

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037264

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.03.01

(21) Номер заявки
201891782

(22) Дата подачи заявки
2017.02.03

(51) Int. Cl. C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)
A61P 11/14 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СУЛЬФОАМИДНОЕ ПРОИЗВОДНОЕ И СОДЕРЖАЩЕЕ ЕГО ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

(31) 2016-021358

(32) 2016.02.05

(33) JP

(43) 2019.06.28

(86) PCT/JP2017/004134

(87) WO 2017/135462 2017.08.10

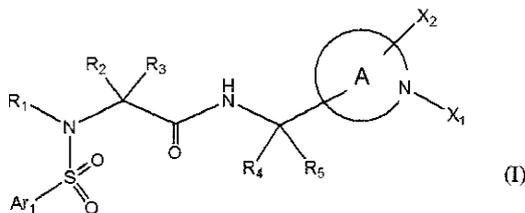
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭА ФАРМА КО., ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:
Кобаяси Каори, Судзуки Тамоцу,
Окудзуми Тацуя (JP)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(56) WO-A1-2015115507
WO-A1-2015052264
WO-A1-2014098098
EP-A1-2520566
WO-A1-2014135617
JP-A-2015535836
WO-A1-2010141805
WO-A1-2007119889
WO-A1-2016128529
WO-A1-2017018495

(57) В изобретении описано новое соединение, имеющее антагонистическую активность по отношению к TRPA1, лекарственное средство, содержащее указанное соединение, антагонист TRPA1 и лекарственное средство, которое может быть использовано для профилактики и лечения заболевания, в котором задействован TRPA1. Соединение, имеющее формулу (I)



где каждый символ имеет значение, указанное в описании, или его фармацевтически приемлемая соль и содержащее его лекарственное средство и т.п. имеют антагонистическую активность по отношению к TRPA1 и могут применяться как антагонисты TRPA1 и для профилактики и лечения заболевания, в котором задействован TRPA1.

B1

037264

037264

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается нового гетероциклического сульфонамидного соединения, обладающего антагонистической активностью по отношению к анкирин 1 каналу, действующему по принципу транзиторного рецепторного потенциала (Transient Receptor Potential Ankyrin 1, TRPA1), и фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение, а также лекарственного средства, которое может применяться для профилактики и лечения заболевания, в котором задействован TRPA1.

Предпосылки создания изобретения

Анкирин-1 канал, действующий по принципу транзиторного рецепторного потенциала (Transient Receptor Potential Ankyrin 1, TRPA1), представляет собой неселективный катионный канал, принадлежащий к суперсемейству каналов, действующих по принципу транзиторного рецепторного потенциала (Transient Receptor Potential, TRP). Как и другие каналы семейства TRP, он содержит 6 трансмембранных доменов и формирует тетрамер, состоящих из 4 субъединиц. TRPA1 представляет собой лигандзависимый ионный канал, который меняет структуру при связывании с лигандом. В результате канал открывает, обеспечивая поток катионов, таких как ион кальция, ион натрия и т.п., внутрь клетки, что позволяет контролировать мембранный потенциал клетки. В качестве лигандов TRPA1 известны естественные стимулирующие вещества (например, аллиллизотиоцианат (АЛТС), коричный альдегид и т.п.), стимуляторы из окружающей среды (например, формалин, акролен и т.п.), эндогенные вещества (например, 4-гидроксиноненаль и т.п.) и т.п. (см. непатентные документы 1-3). Известно, что TRPA1 активируется также при стимуляции холодом, внутриклеточным Ca^{2+} и т.п. (непатентный документ 1). Многие лиганды, такие как АЛТС, коричный альдегид и т.п., образуют ковалентную связь с остатком цистеина и остатком лизина на N-конце в цитоплазме и активируют канал (непатентный документ 2). Кроме того, считается, что внутриклеточный Ca^{2+} связывается с N-терминальным доменом EF-hand и открывает канал (непатентный документ 4). Сообщалось, что TRPA1 высоко экспрессирован в чувствительных нервах, таких как спинной мозг, блуждающий нерв, тройничный нерв и т.п. Сообщалось, что TRPA1 соэкспрессируется с маркерами восприятия боли, такими как TRPV1, пептид, кодируемый геном кальцитонина (CGRP), вещество P и т.п. (непатентные документы 5-7).

Поэтому считается, что после активации TRPA1, присутствующего в чувствительном нерве, различными стимуляторами происходит открытие и деполаризация клеточной мембраны, нейропептиды (CGRP, вещество P) высвобождаются в нервных окончаниях, и происходит передача восприятия, такое как передача болевых ощущений и т.п.

На самом деле сообщалось, что нокаун гена TRPA1 ген-специфичным антисмысловым методом положительно действует на гипералгезию, вызванную воспалением и повреждением нерва в модели боли (непатентный документ 8). Также сообщалось, что болевое поведение, вызванное формалином, исчезало у мышей, нокаутных по гену TRPA1 (непатентный документ 9). Исходя из вышесказанного, считается, что TRPA1 играет важную роль в передаче болевых импульсов, и ожидается, что он представляет собой мишень при лечении связанных с болью заболеваний, таких как ноцицептивная боль, невропатическая боль и т.п.

Известно, что TRPA1 в высокой степени экспрессирован в восходящем чувствительном нерве, проецирующемся на желудочно-кишечный тракт, например на пищевод, желудок, толстый кишечник и т.п. Сообщалось, что нокаун TRPA1 уменьшает ноцицептивную реакцию при растяжении желудка (непатентный документ 10), и что гипералгезия толстого кишечника, вызванная АЛТС и 2,4,6-тринитробензолсульфокислотой (TNBS), нормализуется у мышей, нокаутных по гену TRPA1 (непатентный документ 11). Исходя из вышесказанного, предполагается, что TRPA1 играет важную роль в передаче восприятия и боли в желудочно-кишечном тракте, и ожидается, что он будет эффективной мишенью при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, эрозивный эзофагит, воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), панкреатит и т.п. (непатентный документ 12).

Кроме того, TRPA1 играет ключевую роль в детектировании токсичных веществ в трахее. Сообщалось, что нокаун гена TRPA1 подавляет воспаление трахеи в OVA-модели (непатентный документ 13). Поэтому антагонизм TRPA1 также считается полезным для легочных заболеваний, таких как астма, хронический кашель, ХОЗЛ и т.п.

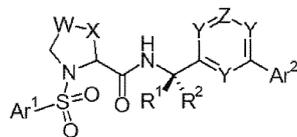
В качестве других заболеваний, в которых определенную роль играет TRPA1, известны кожные заболевания, такие как кожный зуд, атопический дерматит, ожоги и т.п. (непатентные документы 14, 15), воспалительные заболевания, такие как ожог, остеоартрит и т.п. (непатентный документ 16), заболевания мочевого пузыря, такие как гиперактивность мочевого пузыря, нарушение мочеиспускания, цистит и т.п. (непатентный документ 17), неврологические заболевания, такие как нейропатия, вызванная противораковым препаратом и т.п. (непатентные документы 18-20) и т.п.

Таким образом, соединение, способное функционально регулировать TRPA1, во многих отношениях полезно с промышленной и терапевтической точки зрения. В частности, ожидается, что соединение, оказывающее антагонистическое действие на TRPA1, может быть новым терапевтическим лекарственным средством для заболеваний, связанных с болью, заболеваний желудочно-кишечного тракта, легочных заболеваний, кожных заболеваний, воспалительных заболеваний, заболеваний мочевого пузыря и

неврологических заболеваний человека.

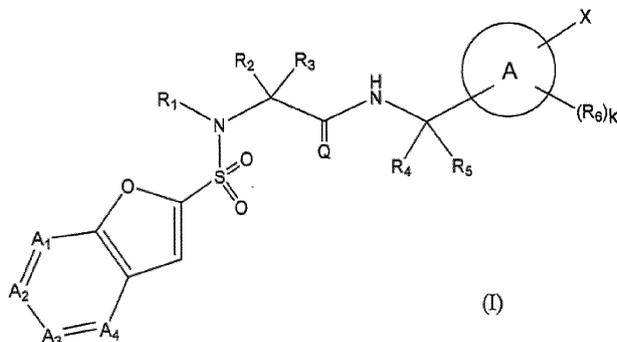
В патентных документах 1-4 описаны антагонисты TRPA1, имеющие указанное строение.

Патентный документ 1



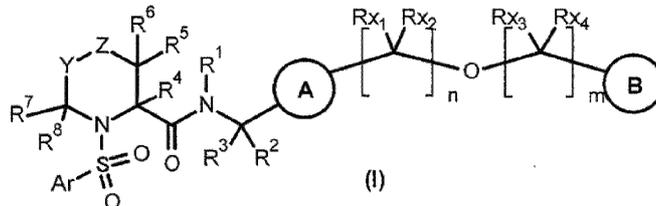
где каждый символ имеет значение, указанное в патентном документе 1.

Патентный документ 2



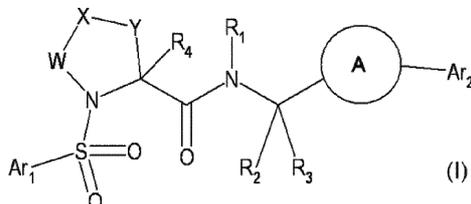
где каждый символ имеет значение, указанное в патентном документе 2.

Патентный документ 3



где каждый символ имеет значение, указанное в патентном документе 3.

Патентный документ 4



где каждый символ имеет значение, указанное в патентном документе 4.

Однако эти соединения отличаются по своей структуре от соединения, имеющего формулу (I) по настоящему изобретению, которое описано ниже.

Список документов

Патентные документы.

Патентный документ 1: WO 2010/141805.

Патентный документ 2: WO 2015/115507.

Патентный документ 3: WO 2014/098098.

Патентный документ 4: WO 2013/108857.

Непатентные документы.

Непатентный документ 1: Bandell M., et al., Neuron. 25 марта 2004; 41(6):849-57.

Непатентный документ 2: Macpherson L.J., et al., Nature. 2007, 445(7127):541-5.

Непатентный документ 3: Trevisani M., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007, 104(33):13519-24.

Непатентный документ 4: Zurborg S., et al., Nat. Neurosci. 2007, 10(3):277-9.

Непатентный документ 5: Nagata K., et al., J. Neurosci. 2005, 25(16):4052-61.

Непатентный документ 6: Story G.M., et al., Cell. 2003, 112(6):819-29.

Непатентный документ 7: Bautista D.M., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005, 102(34): 12248-52.

Непатентный документ 8: Obata K., et al., J. Clin. Invest. 2005, 115(9):2393-401.

Непатентный документ 9: McNamara C.R., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007, 104(33):13525-30.

Непатентный документ 10: Kondo T., et al., Digestion. 2010; 82(3): 150-5.

Непатентный документ 11: Cattaruzza F., et al., Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol. 2010, 298(1):G81-91.

Непатентный документ 12: Cattaruzza F., et al., Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol. 1 июня 2013;

304(11):G1002-12.

Непатентный документ 13: Caceres A.I., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009, 106(22):9099-104.

Непатентный документ 14: Xiao B., and Patapoutian A., Nat. Neurosci. Май 2011; 14(5):540-2.

Непатентный документ 15: Wilson S.R., et al., Nat. Neurosci. Май 2011; 14(5):595-602.

Непатентный документ 16: McGaraughty S., et al., Mol. Pain. 5 марта 2010; 6:14.

Непатентный документ 17: Andersson K.E., et al., BJU Int. Октябрь 2010; 106(8): 1114-27.

Непатентный документ 18: Nassini R., et al., Pain. Июль 2011; 152(7): 1621-31.

Непатентный документ 19: Materazzi S., et al., Pflugers Arch. Апрель 2012; 463(4):561-9.

Непатентный документ 20: Trevisan R., et al., Cancer Res. 15 мая 2013; 73(10):3120-31.

Краткое описание изобретения

Проблемы, на решение которых направлено данное изобретение

Целью настоящего изобретения является разработка нового соединения, обладающего антагонистической активностью по отношению к ангириин-1 каналу, действующему по принципу транзитного рецепторного потенциала (TRPA1).

Целью настоящего изобретения является также разработка антагониста TRPA1.

Целью настоящего изобретения является также разработка лекарственного средства, содержащего указанное выше новое соединение.

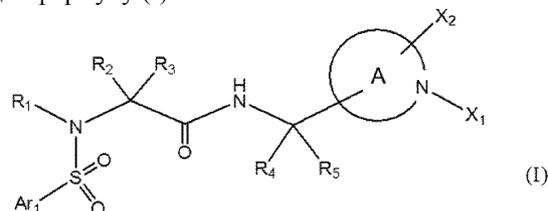
Целью настоящего изобретения является также разработка лекарственного средства, которое, возможно, может применяться для профилактики и лечения заболевания, в котором задействован TRPA1.

Способы решения поставленных проблем

В свете описанной выше ситуации авторы настоящего изобретения провели различные исследования и обнаружили, что определенное гетероциклическое сульфонамидное соединение обладает сильной TRPA1-антагонистической активностью и может применяться для профилактики и/или лечения заболеваний, в которых задействован TRPA1 (например, заболеваний, связанных с болью, заболеваний желудочно-кишечного тракта, легочных заболеваний, заболеваний мочевого пузыря, воспалительных заболеваний, кожных заболеваний и неврологических заболеваний), результатом чего стало настоящее изобретение.

Таким образом, в настоящем изобретении описано следующее.

[1] Соединение, имеющее формулу (I)



где кольцо А представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероцикл, замещенный 1 или 2 оксогруппами;

Ar₁ представляет собой C₆₋₁₀арильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли), C₁₋₉гетероарильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли), или C₃₋₇циклоалкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли);

R₁ представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли);

R₂ представляет собой атом водорода, C₁₋₆алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли), или C₂₋₆алкенильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли);

R₃ представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкильную группу;

R₄ представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкильную группу;

R₅ представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкильную группу;

R₁ и R₂ необязательно объединены с образованием азотсодержащего кольца, необязательно имеющего заместитель(ли);

R₂ и R₃ необязательно объединены с образованием циклоалкена или циклоалкана;

R₄ и R₅ необязательно объединены с образованием циклоалкана;

один из X₁ и X₂ выбран из приведенной ниже группы А, а другой представляет собой алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли) (заместители необязательно объединены с образованием кольца) или атом водорода (при условии, что когда кольцо А представляет собой кольцо, имеющее пиридиноновый скелет, X₁ не является атомом водорода; и X₁ и X₂ не могут одновременно являться атомами водорода);

группа А:

атом водорода,

-Су,

-C(R_{x1}R_{x2})-Су,

-C(R_{x1}R_{x2})-C(R_{x3}R_{x4})-Су,

$-C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy$,
 $-O-Cy$,
 $-O-C(R_{x1}R_{x2})-Cy$,
 $-C(R_{x1}R_{x2})-O-Cy$,
 $-S(O)n-Cy$,
 $-S(O)n-C(R_{x1}R_{x2})-Cy$,
 $-C(R_{x1}R_{x2})-S(O)n-Cy$,
 $-N(R_{x5})-Cy$,
 $-N(R_{x5})-C(R_{x1}R_{x2})-Cy$,
 $-C(R_{x1}R_{x2})-N(R_{x5})-Cy$,
 $-C(O)-N(R_{x5})-Cy$,
 $-N(R_{x5})-C(O)-Cy$,
 $-S(O)m-N(R_{x5})-Cy$,
 $-N(R_{x5})-S(O)m-Cy$ и
 $-O-S(O)m-Cy$,

где n представляет собой целое число от 0 до 2; m равен 1 или 2; Cy представляет собой насыщенную или ненасыщенную циклическую группу, необязательно имеющую заместитель(ли) (необязательно содержащую гетероатом(ы)); R_{x1} , R_{x2} , R_{x3} , R_{x4} и R_{x5} , одинаковые или разные, каждый представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли), или C_{1-6} алкоксикарбонильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли),

или его фармацевтически приемлемая соль.

[2] Соединение из приведенного выше п. [1], где 6-членный азотсодержащий гетероцикл, замещенный 1 или 2 оксогруппами, выбран из группы, состоящей из оксопиридина, диоксопиридина, оксопиримидина и диоксопиримидина, или его фармацевтически приемлемая соль.

[2-1] Соединение из приведенного выше п. [1], где 6-членный азотсодержащий гетероцикл, замещенный 1 или 2 оксогруппами, представляет собой оксопиридин или диоксопиримидин, или его фармацевтически приемлемая соль.

[3] Соединение из приведенных выше пп. [1], [2] или [2-1], где в формуле (I)

R_1 представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли);

R_2 представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли);

R_3 представляет собой атом водорода;

R_4 представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу;

R_5 представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу;

R_1 и R_2 необязательно объединены с образованием азотсодержащего кольца, необязательно имеющего заместитель(ли);

X_1 представляет собой

$-Cy$,
 $-C(R_{x1}R_{x2})-Cy$,
 $-C(R_{x1}R_{x2})-C(R_{x3}R_{x4})-Cy$,
 $-C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy$,
 $-O-Cy$,
 $-O-C(R_{x1}R_{x2})-Cy$,
 $-C(R_{x1}R_{x2})-O-Cy$,
 $-S(O)n-Cy$,
 $-S(O)n-C(R_{x1}R_{x2})-Cy$,
 $-C(R_{x1}R_{x2})-S(O)n-Cy$,
 $-N(R_{x5})-Cy$,
 $-N(R_{x5})-C(R_{x1}R_{x2})-Cy$,
 $-C(R_{x1}R_{x2})-N(R_{x5})-Cy$,
 $-C(O)-N(R_{x5})-Cy$,
 $-N(R_{x5})-C(O)-Cy$,
 $-S(O)m-N(R_{x5})-Cy$,
 $-N(R_{x5})-S(O)m-Cy$ или
 $-O-S(O)m-Cy$; и

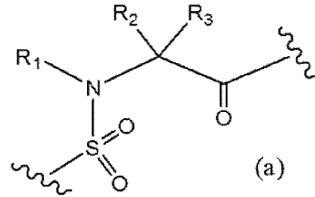
X_2 представляет собой алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли) (заместители необязательно объединены с образованием кольца),

или его фармацевтически приемлемая соль.

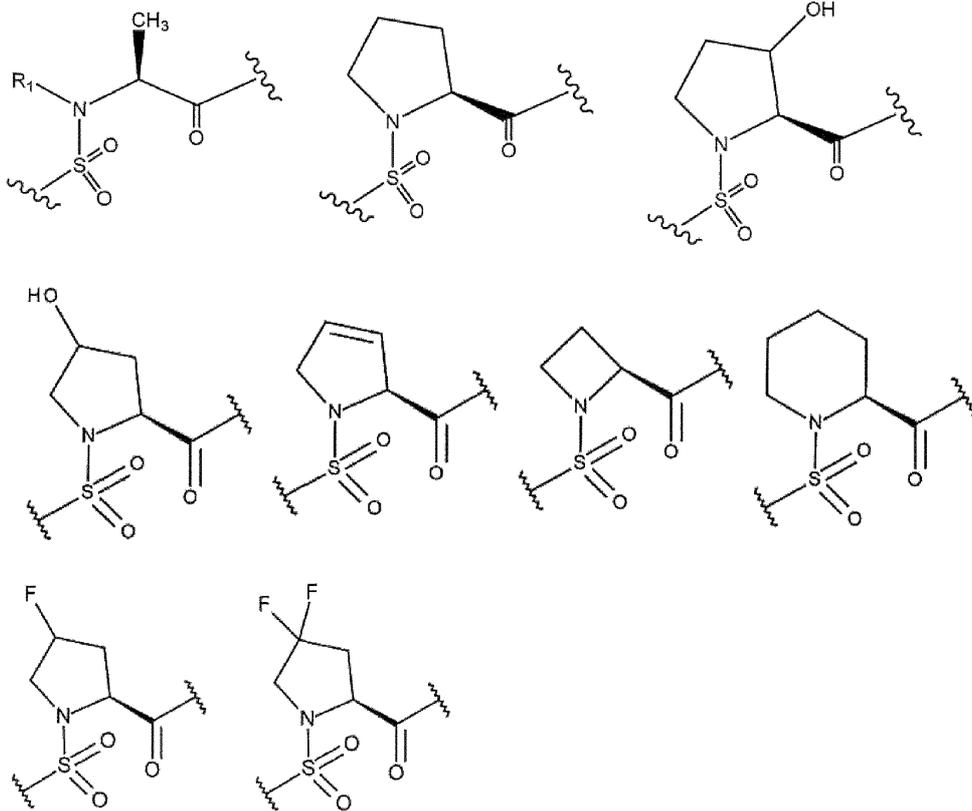
[4] Соединение по любому из приведенных выше пп. [1]-[3] и [2-1], где R_1 и R_2 объединены с образованием азотсодержащего кольца, необязательно имеющего заместитель(ли), или его фармацевтически приемлемая соль.

[5] Соединение по любому из приведенных выше пп. [1]-[3] и [2-1], где R₁ представляет собой атом водорода, и R₂ представляет собой C₁₋₆алкильную группу, или его фармацевтически приемлемая соль.

[6] Соединение по любому из приведенных выше пп. [1]-[3] и [2-1], где структурный фрагмент (a)

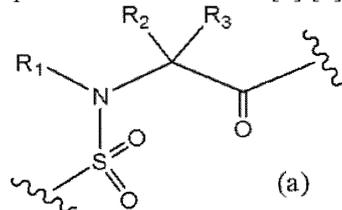


представляет собой любую группу из следующих:

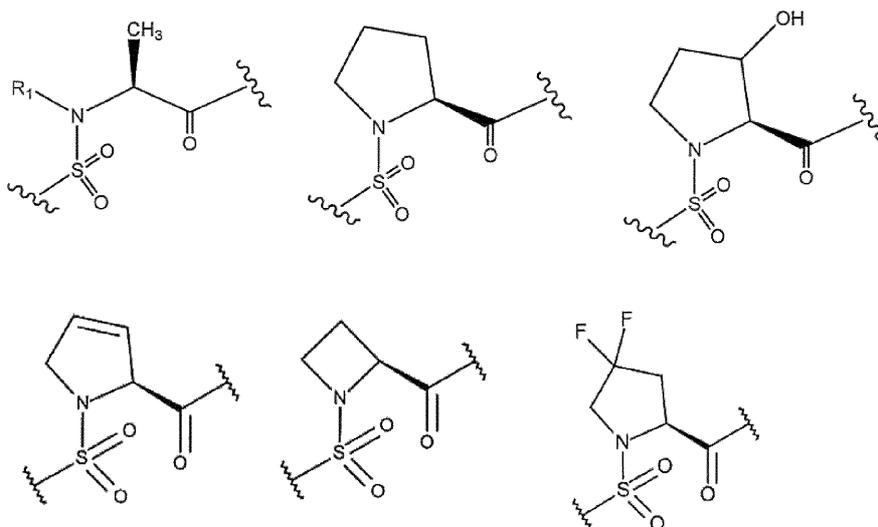


или его фармацевтически приемлемая соль.

[6-1] Соединение по любому из приведенных выше пп. [1]-[3] и [2-1], где структурный фрагмент (a)

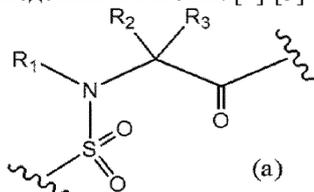


представляет собой любую группу из следующих:

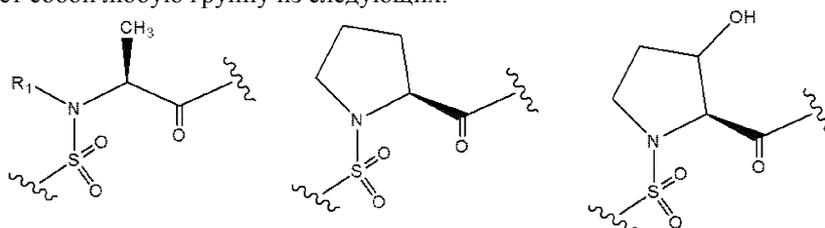


или его фармацевтически приемлемая соль.

[7] Соединение по любому из приведенных выше пп. [1]-[3] и [2-1], где структурный фрагмент (a)

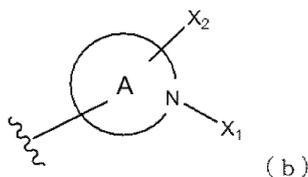


представляет собой любую группу из следующих:

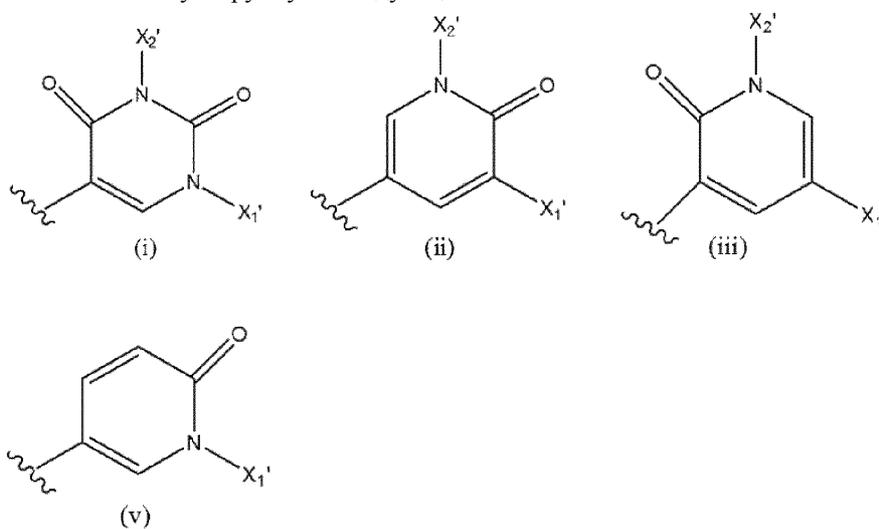


или его фармацевтически приемлемая соль.

[8] Соединение по любому из приведенных выше пп. [1]-[7], [2-1] и [6-1], где структурный фрагмент (b), содержащий кольцо А



представляет собой любую группу из следующих:



где X_1' выбран из приведенной ниже группы В;

группа В:

- Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-C(R_{x3}R_{x4})-Cy,
- C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy,
- O-Cy,
- O-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-O-Cy,
- S(O)n-Cy,
- S(O)n-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-S(O)n-Cy,
- N(R_{x5})-Cy,
- N(R_{x5})-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-N(R_{x5})-Cy,
- C(O)-N(R_{x5})-Cy,
- N(R_{x5})-C(O)-Cy,
- S(O)m-N(R_{x5})-Cy,
- N(R_{x5})-S(O)m-Cy и
- O-S(O)m-Cy,

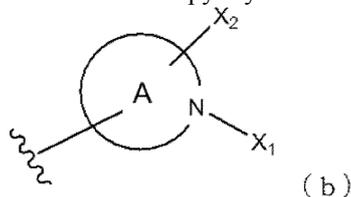
где n представляет собой целое число от 0 до 2; m равен 1 или 2; Cy представляет собой насыщенную или ненасыщенную циклическую группу, необязательно имеющую заместитель(ли) (необязательно содержащую гетероатом(ы));

R_{x1}, R_{x2}, R_{x3}, R_{x4} и R_{x5}, одинаковые или разные, каждый представляет собой атом водорода, C₁₋₆-алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли), или C₁₋₆-алкоксикарбонильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли); и

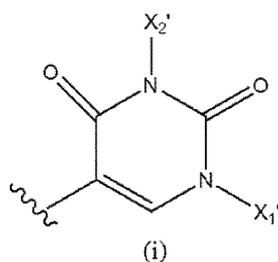
X₂' представляет собой алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли) (заместители необязательно объединены с образованием кольца),

или его фармацевтически приемлемая соль.

[8-1] Соединение по любому из приведенных выше пп. [1]-[7], [2-1] и [6-1], где структурный фрагмент (b), содержащий кольцо А, представляет собой группу



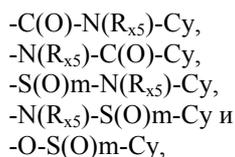
имеющую формулу (i)



где X_1' выбран из приведенной ниже группы В;

группа В:

- Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-C(R_{x3}R_{x4})-Cy,
- C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy,
- O-Cy,
- O-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-O-Cy,
- S(O)n-Cy,
- S(O)n-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-S(O)n-Cy,
- N(R_{x5})-Cy,
- N(R_{x5})-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-N(R_{x5})-Cy,



где n представляет собой целое число от 0 до 2;

m равен 1 или 2;

C_{y} представляет собой насыщенную или ненасыщенную циклическую группу, необязательно имеющую заместитель(ли) (необязательно содержащую гетероатом(ы));

R_{x1} , R_{x2} , R_{x3} , R_{x4} и R_{x5} , одинаковые или разные, и каждый представляет собой атом водорода, C_{1-6} -алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли), или C_{1-6} -алкоксикарбонильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли); и

X_2' представляет собой алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли) (заместители необязательно объединены с образованием кольца),

или его фармацевтически приемлемая соль.

[9] Соединение по любому из приведенных выше пп. [1]-[8], [2-1], [6-1] и [8-1], где Ar^1 представляет собой C_{6-10} -арильную группу, имеющую один или больше заместителей, выбранных из галогена, галоген- C_{1-6} -алкильной группы, галоген- C_{1-6} -алкоксигруппы и C_{1-6} -алкильной группы, или C_{1-9} -гетероарильную группу, имеющую один или больше заместителей, выбранных из галогена, галоген- C_{1-6} -алкильной группы, галоген- C_{1-6} -алкоксигруппы и C_{1-6} -алкильной группы,

или его фармацевтически приемлемая соль.

[10] Соединение по любому из приведенных выше пп. [8], [8-1] или [9], где X_1' представляет собой $-C_{y}$, $-O-C_{y}$, $-O-CH_2-C_{y}$ или $-CH_2-CH_2-C_{y}$,

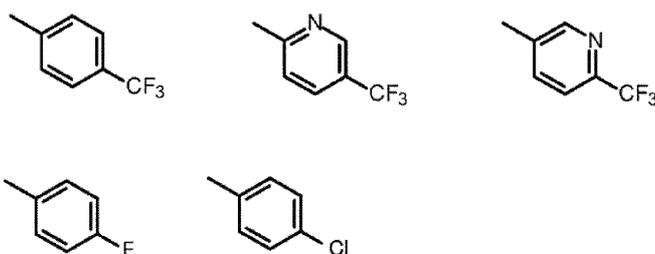
или его фармацевтически приемлемая соль.

[11] Соединение из приведенного выше п. [10], где X_1' представляет собой $-C_{y}$, или его фармацевтически приемлемая соль.

[12] Соединение из приведенного выше п. [10] или [11], где C_{y} представляет собой бензол, необязательно имеющий заместитель(ли), пиридин, необязательно имеющий заместитель(ли), пиримидин, необязательно имеющий заместитель(ли), пиридазин, необязательно имеющий заместитель(ли), или пирозин, необязательно имеющий заместитель(ли), или его фармацевтически приемлемая соль.

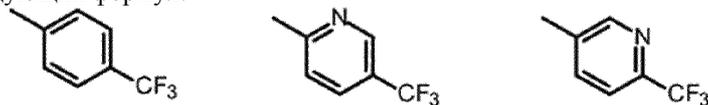
[12-1] Соединение из приведенного выше п. [10] или [11], где C_{y} представляет собой бензол, необязательно имеющий заместитель(ли), или пиридин, необязательно имеющий заместитель(ли), или его фармацевтически приемлемая соль.

[13] Соединение из приведенного выше п. [10] или [11], где C_{y} представляет собой любую группу из следующих:



или его фармацевтически приемлемая соль.

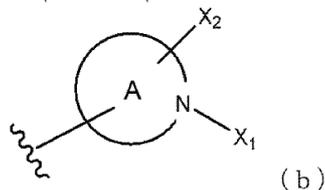
[13-1] Соединение из приведенного выше п. [10] или [11], где C_{y} представляет собой группу, имеющую любую из следующих формул:



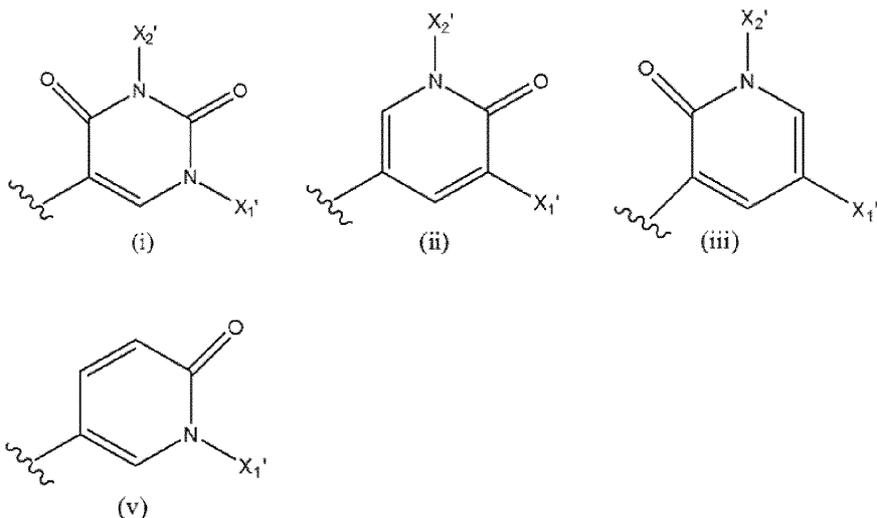
или его фармацевтически приемлемая соль.

[14] Соединение по любому из приведенных выше пп. [1]-[13], [2-1] и [6-1], где R_4 и R_5 представляют собой атомы водорода;

структурный фрагмент (b), содержащий кольцо А

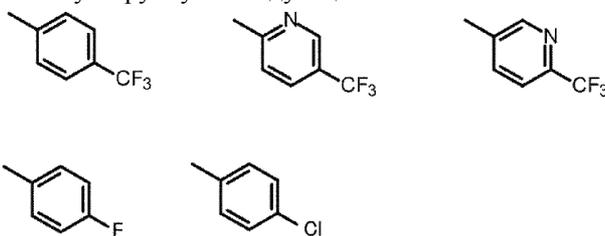


представляет собой любую группу из следующих:

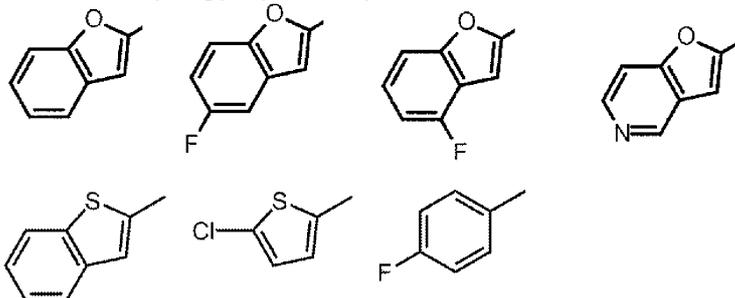


X_1' представляет собой -Су;

Су представляет собой любую группу из следующих:



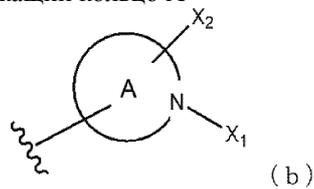
A_{r1} представляет собой любую группу из следующих:



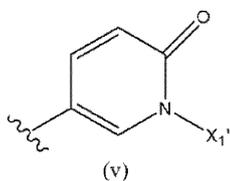
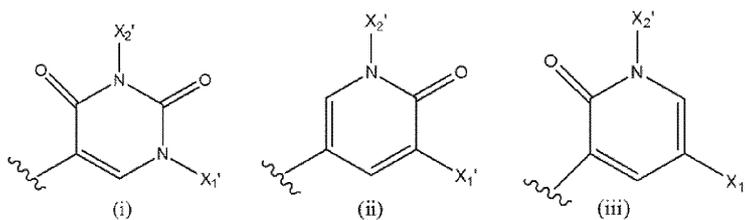
или его фармацевтически приемлемая соль.

[14-1] Соединение по любому из приведенных выше пп. [1]-[13], [2-1] и [6-1], где R_4 и R_5 представляют собой атомы водорода;

структурный фрагмент (b), содержащий кольцо А

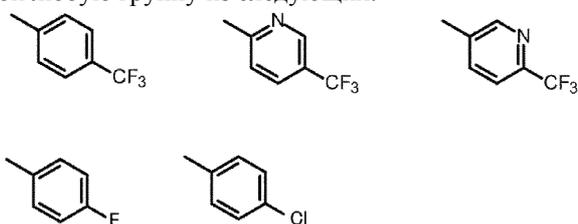


представляет собой любую группу из следующих:

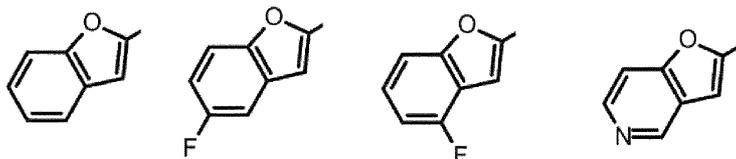


X_1' представляет собой -Су;

Су представляет собой любую группу из следующих:



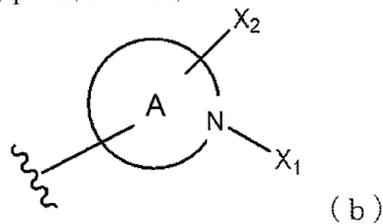
и Ag_1 представляет собой любую группу из следующих:



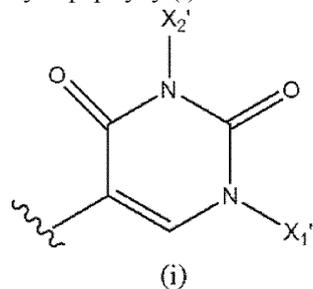
или его фармацевтически приемлемая соль.

[14-2] Соединение по любому из приведенных выше пп. [1]-[13], [2-1] и [6-1], [8-1], где R_4 и R_5 представляют собой атомы водорода;

структурный фрагмент (b), содержащий кольцо А

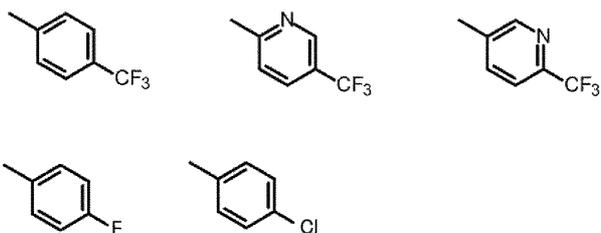


представляет собой группу, имеющую формулу (i)

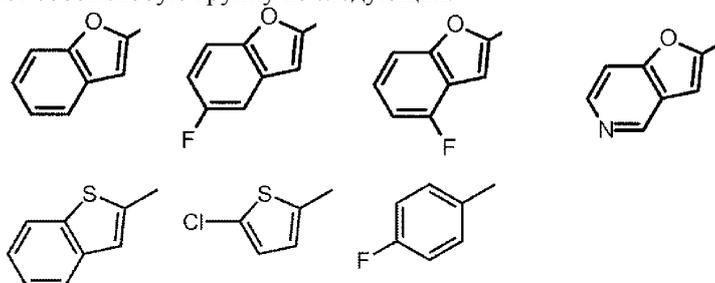


X_1' представляет собой -Су;

Су представляет собой любую группу из следующих:



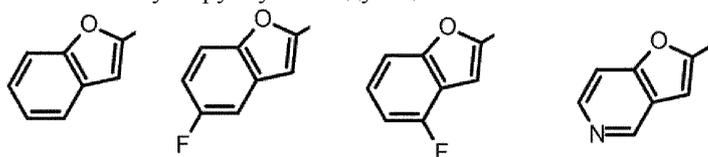
и Ar_1 представляет собой любую группу из следующих:



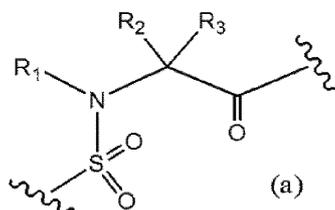
или его фармацевтически приемлемая соль.

[14-3] Соединение из приведенного выше п. [1], где в формуле (I)

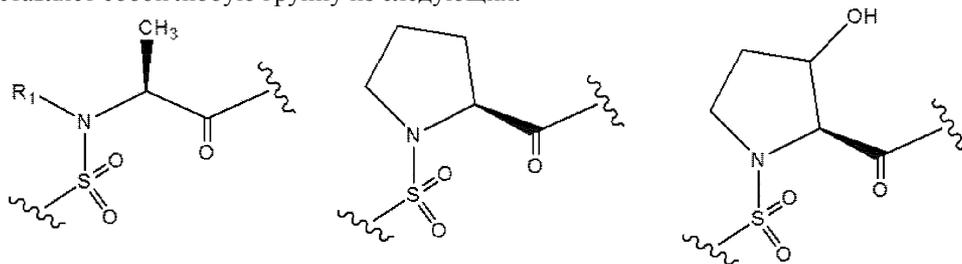
Ar_1 представляет собой любую группу из следующих:



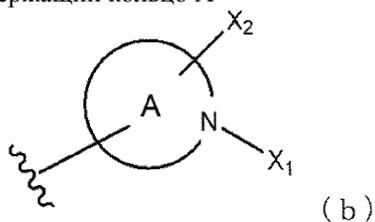
структурный фрагмент (a)



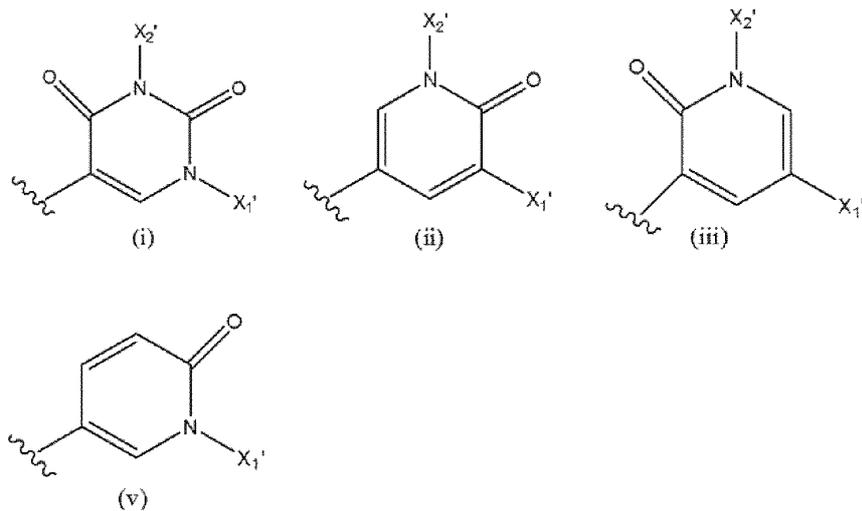
представляет собой любую группу из следующих:



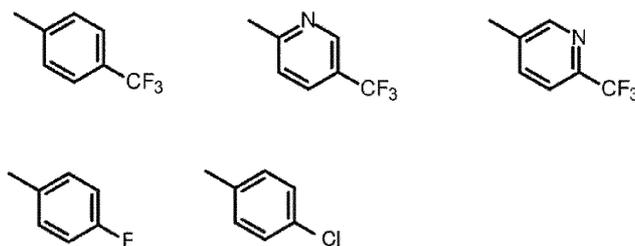
R_4 и R_5 представляют собой атомы водорода;
структурный фрагмент (b), содержащий кольцо A



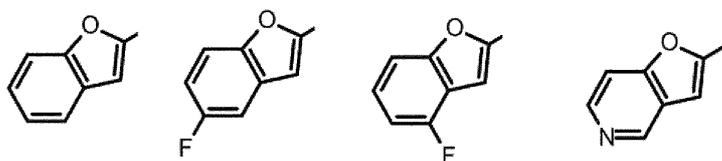
представляет собой любую группу из следующих:



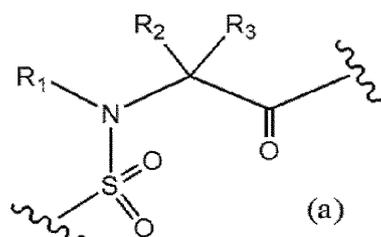
X_1' представляет собой -Су; и
Су представляет собой любую группу из следующих:



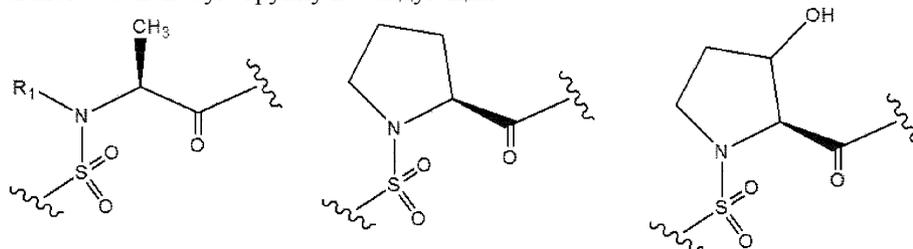
[14-4] Соединение из приведенного выше п. [1], где в формуле (I) Ag_1 представляет собой любую группу из следующих:



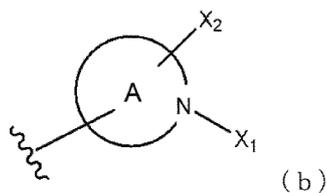
структурный фрагмент (a)



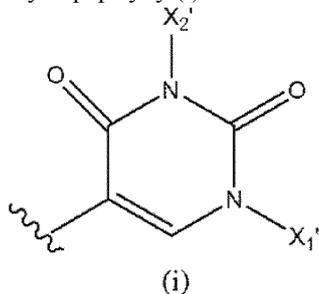
представляет собой любую группу из следующих:



R_4 и R_5 представляют собой атомы водорода;
структурный фрагмент (b), содержащий кольцо А

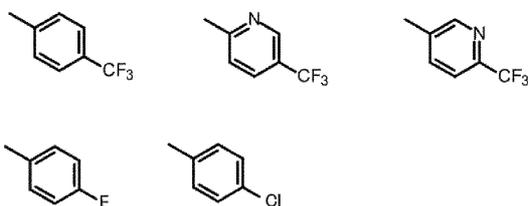


представляет собой группу, имеющую формулу (i)



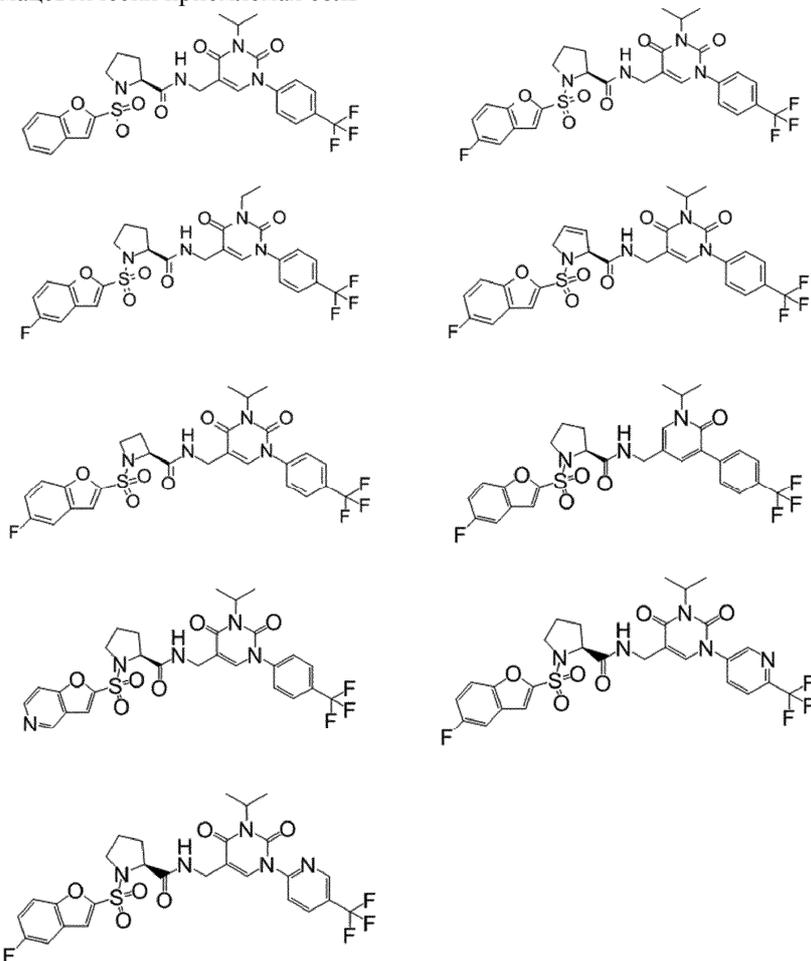
X₁' представляет собой -Су; и

Су представляет собой любую группу из следующих:



[15] Соединение из приведенного выше п. [1], имеющее любую из приведенных ниже структурных формул,

или его фармацевтически приемлемая соль



[16] Соединение по любому из приведенных выше пп. [1]-[15], [2-1], [6-1], [8-1], [12-1], [13-1] и [14-

1]-[14-4], которое представляет собой антагонист TRPA1, или его фармацевтически приемлемая соль.

[17] Лекарственное средство, содержащее соединение по любому из приведенных выше пп. [1]-[16], [2-1], [6-1], [8-1], [12-1], [13-1] и [14-1]-[14-4] или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного вещества.

[18] Лекарственное средство из приведенного выше п. [17], которое может применяться для профилактики и/или лечения заболевания, в котором задействован TRPA1.

[19] Лекарственное средство из приведенного выше п. [18], где заболевание, в котором задействован TRPA1, выбрано из группы, состоящей из хронической боли, острой боли, диабетической нейропатии, остеоартрита, астмы, хронического кашля, хронической обструктивной болезни легких, функционального нарушения пищеварения, эрозивного эзофагита, синдрома раздраженного кишечника, воспалительного заболевания кишечника, панкреатита, нейропатии, вызванной противораковым средством, кожного зуда и аллергического дерматита.

[20] Лекарственное средство из приведенного выше п. [18], где заболевание, в котором задействован TRPA1, выбрано из группы, состоящей из хронической боли, острой боли, астмы, хронической обструктивной болезни легких, функционального нарушения пищеварения, эрозивного эзофагита, воспалительного заболевания кишечника, нейропатии, вызванной противораковым средством, и кожного зуда.

[21] Способ профилактики и/или лечения заболевания, в котором задействован TRPA1, включающий введение эффективного количества соединения по любому из приведенных выше пп. [1]-[16], [2-1], [6-1], [8-1], [12-1], [13-1] и [14-1]-[14-4] или его фармацевтически приемлемой соли, субъекту, нуждающемуся в этом.

[22] Способ согласно приведенному выше п. [21], где заболевание, в котором задействован TRPA1, выбрано из группы, состоящей из хронической боли, острой боли, диабетической нейропатии, остеоартрита, астмы, хронического кашля, хронической обструктивной болезни легких, функционального нарушения пищеварения, эрозивного эзофагита, синдрома раздраженного кишечника, воспалительного заболевания кишечника, панкреатита, нейропатии, вызванной противораковым средством, кожного зуда и аллергического дерматита.

[23] Способ согласно приведенному выше п. [21], где заболевание, в котором задействован TRPA1, выбрано из группы, состоящей из хронической боли, острой боли, астмы, хронической обструктивной болезни легких, функционального нарушения пищеварения, эрозивного эзофагита, воспалительного заболевания кишечника, нейропатии, вызванной противораковым средством, и кожного зуда.

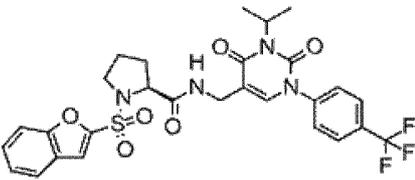
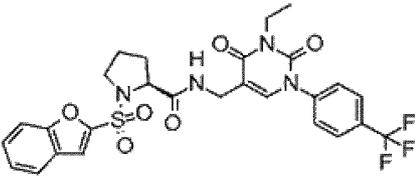
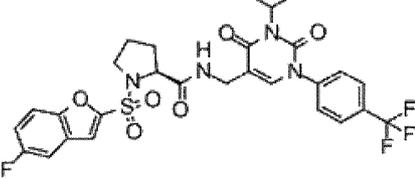
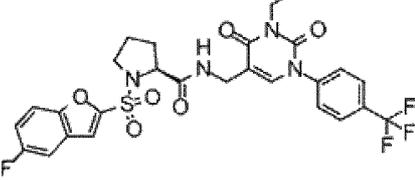
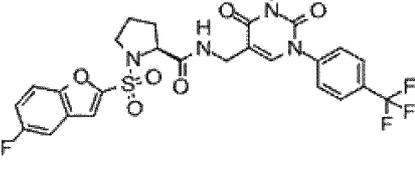
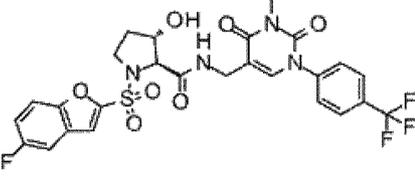
[24] Соединение по любому из приведенных выше пп. [1]-[16], [2-1], [6-1], [8-1], [12-1], [13-1] и [14-1]-[14-4] или его фармацевтически приемлемая соль для применения в профилактике и/или лечении заболевания, в котором задействован TRPA1.

[25] Соединение из приведенного выше п. [24] или его фармацевтически приемлемая соль, где заболевание, в котором задействован TRPA1, выбрано из группы, состоящей из хронической боли, острой боли, диабетической нейропатии, остеоартрита, астмы, хронического кашля, хронической обструктивной болезни легких, функционального нарушения пищеварения, эрозивного эзофагита, синдрома раздраженного кишечника, воспалительного заболевания кишечника, панкреатита, нейропатии, вызванной противораковым средством, кожного зуда и аллергического дерматита.

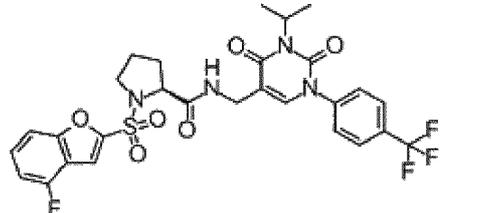
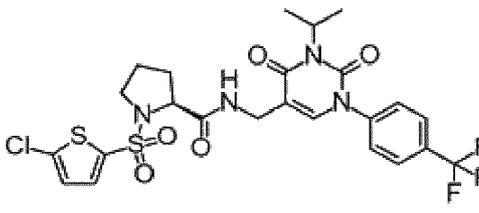
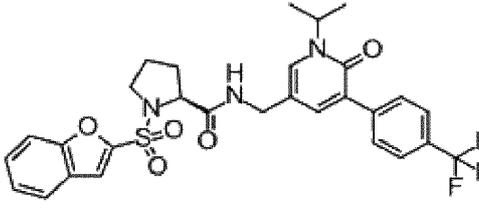
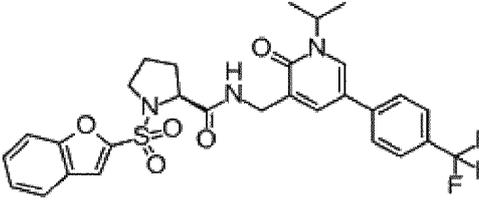
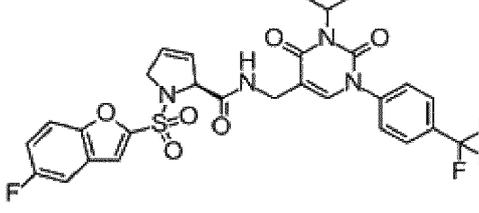
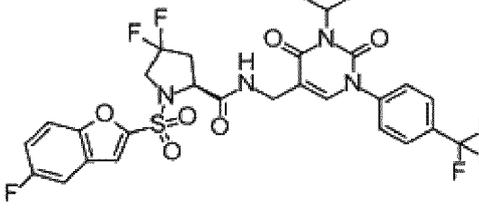
[26] Соединение из приведенного выше п. [24] или его фармацевтически приемлемая соль, где заболевание, в котором задействован TRPA1, выбрано из группы, состоящей из хронической боли, острой боли, астмы, хронической обструктивной болезни легких, функционального нарушения пищеварения, эрозивного эзофагита, воспалительного заболевания кишечника, нейропатии, вызванной противораковым средством, и кожного зуда.

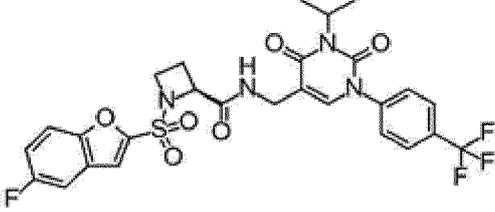
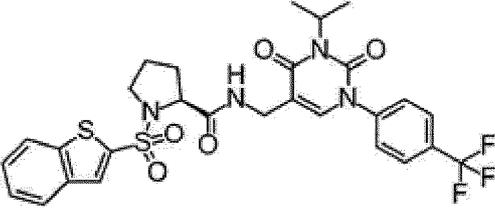
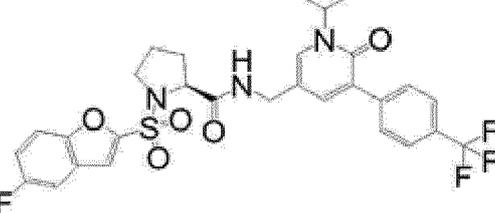
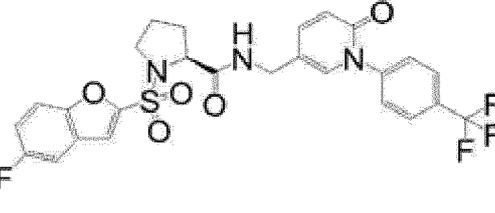
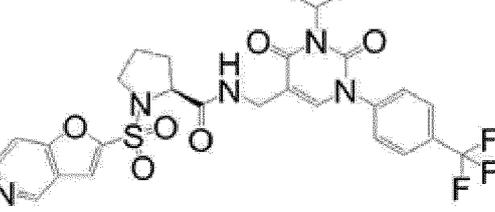
Примеры других предпочтительных вариантов соединения (I) включают соединения из описанных ниже примеров и их фармацевтически приемлемые соли.

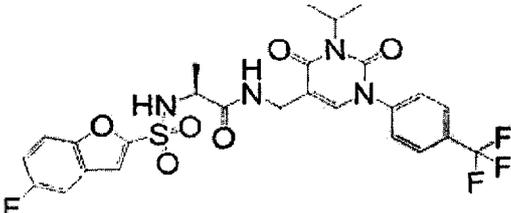
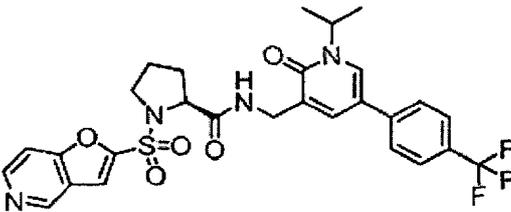
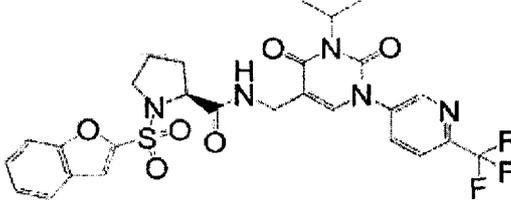
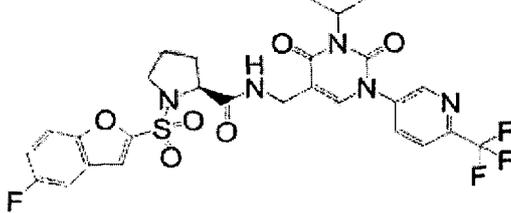
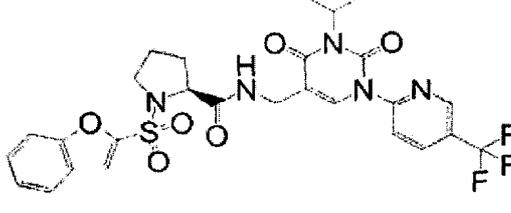
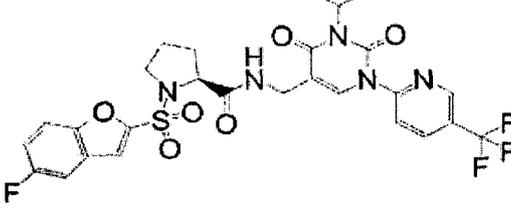
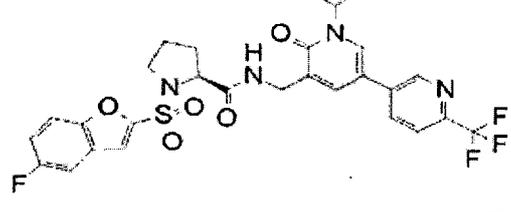
Более предпочтительными являются соединения из примеров 1-5 и 8 в таблице ниже (табл. 1-1) и их фармацевтически приемлемые соли.

Пример №	Структурная формула
1	
2	
3	
4	
5	
8	

Соединения из примеров 10, 11, 13, 15-24, 27, 29, 30, 33, 34, 37, 40-43, 45, 46, 49 и 51 в приведенных ниже таблицах (табл. 1-2, 1-3, 1-4, 1-5) и их фармацевтически приемлемые соли.

Пример №	Структурная формула
10	
11	
13	
15	
16	
17	

Пример №	Структурная формула
18	
19	
20	
21	
22	
23	

Пример №	Структурная формула
24	
27	
29	
30	
33	
34	
37	

Пример №	Структурная формула
40	
41	
42	
43	
45	
46	
49	
51	

Технический результат изобретения

Соединение по настоящему изобретению обеспечивает TRPA1-антагонистическое действие и может применяться для профилактики и/или лечения заболеваний, в которых задействован TRPA1 (например, заболеваний, связанных с болью, заболеваний желудочно-кишечного тракта, легочных заболеваний, заболеваний мочевого пузыря, воспалительных заболеваний, кожных заболеваний и неврологических заболеваний).

Краткое описание чертежей

На чертеже показаны результаты теста по оценке кровотока при использовании соединения из примера 1 у крыс, которым вводили аллилизотиоцианат (АИТС). Оценку проводили путем варьирования дозы исследуемого соединения у крыс (верхний график: 0,3 мг/кг, средний график: 1 мг/кг, нижний график: 3 мг/кг). Усиление кровотока, вызываемое АИТС, подавлялось введением соединения по настоящему изобретению.

Описание вариантов осуществления изобретения

Ниже даны определения терминам, применяющимся в настоящем тексте.

"TRPA1-антагонистическая активность" означает активность, приводящую к ингибированию активации TRPA1, или снижению биологической активности TRPA1 (например, потока ионов внутрь клетки). TRPA1-антагонистическую активность можно оценить, измеряя интенсивность потока ионов кальция внутрь клетки, экспрессирующей TRPA1.

"Атом галогена" представляет собой атом фтора, атом хлора, атом брома или атом иода.

"Галоген" представляет собой фтор, хлор, бром или иод.

Термин "алкильная группа" означает линейную или разветвленную алкильную группу, содержащую 1-10 атомов углерода, и, в частности, в качестве примеров можно привести такие группы, как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, трет-пентил, неопентил, 2-пентил, 3-пентил, н-гексил, 2-гексил и т.п.

В качестве примера "C₁₋₆алкильной группы" можно привести указанную выше "алкильную группу", содержащую 1-6 атомов углерода.

Термин "C₂₋₆алкенильная группа" означает линейную или разветвленную алкенильную группу, содержащую 2-6 атомов углерода, и, в частности, в качестве примеров можно привести такие группы как винил, аллил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, бутаденил, гексатриенил, каждый их изомер и т.п.

Термин "C₆₋₁₀арильная группа" означает арильную группу, содержащую 6-10 атомов углерода, и, в частности, в качестве примеров можно привести такие группы, как фенил, нафтил и т.п.

Термин "C₁₋₉гетероарильная группа" означает 5-10-членную моноциклическую или бициклическую гетероарильную группу, содержащую 1-9 атомов углерода и один или больше гетероатомов, выбранных из атома кислорода, атома азота и атома серы. В частности, в качестве примеров можно привести такие 5- или 6-членные моноциклические гетероарильные группы, как пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, фурил, тиофенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил и т.п.; такие бициклические гетероарильные группы, как бензофуранил, бензотиофенил, индолил, изоиндолил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, индазолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, птеридинил, имидазооксазолил, имидазотиазолил, имидазоимидазолил, фуропиридинил и т.п. Предпочтительны бициклические гетероарильные группы.

Термин "C₃₋₇циклоалкильная группа" означает циклическую алкильную группу, содержащую 3-7 атомов углерода и, в частности, в качестве примеров можно указать такие группы, как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т.п.

"Алкильная группа", "C₁₋₆алкильная группа", "C₂₋₆алкенильная группа", "C₆₋₁₀арильная группа", "C₁₋₉гетероарильная группа" и "C₃₋₇циклоалкильная группа" могут иметь заместитель(ли), и в качестве такого заместителя можно указать следующие [группы-заместители А]:

группа-заместитель А:

- (1) галоген,
- (2) гидроксигруппа,
- (3) цианогруппа,
- (4) нитрогруппа,
- (5) карбоксильная группа,
- (6) алкенильная группа (C₂₋₁₀алкенильная группа; например винил, аллил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, бутаденил, гексатриенил, каждый их изомер),
- (7) алкинильная группа (C₂₋₁₀алкинильная группа; например этинил, пропирил, бутинил, пентинил, гексинил и каждый их изомер),
- (8) галогеналкильная группа (например, монофторметил, дифторметил, трифторметил, монофторэтил, дифторэтил, трифторэтил, хлорметил, хлорэтил, дихлорэтил, каждый их изомер),
- (9) циклическая алкильная группа (необязательно содержащая гетероатом(ы) в кольце) (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, азириди-

нил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил),

(10) арильная группа (например, фенил, нафтил),

(11) гетероарильная группа (например, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, фурил, тиофенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил (например, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил), тетразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил (например, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил), тиadiaзолил (например, 1,2,3-тиadiaзолил, 1,2,4-тиadiaзолил, 1,3,4-тиadiaзолил), бензофурил, бензотиофенил, индолил, изоиндолил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, индазолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензоксадиазолил, бензотиadiaзолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, птеридинил, имидазооксазолил, имидазотиазолил, имидазоимидазолил),

(12) алкоксигруппы (например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентилокси, изопентилокси, трет-пентилокси, неопентилокси, 2-пентилокси, 3-пентилокси, н-гексилокси, 2-гексилокси),

(13) алкилтиогруппа (например, метилтио, этилтио, н-пропилтио, изопропилтио, н-бутилтио, изобутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио, н-пентилтио, н-пентилтио, изопентилтио, трет-пентилтио, неопентилтио, 2-пентилтио, 3-пентилтио, н-гексилтио, 2-гексилтио),

(14) алкоксигруппа (согласно приведенному выше (12)), замещенная арильной группой (согласно приведенному выше (10)),

(15) алкилтиогруппа (согласно приведенному выше (13)), замещенная арильной группой (согласно приведенному выше (10)),

(16) алкоксигруппа (согласно приведенному выше (12)), замещенная гетероарильной группой (согласно приведенному выше (11)),

(17) алкилтиогруппа (согласно приведенному выше (13)), замещенная гетероарильной группой (согласно приведенному выше (11)),

(18) циклическая алкил(необязательно содержащий гетероатом(ы) в кольце)оксигруппа (например, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, тетрагидрофуранилокси, тетрагидропиранилокси, азиридилокси, азетидинилокси, пирролидинилокси, пиперидинилокси, морфолилокси),

(19) арилоксигруппа (например, группа, в которой арильная группа (согласно приведенному выше (10)) связана с атомом кислорода),

(20) гетероарилоксигруппа (например, группа, в которой гетероарильная группа (согласно приведенному выше (11)) связана с атомом кислорода),

(21) галогеналкоксигруппа (например, группа, в которой галогеналкильная группа (согласно приведенному выше (8)) связана с атомом кислорода),

(22) галогеналкилтиогруппа (например, группа, в которой галогеналкильная группа (согласно приведенному выше (8)) связана с атомом серы),

(23) алкоксигруппа (согласно приведенному выше (12)), замещенная гидроксигруппой,

(24) алкоксигруппа (согласно приведенному выше (12)), замещенная алкоксигруппой (согласно приведенному выше (12)),

(25) аминогруппа,

(26) аминогруппа, моно- или дизамещенная алкильной группой,

где "алкильная группа" представляет собой, например, C₁₋₆алкильную группу, в частности метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, трет-пентил, неопентил, 2-пентил, 3-пентил, н-гексил, 2-гексил и т.п.,

(27) карбамоильная группа,

(28) карбамоильная группа, моно- или дизамещенная алкильной группой (такой как "алкильная группа" в приведенном выше (26)) (например, метилкарбамоил, этилкарбамоил, диметилкарбамоил, диэтилкарбамоил, этилметилкарбамоил),

(29) сульфамойльная группа,

(30) сульфамойльная группа, моно- или дизамещенная алкильной группой (такой как "алкильная группа" в приведенном выше (26)) (например, метилсульфамойл, этилсульфамойл, диметилсульфамойл, диэтилсульфамойл, этилметилсульфамойл),

(31) алканойльная группа (например, карбонильная группа, в которой атом водорода или алкильная группа (такая как "алкильная группа" в приведенном выше (26)) связана с атомом углерода),

(32) ароильная группа (например, карбонильная группа, в которой арильная группа (согласно приведенному выше (10)) связана с атомом углерода),

(33) алкилсульфониламиногруппа (например, сульфониламиногруппа, замещенная алкильной группой (такой как "алкильная группа" в приведенном выше (26))),

(34) арилсульфониламиногруппа (например, сульфониламиногруппа, замещенная арильной группой (согласно приведенному выше (10))),

(35) гетероарилсульфониламиногруппа (например, сульфониламиногруппа, замещенная гетероарильной группой (согласно приведенному выше (11))),

(36) ациламиногруппа (например, аминогруппа, замещенная ацильной группой), где "ацильная группа" представляет собой ацильную группу, содержащую C_{1-6} алкильную группу, C_{3-7} циклоалкильную группу или C_{6-10} арильную группу; в качестве примеров C_{1-6} алкильной группы, циклической C_{3-6} алкильной группы и C_{6-10} арильной группы можно указать перечисленные выше; в качестве примеров ацильной группы, в частности, можно указать ацетильную группу, пропионильную группу, бутироильную группу, изобутироильную группу, валероильную группу, изовалероильную группу, пивалоильную группу, гексаноильную группу, акрилоильную группу, метакрилоильную группу, кротоноильную группу, изокротоноильную группу, бензоильную группу, нафтоильную группу и т.п.,

(37) алкоксикарбониламиногруппа (например, карбониламиногруппа, замещенная алкоксигруппой (согласно приведенному выше (12))),

(38) алкилсульфонильная группа (например, сульфонильная группа, замещенная алкильной группой (соответствует определению "алкильной группы" в приведенном выше (26))),

(39) алкилсульфинильная группа (например, сульфинильная группа, замещенная алкильной группой (соответствует определению "алкильной группы" в приведенном выше (26))),

(40) алкоксикарбонильная группа (например, метоксикарбонильная группа, этоксикарбонильная группа) и т.п.

Когда присутствуют два или больше заместителей, они могут быть одинаковыми или разными.

"Циклоалкан" представляет собой карбоцикл, содержащий 3-10 атомов углерода, предпочтительно 3-8, более предпочтительно 3-6 и, например, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан, циклооктан, циклононан или циклодекан.

"Циклоалкен" представляет собой неароматический циклический алкен, содержащий 3-10 атомов углерода, предпочтительно 3-8, более предпочтительно 3-6 и имеющий в молекуле не меньше одной двойной связи, например циклопропен, циклобутен, циклопентен, циклогексен, циклогептен или 1,3-циклогексадиен.

" C_{1-6} алкоксикарбонильная группа" представляет собой линейную или разветвленную алкоксикарбонильную группу, содержащую 1-6 атомов углерода, в частности, можно указать такие группы, как метоксикарбонильная, этоксикарбонильная и т.п. " C_{1-6} алкоксикарбонильная группа" может содержать заместитель(ли), и примеры такого заместителя включают примеры, приведенные для обсужденной выше [группы-заместителя А].

"Галоген C_{1-6} алкильная группа" и "галоген C_{1-6} алкоксигруппа" означает C_{1-6} алкильную группу и C_{1-6} алкоксигруппу, соответственно, каждая из которых замещена одним или больше галогенами. В качестве примеров "галоген C_{1-6} алкильной группы", в частности, можно указать такие группы как монофторметильная группа, дифторметильная группа, трифторметильная группа, монофторэтильная группа, дифторэтильная группа, трифторэтильная группа, хлорметильная группа, хлорэтильная группа, дихлорэтильная группа, каждый их изомер и т.п. "Галоген C_{1-6} алкоксигруппа", в частности, означает C_{1-6} алкоксигруппу, замещенную одним или больше галогенами, в частности, такие группы, как монофторметоксигруппа, дифторметоксигруппа, трифторметоксигруппа, монофторэтоксигруппа, дифторэтоксигруппа, трифторэтоксигруппа, хлорметоксигруппа, хлорэтоксигруппа, дихлорэтоксигруппа, каждый их изомер и т.п.

"Насыщенная или ненасыщенная циклическая группа (необязательно содержащая гетероатом(ы))" означает группу, являющуюся производным насыщенного или ненасыщенного карбоцикла (предпочтительно с числом атомов углерода от 5 до 15) или гетероцикла (предпочтительно 5-15-членного).

В качестве насыщенного или ненасыщенного карбоцикла можно указать C_{5-15} ненасыщенный моноциклический, бициклический или трициклический карбоцикл, моноциклический, бициклический или трициклический карбоцикл, который полностью или частично является насыщенным, бициклический карбоцикл спиро-типа и мостиковый бициклический карбоцикл. Их примеры включают циклопентан, циклогексан, циклогептан, циклопентен, циклогексен, циклогептен, циклопентадиен, циклогексадиен, циклогептадиен, бензол, пентален, пергидропентален, азулен, пергидроазулен, инден, пергидроинден, индан, нафталин, дигидронафталин, тетрагидронафталин, пергидронафталин, бифенилен, ас-индацен, s-индацен, флуорен, фенантрен, антрацен, спиро[4.4]нонан, спиро[4.5]декан, спиро[5.5]ундекан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.1]гепт-2-ен, бицикло[3.1.1]гептан, бицикло[3.1.1]гепт-2-ен, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[2.2.2]окт-2-ен, адамантан и норадамантан.

В качестве насыщенного или ненасыщенного гетероцикла можно указать 5-15-членный ненасыщенный моноциклический, бициклический или трициклический гетероцикл или моноциклический, бициклический или трициклический гетероцикл, который полностью или частично является насыщенным, содержащий помимо по меньшей мере одного атома углерода 1-4 атома азота, 1-2 атома кислорода и/или 1-2 атома серы. Их примеры включают пиррол, имидазол, триазол, тетразол, пиразол, пиридин, пиразин, триазин, пиримидин, пиридазин, азепин, диазепин, фуран, пиран, оксепин, тиофен, тиопиран, тиепин, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, фуразан, оксадиазол, оксазин, оксадиазин, оксазепин, оксадиазепин, тиадиазол, тиазин, тиадиазин, тиазепин, тиадиазепин, индол, изоиндол, индолизин, бензофуран, изобензофуран, бензотиофен, изобензотиофен, дитианафталин, индазол, хинолин, изохинолин, хинолизин, пурин, фталазин, птеридин, нафтиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, бензоксазол, бензотиа-

зол, бензимидазол, хромен, бензоксепин, бензоксазепин, бензоксадиазепин, бензотиепин, бензотиазепин, бензотиадиазепин, бензоазепин, бензодиазепин, бензофуразан, бензотиадиазол, бензотриазол, карбазол, β-карболин, акридин, феназин, дибензофуран, ксантен, дибензотиофен, фенотиазин, феноксатиин, тиантрен, фенантридин, фенантролин, пирролин, пирролидин, имидазолин, имидазолидин, триазолин, триазолидин, тетразолин, тетразолидин, пиразолин, пиразолидин, дигидропиридин, тетрагидропиридин, пиперидин, дигидропиразин, тетрагидропиразин, пиперазин, дигидропиримидин, тетрагидропиримидин, пергидропиримидин, дигидропиридазин, тетрагидропиридазин, пергидропиридазин, дигидроазепин, тетрагидроазепин, пергидроазепин, дигидродиазепин, тетрагидродиазепин, пергидродиазепин, дигидрофуран, тетрагидрофуран, дигидропиран, тетрагидропиран, дигидрооксепин, тетрагидрооксепин, пергидрооксепин, дигидротииофен, тетрагидротииофен, дигидротииопиран, тетрагидротииопиран, дигидротииепин, тетрагидротииепин, пергидротииепин, дигидрооксазол, тетрагидрооксазол (оксазолидин), дигидроизоксазол, тетрагидроизоксазол (изоксазолидин), дигидротиазол, тетрагидротиазол (тиазолидин), дигидроизотиазол, тетрагидроизотиазол (изотиазолидин), дигидрофуразан, тетрагидрофуразан, дигидрооксадиазол, тетрагидрооксадиазол (оксадиазолидин), дигидрооксазин, тетрагидрооксазин, дигидрооксадиазин, тетрагидрооксадиазин, дигидрооксазепин, тетрагидрооксазепин, пергидрооксазепин, дигидрооксадиазепин, тетрагидрооксадиазепин, пергидрооксадиазепин, дигидротиадиазол, тетрагидротиадиазол (тиадиазолидин), дигидротиазин, тетрагидротиазин, дигидротиадиазин, тетрагидротиадиазин, дигидротиазепин, тетрагидротиазепин, пергидротиазепин, дигидротиадизепин, тетрагидротиадизепин, пергидротиадизепин, морфолин, тиоморфолин, оксатиан, индолин, изоиндолин, дигидробензофуран, пергидробензофуран, дигидроизобензофуран, пергидроизобензофуран, дигидробензотиофен, пергидробензотиофен, дигидроизобензотиофен, пергидроизобензотиофен, дигидроиндазол, пергидроиндазол, дигидрохинолин, тетрагидрохинолин, пергидрохинолин, дигидроизохинолин, тетрагидроизохинолин, пергидроизохинолин, дигидрофталазин, тетрагидрофталазин, пергидрофталазин, дигидронафтиридин, тетрагидронафтиридин, пергидронафтиридин, дигидрохиноксалин, тетрагидрохиноксалин, пергидрохиноксалин, дигидрохиназолин, тетрагидрохиназолин, пергидрохиназолин, дигидроциннолин, тетрагидроциннолин, пергидроциннолин, бензоксатиан, дигидробензоксазин, дигидробензотиазин, пиразиноморфолин, дигидробензоксазол, пергидробензоксазол, дигидробензотиазол, пергидробензотиазол, дигидробензимидазол, пергидробензимидазол, дигидробензоазепин, тетрагидробензоазепин, дигидробензодизепин, тетрагидробензодиазепин, бензодиоксепан, дигидробензоксазепин, тетрагидробензохазепин, дигидрокарбазол, тетрагидрокарбазол, пергидрокарбазол, дигидроакридин, тетрагидроакридин, пергидроакридин, дигидродибензофуран, дигидродибензотиофен, тетрагидродибензофуран, тетрагидродибензотиофен, пергидродибензофуран, пергидродибензотиофен, диоксолан, диоксан, дитиолан, дитиан, диоксаиндан, бензодиоксан, хроман, бензодитиолан, бензодитиан и т.п.

"Азотсодержащий гетероцикл" означает описанный выше "насыщенный или ненасыщенный гетероцикл", содержащий по меньшей мере один атом азота.

"Азотсодержащий гетероцикл" и "насыщенная или ненасыщенная циклическая группа (необязательно содержащая гетероатом(ы))" может содержать заместитель(ли), и примеры такого заместителя включают алкильные группы (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, вторбутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, трет-пентил, неопентил, 2-пентил, 3-пентил, н-гексил, 2-гексил), в дополнение к группам, приведенным в качестве примера для описанной выше [группы-заместителя А] (далее по тексту [группа-заместитель В]).

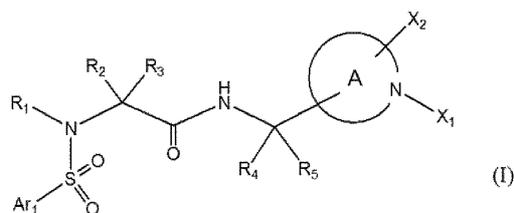
Когда присутствуют два или больше заместителей, они могут быть одинаковыми или разными.

"6-Членный азотсодержащий гетероцикл, замещенный 1 или 2 оксогруппами" означает описанный выше "насыщенный или ненасыщенный гетероцикл", который является 6-членным, содержит по меньшей мере один атом азота и отличается тем, что он замещен 1 или 2 оксогруппами в подходящем положении (или положениях) в цикле. В качестве "6-членного азотсодержащего гетероцикла" в "6-членном азотсодержащем гетероцикле, замещенном 1 или 2 оксогруппами", в частности, можно указать пиперидин, пиридин, пиразин, пиперазин, пиримидин, пиридазин и т.п. "6-Членный азотсодержащий гетероцикл, замещенный 1 или 2 оксогруппами" предпочтительно представляет собой оксопиридин, диоксопиридин, оксопиримидин, диоксопиримидин и т.п., более предпочтительно оксопиридин или диоксопиримидин, особенно предпочтительно диоксопиримидин.

"6-Членный азотсодержащий гетероцикл, замещенный 1 или 2 оксогруппами" может содержать заместитель(ли), и примеры такого заместителя могут включать указанные выше [группу-заместитель А] и [группу-заместитель В].

Когда присутствуют два или больше заместителей, они могут быть одинаковыми или разными.

В настоящем изобретении описано соединение, имеющее формулу (I)



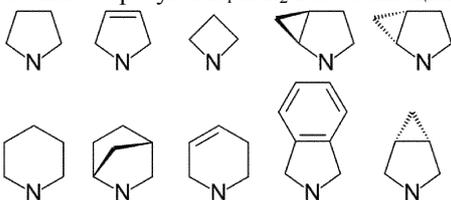
где каждый символ имеет указанное выше значение, (далее по тексту именуется также соединением (I)), или его фармацевтически приемлемая соль.

В формуле (I)

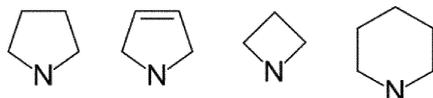
R_1 представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли) (например, C_{1-6} алкенильная группа, гидроксигруппа, галоген) (предпочтительно атом водорода или C_{1-6} алкильная группа);

R_2 представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли) (например, гидроксигруппа) (например, предпочтительно гидроксиметил), или C_{2-6} алкенильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли).

R_1 и R_2 необязательно объединены с образованием азотсодержащего кольца, необязательно имеющего заместитель(ли). Предпочтительно R_1 и R_2 объединены с образованием азотсодержащего кольца, необязательно имеющего заместитель(ли). Примеры азотсодержащего кольца, необязательно имеющего заместитель(ли), которое необязательно образуют R_1 и R_2 в комбинации, включают следующие кольца:



предпочтительно



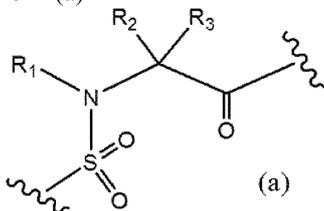
более предпочтительно



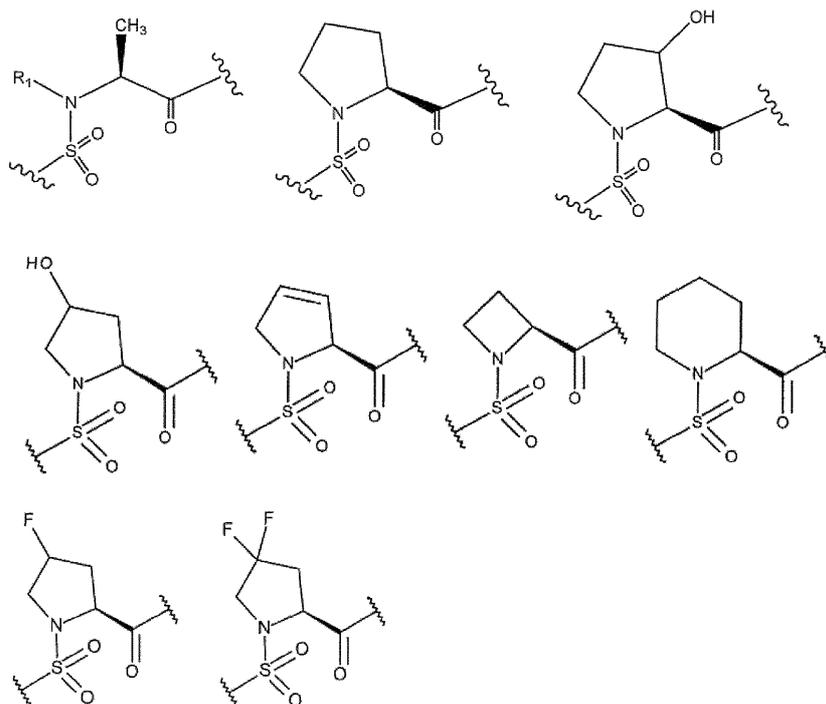
Примеры заместителя, который азотсодержащее кольцо, необязательно формируемое R_1 и R_2 в комбинации, необязательно содержит, включает заместители, примерами которых являются описанные выше [группы-заместители A]. Предпочтительно оно не содержит заместителя, или примерами заместителя является гидроксигруппа и галоген (например, фтор). Более предпочтительно азотсодержащее кольцо не содержит заместителя.

Кроме того, также предпочтительным является производное, в котором R_1 представляет собой атом водорода, и R_2 представляет собой C_{1-6} алкильную группу.

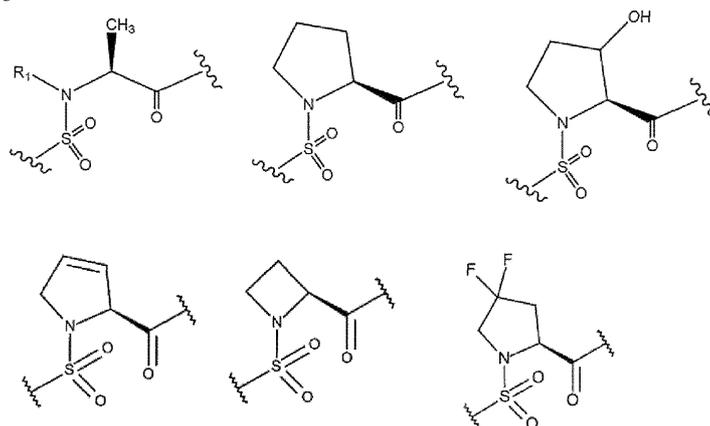
В формуле (I) структурный фрагмент (a)



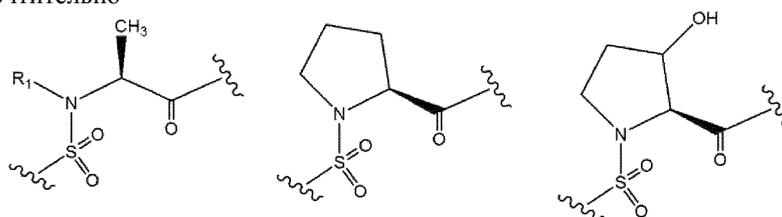
предпочтительно представляет собой любую из следующих групп:



предпочтительно



более предпочтительно



В формуле (I) R₃ представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкильную группу, предпочтительно атом водорода. R₃ и R₂ необязательно объединены с образованием циклоалкена или циклоалкана.

В формуле (I) кольцо А представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероцикл, замещенный 1 или 2 оксогруппами. Указанный "6-членный азотсодержащий гетероцикл, замещенный 1 или 2 оксогруппами" предпочтительно представляет собой оксопиридин, диоксопиридин, оксопиримидин, диоксопиримидин и т.п., более предпочтительно оксопиридин или диоксопиримидин, особенно предпочтительно диоксопиримидин.

В формуле (I) R₄ и R₅, одинаковые или разные, и каждый представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкильную группу, или R₄ и R₅ необязательно объединены с образованием циклоалкана (например, циклопропан). Предпочтительно R₄ и R₅, одинаковые или разные, и каждый представляет собой атом водорода или C₁₋₆алкильную группу (где R₄ и R₅ не соединены с образованием циклоалкана), более предпочтительно R₄ и R₅ представляют собой атомы водорода.

В формуле (I) Ar₁ представляет собой C₆₋₁₀арильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли), C₁₋₉гетероарильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли), или C₃₋₇циклоалкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли). Ar₁ предпочтительно представляет собой

C_{6-10} арильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли) (предпочтительно атом галогена), или C_{1-9} гетероарильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли) (предпочтительно атом галогена, алкильная группа), более предпочтительно C_{1-9} гетероарильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли) (предпочтительно атом галогена), более предпочтительно бензофуранильную группу, незамещенную или замещенную атомом галогена.

В формуле (I) один из X_1 и X_2 выбран из приведенной ниже группы А, а другой представляет собой алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли) (заместители необязательно объединены с образованием кольца), или атом водорода. X_1 не является атомом водорода, когда кольцо А представляет собой кольцо, имеющее пиридоновый скелет, и X_1 и X_2 не могут одновременно являться атомами водорода.

Группа А:

- (a) атом водорода,
 - (b) -Сy,
 - (c) -C(R_{x1}R_{x2})-Сy,
 - (d) -C(R_{x1}R_{x2})-C(R_{x3}R_{x4})-Сy,
 - (e) -C(R_{x1})=C(R_{x2})-Сy,
 - (f) -O-Сy,
 - (g) -O-C(R_{x1}R_{x2})-Сy,
 - (h) -C(R_{x1}R_{x2})-O-Сy, (i) -S(O)n-Сy,
 - (j) -S(O)n-C(R_{x1}R_{x2})-Сy,
 - (k) -C(R_{x1}R_{x2})-S(O)n-Сy,
 - (l) -N(R_{x5})-Сy,
 - (m) -N(R_{x5})-C(R_{x1}R_{x2})-Сy,
 - (n) -C(R_{x1}R_{x2})-N(R_{x5})-Сy,
 - (o) -C(O)-N(R_{x5})-Сy,
 - (p) -N(R_{x5})-C(O)-Сy,
 - (q) -S(O)m-N(R_{x5})-Сy,
 - (r) -N(R_{x5})-S(O)m-Сy или
 - (s) -O-S(O)m-Сy,
- предпочтительно
- (b) -Сy,
 - (c) -C(R_{x1}R_{x2})-Сy,
 - (d) -C(R_{x1}R_{x2})-C(R_{x3}R_{x4})-Сy,
 - (e) -C(R_{x1})=C(R_{x2})-Сy,
 - (f) -O-Сy,
 - (g) -O-C(R_{x1}R_{x2})-Сy,
 - (h) -C(R_{x1}R_{x2})-O-Сy,
 - (i) -S(O)n-Сy,
 - (j) -S(O)n-C(R_{x1}R_{x2})-Сy,
 - (k) -C(R_{x1}R_{x2})-S(O)n-Сy,
 - (l) -N(R_{x5})-Сy,
 - (m) -N(R_{x5})-C(R_{x1}R_{x2})-Сy,
 - (n) -C(R_{x1}R_{x2})-N(R_{x5})-Сy,
 - (o) -C(O)-N(R_{x5})-Сy,
 - (p) -N(R_{x5})-C(O)-Сy,
 - (q) -S(O)m-N(R_{x5})-Сy или
 - (r) -N(R_{x5})-S(O)m-Сy,
- более предпочтительно
- (b) -Сy,
 - (d) -C(R_{x1}R_{x2})-C(R_{x3}R_{x4})-Сy,
 - (f) -O-Сy,
 - (g) -O-C(R_{x1}R_{x2})-Сy,
- особенно предпочтительно
- (b) -Сy

(каждый символ имеет значение, указанное для формулы (I)).

Сy представляет собой насыщенную или ненасыщенную циклическую группу, необязательно имеющую заместитель(ли) (необязательно содержащую гетероатом(ы)), предпочтительно моноциклическую или бициклическую, насыщенную или ненасыщенную циклическую группу (необязательно содержащую гетероатом(ы)), более предпочтительно моноциклическую насыщенную или ненасыщенную циклическую группу (необязательно содержащую гетероатом(ы)). В частности, предпочтительно она представляет собой циклопентан, циклогексан, циклогексен, бензол, нафталин, пиррол, имидазол, триазол, тетразол, пиразол, пиридин, пиазин, триазин, пиримидин, пиридазин, фуран, тиофен, оксазол, изоксазол, тиазол,

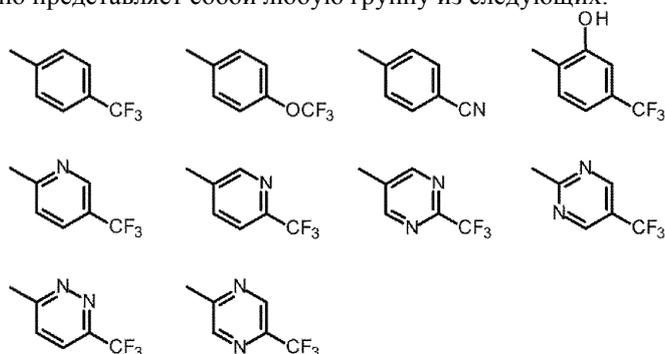
изотиазол, оксадиазол, тиadiaзол, индол, бензофуран, бензотиофен, хинолин, изохинолин, хиназолин, бензоксазол, бензотиазол, бензимидазол, тетрагидрофуран, дигидропиран или тетрагидропиран, более предпочтительно циклопентан, циклогексан, бензол, пиразол, пиридин, пиримидин, пиридазин, фуран, тиофен, тетрагидрофуран или тетрагидропиран, особенно предпочтительно бензол или пиридин.

Касательно S_u , примеры заместителя, который данная "насыщенная или ненасыщенная циклическая группа (необязательно содержащая гетероатом(ы))" необязательно содержит, включает примеры групп из приведенных выше [групп-заместителей В]. Предпочтительно она не имеет заместителей или имеет в качестве заместителя алкильную группу, алкенильную группу, галогеналкильную группу, циклическую алкильную группу (необязательно содержащую гетероатом в кольце), галоген, гидроксигруппу, алкоксигруппу, галогеналкоксигруппу, аминогруппу, аминогруппу, моно- или дизамещенную алкильной группой, цианогруппу, алкилтиогруппу, карбоксильную группу, алкоксикарбонильную группу, карбамоильную группу, карбамоильную группу, моно- или дизамещенную алкильной группой, ациламиногруппу и т.п. Более предпочтительно она не имеет заместителей или имеет в качестве заместителя галоген, галогеналкильную группу, гидроксигруппу, галогеналкоксигруппу или цианогруппу.

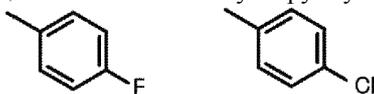
R_{x1} , R_{x2} , R_{x3} , R_{x4} и R_{x5} , одинаковые или разные, и каждый представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли), или C_{1-6} алкоксикарбонильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли).

Предпочтительным является атом водорода.

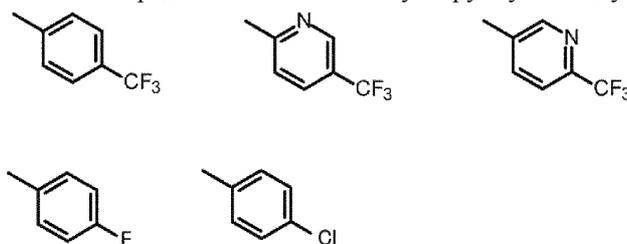
S_u предпочтительно представляет собой любую группу из следующих:



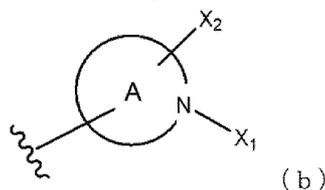
S_u также предпочтительно представляет собой любую группу из следующих:



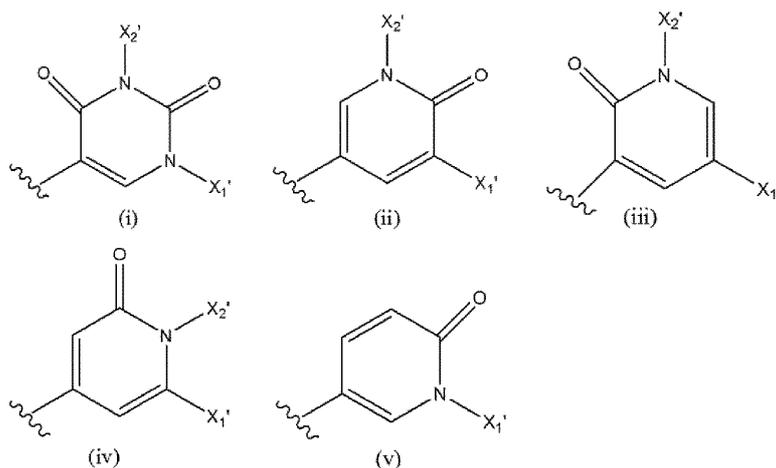
S_u особенно предпочтительно представляет собой любую группу из следующих:



В формуле (I) структурный фрагмент (b), содержащий кольцо А



предпочтительно представляет собой любую группу из следующих:



где X_1' выбран из приведенной ниже группы В;

группа В:

- Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-C(R_{x3}R_{x4})-Cy,
- C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy,
- O-Cy,
- O-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-O-Cy,
- S(O)n-Cy,
- S(O)n-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-S(O)n-Cy,
- N(R_{x5})-Cy,
- N(R_{x5})-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-N(R_{x5})-Cy,
- C(O)-N(R_{x5})-Cy,
- N(R_{x5})-C(O)-Cy,
- S(O)m-N(R_{x5})-Cy,
- N(R_{x5})-S(O)m-Cy,
- O-S(O)m-Cy,

где n представляет собой целое число от 0 до 2;

m равен 1 или 2;

Cy представляет собой насыщенную или ненасыщенную циклическую группу, необязательно имеющую заместитель(ли) (необязательно содержащую гетероатом(ы));

R_{x1}, R_{x2}, R_{x3}, R_{x4} и R_{x5}, одинаковые или разные, и каждый представляет собой атом водорода, C₁₋₆-алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли), или C₁₋₆-алкоксикарбонильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли); и

X₂' представляет собой алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли) (заместители необязательно объединены с образованием кольца).

Боле предпочтительно структурный фрагмент (b), содержащий кольцо А, представляет собой группу, имеющую формулу (i), (ii), (iii) или (v), особенно предпочтительно группу, имеющую формулу (i).

Соединение, имеющее формулу (I), иногда также именуется соединением по настоящему изобретению.

Предпочтительные соединения по настоящему изобретению включают следующие соединения:

(1) соединение, имеющее формулу (I),

где R₁ представляет собой атом водорода или C₁₋₆-алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли);

R₂ представляет собой атом водорода или C₁₋₆-алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли);

R₃ представляет собой атом водорода;

R₄ представляет собой атом водорода или C₁₋₆-алкильную группу;

R₅ представляет собой атом водорода или C₁₋₆-алкильную группу;

X₁ представляет собой

- Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-C(R_{x3}R_{x4})-Cy,

$-C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy$,
 $-O-Cy$,
 $-O-C(R_{x1}R_{x2})-Cy$,
 $-C(R_{x1}R_{x2})-O-Cy$,
 $-S(O)n-Cy$,
 $-S(O)n-C(R_{x1}R_{x2})-Cy$,
 $-C(R_{x1}R_{x2})-S(O)n-Cy$,
 $-N(R_{x5})-Cy$,
 $-N(R_{x5})-C(R_{x1}R_{x2})-Cy$,
 $-C(R_{x1}R_{x2})-N(R_{x5})-Cy$,
 $-C(O)-N(R_{x5})-Cy$,
 $-N(R_{x5})-C(O)-Cy$,
 $-S(O)m-N(R_{x5})-Cy$,
 $-N(R_{x5})-S(O)m-Cy$ или
 $-O-S(O)m-Cy$; и

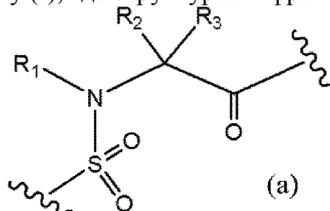
X_2 представляет собой алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли) (заместители необязательно объединены с образованием кольца) [соединение I-1];

(2) соединение, имеющее формулу (I), где 6-членный азотсодержащий гетероцикл, замещенный 1 или 2 оксогруппами, выбран из группы, состоящей из оксопиридина, диоксопиридина, оксопиримидина и диоксопиримидина [соединение I-2], в особенности оксопиридина или диоксопиримидина [соединение I-2-1];

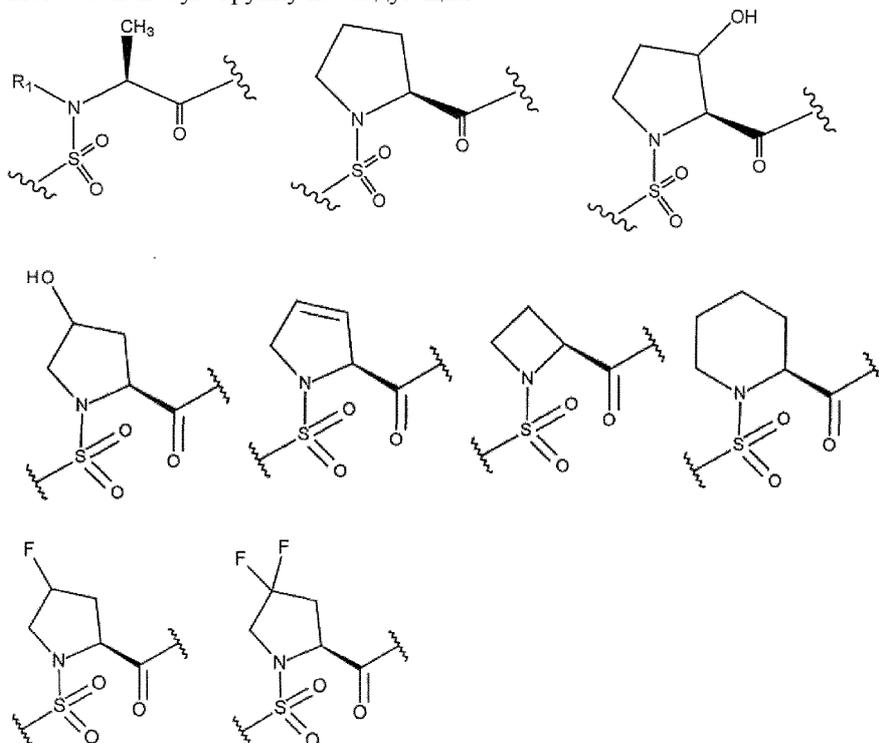
(3) соединение, имеющее формулу (I), где R_1 и R_2 объединены с образованием азотсодержащего кольца, необязательно имеющего заместитель(ли) [соединение I-3];

(4) соединение, имеющее формулу (I), где R_1 представляет собой атом водорода и R_2 представляет собой C_{1-6} алкильную группу [соединение I-4];

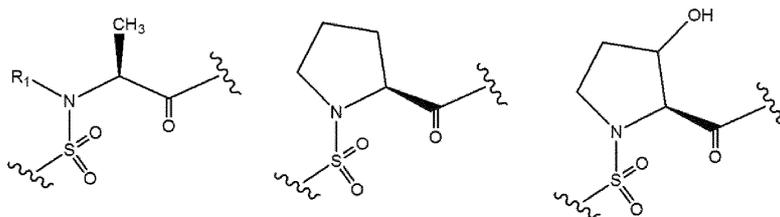
(5) соединение, имеющее формулу (I), где структурный фрагмент (a)



представляет собой любую группу из следующих:

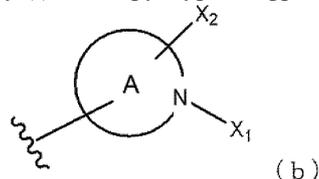


[соединение I-5], в особенности соединение, где структурный фрагмент (a) представляет собой любую группу из следующих:

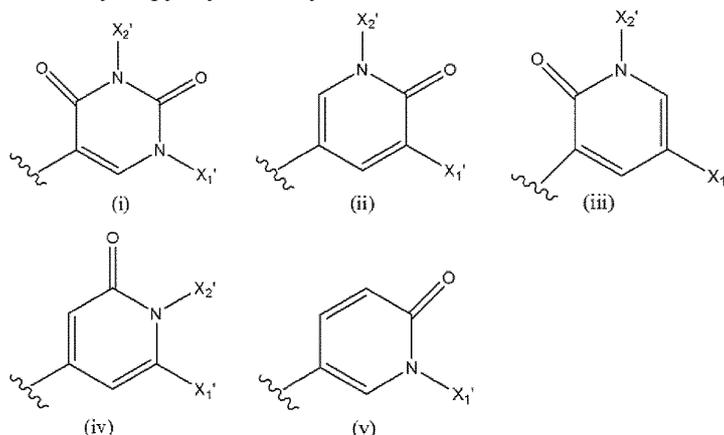


[соединение I-5-1];

(b) соединение, имеющее формулу (I), где структурный фрагмент (b), содержащий кольцо A



представляет собой любую группу из следующих:



где X_1' выбран из приведенной ниже группы В;

группа В:

- Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-C(R_{x3}R_{x4})-Cy,
- C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy,
- O-Cy,
- O-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-O-Cy,
- S(O)_n-Cy,
- S(O)_n-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-S(O)_n-Cy,
- N(R_{x5})-Cy,
- N(R_{x5})-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-N(R_{x5})-Cy,
- C(O)-N(R_{x5})-Cy,
- N(R_{x5})-C(O)-Cy,
- S(O)_m-N(R_{x5})-Cy,
- N(R_{x5})-S(O)_m-Cy,
- O-S(O)_m-Cy,

где n представляет собой целое число от 0 до 2;

m равен 1 или 2;

Su представляет собой насыщенную или ненасыщенную циклическую группу, необязательно имеющую заместитель(ли) (необязательно содержащую гетероатом(ы));

R_{x1}, R_{x2}, R_{x3}, R_{x4} и R_{x5}, одинаковые или разные, и каждый представляет собой атом водорода, C₁₋₆алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли), или C₁₋₆алкоксикарбонильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли); и

X₂' представляет собой алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли) (заместители необязательно объединены с образованием кольца) [соединение I-6], в особенности соединение, где структурный фрагмент (b) имеет формулу (i), (ii), (iii) или (v) [соединение I-6'], в особенности соединение, где структурный фрагмент (b) имеет формулу (i) [соединение I-6''];

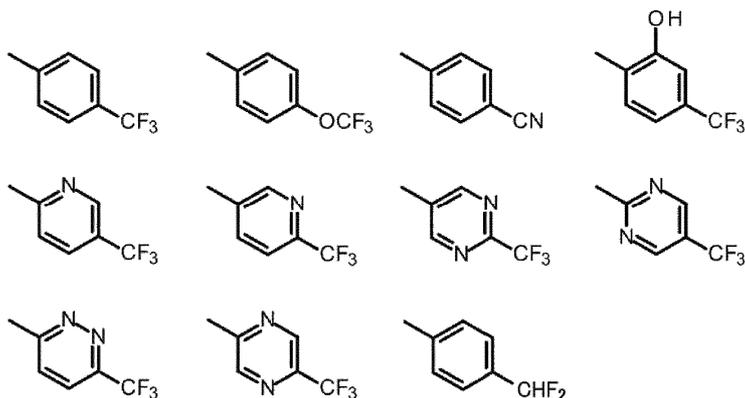
(7) соединение, имеющее формулу (I),

где Ar^1 представляет собой C_{6-10} арильную группу, имеющую один или больше заместителей, выбранных из галогена, галоген- C_{1-6} алкильной группы, галоген- C_{1-6} алкоксигруппы и C_{1-6} алкильной группы, или C_{1-9} гетероарильную группу, имеющую один или больше заместителей, выбранных из галогена, галоген- C_{1-6} алкильной группы, галоген- C_{1-6} алкоксигруппы и C_{1-6} алкильной группы [соединение I-7];

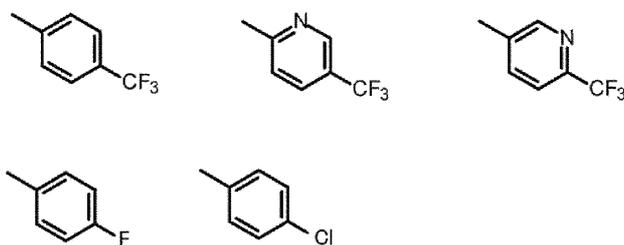
(8) соединение, где в соединении I-6, соединении I-6' или соединении I-6'' X_1' представляет собой $-Su$, $-O-Su$, $-O-CH_2-Su$ или $-CH_2-CH_2-Su$ [соединение I-6-1], в особенности соединение, где X_1' представляет собой $-Su$ [соединение I-6-2];

(9) соединение, где в соединении I-6-1 или соединении I-6-2 Su представляет собой бензол, необязательно имеющий заместитель(ли), пиридин, необязательно имеющий заместитель(ли), пиримидин, необязательно имеющий заместитель(ли), пиридазин, необязательно имеющий заместитель(ли), или пирозин, необязательно имеющий заместитель(ли) [соединение I-6-3];

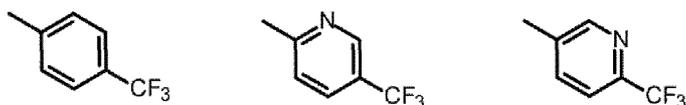
(10) соединение, где в соединении I-6-1 или соединении I-6-2 Su представляет собой любую группу из следующих:



[соединение I-6-4]; в особенности соединение, где Su представляет собой любую группу из следующих:

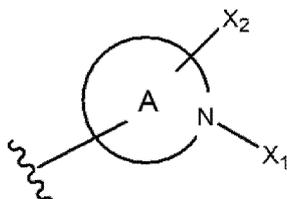


[соединение I-6-4''], в особенности соединение, где Su представляет собой любую группу из следующих:

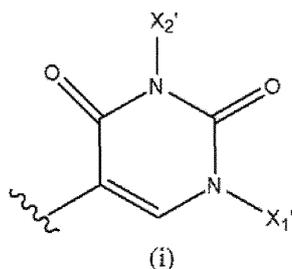


[соединение I-6-4'''];

(11) соединение, имеющее формулу (I), где R_4 и R_5 представляют собой атомы водорода; структурный фрагмент (b), содержащий кольцо A

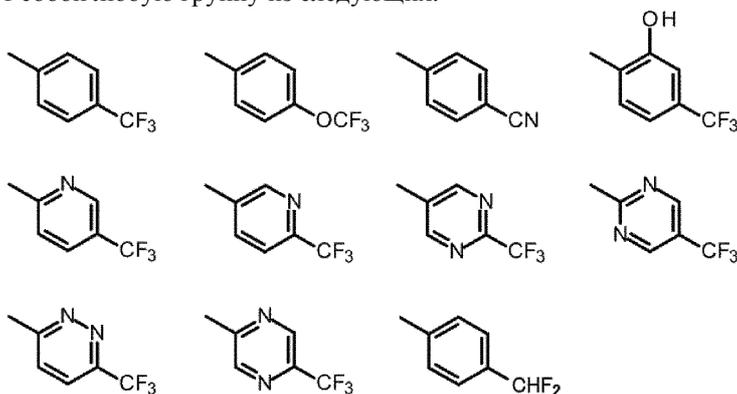


имеет следующую формулу (i):

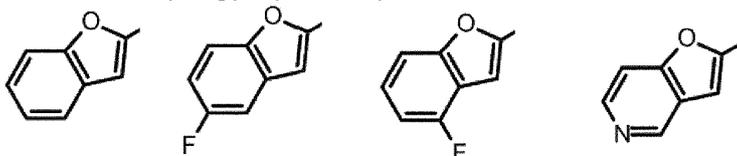


где X_1' представляет собой $-Su$;

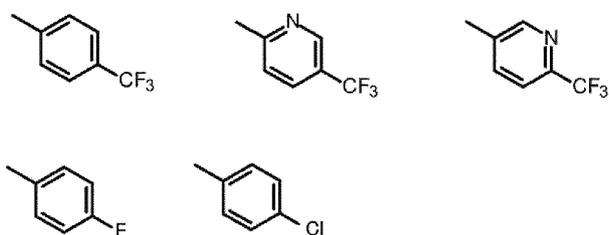
Su представляет собой любую группу из следующих:



и Ag_1 представляет собой любую группу из следующих:



[соединение I-8]; в особенности соединение, где Su представляет собой любую группу из следующих:



[соединение I-8'];

(12) соединение, имеющее формулу (I),

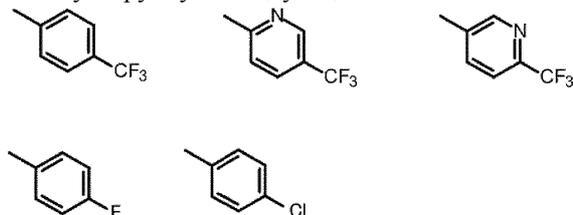
где R_4 и R_5 представляют собой атомы водорода;

структурный фрагмент (b), содержащий кольцо А, представляет собой группу, имеющую формулу

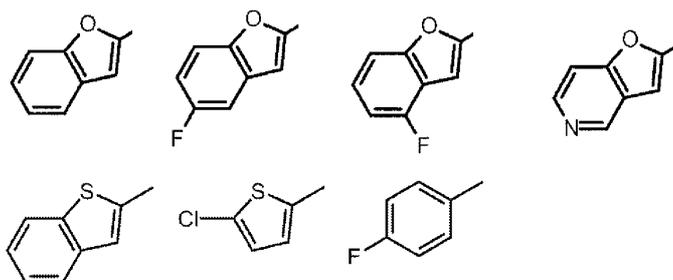
(i), (ii), (iii) или (v);

X_1' представляет собой $-Su$;

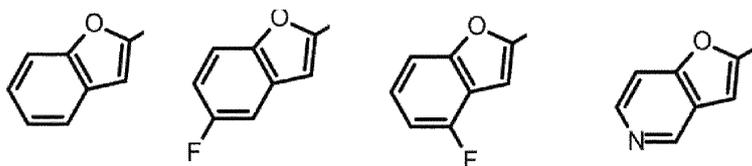
Su представляет собой любую группу из следующих:



и Ag_1 представляет собой любую группу из следующих:



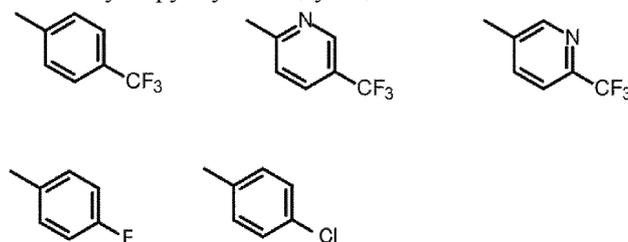
[соединение I-9], в особенности соединение, где Ar_1 представляет собой любую группу из следующих:



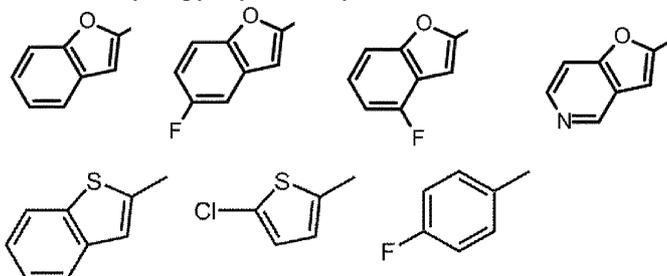
[соединение I-9'];

(12) соединение, имеющее формулу (I), где R_4 и R_5 представляют собой атомы водорода; структурный фрагмент (b), содержащий кольцо A, представляет собой группу, имеющую формулу (i); X_1' представляет собой -Су;

Су представляет собой любую группу из следующих:



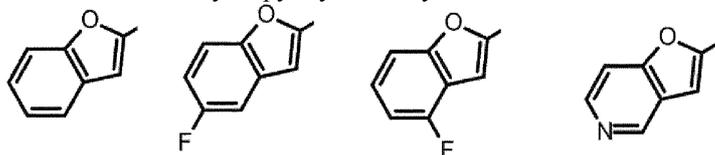
и Ar_1 представляет собой любую группу из следующих:



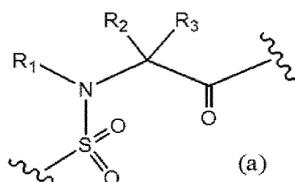
[соединение I-10];

(13) соединение, имеющее формулу (I),

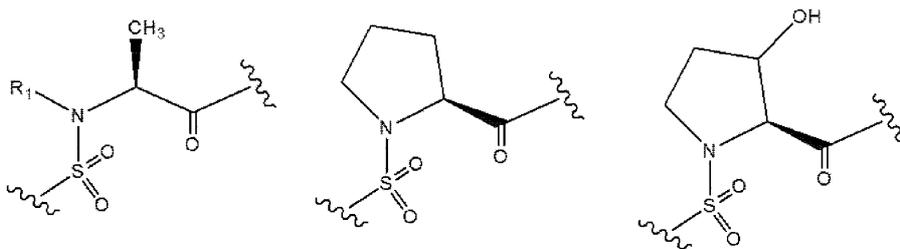
Где Ar_1 представляет собой любую группу из следующих:



структурный фрагмент (a):



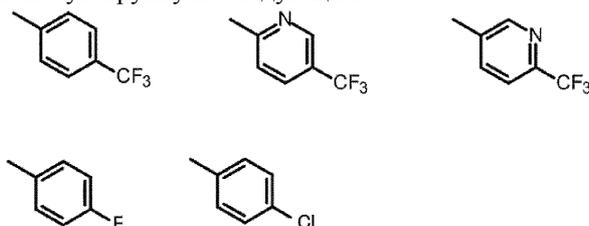
представляет собой любую группу из следующих:



R₄ и R₅ представляют собой атомы водорода;
структурный фрагмент (b), содержащий кольцо А, представляет собой группу, имеющую формулу (i), (ii), (iii) или (v);

X₁' представляет собой -Су; и

Су представляет собой любую группу из следующих:



[соединение I-11], в особенности соединение, где структурный фрагмент (b), содержащий кольцо А, представляет собой группу, имеющую формулу (i) [I-11'].

В качестве соединения по настоящему изобретению предпочтительными являются соединения из приведенных ниже примеров, более предпочтительно примеры 1, 2, 3, 4, 5 и 8, еще более предпочтительно соединения из примеров 1, 3 и 4.

В качестве соединения по настоящему изобретению соединения из примеров 10, 11, 13, 15-24, 27, 29, 30, 33, 34, 37, 40-43, 45, 46, 49 и 51 также являются предпочтительными, и особенно предпочтительными являются соединения из примеров 16, 18, 21, 23, 30 и 34.

Когда соединение по настоящему изобретению может образовывать соль, эта соль должна быть фармацевтически приемлемой. Например, когда в формуле присутствует кислотная группа, такая как карбоксильная группа и т.п., для кислотной группы можно упомянуть такие соли, как аммониевые соли, соли со щелочными металлами, такими как натрий, калий и т.п., соли со щелочно-земельными металлами, такими как кальций, магний и т.п., соли алюминия, соли цинка, соли с органическими аминами, такими как триэтиламин, этаноламин, морфолин, пиперидин, дициклогексиламин и т.п., и соли с основными аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.п. Когда в формуле присутствует основная группа, для основной группы можно упомянуть такие соли, как соли с неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, азотная кислота, бромистоводородная кислота и т.п., соли с органическими карбоновыми кислотами, такими как уксусная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, янтарная кислота, дигалловая кислота, масляная кислота, фталеиновая кислота, памоевая кислота, энантовая кислота, декановая кислота, 8-хлортеофиллин, салициловая кислота, молочная кислота, щавелевая кислота, миндальная кислота, яблочная кислота и т.п., и соли с органическими сульфокислотами, такими как метансульфокислота, бензолсульфокислота, п-толуолсульфокислота и т.п. Как пример способа образования соли соединение по настоящему изобретению и нужную кислоту или основание смешивают в подходящем количественном соотношении в растворителе или диспергирующей среде или применяют обмен катиона или обмен аниона с другой солевой формой.

Соединение по настоящему изобретению включает также оптические изомеры, стереоизомеры, таутомеры, ротамера и их смеси в опциональных соотношениях. Каждый из них можно получить в виде индивидуального продукта согласно известным методам синтеза и методам разделения. Например, оптический изомер можно получить с использованием оптически активного синтетического интермедиата или путем оптического расщепления рацемата синтетического интермедиата или конечного продукта известным способом.

Кроме того, соединение по настоящему изобретению включает также стабильные изотопы и радиоактивные изотопы.

Соединение по настоящему изобретению включает также сольваты соединений, такие как гидрат, аддукт со спиртом и т.п.

Соединение по настоящему изобретению можно также превратить в пролекарство. Пролекарство по настоящему изобретению представляет собой соединение, которое в организме претерпевает превращение в соединение по настоящему изобретению. Например, когда действующее вещество содержит карбоксильную группу или фосфатную группу, можно привести в качестве примера их сложный эфир, амид

и т.п. Когда действующее вещество содержит аминогруппу, можно привести в качестве примера его амид, карбамат и т.п. Когда действующее вещество содержит гидроксигруппу, можно привести в качестве примера его сложный эфир, карбонат, карбамат и т.п. Когда соединение по настоящему изобретению превращают в пролекарство, оно может быть связано с аминокислотой или сахаридом.

Настоящее изобретение охватывает также метаболит соединения по настоящему изобретению. Метаболит соединения по настоящему изобретению означает соединение, являющееся результатом превращения соединения по настоящему изобретению в организме под действием фермента и т.п. Например, можно привести в качестве примера соединение, в котором гидроксигруппа вводится в бензольное кольцо соединения по настоящему изобретению в ходе метаболизма, соединение, в котором глюкуроновая кислота, глюкоза или аминокислота связывается с карбоксильным фрагментом соединения по настоящему изобретению, или гидроксигруппа добавляется в ходе метаболизма и т.п.

Соединение по настоящему изобретению имеет антагонистическую активность по отношению к TRPA1 у млекопитающих, таких как человек, крупный рогатый скот, лошадь, собака, мышь, крыса и т.п., и его можно применять в качестве лекарственного средства, которое вводят в чистом виде или в составе фармацевтической композиции, содержащей его в смеси с фармацевтически приемлемым носителем, приготовленной в соответствии с известными методами. Хотя обычно предпочтительным является пероральное введение, можно также применять парентеральное введение (например, такие пути введения, как внутривенный, подкожный, внутримышечный, в виде суппозитория, клизмы, мази, пластыря, сублингвальный путь введения, глазные капли, ингаляции и т.п.). Хотя дозировка для перечисленных выше объектов определяется в соответствии с желаемым результатом лечения, путем введения, длительностью лечения, возрастом, весом тела и т.п., суточная доза обычно составляет от 1 мкг до 10 г для перорального введения и от 0,01 мкг до 1 г для парентерального введения, которые вводят взрослому пациенту перорально или парентерально в виде одной или нескольких порций в сутки, или один раз в несколько дней. Кроме того, содержание соединения по настоящему изобретению в указанной выше фармацевтической композиции составляет примерно от 0,01 до 100 мас.% от суммарной массы композиции.

Примеры фармацевтически приемлемого носителя для фармацевтической композиции по настоящему изобретению включают различные органические или неорганические носители, обычно используемые для данной цели. Например, можно упомянуть вспомогательные вещества, лубриканты, связующие вещества, разрыхлители, водорастворимые полимеры и основные неорганические соли в твердых препаратах; растворители, стабилизаторы, суспендирующие агенты, изотонические агенты, буферные добавки и успокаивающие средства в жидких препаратах, и т.п. При необходимости можно также использовать общепринятые добавки, такие как консервант, антиоксидант, краситель, подсластитель, подкислитель, пенообразователь, ароматизатор и т.п.

Дозированной формой такой фармацевтической композиции может являться таблетка, порошок, пилюля, гранула, капсула, суппозиторий, раствор, покрытый сахаром препарат, депонированный препарат, сироп, суспензия, эмульсия, пастилка, форма для сублингвального применения, адгезивный препарат, распадающаяся во рту таблетка, форма для ингаляции, клизма, мазь, пластырь, повязка и глазные капли, и их можно приготовить с применением общепринятых вспомогательных веществ и согласно известным способам.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно готовить способом, обычно применяемым в области приготовления фармацевтических препаратов, например способом, описанным в Фармакопее Японии, и т.п. Специфические способы приготовления препаратов подробно описаны ниже.

Например, когда соединение по настоящему изобретению вводят в состав препарата для перорального применения, дополнительно добавляют вспомогательное вещество и, при необходимости, связующее вещество, лубрикант, ароматизатор и т.п., и полученную смесь формируют с получением, например, таблетки, порошка, пилюли, гранулы, капсулы, раствора, покрытого сахаром препарата, депонированного препарата, сиропа и т.п., согласно общеизвестным способам. Примеры таких вспомогательных веществ включают лактозу, кукурузный крахмал, сахарозу, глюкозу, сорбит, кристаллическую целлюлозу и т.п. Примеры связующего вещества включают поливиниловый спирт, поливиниловый эфир, этилцеллюлозу, метилцеллюлозу, аравийскую камедь, трагакантовую камедь, желатин, шеллак, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилкрахмал, поливинилпирролидон и т.п. Примеры разрыхлителя включают крахмал, агар, желатиновый порошок, кристаллическую целлюлозу, карбонат кальция, гидрокарбонат натрия, цитрат кальция, декстран, пектин и т.п. Примеры лубриканта включают стеарат магния, тальк, полиэтиленгликоль, силикагель, гидрогенизированное растительное масло и т.п. В качестве красителя применяют разрешенные для введения в фармацевтические продукты, а в качестве ароматизатора применяют какао-порошок, ментол, ароматические кислоты, масло перечной мяты, борнеол, порошкообразную корицу и т.п. При необходимости, на таблетки и гранулы наносят подходящее покрытие, такое как сахарная глазурь, желатин и т.п.

При изготовлении инъекционного препарата по необходимости добавляют рН-модификаторы, буферные добавки, стабилизаторы, консервант и т.п., и полученную смесь выпускают в форме для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций, согласно известным способам.

Как указано выше, поскольку соединение по настоящему изобретению имеет антагонистическую

активность по отношению к TRPA1, у млекопитающих (например, у мышей, крыс, грызунов, кроликов, кошек, собак, свиней, крупного рогатого скота, овец, лошадей, обезьян, людей и т.д.), его можно применять в качестве антагониста TRPA1. Кроме того, соединение по настоящему изобретению можно применять для профилактики и/или лечения заболеваний, в которых задействован TRPA1, и соединение по настоящему изобретению можно выпускать как лекарственное средство для профилактики и/или лечения таких заболеваний.

В качестве заболевания, в котором задействован TRPA1, можно указать заболевания, связанные с болью, заболевания желудочно-кишечного тракта, легочные заболевания, заболевания мочевого пузыря, воспалительные заболевания, кожные заболевания и неврологические заболевания и т.п.

В качестве заболевания, связанного с болью, можно, в частности, указать хроническую боль, невропатическую боль, острую боль, воспалительную боль, постгерпетическую невралгию, нейропатию, невралгию, диабетическую нейропатию, нейропатию, связанную с ВИЧ, повреждения нервов, боль при ревматоидном артрите, боль при остеоартрите, боль в спине, прострел, боль при раковых заболеваниях, зубную боль, головную боль, мигрень, туннельный синдром запястья, фибромиалгию, неврит, статическую невралгию, тазовую гиперчувствительность, тазовую боль, менструальную боль, висцеральную боль, боли после операции и т.п.

В качестве заболевания желудочно-кишечного тракта можно указать функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта (дисфагия, функциональная диспепсия (FD), синдром раздраженного кишечника (IBS), синдром функциональной абдоминальной боли), эрозивный эзофагит (GERD), язву, воспалительную болезнь кишечника (IBD), рвоту (вызванная химиотерапией рака рвоты), панкреатит и т.п.

В качестве легочного заболевания можно указать астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), бронхостеноз и т.п.

В качестве заболевания мочевого пузыря можно указать гиперактивный мочевой пузырь, нарушение мочеиспускания, цистит и т.п.

В качестве воспалительного заболевания можно указать ожог, остеоартрит и т.п.

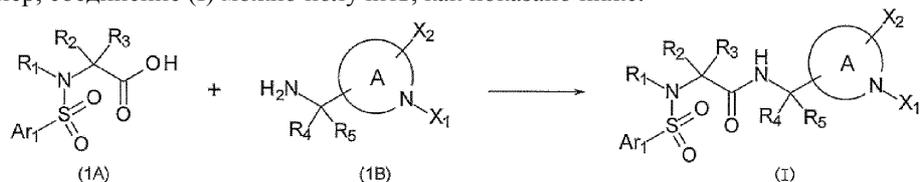
В качестве кожного заболевания можно указать атопический дерматит, пруриг и т.п.

В качестве неврологического заболевания можно указать нейропатию, вызванную противораковым средством, и т.п.

В качестве заболевания, в котором задействован TRPA1, предпочтительно можно указать хроническую боль, невропатическую боль, острую боль, астму, хроническую обструктивную болезнь легких, функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта, эрозивный эзофагит, воспалительную болезнь кишечника, пруриг, нейропатию, вызванную противораковым средством, и т.п.

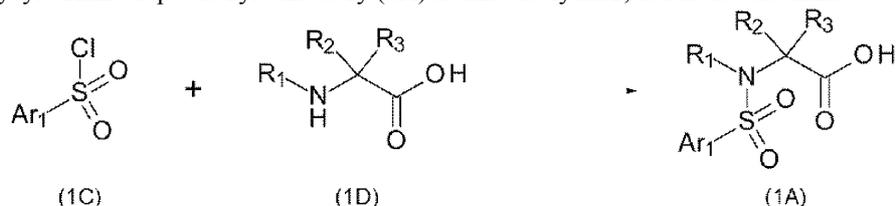
Способы получения репрезентативных представителей соединений по настоящему изобретению показаны ниже. Однако способ получения соединений по настоящему изобретению не ограничивается только этими способами. Если не указано иное, каждый символ в формулах имеет указанное выше значение.

Например, соединение (I) можно получить, как показано ниже.



Целевое соединение (I) можно получить реакцией карбоновой кислоты (1A) и амина (1B) в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как дихлорметан и т.п., в присутствии или в отсутствие 1-гидроксисбензотриазола и т.п., с конденсирующим агентом, представленном 1-этил-3-(3'-диметиламинопропил)карбодиимидом (WSC), в присутствии или в отсутствие основания, такого как триэтиламин и т.п.

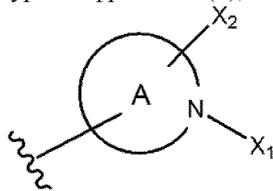
Упомянутую выше карбоновую кислоту (1A) можно получить, как показано ниже.



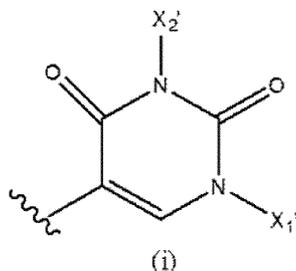
Карбоновую кислоту (1A) можно синтезировать реакцией сульфонила (1C) и амина (1D) в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как смесь тетрагидрофурана и воды и т.п., в присутствии основания, такого как гидроксид натрия и т.п. Карбоновую кислоту (1A) также можно получить путем защиты карбоксильной группы в амине (1D) подходящей защитной группой, такой как метил, этил, бензил, трет-бутил и т.п., где это необходимо, и удалением защитной группы подходящим способом, таким как обработка кислотой и т.п., после описанного выше

сульфоамидирования.

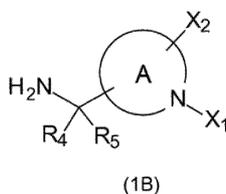
Например, метод синтеза соединения, имеющего формулу (1B-1), где в формуле (1B) R₄ и R₅ представляют собой атомы водорода; и структурный фрагмент (b), содержащий кольцо А



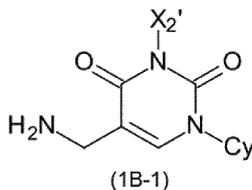
имеет следующую формулу (i):



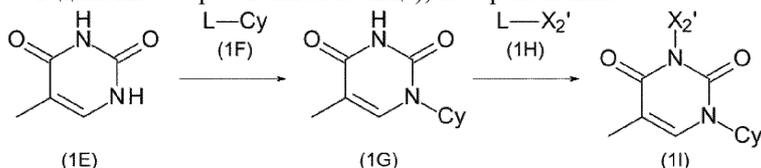
где X₁' представляет собой -Cy и X₂' представляет собой алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли) (заместители необязательно объединены с образованием кольца), т.е.



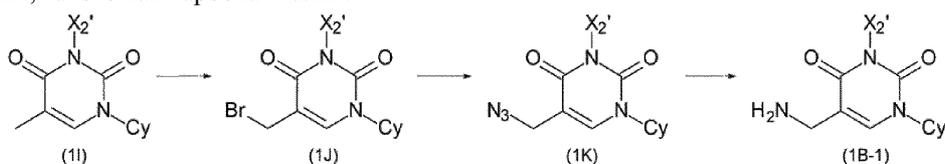
представляет собой



где X₂' представляет собой алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли) (заместители необязательно объединены с образованием кольца), изображен ниже.



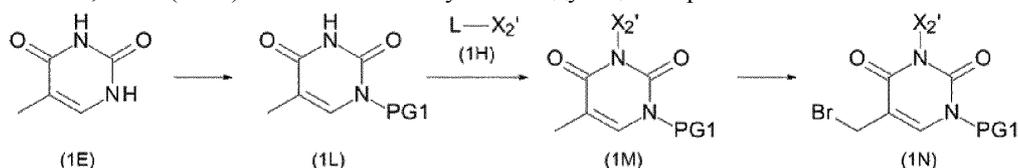
Производное тимина (1I) можно синтезировать реакцией производного тимина (1G), полученного реакцией тимина (1E) и галогенсодержащего производного (1F) (где L представляет собой атом иода, атом брома или атом хлора) в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как N,N-диметилформамид и т.п., в присутствии катализатора, такого как иодид меди(I) и т.п., и лиганда, такого как 1,8-дизабицикло[5.4.0]-7-ундецен и т.п., с галогенсодержащим производным (1H) (где L представляет собой атом иода, атом брома или атом хлора) в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как N,N-диметилформамид и т.п., в присутствии основания, такого как карбонат калия.



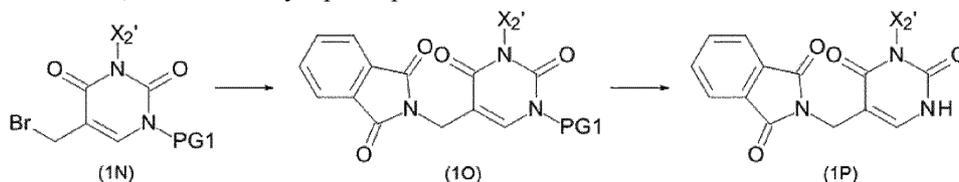
Азид (1K) можно синтезировать реакцией бромида (1J), который можно синтезировать нагреванием производного тимина (1I) в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как тетрагидрофуран и т.п., в присутствии бромирующего агента, такого как N-бромсукцинимид, и радикального инициатора, такого как 2,2'-азобисизобутиронитрил, с азидом, таким как азид натрия, в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как N,N-диметилформамид и т.п. Целевое соединение (1B-1) можно получить восстановлением по-

лученного азида (1К) в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как вода, метанол, этанол, тетрагидрофуран и т.п., в присутствии катализатора, такого как палладий на угле, гидроксид палладия, катализатор Линдлара, платина на угле и т.п., в присутствии или в отсутствие кислоты, такой как уксусная кислота, хлористоводородная кислота и т.п., в атмосфере водорода при нормальном давлении или при повышенном давлении.

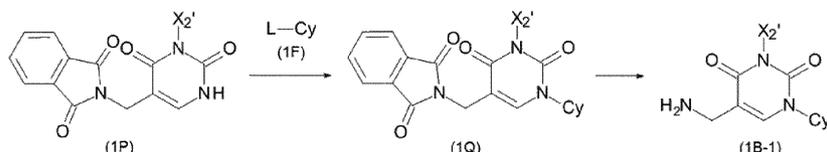
Кроме того, амин (1В-1) можно также получить следующим образом:



Производное тимина (1М) можно синтезировать реакцией защищенного тимина (1L) (где PG1 представляет собой подходящую защитную группу, такую как трет-бутоксикарбонильная группа (Вос-группа), бензилоксикарбонильная группа (Сbz-группа) и т.п.), полученного путем защиты тимина (1Е) подходящей защитной группой, такой как трет-бутоксикарбонильная группа (Вос-группа), бензилоксикарбонильная группа (Сbz-группа) и т.п., с галогенсодержащим производным (1Н) (где L представляет собой атом иода, атом брома или атом хлора) в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как N,N-диметилформамид, этанол и т.п., в присутствии основания, такого как карбонат калия. Бромид (1N) можно синтезировать нагреванием производного тимина (1М) в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как тетрахлорид углерода и т.п., в присутствии бромлирующего агента, такого как N-бромсукцинимид, и радикального инициатора, такого как 2,2'-азобисизобутиронитрил.

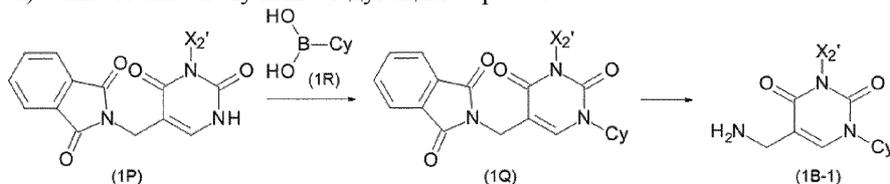


Производное тимина (1Р) можно синтезировать удалением защитной группы PG1 из фталимидного производного (1О), полученного реакцией бромида (1N) с фталимидом в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как N,N-диметилформамид и т.п., в присутствии основания, такого как карбонат калия, подходящим способом, таким как обработка кислотой, гидрогенолиз и т.п.



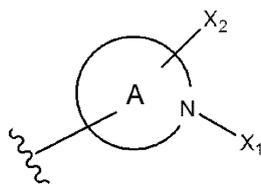
Целевое соединение (1В-1) можно получить реакцией соединения (1Q), полученного реакцией производного тимина (1Р) и галогенсодержащего производного (1F) (где L представляет собой атом иода, атом брома или атом хлора) в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как N,N-диметилформамид и т.п., в присутствии катализатора, такого как иодид меди(I) и т.п., и лиганда, такого как 1,8-дизабицикло[5.4.0]-7-ундецен и т.п., с гидразином и т.п., в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как этанол и т.п., с удалением фталоильной группы.

Амин (1В-1) также можно получить следующим образом.

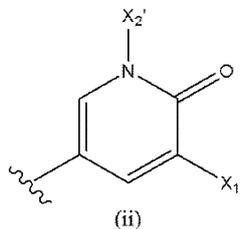


Целевое соединение (1В-1) можно получить удалением описанным выше способом фталоильной группы из соединения (1Q), полученного реакцией упомянутого выше производного тимина (1Р) и борной кислоты (1R) в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как N,N-диметилформамид и т.п., в присутствии катализатора, такого как ацетат меди(I) и т.п., и лиганда, такого как пиридин и т.п.

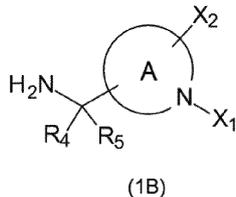
Например, метод синтеза соединения, имеющего формулу (1В-2), где в формуле (1В) R₄ и R₅ представляют собой атомы водорода; и структурный фрагмент (b), содержащий кольцо А



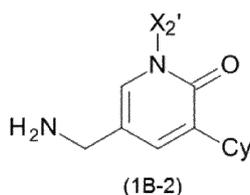
имеет следующую формулу (ii):



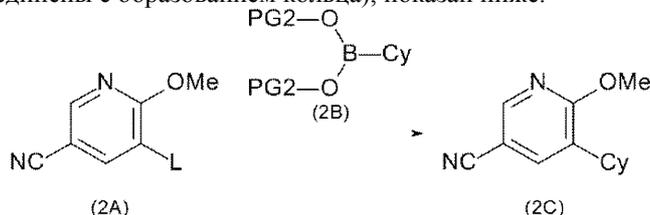
где X_1' представляет собой $-C_u$ и X_2' представляет собой алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли) (заместители необязательно объединены с образованием кольца), т.е.



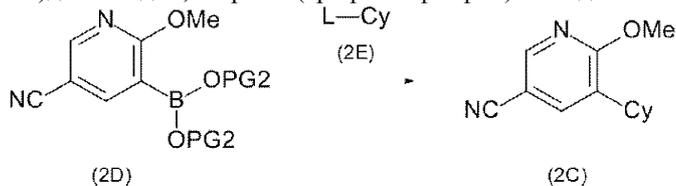
представляет собой



где X_2' представляет собой алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли) (заместители необязательно объединены с образованием кольца), показан ниже.

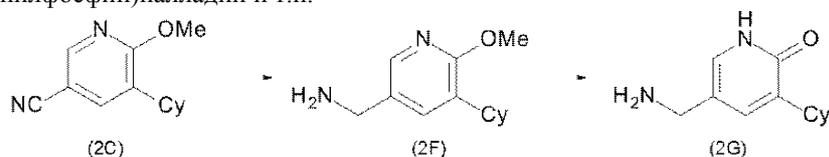


Нитрил (2C) можно синтезировать реакцией галогенсодержащего производного (2A) (где L представляет собой атом иода, атом брома или атом хлора и Me представляет собой метил) и бороновой кислоты (2B) (где $-B(OPG2)_2$ представляет собой $-B(OH)_2$ или подходящее производное бороновой кислоты, такое как катехолборан, pinaколборан, N-метилиминодиуксусной кислоты боронат и т.п.) в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как 1,4-диоксан или толуол, бутанол и т.п., в присутствии или в отсутствие соразтворителя, такого как вода и т.п., в присутствии или в отсутствие основания, такого как гидроксид натрия, карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия, трифосфат калия и т.п., и ацетата меди и т.п., в присутствии или в отсутствие 2,4,6-триизопропил-2'-(дициклогексилфосфино)бифенила и т.п., и в присутствии катализатора, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий, трис(дибензилиденацетон)дипалладий, тетраакис(трифенилфосфин)палладий и т.п.

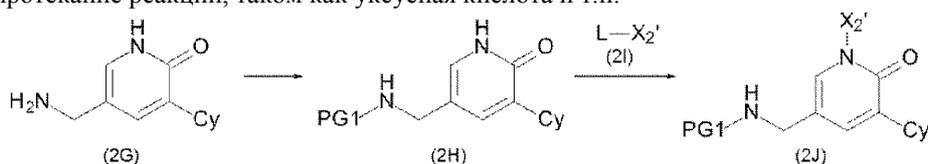


Нитрил (2C) также можно получить реакцией бороновой кислоты (2D) (где $-B(OPG2)_2$ представляет собой $-B(OH)_2$ или подходящее производное бороновой кислоты, такое как катехолборан, pinaколборан, N-метилиминодиуксусной кислоты боронат и т.п., и Me представляет собой метил) с галогенсодержащим производным (2E) (где L представляет собой атом иода, атом брома или атом хлора) в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как 1,4-диоксан или толуол, бутанол и т.п., в присутствии или в отсутствие соразтворителя, такого как вода и т.п., в присутствии или

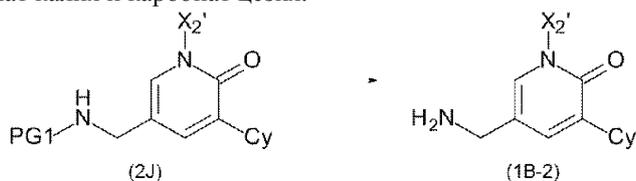
в отсутствие основания, такого как гидроксид натрия, карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия, трифосфат калия и т.п., и ацетата меди и т.п., в присутствии или в отсутствие 2,4,6-триизопропил-2'-(дициклогексилфосфино)бифенила и т.п., и в присутствии катализатора, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий, трис(дибензилиденацетон)дипалладий, тетраakis(трифенилфосфин)палладий и т.п.



Амин (2F) можно синтезировать восстановлением нитрила (2C) в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как вода, метанол, этанол, тетрагидрофуран или уксусная кислота и т.п., в присутствии катализатора, такого как палладий на угле, гидроксид палладия, платина на угле и т.п., в присутствии или в отсутствие кислоты, такой как соляная кислота и т.п., в атмосфере водорода при нормальном давлении или при повышенном давлении. Также амин (2F) можно синтезировать реакцией с применением литийалюминийгидрида, комплекса боран-тетрагидрофуран и т.п., в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как тетрагидрофуран и т.п. Кроме того, амин (2F) также можно получить реакцией с применением тетрагидробората натрия и т.п., в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как тетрагидрофуран и т.п., в присутствии или в отсутствие соразворителя, такого как вода и т.п., в присутствии катализатора, такого как хлорид кобальта и т.п. Пиридон (2G) можно синтезировать реакцией амина (2F) с бромистоводородной кислотой и т.п., в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как уксусная кислота и т.п.

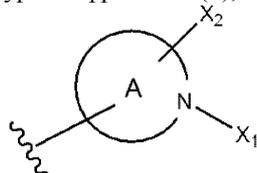


Пиридон (2J) можно синтезировать реакцией защищенного амина (2H) (где PG1 представляет собой подходящую защитную группу, такую как трет-бутоксикарбонильная группа (Woc-группа), бензилокси-карбонильная группа (Cbz-группа) и т.п.), полученного путем защиты аминогруппы в пиридоне (2G) подходящей защитной группой, такой как трет-бутоксикарбонильная группа (Woc-группа), бензилокси-карбонильная группа (Cbz-группа) и т.п., с галогенсодержащим производным (2I) (где L представляет собой атом иода, атом брома или атом хлора) в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран и т.п., в присутствии основания, такого как карбонат калия и карбонат цезия.

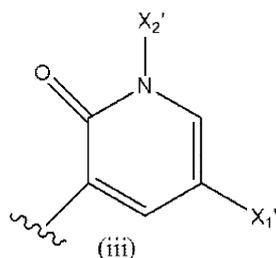


Целевое соединение (1B-2) можно получить удалением защитной группы PG1 из пиридона (2J) подходящим способом, таким как обработка кислотой, гидрогенолиз и т.п.

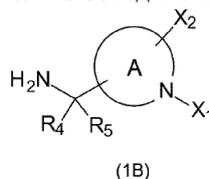
Например, метод синтеза соединения, имеющего формулу (1B-3), где в формуле (1B) R₄ и R₅ представляют собой атомы водорода; и структурный фрагмент (b), содержащий кольцо А



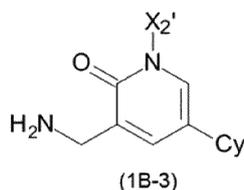
имеет следующую формулу (iii):



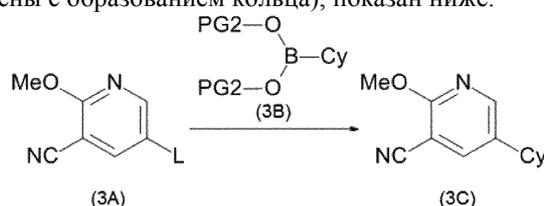
где X_1' представляет собой $-Cy$ и X_2' представляет собой алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли) (заместители необязательно объединены с образованием кольца), т.е.



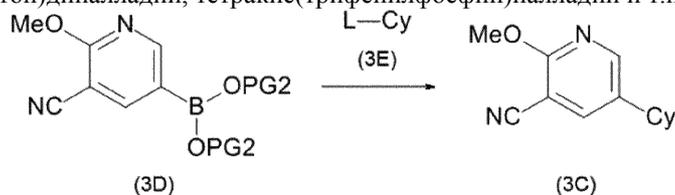
представляет собой



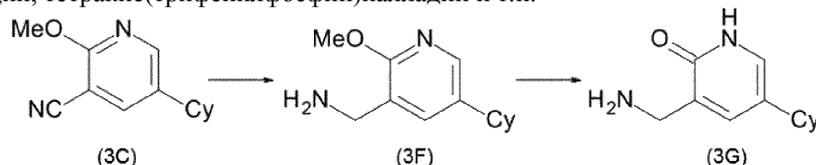
где X_2' представляет собой алкильную группу, необязательно имеющую заместитель(ли) (заместители необязательно объединены с образованием кольца), показан ниже.



Нитрил (3C) можно синтезировать реакцией галогенсодержащего производного (3A) (где L представляет собой атом иода, атом брома или атом хлора и Me представляет собой метил) с бороновой кислотой (3B) (где $-B(OPG2)_2$ представляет собой $-B(OH)_2$ или подходящее производное бороновой кислоты, такое как катехолборан, пинаколборан, N-метилиминодиуксусной кислоты боронат и т.п.) в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как 1,4-диоксан или толуол, бутанол и т.п., в присутствии или в отсутствие соразтворителя, такого как вода и т.п., в присутствии или в отсутствие основания, такого как гидроксид натрия, карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия, трифосфат калия и т.п., и ацетата меди и т.п., в присутствии или в отсутствие 2,4,6-триизопропил-2'-(дициклогексилфосфино)бифенила и т.п., и в присутствии катализатора, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий, трис(дибензилиденацетон)дипалладий, тетраakis(трифенилфосфин)палладий и т.п.

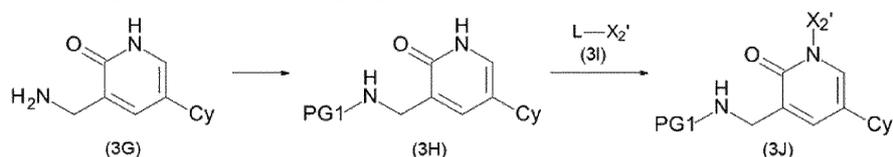


Кроме того, нитрил (3C) можно синтезировать реакцией бороновой кислоты (3D) (где $-B(OPG2)_2$ представляет собой $-B(OH)_2$ или подходящее производное бороновой кислоты, такое как катехолборан, пинаколборан, N-метилиминодиуксусной кислоты боронат и т.п., и Me представляет собой метил) с галогенсодержащим производным (3E) (где L представляет собой атом иода, атом брома или атом хлора) в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как 1,4-диоксан или толуол, бутанол и т.п., в присутствии или в отсутствие соразтворителя, такого как вода и т.п., в присутствии или в отсутствие основания, такого как гидроксид натрия, карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия, трифосфат калия и т.п., и ацетата меди и т.п., в присутствии или в отсутствие 2,4,6-триизопропил-2'-(дициклогексилфосфино)бифенила и т.п., и в присутствии катализатора, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий, трис(дибензилиденацетон)дипалладий, тетраakis(трифенилфосфин)палладий и т.п.

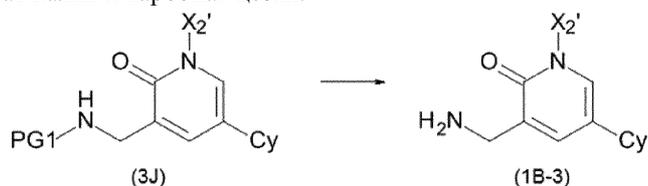


Амин (3F) можно синтезировать восстановлением нитрила (3C) в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как вода, метанол, этанол, тетрагидрофуран или уксусная кислота и т.п., в присутствии катализатора, такого как палладий на угле, гидроксид палладия, платина на угле и т.п., в присутствии или в отсутствие кислоты, такой как соляная кислота и т.п., в атмо-

сфере водорода при нормальном давлении или при повышенном давлении. Также амин (3F) можно синтезировать реакцией с применением литийалюминийгидрида, комплекса боран-тетрагидрофуран и т.п., в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как тетрагидрофуран и т.п. Кроме того, амин (3F) также можно получить реакцией с применением тетрагидробората натрия и т.п. в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как тетрагидрофуран и т.п., в присутствии или в отсутствие соразтворителя, такого как вода и т.п., в присутствии катализатора, такого как хлорид кобальта и т.п. Пиридон (3G) можно синтезировать реакцией амина (3F) с бромистоводородной кислотой и т.п., в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как уксусная кислота и т.п.

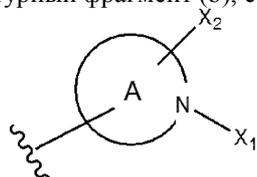


Пиридон (3J) можно синтезировать реакцией защищенного амина (3H) (где PG1 представляет собой подходящую защитную группу, такую как трет-бутоксикарбонильная группа (Boc-группа), бензилоксикарбонильная группа (Cbz-группа) и т.п.), полученного путем защиты аминогруппы в пиридоне (3G) подходящей защитной группой, такой как трет-бутоксикарбонильная группа (Boc-группа), бензилоксикарбонильная группа (Cbz-группа) и т.п., с галогенсодержащим производным (3I) (где L представляет собой атом иода, атом брома или атом хлора) в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран и т.п., в присутствии основания, такого как карбонат калия и карбонат цезия.

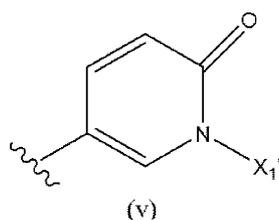


Целевое соединение (1B-3) можно получить удалением защитной группы PG1 из пиридона (3J) подходящим способом, таким как обработка кислотой, гидрогенолиз и т.п.

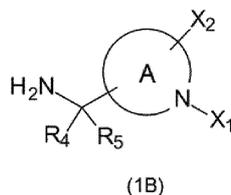
Например, метод синтеза соединения, имеющего формулу (1B-5), где в формуле (1B) R₄ и R₅ представляют собой атомы водорода; и структурный фрагмент (b), содержащий кольцо А



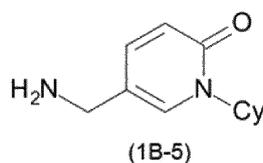
имеет следующую формулу (v):



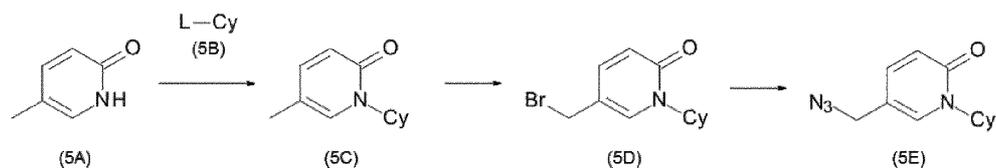
где X₁' представляет собой -Cy, т.е.



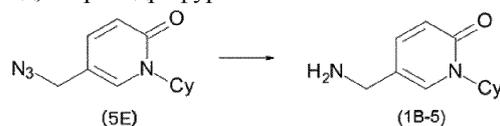
представляет собой



показан ниже.



Бромид (5D) можно синтезировать нагреванием замещенного пиридола (5C), полученного реакцией пиридола (5A) и галогенсодержащего производного (5B) (где L представляет собой атом иода, атом брома или атом хлора) в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан и т.п., в присутствии или в отсутствие основания, такого как фосфат калия и т.п., в присутствии катализатора, такого как иодид меди(I) и т.п., и лиганда, такого как 1,8-диазабисцикло[5.4.0]-7-ундецен, N,N'-диметилэтилендиамин и т.п., в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как тетрагидрофуран и т.п., с бромлирующим агентом, таким как N-бромсукцинимид, в присутствии радикального инициатора, такого как 2,2'-азобисизобутиронитрил. Азид (5E) можно синтезировать реакцией бромида (5D) с азидом, таким как азид натрия и т.п., в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран и т.п.



Целевое соединение (1B-5) можно получить восстановлением азиды (5E) в растворителе, который не влияет отрицательным образом на протекание реакции, таком как вода, метанол, этанол, тетрагидрофуран или уксусная кислота и т.п., в присутствии катализатора, такого как палладий на угле, гидроксид палладия, платина на угле или катализатор Линдлара и т.п., в атмосфере водорода при нормальном давлении или при повышенном давлении.

Примеры

Настоящее изобретение подробно разъяснено ниже с привлечением справочных примеров, примеров и экспериментальных примеров, которые не являются ограничивающими. Если специально не указано иное, все приборы, реагенты и т.п., используемые в примерах, можно легко получить способом, обычно используемым в данной области техники, или они являются коммерчески доступными. Кроме того, % для указанного в заголовке соединения означает выход.

Структурные формулы и значения параметров для соединений из справочных примеров приведены в табл. 2.

Таблица 2-1

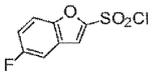
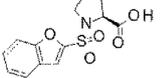
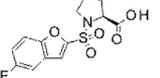
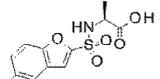
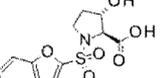
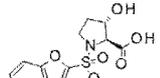
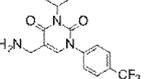
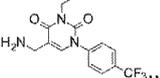
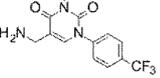
Спр. пр.	Структурная формула	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	ЯМР
A-1		235	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 5 7,67-7,63 (м, 2H), 7,47-7,34 (м, 2H)
B-1		296	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,91 (с, 1H), 7,82 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,56-7,52 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 1H), 4,29-4,26 (м, 1H), 3,54-3,47 (м, 1H), 3,41-3,35 (м, 1H), 2,10-1,82 (м, 3H), 1,73-1,64 (м, 1H).
B-2		314	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,68-7,65 (м, 1H), 7,52-7,50 (м, 2H), 7,33-7,28 (м, 1H), 4,45-4,42 (м, 1H), 3,67-3,64 (м, 1H), 3,55-3,51 (м, 1H), 2,18-2,05 (м, 3H), 1,84-1,81 (м, 1H).
B-3		288	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,75 (ушир с, 1H), 8,91 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,75 (дд, J = 9,1, 4,1 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 8,5, 2,8 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,38 (ддд, J = 9,3, 9,3, 2,8 Гц, 1H), 3,96 (д.кв, J = 8,9, 7,2 Гц, 1H), 1,26 (д, J = 7,2 Гц, 3H).
B-4		312	-
B-5		330	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,65-7,61 (м, 1H), 7,50-7,45 (м, 2H), 7,28 (дт, J = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 4,38 (с, 1H), 4,28 (с, 1H), 3,75-3,58 (м, 2H), 2,15-2,05 (м, 1H), 1,90-1,84 (м, 1H).
C-1		328	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,27 (с, 3H), 8,16 (с, 1H), 7,95-7,93 (м, 2H), 7,75-7,72 (м, 2H), 5,17-5,08 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 1,43 (д, J = 7,0 Гц, 6H).
C-2		314	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,27 (с, 3H), 8,19 (с, 1H), 7,97-7,94 (м, 2H), 7,76-7,73 (м, 2H), 3,96-3,89 (м, 2H), 3,76 (с, 2H), 1,17 (т, J = 6,9 Гц, 3H).
C-3		300	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,97 (с, 1H), 7,88-7,86 (м, 2H), 7,68-7,66 (м, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,40 (с, 3H).

Таблица 2-2

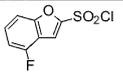
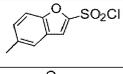
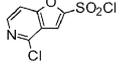
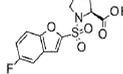
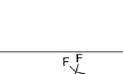
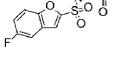
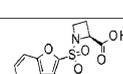
Спр. пр.	Структурная формула	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	ЯМР
A-2		235	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,72 (с, 1H), 7,60-7,55 (м, 1H), 7,47 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,12 (т, J = 8,8 Гц, 1H).
A-3		231	
A-4		252	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,55 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 6,0, 1,0 Гц, 1H).
B-6		312	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,63 (дд, J = 9,3, 3,9 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,49 (дд, J = 8,1, 2,7 Гц, 1H), 7,29 (ддд, J = 9,3, 9,0, 2,7 Гц, 1H), 5,98-5,96 (м, 1H), 5,82-5,78 (м, 1H), 5,20-5,18 (м, 1H), 4,37-4,35 (м, 2H).
B-7		350	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,66-7,62 (м, 1H), 7,55 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 4,70-4,64 (м, 1H), 3,98-3,90 (м, 2H), 2,83-2,71 (м, 1H), 2,59-2,49 (м, 1H).
B-8		300	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,71 (дд, J = 9,2, 4,1 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,54 (дд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 7,34 (ддд, J = 9,3, 9,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,03-3,96 (м, 2H), 2,45-2,36 (м, 2H).
B-9		300	-

Таблица 2-3

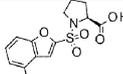
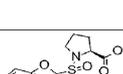
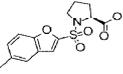
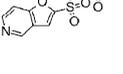
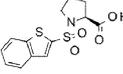
Спр. пр.	Структурная формула	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	ЯМР
B-10		314	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,59-7,50 (м, 3H), 7,16-7,12 (м, 1H), 4,47-4,44 (м, 1H), 3,69-3,64 (м, 1H), 3,56-3,52 (м, 1H), 2,20-2,00 (м, 3H), 1,85-1,81 (м, 1H).
B-11		297	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,92 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,66 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 4,31 -4,28 (м, 1H), 3,57-3,52 (м, 1H), 3,44-3,38 (м, 1H), 2,14-2,09 (м, 1H), 1,96 -1,84 (м, 2H), 1,76 -1,72 (м, 1H).
B-12		310	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD); δ 7,56 (с, 1H), 7,52-7,49 (м, 1H), 7,44 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 11,2, 1,6 Гц, 1H), 4,43-4,39 (м, 1H), 3,64-3,60 (м, 1H), 3,58-3,31 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,18-1,82 (м, 3H), 1,72-1,71 (м, 1H).
B-13		283	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 12,56 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,62 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 1,35-1,31 (м, 2H), 1,29-1,24 (м, 2H).
B-14		312	-
B-15		296	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,64 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 4,11 (дд, J = 8,7, 4,1 Гц, 1H), 3,47-3,38 (м, 1H), 3,28-3,19 (м, 1H), 2,08-1,94 (м, 1H), 1,94-1,78 (м, 2H), 1,74-1,62 (м, 1H).
B-16		274	

Таблица 2-4

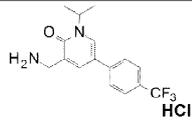
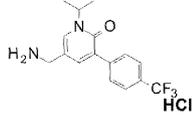
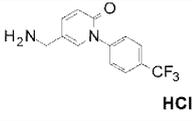
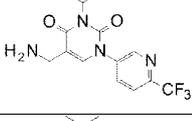
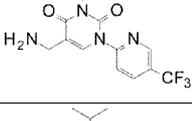
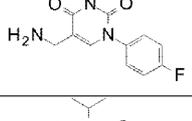
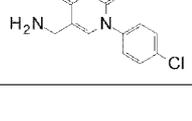
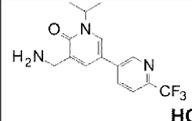
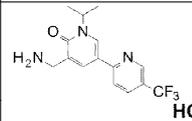
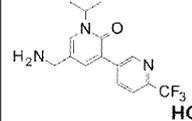
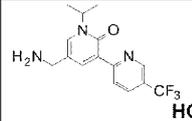
Спр. пр.	Структурная формула	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	ЯМР
C-4		311	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,13 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,74-7,80 (м, 4H), 5,29 (септ, J = 6,9 Гц, 1H), 4,10 (с, 1H), 1,49 (д, J = 6,9 Гц, 6H).
C-5		311	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,41 (ушир.с, 3H), 8,07 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,96 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 5,17 (септ, J = 6,8 Гц, 1H), 3,88-3,96 (м, 2H), 1,35 (д, J = 6,8 Гц, 6H).
C-6		269	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,90-7,86 (м, 3H), 7,74 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,72 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H).
C-7		329	-
C-8		329	-
C-9		278	-
C-10		294	-

Таблица 2-5

Спр. пр.	Структурная формула	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	ЯМР
C-11		312	-
C-12		312	-
C-13		312	-
C-14		312	-

Справочный пример А-1. Синтез 5-фторбензофуран-2-илсульфонилхлорида (А-1).

Стадия 1. Синтез 2-(2,2-дибромвинил)-4-фторфенола.

Раствор тетрабромида углерода (1,70 кг, 5,14 моль) в дихлорметане (80 мл) охлаждали до 0°C, добавляли трифенилфосфин (2,07 кг, 7,91 моль) и полученную смесь перемешивали 30 мин. В реакционную смесь добавляли триэтиламин (1,30 кг, 12,8 моль) и медленно добавляли 5-фтор-2-гидроксибензальдегид (300 г, 2,14 моль), поддерживая температуру реакционной смеси 5°C или ниже. Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 2 ч и упаривали при пониженном давлении, полу-

ченный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заголовке соединение (300 г, 1,01 моль, 47%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,54 (с, 1H), 7,35-7,32 (м, 1H), 6,95-6,90 (м, 1H), 6,79-6,75 (м, 1H), 5,41 (с, 1H).

Стадия 2. Синтез 2-бром-5-фторбензофурана.

К соединению (300 г, 1,01 моль), полученному на стадии 1, иодиду меди(I) (15,5 г, 81 ммоль) и фосфату калия (430 г, 2,03 моль) добавляли тетрагидрофуран (2 л) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Нерастворимую фазу отфильтровывали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан), получая указанное в заголовке соединение (120 г, 0,56 моль, 55%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,41-7,37 (м, 1H), 7,20-7,17 (м, 1H), 7,03-6,96 (м, 1H), 6,71 (с, 1H).

Стадия 3. Синтез 5-фторбензофуран-2-илсульфонилхлорида (A-1).

К соединению (80 г, 0,37 моль), полученному на стадии 2, добавляли диэтиловый эфир (2 л) и полученную смесь охлаждали до 0°C. Медленно прикапывали 1,3 моль/л трет-бутиллитий (раствор в н-пентане, 375 мл, 0,49 моль), поддерживая температуру реакционной смеси 5°C или ниже. После перемешивания при 0°C в течение 30 мин через реакционную смесь продували диоксид серы в течение 25 мин, поддерживая температуру реакционной смеси 5°C или ниже. N-хлорсукцинимид (65 г, 0,49 моль) добавляли при 0°C и полученную смесь перемешивали 20 мин. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над сульфатом натрия. Осушенный раствор отфильтровывали, растворитель упаривали и полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан), получая указанное в заголовке соединение (28 г, 0,12 моль, 32%).

MS (ESI) m/z 235 (M+H) $^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,67-7,63 (м, 2H), 7,47-7,34 (м, 2H).

Справочный пример A-2. Синтез 4-фторбензофуран-2-илсульфонилхлорида (A-2).

Указанное в заголовке соединение получали, применяя 6-фтор-2-гидроксибензальдегид вместо 5-фтор-2-гидроксибензальдегида, и по методике, аналогичной применявшейся в справочном примере A-1.

MS (ESI) m/z 235 (M+H) $^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,72 (с, 1H), 7,60-7,55 (м, 1H), 7,47 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,12 (т, J = 8,8 Гц, 1H).

Справочный пример A-3. Синтез 5-метилбензофуран-2-илсульфонилхлорида (A-3).

Раствор 5-метилбензофурана (5,2 г, 39 ммоль) в тетрагидрофуране (75 мл) охлаждали до -40°C, добавляли 2,5 моль/л н-бутиллитий (раствор в гексане, 19 мл, 48 ммоль) и полученную смесь перемешивали 40 мин. Через реакционную смесь продували диоксид серы в течение 20 мин, поддерживая температуру в диапазоне от -40 до -30°C, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. В реакционную смесь добавляли гексан, нерастворимую фазу отделяли фильтрованием и сушили. К полученному твердому веществу добавляли дихлорметан (300 мл) и N-хлорсукцинимид (31 г, 0,23 моль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и нерастворимую фазу отфильтровывали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (3,0 г, 13 ммоль, 33%).

MS (ESI) m/z 231 (M+H) $^+$.

Справочный пример A-4. Синтез 4-хлорфуоро[3,2-с]пиридин-2-сульфонилхлорида (A-4).

Раствор 4-хлорфуоро[3,2-с]пиридина (3,0 г, 20 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) охлаждали до -40°C, добавляли 2,5 моль/л н-бутиллитий (раствор в гексане, 9,4 мл, 24 ммоль) и полученную смесь перемешивали 1 ч. Через реакционную смесь продували диоксид серы в течение 30 мин, поддерживая температуру в диапазоне от -40 до -30°C, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. В реакционную смесь добавляли гексан (100 мл), нерастворимую фазу отделяли фильтрованием и сушили. К полученному твердому веществу добавляли дихлорметан (75 мл) и N-хлорсукцинимид (3,1 г, 23 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали 5 раз водой. Органический слой сушили над сульфатом натрия, осушенный раствор отфильтровывали и растворитель упаривали, получая указанное в заголовке соединение (3,5 г, 14 ммоль, 71%).

MS (ESI) m/z 252 (M+H) $^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,55 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 6,0, 1,0 Гц, 1H).

Справочный пример B-1. Синтез (2S)-1-(бензофуран-2-илсульфонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (B-1).

L-пролин (53 мг, 0,46 ммоль) растворяли в 2 моль/л водном растворе гидроксида натрия (2 мл) и тетрагидрофуране (2 мл), добавляли бензофуран-2-сульфонилхлорид (120 мг, 0,56 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре несколько часов. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном, водный слой нейтрализовывали 2 моль/л соляной кислотой и экстрагировали дихлорметаном. Полученный органический слой сушили над сульфатом натрия. Осушенный раствор отфильтровывали и растворитель упаривали, получая указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтых бе-

лых кристаллов (110 мг, 0,37 ммоль, 81%).

MS (ESI) m/z 296 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,91 (с, 1H), 7,82 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,56-7,52 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 1H), 4,29-4,26 (м, 1H), 3,54-3,47 (м, 1H), 3,41-3,35 (м, 1H), 2,10-1,82 (м, 3H), 1,73-1,64 (м, 1H).

Справочный пример В-2. Синтез (2S)-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонилпирролидин-2-карбоновой кислоты (В-2).

Указанное в заголовке соединение получали (выход 69%), применяя А-1 вместо бензофуран-2-сульфонилхлорида, и по методике, аналогичной применявшейся в справочном примере В-1.

MS (ESI) m/z 314 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,68-7,65 (м, 1H), 7,52-7,50 (м, 2H), 7,33-7,28 (м, 1H), 4,45-4,42 (м, 1H), 3,67-3,64 (м, 1H), 3,55-3,51 (м, 1H), 2,18-2,05 (м, 3H), 1,84-1,81 (м, 1H).

Справочный пример В-3. Синтез (2S)-2-[(5-фторбензофуран-2-ил)сульфониламино]пропановой кислоты (В-3).

К гидрохлориду трет-бутилового эфира аланина (0,18 г, 1,0 ммоль) добавляли ацетонитрил (5 мл), А-1 (0,28 г, 1,2 ммоль) и триэтиламин (0,30 мл, 2,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. В полученный остаток добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, упаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (вода-ацетонитрил, каждый содержит 0,1% трифторуксусной кислоты), получая указанное в заголовке соединение (0,24 г, 0,84 ммоль, 84%).

MS (ESI) m/z 288 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,75 (ушир.с, 1H), 8,91 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,75 (дд, J = 9,1, 4,1 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 8,5, 2,8 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,38 (ддд, J = 9,3, 9,3, 2,8 Гц, 1H), 3,96 (д.кв, J = 8,9, 7,2 Гц, 1H), 1,26 (д, J = 7,2 Гц, 3H).

Справочный пример В-4. Синтез (2S,3S)-1-(бензофуран-2-илсульфонил)-3-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (В-4).

Указанное в заголовке соединение получали, применяя (3S)-3-гидрокси-L-пролин вместо L-пролина, по методике, аналогичной применявшейся в справочном примере В-1.

MS (ESI) m/z 312 (M+H)⁺.

Справочный пример В-5. Синтез (2S,3S)-1-(5-фторбензофуран-2-илсульфонил)-3-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (В-5).

Стадия 1. Синтез гидрохлорида метилового эфира (3S)-3-гидрокси-L-пролина.

К (3S)-3-гидрокси-L-пролину (1,5 г, 12 ммоль) добавляли дихлорметан (20 мл) и тионилхлорид (1,4 г, 0,12 моль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Нерастворимое вещество отделяли фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение (1,9 г, 10 ммоль, 91%).

MS (ESI) m/z 146 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 6,01-5,99 (м, 1H), 4,49-4,46 (м, 1H), 4,13 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,38-3,28 (м, 2H), 2,01-1,84 (м, 2H).

Стадия 2. Синтез метилового эфира (2S,3S)-1-(5-фторбензофуран-2-илсульфонил)-3-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты.

К соединению (1,2 г, 6,7 ммоль), полученному на стадии 1, добавляли дихлорметан (20 мл), триэтиламин (2,8 мл, 20 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (82 мг, 0,67 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли А-1 (1,6 г, 6,7 ммоль), полученную смесь перемешивали 1 ч и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат), получая указанное в заголовке соединение (1,4 г, 4,1 ммоль, 61%).

MS (ESI) m/z 344 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,81-7,67 (м, 1H), 7,65-7,61 (м, 2H), 7,44-7,37 (м, 1H), 5,43 (с, 1H), 4,27-4,25 (м, 1H), 4,16 (с, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,63-3,44 (м, 2H), 1,97-1,94 (м, 1H), 1,80-1,74 (м, 1H).

Стадия 3. Синтез (2S,3S)-1-(5-фторбензофуран-2-илсульфонил)-3-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (В-5).

В раствор соединения (1,2 г, 3,5 ммоль), полученного на стадии 2, в метаноле (20 мл) добавляли 2 моль/л водный раствор гидроксида лития (10 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Метанол упаривали из реакционной смеси, добавляли концентрированную соляную кислоту, и выпавший осадок отделяли фильтрованием и сушили, получая указанное в заголовке соединение (0,78 г, 2,4 ммоль, 68%).

MS (ESI) m/z 330 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 7,65-7,61 (м, 1H), 7,50-7,45 (м, 2H), 7,28 (дт, J = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 4,38 (с, 1H), 4,28 (с, 1H), 3,75-3,58 (м, 2H), 2,15-2,05 (м, 1H), 1,90-1,84 (м, 1H).

В-6, В-10, В-14-В-16 в табл. 2 синтезировали, применяя соответствующие коммерчески доступные

реагенты, по методике, аналогичной применявшейся в справочном примере В-1.

Справочный пример В-7. Синтез (2S)-1-(5-фторбензофуран-2-илсульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоновой кислоты (В-7).

В раствор метилового эфира 4,4-дифтор-L-пролина (0,81 г, 4,9 ммоль) в пиридине (20 мл) добавляли А-1 (1,2 г, 4,9 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли 6 моль/л водный раствор хлороводорода, доводя значение рН до 4, и смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над сульфатом натрия и осушенный раствор отфильтровывали. Растворитель упаривали и полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат), получая метиловый эфир указанного в заголовке соединения. К полученному метиловому эфиру добавляли метанол (20 мл) и 2 моль/л водный раствор гидроксида лития (20 мл), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Метанол упаривали из реакционной смеси, добавляли концентрированную соляную кислоту, выпавший осадок отделяли фильтрованием и сушили, получая указанное в заголовке соединение (0,72 г, 2,1 ммоль, 42%).

MS (ESI) m/z 350 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,66-7,62 (м, 1H), 7,55 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 7,29 (дт, J = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 4,70-4,64 (м, 1H), 3,98-3,90 (м, 2H), 2,83-2,71 (м, 1H), 2,59-2,49 (м, 1H).

Справочный пример В-8. Синтез (2S)-1-(5-фторбензофуран-2-илсульфонил)азетидин-2-карбоновой кислоты (В-8).

К (S)-азетидин-2-карбоновой кислоте (1,9 г, 19 ммоль) добавляли насыщенный водный раствор гидроксида натрия (15 мл) и раствор А-1 (4,5 г, 19 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Тетрагидрофуран упаривали, довели значение рН до 3-4 с помощью 1 моль/л водного раствора хлороводорода, осадок отделяли фильтрованием и сушили, получая указанное в заголовке соединение (4,0 г, 13 ммоль, 71%).

MS (ESI) m/z 300 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,71 (дд, J = 9,2, 4,1 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,54 (дд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 7,34 (ддд, J = 9,3, 9,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,03-3,96 (м, 2H), 2,45-2,36 (м, 2H).

Справочный пример В-9. Синтез 1-[(5-фторбензофуран-2-ил)сульфониламино]циклопропанкарбоновой кислоты (В-9).

В раствор 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты (0,37 г, 3,6 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли А-1 (1,0 г, 4,3 ммоль) и 2 моль/л водном растворе гидроксида натрия (3,0 мл, 6,0 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. В реакционную смесь добавляли дихлорметан и смесь экстрагировали водой. Водный слой подкисляли с помощью 2 моль/л раствора хлороводорода и затем экстрагировали дихлорметаном. Органический слой упаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (вода-ацетонитрил, каждый содержит 0,1% трифторуксусной кислоты), получая указанное в заголовке соединение (0,30 г, 1,0 ммоль, 28%).

MS (ESI) m/z 300 (M+H)⁺.

Справочный пример В-11. Синтез (2S)-1-фууро[3,2-с]пиридин-2-илсульфонилпирролидин-2-карбоновой кислоты (В-11).

Стадия 1. Синтез (2S)-1-(4-хлорфууро[3,2-с]пиридин-2-ил)сульфонилпирролидин-2-карбоновой кислоты.

Воду (12 мл) добавляли к L-пролину (1,0 г, 8,8 ммоль) и гидроксиду натрия (0,64 г, 16 ммоль) для их растворения, полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 25 мин. Раствор А-4 (2,0 г, 8,0 ммоль) в тетрагидрофуране (18 мл) медленно добавляли и смесь перемешивали 40 мин. В реакционную смесь добавляли 6 моль/л водный раствор хлороводорода, доводя значение рН до 4, нерастворимую фазу отделяли фильтрованием и сушили, получая указанное в заголовке соединение (1,1 г, 3,3 ммоль, 42%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z 331 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,49 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 6,0, 0,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 4,34-4,31 (м, 1H), 3,60-3,53 (м, 1H), 3,48-3,43 (м, 1H), 2,17-2,12 (м, 1H), 1,96-1,75 (м, 3H).

Стадия 2. Синтез (2S)-1-фууро[3,2-с]пиридин-2-илсульфонилпирролидин-2-карбоновой кислоты (В-11).

Соединение (0,80 г, 2,4 ммоль), полученное на стадии 1, растворяли при добавлении уксусной кислоты (25 мл) и тетрагидрофурана (25 мл), добавляли 10% палладий на угле (150 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 70°C в течение 4 ч, катализатор отфильтровывали, добавляли в фильтрат этилацетат, и полученную смесь промывали водой. Органический слой сушили над сульфатом натрия, осушенный раствор отфильтровывали, растворитель упаривали и добавляли метанол (8 мл) в полученный остаток. Нерастворимую фазу отделяли фильтрованием и сушили, получая указанное в заголовке соединение (0,30 г, 1,0 ммоль, 42%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z 297 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,92 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,66 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 7,4 Гц,

1H), 7,82 (с, 1H), 4,31-4,28 (м, 1H), 3,57-3,52 (м, 1H), 3,44-3,38 (м, 1H), 2,14-2,09 (м, 1H), 1,96-1,84 (м, 2H), 1,76-1,72 (м, 1H).

Справочный пример В-12. Синтез (2S)-1-(5-метилбензофуран-2-илсульфонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (В-12).

L-пролин (0,42 г, 3,6 ммоль) растворяли в насыщенном водном растворе гидроксида натрия (10 мл) и прикапывали раствор А-3 (0,91 г, 4,0 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь разделяли посредством добавления дихлорметана. Органический слой отбрасывали, а водный слой упаривали при пониженном давлении для удаления остатков дихлорметана. Смесь подкисляли медленным добавлением водного раствора (10 моль/л) хлороводорода. Осадок отделяли фильтрованием и сушили, получая указанное в заголовке соединение (0,78 г, 2,5 ммоль, 70%).

MS (ESI) m/z 310 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,56 (с, 1H), 7,52-7,49 (м, 1H), 7,44 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 11,2, 1,6 Гц, 1H), 4,43-4,39 (м, 1H), 3,64-3,60 (м, 1H), 3,58-3,31 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,18-1,82 (м, 3H), 1,72-1,71 (м, 1H).

Справочный пример В-13. Синтез 1-(фуро[3,2-с]пиридин-2-илсульфониламино)циклопропанкарбоновой кислоты (В-13).

Стадия 1. Синтез метил 1-[(4-хлорфуро[3,2-с]пиридин-2-ил)сульфониламино]циклопропанкарбоксилата.

К А-4 (3,4 г, 14 ммоль) и метил 1-аминоциклопропанкарбоксилату (2,0 г, 13 ммоль) добавляли дихлорметан (150 мл) и пиридин (24 мл), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. В реакционную смесь добавляли воду и отделяли органический слой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия. Осушенный раствор отфильтровывали, остаток сушили при пониженном давлении и полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат), получая указанное в заголовке соединение (0,50 г, 1,5 ммоль, 11%).

Стадия 2. Синтез метил 1-(фуро[3,2-с]пиридин-2-илсульфониламино)циклопропанкарбоксилата.

К соединению (0,50 г, 1,5 ммоль), полученному на стадии 1, и 10% палладию на угле (0,40 г) добавляли триэтиламин (0,50 мл) и метанол (25 мл), полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 35°C в течение ночи. Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали методом препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол), получая указанное в заголовке соединение (0,16 г, 0,52 ммоль, 35%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9,05 (с, 1H), 8,66 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 3,32 (с, 3H), 1,64-1,61 (м, 2H), 1,58-1,56 (м, 2H).

Стадия 3. Синтез 1-(фуро[3,2-с]пиридин-2-илсульфониламино)циклопропанкарбоновой кислоты (В-13).

В раствор соединения (0,16 г, 0,52 ммоль), полученного на стадии 2, в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли водный 2 моль/л раствор гидроксида лития (3 мл), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Тетрагидрофуран упаривали при пониженном давлении при 35°C, добавляли концентрированную соляную кислоту в полученный водный раствор при 0°C, доводя pH смеси до 4. Нерастворимую фазу отделяли фильтрованием и сушили, получая указанное в заголовке соединение (0,12 г, 0,41 ммоль, 80%).

MS (ESI) m/z 283 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,56 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,62 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 1,35-1,31 (м, 2H), 1,29-1,24 (м, 2H).

Справочный пример С-1. Синтез 5-(аминометил)-3-изопропил-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-дион гидрохлорида (С-1).

Стадия 1. Синтез 5-метил-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диона.

К тимину (7,6 г, 60 ммоль), 1-иод-4-(трифторметил)бензолу (16 г, 60 ммоль) и иодиду меди(I) (3,4 г, 18 ммоль) добавляли N,N-диметилформамид (220 мл) и 1,8-диазабисцикло[5,4,0]-7-ундецен (18 г, 0,12 моль), полученную смесь дважды продували от воздуха потоком азота. После перемешивания при 140°C в течение 8 ч реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом натрия. Осушенный раствор отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат), получая указанное в заголовке соединение (1,9 г, 7,0 ммоль, 12%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,53 (с, 1H), 7,89-7,86 (м, 2H), 7,70-7,67 (м, 3H), 1,82 (с, 3H).

Стадия 2. Синтез 3-изопропил-5-метил-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диона.

К соединению (0,97 г, 3,6 ммоль), полученному на стадии 1, и карбонату калия (0,99 г, 7,2 ммоль) добавляли N,N-диметилформамид (25 мл) и 2-иодпропан (0,73 г, 4,3 ммоль), полученную смесь перемешивали при 30°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали этилацетатом, органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом

натрия. Осушенный раствор отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат), получая указанное в заголовке соединение (1,1 г, 3,4 ммоль, 94%).

Стадия 3. Синтез 5-(бромметил)-3-изопропил-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диона.

К соединению (0,89 г, 2,8 ммоль), полученному на стадии 2, N-бромсукцинимиду (0,56 г, 3,1 ммоль) и 2,2'-азобисизобутиронитрилу (89 мг, 0,54 ммоль) добавляли тетрагидрид углерода (55 мл), полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 6 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат), получая указанное в заголовке соединение (0,25 г, 0,64 ммоль, 22%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,79-7,76 (м, 2H), 7,52-7,49 (м, 3H), 5,30-5,25 (м, 1H), 4,32 (с, 2H), 1,53 (с, 3H), 1,50 (с, 3H).

Стадия 4. Синтез трет-бутил N-[[3-изопропил-2,4-диоксо-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]карбамата.

К соединению (0,25 г, 0,64 ммоль), полученному на стадии 3, и азиду натрия (44 мг, 0,67 ммоль) добавляли N,N-диметилформамид (10 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, упаривали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в тетрагидрофуране (10 мл). Добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (0,21 г, 0,96 моль) и палладий на угле (0,15 г), полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 ч. Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат), получая указанное в заголовке соединение (0,23 г, 0,54 ммоль, 84%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 7,76-7,73 (м, 2H), 7,50-7,47 (м, 2H), 7,40 (с, 1H), 5,30-5,22 (м, 1H), 4,00 (д, $J = 6,6$ Гц, 2H), 1,52 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 5. Синтез 5-(аминометил)-3-изопропил-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-дион гидрохлорида (C-1).

Соединение (0,58 г, 1,4 ммоль), полученное на стадии 4, растворяли в дихлорметане (5 мл), добавляли 4 моль/л хлористоводородную кислоту (раствор в дихлорметане, 5 мл), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. В полученный остаток добавляли диэтиловый эфир (20 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Нерастворимую фазу отделяли фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром и сушили, получая указанное в заголовке соединение (0,48 г, 1,3 ммоль, 97%).

MS (ESI) m/z 328 (M+H) $^+$.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,27 (с, 3H), 8,16 (с, 1H), 7,95-7,93 (м, 2H), 7,75-7,72 (м, 2H), 5,17-5,08 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 1,43 (д, $J = 7,0$ Гц, 6H).

Справочный пример C-2. Синтез 5-(аминометил)-3-этил-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-дион гидрохлорида (C-2).

Указанное в заголовке соединение получали (выход 3%), применяя иодэтан вместо 2-иодпропана, по методике, аналогичной применявшейся в справочном примере C-1.

MS (ESI) m/z 314 (M+H) $^+$.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,27 (с, 3H), 8,19 (с, 1H), 7,97-7,94 (м, 2H), 7,76-7,73 (м, 2H), 3,96-3,89 (м, 2H), 3,76 (с, 2H), 1,17 (т, $J = 6,9$ Гц, 3H).

Справочный пример C-3. Синтез 5-(аминометил)-3-метил-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-дион гидрохлорида (C-3).

Указанное в заголовке соединение получали (выход 1%), применяя иодметан вместо 2-иодпропана, по методике, аналогичной применявшейся в справочном примере C-1.

MS (ESI) m/z 300 (M+H) $^+$.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,97 (с, 1H), 7,88-7,86 (м, 2H), 7,68-7,66 (м, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,40 (с, 3H).

Справочный пример C-4. Синтез 3-(аминометил)-1-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-он гидрохлорида (C-4).

Стадия 1. Синтез 2-метокси-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-3-карбонитрила.

К 5-бром-2-метокси-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-3-карбонитрилу (426 мг, 2,00 ммоль), [4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоте (760 мг, 4,00 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладию(II) (146 мг, 0,200 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (9,5 мл) и 1 моль/л водный раствор карбоната натрия (9,5 мл), полученную смесь перемешивали при нагревании в микроволновой печи при 100°C в течение 20 мин. В реакционную смесь добавляли этилацетат и полученную смесь последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом натрия. Осушенный раствор отфильтровывали, растворитель упаривали и полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заголовке соединение (505 мг, 1,82 ммоль, 91%).

MS (ESI) m/z 279 (M+H)⁺.

Стадия 2. Синтез трет-бутил N-[[2-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-1H-пиридин-3-ил]метил]карбамата.

В раствор соединения (300 мг, 1,08 ммоль), полученного на стадии 1, в уксусной кислоте (9 мл) добавляли 10% палладий на угле (30 мг), полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода при нормальном давлении при комнатной температуре в течение 4 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. В полученный остаток добавляли 20% раствор бромоводорода в уксусной кислоте (9 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. В полученный остаток добавляли ацетонитрил (9 мл), триэтиламин (0,255 мл, 1,83 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (236 мг, 1,08 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол), получая указанное в заголовке соединение (102 мг, 0,277 ммоль, 26%).

MS (ESI) m/z 369 (M+H)⁺.

Стадия 3. Синтез трет-бутил N-[[1-изопропил-2-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-3-пиридил]метил]карбамата.

В раствор соединения (102 мг, 0,277 ммоль), полученного на стадии 2, в N,N-диметилформамиде (1,5 мл) добавляли карбонат цезия (90,1 мг, 0,277 ммоль) и 2-иодпропан (33,0 мкл, 0,332 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь добавляли этилацетат, полученную смесь промывали водой и органический слой сушили над сульфатом натрия. Осушенный раствор отфильтровывали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заголовке соединение (46,3 мг, 0,113 ммоль, 41%).

MS(ESI) m/z 411 (M+H)⁺.

Стадия 4. Синтез 3-(аминометил)-1-изопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-2-он гидрохлорида (С-4).

К соединению (46,3 мг, 0,113 ммоль), полученному на стадии 3, добавляли 4 моль/л соляную кислоту (раствор в 1,4-диоксане, 3 мл), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (39,6 мг, 0,113 ммоль, 100%) в виде белого твердого вещества.

MS(ESI) m/z 311 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,13 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,74-7,80 (м, 4H), 5,29 (гепт, J = 6,9 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 1,49 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

Справочный пример С-5. Синтез 5-(аминометил)-1-изопропил-3-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-2-он гидрохлорида (С-5).

Стадия 1. Синтез 6-метокси-5-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-3-карбонитрила.

К 5-бром-6-метоксипиридин-3-карбонитрилу (200 мг, 0,939 ммоль), [4-(трифторметил)фенил]боронной кислоте (357 мг, 1,88 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладию(II) (34,4 мг, 0,0470 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (2,5 мл) и 1 моль/л водный раствор карбоната натрия (2,5 мл), полученную смесь перемешивали при нагревании в микроволновой печи при 100°C в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли этилацетат и полученную смесь промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом натрия. Осушенный раствор отфильтровывали, растворитель упаривали и полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заголовке соединение (244 мг, 0,877 ммоль, 94%).

MS (ESI) m/z 279 (M+H)⁺.

Стадия 2. Синтез 5-(аминометил)-1-изопропил-3-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-2-он гидрохлорида (С-5).

В раствор соединения (244 мг, 0,877 ммоль), полученного на стадии 1, в уксусной кислоте (12 мл) добавляли 10% палладий на угле (50 мг) и полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода при нормальном давлении при комнатной температуре в течение 6 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. В полученный остаток добавляли 20% раствор бромоводорода в уксусной кислоте (5 мл) и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. В полученный остаток добавляли ацетонитрил (5 мл), триэтиламин (0,367 мл, 2,63 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (192 мг, 0,877 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в N,N-диметилформамиде (2,5 мл). Добавляли в растворе карбонат цезия (572 мг, 1,76 ммоль) и 2-иодпропан (175 мкл, 1,76 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь добавляли этилацетат и полученную смесь промывали водой. Органический слой сушили над сульфатом натрия. Осушенный раствор отфильтровывали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат). К полученному соединению добавляли 4 моль/л соляную кислоту (раствор в 1,4-диоксане, 4 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в те-

чение 2 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (91,9 мг, 0,265 ммоль, 30%).

MS(ESI) m/z 311 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,41 (ушир.с, 3H), 8,07 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,96 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 5,17 (гепт, J = 6,8 Гц, 1H), 3,88-3,96 (м, 2H), 1,35 (д, J = 6,8 Гц, 6H).

Справочный пример С-6. Синтез 5-(аминометил)-1-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-2-он гидрохлорида (С-6).

Стадия 1. Синтез 5-метил-1-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-2-она.

К 5-метил-1H-пиридин-2-ону (2,0 г, 18 ммоль), 1-иод-4-(трифторметил)бензолу (5,9 г, 22 ммоль), иодиду меди(I) (6,7 г, 3,6 ммоль), фосфату калия (7,7 г, 37 ммоль) и N,N'-диметилендиамину (0,70 г, 7,3 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (15 мл), полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 109°C в течение ночи. Нерастворимую фазу отфильтровывали через целит, фильтрат выливали в воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом три раза. Органический слой сушили над сульфатом натрия. Осушенный раствор отфильтровывали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат), получая указанное в заголовке соединение (4,2 г, 17 ммоль, 91%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,90 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,68 (д, J = 8,4, Гц, 2H), 7,52 (с, 1H) 7,41 (дд, J = 2,8, 9,6 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 9,2 Гц, 1H) 2,05 (с, 3H).

Стадия 2. Синтез 5-(бромметил)-1-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-2-она.

К соединению (1,0 г, 3,9 ммоль), полученному на стадии 1, N-бромсукцинимиду (0,80 г, 4,7 ммоль) и 2,2'-азобис(изобутиронитрилу) (0,10 г, 0,61 ммоль) добавляли тетрагидрид углерода (15 мл) и полученную смесь кипятили в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали этилацетатом три раза и органический слой сушили над сульфатом натрия. Осушенный раствор отфильтровывали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат), получая указанное в заголовке соединение (1,1 г, 3,3 ммоль, 84%).

Стадия 3. Синтез трет-бутил N-[[6-оксо-1-[4-(трифторметил)фенил]-3-пиридил]метил]карбамата.

В раствор соединения (0,80 г, 2,4 ммоль), полученного на стадии 2, в N,N-диметилформамиде (15 мл) добавляли азид натрия (0,20 г, 2,7 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли воду и смесь экстрагировали три раза этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия. Осушенный раствор отфильтровывали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в тетрагидрофуране (15 мл), добавляли в раствор палладий на угле (20 мг) и ди-трет-бутилдикарбонат (1,0 г, 4,8 ммоль), полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода при нормальном давлении при комнатной температуре в течение 4 ч. Катализатор отфильтровывали через целит и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат), получая указанное в заголовке соединение (0,25 г, 0,68 ммоль, 28%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,79 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,56 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,70 (д, J = 9,6 Гц, 1H). 4,88 (ушир.с, 1H), 4,11 (д, J = 6 Гц, 2H) 1,50 (с, 9H).

Стадия 4. Синтез 5-(аминометил)-1-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-2-он гидрохлорида(С-6).

Соединение (0,25 г, 0,68 ммоль), полученное на стадии 3, растворяли в дихлорметане (2 мл), добавляли 2 моль/л хлороводород (раствор в этилацетате, 5 мл), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. В полученный остаток добавляли дихлорметан (2 мл) и нерастворимую фазу отделяли фильтрованием, получая указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (0,15 г, 0,50 ммоль, 74%).

MS (ESI) m/z 269 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,90-7,86 (м, 3H), 7,74 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,0, Гц, 2H), 6,72 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H).

Справочный пример С-7. Синтез 5-(аминометил)-3-изопропил-1-[6-(трифторметил)-3-пиридил]пиримидин-2,4-диона (С-7).

Стадия 1. Синтез трет-бутил 3-изопропил-5-метил-2,4-диоксопиримидин-1-карбоксилата.

5-Метил-1H-пиримидин-2,4-дион (25,0 г, 198 ммоль) растворяли в ацетонитриле (25,0 мл), добавляли N,N-диметил-4-аминопиридин (483 мг, 3,96 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (45,4 г, 208 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель упаривали, добавляли воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом натрия. Осушенный раствор отфильтровывали и упаривали растворитель. В полученный остаток добавляли карбонат калия (46,5 г, 337 ммоль), 2-иодпропан (20,1 мл, 202 ммоль) и N,N-диметилформамид (172 мл), полученную смесь перемешивали при 30°C в течение ночи. Растворитель упаривали. В остаток добавляли воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия. Осушенный рас-

твор отфильтровывали, растворитель упаривали и полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заголовке соединение (23,5 г, 87,6 ммоль, 52%).

MS (ESI) m/z 269 (M+H)⁺.

Стадия 2. Синтез 2-[(3-изопропил-2,4-диоксо-1H-пиримидин-5-ил)метил]изоиндолин-1,3-диона.

Соединение (23,5 г, 87,6 ммоль), полученное на стадии 1, растворяли в тетрахлориде углерода (93,0 мл), добавляли N-бромсукцинимид (17,1 г, 96,5 ммоль) и азобисизобутиронитрил (145 мг, 0,877 ммоль), полученную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, фильтровали через целит с помощью дихлорметана и растворитель упаривали, получая сырой трет-бутил 5-(бромметил)-3-изопропил-2,4-диоксопиримидин-1-карбоксилат. Суспензию карбоната калия (26,0 г, 189 ммоль) и фталимида (15,2 г, 102 ммоль) в N,N-диметилформамиде (120 мл) перемешивали при 28°C в течение 30 мин. Добавляли раствор в N,N-диметилформамиде (52 мл) сырого трет-бутил 5-(бромметил)-3-изопропил-2,4-диоксопиримидин-1-карбоксилата, полученную смесь перемешивали при 28°C в течение ночи. После фильтрования через целит с помощью этилацетата растворитель упаривали, добавляли воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия. Осушенный раствор отфильтровывали, растворитель упаривали и полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заголовке соединение (2,20 г, 7,03 ммоль) и трет-бутил 5-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-3-изопропил-2,4-диоксопиримидин-1-карбоксилат (3,41 г, 8,27 ммоль). Полученный трет-бутил 5-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-3-изопропил-2,4-диоксопиримидин-1-карбоксилат (3,41 г, 8,27 ммоль) растворяли в дихлорметане (20,0 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (5,0 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После упаривания растворителя добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом, получая указанное в заголовке соединение (2,59 г, 8,27 ммоль) (общий выход 18%).

MS (ESI) m/z 314 (M+H)⁺.

Стадия 3. Синтез 2-[[3-изопропил-2,4-диоксо-1-[6-(трифторметил)-3-пиридил]пиримидин-5-ил]метил]изоиндолин-1,3-диона.

К соединению (939 мг, 3,00 ммоль), полученному на стадии 2, добавляли [6-(трифторметил)-3-пиридил]бороновую кислоту (860 мг, 4,50 ммоль), ацетат меди (815 мг, 4,50 ммоль), пиридин (483 мкл, 6,00 ммоль), молекулярные сита 4 Å (500 мг) и N,N-диметилформамид (30,0 мл), полученную смесь перемешивали при 45°C в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, фильтровали через целит с помощью этилацетата, добавляли воду и этилендиаминтетрауксусную кислоту (1,0 г), полученную смесь экстрагировали этилацетатом и гексаном. Органический слой сушили над сульфатом натрия. Осушенный раствор отфильтровывали, растворитель упаривали и полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заголовке соединение (370 мг, 0,808 ммоль, 27%).

MS (ESI) m/z 459 (M+H)⁺.

Стадия 4. Синтез 5-(аминометил)-3-изопропил-1-[6-(трифторметил)-3-пиридил]пиримидин-2,4-диона (С-7).

К соединению (370 мг, 0,808 ммоль), полученному на стадии 3, добавляли гидразин моногидрат (236 мкл, 4,85 ммоль) и этанол (16,0 мл), полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, органический растворитель упаривали и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия. Осушенный раствор отфильтровывали, растворитель упаривали и остаток очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (вода-ацетонитрил, каждый содержит 0,1% трифторуксусной кислоты). Полученный твердый продукт растворяли в этилацетате, последовательно промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия и органический слой сушили над сульфатом натрия. Осушенный раствор отфильтровывали и растворитель упаривали, получая указанное в заголовке соединение (229 мг, 0,698 ммоль, 86%).

MS (ESI) m/z 329 (M+H)⁺.

Справочный пример С-8. Синтез 5-(аминометил)-3-изопропил-1-[5-(трифторметил)-2-пиридил]пиримидин-2,4-диона (С-8).

Стадия 1. Синтез 2-[[3-изопропил-2,4-диоксо-1-[5-(трифторметил)-2-пиридил]пиримидин-5-ил]метил]изоиндолин-1,3-диона.

К соединению (626 мг, 2,00 ммоль), полученному в справочном примере С-7, стадия 2, добавляли 2-иод-5-(трифторметил)пиридин (601 мг, 2,20 ммоль), иодид меди (114 мг, 0,6 ммоль), 1,8-диазабицикло[5,4,0]-7-ундецен (596 мкл, 4,00 ммоль) и N,N-диметилформамид (7,4 мл), полученную смесь перемешивали при нагревании в микроволновой печи при 170°C в течение 45 мин. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, добавляли воду и смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над сульфатом натрия. Осушенный раствор отфильтровывали, растворитель упаривали и полученный остаток очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (вода-ацетонитрил, каждый содержит 0,1% трифторуксусной кислоты), получая указанное в заголовке соединение (400 мг, 0,873 ммоль, 44%).

MS (ESI) m/z 459 (M+H)⁺.

Стадия 2. Синтез 5-(аминометил)-3-изопропил-1-[5-(трифторметил)-2-пиридил]пиримидин-2,4-диона (С-8).

К соединению (400 мг, 0,873 ммоль), полученному на стадии 1, добавляли гидразин моногидрат (127 мкл, 2,62 ммоль) и этанол (16,0 мл), полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 30 мин. Затем добавляли гидразин моногидрат (127 мкл, 2,62 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, добавляли воду и упаривали органический растворитель. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия. Осушенный раствор отфильтровывали и растворитель упаривали, получая указанное в заголовке соединение (286 мг, 0,873 ммоль, 99%).

MS (ESI) m/z 329 (M+H)⁺.

Справочный пример С-9. Синтез 5-(аминометил)-1-(4-фторфенил)-3-изопропил-пиримидин-2,4-диона (С-9).

Стадия 1. Синтез 2-[[1-(4-фторфенил)-3-изопропил-2,4-диоксопиримидин-5-ил]метил]изоиндолин-1,3-диона.

Указанное в заголовке соединение получали (выход 80%), применяя 4-фторфенилбороновую кислоту вместо [6-(трифторметил)-3-пиридил]бороновой кислоты и по методике, аналогичной применявшейся в справочном примере С-7, стадия 3.

MS (ESI) m/z 408 (M+H)⁺.

Стадия 2. Синтез 5-(аминометил)-1-(4-фторфенил)-3-изопропил-пиримидин-2,4-диона(С-9).

Указанное в заголовке соединение получали (выход 99%), применяя соединение, полученное на стадии 1, вместо соединения, полученного в справочном примере С-8, стадия 1, и по методике, аналогичной применявшейся в справочном примере С-8, стадия 2.

MS (ESI) m/z 278 (M+H)⁺.

Справочный пример С-10. Синтез 5-(аминометил)-1-(4-хлорфенил)-3-изопропил-пиримидин-2,4-диона (С-10).

Стадия 1. Синтез 2-[[1-(4-хлорфенил)-3-изопропил-2,4-диоксопиримидин-5-ил]метил]изоиндолин-1,3-диона.

Указанное в заголовке соединение получали (выход 80%), применяя 4-хлорфенилбороновую кислоту вместо [6-(трифторметил)-3-пиридил]бороновой кислоты, и по методике, аналогичной применявшейся в справочном примере С-7, стадия 3.

MS (ESI) m/z 424 (M+H)⁺.

Стадия 2. Синтез 5-(аминометил)-1-(4-хлорфенил)-3-изопропил-пиримидин-2,4-диона(С-10).

Указанное в заголовке соединение получали (выход 99%), применяя соединение, полученное на стадии 1, вместо соединения, полученного в справочном примере С-8, стадия 1, и по методике, аналогичной применявшейся в справочном примере С-8, стадия 2.

MS (ESI) m/z 294 (M+H)⁺.

Справочный пример С-11. Синтез 3-(аминометил)-1-изопропил-5-[6-(трифторметил)-3-пиридил]пиримидин-2-он гидрохлорид (С-11).

Указанное в заголовке соединение получали (выход 8%), применяя [6-(трифторметил)-3-пиридил]бороновую кислоту вместо [4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты, и по методике, аналогичной применявшейся в справочном примере С-4.

MS (ESI) m/z 312 (M+H)⁺.

Справочный пример С-12. Синтез 3-(аминометил)-1-изопропил-5-[5-(трифторметил)-2-пиридил]пиримидин-2-он гидрохлорида (С-12).

Стадия 1. Синтез 2-метокси-5-[5-(трифторметил)-2-пиридил]пиримидин-3-карбонитрила.

К 5-бром-2-метокси-пиримидин-3-карбонитрилу (300 мг, 1,41 ммоль), бис(пинаколато)диборону (393 мг, 1,55 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлор палладию(II) (51,5 мг, 0,0704 ммоль) и ацетату калия (415 мг, 4,23 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (2,4 мл), полученную смесь перемешивали при нагревании в микроволновой печи при 120°C в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли 2-бром-5-(трифторметил)пиримидин (318 мг, 1,41 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлор палладий(II) (51,5 мг, 0,0704 ммоль) и 1 моль/л водный раствор карбоната натрия (2,4 мл), полученную смесь перемешивали при нагревании в микроволновой печи при 100°C в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли этилацетат, смесь промывали водой, и органический слой сушили над сульфатом натрия. Осушенный раствор отфильтровывали, растворитель упаривали и полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заголовке соединение (370 мг, 1,32 ммоль, 94%).

MS (ESI) m/z 280 (M+H)⁺.

Стадия 2. Синтез [2-метокси-5-[5-(трифторметил)-2-пиридил]-3-пиридил]метанамин дитрифтор-ацетат.

В раствор соединения (426 мг, 1,53 ммоль), полученного на стадии 1, в уксусной кислоте (30 мл)

добавляли 10% палладий на угле (85 мг) и полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода при нормальном давлении при комнатной температуре в течение 14 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (вода-ацетонитрил, каждый содержит 0,1% трифторуксусной кислоты), получая указанное в заголовке соединение (276 мг, 0,539 ммоль, 35%).

MS (ESI) m/z 284 (M+H)⁺.

Стадия 3. Синтез 3-(аминометил)-1-изопропил-5-[5-(трифторметил)-2-пиридил]пиридин-2-он гидрохлорида (C-12).

К соединению (276 мг, 0,539 ммоль), полученному на стадии 2, добавляли 20% раствор бромоводорода в уксусной кислоте (5 мл), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. В полученный остаток добавляли ацетонитрил (5 мл), триэтиламин (0,226 мл, 1,62 ммоль) и ди-трет-бутил дикарбонат (118 мг, 0,539 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, полученный остаток растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл), добавляли карбонат цезия (352 мг, 1,08 ммоль) и 2-иодпропан (0,107 мл, 1,08 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь добавляли этилацетат, смесь промывали водой и органический слой сушили над сульфатом натрия. Осушенный раствор отфильтровывали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат). К полученному соединению добавляли 4 моль/л соляную кислоту (раствор в 1,4-диоксане, 2 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (27,4 мг, 0,0788 ммоль, 15%).

MS (ESI) m/z 312 (M+H)⁺.

Справочный пример C-13. Синтез 5-(аминометил)-1-изопропил-3-[6-(трифторметил)-3-пиридил]пиридин-2-он гидрохлорида (C-13).

Указанное в заголовке соединение получали (выход 7%), применяя [6-(трифторметил)-3-пиридил]бороновую кислоту вместо [4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты, и по методике, аналогичной применявшейся в справочном примере C-5.

MS (ESI) m/z 312 (M+H)⁺.

Справочный пример C-14. Синтез 5-(аминометил)-1-изопропил-3-[5-(трифторметил)-2-пиридил]пиридин-2-он гидрохлорида (C-14).

Стадия 1. Синтез 6-метокси-5-[5-(трифторметил)-2-пиридил]пиридин-3-карбонитрила.

Указанное в заголовке соединение получали (выход 74%), применяя 5-бром-6-метоксипиридин-3-карбонитрил вместо 5-бром-2-метоксипиридин-3-карбонитрила, и по методике, аналогичной применявшейся в справочном примере C-12, стадия 1.

MS (ESI) m/z 280 (M+H)⁺.

Стадия 2. Синтез 5-(аминометил)-1-изопропил-3-[5-(трифторметил)-2-пиридил]пиридин-2-он гидрохлорида (C-14).

Указанное в заголовке соединение получали (выход 8%), применяя соединение, полученное на стадии 1, вместо 6-метокси-5-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-3-карбонитрила, и по методике, аналогичной применявшейся в справочном примере C-5, стадия 2.

MS (ESI) m/z 312 (M+H)⁺.

Структурные формулы соединений из примеров показаны в табл. 3, и их свойства приведены в табл. 4.

Таблица 3-1

Пр.	Структурная формула	Название соединения
1		(2S)-1-(бензофуран-2-илсульфонил)-N-[[3-изопропил-2,4-диоксо-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
2		(2S)-1-(бензофуран-2-илсульфонил)-N-[[3-этил-2,4-диоксо-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
3		(2S)-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-N-[[3-изопропил-2,4-диоксо-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
4		(2S)-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-N-[[3-этил-2,4-диоксо-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
5		(2S)-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-N-[[3-метил-2,4-диоксо-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
6		(2S)-2-[(5-фторбензофуран-2-ил)сульфониламино]-N-[[3-метил-2,4-диоксо-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]пропанамид
7		(2S,3S)-1-(бензофуран-2-илсульфонил)-3-гидрокси-N-[[3-изопропил-2,4-диоксо-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
8		(2S,3S)-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-3-гидрокси-N-[[3-изопропил-2,4-диоксо-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
9		(2S)-1-(бензофуран-2-илсульфонил)-N-[[2,4-диоксо-3-тетрагидропиран-4-ил-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид

Таблица 3-2

Пр.	Структурная формула	Название соединения
10		(2S)-1-(4-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-N-[[3-изопропил-2,4-диоксо-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
11		(2S)-1-(5-хлор-2-тиенил)сульфонил-N-[[3-изопропил-2,4-диоксо-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид

12		(2S)-1-(4-фторфенил)сульфонил-N-[[3-изопропил-2,4-диоксо-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
13		(2S)-1-(бензофуран-2-илсульфонил)-N-[[1-изопропил-6-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-3-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
14		(2S)-1-(бензофуран-2-илсульфонил)-N-[[6-оксо-1-[4-(трифторметил)фенил]-3-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
15		(2S)-1-(бензофуран-2-илсульфонил)-N-[[1-изопропил-2-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-3-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
16		(2S)-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-N-[[3-изопропил-2,4-диоксо-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]-2,5-дигидропиррол-2-карбоксамид

Таблица 3-3

Пр.	Структурная формула	Название соединения
17		(2S)-4,4-дифтор-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-N-[[3-изопропил-2,4-диоксо-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
18		(2S)-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-N-[[3-изопропил-2,4-диоксо-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]азетидин-2-карбоксамид

19		(2S)-1-(бензотиафен-2-илсульфонил)-N-[[3-изопропил-2,4-диоксо-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
20		(2S)-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-N-[[1-изопропил-6-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-3-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
21		(2S)-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-N-[[1-изопропил-2-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-3-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
22		(2S)-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-N-[[6-оксо-1-[4-(трифторметил)фенил]-3-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
23		(2S)-1-фууро[3,2-с]пиридин-2-илсульфонил-N-[[3-изопропил-2,4-диоксо-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид

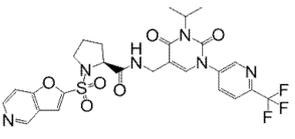
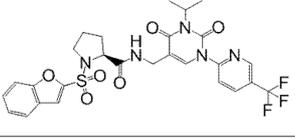
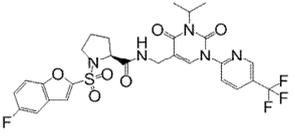
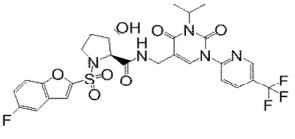
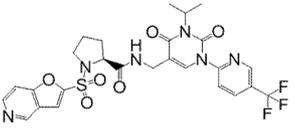
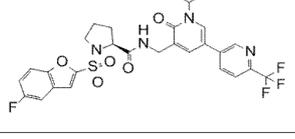
Таблица 3-4

Пр.	Структурная формула	Название соединения
24		(2S)-2-[(5-фторбензофуран-2-ил)сульфониламино]-N-[[1-изопропил-4-метил-2,6-диоксо-3-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]пропанамид
25		(2S)-N-[[3-изопропил-2,4-диоксо-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]-1-(5-метилбензофуран-2-ил)сульфонил-пирролидин-2-карбоксамид

26		1-[(5-фторбензофуран-2-ил)сульфониламино]-N-[[1-изопропил-4-метил-2,6-диоксо-3-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]-циклопропанкарбоксамид
27		(2S)-1-фууро[3,2-с]пиридин-2-илсульфонил-N-[[1-изопропил-2-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-3-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
28		(2S)-1-(бензофуран-2-илсульфонил)-N-[[1-изопропил-2-оксо-5-[6-(трифторметил)-3-пиридил]-3-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
29		(2S)-1-(бензофуран-2-илсульфонил)-N-[[3-изопропил-2,4-диоксо-1-[6-(трифторметил)-3-пиридил]пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
30		(2S)-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-N-[[3-изопропил-2,4-диоксо-1-[6-(трифторметил)-3-пиридил]пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид

Таблица 3-5

Пр.	Структурная формула	Название соединения
31		(2S,3S)-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-3-гидрокси-N-[[3-изопропил-2,4-диоксо-1-[6-(трифторметил)-3-пиридил]пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид

32		(2S)-1-фуоро[3,2-с]пиридин-2-илсульфонил-N-[[3-изопропил-2,4-диоксо-1-[6-(трифторметил)-3-пиридил]пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
33		(2S)-1-(бензофуран-2-илсульфонил)-N-[[3-изопропил-2,4-диоксо-1-[5-(трифторметил)-2-пиридил]пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
34		(2S)-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-N-[[3-изопропил-2,4-диоксо-1-[5-(трифторметил)-2-пиридил]пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
35		(2S,3S)-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-3-гидрокси-N-[[3-изопропил-2,4-диоксо-1-[5-(трифторметил)-2-пиридил]пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
36		(2S)-1-фуоро[3,2-с]пиридин-2-илсульфонил-N-[[3-изопропил-2,4-диоксо-1-[5-(трифторметил)-2-пиридил]пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
37		(2S)-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-N-[[1-изопропил-2-оксо-5-[6-(трифторметил)-3-пиридил]-3-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид

Пр.	Структурная формула	Название соединения
38		(2S)-1-(бензофуран-2-илсульфонил)-N-[[1-(4-фторфенил)-3-изопропил-2,4-диоксо-пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
39		(2S)-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-N-[[1-(4-фторфенил)-3-изопропил-2,4-диоксо-пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
40		(2S)-1-(бензофуран-2-илсульфонил)-N-[[1-(4-хлорфенил)-3-изопропил-2,4-диоксо-пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
41		(2S)-N-[[1-(4-хлорфенил)-3-изопропил-2,4-диоксо-пиримидин-5-ил]метил]-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-пирролидин-2-карбоксамид
42		(2S)-1-(бензофуран-2-илсульфонил)-N-[[1-изопропил-2-оксо-5-[5-(трифторметил)-2-пиридил]-3-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
43		(2S)-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-N-[[1-изопропил-2-оксо-5-[5-(трифторметил)-2-пиридил]-3-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
44		(2S)-1-(4-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-N-[[1-изопропил-2-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-3-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид

Пр.	Структурная формула	Название соединения
45		(2S)-1-(4-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-N-[[1-изопропил-6-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-3-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
46		(2S)-1-фуоро[3,2-с]пиридин-2-илсульфонил-N-[[1-изопропил-6-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-3-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
47		(2S,3S)-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-3-гидрокси-N-[[1-изопропил-6-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-3-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
48		(2S)-1-(бензофуран-2-илсульфонил)-N-[[1-изопропил-6-оксо-5-[6-(трифторметил)-3-пиридил]-3-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
49		(2S)-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-N-[[1-изопропил-6-оксо-5-[6-(трифторметил)-3-пиридил]-3-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
50		(2S)-1-(бензофуран-2-илсульфонил)-N-[[1-изопропил-6-оксо-5-[5-(трифторметил)-2-пиридил]-3-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид
51		(2S)-1-(5-фторбензофуран-2-ил)сульфонил-N-[[1-изопропил-6-оксо-5-[5-(трифторметил)-2-пиридил]-3-пиридил]метил]пирролидин-2-карбоксамид

Пр.	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	ЯМР
1	605	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 5,8,38 (дд, J = 5,8, 5,8 Гц, 1H), 7,91-7,85 (м, 2H), 7,84-7,79 (м, 1H), 7,73 (дд, J = 8,4, 1,0 Гц, 1H), 7,69-7,62 (м, 3H), 7,60-7,51 (м, 2H), 7,41 (ддд, J = 7,7, 7,6, 0,9 Гц, 1H), 5,12 (репт, J = 6,9 Гц, 1H), 4,22 (дд, J = 8,0, 3,8 Гц, 1H), 4,09-3,95 (м, 2H), 3,58-3,48 (м, 1H), 3,35-3,31 (м, 1H), 1,95-1,79 (м, 3H), 1,66-1,55 (м, 1H), 1,42 (д, J = 6,9 Гц, 6H).
2	591	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,39 (дд, J = 6,0, 5,8 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,84-7,79 (м, 1H), 7,73 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,70-7,64 (м, 3H), 7,62 (с, 1H), 7,55 (ддд, J = 8,5, 7,2, 1,3 Гц, 1H), 7,45-7,38 (м, 1H), 4,22 (дд, J = 8,0, 3,8 Гц, 1H), 4,08 (дд, J = 16,0, 6,0 Гц, 1H), 4,05-3,98 (м, 1H), 3,92 (кв, J = 7,0 Гц, 2H), 3,58-3,50 (м, 1H), 3,35-3,32 (м, 1H), 1,96-1,77 (м, 3H), 1,68-1,55 (м, 1H), 1,16 (т, J = 7,0 Гц, 3H).
3	623	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,38 (дд, J = 5,8, 5,8 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,81-7,75 (м, 1H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,64-7,60 (м, 2H), 7,58-7,56 (м, 1H), 7,42 (ддд, J = 9,3, 9,3, 2,8 Гц, 1H), 5,12 (репт, J = 6,9 Гц, 1H), 4,22 (дд, J = 8,2, 3,7 Гц, 1H), 4,10-3,94 (м, 2H), 3,60-3,55 (м, 1H), 3,40-3,28 (м, 1H), 1,97-1,76 (м, 3H), 1,67-1,55 (м, 1H), 1,42 (д, J = 6,9 Гц, 6H).
4	609	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,39 (дд, J = 5,7, 5,7 Гц, 1H), 7,90-7,85 (м, 2H), 7,82-7,75 (м, 1H), 7,70-7,65 (м, 2H), 7,65-7,60 (м, 3H), 7,42 (ддд, J = 9,2, 9,2, 2,7 Гц, 1H), 4,22 (дд, J = 8,1, 3,8 Гц, 1H), 4,11-3,97 (м, 2H), 3,91 (кв, J = 7,0 Гц, 2H), 3,55 (ддд, J = 9,4, 6,3, 4,8 Гц, 1H), 3,35-3,27 (м, 1H), 1,96-1,79 (м, 3H), 1,67-1,56 (м, 1H), 1,16 (т, J = 7,0 Гц, 3H).
5	595	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,40 (дд, J = 4,9, 4,9 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,79 (дд, J = 9,3, 3,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,64-7,60 (м, 3H), 7,42 (ддд, J = 9,3, 9,2, 2,7 Гц, 1H), 4,22 (дд, J = 8,1, 3,8 Гц, 1H), 4,07 (дд, J = 15,6, 4,9 Гц, 1H), 4,01 (дд, J = 15,6, 4,9 Гц, 1H), 3,59-3,51 (м, 1H), 3,38-3,31 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 1,97-1,80 (м, 3H), 1,66-1,57 (м, 1H).
6	569	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,78 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,20 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,72 (дд, J = 9,0, 4,2 Гц, 1H), 7,66-7,61 (м, 3H), 7,57 (дд, J = 8,5, 2,7 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,35 (ддд, J = 9,2, 9,0, 2,7 Гц, 1H), 3,96 (д.кв, J = 8,2, 7,0 Гц, 1H), 3,87 (д, J = 5,3 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 1,15 (д, J = 7,0 Гц, 3H).
7	621	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,44 (дд, J = 5,8, 5,8 Гц, 1H), 7,90-7,85 (м, 2H), 7,81 (ушир.д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 8,5, 1,0 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,62 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,53 (ддд, J = 8,5, 7,2, 1,3 Гц, 1H), 7,39 (ддд, J = 7,5, 7,2, 1,0 Гц, 1H), 5,11 (репт, J = 6,9 Гц, 1H), 4,12-3,96 (м, 4H), 3,65-3,59 (м, 1H), 3,50-3,45 (м, 1H), 2,01-1,88 (м, 1H), 1,70 (дд, J = 12,9, 6,2 Гц, 1H), 1,42 (д, J = 6,9 Гц, 6H).
8	639	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,45 (дд, J = 5,8, 5,8 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,75 (дд, J = 9,1, 4,0 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,64-7,59 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,39 (ддд, J = 9,2, 9,2, 2,7 Гц, 1H), 5,11 (репт, J = 6,9 Гц, 2H), 4,14-3,96 (м, 4H), 3,62 (ддд, J = 8,6, 8,6, 1,8 Гц, 1H), 3,51-3,45 (м, 1H), 2,00-1,89 (м, 1H), 1,71 (дд, J = 12,8, 6,2 Гц, 1H), 1,42 (д, J = 6,9 Гц, 6H).
9	647	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,38 (дд, J = 5,7, 5,7 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,84-7,80 (м, 1H), 7,75-7,70 (м, 1H), 7,69-7,63 (м, 3H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,55 (ддд, J = 8,5, 7,3, 1,3 Гц, 1H), 7,41 (ддд, J = 8,0, 7,3, 0,9 Гц, 1H), 5,06-4,90 (м, 1H), 4,22 (дд, J = 8,0, 3,8 Гц, 1H), 4,11-3,90 (м, 4H), 3,60-3,49 (м, 1H), 3,45-3,38 (м, 1H), 3,30-3,20 (м, 2H), 2,66-2,52 (м, 2H), 1,97-1,79 (м, 3H), 1,67-1,48 (м, 3H).

Таблица 4-2

Пр.	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	ЯМР
10	623	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,38 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,75 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,72-7,53 (м, 5H), 7,32-7,22 (м, 1H), 5,12 (репт, J = 6,9 Гц, 1H), 4,22 (дд, J = 8,2, 3,8 Гц, 1H), 4,09-3,94 (м, 2H), 3,61-3,51 (м, 1H), 3,44-3,34 (м, 1H), 2,02-1,78 (м, 3H), 1,70-1,57 (м, 1H), 1,42 (д, J = 6,9 Гц, 6H).
11	605	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-с/6) δ 8,35 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,65 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,62 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 5,11 (репт, J = 6,9 Гц, 1H), 4,10-3,94 (м, 3H), 3,52-3,42 (м, 1H), 3,25-3,15 (м, 1H), 1,92-1,77 (м, 3H), 1,67-1,54 (м, 1H), 1,42 (д, J = 6,9 Гц, 6H).
12	583	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,33 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,92-7,81 (м, 4H), 7,65 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,49-7,40 (м, 2H), 5,12 (репт, J = 6,9 Гц, 1H), 4,09-3,96 (м, 3H), 3,44-3,35 (м, 1H), 3,19-3,09 (м, 1H), 1,87-1,69 (м, 3H), 1,56-1,46 (м, 1H), 1,42 (д, J = 6,9 Гц, 6H).
13	588	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,65 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,86-7,80 (м, 1H), 7,77-7,69 (м, 5H), 7,65 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,56 (ддд, J = 8,5, 7,3, 1,3 Гц, 1H), 7,46-7,38 (м, 1H), 5,19 (репт, J = 6,8 Гц, 1H), 4,27 (дд, J = 8,4, 3,6 Гц, 1H), 4,22 (дд, J = 15,0, 6,0 Гц, 1H), 4,17 (дд, J = 15,0, 5,7 Гц, 1H), 3,64-3,55 (м, 1H), 3,38-3,31 (м, 1H), 2,01-1,80 (м, 3H), 1,68-1,59 (м, 1H), 1,34 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,34 (д, J = 6,8 Гц, 3H).
14	546	—
15	588	—
16	621	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,52 (дд, J = 6,0, 5,4 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,77 (дд, J = 9,1, 3,9 Гц, 1H), 7,70-7,59 (м, 4H), 7,54 (с, 1H), 7,42 (ддд, J = 9,3, 9,1, 2,8 Гц, 1H), 5,95-5,89 (м, 1H), 5,75-5,68 (м, 1H), 5,12 (репт, J = 6,9 Гц, 1H), 5,05 -4,97 (м, 1H), 4,39 -4,28 (м, 1H), 4,28-4,19 (м, 1H), 4,08 (дд, J = 15,6, 6,0 Гц, 1H), 3,97 (дд, J = 15,6, 5,4 Гц, 1H), 1,42 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

Таблица 4-3

Пр.	MS (ESI) m/z (M+H) ⁺	ЯМР
17	659	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,60 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,78 (дд, J = 9,0, 4,1 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,69-7,63 (м, 3H), 7,61 (с, 1H), 7,44 (ддд, J = 9,2, 9,0, 2,7 Гц, 1H), 5,12 (репт, J = 6,9 Гц, 1H), 4,47 (дд, J = 8,7, 6,9 Гц, 1H), 4,03 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,01-3,86 (м, 2H), 2,81-2,64 (м, 1H), 2,46-2,35 (м, 1H), 1,42 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

18	609	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,41 (дл, J = 6,0, 5,4 Гц, 1Н), 7,91-7,80 (м, 3Н), 7,74 (д, J = 0,9 Гц, 1Н), 7,71-7,64 (м, 3Н), 7,61 (с, 1Н), 7,46 (ддд, J = 9,3, 9,0, 2,8 Гц, 1Н), 5,12 (репт, J = 6,9 Гц, 1Н), 4,56 (дд, J = 9,1, 7,5 Гц, 1Н), 4,11 (дл, J = 15,4, 6,0 Гц, 1Н), 4,02 (дл, J = 15,4, 5,4 Гц, 1Н), 3,93-3,78 (м, 2Н), 2,31-2,15 (м, 2Н), 1,42 (д, J = 6,9 Гц, 6Н).
19	621	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,38 (дл, J = 5,8, 5,7 Гц, 1Н), 8,14-8,09 (м, 2Н), 8,07-8,02 (м, 1Н), 7,86 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 7,67 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 7,62-7,50 (м, 3Н), 5,12 (репт, J = 6,9 Гц, 1Н), 4,14-4,02 (м, 2Н), 4,01 (дл, J = 15,4, 5,7 Гц, 1Н), 3,60-3,49 (м, 1Н), 3,31-3,24 (м, 1Н), 1,88 -1,75 (м, 3Н), 1,63 -1,51 (м, 1Н), 1,43 (д, J = 6,9 Гц, 6Н).
20	606	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,63 (т, J = 6,0 Гц, 1Н), 8,09 (д, J = 2,6 Гц, 1Н), 7,85 (д, J = 8,2 Гц, 2Н), 7,80 (дл, J = 9,1, 4,1 Гц, 1Н), 7,76-7,71 (м, 3Н), 7,70-7,68 (м, 1Н), 7,64 (дл, J = 8,5, 2,7 Гц, 1Н), 7,43 (тл, J = 9,3, 2,8 Гц, 1Н), 5,17 (репт, J = 6,8 Гц, 1Н), 4,34 (дл, J = 8,2, 3,7 Гц, 1Н), 4,22 (дл, J = 17,0, 6,2 Гц, 1Н), 4,12 (дл, J = 16,9, 5,6 Гц, 1Н), 3,65-3,57 (м, 1Н), 3,46-3,36 (м, 1Н), 2,06-1,84 (м, 3Н), 1,74-1,58 (м, 1Н), 1,41 (д, J = 6,8 Гц, 6Н).
21	606	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,65 (т, J = 5,9 Гц, 1Н), 7,93 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 7,80 (дл, J = 9,2, 4,1 Гц, 1Н), 7,76-7,68 (м, 4Н), 7,65 (д, J = 2,5 Гц, 1Н), 7,63 (дл, J = 8,5, 2,6 Гц, 1Н), 7,42 (тл, J = 9,2, 2,8 Гц, 1Н), 5,19 (репт, J = 6,8 Гц, 1Н), 4,26 (дл, J = 8,4, 3,6 Гц, 1Н), 4,23 (дл, J = 15,4, 6,0 Гц, 1Н), 4,17 (дл, J = 15,0, 5,8 Гц, 1Н), 3,63-3,56 (м, 1Н), 3,38 (дт, J = 9,9, 6,8 Гц, 1Н), 2,04 -1,80 (м, 3Н), 1,70-1,58 (м, 1Н), 1,34 (д, J = 7,0 Гц, 3Н), 1,33 (д, J = 6,9 Гц, 3Н).
22	564	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,58 (т, J = 5,9 Гц, 1Н), 7,90 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 7,80 (дл, J = 9,2, 4,1 Гц, 1Н), 7,68-7,60 (м, 5Н), 7,48 (дл, J = 9,5, 2,5 Гц, 1Н), 7,42 (тл, J = 9,2, 2,8 Гц, 1Н), 6,54 (д, J = 9,5 Гц, 1Н), 4,23 (дл, J = 8,2, 3,6 Гц, 1Н), 4,11 (д, J = 5,9 Гц, 2Н), 3,62-3,52 (м, 1Н), 3,38 (дт, J = 9,8, 6,8 Гц, 3Н), 2,01-1,78 (м, 3Н), 1,70 -1,58 (м, 1Н).
23	606	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,20 (д, J = 1,0 Гц, 1Н), 8,71 (д, J = 6,0 Гц, 1Н), 8,40 (т, J = 5,7 Гц, 1Н), 7,93 (дт, J = 6,0, 1,1 Гц, 1Н), 7,88 (д, J = 8,5 Гц, 2Н), 7,82 (д, J = 1,0 Гц, 1Н), 7,66 (д, J = 8,3 Гц, 2Н), 7,58 (с, 1Н), 5,12 (репт, J = 6,9 Гц, 1Н), 4,24 (дл, J = 8,3, 3,7 Гц, 1Н), 4,05 (дл, J = 15,5, 5,6 Гц, 1Н), 3,98 (дл, J = 15,5, 5,6 Гц, 1Н), 3,63-3,54 (м, 1Н), 3,54-3,49 (м, 1Н), 2,05-1,79 (м, 3Н), 1,73-1,61 (м, 1Н), 1,43 (д, J = 6,9 Гц, 6Н).

Пр.	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	ЯМР
24	597	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,79 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,20 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,73 (дд, J = 9,1, 4,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,60-7,51 (м, 2H), 7,44 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,36 (тд, J = 9,2, 2,7 Гц, 1H), 5,11 (репт, J = 6,9 Гц, 1H), 4,02-3,91 (м, 1H), 3,86 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 1,41 (д, J = 6,9 Гц, 6H), 1,14 (д, J = 7,0 Гц, 3H).
25	619	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,37 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,90-7,84 (м, 2H), 7,66 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,63-7,55 (м, 4H), 7,36 (дд, J = 8,6, 1,8 Гц, 1H), 5,12 (репт, J = 6,9 Гц, 1H), 4,20 (дд, J = 7,8, 4,0 Гц, 1H), 4,05 (дд, J = 15,8, 5,7 Гц, 1H), 3,99 (дд, J = 15,7, 5,2 Гц, 1H), 3,58-3,50 (м, 1H), 3,33 (дт, J = 9,5, 6,5 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,93-1,77 (м, 3H), 1,58 (дд, J = 8,4, 3,8 Гц, 1H), 1,42 (д, J = 6,9 Гц, 6H).
26	609	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,32 (с, 1H), 8,01 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,78 (ддд, J = 9,1, 4,1, 0,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,59 (дд, J = 8,5, 2,7 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,50 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,40 (ддд, J = 9,2, 9,1, 2,7 Гц, 1H), 5,12 (репт, J = 6,9 Гц, 1H), 3,93 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 1,42 (д, J = 6,9 Гц, 6H), 1,23-1,15 (м, 2H), 0,91-0,84 (м, 2H).
27	589	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,19 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,70 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 8,64 (дд, J = 6,2, 5,8 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,94-7,88 (м, 2H), 7,86 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,74 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,71 -7,66 (м, 1H), 5,17 (репт, J = 6,8 Гц, 1H), 4,35 (дд, J = 8,5, 3,6 Гц, 1H), 4,21 (дд, J = 17,0, 6,2 Гц, 1H), 4,12 (дд, J = 17,0, 5,8 Гц, 1H), 3,68-3,58 (м, 1H), 3,45-3,38 (м, 1H), 2,11 -1,85 (м, 3H), 1,77 -1,63 (м, 1H), 1,41 (д, J = 6,8 Гц, 6H).
28	589	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,05 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,63 (дд, J = 6,3, 5,6 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,92 (дд, J = 8,2, 0,8 Гц, 1H), 7,84 (ддд, J = 7,9, 1,3, 1,0 Гц, 1H), 7,79-7,71 (м, 3H), 7,56 (ддд, J = 8,5, 7,3, 1,3 Гц, 1H), 7,42 (ддд, J = 7,9, 7,3, 0,9 Гц, 1H), 5,18 (репт, J = 6,9 Гц, 1H), 4,33 (дд, J = 8,2, 3,8 Гц, 1H), 4,24 (дд, J = 17,1, 6,3 Гц, 1H), 4,12 (дд, J = 17,1, 5,6 Гц, 1H), 3,66-3,57 (м, 1H), 3,41-3,36 (м, 1H), 2,04 -1,84 (м, 3H), 1,71 -1,58 (м, 1H), 1,42 (д, J = 6,9 Гц, 6H).
29	606	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,86 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,38 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 8,08 (дд, J = 8,5, 0,7 Гц, 1H), 7,84-7,80 (м, 1H), 7,73 (д.кв, J = 8,4, 0,9 Гц, 1H), 7,67-7,63 (м, 2H), 7,55 (ддд, J = 8,5, 7,2, 1,3 Гц, 1H), 7,41 (ддд, J = 8,0, 7,3, 0,9 Гц, 1H), 5,11 (репт, J = 6,9 Гц, 1H), 4,23 (дд, J = 8,0, 3,8 Гц, 1H), 4,07 (дд, J = 16,3, 5,7 Гц, 1H), 4,00 (дд, J = 14,9, 5,1 Гц, 1H), 3,58-3,50 (м, 1H), 3,35 (дт, J = 9,6, 6,6 Гц, 1H), 1,96-1,80 (м, 3H), 1,67-1,54 (м, 1H), 1,43 (д, J = 6,8 Гц, 6H).
30	624	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,86 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,39 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 9,2, 4,0 Гц, 1H), 7,68-7,59 (м, 3H), 7,42 (тд, J = 9,2, 2,8 Гц, 1H), 5,12 (репт, J = 6,9 Гц, 1H), 4,23 (дд, J = 8,2, 3,6 Гц, 1H), 4,07 (дд, J = 15,6, 5,8 Гц, 1H), 4,00 (дд, J = 15,6, 5,6 Гц, 1H), 3,61-3,50 (м, 1H), 3,36 (дт, J = 9,6, 6,6 Гц, 1H), 2,00 -1,79 (м, 3H), 1,68 -1,56 (м, 1H), 1,43 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

Таблица 4-5

Пр.	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	ЯМР
31	640	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,86 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,46 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,75 (дд, J = 9,2, 4,0 Гц, 1H), 7,65-7,58 (м, 3H), 7,39 (тд, J = 9,2, 2,8 Гц, 1H), 5,11 (репт, J = 6,8 Гц, 1H), 4,17-3,95 (м, 4H), 3,62 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 3,50-3,39 (м, 1H), 1,95 (ддд, J = 12,4, 8,6, 4,2 Гц, 1H), 1,71 (дд, J = 13,0, 6,2 Гц, 1H), 1,43 (д, J = 6,9 Гц, 6H).
32	607	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,25 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,75 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,40 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 5,12 (репт, J = 6,2 Гц, 1H), 4,26 (дд, J = 8,6, 3,7 Гц, 1H), 4,06 (дд, J = 15,4, 5,8 Гц, 1H), 3,99 (дд, J = 15,6, 5,7 Гц, 1H), 3,65-3,51 (м, 1H), 3,44-3,33 (м, 1H), 2,04-1,79 (м, 3H), 1,74-1,60 (м, 1H), 1,43 (д, J = 6,9 Гц, 6H).
33	606	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,95-8,92 (м, 1H), 8,47 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,41 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,97-7,95 (м, 1H), 7,84-7,80 (м, 1H), 7,74 (дд, J = 8,4, 1,0 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,55 (ддд, J = 8,5, 7,2, 1,3 Гц, 1H), 7,45-7,38 (м, 1H), 5,14 (репт, J = 7,0 Гц, 1H), 4,26 (дд, J = 7,6, 3,8 Гц, 1H), 4,04 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 3,57-3,51 (м, 1H), 3,36 (дт, J = 10,1, 6,6 Гц, 1H), 1,96-1,81 (м, 3H), 1,69-1,57 (м, 1H), 1,43 (д, J = 10,6, 6,9 Гц, 6H).
34	624	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,93 (ушир.с, 1H), 8,47 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,41 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,80 (дд, J = 9,2, 4,0 Гц, 1H), 7,67-7,60 (м, 2H), 7,42 (тд, J = 9,3, 2,8 Гц, 1H), 5,14 (репт, J = 6,8 Гц, 1H), 4,26 (дд, J = 7,8, 3,5 Гц, 1H), 4,04 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 3,55-3,52 (м, 1H), 3,36 (дт, J = 10,1, 6,6 Гц, 1H), 1,99-1,81 (м, 3H), 1,72-1,57 (м, 1H), 1,44 (д, J = 6,9 Гц, 6H).
35	640	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,95-8,91 (м, 1H), 8,54 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,41 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,94 (ушир.с, 1H), 7,76 (дд, J = 9,1, 4,1 Гц, 1H), 7,65-7,59 (м, 2H), 7,39 (тд, J = 9,2, 2,8 Гц, 1H), 5,13 (репт, J = 6,8 Гц, 1H), 4,14 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 4,08-4,01 (м, 3H), 3,65-3,59 (м, 1H), 3,52-3,42 (м, 1H), 2,04-1,91 (м, 1H), 1,74 (дд, J = 13,4, 6,4 Гц, 1H), 1,44 (д, J = 6,9 Гц, 6H).
36	607	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,20 (ушир.с, 1H), 8,95-8,92 (м, 1H), 8,72 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,49 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,41 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,98-7,93 (м, 2H), 7,84 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 5,13 (репт, J = 6,7 Гц, 1H), 4,28 (дд, J = 8,3, 3,5 Гц, 1H), 4,03 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 3,63-3,54 (м, 1H), 3,39 (дт, J = 9,7, 6,9 Гц, 1H), 2,03-1,81 (м, 3H), 1,75-1,63 (м, 1H), 1,44 (д, J = 6,9 Гц, 6H).
37	607	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,04 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,64 (дд, J = 6,0, 5,7 Гц, 1H), 8,33-8,26 (м, 1H), 8,22 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 8,4, 0,8 Гц, 1H), 7,83-7,77 (м, 1H), 7,76-7,71 (м, 2H), 7,65 (дд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 7,43 (ддд, J = 9,3, 9,2, 2,7 Гц, 1H), 5,18 (репт, J = 6,8 Гц, 1H), 4,34 (дд, J = 8,3, 3,7 Гц, 1H), 4,24 (дд, J = 17,0, 6,0 Гц, 1H), 4,13 (дд, J = 17,0, 5,7 Гц, 1H), 3,67-3,56 (м, 1H), 3,45-3,36 (м, 1H), 2,08 -1,84 (м, 3H), 1,72 -1,61 (м, 1H), 1,42 (д, J = 6,8 Гц, 6H).

Таблица 4-6

Пр.	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	ЯМР
38	555	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,37 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,55 (ддд, J = 8,5, 7,2, 1,4 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,48-7,38 (м, 3H), 7,35-7,29 (м, 2H), 5,11 (репт, J = 6,3, 5,9 Гц, 1H), 4,22 (дд, J = 8,2, 3,7 Гц, 1H), 4,04 (дд, J = 15,6, 5,9 Гц, 1H), 3,98 (дд, J = 15,6, 5,5 Гц, 1H), 3,56-3,50 (м, 1H), 3,34 (дт, J = 9,5, 6,5 Гц, 1H), 1,95-1,78 (м, 3H), 1,66-1,54 (м, 1H), 1,41 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

39	573	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,37 (т, J = 5,8 Гц, 1Н), 7,79 (дд, J = 9,0, 4,2 Гц, 1Н), 7,65-7,60 (м, 2Н), 7,50-7,43 (м, 3Н), 7,41 (дд, J = 9,2, 2,8 Гц, 1Н), 7,36-7,28 (м, 2Н), 5,11 (репт, J = 7,2 Гц, 1Н), 4,21 (дд, J = 8,2, 3,8 Гц, 1Н), 4,04 (дд, J = 16,7, 5,9 Гц, 1Н), 3,97 (дд, J = 15,2, 5,4 Гц, 1Н), 3,59-3,50 (м, 1Н), 3,35 (дт, J = 9,9, 6,7 Гц, 1Н), 1,97-1,78 (м, 3Н), 1,68-1,56 (м, 1Н), 1,41 (д, J = 6,8 Гц, 6Н).
40	571	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,38 (т, J = 5,8 Гц, 1Н), 7,82 (д, J = 7,8 Гц, 1Н), 7,74 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,66 (д, J = 1,0 Гц, 1Н), 7,58-7,52 (м, 3Н), 7,50 (ушир.с, 1Н), 7,47-7,38 (м, 3Н), 5,11 (репт, J = 7,3 Гц, 1Н), 4,22 (дд, J = 8,1, 3,8 Гц, 1Н), 4,05 (дд, J = 15,6, 5,8 Гц, 1Н), 3,98 (дд, J = 15,5, 5,6 Гц, 1Н), 3,59-3,50 (м, 1Н), 3,34 (дт, J = 9,7, 6,5 Гц, 1Н), 1,96-1,78 (м, 3Н), 1,67-1,54 (м, 1Н), 1,41 (д, J = 6,9 Гц, 6Н).
41	589	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,38 (т, J = 5,8 Гц, 1Н), 7,79 (дд, J = 9,1, 4,0 Гц, 1Н), 7,65-7,61 (м, 2Н), 7,58-7,52 (м, 2Н), 7,50 (ушир.с, 1Н), 7,46-7,38 (м, 3Н), 5,11 (репт, J = 6,8 Гц, 1Н), 4,22 (дд, J = 8,2, 3,7 Гц, 1Н), 4,04 (дд, J = 15,6, 4,9 Гц, 1Н), 3,97 (дд, J = 15,9, 5,5 Гц, 1Н), 3,59-3,50 (м, 1Н), 3,35 (дт, J = 9,8, 6,7 Гц, 1Н), 1,98-1,78 (м, 3Н), 1,67-1,55 (м, 1Н), 1,41 (д, J = 6,9 Гц, 6Н).
42	589	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,97-8,88 (м, 1Н), 8,63 (дд, J = 6,1, 6,0 Гц, 1Н), 8,51 (д, J = 2,5 Гц, 1Н), 8,22 (ддд, J = 8,6, 2,4, 0,8 Гц, 1Н), 8,12 (д, J = 8,6 Гц, 1Н), 8,07-8,02 (м, 1Н), 7,83 (ддд, J = 8,0, 1,4, 0,7 Гц, 1Н), 7,79-7,71 (м, 2Н), 7,56 (ддд, J = 8,6, 7,3, 1,4 Гц, 1Н), 7,42 (ддд, J = 8,0, 7,3, 0,9 Гц, 1Н), 5,17 (репт, J = 6,7 Гц, 1Н), 4,36 (дд, J = 7,5, 3,9 Гц, 1Н), 4,26-4,09 (м, 2Н), 3,80-3,57 (м, 1Н), 3,47-3,36 (м, 1Н), 2,03-1,88 (м, 3Н), 1,75-1,63 (м, 1Н), 1,41 (д, J = 6,8 Гц, 6Н).
43	607	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,95-8,89 (м, 1Н), 8,63 (дд, J = 6,4, 6,0 Гц, 1Н), 8,51 (д, J = 2,5 Гц, 1Н), 8,22 (дд, J = 8,6, 2,1 Гц, 1Н), 8,11 (д, J = 8,6 Гц, 1Н), 8,03 (дд, J = 2,4, 1,3 Гц, 1Н), 7,80 (дд, J = 9,2, 4,1 Гц, 1Н), 7,72 (д, J = 0,9 Гц, 1Н), 7,63 (дд, J = 8,5, 2,8 Гц, 1Н), 7,42 (ддд, J = 9,3, 9,2, 2,8 Гц, 1Н), 5,17 (репт, J = 6,8 Гц, 1Н), 4,36 (дд, J = 7,8, 3,5 Гц, 1Н), 4,25-4,08 (м, 2Н), 3,68-3,58 (м, 1Н), 3,54-3,48 (м, 1Н), 2,05-1,85 (м, 3Н), 1,79 -1,65 (м, 1Н), 1,41 (д, J = 6,8 Гц, 6Н).
44	606	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,62 (дд, J = 6,1, 5,8 Гц, 1Н), 8,09 (д, J = 2,6 Гц, 1Н), 7,90-7,83 (м, 3Н), 7,74 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 7,73-7,67 (м, 1Н), 7,66-7,54 (м, 2Н), 7,27 (ддд, J = 9,6, 7,7, 1,2 Гц, 1Н), 5,18 (репт, J = 6,8 Гц, 1Н), 4,35 (дд, J = 8,3, 3,7 Гц, 1Н), 4,21 (дд, J = 17,1, 6,1 Гц, 1Н), 4,13 (дд, J = 17,1, 5,8 Гц, 1Н), 3,66-3,57 (м, 1Н), 3,48-3,39 (м, 1Н), 2,06-1,85 (м, 3Н), 1,73 -1,61 (м, 1Н), 1,41 (д, J = 6,8 Гц, 6Н).

Пр.	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	ЯМР
45	606	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,65 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,84 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,77-7,69 (м, 3H), 7,68-7,53 (м, 3H), 7,27 (дд, J = 9,7, 7,8, 1,0 Гц, 1H), 5,19 (репт, J = 6,8 Гц, 1H), 4,28 (дд, J = 8,4, 3,7 Гц, 1H), 4,28-4,12 (м, 2H), 3,60-3,56 (м, 1H), 3,53-3,35 (м, 1H), 2,05 -1,80 (м, 3H), 1,70 -1,60 (м, 1H), 1,34 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,33 (д, J = 6,8 Гц, 3H).
46	589	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,20 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,71 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,66 (дд, J = 6,0, 5,7 Гц, 1H), 7,98-7,90 (м, 3H), 7,89 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,71 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,19 (репт, J = 6,8 Гц, 1H), 4,28 (дд, J = 8,6, 3,6 Гц, 1H), 4,22 (дд, J = 15,0, 6,0 Гц, 1H), 4,16 (дд, J = 15,0, 5,7 Гц, 1H), 3,63-3,58 (м, 1H), 3,44-3,36 (м, 1H), 2,06-1,96 (м, 1H), 1,95-1,80 (м, 2H), 1,74-1,63 (м, 1H), 1,34 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,33 (д, J = 6,8 Гц, 3H).
47	622	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,74 (дд, J = 6,3, 5,8 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,80-7,71 (м, 3H), 7,69 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,68-7,60 (м, 3H), 7,40 (дд, J = 9,2, 9,2, 2,8 Гц, 1H), 5,19 (репт, J = 6,8 Гц, 1H), 4,25 (дд, J = 14,9, 6,3 Гц, 1H), 4,19-4,09 (м, 2H), 4,06 (с, 1H), 3,71-3,64 (м, 1H), 3,53-3,42 (м, 1H), 2,01 -1,88 (м, 1H), 1,78 -1,70 (м, 1H), 1,34 (д, J = 6,8 Гц, 6H).
48	589	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,05 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,66 (дд, J = 6,0, 5,7 Гц, 1H), 8,42 (дд, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 8,2, 0,8 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 7,8, 1,2, 0,6 Гц, 1H), 7,80-7,72 (м, 4H), 7,56 (дд, J = 8,4, 7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 7,8, 7,2, 0,9 Гц, 1H), 5,19 (репт, J = 6,8 Гц, 1H), 4,31-4,20 (м, 2H), 4,18 (дд, J = 15,1, 5,7 Гц, 1H), 3,64-3,56 (м, 1H), 3,40-3,33 (м, 1H), 2,01-1,81 (м, 3H), 1,68-1,57 (м, 1H), 1,349 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,346 (д, J = 6,8 Гц, 3H).
49	607	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,05 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,67 (дд, J = 6,0, 5,6 Гц, 1H), 8,41 (дд, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,84-7,75 (м, 3H), 7,70 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 8,5, 2,8 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 9,2, 9,2, 2,8 Гц, 1H), 5,18 (репт, J = 6,8 Гц, 1H), 4,29-4,21 (м, 2H), 4,18 (дд, J = 14,9, 5,6 Гц, 1H), 3,64-3,55 (м, 1H), 3,42-3,33 (м, 1H), 2,05-1,80 (м, 3H), 1,70-1,58 (м, 1H), 1,34 (д, J = 6,6 Гц, 6H).
50	589	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,00-8,95 (м, 1H), 8,81 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,69 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,28-8,20 (м, 1H), 7,85 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,82 (дд, J = 7,8, 1,4, 0,9 Гц, 1H), 7,75 (дд, J = 8,5, 0,9 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 8,5, 7,3, 1,4 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 8,0, 7,3, 0,9 Гц, 1H), 5,26 (репт, J = 6,8 Гц, 1H), 4,31-4,16 (м, 3H), 3,63-3,56 (м, 1H), 3,40-3,33 (м, 1H), 1,98 -1,81 (м, 3H), 1,69-1,57 (м, 1H), 1,36 (д, J = 6,8 Гц, 6H).
51	607	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,94-8,87 (м, 1H), 8,74 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,63 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,35 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,17 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,74 (дд, J = 9,1, 4,0 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 8,5, 2,8 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 9,3, 9,1, 2,8 Гц, 1H), 5,19 (репт, J = 6,8 Гц, 1H), 4,25-4,09 (м, 3H), 3,57-3,49 (м, 1H), 3,36-3,25 (м, 1H), 1,95-1,73 (м, 3H), 1,66-1,52 (м, 1H), 1,29 (д, J = 6,8 Гц, 6H).

Пример 1. Синтез (2S)-1-(бензофуран-2-илсульфонил)-N-[[3-изопропил-2,4-диоксо-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксиамида (1).

К В-1 (29 мг, 0,10 ммоль), С-1 (36 мг, 0,10 ммоль), WSC гидрохлориду (24 мг, 0,12 ммоль) и 1-гидрокси-7-азабензотриазолу (16 мг, 0,12 ммоль) добавляли дихлорметан (1 мл) и триэтиламин (20 мкл, 0,15 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (вода-ацетонитрил, каждый содержит 0,1% трифторуксусной кислоты), получая указанное в заголовке соединения (44 мг, 0,073 ммоль, 73%).

MS (ESI) m/z 605 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,38 (дд, J = 5,8, 5,8 Гц, 1H), 7,91-7,85 (м, 2H), 7,84-7,79 (м, 1H), 7,73 (дд, J = 8,4, 1,0 Гц, 1H), 7,69-7,62 (м, 3H), 7,60-7,51 (м, 2H), 7,41 (дд, J = 7,7, 7,6, 0,9 Гц, 1H), 5,12 (репт, J = 6,9 Гц, 1H), 4,22 (дд, J = 8,0, 3,8 Гц, 1H), 4,09-3,95 (м, 2H), 3,58-3,48 (м, 1H), 3,35-3,31 (м, 1H), 1,95-1,79 (м, 3H), 1,66-1,55 (м, 1H), 1,42 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

Примеры 2-8 синтезировали, используя соединения, описанные в справочных примерах, и соответ-

ствующие коммерчески доступные реагенты по методике, аналогичной применявшейся в примере 1.

Пример 9. Синтез (2S)-1-(бензофуран-2-илсульфонил)-N-[[2,4-диоксо-3-тетрагидропиран-4-ил-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид (9).

Стадия 1. Синтез 5-(аминометил)-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-дион гидрохлорида.

Указанное в заголовке соединение получали (выход 34%) по методике, аналогичной применявшейся в справочном примере С-1, за исключением стадии 2, которая представляет собой стадию алкилирования с применением 2-иодпропана.

MS (ESI) m/z 286 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,9 (с, 1H), 8,23 (с, 3H), 8,14 (с, 1H), 7,91 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,71 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил N-[[2,4-диоксо-3-тетрагидропиран-4-ил-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]карбамата.

Соединение (64 мг, 0,2 ммоль), полученное на стадии 1, растворяли в дихлорметане (2,0 мл), добавляли триэтиламин (82 мкл, 0,60 ммоль) и ди-трет-бутил дикарбонат (48 мг, 0,22 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре две ночи. В реакционную смесь добавляли воду, полученную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом натрия. Осушенный раствор отфильтровывали и растворитель упаривали. В часть остатка (46 мг, 0,12 ммоль), отвешенную от остатка от упаривания (77 мг, 0,2 ммоль), добавляли карбонат калия (82 мг, 0,59 ммоль), иодид калия (2,0 мг, 0,012 ммоль), N,N-диметилформамид (1,5 мл) и 4-бромтетрагидропиран (33 мкл, 0,30 ммоль), полученную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовывали 0,1%-ным водным раствором трифторуксусной кислоты и очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (вода-ацетонитрил, каждый содержит 0,1% трифторуксусной кислоты), получая указанное в заголовке соединение (5 мг, 0,011 ммоль, 9,2%).

MS (ESI) m/z 470 (M+H)⁺.

Стадия 3. Синтез (2S)-1-(бензофуран-2-илсульфонил)-N-[[2,4-диоксо-3-тетрагидропиран-4-ил-1-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-5-ил]метил]пирролидин-2-карбоксамид (9).

К соединению, полученному на стадии 2, добавляли 4 моль/л раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (1 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и упаривали при пониженном давлении. В полученный остаток добавляли В-1 (5,8 мг, 0,020 ммоль), WSC гидрохлорид (4,5 мг, 0,024 ммоль) и 1-гидрокси-7-азабензотриазол (3,3 мг, 0,024 ммоль), дихлорметан (1 мл) и триэтиламин (4,0 мкл, 0,029 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (вода-ацетонитрил, каждый содержит 0,1% трифторуксусной кислоты), получая указанное в заголовке соединение (5,2 мг, 0,0080 ммоль, 73%).

MS (ESI) m/z 647 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,38 (дд, J = 5,7, 5,7 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,84-7,80 (м, 1H), 7,75-7,70 (м, 1H), 7,69-7,63 (м, 3H), 7,59 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 8,5, 7,3, 1,3 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 8,0, 7,3, 0,9 Гц, 1H), 5,06-4,90 (м, 1H), 4,22 (дд, J = 8,0, 3,8 Гц, 1H), 4,11-3,90 (м, 4H), 3,60-3,49 (м, 1H), 3,45-3,38 (м, 1H), 3,30-3,20 (м, 2H), 2,66-2,52 (м, 2H), 1,97-1,79 (м, 3H), 1,67-1,48 (м, 3H).

Примеры 10-51 синтезировали, используя соединения, описанные в справочных примерах, и соответствующие коммерчески доступные реагенты по методике, аналогичной применявшейся в примере 1.

Экспериментальный пример 1. Измерение антагонистической активности в отношении TRPA1.

Плазмида экспрессии человеческого TRPA1.

Используя в качестве темплата κДНК, кодирующую человеческий TRPA1 (GenBank accession No. NM_0078332) (производство Kazusa DNA Research Institute, item No.: FHC07217), праймер 1 (SEQ ID NO: 1) и праймер 2 (SEQ ID NO: 2), проводили ПЦР с помощью ДНК-полимеразы PfuUltra High-Fidelity DNA Polymerase (Stratagene), и амплифицировали полноразмерный ген человеческого TRPA1.

Праймер 1 : 5' - AAC TTT AGT AAGCTTCGATCGCCATGAAG - 3' (SEQ ID NO: 1)

Праймер 2 : 5' - GT ACCG ATOTAG AATTCGTTTACTAAGGCTCAAG - 3' (SEQ ID NO: 2)

Сайт узнавания (подчеркнут) рестриктазы HindIII добавляли к 5'-концу гена человеческого TRPA1, и XbaI сайт (подчеркнут) добавляли к 3'-концу гена человеческого TRPA1, и GTT в последовательности темплата заменяли на терминирующий кодон TAG (выделен жирным шрифтом). Полученную двухцепочечную ДНК подвергали обработке ферментами HindIII и XbaI и вводили в сайт множественного клонирования плазмиды экспрессии pcDNA3.1/zeo(+) (производство Invitrogen), получая плазмиду экспрессии человеческого TRPA1.

Подготовка клеток.

Эмбриональные клетки почек человека 293Т выращивали в среде Игла, модифицированной по способу Дульбекко, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 10 единиц пенициллина и 10 мкг стрептомицина. За один день до проведения теста 3×10⁶ клеток 293 Т высевали на чашку Петри, имеющую диаметр 10 см, и выращивали в CO₂ инкубаторе 24 ч. Смешивали среду OPTI-MEM I Reduced Serum

Media (Invitrogen) (600 мкл), Mirus TransIT-293 (Mirus Bio) (18 мкл) и плазмиду экспрессии человеческого TRPA1 (6 мкг), все полученное количество смеси добавляли к клеткам на чашке Петри для обеспечения переноса гена. Клетки собирали примерно через 8 ч, высевали на 384-луночный планшет с черным/прозрачным дном, покрытый поли-D-лизином, в количестве 12000 клеток на лунку и выращивали в течение ночи.

Измерение повышения содержания внутриклеточного кальция.

Среду удаляли из 384-луночного планшета, добавляли индикатор кальция (Molecular Device, торговое название: FLIPR Calcium4 Assay Kit), растворенный в сбалансированном солевом растворе Хэнкса (Thermo Fisher Scientific) (pH 7,2), содержащем 20 мМ HEPES (38 мкл на лунку), и клетки окрашивали в CO₂ инкубаторе в течение 1 ч. 384-Луночный планшет выдерживали при комнатной температуре не менее 15 мин, устанавливали в FDSS7000 (Hamamatsu Photonics К.К.) и добавляли раствор испытуемого соединения в количестве 10 мкл на лунку. Через 10 мин добавляли раствор аллилизотиоцианата (12 мкл на лунку) и измеряли относительную интенсивность флуоресценции через 5 мин после добавления раствора аллилизотиоцианата.

Подготовка испытуемого соединения.

Приготовление раствора испытуемого соединения и раствора аллилизотиоцианата.

Раствор испытуемого соединения готовили с получением композиции из сбалансированного солевого раствора Хэнкса (Thermo Fisher Scientific) (pH 7,2), содержащего 0,48% диметилсульфоксида, испытуемое соединение в 4,8-кратной концентрации относительно тестируемой концентрации, 0,1% альбумина бычьей сыворотки и 20 мМ HEPES. Раствор аллилизотиоцианата готовили с получением композиции из сбалансированного солевого раствора Хэнкса (Thermo Fisher Scientific) (pH 7,2), содержащего 0,1% диметилсульфоксида, 100 мкМ аллилизотиоцианата, 0,1% альбумина бычьей сыворотки и 20 мМ HEPES.

Вычисление антагонистической активности.

Вычисляли степень активности испытуемого соединения в каждой концентрации, принимая изменение относительной интенсивности флуоресценции в лунке, не содержащей испытуемого соединения и содержащей аллилизотиоцианат, за степень активности 100%, и изменение относительной интенсивности флуоресценции в лунке, не содержащей испытуемого соединения и аллилизотиоцианата, за степень активности 0%. Коэффициент ингибирования для испытуемого соединения в каждой концентрации вычисляли посредством вычитания степени активности испытуемого соединения из степени активности 100%, и концентрацию испытуемого соединения, демонстрирующую коэффициент ингибирования 50%, вычисляли как IC₅₀ по сигмоидной аппроксимационной кривой с помощью XLfit (idbs).

Полученные результаты приведены в табл. 5.

Таблица 5-1

Пример	hTRPA1 IC50 (мкМ)
1	0,016
2	0,026
3	0,0073
4	0,011
5	0,021
6	0,54
7	0,22
8	0,064
9	0,14

Таблица 5-2

Пример	hTRPA1 IC50 (мкМ)	Пример	hTRPA1 IC50 (мкМ)
10	0,025	20	0,049
11	0,033	21	0,0089
12	0,12	22	0,060
13	0,027	23	0,020
14	0,16	24	0,042
15	0,079	25	0,42
16	0,0036	26	0,25
17	0,046	27	0,093
18	0,0090	28	0,18
19	0,056	29	0,030

Пример	hTRPA1 IC50 (мкМ)	Пример	hTRPA1 IC50 (мкМ)
30	0,010	41	0,024
31	0,38	42	0,079
32	0,57	43	0,023
33	0,044	44	0,44
34	0,018	45	0,096
35	0,16	46	0,098
36	0,20	47	0,23
37	0,031	48	0,21
38	0,24	49	0,045
39	0,10	50	0,11
40	0,085	51	0,081

Экспериментальный пример 2. Тест с оценкой болевого поведения, вызванного АИТС.

Для оценки эффективности испытуемого соединения *in vivo* на мышах проводили тест с оценкой болевого поведения, вызванного аллилизотиоцианатом (АИТС).

АИТС представляет собой селективный агонист TRPA1 канала и вызывает болевое поведение посредством активации TRPA1 при введении животным. Поэтому интенсивность антагонистического действия в отношении TRPA1 для испытуемого соединения в живом организме можно оценивать, наблюдая болевое поведение после введения АИТС.

1. Введение испытуемого соединения животному.

В качестве подопытных животных использовали самцов мышей ICR (возраст 6-8 недель). Мышей не кормили в день, предшествующий тесту. Испытуемое соединение вводили интраперитонеально или перорально. В случае интраперитонеального введения вещество вводили за 30 мин до введения АИТС. В случае перорального введения вещество вводили за 60 мин до введения АИТС.

2. Оценка болевого поведения, вызванного АИТС.

АИТС (0,1%) вводили подкожно в подошву левой ноги мыши и замеряли время, в течение которого мышь лизала подошву ноги (время лизания) за 5 мин сразу после введения АИТС.

3. Вычисление коэффициента ингибирования.

Время лизания в группе с введением плацебо в каждом тесте принимали за 100% и определяли степень активности при введении каждого испытуемого соединения (время лизания при введении испытуемого соединения/время лизания в группе на плацебо \times 100), и числовое значение, получаемое при вычитании степени активности из 100, вычисляли как коэффициент ингибирования.

Описанным выше методом было подтверждено, что соединение по настоящему изобретению имеет повышенную антагонистическую активность по отношению к TRPA1, обладает улучшенной фармакокинетикой и демонстрирует улучшенную эффективность в животной модели.

Экспериментальный пример 3. Тест с оценкой АИТС-индуцированного кровотока у крыс.

Для оценки эффективности испытуемого соединения *in vivo* проводили тест с оценкой аллилизотиоцианат(АИТС)-индуцированного кровотока у крыс.

АИТС представляет собой селективный агонист TRPA1 канала и вызывает усиление периферического кровотока посредством активации TRPA1 при введении животному. Поэтому интенсивность антагонистического действия в отношении TRPA1 для испытуемого соединения в живом организме можно оценивать, измеряя увеличение периферического кровотока после введения АИТС.

1. Введение испытуемого соединения животному.

В качестве подопытных животных использовали самцов крыс SD возрастом 9-11 недель. Испытуемое соединение вводили перорально за 60 мин до введения АИТС. В предшествующий день замеряли кровоток при введении плацебо тому же животному.

2. Оценка АИТС-индуцированного кровотока у крыс.

Под изофлурановой анестезией крыс клали на живот и облучали лазером с помощью датчика лазерной Доплеровской флоуметрии (OMEGA FLOW FLO-N1 neuro science, inc) на дистанции 1 см от уха крысы и замеряли кровоток, регистрируя его с помощью Power lab. После подтверждения стабильного кровотока 15 мкл раствора АИТС (1%) распределяли по уху крысы и замеряли кровоток в течение 20 мин.

3. Вычисление коэффициента ингибирования.

Вычисляли средний кровоток за 10 с в каждый из регистрируемых моментов времени (1, 5, 10, 15, 20 мин), и количественное изменение относительно кровотока до нанесения АИТС вычисляли как AUC (площадь под кривой). AUC (% от базового уровня) определяли нормализацией полученного значения (среднее AUC после введения испытуемого соединения/среднее AUC после введения плацебо тому же животному) \times 100 по значению AUC, полученному до введения плацебо, для обоих дней. Коэффициент ингибирования вычисляли как 100-AUC (% от базового уровня).

Полученные результаты показаны на фиг. 1 и в табл. 6.

Таблица 6

Пример	Доза (мг/кг)	Крысиная модель кровотока (% инг.)
1	0,3	45
1	1	56
1	3	58

Промышленная применимость

Соединение по настоящему изобретению имеет TRPA1-антагонистическую активность и поэтому может применяться для профилактики и/или лечения заболеваний, в которых задействован TRPA1 (например, заболеваний, связанных с болью, заболеваний желудочно-кишечного тракта, легочных заболеваний, заболеваний мочевого пузыря, воспалительных заболеваний, кожных заболеваний и неврологических заболеваний).

В свете поставленной задачи соединение по настоящему изобретению показывает определенный уровень концентрации в крови или биодоступность при пероральном введении, показывает устойчивость концентрации в крови и может применяться в виде препарата для перорального приема.

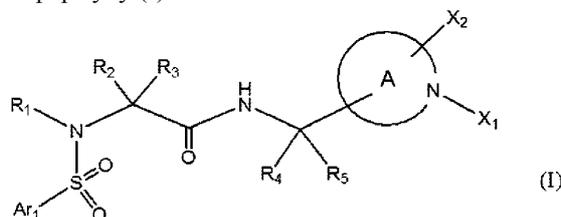
Кроме того, соединение по настоящему изобретению показывает определенный уровень стабильности в кислых или щелочных растворах и может применяться в виде различных дозированных форм.

Кроме того, соединение по настоящему изобретению специфично ингибирует TRPA1. То есть соединение по настоящему изобретению обладает селективностью к молекулярной мишени и безопасно в применении.

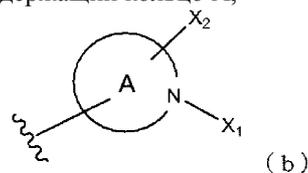
Настоящая заявка основана на заявке на патент № 2016-21358, поданной в Японии (дата подачи 5 февраля 2016 г.), содержание которой в полном объеме включено в настоящий текст.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

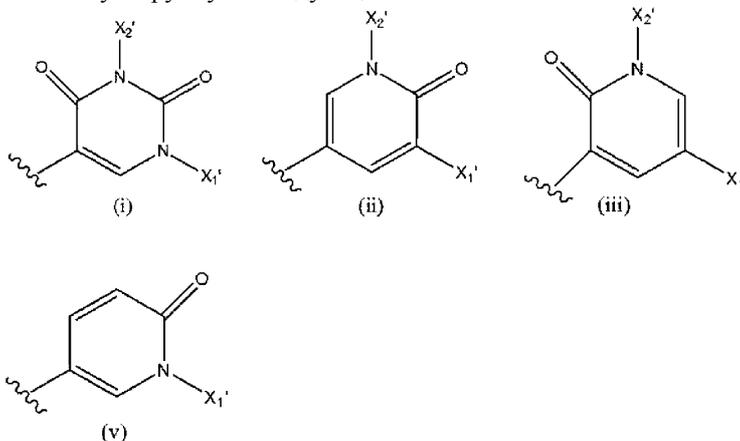
1. Соединение, имеющее формулу (I)



где структурный фрагмент (b), содержащий кольцо A,



представляет собой любую группу из следующих:



где X₁' представляет собой -Су,

X₂' представляет собой C₁₋₆-алкильную группу или тетрагидропиранильную группу;

Ar₁ представляет собой C₆₋₁₀-арильную группу или C₁₋₉-гетероарильную группу, содержащую 1 или 2

гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, где каждая из этих групп может быть незамещенной или замещенной одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкильной группы;

R_1 представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, незамещенную или замещенную заместителем(ями), выбранным(и) из галогена и гидроксильной группы;

R_2 представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу, незамещенную или замещенную заместителем(ями), выбранным(и) из группы, состоящей из галогена и гидроксильной группы, или C_{2-6} алкенильную группу;

R_3 представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу;

R_4 представляет собой атом водорода;

R_5 представляет собой атом водорода;

R_1 и R_2 необязательно объединены с образованием 3-6-членного насыщенного или ненасыщенного кольца, содержащего 1 атом азота, незамещенного или замещенного галогеном или гидроксильной группой;

R_2 и R_3 необязательно объединены с образованием C_{3-6} циклоалкана;

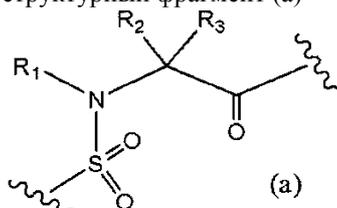
S_u представляет собой 6-членную ненасыщенную циклическую группу, необязательно содержащую 1 или 2 атома азота и замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена и галоген- C_{1-6} алкильной группы,

или его фармацевтически приемлемая соль.

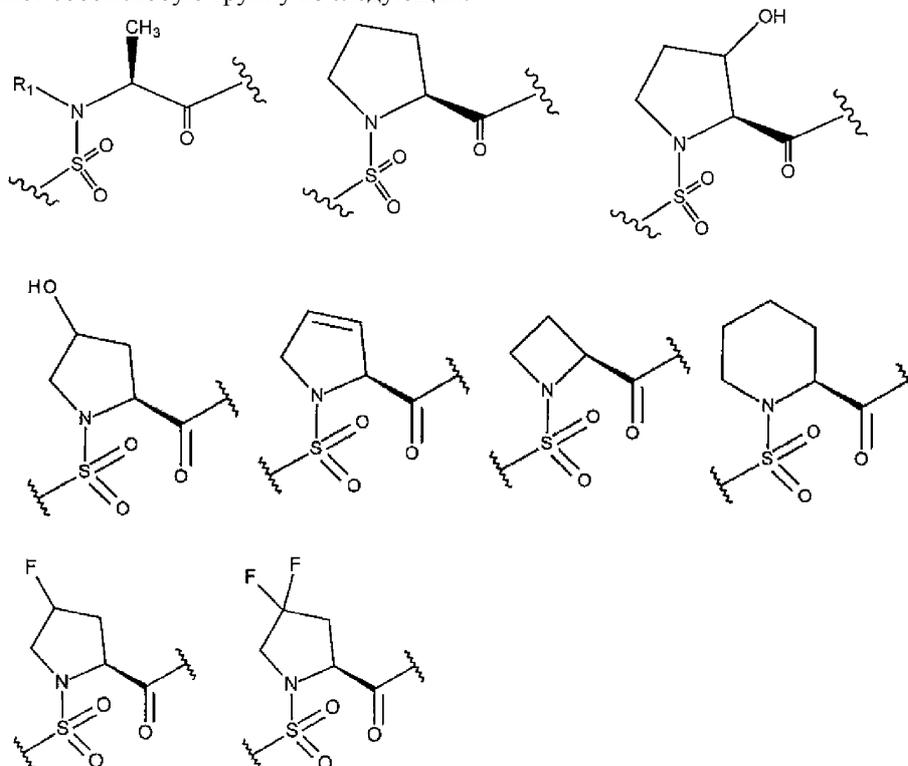
2. Соединение по п.1, в котором R_1 и R_2 объединены с образованием 3-6-членного насыщенного или ненасыщенного кольца, содержащего 1 атом азота, и незамещенного или замещенного галогеном или гидроксильной группой, или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, в котором R_1 представляет собой атом водорода и R_2 представляет собой C_{1-6} алкильную группу, или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1, в котором структурный фрагмент (a)



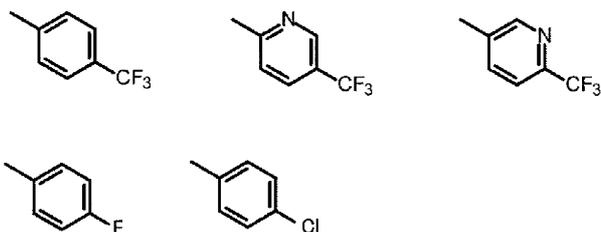
представляет собой любую группу из следующих:



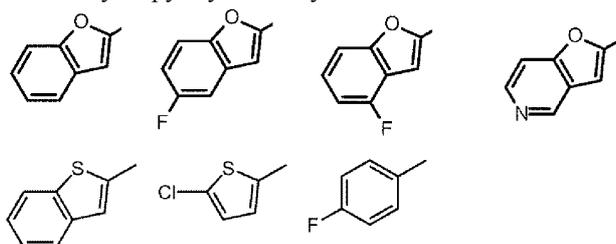
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.1, где S_u представляет собой бензол, пиридин, пиримидин, пиридазин или пирозин, каждый из которых может быть замещенным одним или двумя заместителями, выбранными из галогена и галоген- C_{1-6} алкильной группы, или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из пп.1-5, в котором R_4 и R_5 представляют собой атомы водорода; Су представляет собой любую группу из следующих:

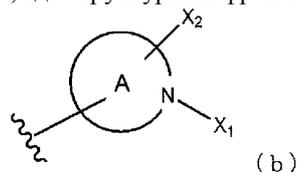


и Ar_1 представляет собой любую группу из следующих:

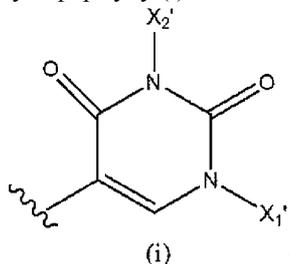


или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому из пп.1-5, где структурный фрагмент (b), содержащий кольцо А,

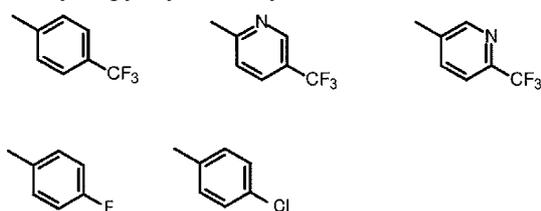


представляет собой группу, имеющую формулу (i)

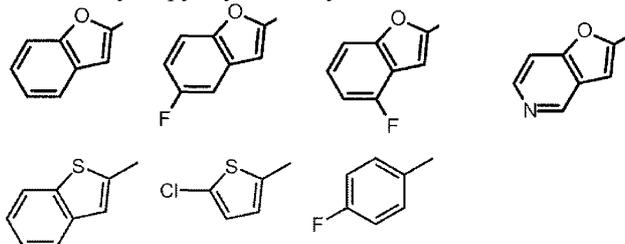


X_1' представляет собой -Су;

Су представляет собой любую группу из следующих:



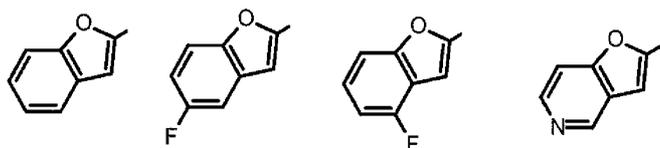
и Ar_1 представляет собой любую группу из следующих:



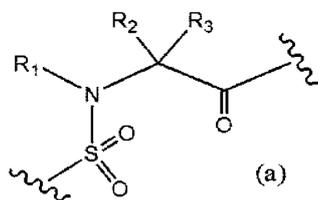
или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.1, где в формуле (I)

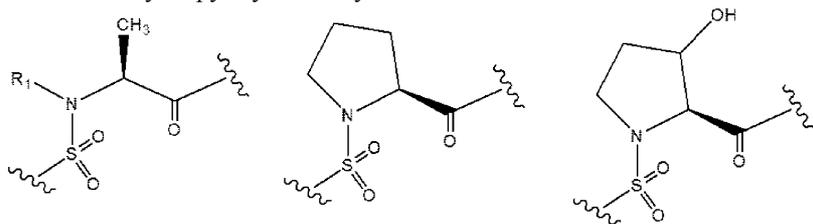
Ar_1 представляет собой любую группу из следующих:



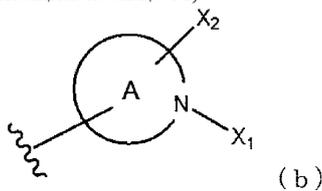
структурный фрагмент (a)



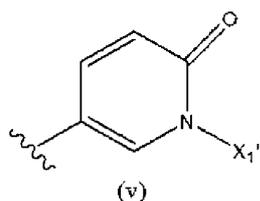
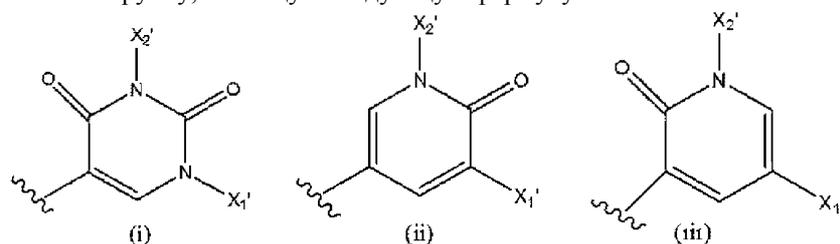
представляет собой любую группу из следующих:



структурный фрагмент (b), содержащий кольцо A,

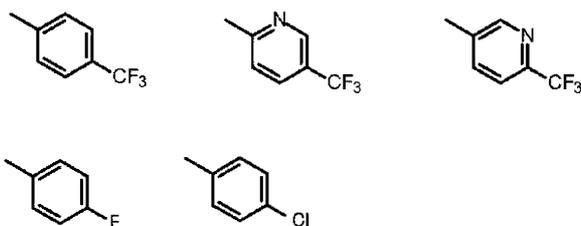


представляет собой группу, имеющую следующую формулу:



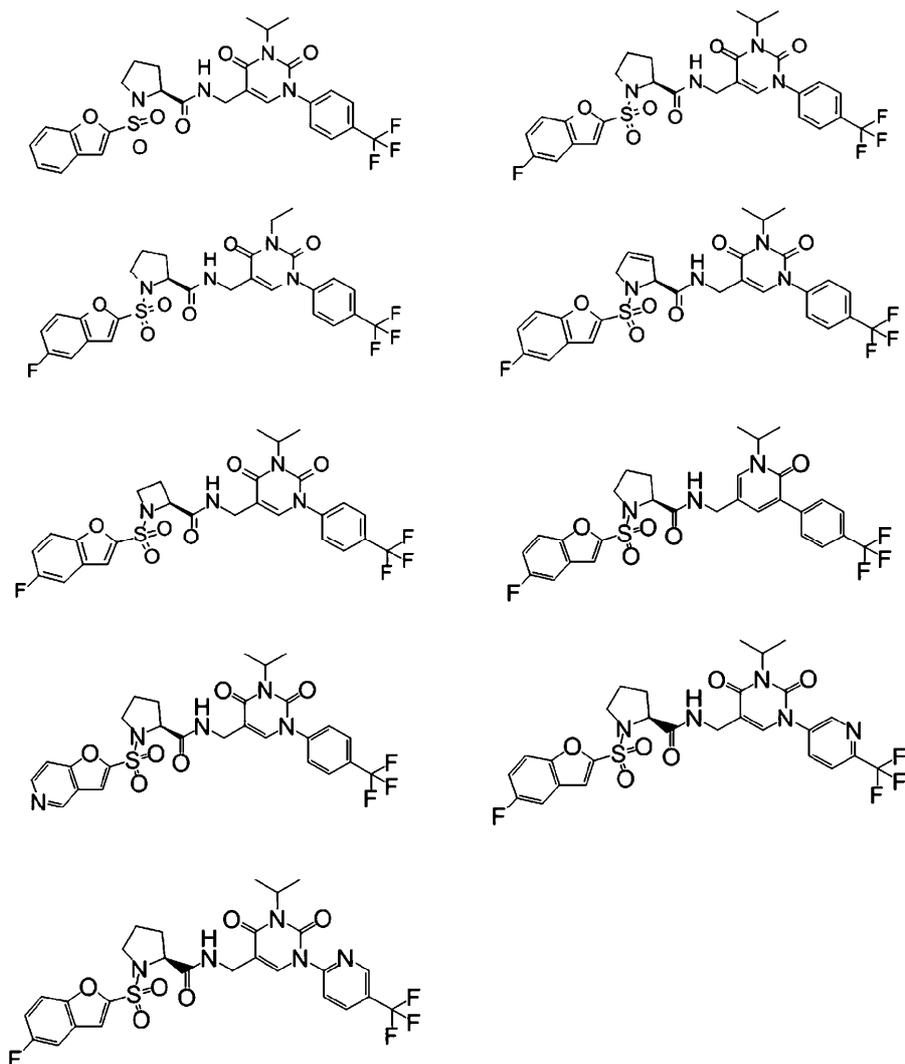
X₁' представляет собой -Су; и

Су представляет собой любую группу из следующих:



или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.1, имеющее любую из изображенных ниже формул



или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Применение соединения по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве антагониста TRPA1 (анкирин-1 канал с транзиторным рецепторным потенциалом).

11. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с болью, заболеваний желудочно-кишечного тракта, легочных заболеваний, заболеваний мочевого пузыря, воспалительных заболеваний, кожных заболеваний и неврологических заболеваний, содержащее соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-9.

12. Способ профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с болью, заболеваний желудочно-кишечного тракта, легочных заболеваний, заболеваний мочевого пузыря, воспалительных заболеваний, кожных заболеваний и неврологических заболеваний, включающий введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-9 субъекту, нуждающемуся в этом.

13. Применение соединения по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли для профилактики и/или лечения заболевания, в котором задействован TRPA1 (анкирин-1 канал с транзиторным рецепторным потенциалом).

