

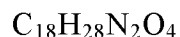
№ промежут. соединения	Структура	Применяемый арил-галогенид	Применяемый амин	Комментарий к синтезу
II.2		I.1		2 экв. амин; без дополнительного основания; растворитель: метил-ТГФ
II.3		I.2		2 экв. амин; без дополнительного основания; растворитель: ТГФ; реакция при к.т.
II.4		I.1		2 экв. амин; без дополнительного основания; растворитель: ТГФ; реакция при к.т.

Промежуточное соединение III.1



Промежуточное соединение II.1 (23.1 г; 63.1 ммоль) в ТГФ (200 мл)

10 гидрируют в аппарате Парра (50 °С; 3 бар водорода; катализатор: 2.00 г никеля Ренея. Катализатор отфильтровывают и растворитель выпаривают.

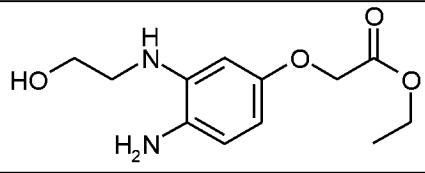
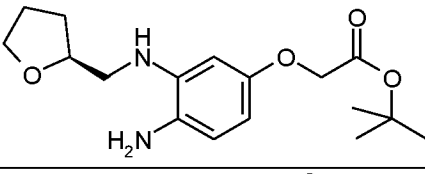
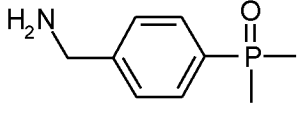
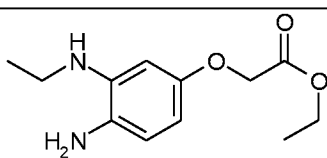


ВЭЖХ анализатора: $V_u = 0.45$ мин (метод ВЭЖХ А)

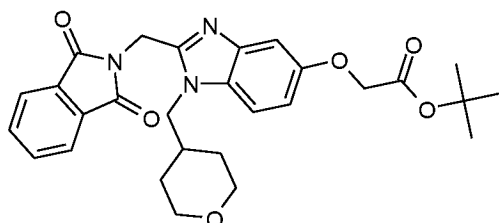
Нижеследующие промежуточные соединения получают соответственно из соответствующего исходного вещества как указано. В зависимости от

15

другие солевые формы, которые могут быть применены в равной степени к синтезу примерных соединений, описанных ниже.

№ промежут. соединения	Структура	Применяемое исходное вещество	Комментарий к синтезу
III.2		II.2	
III.3		II.3	Реакция при к.т.; катализатор: Pd/C 5 %
III.4		VII.1	Реакция в метанольном аммиаке при к.т.
III.5		II.4	катализатор: Pd/C 5 %

Промежуточное соединение IV.1



IV.1

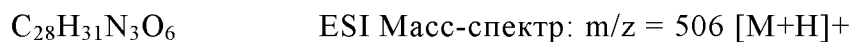
Стадия 1:

Смесь из диамино промежуточного соединения III.1 (21.2 г; 63.1 ммоль), ТГФ (250 мл), N-фталоилглицина (13.0 г; 63.1 ммоль), TBTU (20.3 г; 63.14 ммоль) и триэтиламина (9.63 мл; 69.4 ммоль) перемешивают при КТ в течение 4 ч. Смесь выливают на ледяную воду (800 мл) и перемешивают до тех пор, пока лед не расплавится. Осадок отфильтровывают посредством всасывания, промывают водой и сушат при 65 °С.

Стадия 2:

Образованное таким образом промежуточное соединение ресуспендируют в уксусной кислоте (30 мл) и диоксане (120 мл), и перемешивают при 95 °С в течение ночи. Смесь выпаривают, ресуспендируют в ЕЕ и последовательно

экстрагируют при помощи раствора Na_2CO_3 и воды. Органический слой отделяют и выпаривают. Остаток растирают с TBDME, отфильтровывают посредством всасывания и сушат при 50 °С.

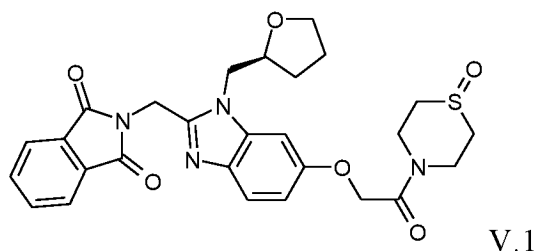


5 Нижеследующие промежуточные соединения соответственно получают из соответствующего диамино-соединения, как указано. В тех случаях, когда осадок не выпадает, промежуточные соединения экстрагируют. В зависимости от применяемых условий, синтез может дать свободное основание, соль ТФУ

10 или другие солевые формы, которые могут быть применены в равной степени к синтезу примерных соединений, описанных ниже.

№ промежут. соединения	Структура	Применяемое диамино соединение	Комментарий к синтезу
IV.2		III.2	Кристаллизация из ЕЕ
IV.3		III.3	Стадия 2: реакция в АсОН при 100 °С; сырой продукт перемешивали в НСl (4 М в диоксане) при 100 °С в течение 4 ч., выпаривали, растирали с диэтиловым эфиром
IV.4		III.5	Кристаллизованный из АСN

Промежуточное соединение V.1

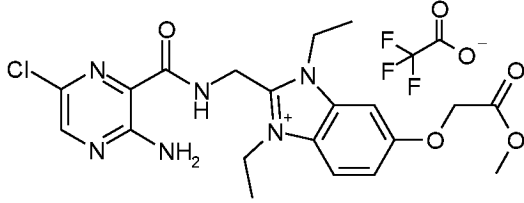
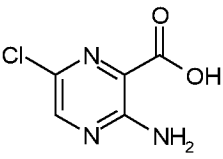


15 Смесь из кислотного промежуточного соединения IV.3 (2.00 г; 4.24 ммоль), аминтиоморфолин-1-оксида (505 мг; 4.24 ммоль), TBTU (1.36 г; 4.24 ммоль),

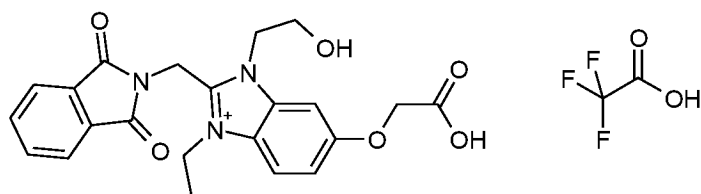
триэтиламин (1.19 мл; 8.48 ммоль) и ДМФА (20 мл) перемешивают при к.т. в течение 2 ч. Смесь выливают на ледяную воду, затем экстрагируют посредством ЕЕ. Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и выпаривают. Остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH 0- > 10 %).

$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ ESI Масс-спектр: $m/z = 537 [\text{M}+\text{H}]^+$

Нижеследующие соединения получают соответственно применяя соответствующую кислоту и амин как указано. В зависимости от применяемых условий, в ходе методик может получиться хлоридная соль, соль ТФУ или соль бис-ТФУ, цвиттерион или другие солевые формы.

№ промежут. соединения	Структура	Применяемая кислота	Применяемый амин	Комментарий к синтезу
V.2			XI.1	Очистка посредством ОФ-ВЭЖХ (C18; вода-ACN-ТФУ)

Промежуточное соединение VI.1



VI.1

Стадия 1: Смесь из бензимидазольного промежуточного соединения IV.2 (5.00 г; 11.8 ммоль), йодэтана (4.77 мл; 59.0 ммоль) и ACN 50 мл) нагревают до 120 °С (микроволновое облучение; закрытый сосуд) в течение 2 ч.

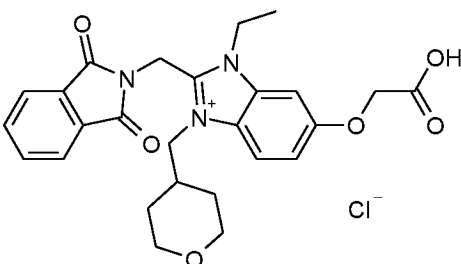
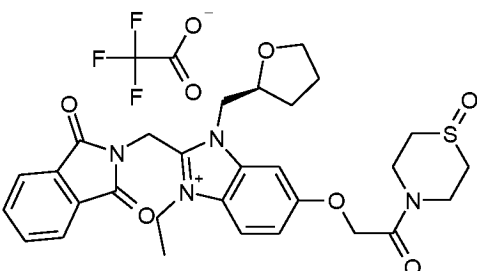
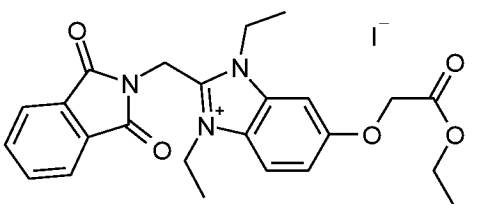
Стадия 2: Смесь выпаривают и остаток перемешивают при 65 °С в течение 1 ч. в водн. HCl (4 моль/л; 50 мл; 200 ммоль). Смесь лиофилизируют.

Обработка: Остаток очищают при помощи ОФ-ВЭЖХ (C18; вода/ACN/ТФУ).

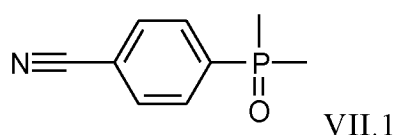
$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_6$ ESI Масс-спектр: $m/z = 424 [\text{M}+\text{H}]^+$

ВЭЖХ анализика: $V_u = 0.37$ мин (метод ВЭЖХ А)

Нижеследующие промежуточные соединения получают соответственно из соответствующего бензимидазола как указано. В зависимости от применяемых условий, синтез может дать свободное основание, соль ТФУ или другие солевые формы, которые могут быть применены в равной степени к синтезу примерных соединений, описанных ниже.

№ промежут соединения	Структура	Применяемый бензимидазол	Комментарий к синтезу
VI.2		IV.1	Стадия 2: реакция при 80 °С; продукт отфильтровывают при охлаждении до к.т.; без лиофилизации или хроматографии
VI.3		V.1	Стадию 2 опущено
VI.4		IV.4	Стадию 2 опущено

Промежуточное соединение VII.1



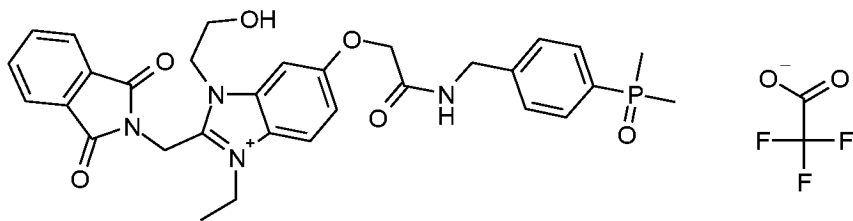
Смесь из 4-йодбензонитрила (2.29 г; 10.0 ммоль), диметилфосфиноксида (800 мг; 10.3 ммоль), триэтиламина (6.97 мл; 50 ммоль) и ACN (50 мл) дегазируют и удерживают под атмосферой аргона. Добавляют Xantphos (400 мг; 0.691 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (300 мг; 0.328 ммоль) и

карбонат цезия (4.0 г; 12.3 ммоль) и смесь перемешивают под аргоном при 80 °C в течение 2 ч. Добавляют воду и смесь экстрагируют посредством ЕЕ. Органический слой отделяют, сушат (MgSO₄) и выпаривают. Остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле (DCM / MeOH 0->15 %).

5 C₉H₁₀NOP

ВЭЖХ аналитика: Ву = 0.59 мин (метод ВЭЖХ В)

Промежуточное соединение VIII.1



VIII.1

Стадия 1: Кислотное промежуточное соединение VI.1 (1.06 г; 1.97 ммоль) ресуспендируют в ТГФ (10 мл).

Стадия 2: добавляют TBDMS хлорид (594 мг; 3.94 ммоль) и имидазол (268 мг; 3.94 ммоль) и смесь перемешивают при к.т. в течение 3 дней.

Стадия 3: CDI (479 мг; 2.96 ммоль) добавляют, и после 30 мин. перемешивания добавляют амин промежуточного соединения III.4 (360 мг; 1.97 ммоль) и смесь дополнительно перемешивают в течение ночи.

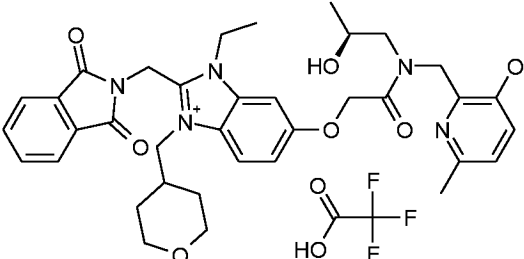
Стадия 4: добавляют ТФУ (3 мл) и смесь перемешивают при к.т. в течение 1 ч.

Обработка: Смесь выпаривают, и остаток очищают при помощи ОФ-ВЭЖХ (C18; вода/ACN/ТФУ).

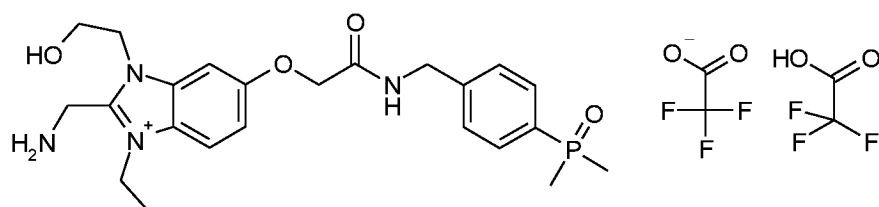
20 C₃₁H₃₄N₄O₆P ESI Масс-спектр: m/z = 589 [M+H]⁺

ВЭЖХ аналитика: Ву = 0.39 мин (метод ВЭЖХ А)

Нижеследующие соединения получают соответственно применяя соответствующую кислоту и амин, как указано. В зависимости от применяемых условий, в ходе методик может получиться хлоридная соль, соль ТФУ или соль бис-ТФУ, цвиттерион или другие солевые формы.

№ промежуточного соединения	Структура	Применяемая кислота	Применяемый амин	Комментарий к синтезу
VIII.2		VI.2	I.5	Стадии 2 и 4 опущены

Промежуточное соединение IX.1



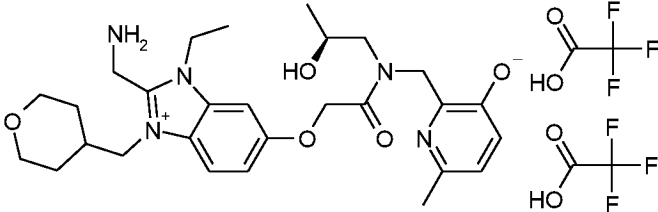
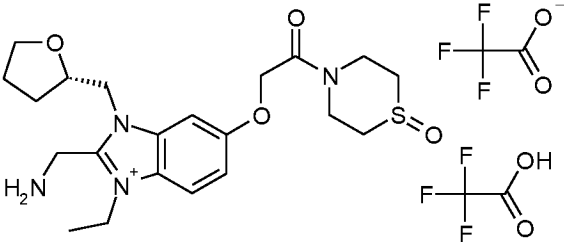
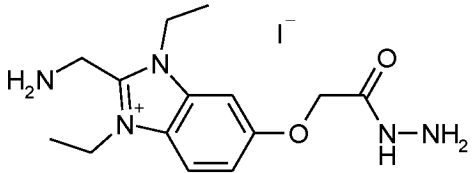
IX.1

Смесь промежуточного соединения VIII.1 (210 мг; 0.254 ммоль), гидразингидрата (57.8 мкл; 0.762 ммоль) и этанола (5 мл) перемешивают при 70 °С (температура бани) в течение 2 ч. Нерастворимые примеси отфильтровывают всасыванием, фильтрат выпаривают и очищают при помощи ОФ-ВЭЖХ (C18, вода / ACN / ТФУ).

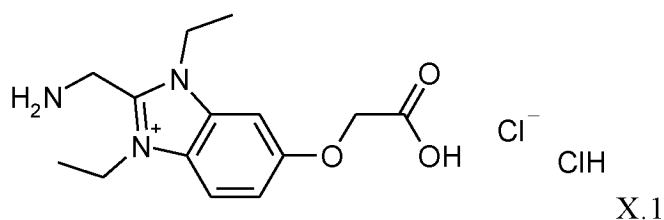
$C_{23}H_{32}N_4O_4P \times C_2O_2F_3 \times C_2HO_2F_3$ ESI Масс-спектр: $m/z = 459 [M+H]^+$

ВЭЖХ аналитика: $V_u = 0.26$ мин (метод ВЭЖХ А)

Нижеследующие промежуточные соединения получают соответственно из соответствующих защищенных аминов как указано. В зависимости от применяемых условий, синтез может обеспечить соль ТФУ или другие солевые формы, которые могут быть применены в равной степени с дополнительными стадиями синтеза.

№ промежут. соединения	Структура	Защищенный применяемый амин	Комментарий к синтезу
IX.2		VIII.2	
IX.3		VI.3	
IX.4		VI.4	Реакция в ACN/EtOH 1:1; 5 экв. гидразингидрат

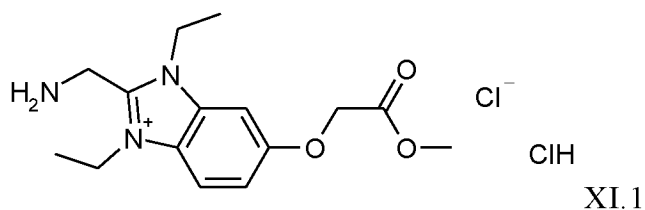
Промежуточное соединение X.1



Смесь промежуточного соединения IX.4 (13.5 г; 32.2 ммоль) и водн. HCl (4 моль/л; 100 мл; 400 ммоль) перемешивают при 80 °С в течение 2 ч, после чего охлаждают до к.т. Нерастворимые примеси отфильтровывают и отбрасывают. Фильтрат лиофилизируют после добавления ACN.

$C_{14}H_{20}N_3O_3 \times HCl \times Cl$ ESI Масс-спектр: $m/z = 278 [M]^+$

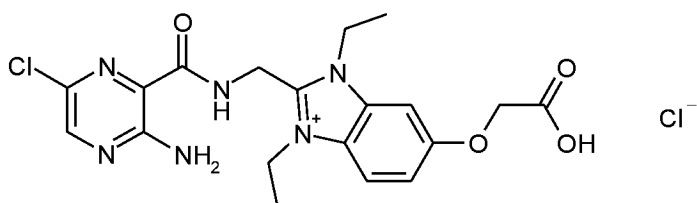
Промежуточное соединение XI.1



Смесь промежуточного соединения X.1 (14.3 г; 40.8 ммоль) и метанольной HCl (50 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 30 мин., после чего фильтруют горячей и выпаривают досуха.

$C_{15}H_{22}N_3O_3 \times HCl \times Cl$ ESI Масс-спектр: $m/z = 292 [M]^+$

Промежуточное соединение XII.1

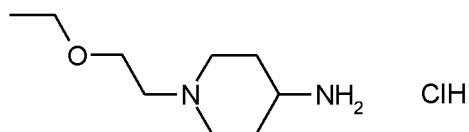


XII.1

Смесь промежуточного соединения V.2 (2.00 г; 3.57 ммоль) и водн. HCl (1 моль/л; 7.13 мл; 7.13 ммоль) перемешивают при 50 °С в течение ночи. Смесь охлаждают до 1 °С, образованный осадок отфильтровывают посредством всасывания и сушат при 50 °С.

$C_{19}H_{22}ClN_6O_4 \times Cl$ ESI Масс-спектр: $m/z = 433 [M]^+$

Промежуточное соединение XIII.1



XIII.1

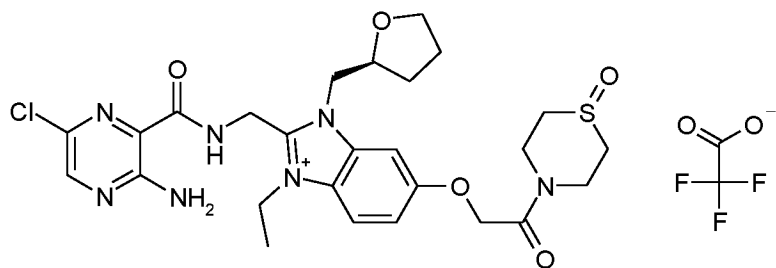
Стадия 1: К смеси из 4-(ВОС-амино)-пиперидина (1.00 г; 4.99 ммоль), DIPEA (1.72 мл; 9.99 ммоль) и ДМФА (3.0 мл) добавляют по каплям при к.т. простой 2-бромэтил-этиловый эфир (840 мг; 5.49 ммоль). Смесь перемешивают в течение дополнительно 2 ч., после чего добавляют воду, и смесь экстрагируют простым диэтиловым эфиром. Органический слой отделяют, сушат и выпаривают досуха.

Стадия 2: Защищенное посредством ВОС промежуточное соединение, полученное из стадии 1 суспендируют в водн. HCl (6.10 мл; 24.4 ммоль). Смесь перемешивают при к.т. в течение 1 ч., после чего выпаривают досуха.

$C_9H_{20}N_2O \times HCl$

Примеры синтеза

Пример 1.01



1.1

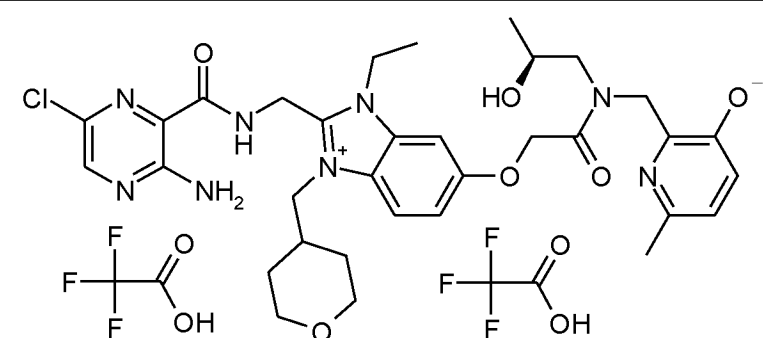
Смесь из 3-амино-6-хлор-пиазин-2-карбоновой кислоты (26.0 мг; 0.150 ммоль), амина промежуточного соединения IX.3 (100 мг; 0.151 ммоль), ТВТУ (53.0 мг; 0.165 ммоль), триэтиламина (63.2 мкл; 0.450 ммоль) и ДМФА (5.0 мл) перемешивают при к.т. в течение ночи. Летучие компоненты выпаривают, и остаток очищают посредством ОФ-ВЭЖХ (С18; вода-АСN-ТФУ).

$C_{26}H_{33}ClN_7O_5S \times C_2O_2F_3$ ESI Масс-спектр: $m/z = 590 [M+H]^+$

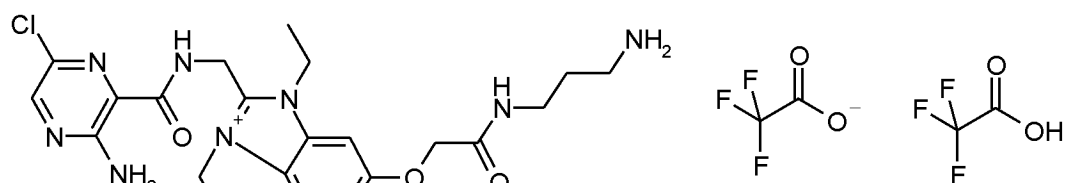
ВЭЖХ аналитика: $B_u = 0.42$ мин (метод ВЭЖХ D)

Нижеследующие примерные соединения получают соответственно из соответствующего амина, как указано. В зависимости от применяемых условий, в ходе синтеза непредвиденно могут быть получены другие стехиометрии противоионов или другие солевые формы.

№ примера	Структура	Применяемый амин	M+	В _у (мин)	метод ВЭЖХ
1.02		IX.1	614	0.39	A

№ примера	Структура	Применя- емый амин	M+	Ву (мин)	метод ВЭЖХ
1.03		IX.2	681 (M+H)+	0.38	A

Пример 2.01



2.01

Стадия 1: К смеси промежуточного соединения XII.1 (120 мг; 0.243 ммоль), ТВТУ (156 мг; 0.486 ммоль), триэтиламина (101 мкл; 0.729 ммоль) и ДМФА (3.0 мл) добавляют амина *трет*-бутил N-(3-аминопропил)карбамат (42.3 мг; 0.243 ммоль). Смесь перемешивают при к.т. в течение 3 ч., после чего выпаривают.

Стадия 2: Защищенное посредством ВОС промежуточное соединение очищают при помощи ОФ-ВЭЖХ (C18; вода-ACN-ТФУ), ресуспендируют в водн. HCl (37 %; 1.0 мл) и выпаривают досуха.

Стадия 3: Сырой продукт очищают посредством ОФ-ВЭЖХ (C18; вода-ACN-ТФУ).

$C_{22}H_{30}ClN_8O_3 \times C_2O_2F_3 \times C_2HO_2F_3$ ESI Масс-спектр: $m/z = 489 [M+H]^+$
ВЭЖХ аналитика: Ву = 3.02 мин (метод ВЭЖХ С)

Нижеследующие примерные соединения получают соответственно из соответствующего амина как указано. В зависимости от применяемых условий, синтез непредвиденно может давать другие стехиометрии противоионов или другие солевые формы.

№ примера	Структура	Применяемый амин	Комментарий к синтезу	M+	Ву (мин)	Способ ВЭЖХ
2.02				489	2.97	C
2.03			Стадию 3 опущено	515	3.05	C
2.04		I.4	Стадию 2 опущено	566	0.38	A
2.05		I.5	Стадию 2 опущено	611	0.37	A
2.06			Сноска (а)	503	3.03	C
2.07		XIII.1	Сноска (а)	587	3.28	C

(а) Стадию 2 опущено; очистка посредством ОФ-ВЭЖХ (C18; вода-ACN-муравьиная кислота)

АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ И ПРЕПАРАТИВНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ

Как правило, 1Н-ЯМР и масс-спектры были получены для изготовленных соединений. Приведенные массовые пики (например, (M)+, (M+H)+, (M+HCOO)-) относятся к моноизотопному молекулярному весу.

Препаративная ВЭЖХ:

Неподвижная фаза (если не указано иное): XBridge C18; 10 мкм или SunFire C18; 10 мкм (обе от waters, www.waters.com)

Аналитические методы ВЭЖХ/МС

Указанное время удерживания ВЭЖХ измеряют по следующим параметрам.

Метод ВЭЖХ А

Колонка:			SunFire C18, 2.1 x 30 мм, 2.5 мкм (Waters)	
Градиент время [мин]	% Раств [H ₂ O, 0.1 %ТФУ]	% Раств [ACN]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.00	99	1	1.5	60
0.02	99	1	1.5	60
1.00	0	100	1.5	60
1.10	0	100	1.5	60

Метод ВЭЖХ В

Колонка:			SunFire, 3 x 30 мм, 2.5 мкм (Waters)	
Градиент время [мин]	% Раств [H ₂ O, 0.1 %ТФУ]	% Раств [ACN]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

Метод ВЭЖХ С

Колонка: Atlantis dC18 5 мкм 4,6 x 50 мм, Темп 35°C

Подвижная фаза: А = H₂O 90 % + 10 % CH₃CN + CF₃COOH 0,05%

В = CH₃CN 90 % + 10 % H₂O

Время в мин.	%А	%В	скорость потока в мл/мин
0.00	100	0	1.3
0.70	100	0	1.3
4.5	0	100	1.3

5.80	0	100	1.3
6.00	100	0	1.3

Метод ВЭЖХ D

Колонка:		XBridge BEH C18, 2.1 x 30 мм, 1.7 мкм (Waters)		
Градиент время [мин]	% Раств [H ₂ O, 0.1 %ТФУ]	% Раств [ACN]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.00	99	1	1.6	60
0.02	99	1	1.6	60
1.00	0	100	1.6	60
1.10	0	100	1.6	60

5

Выше и в дальнейшем использованы следующие сокращения:

ACN	Ацетонитрил
Водн.	водный
BOC	<i>трет</i> -Бутоксикарбонил
Cbz	Карбобензилокси
CH	Циклогексан
DCM	Дихлорметан
DIPEA	Диизопропил-этиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
ДМФА	N,N-диметилформамид
DPPF	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EDC	1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид
EE	Этилацетат
Экв.	Молярный эквивалент
ESI	Электрораспылительная ионизация
ч	час
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония Гексафторфосфат
HCl	Хлористоводородная кислота
KOH	Гидроксид калия
л	литр
LiHMDS	Бис(триметилсилил)амид лития
М	моль/л

Мин	минуты
Тпл	Точка плавления
NaOH	Гидроксид натрия
н.о.	Не определено
NMP	N-Метилпирролидон
Pd/C	палладий на угле
к.т.	Температура окружающей среды (приблизительно 20°C)
Ву	Время удерживания
TBME	Метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
TBDMS	<i>Трет</i> -бутил-диметилсилил-
TBTU	2-(1Н-Бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-тетрафторборат
TEA	Триэтиламин
ТФУ	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТСХ	Тонкослойная хроматография
TMS	Триметилсилил
Xantphos	4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

МЕТОД ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Значения IC₅₀ приведенных выше примерных соединений были определены в анализе с камерой Уссинга.

- 5 Камера Уссинга: М-1 клетки почки мыши были культивированы в DMEM, содержащем 5 % ФТС и 5 мкМ дексаметазона в течение 10 - 12 дней на полиэфирных транслучных фильтрах. Фильтры вставляли в луночный планшет, покрытый тефлоном, который устанавливали в систему камеры Уссинга. Перед измерением среду из клеток М-1 заменяли на буфер переноса
- 10 Сасо-2 (Invitrogen, Германия). Во время измерений температуру в камере Уссинга поддерживали при 37°C. Токи короткого замыкания (I_{sc}) измеряли в режиме фиксации напряжения посредством пакета программного обеспечения Lab View для сбора и анализа данных. Трансэпителиальное электрическое сопротивление (TEER) определяли путем применения ступеней напряжения ±5
- 15 мВ каждые 5 сек. Соединения вводили в апикальный раствор с конечной концентрацией 3 мкМ или с возрастающими концентрациями (1-3-10 мкМ). В

конец каждого эксперимента чувствительный к амилориду I_{SC} измеряли добавлением 3 мкМ амилорида в апикальный отдел. Результаты выражены как ингибирование в процентах от эффекта амилорида или как IC₅₀.

С приведенными выше примерными соединениями были определены следующие значения IC₅₀ в анализе с камерой Уссинга:

Пример	1.01	1.02	1.03	2.01	2.02	2.03	2.04	2.05	2.06	2.07
IC ₅₀ [нМ]	10	10	8	1	2	1	3	3	1	3

Проницаемость в клетках CALU-3:

Измерения проницаемости через поляризованные сливающиеся монослои клеток CALU-3, выращенные на проницаемых подложках с фильтром, используют для получения информации о потенциале соединения проходить через эпителий легких. Коэффициенты кажущейся проницаемости (Papp) соединений через монослои CALU-3 клеток измеряли (pH 7.4, 37 °C) в апикально-базальном (AB) и базально-апикальном (BA) направлении транспорта. Проницаемость AB (Papp, AB) представляет собой абсорбцию лекарственного средства из просвета легкого в кровь и проницаемость BA (Papp, BA) - перенос лекарственного средства из крови в просвет легкого в основном через пассивную проницаемость, поскольку клетки Calu-3, а также эпителиальные клетки легкого не экспрессируют эффлюксных переносчиков, таких как P-gp, в то время как могут экспрессироваться поглощающие переносчики.

Клетки CALU-3 (1 - 2 x 10⁵ клеток/1 см² площади) высевают на фильтровальные вставки (транслучные поликарбонатные фильтры Costar, размер пор 0.4 мкм) и культивируют (в течение 10 – 12 дней DMEM) до образования плотных монослоев. Исследуемые соединения растворяют в соответствующем растворителе (ДМСО, 10 мМ исходного раствора). Исходные растворы разбавляют буфером НТР-4 (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 % БСА, pH 7.4) с получением транспортных растворов (10 мкм соединения, конечный ДМСО ≤ 0.5%). Транспортный раствор (TL) наносят на апикальную или базолатеральную сторону донора для измерения проницаемости А-В или В-А (3 репликата фильтра), соответственно. Сторона приемника содержит тот же буфер, что и

сторона-донор. Через 30 мин. аккомодации, образцы собирают в начале $t_0 = 0$ мин. и в конце эксперимента $t_n = 90$ мин. от донора и в 0, 30, 60 и 90 мин. также из приемной камеры. Удаленный объем восполняют буфером НТР-4.

Концентрацию соединения в образцах измеряют с помощью ВЭЖХ-МС/МС или сцинтилляционного счета. Коэффициент проницаемости (P_{app}) и отношение эффлюкса рассчитывают в соответствии с: $P_{app} [\text{см/с}] = (\text{приемник концентрации} [\text{нМ}] * \text{объемный приемник} [\text{мл}]/\text{временной интервал} [\text{сек}]) * (1/\text{площадь фильтра}) * (1/\text{концентрация донора} [\text{нМ}])$.

С приведенными выше примерными соединениями были определены следующие значения проницаемости в анализе с клетками CALU-3:

Пример	1.01	1.02	1.03	2.01	2.04	2.05	2.06
P_{app} , АВ [10^{-6} см/с]	0.8	0.6	0.4	0.2	<0.7	0.4	<1
P_{app} , ВА [10^{-6} см/с]	0.3	0.3	0.1	0.5	0.4	0.1	0.2

ПОКАЗАНИЯ

Особенно следует упомянуть те применения, для которых соединения формулы (I) в соответствии с изобретением предпочтительно подходят ввиду их фармацевтической эффективности в качестве ингибиторов ENaC. Примеры включают респираторные заболевания или жалобы, аллергические заболевания дыхательных путей или синдром сухого глаза.

Особенно следует упомянуть о профилактике и лечении заболеваний дыхательных путей или легких, связанных с повышенным слизиобразованием, воспалениями и/или обструктивными заболеваниями дыхательных путей. Примеры таковых включают острый, аллергический или хронический бронхит, хронический обструктивный бронхит (ХОБЛ), кашель, эмфизема легких, аллергический или неаллергический ринит или синусит, хронический ринит или синусит, астму, альвеолит, легкие фермера, повышенную реактивность дыхательных путей, инфекционный бронхит или пневмонит, детскую астму, бронхоэктазии, фиброз легких, РДСВ (респираторный дистресс-синдром взрослых), отек бронхов, отек легких, бронхит, пневмонию или интерстициальную пневмонию, обусловленные различными причинами, такими как аспирация и вдыхание токсических газов, или бронхит, пневмонию или интерстициальную пневмонию, обусловленные сердечной недостаточностью,

облучением, химиотерапией, кистозный фиброз или муковисцидоз, дефицит альфа 1-антитрипсина.

Особенно предпочтительно настоящее изобретение относится к применению соединений формулы (I) для получения фармацевтической композиции для лечения воспалительных или обструктивных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, включая легкие, таких как, например, аллергический ринит, хронический ринит, бронхоэктазии, кистозный фиброз, ХОБЛ, хронический бронхит, хронический синусит и астма.

Наиболее предпочтительно использовать соединения формулы (I) для лечения воспалительных и обструктивных заболеваний, таких как ХОБЛ, хронический бронхит, хронический синусит, астма, кистозный фиброз, в частности ХОБЛ, хронический бронхит, астма и кистозный фиброз.

Фактическое фармацевтически эффективное количество или терапевтическая доза, конечно же, будет зависеть от факторов, известных специалисту в данной области, таких как возраст и вес пациента, путь введения и тяжесть заболевания. В любом случае комбинацию следует вводить в дозах и способом, который позволяет получать фармацевтически эффективное количество в зависимости от индивидуального состояния пациента.

КОМБИНАЦИИ

Соединения формулы (I) можно применять сами по себе или в сочетании с другими активными веществами формулы (I) в соответствии с изобретением. При необходимости соединения формулы (I) можно также применять в сочетании с другими фармакологически активными веществами.

Поэтому, кроме того, изобретение также относится к комбинациям лекарственных средств, предпочтительно содержащим, как одно или большее количество соединений формулы (I) или их соли, так и другие активные вещества, одно или большее количество соединений, выбранных из числа категорий других ингибиторов ENaC, бета-агонистов, антихолинергических средств, кортикостероидов, ингибиторов PDE4, антагонистов LTD4, ингибиторов EGFR, агонистов дофамина, антигистаминов H1, антагонистов PAF, ингибиторов MAP-киназы, ингибиторов MPR4, ингибиторов iNOS, ингибиторов SYK, корректирующих средств трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR) CFTR потенцирующих средств или их двойные или тройные комбинации.

ПРЕПАРАТЫ

Пригодными для введения формами являются, например, порошки для ингаляции или аэрозоли. Содержание фармацевтически эффективного соединения (соединений) в каждом случае должно находиться в диапазоне от 0,2 до 50 мас. %, предпочтительно от 0,5 до 25 мас. % в пересчете на композицию в целом, т.е. в количествах, которых достаточно для обеспечения диапазона доз, указанного в дальнейшем.

Для введения путем ингаляции комбинация активного вещества может быть представлена в виде порошка, в виде водного или водно-этанольного раствора или с использованием композиции пропеллентного газа.

Поэтому предпочтительно, чтобы фармацевтические композиции отличались содержанием одного или большего количества соединений формулы (I) в соответствии с предпочтительными вариантами осуществления, представленными выше.

Также предпочтительно, если соединения формулы (I) вводят путем ингаляции, особенно предпочтительно, если их вводят один или два раза в сутки. Для этой цели соединения формулы (I) должны быть приготовлены в формах, пригодных для ингаляции. Препараты для ингаляции включают порошки для ингаляции, дозированные аэрозоли, содержащие пропеллент, или растворы для ингаляции, не содержащие пропеллент, которые необязательно содержатся в смеси с обычными физиологически приемлемыми инертными наполнителями.

В пределах объема настоящего изобретения, термин «растворы для ингаляции, не содержащие пропеллент» также включает концентраты или стерильные, готовые к применению растворы для ингаляции. Препараты, которые можно использовать в соответствии с изобретением, более подробно описаны в последующей части описания.

Порошки для ингаляции

Если активные соединения формулы (I) содержатся в смеси с физиологически приемлемыми инертными наполнителями, то в соответствии с изобретением для приготовления порошков для ингаляции можно использовать следующие физиологически приемлемые инертные наполнители: моносахариды (например, глюкоза или арабиноза), дисахариды (например, лактоза, сахароза, мальтоза), олиго- и полисахариды (например, декстран), многоатомные спирты

(например, сорбит, маннит, ксилит), соли (например, хлорид натрия, карбонат кальция) или смеси этих инертных наполнителей друг с другом.

Предпочтительно использовать моно- или дисахариды, но особенно предпочтительно использовать лактозу или глюкозу, предпочтительно, но не исключительно, в виде их гидратов. Для задач изобретения особенно предпочтительным инертным наполнителем является лактоза, тогда как моногидрат лактозы является наиболее предпочтительным. Методики приготовления порошков для ингаляции, предлагаемых в настоящем изобретении, путем измельчения и микронизации и заключительного смешивания компонентов известны из предшествующего уровня техники.

Аэрозоли для ингаляции, содержащие пропеллент

Аэрозоли для ингаляции, содержащие пропеллент, которые можно использовать в соответствии с изобретением, могут содержать соединение формулы (I), растворенное в газе-пропелленте или в диспергированной форме.

Газы-пропелленты, которые можно использовать для приготовления аэрозолей для ингаляции, в контексте настоящего изобретения известны из предшествующего уровня техники. Пригодные пропелленты выбраны из числа углеводородов, таких как *n*-пропан, *n*-бутан или изобутан, и галогенированных углеводородов, предпочтительно таких, как фторированные производные метана, этана, пропана, бутана, циклопропана или циклобутана. Указанные выше газы-пропелленты можно использовать по отдельности или в виде их смесей.

Особенно предпочтительными пропеллентами являются фторированные производные алканов, выбранные из группы, включающей TG134a (1,1,1,2-тетрафторэтан), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан) и их смеси. Аэрозоли для ингаляции, содержащие пропеллент, используемые в объеме применения в соответствии с изобретением также могут содержать другие вещества, такие как сорастворители, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, смазывающие вещества и средства для регулирования значения pH. Все эти вещества известны из уровня техники.

Растворы для ингаляции, не содержащие пропеллент

Соединения формулы (I) в соответствии с изобретением предпочтительно используют для приготовления растворов для ингаляции и суспензий для ингаляции, не содержащих пропеллент. Растворы, используемые для этой цели, включают водные или спиртовые, предпочтительно этанольные растворы.

Растворителем может быть чистая вода или смесь воды с этанолом. Значения pH растворов или суспензий устанавливают равными от 3 до 7 с помощью пригодных кислот. Значение pH можно регулировать с помощью кислот, выбранных из числа неорганических или органических кислот. Примеры особенно пригодных неорганических кислот включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту и/или фосфорную кислоту. Примеры особенно пригодных органических кислот включают аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, уксусную кислоту, муравьиную кислоту и/или пропионовую кислоту и т.п. Предпочтительными неорганическими кислотами являются хлористоводородная кислота и серная кислота. Также можно использовать кислоты, которые уже образовали соль присоединения кислоты с одним из активных веществ. Из органических кислот предпочтительными являются аскорбиновая кислота, фумаровая кислота и лимонная кислота. При желании также можно использовать смеси указанных кислот, в особенности в случае кислот, которые в дополнение к подкисляющей способности обладают другими характеристиками, например, могут выступать в качестве ароматизаторов, антиоксидантов или комплексообразователей, таких как, например, лимонная кислота или аскорбиновая кислота. Для регулирования значения pH в соответствии с изобретением, особенно предпочтительно использовать хлористоводородную кислоту.

В растворы для ингаляции, не содержащие пропеллент, используемые для задач настоящего изобретения, можно добавить сорастворители и/или другие инертные наполнители. Предпочтительными сорастворителями являются такие, которые содержат гидроксильные группы или другие полярные группы, например, спирты, в частности изопропиловый спирт, гликоли, предпочтительно пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, простой эфир гликоля, глицерин, полиоксиэтиленовые спирты и полиоксиэтиленовые эфиры жирных кислот.

Термины «инертные наполнители» и «добавки» в данном контексте означают любое фармакологически приемлемое вещество, которое не является активным соединением, но которое можно объединить с активным соединением или соединениями в фармакологически приемлемом растворителе для

улучшения качественных характеристик препарата активного соединения.

Предпочтительно, если эти вещества не оказывают фармакологического воздействия или, в связи с предполагаемым лечением, не оказывают заметного или, по меньшей мере, нежелательного фармакологического воздействия.

5 Инертные наполнители и добавки включают, например, поверхностно-активные вещества, такие как соевый лецитин, олеиновая кислота, сложные эфиры сорбита, такие как полисорбаты, поливинилпирролидон, другие стабилизаторы, комплексообразователи, антиоксиданты и/или консерванты, которые гарантируют или продлевают срок годности готового фармацевтического
10 препарата, ароматизаторы, витамины и/или другие добавки, известные из уровня техники. Добавки также включают фармакологически приемлемые соли, такие как хлорид натрия, используемые в качестве изотонических средств.

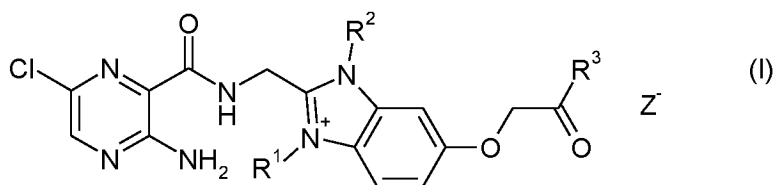
Предпочтительные инертные наполнители включают антиоксиданты, такие как, например, аскорбиновая кислота, при условии, что ее уже не использовали для
15 регулирования значения pH, витамин А, витамин Е, токоферолы и аналогичные витамины или провитамины, находящиеся в организме человека. Консерванты можно использовать для защиты препарата от загрязнения патогенами.

Пригодными консервантами являются такие, которые известны в данной области техники, предпочтительно цетилпиридиния хлорид, бензалкония хлорид или
20 бензойная кислота, или бензоаты, такие как бензоат натрия, использующиеся при концентрациях, известных из предшествующего уровня техники.

Из описанных выше лекарственных форм делают готовые к применению упаковки лекарственного средства, предназначенного для лечения болезней дыхательных путей, содержащих описание, включающее, например, слова
25 респираторное заболевание, ХОБЛ или астма, соединение в соответствии с изобретением и одно или большее количество компонентов комбинации, выбранных из числа описанных выше.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



в которой

R^1 и R^2 независимо выбраны из этила, 2-гидроксиэтила, 2-тетрагидрофуранилметила и 4-тетрагидропиранилметила;

R^3 выбран из фрагмента NR^aR^b , где R^a и R^b независимо выбраны из водорода, C_1 - C_4 -алкила и 1-(2-этоксиэтил)пиперидин-4-ила, в которой C_1 - C_4 -алкил может нести 1 или 2 заместителя, выбранных из гидроксила, амина, C_1 - C_4 -алкиламина, ди- C_1 - C_4 -алкиламина, (диметилфосфиноил)метокси, 4-(диметилфосфиноил)фенила, 6-метил-3-гидрокси-пиридин-2-ила и оксианиона 6-метил-3-гидрокси-пиридин-2-ила, при условии, что по меньшей мере один из R^a и R^b отличается от водорода,

или где R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены для образования гетероциклического фрагмента, выбирают из пиперидина и 1-оксотиоморфолинила, где гетероциклический фрагмент может нести 1 или 2 заместителя, выбранных из NH_2 ; и

Z^- выбран из хлорида, бромида, йодида, гидроксида, гидросульфата, сульфата, нитрата, фосфата, формиата, ацетата, трифторацетата, фумарата, цитрата, тартрата, оксалата, сукцината, манделата, метансульфоната и *n*-толуолсульфоната,

или Z^- может отсутствовать, если R^a или R^b означает C_1 - C_4 -алкил и несет оксианион 6-метил-3-гидрокси-пиридин-2-ила;

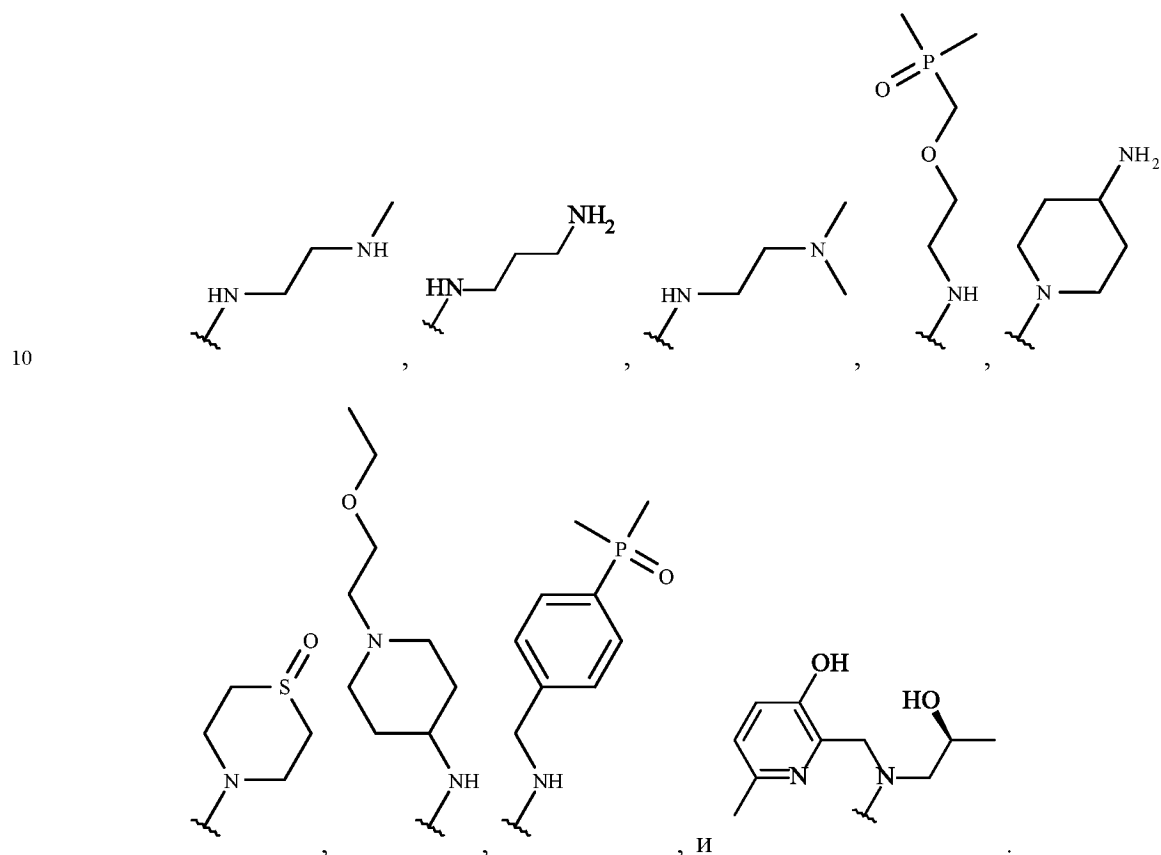
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой по меньшей мере один из R^1 и R^2 представляет собой этил.

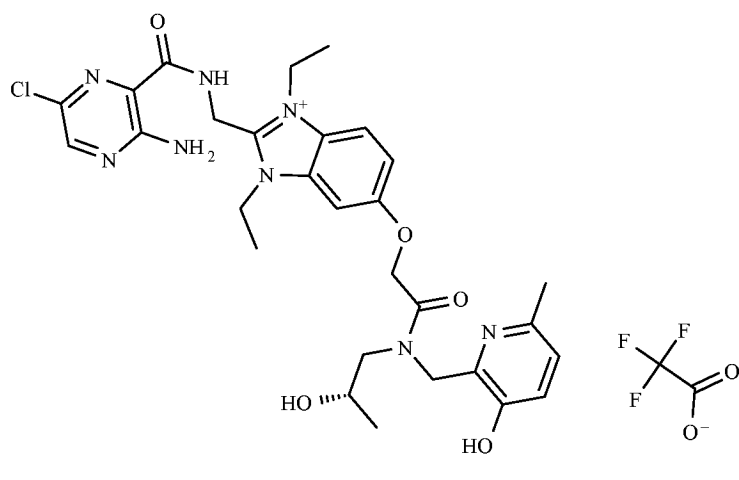
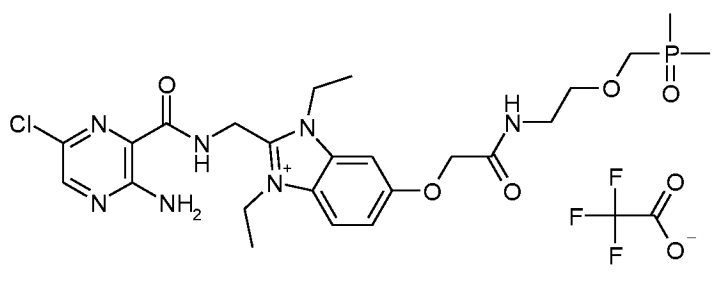
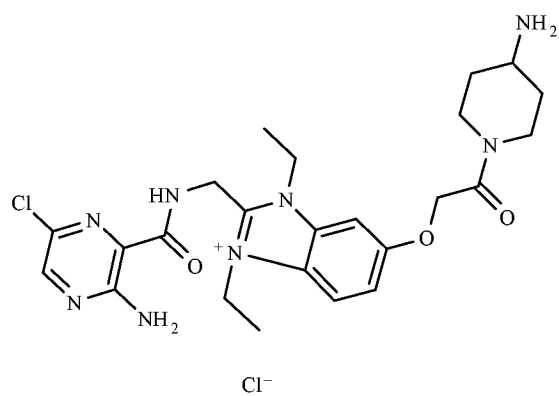
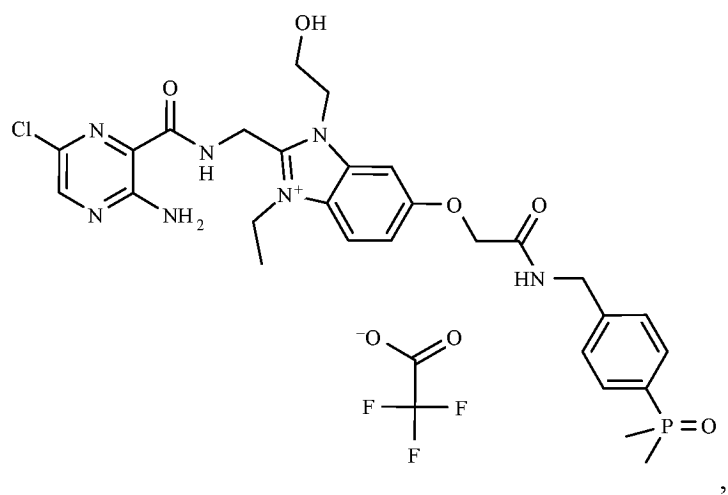
3. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой оба из R^1 и R^2 представляют собой этил.

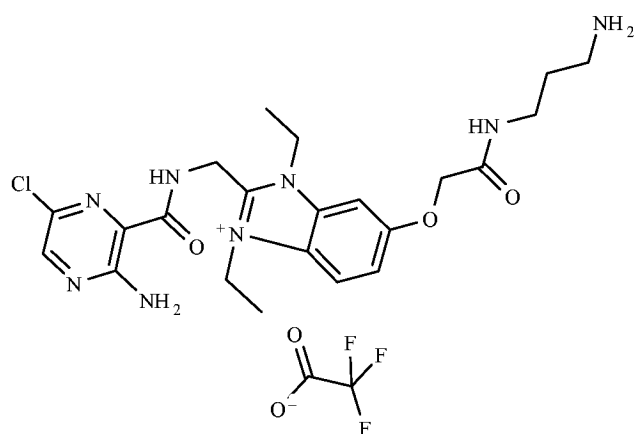
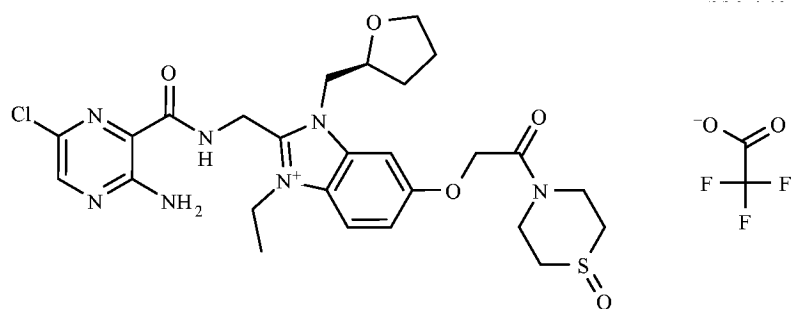
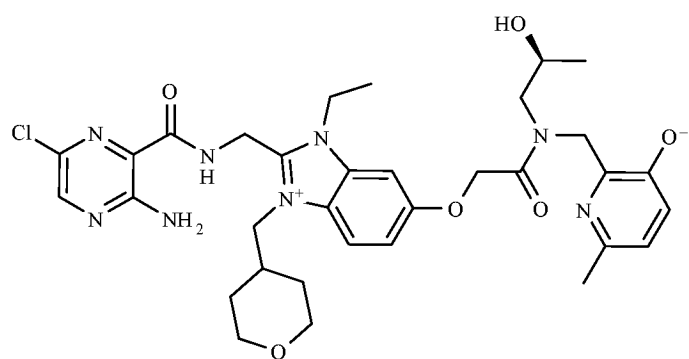
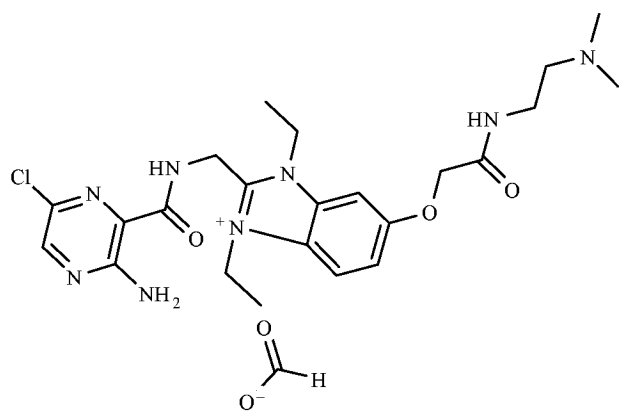
4. Соединение по одному или нескольким пп. 1 - 3 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой Z^- выбирают из хлорида, формиата и трифторацетата.

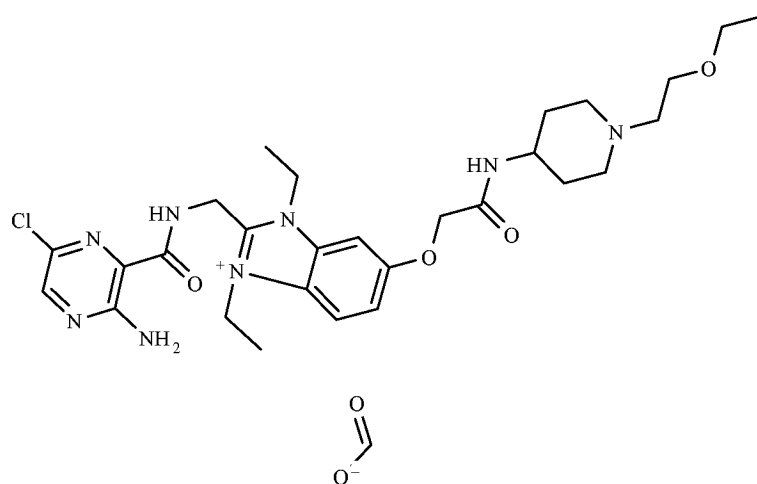
5. Соединение по одному или нескольким пп. 1 - 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбирают из



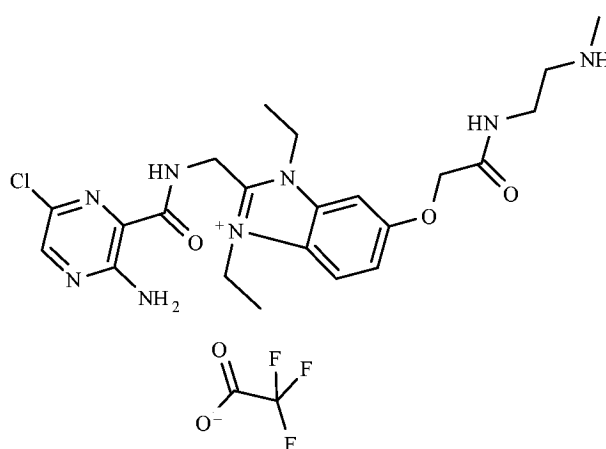
6. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из группы, включающей







и



7. Соединение по одному или нескольким пп. 1 - 6 или его
фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного
средства.

8. Соединение по одному или нескольким пп. 1 - 6 или его
фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания,
выбранного из числа респираторных заболеваний или жалоб и аллергических
заболеваний дыхательных путей.

9. Соединение по одному или нескольким пп. 1 - 6 или его
фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания,
выбранного из числа хронического бронхита, острого бронхита, бронхита,
вызванного бактериальной или вирусной инфекцией, или грибами или
гельминтами, аллергического бронхита, токсического бронхита, хронического

обструктивного бронхита (ХОБЛ), астмы, детской астмы, бронхоэктазии, аллергического альвеолита, аллергического или неаллергического ринита, хронического синусита, идиопатического фиброза легких, кистозного фиброза или муковисцидоза, дефицита альфа-1-антитрипсина, кашля, эмфиземы легких, 5 интерстициальных заболеваний легких, альвеолита, повышенной реактивности дыхательных путей, полипов в носу, отека легких, пневмонита различного происхождения и синдрома сухого глаза.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно 10 соединение по одному или нескольким пп. 1 - 6 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

11. Комбинация лекарственных средств, содержащая помимо одного или большего количества соединений по одному или нескольким пп. 1 - 6 или 15 его фармацевтически приемлемой соли, в качестве дополнительных активных веществ, одно или большее количество соединений, выбранных из числа категорий других ингибиторов ENaC, бетаиметиков, антихолинергических средств, кортикостероидов, ингибиторов PDE4, антагонистов LTD4, ингибиторов EGFR, агонистов допамина, антигистаминов H1, антагонистов PAF, 20 ингибиторов MAP-киназы, ингибиторов MPR4, ингибиторов iNOS, ингибиторов SYK, корректирующих средств трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR) и CFTR потенцирующих средств или их двойные или тройные комбинации.