

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041240

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.09.29

(21) Номер заявки
202091604

(22) Дата подачи заявки
2019.01.30

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ИОННОГО КАНАЛА A1 С ТРАНЗИТОРНЫМ РЕЦЕПТОРНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ

(31) 62/624,276

(32) 2018.01.31

(33) US

(43) 2020.10.26

(86) PCT/US2019/015769

(87) WO 2019/152465 2019.08.08

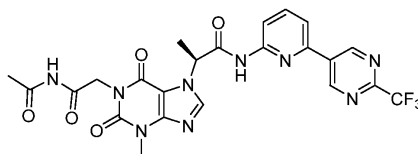
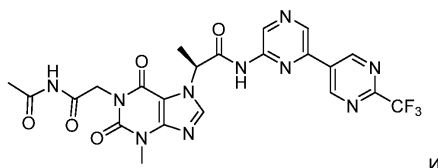
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Ву Синъюань (US)

(74) Представитель:
Парамонова К.В., Угрюмов В.М.,
Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Глухарёва А.О.,
Костюшенкова М.Ю., Лебедев В.В.,
Лыу Т.Н., Строкова О.В. (RU)

(56) WO-A1-2016044792
WO-A1-2014113671
US-A1-2014158116
WO-A1-2014026073
WO-A1-2013023102

(57) Данное изобретение относится к фармацевтическому соединению, выбранному из группы, состоящей из



или его фармацевтически приемлемой соли, а также к фармацевтической композиции, его содержащей, и его применению для лечения боли, в том числе хронической боли.

B1

041240

041240

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка заявляет преимущество и приоритет по предварительной заявке США № 62/624276, поданной 31 января 2018 года, содержание которой полностью включено в данное описание посредством ссылки.

Область техники

Данное изобретение относится к фармацевтическим соединениям, композициям и способам лечения боли, респираторных заболеваний, а также ингибирования ионного канала A1 с транзиторным рецепторным потенциалом (TRPA1 - Transient Receptor Potential A1).

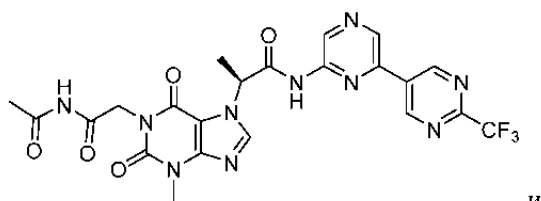
Уровень техники

Канал A1 с транзиторным рецепторным потенциалом (в данном документе "TRPA1") представляет собой неселективный катионный канал, связанный с болевыми ощущениями у людей. TRPA1 обнаружен в сенсорных нейронах и функционирует как детектор, который помогает связать обнаружение вредных химических веществ, повреждение тканей и воспаление с болью. Считается, что активация TRPA1 вызывает боль, индуцируя возбуждение ноцицептивных нейронов и управляя центральной сенсibilизацией в спинном мозге. Стимуляция TRPA1 также может усиливать срабатывание сенсорных нейронов, что приводит к высвобождению провоспалительных нейропептидов, таких как NK-A, вещество P и CGRP (которые вызывают расширение сосудов и помогают рекрутировать иммунные клетки). Различные эндогенные реакционноспособные соединения, образующиеся при воспалении, активируют TRPA1 (в том числе 4-гидроксинафенал, выделяющийся при перекисном окислении липосом; циклопентановые простагландины, синтезируемые ферментами COX; перекись водорода, образующаяся в результате окислительного стресса). Активация TRPA1 также повышает чувствительность TRPA1 к холоду. Кроме того, мутация усиления функции в TRPA1 вызывает наследственный эпизодический болевой синдром; у пациентов, страдающих этим заболеванием, возникают эпизодические боли, которые могут быть вызваны простудой. Таким образом, считается, что TRPA1 играет роль в боли, связанной с повреждением нерва, холодной аллодинией и воспалительной болью.

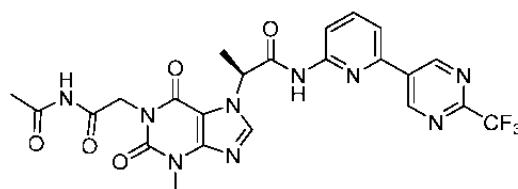
Соединения, которые ингибируют ионный канал TRPA1, могут быть полезны, например, при лечении состояний, улучшенных, устраненных или предотвращенных путем ингибирования ионного канала TRPA1. Например, фармацевтические композиции, которые ингибируют TRPA1, можно использовать для лечения боли. Было продемонстрировано, что ингибирование TRPA1 (например, путем генетической абляции и химического антагонизма) приводит к снижению активности болевого поведения у мышей и крыс. Мыши-нокауты, лишенные функционального TRPA1, имеют сниженные ноцицептивные ответы на активаторы TRPA1 (включая АИТС, формалин, акролеин, 4-гидроксинафенал) и, кроме того, значительно снижают термическую и механическую гиперчувствительность в ответ на медиатор воспаления брадикинин (например, Kwan, K. Y. et al. *Neuron* 2006, 50, 277-289; Bautista, D. M. et al. *Cell* 2006, 124, 1269-1282). В моделях боли на животных снижение экспрессии TRPA1 с помощью геноспецифических антисенсов предотвращало и обращало вспять холодную гипералгезию, вызванную воспалением и повреждением нерва (см., например, Obata, K. et al., *Journal of Clinical Investigation* 2005, 115, 2393-2401; Jordt, S. E. et al., *Nature* 2004, 427, 260-265; Katsura, H. et al., *Exploratory Neurology* 2006, 200, 112-123). Соединения-ингибиторы TRPA1 эффективны на различных моделях боли у грызунов. Было продемонстрировано, что ингибиторы TRPA1 снижают механическую гиперчувствительность и холодную аллодинию после воспаления, вызванного полным адъювантом Фрейнда (без изменения нормального ощущения холода у контрольных животных), а также улучшают функцию в модели моноиодоацетатного остеоартрита у крыс. Materazzi, S et al., *European Journal of Physiology* 2012, 463(4):561-9; Wei H et al., *Anesthesiology* 2012, 117(1):137-48; Koivisto, A et al., *Pharmacol Res.* 2012, 65(1):149-58. Соединения-ингибиторы TRPA1 продемонстрировали снижение активности болевого поведения у грызунов, которым вводили АИТС (горчичное масло), формалин, циннамальдегид, акролеин и другие активаторы TRPA1. Соединения-ингибиторы TRPA1 также продемонстрировали эффективность на моделях грызунов для послеоперационной боли, см., например, Wei et al., *Anesthesiology* 2012, 117 (1): 137-48; периферической невропатии, вызванной химиотерапией, см., например, Trevisan, et al., *Cancer Res.* 2013 May 15;73(10):3120-31 Online March 11, 2013; и болезненной диабетической невропатии, см., например, Koivisto et al., *Pharmacol Res* (2011).

Краткое изложение сущности изобретения

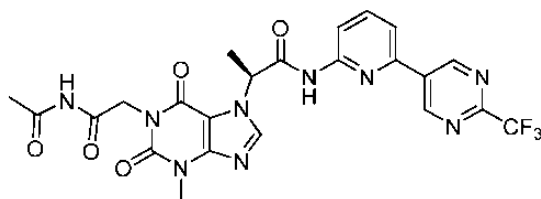
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям, выбранным из группы, состоящей из



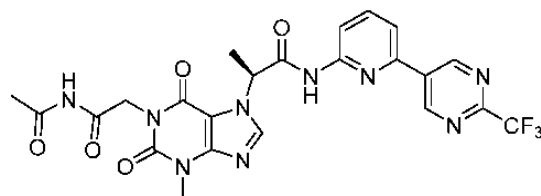
и



или его фармацевтически приемлемым солям. Согласно одному аспекту указанное соединение представляет собой

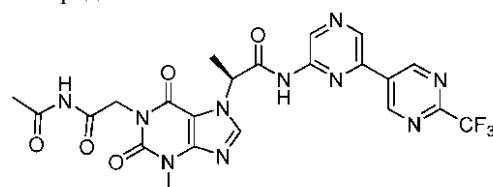


или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно более конкретному аспекту указанное соединение представляет собой

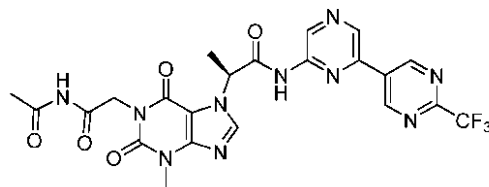


Согласно еще одному аспекту указанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль имеет чистоту более 95%.

Согласно еще одному аспекту указанное соединение имеет чистоту более 95%. Согласно еще одному аспекту указанное соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно другому аспекту указанное соединение представляет собой



В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей вышеуказанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль в смеси с фармацевтически приемлемым наполнителем, разбавителем или носителем.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению вышеуказанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли для лечения боли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению вышеуказанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли для лечения хронической боли.

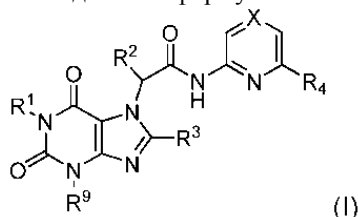
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению вышеуказанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения боли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению вышеуказанно-

го соединения или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения хронической боли.

Подробное описание сущности изобретения

Данное изобретение предлагает соединения формулы I



(I)

или их фармацевтически приемлемую соль, где

X представляет собой N или CH ;

R^1 представляет собой C_2 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, $-C_1$ - C_6 -алкил- O - C_0 - C_6 -алкил, $-C_0$ - C_6 -алкил- O - C_1 - C_6 -алкил, $-C_1$ - C_6 -алкил- $C(O)$ - C_0 - C_6 -алкил, $-C_0$ - C_6 -алкил- $C(O)$ - C_1 - C_6 -алкил, $-C_1$ - C_6 -алкил- $C(O)N(R^7)_2$, $-C_1$ - C_6 -алкил- CN , $-C_1$ - C_6 -галогеналкил, арил, гетероарил, гетероцикл, гетероарилалкил или гетероциклилалкил, каждый из которых замещен $(R^6)_{1-7}$;

R^2 представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил;

R^3 представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил;

R^4 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный $(R^5)_{1-3}$;

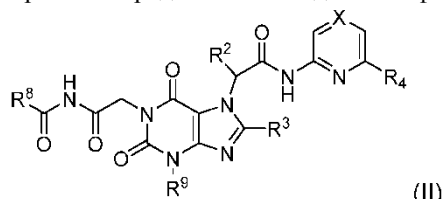
R^5 независимо представляет собой H , C_3 - C_{10} -гетероцикл, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -алкокси, $-C_1$ - C_6 -алкил- OC_0 - C_6 -алкил, $-C_0$ - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкил, $-N(C_1$ - C_3 -алкил) $_2$, C_1 - C_6 -галогеналкил, $-C_1$ - C_3 -алкил- $N(R^7)_2$, гетероциклилалкил, галоген или циано, каждый из которых необязательно замещен $(R^6)_{1-3}$;

R^6 независимо представляет собой H , C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкил, гидрокси, арил, гетероарил, гетероцикл, арилалкил арилокси, гетероарилокси, арилалкокси, гетероарилалкокси, гетероарилалкил, галогеналкил, кето, циано или галоген или два R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать необязательно замещенное 3-7-членное кольцо;

R^7 представляет собой H , C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галоалкил;

R^9 представляет собой H , CH_2D , CHD_2 или CD_3 .

В другом аспекте данное изобретение предлагает соединения формулы II



(II)

или их фармацевтически приемлемую соль, где

X представляет собой N или CH ;

R^2 представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил;

R^3 представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил;

R^4 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный $(R^5)_{1-3}$;

R^5 независимо представляет собой H , C_3 - C_{10} -гетероцикл, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -алкокси, $-C_1$ - C_6 -алкил- O - C_0 - C_6 -алкил, $-C_0$ - C_6 -алкил- O - C_1 - C_6 -алкил, $-N(C_1$ - C_3 -алкил) $_2$, C_1 - C_6 -галогеналкил, $-C_1$ - C_3 -алкил- $N(R^7)_2$, гетероциклилалкил, галоген или циано, каждый из которых необязательно замещен $(R^6)_{1-3}$;

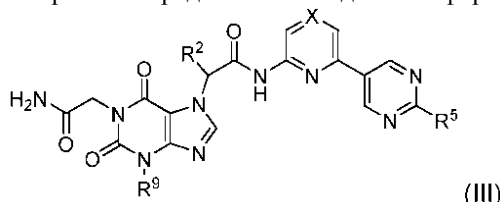
R^6 независимо представляет собой H , C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкил, гидрокси, арил, гетероарил, гетероцикл, арилалкил арилокси, гетероарилокси, арилалкокси, гетероарилалкокси, гетероарилалкил, галогеналкил, кето, циано или галоген или два R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать необязательно замещенное 3-7-членное кольцо;

R^7 представляет собой H , C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галоалкил;

R^8 представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил; и

R^9 представляет собой H , CD_3 или C_1 - C_6 -алкил.

В другом аспекте данное изобретение предлагает соединения формулы III



(III)

или их фармацевтически приемлемую соль, где

X представляет собой N или CH;

R² представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

R⁵ представляет собой H, C₃-C₁₀-гетероцикл, C₁-C₃-алкил, C₁-C₃-алкокси, -C₁-C₆-алкил-O-C₀-C₆-алкил, -C₀-C₆-алкил-O-C₁-C₆-алкил, -N(C₁-C₃-алкил)₂, C₁-C₆-галогеналкил, -C₁-C₃-алкил-N(R⁷)₂, гетероциклилалкил, галоген или циано, каждый из которых необязательно замещен (R⁶)₁₋₃;

R⁶ независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкил, гидрокси, арил, гетероарил, гетероцикл, арилалкил арилокси, гетероарилокси, арилалкокси, гетероариалкокси, гетероариалалкил, галогеналкил, кето, циано или галоген или два R⁶ вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать необязательно замещенное 3-7-членное кольцо; и

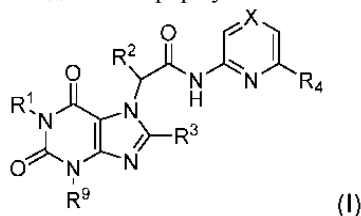
R⁷ представляет собой H, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галоалкил; и

R⁹ представляет собой H, CD₃ или C₁-C₆-алкил.

Данное изобретение также относится к композициям, содержащим соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый наполнитель, разбавитель или носитель.

Описанные в данном документе соединения и композиции могут быть применены для лечения различных расстройств у субъекта. Например, в данном документе описаны способы лечения, такие как способ лечения TRPA1-опосредованного расстройства у субъекта, при этом указанный способ, включает введение эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли. Способы лечения боли у субъекта, которые включают введение эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли, также описаны в данном документе. Типичные типы боли включают невропатическую боль, например, болезненную диабетическую невропатию, периферическую невропатию, вызванную химиотерапией, боль в пояснице, невралгию тройничного нерва, постгерпетическую невралгию, ишиас и комплексный регионарный болевой синдром; воспалительную боль, например ревматоидный артрит, остеоартрит, височно-нижнечелюстное расстройство; PDN или CIPN; висцеральную боль, например, от панкреатита, воспалительного заболевания кишечника, колита, болезни Крона, эндометриоза, тазовой боли и стенокардии; боль, выбранную из группы: боль при раке, боль при ожоге, боль в полости рта, боль, вызванную переломом и травмой, боль при разрезе, боль в костях, боль при серповидноклеточной анемии, фибромиалгия и скелетно-мышечная боль; или боль от гипералгезии или аллодинии.

Данное изобретение предлагает соединения формулы I



(I)

или их фармацевтически приемлемую соль, где

X представляет собой N или CH;

R¹ представляет собой C₂-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, -C₁-C₆-алкил-O-C₀-C₆-алкил, -C₀-C₆-алкил-O-C₁-C₆-алкил, -C₁-C₆-алкил-C(O)-C₀-C₆-алкил, -C₀-C₆-алкил-C(O)-C₁-C₆-алкил, -C₁-C₆-алкил-C(O)N(R⁷)₂, -C₁-C₆-алкил-CN, -C₁-C₆-галоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл, гетероариалалкил или гетероциклилалкил, каждый из которых замещен (R⁶)₁₋₇;

R² представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

R³ представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

R⁴ представляет собой гетероарил, необязательно замещенный (R⁵)₁₋₃;

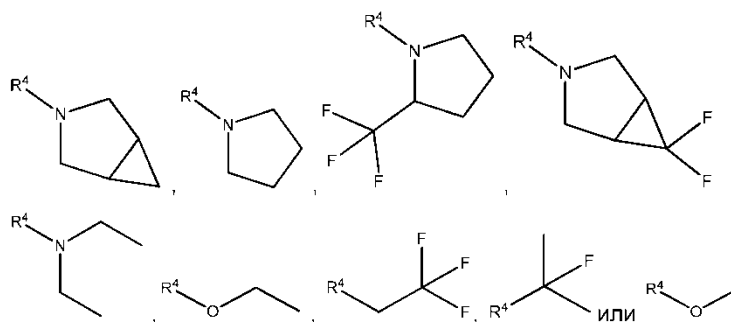
R⁵ независимо представляет собой H, C₃-C₁₀-гетероцикл, C₁-C₃-алкил, C₁-C₃-алкокси, -C₁-C₆-алкил-O-C₀-C₆-алкил, -C₀-C₆-алкил-O-C₁-C₆-алкил, -N(C₁-C₃-алкил)₂, C₁-C₆-галоалкил, -C₁-C₃-алкил-N(R⁷)₂, гетероциклилалкил, гало или циано, каждый из которых необязательно замещен (R⁶)₁₋₃;

R⁶ независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкил, гидрокси, арил, гетероарил, гетероцикл, арилалкил, арилокси, гетероарилокси, арилалкокси, гетероариалкокси, гетероариалалкил, галоалкил, кето, циано или гало или два R⁶ вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать необязательно замещенное 3-7-членное кольцо;

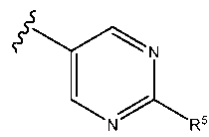
R⁷ представляет собой H, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галоалкил; и

R⁹ представляет собой H, CH₂D, CHD₂ или CD₃.

В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой гидроксипропил, гидроксиэтил, кетопентил, гидроксиметил, пиридинилметил, оксазолилметил, метилизоксазолилметил, оксетанилметил, оксадиазолилметил, метилоксадиазолилметил, метоксиэтил, гидроксиметоксипропил, метоксикетопропил, кетометилбутил, кетопропил, кетобутил, ацетамидо, цианометил, метилацетамидо, трифторэтил, трифторпропил или бутинил.



В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_6 -галоалкил. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой CF_3 .

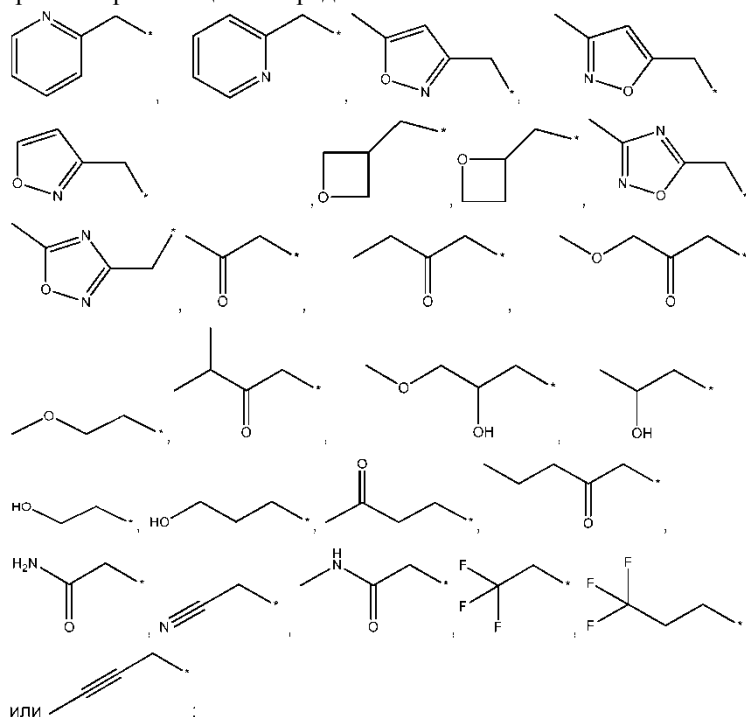


В некоторых вариантах реализации R⁴ представляет собой CF₃.

В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой H, метил, этил или CF_3 .

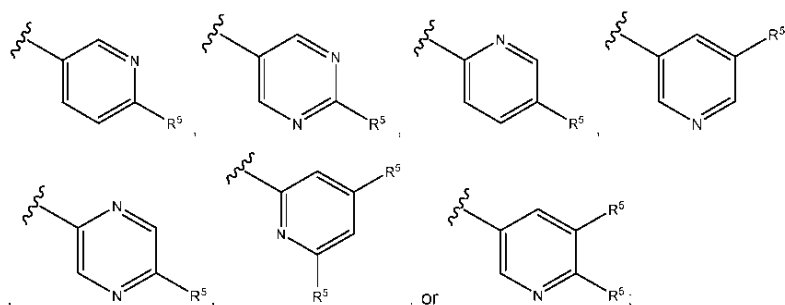
В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой H . В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой CD_3 .

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой

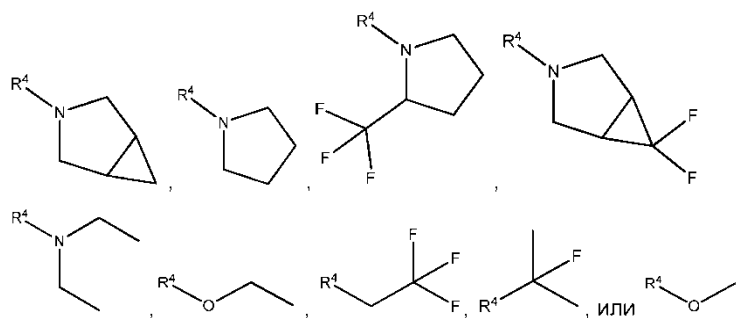


R^2 представляет собой Н или метил;

$\mathbb{R}^4$ представляет собой



R⁵ независимо представляет собой H, -CF₃, цианометил, бром, хлор, фтор, метил, этил, изопропил, циано,



R^3 представляет собой H или метил;

R^7 представляет собой H, метил, этил или CF_3 ; и

R^9 представляет собой H или CD_3 .

В некоторых вариантах реализации X представляет собой N.

В некоторых вариантах реализации X представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-CH_2$ -гетероарил, необязательно замещенный $(R^6)_{1-2}$; и R^4 представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный $(R^5)_{1-3}$.

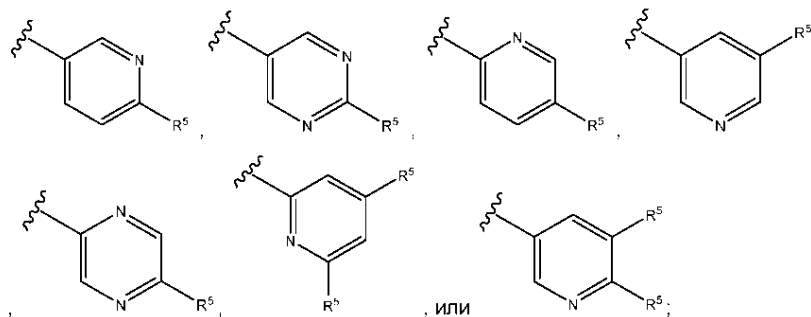
В некоторых вариантах реализации

R^1 представляет собой $-CH_2$ -гетероарил, необязательно замещенный одним R^6 ;

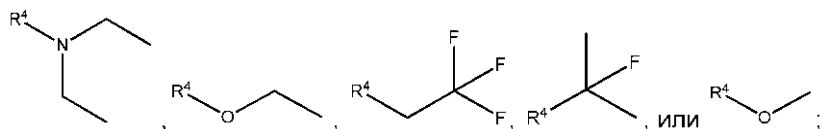
R^2 представляет собой метил;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой



R^5 независимо представляет собой H, $-CF_3$, цианометил, бром, хлор, фтор, метил, этил, изопропил, циано,

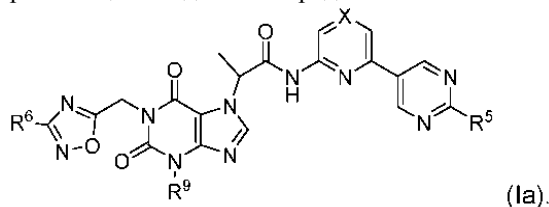


R^3 представляет собой H или метил;

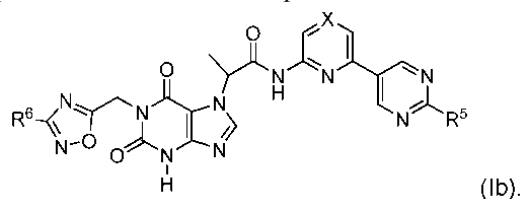
R^7 представляет собой H, метил, этил или CF_3 ; и

R^9 представляет собой H или CD_3 .

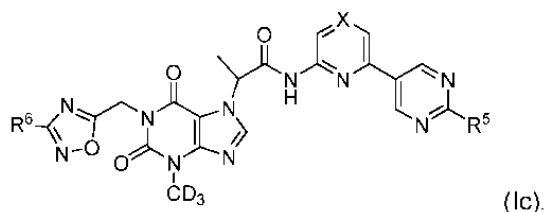
В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соединение формулы (Ia)



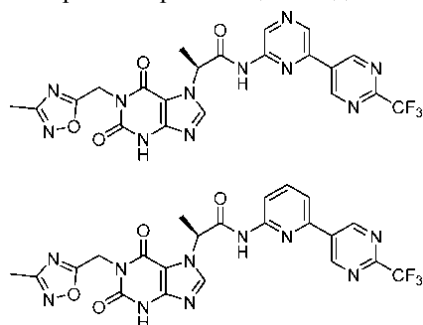
В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соединение формулы (Ib)



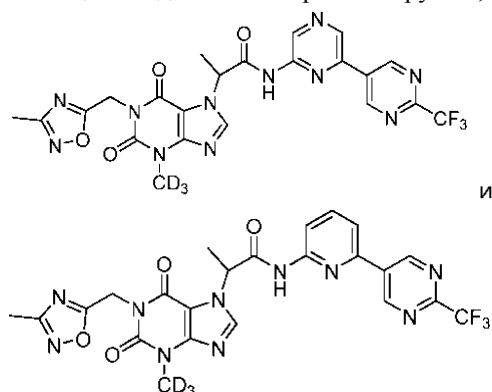
В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соединение формулы (Ic)



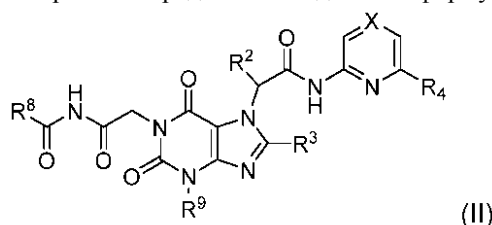
В некоторых вариантах реализации соединение выбрано из группы, состоящей из



В некоторых вариантах реализации соединение выбрано из группы, состоящей из



В другом аспекте данное изобретение предлагает соединение формулы II



или его фармацевтически приемлемую соль, где

X представляет собой N или CH;

R² представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

R³ представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

R⁴ представляет собой гетероарил, необязательно замещенный (R⁵)₁₋₃;

R⁵ независимо представляет собой H, C₃-C₁₀-гетероциклил, C₁-C₃-алкил, C₁-C₃-алкокси, -C₁-C₆-алкил-O-C₀-C₆-алкил, -C₀-C₆-алкил-O-C₁-C₆-алкил, -N(C₁-C₃-алкил)₂, C₁-C₆-галоалкил, -C₁-C₃-алкил-N(R⁷)₂, гетероциклилалкил, гало или циано, каждый из которых необязательно замещен (R⁶)₁₋₃;

R⁶ независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкил, гидроксиль, арил, гетероарил, гетероциклил, арилалкил, арилокси, гетероарилокси, арилалкокси, гетероарилалкокси, гетероарилалкил, галоалкил, кето, циано или гало или два R⁶ вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать необязательно замещенное 3-7-членное кольцо;

R⁷ представляет собой H, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галоалкил;

R⁸ представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

R⁹ представляет собой H, CD₃ или C₁-C₆-алкил.

В некоторых вариантах реализации R⁹ представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации R² метил.

В некоторых вариантах реализации R² представляет собой H.

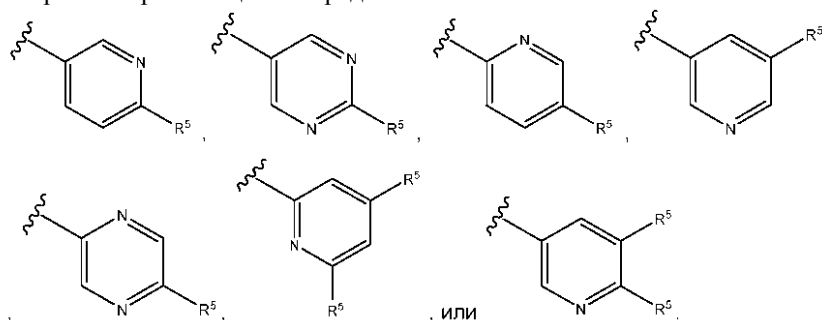
В некоторых вариантах реализации R³ H.

В некоторых вариантах реализации R⁴ представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил,

необязательно замещенный (R^5)₁₋₃.

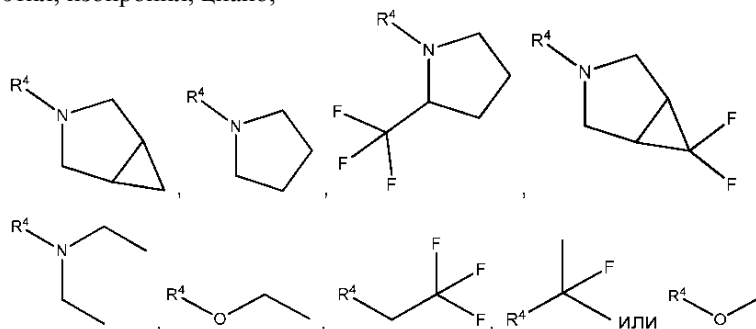
В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой пиридинил, пиримидинил, пиазинил или пиридазинил, каждый из которых замещен (R^5)₁₋₂.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой



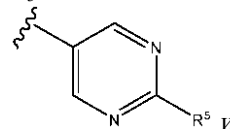
В некоторых вариантах реализации R^5 независимо представляет собой H, пирролидинил, трифторметил, трифторэтил, гало, метил, изопропил, циано, пропил, этил, азабициклогексил, дифторазабициклогексил, метокси, метоксиэтил, диалкиламино или этокси, каждый из которых необязательно замещен (R^6)₁₋₃.

В некоторых вариантах реализации R^5 независимо представляет собой H, $-CF_3$, цианометил, бром, хлор, фтор, метил, этил, изопропил, циано,



В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_6 -галоалкил.

В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой CF_3 .

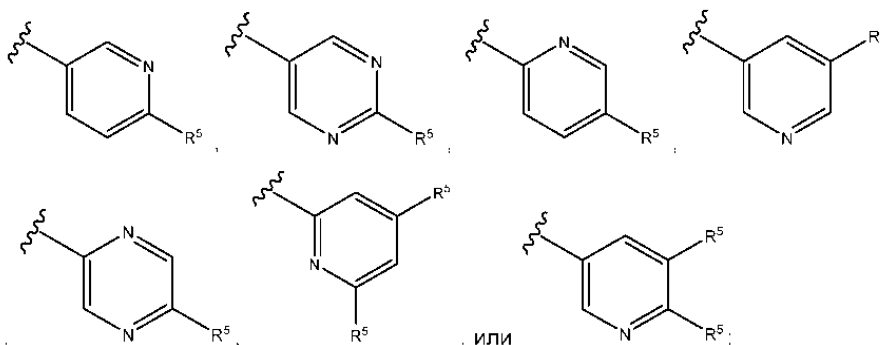


В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой CF_3 .

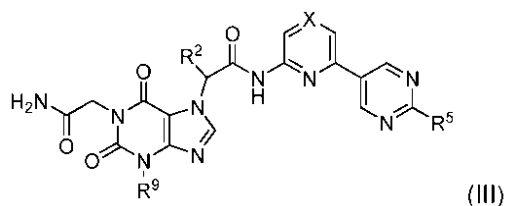
В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой H, метил, этил или CF_3 .

В некоторых вариантах реализации R^8 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой H или метил; R^4 представляет собой



R^5 независимо представляет собой H, $-CF_3$, цианометил, бром, хлор, фтор, метил, этил, изопропил, циано,



или их фармацевтически приемлемую соль, где:

X представляет собой N или CH;

R² представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

R⁵ независимо представляет собой H, C₃-C₁₀-гетероцикл, C₁-C₃-алкил, C₁-C₃-алкокси, -C₁-C₆-алкил-O-C₀-C₆-алкил, -C₀-C₆-алкил-O-C₁-C₆-алкил, -N(C₁-C₃-алкил)₂, C₁-C₆-галоалкил, -C₁-C₃-алкил-N(R⁷)₂, гетероциклиалкил, гало или циано, каждый из которых необязательно замещен (R⁶)₁₋₃;

R⁶ независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галоалкил, гидроксид, арил, гетероарил, гетероцикл, арилалкил, арилокси, гетероарилокси, арилалкокси, гетероариалкокси, гетероариалалкил, галоалкил, кето, циано или гало или два R⁶ вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать необязательно замещенное 3-7-членное кольцо;

R⁷ представляет собой H, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галоалкил; и

R⁹ представляет собой H, CD₃ или C₁-C₆-алкил.

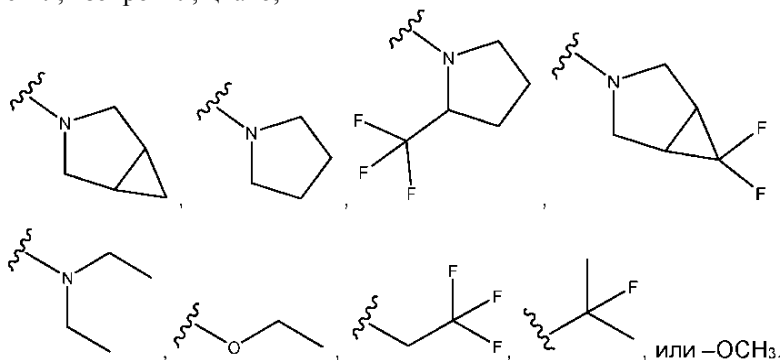
В некоторых вариантах реализации R⁹ представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации R² представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации R² представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации R⁵ независимо представляет собой H, пирролидинил, трифторметил, трифторэтил, гало, метил, изопропил, циано, пропил, этил, азабициклогексил, дифторазабициклогексил, метокси, метоксиэтил, диалкиламино или этокси, каждый из которых необязательно замещен (R⁶)₁₋₃.

В некоторых вариантах реализации R⁵ независимо представляет собой H, -CF₃, цианометил, бром, хлор, фтор, метил, этил, изопропил, циано,



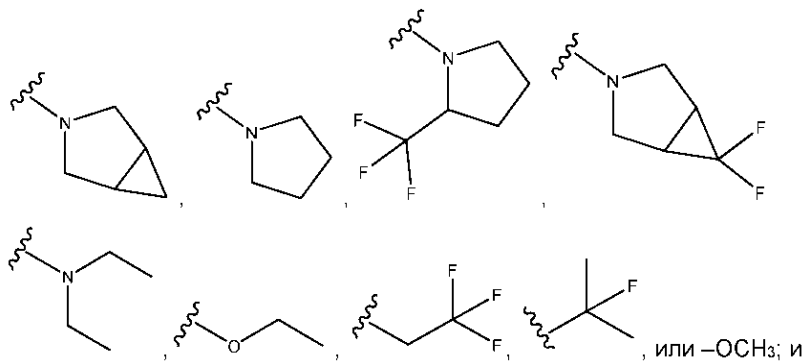
В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой C₁-C₃-алкил или C₁-C₆-галоалкил.

В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой -CF₃.

В некоторых вариантах реализации R⁷ представляет собой H, метил, этил или -CF₃.

В некоторых вариантах реализации R² представляет собой H или метил;

R⁵ независимо представляет собой H, -CF₃, цианометил, бром, хлор, фтор, метил, этил, изопропил, циано,

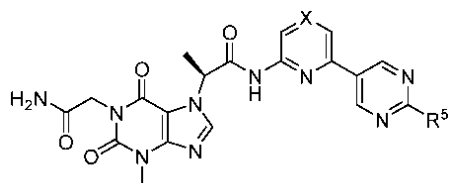


R⁹ представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации X представляет собой N.

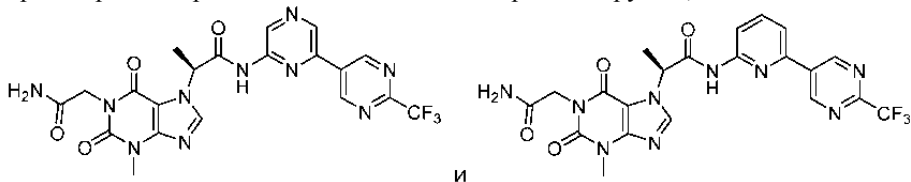
В некоторых вариантах реализации X представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соединение формулы (IIIa)



(IIIa).

В некоторых вариантах реализации соединение выбрано из группы, состоящей из



и

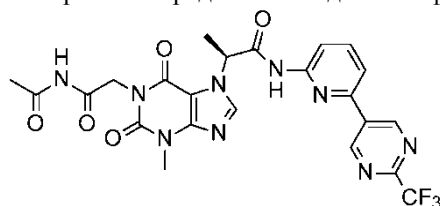
В еще одном аспекте данное изобретение предлагает фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в смеси с фармацевтически приемлемым наполнителем, разбавителем или носителем.

В еще одном аспекте данное изобретение предлагает соединение по данному изобретению для применения в качестве лекарственного средства.

В еще одном аспекте данное изобретение предлагает соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль для применения при лечении опосредованного TRPA1 расстройства у субъекта.

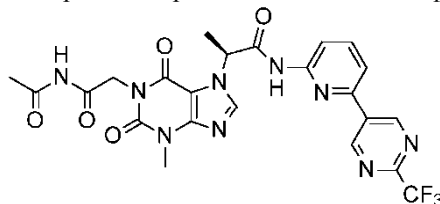
В некоторых вариантах реализации опосредованное TRPA1 расстройство выбрано из группы, состоящей из: боли, воспалительного заболевания, дерматологического расстройства и респираторного заболевания.

В еще одном аспекте данное изобретение предлагает соединение формулы



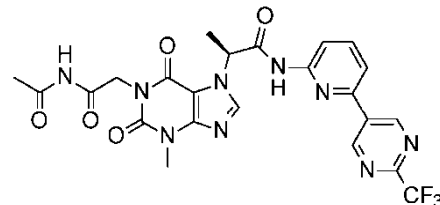
где соединение имеет чистоту более 95%, или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном аспекте данное изобретение предлагает соединение формулы



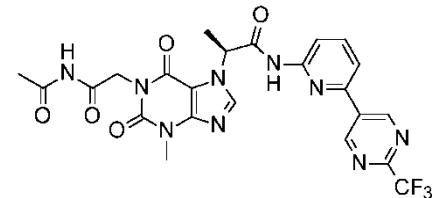
где соединение имеет чистоту более 95%.

В еще одном аспекте данное изобретение предлагает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль в смеси с фармацевтически приемлемым наполнителем, разбавителем или носителем.

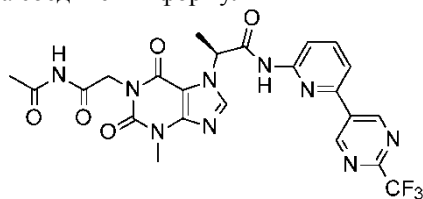
В еще одном аспекте данное изобретение предлагает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы



в смеси с фармацевтически приемлемым наполнителем, разбавителем или носителем.

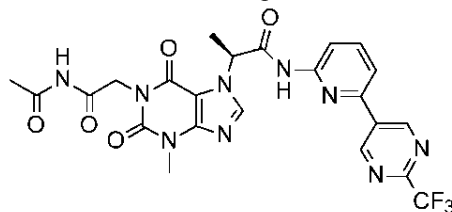
В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция предназначена для перорального введения.

В еще одном аспекте данное изобретение предлагает способ лечения боли у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения формулы



или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой



В определенных вариантах реализации иллюстративные соединения формул (I), (II) или (III) включают соединения, описанные в табл. 1 и в примерах.

Таблица 1

№ соединения	Структура
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	

Это описание не ограничивается в своем применении подробностями способов и композиций, описанных в данном документе. Кроме того, фразеология и терминология, используемые в данном документе, предназначены для целей описания и не должны рассматриваться как ограничивающие.

Химические определения

В различных местах в настоящем описании заместители соединений изобретения описаны в группах или в диапазонах. В частности, предполагается, что изобретение включает каждую отдельную субкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин "C₁₋₆алкил" специально предназначен для индивидуального описания метила, этила, пропила, бутила и пентила.

Для соединений изобретения, в которых переменная встречается более одного раза, каждая переменная может быть различным фрагментом, выбранным из группы Маркуша, определяющей переменную. Например, когда описана структура, имеющая две группы R, которые одновременно присутствуют в одном соединении; две группы R могут представлять разные группы, выбранные из группы Маркуша, определенной для R.

Кроме того, следует понимать, что определенные признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов реализации, также могут быть предоставлены в комбинации в одном варианте реализации. И наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта реализации, также могут быть предложены отдельно или в любой подходящей субкомбинации.

В случае, когда соединение данного изобретения изображено в форме химического названия и в виде формулы, в случае любого расхождения формула имеет преимущественную силу.

Звездочка может использоваться в субформулах для обозначения связи, которая связана с основной молекулой, как определено.

Используемый в данном документе, "алкил" сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, прямую или разветвленную цепь и может иметь несколько атомов углерода, необязательно обозначенных (т.е. C₁-C₆-означает от одного до шести атомов углерода). Примеры насыщенных углеводородных групп включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, н-пентил, изопентил, гомологи и изомеры, например, н-пентила, н-гексила и тому подобное.

Используемый в данном документе термин "алкенил" может представлять собой прямую или разветвленную углеводородную цепь, содержащую по меньшей мере одну двойную связь и имеющую от двух до шести атомов углерода (то есть C₂-C₆-алкенил). Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как этенил (т.е. винил), проп-1-енил (то есть аллил), бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин "алкокси" может представлять собой алкоксигруппу с прямой или разветвленной цепью (например, C₁-C₆-алкил-О-), имеющую от одного до шести атомов углерода (то есть C₁-C₆-алкокси). Примеры алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как метокси, этокси, пропилокси, изопропилокси, бутилокси, изобутилокси, трет-бутилокси, пентилокси или гексилокси и тому подобное.

Используемый в данном документе термин "алкинил" может представлять собой прямую или разветвленную углеводородную цепь, содержащую по меньшей мере одну тройную связь, имеющую от двух до шести атомов углерода (то есть C₂-C₆-алкинил). Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как этинил, пропирил, бутирил, пентинил, гексинил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин "амид" или "амидо" относится к химическому фрагменту с формулой -C(O)NR^a- или -NR^aC(O)-, где R^a представляет собой H или C₁-C₆-алкил.

Используемый в данном документе термин "амино" или "амин" относится к радикальной группе -NH₂.

Используемый в данном документе, "арил" относится к полиненасыщенному ароматическому углеводородному фрагменту, который может представлять собой одно кольцо или несколько колец (например, от 1 до 2 колец), которые конденсированы вместе или ковалентно связаны, имея от шести до двенадцати атомов углерода (то есть C₆-C₁₂-арил). Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил и 4-бифенил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин "арилалкил" относится к (арил)алкил- радикалу, где фрагменты арильной и алкильной части такие как указано в описании.

Используемый в данном документе термин "арилокси" относится к -О-(арилу), где арильный фрагмент такой как определено в описании.

Используемый в данном документе термин "арилалкокси" относится к -О-(арилалкилу), где арилалкильный фрагмент такой как определено в описании.

Используемый в данном документе термин "циано" относится к радикалу -CN.

Используемый в данном документе термин "циклоалкил" относится к моноциклическому или полициклическому радикалу, который содержит только углерод и водород и может быть насыщенным или частично ненасыщенным. Циклоалкильные группы включают группы, имеющие от 3 до 10 кольцевых атомов (то есть C₃-C₁₀-циклоалкил). Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, норборнил и тому подобное.

Используемые в данном документе, "гало" или "галоген", независимо или как часть другого заместителя, означают, если не указано иное, атом фтора, атом хлора, атом брома или атом йода. Термин "галид" сам по себе или как часть другого заместителя относится к атому фторида, атому хлорида, атому бромиды или атому йодида.

Используемые в данном документе, "галоалкил" и "галоалкокси" могут включать алкильные и алкоксильные структуры, которые замещены одной или несколькими галогеновыми группами или их ком-

бинациями. Например, термины "фторалкил" и "фторалкокси" включают галогеналкильные и галогеналкоксигруппы соответственно, в которых галоген представляет собой фтор (например, $-C_1-C_6$ -алкил- CF_3 , $-OS_1-C_6$ -алкил- CHF_2). Неограничивающие примеры галогеналкила включают трифторэтил, трифторпропил, трифторметил, фторметил, дифторметил и фторизопропил.

Используемый в данном документе термин "гетероарил" относится к 5-14-членному ароматическому радикалу (например, C_2-C_{13} -гетероарил), который включает один или несколько гетероатомов кольца, выбранных из азота, кислорода и серы, и который может быть моноциклической или бициклической кольцевой системой. Полициклическая гетероарильная группа может быть конденсированной или не конденсированной. Гетероатом(ы) в гетероарильном радикале необязательно окислен. Один или несколько атомов азота, если они присутствуют, необязательно являются кватернизованными. Гетероарил присоединен к остальной части молекулы через любой атом кольца(ец). Термин "гетероарил" предназначен для включения всех возможных изомерных форм. Примеры гетероарильных групп включают, без ограничения, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, фурил (фуранил), хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пиррил, оксазолил, оксадиазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазазол, изоксазолил, пиазолил, триазазол, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, бензотиенил, пуридил, карбазол, бензимидазолил, индолинил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин "гетероцикл" может представлять собой стабильный 3-18-членный неароматический моно-, ди- или трициклический кольцевой радикал, который содержит от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Примеры гетероциклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как диоксолан, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолин, имидазолин, имидазолидин, изотиазолидин, изоксазолидин, морфолин, октагидроиндол, октагидроизоиндол, 2-оксопиперазин, 2-оксопиперидин, 2-оксопирролидин, оксазолидин, пиперидин, пиперазин, 4-пиперидон, азетидин, азабициклогексил, пирролидин, пиазолидин, хинуклидин, тиазолидин, тетрагидрофуран, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолин, тиаморфолин, 1-оксо-тиоморфолин, 1,1-диоксо-тиоморфолин и тому подобное.

Используемый в данном документе, "гетероарилалкил" относится к (гетероарил)алкильному радикалу, где гетероарильные и алкильные фрагменты такие как указано в настоящем описании.

Используемый в данном документе термин "гетероарилокси" относится к $-O$ -(гетероарилу), где гетероарильный фрагмент такой как определено в описании.

Используемый в данном документе термин "гетероциклоалкил" относится к (гетероцикл)алкильному фрагменту и может представлять собой стабильный 3-18-членный неароматический кольцевой фрагмент, который содержит от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Примеры гетероциклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как диоксолан, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолин, имидазолин, имидазолидин, изотиазолидин, изоксазолидин, морфолин, октагидроиндол, октагидроизоиндол, 2-оксопиперазин, 2-оксопиперидин, 2-оксопирролидин, оксазолидин, пиперидин, пиперазин, 4-пиперидон, пирролидин, пиазолидин, хинуклидин, тиазолидин, тетрагидрофуран, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолин, тиаморфолин, 1-оксо-тиоморфолин, 1,1-диоксо-тиоморфолин и тому подобное, ковалентно связанные с одним или несколькими алкильными фрагментами, как определено в данном документе.

Используемый в данном документе термин "гидрокси" или "гидроксил" относится к $-OH$.

Используемый в данном документе термин "нитро" относится к $-NO_2$.

Используемый в данном документе термин "кето" относится к $-C=O$.

Многие из приведенных выше терминов могут использоваться повторно в определении формулы или группы и в каждом случае имеют одно из значений, приведенных выше, независимо друг от друга.

Используемый в данном документе термин "замещенный" предполагает включение всех допустимых заместителей органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений (например, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, любой из которых сам может быть дополнительно замещен) а также галоген, карбонил (например, альдегид, кетон, сложный эфир, карбоксил или формил), тиокарбонил (например, тиоэфир, тиокарбоксилат или тиоформиат), amino, $-N(R^b)(R^c)$, где каждый R^b и R^c независимо представляет собой H или C_1-C_6 -алкил, циано, нитро, $-SO_2N(R^b)(R^c)$, $-SOR^d$ и $S(O)_2R^d$, где каждый R^b , R^c и R^d независимо представляет собой H или C_1-C_6 -алкил. Иллюстративные заместители включают, например, те, которые описаны в данном документе выше. Допустимые заместители могут быть одним или несколькими и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. Для целей данного изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанные в данном документе, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Данное изобретение никоим образом не предназначено для ограничения допустимыми заместителями органических соединений.

Понятно, что "замещение" или "замещенный" включает в себя неявное условие, что такое замеще-

ние соответствует допустимой валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, например, которое самопроизвольно не подвергается трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, отщепление и т.д.

Сокращения Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, Ms представляют собой метил, этил, фенил, трифторметансульфонил, нафтагторбутансульфонил, п-толуолсульфонил и метансульфонил, соответственно. Более полный список аббревиатур, используемых специалистами-органиками в данной области техники, приводится в первом выпуске каждого тома *Journal of Organic Chemistry*; этот список обычно представлен в таблице, озаглавленной *Standard List of Abbreviations*. Сокращения, содержащиеся в указанном списке, и все сокращения, используемые специалистами-органиками в данной области техники, включены в данное описание посредством ссылки.

Предполагаемые эквиваленты соединений, описанных выше, включают в себя соединения, которые в противном случае соответствуют им и которые имеют такие же общие свойства (например, способность ингибировать активность TRPA1), где получают один или несколько простых вариантов заместителей, которые не влияют отрицательно на эффективность соединения. В общем, соединения данного изобретения могут быть получены способами, проиллюстрированными в общих схемах реакций, как, например, описанные ниже, или их модификациями, используя легкодоступные исходные материалы, реагенты и обычные процедуры синтеза. В этих реакциях также можно использовать варианты, которые сами по себе известны, но не упомянуты в данном документе.

Для целей данного изобретения химические элементы идентифицируются в соответствии с *Periodic Table of the Elements*, CAS version, *Handbook of Chemistry and Physics*, 67th Ed., 1986-87, на внутренней обложке. Также для целей данного изобретения предполагается, что термин "углеводород" включает все допустимые соединения, имеющие по меньшей мере один водород и один атом углерода. В широком аспекте допустимые углеводороды включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические органические соединения, которые могут быть замещенными или незамещенными.

Определения

Как используется в данном документе, формы единственного числа относятся к одному или нескольким (например, по меньшей мере к одному) грамматическому объекту предмета.

"Около" и "приблизительно" обычно означают приемлемую степень ошибки для измеряемой величины с учетом характера или точности измерений. Иллюстративные степени погрешности находятся в пределах 20%, обычно в пределах 10%, а более типично, в пределах 5% от заданного значения или диапазона значений.

Как используется в данном документе, количество соединения или комбинации, эффективное для лечения расстройства (например, расстройства, как описано в данном документе), "терапевтически эффективное количество", "эффективное количество" или "эффективное лечение" относится к количеству соединения или комбинации которые эффективны при введении субъекту однократной или многократной дозы, при излечении субъекта или в лечении, смягчении, облегчении или улучшении симптомов субъекта с расстройством (например, расстройством, как описано в данном документе), превышающим ожидаемый эффект в отсутствие такого лечения.

Как указано выше, некоторые варианты осуществления данных соединений могут содержать основную функциональную группу, такую как амино или алкиламино, и, таким образом, способны образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми кислотами. Термин "фармацевтически приемлемые соли" в этом отношении относится к относительно нетоксичным солям неорганических и органических кислот соединений, раскрытых в данном документе. Эти соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений по данному изобретению или путем отдельной реакции очищенного соединения по данному изобретению в форме его свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой и выделения образованной таким образом соли. Типичные соли включают соли гидробромида, гидрохлорида, сульфат, бисульфат, фосфат, нитрат, ацетат, валерат, олеат, пальмитата, стеарата, лаурата, бензоата, лактата, фосфата, тозилата, цитрата, малеата, фумарата, сукцината, тартрата, нафилата, мезилата, глюкогептоната, лактобионата и лаурилсульфоната и тому подобное (см., например, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19).

В других случаях раскрытые в данном документе соединения могут содержать одну или несколько кислотных функциональных групп и, таким образом, способны образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми основаниями. Термин "фармацевтически приемлемые соли" в этих случаях относится к относительно нетоксичным солям присоединения неорганических и органических оснований соединений, раскрытых в данном документе. Эти соли также могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений или путем отдельной реакции очищенного соединения в форме его свободной кислоты с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла, с аммиаком или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным или третичным амином. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли лития, натрия, калия, кальция, магния и алюминия и тому подобное. Типичные органические амины, полезные для образования основных солей, включают

этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтаноламин, пиперазин и тому подобное.

Термин "лечить" или "лечение", как используется в данном документе, относится к применению или введению соединения, отдельно или в комбинации с, дополнительным агентом субъекту, например субъекту, у которого есть расстройство (например, расстройство, как описано в данном документе), симптом расстройства или предрасположенность к расстройству, с целью лечения, исцеления, смягчения, облегчения, изменения, исправления, ослабления, улучшения или воздействия на расстройство.

Используемый в данном документе термин "субъект" предназначен для обозначения людей и животных отличных от человека. Типичные субъекты-люди включают субъекта-человека, имеющего расстройство, например расстройство, описанное в данном документе. Термин "животные отличные от человека" по данному изобретению включает всех позвоночных, например, немлекопитающих (таких как куры, амфибии, рептилии) и млекопитающих, таких как приматы, отличные от человека, одомашненных и/или сельскохозяйственных животных, например овец, собак, кошек, коров, свиней и т.д.

Термины "антагонист" и "ингибитор" используются взаимозаменяемо для обозначения агента, который уменьшает или подавляет биологическую активность, например, для подавления активности ионного канала, такого как TRPA1. Ингибиторы TRPA1 включают ингибиторы, имеющие любую комбинацию структурных и/или функциональных свойств, раскрытых в данном документе.

"Эффективное количество", например, антагониста TRPA1, в отношении рассматриваемых способов ингибирования или лечения относится к количеству антагониста в препарате, которое при применении в качестве части требуемого режима дозирования приводит к желаемому клиническому результату или функциональному результату. Не ограничиваясь какой-либо теорией, эффективное количество антагониста TRPA1 для применения в способах по данному изобретению включает количество антагониста TRPA1, эффективное для ослабления одной или нескольких функций *in vitro* или *in vivo* канала TRPA1. Иллюстративные функции включают, но не ограничиваются ими, поляризацию мембраны (например, антагонист может предотвращать деполяризацию клетки), приток ионов, концентрацию ионов в клетке, внешний ток и внутренний ток. Соединения, которые противодействуют функции TRPA1, включают соединения, которые противодействуют функциональной активности TRPA1 *in vitro* или *in vivo*. Когда конкретная функциональная активность легко обнаруживается только в анализе *in vitro*, способность соединения ингибировать функцию TRPA1 в этом анализе *in vitro* служит разумным показателем активности этого соединения. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество представляет собой количество, достаточное для ингибирования тока, опосредованного TRPA1, и/или количество, достаточное для ингибирования потока ионов, опосредованного TRPA1.

Используемый в данном документе термин "гидрат" относится к соединению, образованному объединением воды с исходным соединением.

Термин "предотвращение" при использовании в отношении состояния, такого как местное рецидивирование (например, боль), заболевания, такого как рак, синдромного комплекса, такого как сердечная недостаточность, или любого другого заболевания, хорошо известно в данной области, и включает введение композиции, которая уменьшает частоту или замедляет появление симптомов медицинского состояния у субъекта относительно субъекта, который не получает композицию. Таким образом, профилактика рака включает, например, уменьшение количества обнаруживаемых раковых новообразований в популяции пациентов, получающих профилактическое лечение по сравнению с необработанной контрольной популяцией, и/или задержку появления выявляемых злокачественных новообразований в обработанной популяции по сравнению с необработанной контрольной популяцией, например, статистически и/или клинически значимым количеством. Профилактика инфекции включает, например, уменьшение количества диагнозов инфекции в обработанной популяции по сравнению с необработанной контрольной популяцией и/или задержку появления симптомов инфекции в обработанной популяции по сравнению с необработанной контрольной популяцией. Профилактика боли включает в себя, например, уменьшение величины или, в качестве альтернативы, замедление болевых ощущений, испытываемых субъектами в обработанной популяции по сравнению с необработанной контрольной популяцией.

Используемый в данном документе термин "сольват" относится к соединению, образованному сольватацией (например, соединению, образованному в результате сочетания молекул растворителя с молекулами или ионами растворенного вещества).

Термины "TRPA1", "белок TRPA1" и "канал TRPA1" используются взаимозаменяемо во всей заявке. Эти термины относятся к ионному каналу (например, полипептиду), содержащему аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5 в WO 2007/073505, или эквивалентному полипептиду, или его функциональному биоактивному фрагменту. В некоторых вариантах осуществления этот термин относится к полипептиду, содержащему, состоящему или состоящему по существу из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5. TRPA1 включает полипептиды, которые сохраняют функцию TRPA1 и содержат (i) всю или часть аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5; (ii) аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5 с 1 по 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 50, 75 или более консервативных аминокислотных замен; (iii) аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 75%,

80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5; и (iv) их функциональные фрагменты. Полипептиды по данному изобретению также включают гомологи, например ортологи и паралоги SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5.

В некоторых вариантах осуществления указанные способы включают лечение воспалительного заболевания у субъекта, причем способ включает введение эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления указанные способы включают лечение невропатии у субъекта, которые включают введение эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления невропатия вызвана диабетом, химическим повреждением, химиотерапией и/или травмой.

В некоторых вариантах осуществления указанные способы включают лечение дерматологического расстройства у субъекта, причем указанные способы включают введение эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или их фармацевтически приемлемой соли. Типичные дерматологические расстройства включают атопический дерматит, острый зуд, псориаз, крапивницу, экзему, дисгидротическую экзему, язвы во рту и опрелости.

В некоторых вариантах осуществления указанные способы включают лечение респираторного состояния у субъекта, причем указанные способы включают введение эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или их фармацевтически приемлемой соли. Типичные респираторные состояния включают обструктивные заболевания, такие как хроническое обструктивное заболевание легких. Дополнительные типичные респираторные состояния включают астму и кашель.

В другом аспекте данного изобретения предлагается фармацевтический препарат, подходящий для применения у пациента или для ветеринарии, содержащий эффективное количество соединения формулы (I), (II) или (III) (или их соль, или сольват, гидрат, окислительный метаболит или пролекарство соединения или его соли) и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей. Данное изобретение также предусматривает применение соединений формулы (I), (II) или (III) при изготовлении лекарственного средства или фармацевтического препарата для лечения или уменьшения симптомов любого из заболеваний или состояний, указанных в описании. Соединения формулы (I), (II) или (III) для применения при лечении конкретного заболевания или состояния могут быть приготовлены для введения путем, подходящим для конкретного заболевания или состояния.

Соединения формулы (I), (II) или (III) можно вводить отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом. Например, соединения формулы (I), (II) или (III) можно вводить совместно с одним или несколькими из противовоспалительного средства, средства против угрей, средства против морщин, средства против рубцов, средства против рубцов, средства против псориаза, антипролиферативного средства, противогрибкового средства, противовирусного средства, антисептика, средства против мигрени, кератолитического средства или ингибитора роста волос.

Соединения формулы (I), (II) или (III) можно вводить местно, перорально, трансдермально, ректально, вагинально, парентерально, интраназально, внутриглоточно, внутриглазно, внутривенно, внутримышечно, внутриартериально, интратекально, внутрикапсулярно, внутриорбитально, внутрисердечно, внутрикожно, парентерально, транстрахеально, подкожно, подкутикулярно, внутрисуставно, субкапсулярно, субарахноидально, интраспинально, интратерально, сублингвально или путем ингаляции.

В некоторых вариантах соединения формулы (I), (II) или (III) можно применять местно.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II) или (III) можно вводить перорально.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II) или (III) можно вводить парентерально.

Соединения формулы (I), (II) или (III) включают молекулы, имеющие растворимость в воде, подходящие для перорального или парентерального (например, внутривенного) введения, приводящего или результирующего в лечении расстройства, описанного в данном документе, например лечения боли. В некоторых вариантах осуществления указанное соединение приготовлено в виде композиции, подходящей для перорального введения. Эффективность в ингибировании ионного канала TRPA1 соединений формулы (I), (II) или (III) описанных в данном документе была измерена с использованием способа из примера 1. В табл. 2 раскрыта эффективность ингибирования активности TRPA1 *in vitro* иллюстративными соединениями (измерено способом из примера 1).

Предпочтительные соединения формулы (I), (II) или (III) включают соединения, которые ингибируют ионный канал TRPA1 со значением IC_{50} , полученным способом из примера 1, менее чем около 1 мкМ.

Соединения формулы (I) могут ингибировать ионный канал TRPA1. В некоторых вариантах осуществления указанное соединение формулы (I), (II) или (III) можно вводить как часть пероральной или парентеральной (например, внутривенной) фармацевтической композиции для лечения расстройства, описанного в данном документе (например, боли), терапевтически эффективным образом.

Некоторые раскрытые в данном документе соединения могут существовать в определенных геометрических или стереоизомерных формах. В данном изобретении рассматриваются все такие соедине-

ния, включая цис- и транс-изомеры, R- и S-энантиомеры, диастереомеры, (d)-изомеры, (l)-изомеры, их рацемические смеси и другие их смеси, попадающие в пределы объема изобретения. Например, если в молекуле присутствует один хиральный центр, данное изобретение включает рацемические смеси, энантиомерно обогащенные смеси и по существу энантиомерно или диастереомерно чистые соединения. Композиция может содержать, например, более 50%, более 60%, более 70%, более 80%, более 90%, более 95% или более 99% одного энантиомера или диастереомера. Дополнительные асимметричные атомы углерода могут присутствовать в заместителе, таком как алкильная группа. Все такие изомеры, а также их смеси предназначены для включения в данное изобретение.

"Энантиомерный избыток" или "% энантиомерного избытка" композиции может быть рассчитан с использованием уравнения, продемонстрированного ниже.

В приведенном ниже примере композиция содержит 90% одного энантиомера, например S-энантиомера, и 10% другого энантиомера, то есть R-энантиомера.

$$ee = (90-10)/100 = 80\%$$

Таким образом, говорят, что композиция, содержащая 90% одного энантиомера и 10% другого энантиомера, имеет энантиомерный избыток 80%.

"Диастереомерный избыток" или "% диастереомерного избытка" композиции может быть рассчитан с использованием уравнения, продемонстрированного ниже. В приведенном ниже примере композиция содержит 90% одного диастереомера и 10% другого энантиомера.

$$ee = (90-10)/100 = 80\%$$

Таким образом, говорят, что композиция, содержащая 90% одного диастереомера и 10% другого диастереомера, имеет избыток диастереомера 80%.

Кроме того, соединения формулы (I) (II) или (III) могут содержать один или несколько изотопов атомов, присутствующих в формуле (I), (II) или (III). Например, соединения формулы (I), (II) или (III) могут включать: те, в которых H (или водород) заменен любой изотопной формой водорода, включая ^1H , ^2H или D (дейтерий), и ^3H (третий); те, в которых C замещен любой изотопной формой углерода, включая ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C ; те, в которых O замещен любой изотопной формой кислорода, включая ^{16}O , ^{17}O и ^{18}O ; те, в которых N замещен любой изотопной формой азота, включая ^{13}N , ^{14}N и ^{15}N ; те, в которых P замещен любой изотопной формой фосфора, включая ^{31}P и ^{32}P ; те, в которых S замещен любой изотопной формой серы, включая ^{32}S и ^{35}S ; те, в которых F замещен любой изотопной формой фтора, включая ^{19}F и ^{18}F ; и тому подобное. В одном варианте осуществления соединения, представленные формулами (I), (II) или (III), содержат изомеры атомов в них в их естественном количестве.

В некоторых вариантах соединения, описанные в данном документе (например, соединения формулы (I), (II) или (III)), обогащены дейтерием. Дейтерий (D или ^2H) является стабильным нерадиоактивным изотопом водорода и имеет атомный вес 2,0144. Водород естественным образом встречается в виде смеси изотопов ^1H (водород или протий), D (^2H или дейтерий) и T (^3H или тритий). Естественная частота встречаемости дейтерия составляет 0,015%. Специалист в данной области техники признает, что во всех химических соединениях с атомом H атом N фактически представляет собой смесь H и D, причем около 0,015% составляет D. Таким образом, соединения с уровнем дейтерия, который был увеличен до уровня больше, чем его естественная частота встречаемости в 0,015%, следует считать неестественным и, как следствие, новым по сравнению с их необогащенными аналогами.

Влияние модификации дейтерия на метаболические свойства соединения не предсказуемо, даже когда атомы дейтерия включены в известные места метаболизма. Только путем фактического приготовления и испытания дейтерированного соединения можно определить, будет ли скорость метаболизма отличаться от скорости его недейтерированного аналога. Смотри, например, Fukuto et al. (J. Med. Chem. 1991, 34, 2871-76). Многие соединения имеют несколько сайтов, где возможен обмен веществ. Участок(и), где требуется замена дейтерия, и степень дейтерирования, необходимая для того, чтобы увидеть влияние на метаболизм, если таковой имеется, будет отличаться для каждого соединения. Если не указано иное, когда положение конкретно обозначено как "H" или "водород", подразумевается, что положение имеет водород с его изотопным составом с естественной частотой встречаемости. Также, если не указано иное, когда позиция определенно обозначена как "D" или "дейтерий", под позицией понимается наличие дейтерия с содержанием, которое по меньшей мере в 3000 раз превышает естественное содержание дейтерия, которое составляет 0,015% (т.е. термин "D" или "дейтерий" означает по меньшей мере 45% включения дейтерия).

Используемый в данном документе термин "коэффициент изотопного обогащения" означает соотношение между изотопным содержанием D в указанном положении в соединении по данному изобретению и природным содержанием этого изотопа.

Увеличение количества дейтерия, присутствующего в соединении (например, соединении формулы (I)), называется "обогащением дейтерием", и такие соединения называются "обогащенными дейтерием" соединениями. Если не указано иное, процент обогащения относится к проценту дейтерия, присутствующего в соединении.

В других вариантах осуществления указанное соединение по данному изобретению имеет коэффициент изотопного обогащения для каждого дейтерия, присутствующего в месте, обозначенном в потен-

циальном месте дейтерирования соединения, по меньшей мере, 3500 (52,5% включения дейтерия), по меньшей мере, 4000 (60% включения дейтерия), не менее 4500 (67,5% включения дейтерия), не менее 5000 (75% включения дейтерия), не менее 5500 (82,5% включения дейтерия), не менее 6000 (90% включения дейтерия), не менее 6466,7 (97% включения дейтерия), по меньшей мере, 6633,3 (99,5% включения дейтерия). Понятно, что коэффициент изотопного обогащения каждого дейтерия, присутствующего на участке, обозначенном как участок дейтерирования, не зависит от других дейтерированных участков. Например, если на соединении присутствуют два участка дейтерирования, один участка может быть дейтерирован при 52,5%, тогда как другой может быть дейтерирован при 75%. Полученное соединение будет считаться соединением, в котором коэффициент изотопного обогащения составляет по меньшей мере 3500 (52,5%).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II) или (III) включают количество обогащения дейтерием, которое больше, чем количество обогащения дейтерием, присутствующее в природных соединениях. Все проценты, приведенные для количества присутствующего дейтерия, являются молярными процентами.

В лаборатории может быть трудно достичь 100% дейтерирования в любом участке лабораторного количества соединения (например, миллиграмм или больше). Когда указано 100% дейтерирования или в структуре специально указан атом дейтерия, предполагается, что небольшой процент водорода все еще может присутствовать. Обогащение дейтерием может быть достигнуто путем обмена протонов с дейтерием или путем синтеза молекулы с обогащенными исходными материалами.

Некоторые раскрытые в данном документе соединения могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. В общем, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам и включены в объем данного изобретения. Некоторые раскрытые в данном документе соединения могут существовать в нескольких кристаллических или аморфных формах. В общем, все физические формы эквивалентны для использования, рассматриваемого данным изобретением, и предназначены для того, чтобы находиться в пределах объема данного изобретения.

Фармацевтические композиции

Фармацевтические композиции, содержащие соединения, описанные в данном документе, такие как соединения Формулы (I), (II) или (III) или их фармацевтически приемлемая соль, могут быть применены для лечения или ослабления расстройства, описанного в данном документе, например расстройства, чувствительного к ингибированию ионного канала TRPA1 у субъектов (например, людей и животных).

Количество и концентрация соединений формулы (I), (II) или (III) в фармацевтических композициях, а также количество фармацевтической композиции, вводимой субъекту, могут быть выбраны на основе клинически значимых факторов, таких как медицинские характеристики субъекта (например, возраст, вес, пол, другие медицинские состояния и тому подобное), растворимость соединений в фармацевтических композициях, эффективность и активность соединений, а также способ введения фармацевтических композиций. Для получения дополнительной информации о способах введения и режимах дозирования читатель может обратиться к главе 25.3 тома 5 *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Хотя соединение, раскрытое в данном документе, можно вводить отдельно, предпочтительно вводить соединение в виде фармацевтической композиции, в которой соединение комбинируют с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми разбавителями, наполнителями или носителями. Раскрытые в данном документе соединения могут быть составлены для введения любым удобным способом для применения в медицине или ветеринарии. В некоторых вариантах осуществления указанное соединение, включенное в фармацевтический препарат, может само быть активным или может быть пролекарством, например, способным превращаться в активное соединение в физиологических условиях.

В данном документе фраза "фармацевтически приемлемый" относится к соединениям, анионам, катионам, материалам, композициям, носителям и/или лекарственным формам, которые по результатам тщательного медицинского обследования подходят для применения в контакте с тканями человека и животных, не вызывая избыточную токсичность, раздражение, аллергический ответ или другие проблемы или осложнения и имеют приемлемое соотношение польза/риск.

Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлоза и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) наполнители, такие как масло какао и воски для суппозитория; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновая кислота; (16) апиогенная вода; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы; (21) циклодекстрины, такие как Captisol®; и (22) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацев-

тических составах.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т.п.; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА - butylated hydroxyanisole), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ - butylated hydroxytoluene), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т.п.; и (3) агенты, хелатирующие металлы, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и тому подобное.

Твердые лекарственные формы (например, капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и тому подобное) могут содержать один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, таких как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любой из следующих: (1) наполнители или прологаторы, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или акация; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедляющие растворение агенты, такие как парафин; (6) ускорители поглощения, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и (10) красители.

Жидкие лекарственные формы могут включать фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, из проростков, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот сорбитан и их смеси.

Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитола и сорбита, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать в дополнение к активному соединению вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и аэрозоли могут содержать, в дополнение к активному соединению, эксципиенты, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида, или смеси этих веществ. Распылители могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Композиции могут быть удобно представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения единичной лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от хозяина, которого лечат, конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом носителя для получения единичной дозированной формы, обычно будет таким количеством соединения, которое оказывает терапевтический эффект. Как правило, из 100% это количество будет составлять от 1 до 99% активного ингредиента, предпочтительно от 5 до 70%, наиболее предпочтительно от 10 до 30%.

Таблетки и другие твердые дозированные формы фармацевтических композиций, раскрытых в данном документе, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут быть необязательно забиты или приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области техники фармацевтической рецептуры. Они также могут быть составлены так, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента в нем, используя, например, гидроксипропилметилцеллюлозу в различных пропорциях, чтобы обеспечить желаемый профиль высвобождения, другие полимерные матрицы, липосомы и/или микросферы. Их можно стерилизовать, например, фильтрованием через задерживающий бактерии фильтр или включением стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворить в стерильной воде или некоторой другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед использованием. Эти композиции могут также необязательно содержать замедляющие агенты и могут представлять собой композицию, в которой они высвобождают активный(е) ингредиент(ы) только или предпочтительно, в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, с задержкой. Примеры заливочных композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Активный ингреди-

ент также может быть в микрокапсулированной форме, если необходимо, с одним или несколькими из вышеописанных наполнителей.

Лекарственные формы для местного или чрескожного введения соединения согласно данному изобретению включают порошки, распыляемые составы, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляционные препараты. В одном из вариантов реализации активное соединение смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми требуемыми консервантами, буферами или вытеснителями.

Раскрытые в данном документе рецептуры могут быть доставлены через устройство. Типичные устройства включают, но не ограничиваются ими, катетер, провод, стент или другое внутрисосудистое устройство. Дополнительные иллюстративные устройства доставки также включают в себя пластырь, повязку, капну или зубной аппарат. Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения, раскрытого в данном документе, в организм. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены путем растворения или диспергирования соединения в подходящей среде. Усилители абсорбции также могут быть применены для увеличения потока соединения через кожу. Скорость такого флюкса может контролироваться либо предоставлением регулирующей скорости мембраны, либо диспергированием соединения в полимерной матрице или геле.

Офтальмологические препараты, глазные мази, капли, растворы и тому подобное также рассматриваются как входящие в объем данного изобретения.

В некоторых случаях, чтобы продлить действие лекарственного средства, желательно замедлить всасывание лекарственного средства при подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, имеющего плохую растворимость в воде. Скорость абсорбции лекарственного средства затем зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, отсроченная абсорбция лекарственной формы, вводимой парентерально, достигается путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

Инъецируемые депо-формы получают путем формирования микрокапсульных матриц рассматриваемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарства и полимера и природы конкретного используемого полимера скорость высвобождения лекарства можно контролировать. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Инъекционные препараты депо также готовят путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Когда соединения, раскрытые в данном описании, вводят в виде лекарственных средств людям и животным, их можно вводить *per se* или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно, от 0,5 до 90%) активного ингредиента в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

Указанные препараты можно вводить местно, перорально, трансдермально, ректально, вагинально, парентерально, интраназально, внутривенно, внутримышечно, внутримышечно, внутриартериально, интратекально, внутрикапсулярно, внутриорбитально, внутрисердечно, внутрикожно, интрапарентерально, транстрахеально, подкожно, подкутикулярно, внутрисуставно, субкапсулярно, субаракноидально, внутриспинально, внутригрудно или путем ингаляции.

Один конкретный вариант осуществления представляет собой противокашлевую композицию для перорального введения, содержащую агент, который ингибирует как TRPA1 -опосредованный ток с IC_{50} , равным 1 мкмоль или менее, и перорально приемлемый фармацевтический носитель в форме жидкости на водной основе или твердого вещества растворимого в полости рта, выбранный из группы, состоящей из сиропа, эликсира, суспензии, спрея, таблетки, жевательной таблетки, порошка и жевательной таблетки. Такие противокашлевые композиции могут включать один или несколько дополнительных агентов для лечения симптомов кашля, аллергии или астмы, выбранных из группы, состоящей из: антигистаминов, ингибиторов 5-липоксигеназы, ингибиторов лейкотриена, ингибиторов H3, агонистов β -адренергических рецепторов, производных ксантина, агонистов α -адренергических рецепторов, стабилизаторов тучных клеток, отхаркивающих средств и антагонистов рецепторов тахикинина NK1, NK2 и NK3.

Еще одним вариантом осуществления является дозирующий аэрозольный дозатор, содержащий аэрозольную фармацевтическую композицию для легочной или назальной доставки, содержащую агент, который ингибирует опосредованный TRPA1 ток с IC_{50} , равным 1 микромоля или менее. Например, это может быть дозирующий ингалятор, ингалятор сухого порошка или аэрозольный распылитель.

Дозы

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях по данному изобретению можно варьировать таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, которое эффективно для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, без токсичности для пациента.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного соединения, раскрытого в данном документе, или его сложного эфира, соли или амида, пути

введения, времени введения, скорости выведения конкретного соединения, продолжительности лечения, других лекарственных препаратов, соединений и/или материалов, используемых в сочетании с конкретным применяемым соединением, возраста, пола, веса, состояния, общего состояния здоровья и предыдущей истории болезни пациента, которого лечат, и подобных факторов хорошо известных в области медицины.

Врач или ветеринар, имеющий обычные навыки в данной области, может легко определить и назначить эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начинать дозы соединений по данному изобретению, применяемых в фармацевтической композиции, с уровней ниже, чем требуется для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозировку до тех пор, пока не будет достигнут желаемый эффект.

Как правило, подходящей суточной дозой соединения по данному изобретению будет такое количество соединения, которое является самой низкой дозой, эффективной для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно зависит от факторов, описанных выше. Как правило, внутривенные, интрацеребровентрикулярные, интратекальные и подкожные дозы соединений данного изобретения для пациента будут варьироваться от около 0,0001 до около 100 мг на килограмм массы тела в день. Например, доза может составлять 1-50, 1-25 или 5-10 мг/кг.

При желании эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых отдельно с соответствующими интервалами в течение дня, необязательно, в единичных дозированных формах.

Способы лечения

Описанные в данном документе соединения могут быть применены для лечения или профилактики расстройства, описанного в данном документе.

Например, соединения с ингибирующей активностью в отношении TRPA1 представлены в данном документе для предотвращения, лечения или облегчения симптомов заболевания или состояния, связанного с TRPA1. Соединения формулы (I), (II) или (III) или фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений формулы (I), (II) или (III), можно вводить для лечения расстройств, состояний или заболеваний описанные в данном документе, такие как те, которые поддаются лечению путем ингибирования TRPA1. Например, фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы (I), (II) или (III) или их фармацевтически приемлемые соли, полезны в качестве периперационного анальгетика, например, при лечении острой послеоперационной боли легкой или средней степени тяжести и при лечении от умеренной до тяжелой острой боли в качестве дополнения к опиоидным анальгетикам. Фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективную дозу соединений формулы (I), (II) или (III), можно вводить пациенту для лечения боли клинически безопасным и эффективным способом, включая одно или несколько отдельных введений фармацевтических композиций, содержащих соединения формулы (I), (II) или (III). Дополнительные иллюстративные способы включают лечение периферической диабетической невропатии (PDN - peripheral diabetic neuropathy) и вызванную химиотерапией периферическую невропатию (CIPN - chemotherapy induced peripheral neuropathy). Например, фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективную дозу соединений формулы (I) (II) или (III) или их фармацевтически приемлемых солей, можно вводить (например, внутривенно) нуждающемуся в этом субъекту несколько раз в день (например, два раза в день (BID)) в течение курса лечения в один или несколько дней для лечения боли у субъекта. Фармацевтические композиции, содержащие соединения формул (I), (II) или (III), также могут быть применены для лечения или ослабления респираторных состояний, таких как обструктивные заболевания, например хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), астма (например, вызванная простудой, астма, вызванная физическими упражнениями, астма, вызванная аллергией, и профессиональная астма) и кашель.

Специалисты по лечению заболеваний, связанных с опосредованием рецептора TRPA1, смогут определить терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), (II) или (III) из результатов испытаний, представленных ниже. Как правило, подходящей суточной дозой соединения по данному изобретению будет такое количество соединения, которое является самой низкой дозой, способной оказывать терапевтическое действие. Такая эффективная доза обычно зависит от различных факторов. Как правило, пероральные, сублингвальные, ректальные, внутривенные, местные, трансдермальные, ингаляционные и интрацеребровентрикулярные дозы соединений по данному изобретению для пациента будут варьироваться от около 0,0001 до около 100 мг на килограмм массы тела в день. Например, доза может составлять 1-50, 1-25 или 5-10 мг/кг. Предполагается, например, что терапевтически эффективная доза будет составлять от около 0,001 до около 50 мг/кг на кг массы тела, более предпочтительно, от около 0,01 до около 10 мг/кг на кг массы тела пациента, подлежащего лечению. Может быть целесообразным вводить терапевтически эффективную дозу в форме двух или более субдоз через определенные интервалы в течение дня. Указанные субдозы могут быть составлены в виде единичных дозированных форм, например, каждая из которых содержит от около 0,1 мг до около 1000 мг, более конкретно от около 1 до около 500 мг активного ингредиента на единицу лекарственной формы.

Точная доза и частота введения зависит от конкретного используемого соединения формулы (I), (II) или (III), конкретного состояния, которое лечат, тяжести состояния, которое лечат, возраста, веса и об-

шего физического состояния конкретного пациента, а также других лекарств, которые пациент может принимать, как хорошо известно специалистам в данной области. Кроме того, указанное "терапевтически эффективное количество" может быть уменьшено или увеличено в зависимости от реакции лечащего пациента и/или в зависимости от оценки врача, назначающего соединение по данному изобретению. Таким образом, диапазоны эффективных суточных количеств, упомянутые выше, являются лишь ориентировочными. Врач или ветеринар, имеющий обычные навыки в данной области, может легко определить и назначить эффективное количество требуемой фармацевтической композиции.

Иллюстративные расстройства, подходящие для лечения соединением или композицией, описанными в данном документе, представлены ниже.

Боль

Соединения формулы (I), (II) или (III), которые полезны для модуляции TRPA1, могут быть применены в составе фармацевтических анальгетиков, подходящих для лечения и/или профилактики боли у млекопитающих, особенно у людей. Эндогенные активаторы TRPA1 продуцируются при многих патологических состояниях, включая повреждение тканей, воспаление и метаболический стресс. Соединения и фармацевтические композиции по данному изобретению можно вводить для лечения боли, возникающей в результате активации TRPA1, включая невропатическую боль. Соответствующие невропатические болевые состояния включают, но не ограничиваются ими, болезненную диабетическую невропатию, вызванную химиотерапией периферическую невропатию, боль в пояснице, невралгию тройничного нерва, постгерпетическую невралгию, ишиас и комплексный регионарный болевой синдром.

Композиции и способы, представленные в данном документе, также могут быть применены в связи с лечением при лечении воспаления и воспалительной боли. Такие расстройства включают ревматоидный артрит, остеоартрит, височно-нижнечелюстное расстройство. В некоторых вариантах осуществления композиции и способы, представленные в данном документе, могут быть применены для лечения головной боли, например мигрени.

Раскрытые соединения также могут быть полезны при лечении висцеральной боли и воспаления. Соответствующие заболевания включают панкреатит, воспалительное заболевание кишечника, колит, болезнь Крона, эндометриоз, боль в области таза и стенокардию.

Дополнительные типичные показания к боли, для которых могут быть применены раскрытые в данном документе соединения, включают височно-нижнечелюстное расстройство, боль при раке (возникающую в результате основного заболевания или в результате лечения), боль при ожоге, боль в полости рта, боль в полости рта из-за лечения рака, боль, вызванную раздавливанием и травмой, боль в разрезе, боль в костях, серповидно-клеточная анемия, фибромиалгия и скелетно-мышечная боль. Было продемонстрировано, что TRPA1 играет роль в боли, связанной с раком (см., например, Trevisan et al., Cancer Res 11 марта 2013 г.); послеоперационной боли (см., например, Wei et al., Anesthesiology, V 117, № 1 (2012); патологической боли (см., например, Chen et al., Pain (2011).); и боли, связанной с химическим повреждением (см., например, Macpherson et al., The Journal of Neuroscience, October 17, 2007 27(42):11412-11415).

Гипералгезия (например, механическая гипералгезия, холодная гипералгезия) или повышенная чувствительность к боли (например, острая, хроническая). Множественная химическая чувствительность - это расстройство, связанное с химическим воздействием с симптомами многих органов, включая респираторные симптомы и головную боль.

Аллодиния (например, кожная аллодиния, например, цефальная, экстрацефальная) представляет собой боль, вызванную раздражителем, который обычно не вызывает боли, например, температурные или физические раздражители, и отличается от гипералгезии, которая обычно относится к экстремальной, преувеличенной реакции на стимул, который обычно болезнен.

Мигрень

Соединения формул (I), (II) или (III), которые полезны для модуляции TRPA1, могут быть применены в рецептуре фармацевтических препаратов, подходящих для лечения и/или профилактики мигрени у млекопитающих, особенно у людей. Было продемонстрировано, что воздействие активаторов TRPA1 вызывает мигрень в восприимчивых популяциях. Такие активаторы включают, но не ограничиваются ими, умбеллулон, нитроглицерин, сигаретный дым и формальдегид. Соответственно, антагонисты TRPA1 по данному изобретению представляют собой существенное возможное терапевтическое средство для лечения как хронической, так и острой мигрени.

Воспалительные заболевания и расстройства

Композиции и способы, представленные в данном документе, также могут быть применены в связи с лечением воспалительных заболеваний. Эти заболевания включают, но не ограничиваются ими, астму, хроническую обструктивную болезнь легких, ревматоидный артрит, остеоартрит, воспалительное заболевание кишечника, гломерулонефрит, нейровоспалительные заболевания, такие как рассеянный склероз, и нарушения иммунной системы. Было продемонстрировано, что TRPA1 играет роль в боли и воспалении поджелудочной железы (см., например, Schwartz et al., Gastroenterology. Апрель 2011 года; 140 (4): 1283-1291.). Периферическая невропатия, например диабетическая невропатия, представляет собой особое состояние, которое включает как нейрональный, так и воспалительный компонент. Не будучи

связанными механистической теорией, антагонисты TRPA1 по данному изобретению могут быть полезны при лечении периферических невропатий, включая, но не ограничиваясь этим, диабетическую невропатию. В дополнение к их применению при лечении периферических невропатий (например, для уменьшения воспаления) ингибиторы могут также быть полезны для уменьшения боли, связанной с периферической невропатией. Было продемонстрировано, что TRPA1 играет роль в невропатии и невропатической боли (см., например, Wei et al., *Anesthesiology* 2009; 111: 147-54; и Koivisto et al., *Pharmacological Research*, 2011).

Нейрогенное воспаление часто возникает, когда повышенная возбудимость нейронов приводит к высвобождению пептидов, которые вызывают воспаление. Эти пептиды включают вещество Р и CGRP.

Блокирование TRPA1 снижает активность нейронов и, таким образом, может блокировать нейрогенное воспаление. Например, нейрогенное воспаление в дыхательных путях может привести к астме и симптомам аллергического ринита, а нейрогенное воспаление в твердой мозговой оболочке также может опосредовать боль при мигрени.

Поджелудочная железа

Панкреатит - это воспаление поджелудочной железы. Поджелудочная железа является большой железой, расположенной за желудком и близко к двенадцатиперстной кишке. Как правило, пищеварительные ферменты не становятся активными, пока они не достигают тонкой кишки, где они начинают переваривать пищу. Но если эти ферменты становятся активными внутри поджелудочной железы, они начинают "переваривать" саму поджелудочную железу. Было продемонстрировано, что TRPA1 играет роль в боли и воспалении поджелудочной железы (см., например, Schwartz et al., *Gastroenterology*. Апрель 2011 года; 140(4): 1283-1291).

Острый панкреатит обычно, хотя и не исключительно, вызван желчными камнями или злоупотреблением алкоголем. Острый панкреатит обычно начинается с боли в верхней части живота, которая может длиться несколько дней. Боль может быть сильной и может стать постоянной. Боль может быть изолирована от живота или может доходить до спины и других областей. Иногда и у некоторых пациентов боль внезапная и интенсивная. В других случаях или для других пациентов боль начинается как легкая боль, которая усиливается после еды. Кто-то с острым панкреатитом часто выглядит и чувствует себя очень больным. Другие симптомы могут включать вздутие живота и болезненность живота, тошноту, рвоту, жар и учащенный пульс. Тяжелые случаи острого панкреатита могут вызвать обезвоживание и низкое кровяное давление, и может даже привести к отказу органов, внутреннему кровотечению или смерти.

Во время острых приступов панкреатита уровень амилазы и липазы в крови часто повышается как минимум в 3 раза. Изменения могут также произойти в уровнях глюкозы, кальция, магния, натрия, калия и бикарбоната в крови.

Текущее лечение зависит от тяжести приступа. Лечение, как правило, предназначено для поддержки жизненно важных функций организма, борьбы с болью и предотвращения осложнений. Хотя острый панкреатит, как правило, проходит через несколько дней, лечение боли во время приступа часто требуется. Раскрытые в данном документе соединения могут быть применены для облегчения боли, связанной с острым панкреатитом.

Хронический панкреатит может развиваться, если повреждение поджелудочной железы продолжается. Хронический панкреатит возникает, когда пищеварительные ферменты атакуют и разрушают поджелудочную железу и близлежащие ткани, вызывая рубцы и боль. Хронический панкреатит может быть вызван алкоголизмом или заблокированными, поврежденными или суженными протоками поджелудочной железы. Кроме того, наследственные факторы, по-видимому, влияют на заболевание, и в некоторых случаях нет никакой определенной причины (так называемый идиопатический панкреатит).

У большинства людей с хроническим панкреатитом присутствуют боли в животе. Боль может усиливаться во время еды или питья, распространяться на спину или становиться постоянной и инвалидизирующей. Другие симптомы включают тошноту, рвоту, потерю веса и жирный стул.

Облегчение боли является первым шагом в лечении хронического панкреатита. После того, как боль преодолена, составляется диета с высоким содержанием углеводов и жиров. Ферменты поджелудочной железы могут использоваться, чтобы помочь компенсировать снижение производства ферментов из поврежденной поджелудочной железы. Иногда инсулин или другие лекарства необходимы для контроля уровня глюкозы в крови.

Хотя боль обычно устраняется с помощью лекарственной терапии, хирургическое вмешательство может быть необходимо для облегчения боли.

Операция может быть необходима для дренирования увеличенного протока поджелудочной железы или даже для удаления части серьезно поврежденной поджелудочной железы.

Боль часто присутствует при хроническом панкреатите. Например, боль присутствует приблизительно у 75% пациентов с алкогольным хроническим панкреатитом, у 50% пациентов с поздним началом идиопатического хронического панкреатита и у 100% пациентов с ранним началом идиопатического хронического панкреатита (DiMagno, 1999, *Gastroenterology* 116(5): 1252-1257).

Меньшинство пациентов с болью имеют легко идентифицируемые поражения, которые относительно легко лечить хирургически или эндоскопически. Считается, что у других пациентов боль возни-

кает в результате ряда причин, включая повышенное внутрипанкреатическое давление, ишемию и фиброз. Однако, не будучи связанными теорией, эти явления вряд ли являются основной причиной боли. Скорее, боль может возникнуть в результате сенсibilизации нейронов, вызванной повреждением промежности и последующим воздействием на нервы медиаторов и продуктов воспаления.

Учитывая важность эффективного лечения боли у пациентов с хроническим панкреатитом, важны и полезны дополнительные методы лечения болевых симптомов. Соединения, раскрытые в данном описании, могут быть применены для лечения боли, связанной с хроническим панкреатитом; они могут использоваться отдельно или как часть общего терапевтического плана лечения пациентов с хроническим панкреатитом. Например, соединения могут вводиться с ферментами поджелудочной железы и/или инсулином как часть терапевтического режима, предназначенного для лечения пациентов с хроническим панкреатитом.

Лечение рака не только болезненно, но может даже быть токсичным для здоровых тканей. Некоторые химиотерапевтические агенты могут вызывать болезненную невропатию. Соответственно, соединения, раскрытые в данном документе, могут представлять собой значительное возможное терапевтическое средство для лечения боли и/или воспаления, связанного с лечением рака, которое вызывает невропатию.

Основной функцией простагландинов является защита слизистой оболочки желудка. В эту функцию включена модуляция внутриклеточного уровня кальция в желудочных клетках человека, которая играет критическую роль в пролиферации клеток. Следовательно, ингибирование простагландинов нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (НПВП) может ингибировать приток кальция в желудочные клетки (Kokoska et al. (1998) *Surgery (St Louis)* 124 (2): 429-437). НПВП, которые наиболее эффективно снимают воспаление, также вызывают наибольшее повреждение желудочно-кишечного тракта (Canadian Family Physician, 5 January 1998, p. 101. Таким образом, способность независимо модулировать кальциевые каналы в определенных типах клеток может помочь ослабить такой побочный эффект противовоспалительной терапии. Дополнительно или в качестве альтернативы, введение соединений, ингибирующих TRPA1, описанных в данном документе, можно использовать в сочетании с НПВП, способствуя тем самым облегчению боли с использованием сниженной дозировки НПВП.

TRPA1 может опосредовать текущую ноцицепцию при хроническом панкреатите; и может участвовать в превращении острого в хроническое воспаление и гипералгезию при панкреатите. TRPA1 может также опосредовать раздражение и жжение, например, в слизистой оболочке носа и рта и дыхательных путей.

Невропатия

Поскольку гиперактивность TRPA1 может привести к токсической перегрузке кальцием, антагонисты TRPA1 также полезны для профилактики невропатии, связанной с диабетом, химическим повреждением, химиотерапией, лекарственными средствами, такими как статины, ВИЧ/СПИД, болезнь Фабри, дефицит витаминов, наследственная полинейропатия, такая как болезнь Шарко-Мари-Тута и травмы. Периферические нейродегенеративные заболевания, такие как амиотрофический латеральный склероз, также могут быть подвержены лечению антагонистом TRPA1.

Болезнь легких и кашель

Композиции и способы, представленные в данном документе, могут также применяться в связи с лечением заболеваний легких, включая, но не ограничиваясь этим, астму (включая астму, вызванную физической нагрузкой, атопическую астму, аллергическую астму), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ, эмфизема), муковисцидоз, бронхоэктазия, бронхиолит, аллергический бронхолегочный аспергиллез, облитерирующий бронхиолит (porcown worker lung), заболевания, вызванные химическим воздействием, включая воздействие диацетила, формальдегида и других раздражителей. Эти состояния также включают туберкулез, рестриктивные заболевания легких, включая асбестоз, лучевой фиброз, гиперчувствительный пневмонит, респираторный дистресс-синдром у младенцев, идиопатический легочный фиброз, идиопатическую интерстициальную пневмонию, саркоидоз, эозинофильную пневмонию, лимфангиолейомиомиоматоз, гистiocитоз клеток Лангерганса легких, легочный альвеолярный протениоз, инфекции дыхательных путей, включая инфекции верхних дыхательных путей (например, простуда, синусит, тонзиллит, фарингит и ларингит) и инфекции нижних дыхательных путей (например, пневмония); опухоли дыхательных путей, злокачественные (например, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома, плоскоклеточный рак, крупноклеточный недифференцированный рак, карциноид, мезотелиома, метастатический рак легких, метастатический рак половых клеток, метастатический рак почечных клеток) или доброкачественные (например, легочная гамартома, врожденные пороки развития, такие как легочная секвестрация и врожденный кистозный аденоматоидный порок развития (CCAM - congenital cystic adenomatoid malformation)); заболевания плевральной полости (например, эмпиема и мезотелиома); и легочные сосудистые заболевания, например, легочная эмболия, такая как тромбоз эмболия, и воздушная эмболия (ятрогенная), легочная артериальная гипертензия, отек легких, легочное кровоотечение, воспаление и повреждение капилляров в легких, приводящие к утечке крови в альвеолы. Другие состояния, которые можно лечить, включают нарушения, которые влияют на механику дыхания (например, обструктивное апноэ во сне, центральное апноэ во сне, синдром Гийена-Барре и миастения гравис).

Соединения данного изобретения также могут быть полезны для лечения, уменьшения или предотвращения кашля (с или без образования мокроты), кашля, связанного с астмой, кашля, связанного с гриппом, кашля с кровью (кровохарканья), кашля неизвестной этиологии и кашля вследствие химического воздействия.

Дерматологические расстройства

Ряд агентов, вызывающих зуд, активируют TRPA1 напрямую или посредством активации рецепторов, которые связываются с TRPA1 при проведении сигнала. Композиции и способы, представленные в данном документе, также могут быть применены в связи с лечением зуда. Показания включают, но не ограничиваются ими, состояния, вызванные воздействием экзогенных химических веществ, таких как контактный дерматит, ядовитый плющ, зуд, вызванный раком, включая лимфомы, зуд, вызванный лекарственными средствами, такими как хлорокин, зуд, вызванный активными метаболитами лекарств, или зуд, вызванный сухостью кожи.

Дополнительные иллюстративные диагнозы включают атопический дерматит, псориаз, крапивницу, экзему, дисгидротическую экзему, язвы во рту, опрелости.

Зуд

Зуд или острый зуд, хотя он и выполняет важную защитную функцию, например, предупреждая о вредных веществах в окружающей среде, также может быть изнурительным состоянием, которое, например, сопровождается многочисленными заболеваниями кожи, системные заболевания и заболевания нервной системы. Некоторые формы зуда опосредованы сигналингом гистамина, поскольку они восприимчивы к лечению, например, антигистаминными средствами. Однако большинство патофизиологических состояний зуда нечувствительны к антигистаминному лечению. Соединения и фармацевтические композиции по данному изобретению можно вводить для лечения зуда.

Атопический дерматит (АД) - это хронический зуд и воспалительное заболевание кожи. У пациентов с тяжелой формой АД может развиваться астма и аллергический ринит, также известный как атопический марш. Кожная сыпь и зуд могут быть связаны с атопическим заболеванием. Хронический зуд, например, при АД и псориазе; включает патофизиологические признаки, такие как сильное расчесывание, обширная гиперплазия эпидермиса, например, экзема, почечная недостаточность, цирроз печени, расстройства нервной системы, некоторые виды рака.

Аллергический контактный дерматит является распространенным заболеванием кожи, связанным с воспалением и постоянным зудом.

Способы, раскрытые в данном документе, могут ингибировать отек кожи, гиперплазию кератиноцитов, рост нервов, инфильтрацию лейкоцитов и устойчивое к антигистаминным препаратам поведение. Способы, раскрытые в данном описании, могут ингибировать аллергический ответ, например, на экзогенные стимуляторы, например, гаптены, оксазолон, урушиол (например, от ядовитого плюща).

Модели болезней и травм

Соединения, которые противодействуют функции TRPA1, могут быть полезны для профилактики и лечения любых из вышеперечисленных травм, заболеваний, расстройств или состояний. В дополнение к анализам *in vitro* активности этих соединений их эффективность может быть легко протестирована на одной или нескольких моделях на животных. Существуют многочисленные модели животных для изучения боли. Различные модели используют различные агенты или процедуры для моделирования боли, вызванной травмами, заболеваниями или другими состояниями (Blackburn-Munro (2004) Trends in Pharmacological Sciences 25: 299-305 (см., например, табл. 1, 3 или 4)). Затем можно наблюдать поведенческие характеристики зараженных животных. Соединения или процедуры, которые могут уменьшить боль у животных, могут быть легко протестированы путем наблюдения поведенческих характеристик зараженных животных в присутствии или отсутствии тестируемого соединения (соединений) или процедуры.

Иллюстративные поведенческие тесты, используемые для изучения хронической боли, включают тесты спонтанной боли, аллодинии и гипералгезии. Для оценки спонтанной боли можно наблюдать осанку, походку, ноцифагетические признаки (например, облизывание лапы, чрезмерный уход за шерстью, чрезмерное исследовательское поведение, охрана поврежденной части тела и самоповреждения). Чтобы измерить вызванную боль, поведенческие реакции могут быть исследованы после воздействия тепла (например, модель термического повреждения).

Типичные модели боли на животных включают, но не ограничиваются ими, модели, описанные в модели Тревизана, и описанные в источнике Ковисто, включая стрептозотоцин-индуцированную болезненную диабетическую невропатию, бортезомиб-индуцированную периферическую невропатию и оксалиплатин-индуцированную периферическую невропатию; модель Чунга, модель повреждения нервов, модель гипералгезии индуцированной карагеном, модель гипералгезии индуцированной полным адьювантом Фрейнда, модель термического повреждения, формалиновая модель и модель Беннета.

В источнике Тревизан модель периферической невропатии, индуцированной химиотерапией, включает индукцию фенотипа CIPN у мышей путем лечения бортезомибом или оксалиплатином (Trevisan et al., Cancer research 73, 3120-3131, 2013). Лечение животного ингибитором TRPA1 можно оценить с помощью любого из множества ноцицептивных тестов, таких как тест на волосах фон Фрея, тест на горячей пластине, имитация холода, химическая гипералгезия или тест на ротароде.

Модель периферической диабетической невропатии (PDN) в источнике Коивисто включает индукцию сахарного диабета (DM - diabetes mellitus) у крыс со стрептозотоцином и оценку аксонного рефлекса, вызванного внутриводоподшвенным введением агониста TRPA1. (Pharmacological Research 2011) Лечение соединением, которое ингибирует TRPA1, можно оценить по снижению вызванного DM ослабления кожного рефлекса аксона.

Модель невропатической боли по Чунгу (без воспаления) включает лигирование одного или нескольких спинномозговых нервов (Chung et al. (2004) *Methods Mol Med* 99: 35-45; Kim and Chung (1992) *Pain* 50: 355-363). Лигирование спинных нервов приводит к различным поведенческим изменениям у животных, включая тепловую гипералгезию, холодную аллодинию и продолжающуюся боль. Соединения, которые противодействуют TRPA1, можно вводить лигированным животным, чтобы оценить, уменьшают ли они эти поведенческие изменения, вызванные лигированием, по сравнению с теми, которые наблюдаются в отсутствие соединения.

Вызванная каррагенаном гипералгезия и полная гипералгезия, вызванная адьювантом Фрейнда (CFA-complete Freund's adjuvant), являются моделями воспалительной боли (Walker et al. (2003) *Journal of Pharmacol Exp Ther* 304: 56-62; McGaraughy et al. (2003) *Br J Pharmacol* 140: 1381-1388; Honore et al. (2005) *J Pharmacol Exp Ther*). Соединения, которые противодействуют TRPA1, можно вводить животным, подвергнутым воздействию каррагенана или CFA, чтобы оценить, уменьшают ли они гиперчувствительность к холоду, механическую или тепловую чувствительность по сравнению с таковой, наблюдаемой в отсутствие соединения. Кроме того, способность соединений, которые противодействуют функции TRPA1, уменьшать холодную и/или механическую гиперчувствительность, также может быть оценена в этих моделях. Как правило, модель гипералгезии, вызванной каррагинаном, как полагают, имитирует острую воспалительную боль, а модель CFA, как полагают, имитирует хроническую боль и хроническую воспалительную боль.

Типичные модели воспалительной боли включают в себя крысиная модель внутриводоподшвенного введения брадикинина. Вкратце, базовая тепловая чувствительность животных оценивается на приборе Харгрива. Блокаторы TRPA1 затем вводятся системно. Впоследствии брадикинин вводится в лапу, и развивается гипералгезия. Затем измеряют задержку теплового выхода в нескольких временных точках в течение следующих нескольких часов (Chuang et al., 2001; Vale et al., 2004).

Воспаление часто является важным фактором боли. Таким образом, полезно идентифицировать соединения, которые действуют как противовоспалительные средства. Многие соединения, которые снижают нервную активность, также предотвращают нейрогенное воспаление. Чтобы измерить воспаление напрямую, объем лапки крысы можно оценить с помощью плетизмометра. После проведения базового измерения каррагинан можно вводить в лапу и контролировать объем в течение нескольких часов у животных, которых лечили носителем или лекарственным средством. Препараты, уменьшающие отек лапы, считаются противовоспалительными.

Мигрень связана со значительной болью и неспособностью выполнить нормальные задачи. Существует несколько моделей мигрени, включая модель нейрогенного воспаления у крыс (см. Buzzi et al. (1990) *Br J Pharmacol*; 99: 202-206) и модель Бурштейна (см. Strassman et al., (1996) *Nature* 384: 560-564).

Модель Беннета использует длительную ишемию лапы для отражения хронической боли (Xanthos et al. (2004) *J Pain* 5: S1). Это обеспечивает животную модель хронической боли, включая послеоперационную боль, комплексный регионарный болевой синдром и рефлекторную симпатическую дистрофию. Длительная ишемия вызывает изменения поведения у животных, включая гипералгезию к механическим раздражителям, чувствительность к холоду, болевые ощущения (например, тряску лап, лизание и/или пристрастие) и гиперпатию. Соединения, которые противодействуют TRPA1, можно вводить зараженным животным, чтобы оценить, уменьшают ли они какое-либо или все эти виды поведения по сравнению с тем, которое наблюдается в отсутствие соединения. Подобные эксперименты могут быть проведены на модели термического повреждения или УФ-ожога, которая может быть использована для имитации послеоперационной боли.

Дополнительные модели невропатической боли включают модели центральной боли, основанные на повреждении спинного мозга. Хроническая боль возникает из-за повреждения спинного мозга, например, из-за падения веса на подвергается хирургическому воздействию участок спинного мозга (например, модель снижения веса). Кроме того, повреждение спинного мозга может быть вызвано раздавливанием или сдавливанием спинного мозга, доставкой нейротоксина, использованием фотохимикатов или гемисекцией спинного мозга.

Дополнительные модели невропатической боли включают модели повреждения периферических нервов. Иллюстративные модели включают, но не ограничиваются ими, модель невромы, модель Беннета, модель Зельцера, модель Чунга (лигирование в L5 или L5/L6), модель крионевролиза седалищного нерва, модель резекции нижней каудальной части туловища и модель воспалительного неврита седалищного нерва.

Идентификатор (Id).

Образцовые модели невропатической боли, связанной с конкретными заболеваниями, также доступны. Диабет и опоясывающий лишай являются двумя заболеваниями, часто сопровождающимися нев-

ропатической болью. Даже после эпизодов острого опоясывающего лишая некоторые пациенты продолжают страдать от постгерпетической невралгии и испытывают постоянные боли в течение многих лет. Невропатическая боль, вызванная опоясывающим лишаем и/или постгерпетической невралгией, может быть изучена на модели постгерпетической невралгии (PHN - postherpetic neuralgia). Диабетическая невропатия может быть изучена на моделях диабетических мышей, а также на моделях химически индуцированной диабетической невропатии.

Как указано выше, раковая боль может иметь любую из нескольких причин, и существуют многочисленные модели на животных для изучения раковой боли, связанной, например, с химиотерапевтическими средствами или инфильтрацией опухоли. Типичные модели боли, связанной с токсином, включают в себя модель периферической невропатии, вызванной винкристином, модель периферической невропатии, вызванную таксолом, и модель периферической невропатии, вызванную цисплатином. Примером модели боли при раке, вызванной инфильтрацией опухоли, является модель боли при инвазии рака (CIP - cancer invasion pain).

Первичный и метастатический рак кости связан с сильной болью. Существует несколько моделей боли при раке кости, включая модель боли при раке бедренной кости мыши (FBC - femur bone cancer), модель боли при раке пяточной кости мыши (CBC - calcaneus bone cancer) и модель рака кости большеберцовой кости у крыс (TBC - tibia bone cancer).

Идентификатор.

Дополнительной моделью боли является формалиновая модель. Как и модели каррагинана и CFA, формалиновая модель включает введение раздражителя внутривенно или парентерально животному. Инъекция формалина, 37-40%-ного раствора формальдегида, является наиболее часто используемым средством для внутривенной инъекции в лапу (формалиновый тест). Инъекция 0,5-15%-ного раствора формалина (обычно около 3,5%) в дорсальной или подошвенной поверхности передней или задней лапы вызывает двухфазную болезненную реакцию с увеличением и уменьшением интенсивности в течение примерно 60 мин после инъекции. Типичные ответы включают подъем лапы, ее облизывание, покусывание или встряхивание. Эти ответы считаются ноцицептивными. Начальная фаза ответа (также известная как Ранняя фаза), которая длится от 3 до 5 мин, вероятно, связана с прямой химической стимуляцией ноцицепторов. Затем следуют 10-15 мин, в течение которых животные имеют незначительные проявления поведения, свидетельствующего о ноцицепции. Вторая фаза этого ответа (также известная как поздняя фаза) начинается примерно через 15-20 мин после инъекции формалина и длится 20-40 мин, первоначально с увеличением как количества, так и частоты ноцицептивного поведения, достигая пика, затем падая. Интенсивность этих ноцицептивных поведений зависит от концентрации используемого формалина. Второй этап включает период сенситизации, во время которого возникают воспалительные явления. Две фазы чувствительности к инъекции формалина делают формалиновую модель подходящей моделью для изучения ноцицептивной и острой воспалительной боли. Это может также моделировать, в некоторых отношениях, невропатическую боль.

В дополнение к любой из вышеупомянутых моделей хронической боли, соединения, которые противодействуют функции TRPA1, могут быть протестированы на одной или нескольких моделях острой боли. Valenzano et al. (2005) *Neuropharmacology* 48: 658-672. Независимо от того, тестируются ли соединения на моделях хронической боли, острой боли или того и другого, эти исследования обычно (хотя и не исключительно) проводятся, например, на мышах, крысах или морских свинках. Кроме того, соединения можно тестировать в различных клеточных линиях, которые обеспечивают анализ боли *in vitro*.

Многие люди, которым необходимо лечение боли, страдают от висцеральной боли. Животные модели висцеральной боли включают крысиную модель воспалительной боли в матке (Wesselmann et al., (1997) *Pain* 73: 309-317), инъекцию горчичного масла в желудочно-кишечный тракт для имитации синдрома раздраженного кишечника (Kimball et al., (2005) *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 288 (6): G1266-73), инъекцию горчичного масла в мочевой пузырь для имитации гиперактивного мочевого пузыря или цистита мочевого пузыря (Riazimand (2004), *BJU* 94: 158-163). Эффективность соединения для TRPA1 можно оценить по уменьшению корчи, воспаления желудочно-кишечного тракта или возбудимости мочевого пузыря.

Для проверки эффективности антагонистов TRPA1 для лечения кашля можно легко провести эксперименты с использованием модели кашля на модели кашля морских свинок (Tanaka and Maruyama (2003) *Journal Pharmacol Sci* 93: 465-470; McLeod et al. (2001) *Br J Pharmacol* 132: 1175-1178). Вкратце, морские свинки служат полезной животной моделью для кашля, потому что, в отличие от других грызунов, таких как мыши и крысы, морские свинки фактически кашляют. Кроме того, кашель морской свинки, по-видимому, имитирует кашель человека с точки зрения осанки, поведения и внешнего вида кашляющего животного.

Чтобы вызвать кашель, морские свинки в сознании подвергаются воздействию вызывающего агента, такого как лимонная кислота или капсаицин. Реакция животного измеряется путем подсчета количества кашля. Эффективность средства, подавляющего кашель, например соединения, которое ингибирует TRPA1, можно измерить путем введения агента и оценки способности агента уменьшать количество кашля, вызванного воздействием лимонной кислоты, капсаицина или другого подобного возбудителя

кашля. Таким образом, ингибиторы TRPA1 для применения при лечении кашля могут быть легко оценены и идентифицированы.

Дополнительные модели кашля могут также включать модель морской свинки без сознания (Rouget et al. (2004) *Br J Pharmacol* 141: 1077-1083). Любая из вышеперечисленных моделей может быть адаптирована для использования с другими животными, способными кашлять. Примеры дополнительных животных, способных кашлять, включают кошек и собак.

Соединения изобретения могут быть протестированы на нескольких моделях астмы. Одним из примеров является модель астмы на мышном овальбумине (Caceres Al et al., *Proc Natl Acad Sci US A*. 2009 Jun 2;106(22):9099-104; Epub 2009 May 19). В этой модели овальбумин вводят во внутрибрюшинную полость несколько раз в течение 2 недель. Где-то на третьей неделе животных заражают интраназальным овальбумином, можно измерить гиперреактивность дыхательных путей, воспаление и выработку воспалительных цитокинов. Соединения дозируются на этапе введения в модели. Мыши, нокаутированные по TRPA1, могут быть заменены на вышеприведенные модели, как сообщают Caceres et al.

Пример модели астмы у крупного животного - модель овец с аллергией на сено, как описано у Abraham, WM et al. может использоваться для оценки влияния соединений на антиген-индуцированный ответ астмы на поздней стадии (Abraham WM., *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Aug; 162 (2 Pt 1): 603-11). Вкратце, базовая чувствительность дыхательных путей измеряется с помощью плевизмографа у овец в сознании перед введением растительного экстракта *Ascaris suum* для индукции астмы. После получения базовых показаний животным вводят распыленную дозу *Ascaris suum*. Чувствительность к антигену определяется снижением сопротивления легочного потока от исходного уровня. Как только животные демонстрируют чувствительность к антигену, можно вводить тестируемые соединения и получать дополнительные показания сопротивления легочного потока для оценки изменений чувствительности дыхательных путей. Модели на лошадях и собаках биглях иногда также используются.

Дополнительные модели могут включать модель крысы Brown Norway и модель астмы у мышей C57BL/6J, как описано в Raemdonck et al. (Raemdonck K et al., *Thorax*. 2012 Jan;67(1):19-25; Epub 2011 Aug 13). Вкратце, крысы Brown Norway и мыши C57BL/6J могут быть сенсибилизированы и заражены овальбумином, доставленным с помощью аэрозоли. Как только чувствительность подтверждается снижением функции легких, измеряемой показаниями плевизмографа от всего тела, могут вводиться соединения по данному изобретению. Также могут присутствовать визуальные и звуковые признаки дыхательной недостаточности, включая хрипы.

Дерматит

В настоящее время существует множество моделей дерматологических заболеваний у мышей. Например, Liu et al. описать множественные модели контактного дерматита, вызванного оксазолоном и урушиолом (Liu B et al., *FASEB J*. 2013 Sep;27(9):3549-63; Epub 2013 May 30). Вкратце, мыши, нокаутированные по *Trpa1*, получают местное введение оксазолона или урушиола, чтобы вызвать дерматит и реакции зуда. Толщину эпидермиса можно также измерить, взяв участки ушей и измеряя проблемные области по сравнению с необработанными ушами. Соединения для лечения *in vivo* могут быть определены путем введения соединений животным до или после лечения оксазолоном или урушиолом. Царапающее поведение записывается видекамерами, расположенными над камерами наблюдения. Наблюдатели, не знакомые с группами обработки, регистрируют время, которое животные проводят царапая, в течение 30 мин.

Альтернативная мышная модель вызывающей зуд сухой кожи включает в себя введение ацетона, эфира и воды мыши, как сообщают Wilson et al. (Wilson SR et al., *J Neurosci*. 2013 May 29; 33(22):9283-94). В этой модели обрабатываемая область выбривается, и мыши получают местное введение ацетона и эфира два раза в день в область, подлежащую наблюдению, например, через щеку или хвостовую часть спины. *In vivo* эффективность лечебных соединений может быть определена путем введения соединений животным до или после введения ацетона и эфира. Царапающее поведение регистрируется камерой в течение 20 мин и количественно определяется наблюдателями, не осведомленными о группе лечения.

Кроме того, зуд может быть вызван прямой инъекцией агента, вызывающего зуд. Примеры этих агентов можно найти в Akayimo and Carstens, 2013. Некоторые примеры: хлорокин (Wilson et al., 2011), желчные кислоты, TSLP (Wilson et al., 2013) и IL-31 (Cevikbas et al., 2014). Как правило, царапающие приступы в определенный период регистрируются слепой группой.

Существуют многочисленные модели недержания мочи у грызунов. К ним относятся модели недержания, вызванного повреждением нерва, поражением мочеиспускательного канала и воспалением. Модели воздействия на уретру включают модель обструкции оттока мочевого пузыря крысы. (Pandita, RK, and Andersson KE. Effects of intravesical administration of the K⁺ channel opener, ZD6169, in conscious rats with and without bladder outflow obstruction. *J Urol* 162: 943-948, 1999). Модели воспаления включают инъекцию горчичного масла в мочевой пузырь.

Для проверки эффективности соединения-ингибитора TRPA1 в лечении недержания мочи крысам после хирургической частичной обструкции выхода мочевого пузыря (BOO - bladder outlet obstruction) могут быть введены различные концентрации соединения (например, низкая, средняя и высокая концентрация). Эффективность различных доз соединения, ингибирующего TRPA1, можно сравнить с кон-

трольными введенными только вспомогательными веществами (ложный контроль). Эффективность можно дополнительно сравнить с крысами, которым вводили положительный контроль, такой как атропин. Ожидается, что атропин снизит чрезмерную активность мочевого пузыря после частичной закупорки мочевого пузыря в модели ВОО. Следует отметить, что при тестировании соединений на модели ВОО соединения могут вводиться непосредственно в мочевой пузырь или мочеиспускательный канал (например, с помощью катетера) или соединения могут вводиться системно (например, перорально, внутривенно, парентерально и т.д.).

Недавно было описано несколько моделей панкреатитной боли на крысах (Lu, 2003, *Anesthesiology* 98 (3): 734-740; Winston et al., 2003, *Journal of Pain* 4 (6): 329-337). Lu et al. индуцированный панкреатит путем системной доставки дибутилиндихлорида у крыс. У крыс наблюдалось усиление абстинентного синдрома после стимуляции живота филаментом фон Фрея и снижение латентного периода абстиненции после термической стимуляции в течение 7 дней. Состояние боли, вызванное у этих животных, также характеризовалось повышенным уровнем вещества Р в спинном мозге (Lu, et al., 2003). Чтобы проверить эффективность ингибитора TRPA1 в этой модели, ингибитор TRPA1 можно вводить после или одновременно с доставкой дибутилиндихлорида. Контрольным животным можно вводить носитель или известное обезболивающее средство. Показатель боли можно измерить. Эффективность ингибитора TRPA1 можно оценить, сравнив признаки боли, наблюдаемые у животных, получавших ингибитор TRPA1, и животных, которые не получали ингибитор TRPA1. Кроме того, эффективность ингибитора TRPA1 можно сравнить с эффективностью известных обезболивающих препаратов.

Эффективность тестирования филаментом фон Фрея как средства измерения ноцицептивного поведения также была продемонстрирована путем индукции панкреатита путем системного введения L-аргинина (Winston et al, 2003). Эффективность ингибитора TRPA1 можно аналогичным образом проверить после панкреатита, вызванного системным введением L-аргинина.

Lu et al. также описали прямые поведенческие анализы боли в поджелудочной железе с использованием острой вредной стимуляции поджелудочной железы через постоянную протоковую канюлю у бодрствующих и свободно движущихся крыс. Эти анализы включали наблюдение пересечения клеток, заботу о потомстве и разгибание задних конечностей в ответ на внутривенную инфузию брадикинина. Интратекальное введение D-APV (антагониста NMDA-рецептора) или одного морфина частично уменьшало поведение висцеральной боли в этой модели. Комбинации обоих снижали болевое поведение до исходного уровня. Эффективность ингибитора TRPA1 можно аналогичным образом проверить в этой системе.

Любая из вышеупомянутых моделей на животных может быть использована для оценки эффективности ингибитора TRPA1 при лечении боли, связанной с панкреатитом. Эффективность можно сравнить с отсутствием лечения или контролем плацебо. Дополнительно или альтернативно, эффективность может быть оценена по сравнению с одним или несколькими известными обезболивающими лекарственными средствами.

Примеры

Характеристика *in vitro* иллюстративных соединений по данному изобретению.

Пример 1. Способ измерения ингибирования ионного канала TRPA1.

Соединения формул (I), (II) или (III) ингибируют канал TRPA1, как продемонстрировано путем измерения ингибирования *in vitro* человеческого TRPA1, представленного в таблицах данных, показанных в табл. 2, с использованием процедуры, описанной в del Camino et al., *The Journal of Neuroscience*, 30 (45): 15165-15174 (10 ноября 2010 г.), включенной в данный документ посредством ссылки и резюмированный ниже. Данные для ингибирования TRPA1 были получены этим способом для указанных соединений формулы (I), (II) или (III), и соответствующие данные включены в табл. 2 ниже. Все токи были записаны в конфигурации целых ячеек с использованием усилителей EPC-9 и EPC-10 и программного обеспечения Patchmaster (НЕКА) или аналогичного. Патч-пипетки имели сопротивление 1,5-3 М, и было компенсировано до 75% последовательного сопротивления. Стандартный раствор пипетки состоял из 140 мМ CsAsp, 10 мМ EGTA, 10 мМ HEPES, 2,27 мМ, 20 MgCl₂, 1,91 мМ CaCl₂ и до 0,3 мМ Na₂ GTP с рН, доведенным до 7,2 с помощью CsOH. Кроме того, можно использовать раствор, содержащий 145 мМ CsCl, 10 мМ HEPES, 10 мМ EGTA и до 0,3 мМ Na₂ GTP и 1 мМ MgCl₂ (рН 7,2, доведенный с помощью CsOH). Стандартный раствор для ванны содержал 150 мМ NaCl, 10 мМ HEPES, 10 мМ глюкозы, 4,5 мМ KCl, 1 мМ EGTA, 3 мМ MgCl₂, рН доводили до 7,4 с помощью NaOH. В некоторых случаях вместо EGTA добавляли 2 мМ CaCl₂, а концентрацию MgCl₂ уменьшали до 1 мМ.

Данные получали либо путем непрерывной записи при -60 мВ, либо путем подачи напряжения линейно от удерживающего потенциала -40 мВ каждые 4 с. Непрерывные записи собирали при 400 Гц с цифровой фильтрацией в автономном режиме при 10 Гц для представления. Падения напряжения применяли от -100 мВ или -80 мВ до +100 мВ или +80 мВ в течение 400 мс, и данные получали при 10 кГц и фильтровали при 2,9 кГц. Внутренние и внешние токи были проанализированы и линейных изменений при -80 и 80 мВ соответственно. Поправка на потенциал жидкостного перехода не использовалась.

Растворы меняли, используя гравитационную систему непрерывной фокальной перфузии. Для достижения быстрых изменений температуры, два контроля температуры и перфузионные системы были

применены одновременно. Для температур, превышающих или равных 22°C, использовали биполярный регулятор температуры Warner Instruments (TC-344B) и встроенный нагреватель (SHM-8). Для температур ниже 22°C использовали регулятор температуры Warner Instruments (CL-100) и модуль теплового охлаждения (TCM-1). Температуры были подтверждены с использованием термистора (Warner Instruments, TA-29), при этом температуры в измеренной ячейке, по оценкам, были в пределах $\pm 2^\circ\text{C}$ от сообщенных.

Антагонистические эффекты соединений формулы (I), (II) или (III) против человеческого TRPA1 ("hTRPA1") в конфигурации с фрагментом на целую ячейку оценивали с использованием анализа *in vitro*, описанного выше. Текущая протестированная активация составляла 10 мкМ АИТС, и тестируемые концентрации варьировались от 320 пМ до 3,2 мкМ.

Соединения по данному изобретению также тестировали на растворимость в нормальном растворе Рингера. Вкратце, растворимость соединения определяли растворением стандартного диапазона объемов 10 мМ запаса ДМСО соединений в нормальном растворе Рингера (pH 7,4 при комнатной температуре). После перемешивания и инкубации в течение 40 мин при комнатной температуре растворы фильтровали, гасили ацетонитрилом и анализировали с помощью жидкостной хроматографии. Пределы растворимости определяли путем сравнения со стандартной кривой. Было установлено, что предел растворимости превышает 31,3 мкМ. Растворимость указывается как "больше, чем", если наблюдается увеличение между последними 2 протестированными разведениями более чем в 2 раза.

В табл. 2 приведены значения растворимости и значения IC_{50} hTRPA1, достигнутые для тестируемых соединений.

Таблица 2. Антагонистические эффекты соединений против человеческого TRPA1

№ Соединения	hTRPA1 IC_{50} (нМ)	Растворимость (мкМ)
100	>10000	>31,3
101	559	>31,3
102	172	>31,3
103	47,6	>31,3
104	7090	>31,3
105	566	>31,3
106	-	>31,3
107	-	>31,3

Эффективность *in vivo* иллюстративных соединений по данному изобретению.

Пример 2. Формалиновая модель.

Иллюстративные соединения по данному изобретению могут быть испытаны в тесте с формалин-индуцированной болью, опубликованном Dubuisson et al., Pain 1977 Dec; 4 (2): 161-74 (полностью включена в данное описание посредством ссылки).

Пример 3. Общие экспериментальные процедуры.

Общие процедуры.

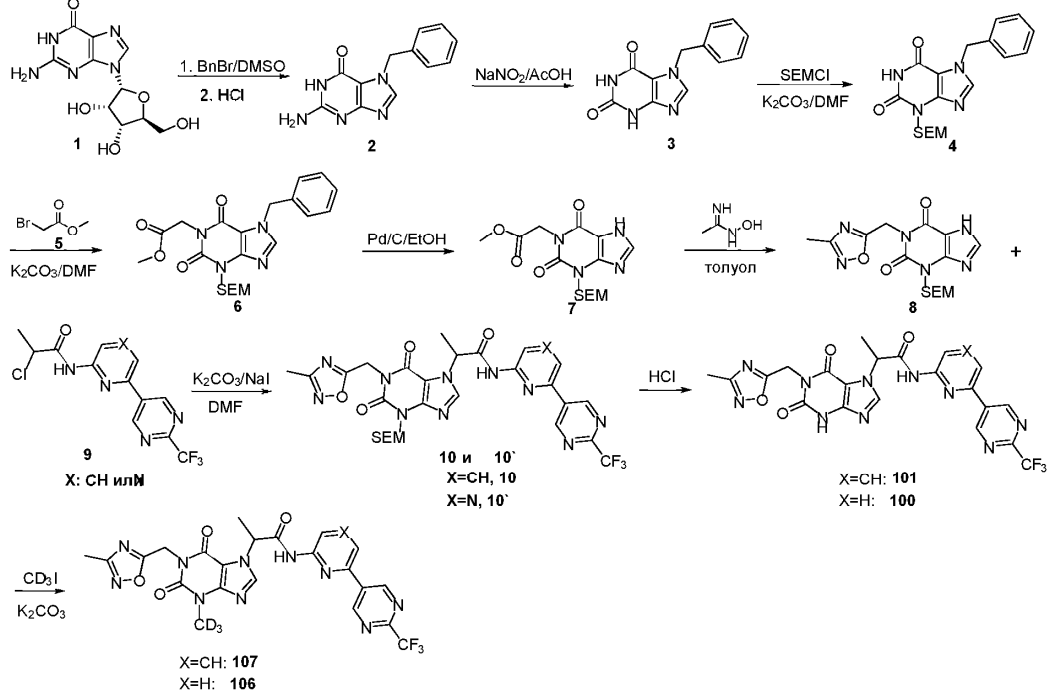
Все реакции протекали в инертной атмосфере, обычно в азоте. Все неводные реакции проводили с использованием растворителей. Все реакции перемешивали либо с помощью магнитной мешалки, либо механическим перемешиванием сверху. Предполагается, что все насыщенные экстракционные растворы являются водными (например, насыщенный NH_4Cl). Сушка органических растворов осушающим агентом подразумевает, что осушающий агент удаляли из органического раствора фильтрованием. Хроматография относится к колоночной хроматографии на силикагеле. Препаративную тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинах. Концентрация реакционных смесей подразумевает концентрирование при пониженном давлении и использование роторного испарителя. Сушка конечных продуктов подразумевает сушку в условиях высокого вакуума. Обработка ультразвуком подразумевает использование ультразвуковой ванны. Все данные ^1H -ЯМР получали при 400 МГц. Масс-спектры получали в режиме положительных ионов и представлены как протонированные частицы MH^+ . ЖХМС проводили на приборе SHIMADZU LCMS-2010EV (Chromolith SdeedROP, колонка RP-18e. 50x4,6 мм. подвижная фаза: Растворитель А: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}=10/90/0,05$. Растворитель В: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}=90/10/0,05$. 0,8мин@10%B. Градиент 2,7 мин (10-95% В), затем 0,8 мин@95% В. Скорость потока: 3 мл/мин. температура: 40°C). Препаративную ВЭЖХ проводили также на приборе SHIMADZU LC-8A. (Колонка: YMC Pack ODS-A (150*30мм, 10 мкм)) или LC-6AD (колонка: Shim-Pack PREP-ODS-H (250*20мм, 10 мкм)) с УФ-обнаружением, которое контролировалось с помощью раствора LC программного обеспечения

Chemstation, с H₂O (0,1% HCOOH) и MeOH (CH₃CN) в качестве подвижной фазы при указанной скорости потока. Хиральную ВЭЖХ проводили с использованием колонки CHIRALPAK IB (150*4,6мм, 5 мкм) с подвижной фазой, состоящей из гексанов/EtOH (65/35, 0,8 мл/мин, время прогона 25 мин) при 30°C, используя 15 мкл объема ввода пробы (1 мг/мл в MeOH) и УФ-детектор установленный на 220/254 нм.

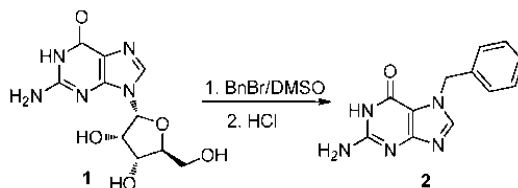
Сокращения:

Bn	Бензил
DCM	дихлорметан.
DIC	N,N'-диизопропилкарбодиимид
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
EDC	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
EA	Этилацетат
Простой эфир	диэтиловый эфир
ч	часов
HOAc	уксусная кислота
HOAT	1-гидрокси-7-азабензотриазол
LAH	литийалюминийгидрид
MeOH	метанол.
мин	минут
n-BuLi	n-бутиллитий
Pd/C	палладий на активированном угле, обычно 10% палладия
PE	петролейный эфир.
КТ	комнатная температура
Насыщ. водн.	Насыщенный водный
SEM	2-(триметилсилил)этоксиметил
TBAI	тетрабутиламмоний йодид
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
ТСХ	тонкослойная хроматография
THF	тетрагидрофуран

Пример 4. Синтез соединений 100, 101, 106 и 107.

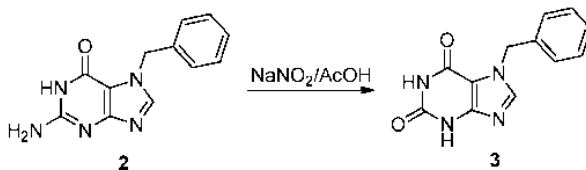


Получение соединения 2.



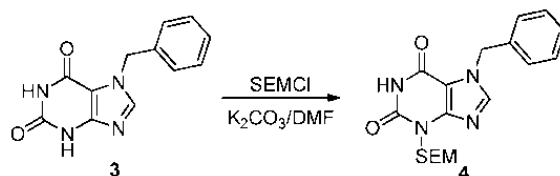
К раствору 1 (84 г, 297 ммоль) в DMSO (300 мл) добавляли бензилбромид (60 г, 353 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли HCl (300 мл, 2 моль/л), и смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и осадок промывали водой и этанолом и сушили в вакууме, с получением 2 (55 г, выход 76,8%) в виде серого твердого вещества.

Получение соединения 3.



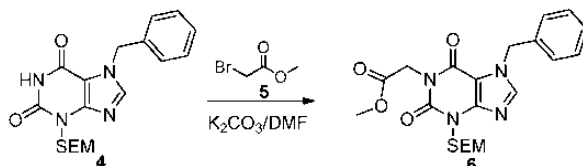
К раствору 2 (40 г, 166 ммоль) в HOAc (480 мл) и воде (60 мл) добавляли нитрит натрия (13,8 г, 200 ммоль) в воде (10 мл) при 50°C по каплям, смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали еще 2 ч. Смесь фильтровали, осадок промывали водой и этанолом и сушили, с получением 3 (38 г, выход 94,6%) в виде желтого твердого вещества.

Получение соединения 4.



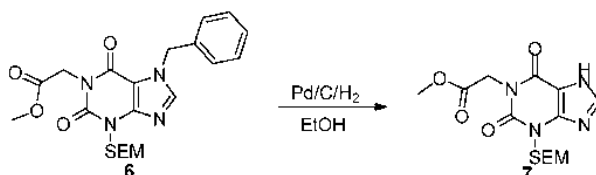
К раствору 3 (28 г, 115,7 ммоль), карбоната калия (32 г, 232 ммоль) в DMF (300 мл) добавляли SEMCl (19,2 г, 115,7 ммоль) при 0°C по каплям, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи после добавления. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали EA (100 мл×3), экстрагированные органические слои промывали водой, рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия, затем концентрировали, остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (PE/EA=1:1) с получением 4 (15 г, выход 34,8%) в виде белого твердого вещества.

Получение соединения 6.



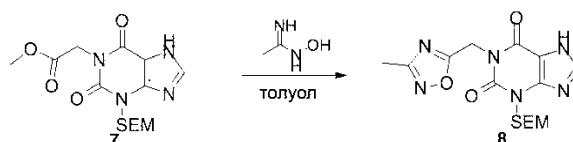
К раствору 4 (15 г, 40,3 ммоль) и карбоната калия (11,1 г, 80,6 ммоль) в DMF (150 мл) добавляли метилбромацетат 5 (12,2 г, 81 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду, и осадок собирали с получением 6 (14 г, выход 78,2%) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

Получение соединения 7.



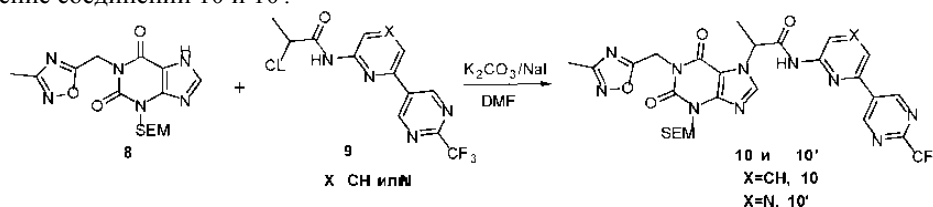
К раствору 6 (8 г, 18 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли влажный Pd/C (0,8 г, 50% в H₂O), заряжали H₂ в баллоне и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали, с получением желаемого 7 (5,4 г, 85% выход) в виде серого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

Получение соединения 8.



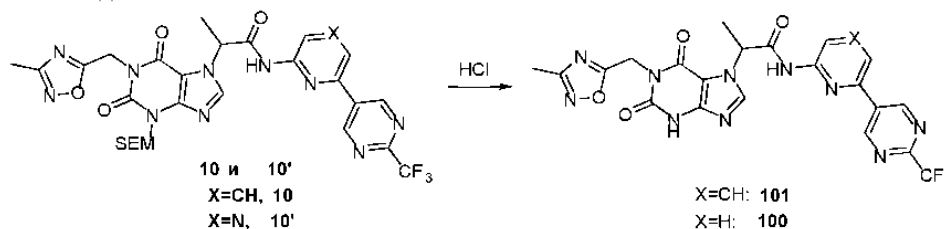
К раствору 7 (5 г, 14 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли N-гидроксиацетимидаид (2,07 г, 28 ммоль), и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EA (x4), экстрагированные органические слои концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (EA) на силикагеле с получением 8 (3 г, выход 56,7%) в виде белого твердого вещества.

Получение соединений 10 и 10'.



К раствору 8 (1,5 г, 3,97 ммоль), 9 (1,0 экв.) (либо X=CH или X=N) и карбоната калия (1,1 г, 8,0 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли йодид натрия (1,2 г, 8,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили водой и экстрагировали EA (x3), экстрагированные слои промывали водой, рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (PE/ЭА=1:1) с получением 10 : 1,5 г, выход 56,2%; или 10' : 1,4 г, выход 52,4%) оба в виде белого твердого вещества.

Получение соединений 100 и 101.



К раствору 10 или 10' (10: 1,5 г, 2,23 ммоль; или 10': 1,4 г, 2,08 ммоль) в EA (50 мл) добавляли HCl/EA (2 моль/л, 10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением (Соединение 101: 0,6 г, выход 73,8%, чистота >95%; или соединение 100: 0,9 г, выход 79,7%, чистота >95%) оба в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные соединения 101:

^1H ЯМР DMSO- d_6 400 МГц,

δ 12,28 (с, 1H), 11,25 (с, 1H), 9,66 (с, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,12 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,05-7,98 (м, 2H), 5,79 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,27 (дд, J=24,0 Гц, 16,8 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,88 (д, J=6,8 Гц, 3H);

ЖХМС (ESI): m/z 543 (M+H) $^+$;

ВЭЖХ: >99,9% (254 нм, MeOH), >99,9% (220 нм, MeOH), >99,9% (254 нм, ACN), 99,1% (220 нм, ACN).

Аналитические данные соединения 100:

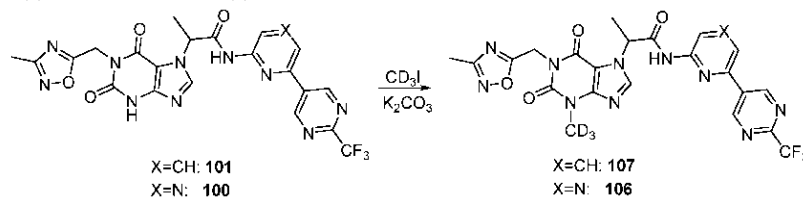
^1H ЯМР DMSO- d_6 400 МГц,

12,32 (с, 1H), 11,64 (с, 1H), 9,70 (с, 2H), 9,35 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 5,80 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,27 (дд, J=22,4 Гц, 16,8 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,90 (д, J=6,8 Гц, 3H);

ЖХМС (ESI): m/z 544 (M+H) $^+$;

ВЭЖХ: 97,7% (254 нм, MeOH), 98,4% (220 нм, MeOH), 97,7% (254 нм, ACN), 97,9% (220 нм, ACN).

Получение соединения 106 и соединения 107.



К раствору (101: 340 мг, 0,63 ммоль или 100: 490 мг, 0,9 ммоль) и карбоната калия (1,2 экв.) в DMF (30 мл) добавляли CD_3I (1,2 экв.), затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в ледяную воду и осадок собирали с получением желаемого продукта (107: 0,21 г, выход 59,6%, чистота >95%; или 106: 0,37 г, выход 73,4%, чистота >95%) оба в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные соединения 107:

^1H ЯМР DMSO- d_6 400 МГц,

δ 12,28 (с, 1H), 9,66 (с, 2H), 9,34 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,84-5,79 (м, 1H), 5,32 (т, $J=20,0$ Гц, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,91 (д, $J=7,2$ Гц, 3H);

ЖХМС (ESI): m/z 560 ($M+H$) $^+$;

ВЭЖХ: 96,7% (254 нм, MeOH), 96,9% (220 нм, MeOH), 98,0% (254 нм, ACN), 98,4% (220 нм, ACN).

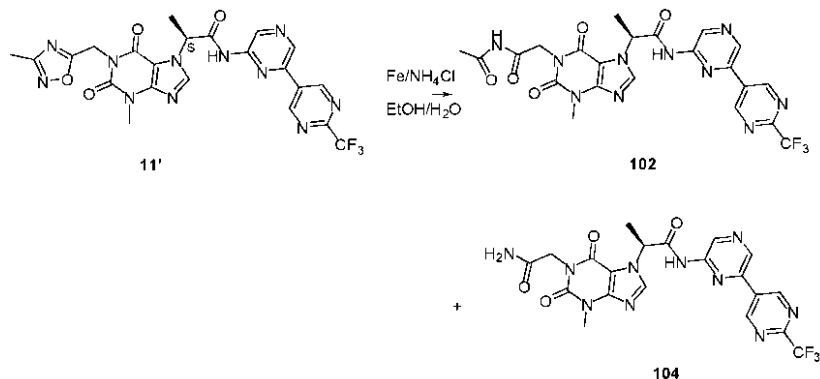
Аналитические данные соединения 106:

^1H ЯМР (DMSO- d_6 400 МГц) δ 11,66 (с, 1H), 9,70 (с, 2H), 9,35 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 5,80 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,27 (дд, $J=22,4$ Гц, 16,8 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,90 (д, $J=6,8$ Гц, 3H);

ЖХМС (ESI): m/z 561 ($M+H$) $^+$;

ВЭЖХ: 99,5% (254 нм, MeOH), 99,7% (220 нм, MeOH), 99,0% (254 нм, ACN), 99,0% (220 нм, ACN).

Пример 5. Синтез соединений 102 и 104.



К раствору 11' (1,0 г, 1,8 ммоль, синтезированного как соединение 106 из соединения 100, но используя CH_3I вместо CD_3I) в EtOH (60 мл) и H_2O (30 мл) добавляли железные опилки (500 мг, 9 ммоль) и NH_4Cl (480 мг, 8 ммоль), и суспензию нагревали при 60°C и продолжали перемешивать в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали на подушке из целита, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением черного остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 102 (350 мг, выход 34,7%, чистота >95%) и 104 (180 мг, 19,3% выход, чистота >95%) оба в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные соединения 102:

^1H ЯМР DMSO- d_6 400 МГц,

δ 11,63 (с, 1H), 11,05 (с, 1H), 9,70 (с, 2H), 9,35 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 5,85-5,80 (м, 1H), 4,77 (дд, $J=25,2$ Гц, 17,6 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 1,92 (д, $J=7,6$ Гц, 3H);

ЖХМС (ESI): m/z 561 ($M+H$) $^+$;

ВЭЖХ: 98,4% (254 нм, MeOH), 98,5% (220 нм, MeOH), 98,4% (254 нм, ACN), 98,6% (220 нм, ACN).

Аналитические данные соединения 104:

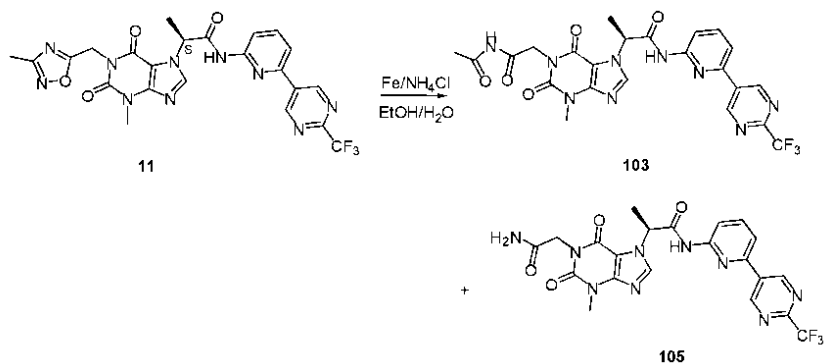
^1H ЯМР DMSO- d_6 400 МГц,

δ 11,64 (с, 1H), 9,71 (с, 2H), 9,36 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 5,88-5,83 (м, 1H), 4,36 (м, 2H), 3,46 (с, 3H), 1,91 (д, $J=7,2$ Гц, 3H);

ЖХМС (ESI): m/z 519 ($M+H$) $^+$;

ВЭЖХ: >99,9% (254 нм, MeOH), >99,9% (220 нм, MeOH), >99,9% (254 нм, ACN), >99,9% (220 нм, ACN).

Пример 6. Синтез соединений 103 и 105.



Используя ту же процедуру, что и для синтеза соединений 102 и 104, но используя 11 в качестве исходного материала, мы получили 103 (310 мг, выход 30,8%, чистота >95%) и 105 (60 мг, выход 6,4%, >95%) оба в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные соединения 103:

^1H ЯМР DMSO- d_6 400 МГц,
 δ 11,26 (с, 1H), 11,04 (с, 1H), 9,67 (с, 2H), 8,41 (с, 1H), 8,12 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,05-7,98 (м, 2H), 5,83-5,79 (м, 1H), 4,83 (дд, $J=27,2$ Гц, 17,2 Гц, 2H), 3,47 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,90 (д, $J=7,2$ Гц, 3H);
 ЖХМС (ESI): m/z 560 ($M+H$) $^+$;
 ВЭЖХ: >99,9% (254 нм, MeOH), >99,9% (220 нм, MeOH), >99,9% (254 нм, ACN), >99,9% (220 нм, ACN).

Аналитические данные соединения 105:

^1H ЯМР DMSO- d_6 400 МГц,
 δ 11,27 (с, 1H), 9,67 (с, 2H), 8,39 (с, 1H), 8,12 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,05-8,00 (м, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,86-5,82 (м, 1H), 4,38-4,36 (м, 2H), 3,46 (с, 3H), 1,89 (д, $J=7,2$ Гц, 3H);
 ЖХМС (ESI): m/z 518 ($M+H$) $^+$;
 ВЭЖХ: 95,5% (254 нм, MeOH), 96,4% (220 нм, MeOH), 96,1% (254 нм, ACN), 97,1% (220 нм, ACN).

Эквиваленты

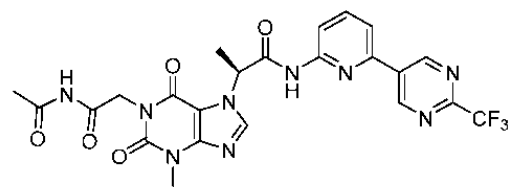
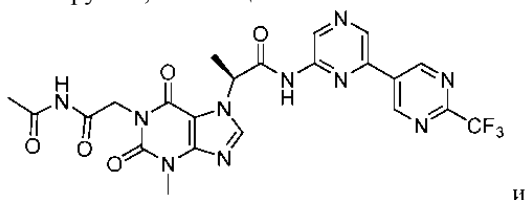
Раскрытие каждого патента, патентной заявки и публикации, процитированных в данном документе, настоящим включено в данный документ посредством ссылки во всей их полноте. Хотя это изобретение было раскрыто со ссылкой на конкретные аспекты, очевидно, что другие специалисты в данной области техники могут разработать другие аспекты и варианты этого изобретения, не отступая от истинной сущности и объема изобретения. Предполагается, что прилагаемая формула изобретения включает все такие аспекты и эквивалентные варианты.

Любой патент, публикация или другой материал раскрытия, полностью или частично, который указан как включенный в данный документ посредством ссылки, включается в данный документ только в той степени, в которой включенный материал не противоречит существующим определениям, заявлениям или другому набору материалов раскрытия поданных в данном раскрытии. Как таковое, и в той степени, в которой это необходимо, данное раскрытие, в явном виде изложенное в данном документе, является преимущественным по отношению к любому противоречащему материалу, включенному в данный документ посредством ссылки.

Хотя это изобретение было конкретно продемонстрировано и описано со ссылками на его предпочтительные варианты осуществления, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что в него могут быть внесены различные изменения в форме и деталях, не выходя за пределы объема изобретения, охватываемого прилагаемой формулой изобретения.

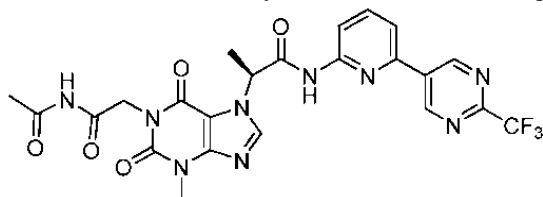
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из группы, состоящей из



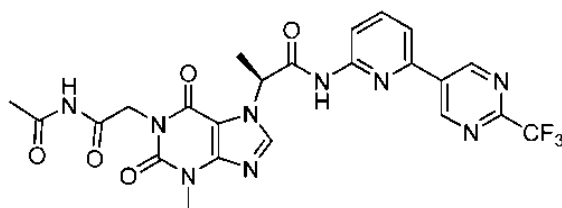
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой

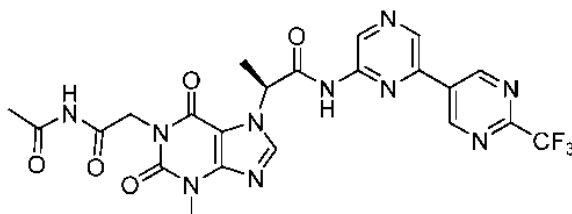


или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Соединение по п.2, которое представляет собой

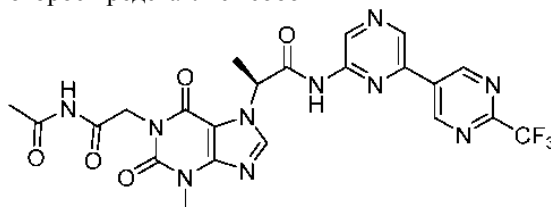


4. Соединение по п.2, отличающееся тем, что указанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль имеет чистоту более 95%.
5. Соединение по п.3, отличающееся тем, что указанное соединение имеет чистоту более 95%.
6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Соединение по п.6, которое представляет собой



8. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-4 или 6 или его фармацевтически приемлемую соль в смеси с фармацевтически приемлемым наполнителем, разбавителем или носителем.
9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.5 или 7 в смеси с фармацевтически приемлемым наполнителем, разбавителем или носителем.
10. Применение соединения по любому из пп.1-4 или 6 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения боли.
11. Применение соединения по п.5 или 7 для лечения боли.
12. Применение соединения по любому из пп.1-4 или 6 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения хронической боли.
13. Применение соединения по п.5 или 7 для лечения хронической боли.
14. Применение соединения по любому из пп.1-4 или 6 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения боли.
15. Применение соединения по п.5 или 7 для изготовления лекарственного средства для лечения боли.
16. Применение соединения по любому из пп.1-4 или 6 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения хронической боли.
17. Применение соединения по п.5 или 7 для изготовления лекарственного средства для лечения хронической боли.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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