

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290449** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.30

(22) Дата подачи заявки
2020.10.14

(51) Int. Cl. **C07D 495/04** (2006.01)
C07D 495/14 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(54) ТИЕНОПИРИМИДОНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TRPA1

(31) **19203171.4**

(32) **2019.10.15**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2020/078853**

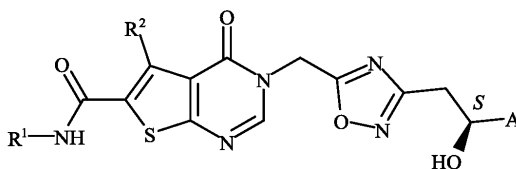
(87) **WO 2021/074196 2021.04.22**

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

(72) Изобретатель:
**Флек Мартин Томас, Биндер Флориан
Пауль Кристиан, Даман Георг,
Хен Йёрг П., Хайман Аннекатрин
Шарлотта, Вилльвахер Йенс (DE)**

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

(57) Изобретение относится к тиенопиридинонам и их применению в качестве ингибиторов активности TRPA1, к содержащим их фармацевтическим композициям и способам их применения в качестве средств для лечения и/или профилактики фиброзных заболеваний, воспалительных и аутоиммунных заболеваний и заболеваний ЦНС.



(I)

A1

202290449

202290449

A1

ТИЕНОПИРИМИДОНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TRPA1

Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к тиенопиримидонам и к их применению в качестве ингибиторов активности TRPA1, к содержащим их фармацевтическим композициям и к способам их применения в качестве средств для лечения и/или профилактики фиброзных заболеваний, воспалительных и аутоиммунных заболеваний и заболеваний ЦНС.

Предпосылки создания изобретения

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

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

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

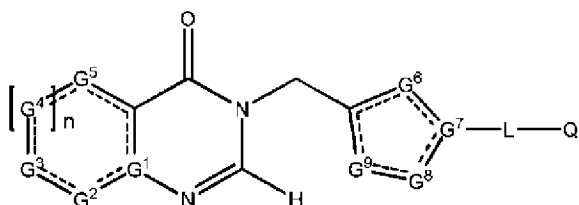
(ХОБЛ), идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) или поствирусный кашель, или хронический идиопатический кашель, а также кашель у чувствительных пациентов. (Song and Chang, 2015; Grace and Belvisi, 2011). Ингибиторы TRPA1 пригодны при лечении ИЛФ, при котором кашель широко распространен из-за связи между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

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

Поэтому желательно обеспечить сильнодействующие ингибиторы TRPA1.

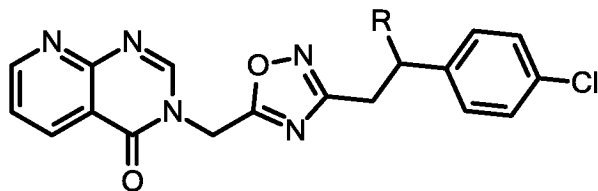
Обзор ингибиторов TRPA1 различных структурных классов представлен в S. Skerratt, Progress in Medicinal Chemistry, 2017, том 56, 81-115 и в D. Preti, G. Saponaro, A. Szallasi, Pharm. Pat. Anal. (2015) 4 (2), 75-94.

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



В примерах 53, 72, 73, 86 и 90 описана активность TRPA1, имеющая IC₅₀ менее 100 нМ в анализе потока кальция.

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



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

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение предлагает новые тиенопиримидиноны, которые являются неожиданно сильнодействующими ингибиторами TRPA1 (анализ А), дополнительно характеризующиеся:

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

Соединения в соответствии с настоящим изобретением структурно отличаются от примеров 53, 72, 73, 86 и 90 в заявке WO 2017/060488 и от примера 31 в L. Schenkel и соавт., J. Med. Chem. 2016, 59, 2794–2809, тем, что они содержат тиенопиримидиновое ядро с амидозаместителями, а также заместителями, смежными с вторичным алифатическим спиртом. Эти структурные различия неожиданно приводят к благоприятному сочетанию (i) ингибирования TRPA1, (ii) стабильности в микросомах печени человека и (iii) стабильности в гепатоцитах человека.

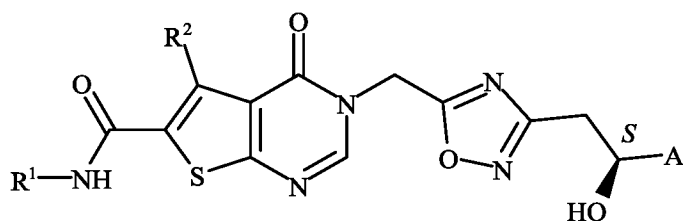
Таким образом, соединения в соответствии с изобретением превосходят соединения, описанные в предшествующем уровне техники, с точки зрения комбинации следующих параметров:

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

Стабильность в микросомах печени человека относится к восприимчивости соединений к биотрансформации в контексте выбора и/или разработки лекарственных средств с благоприятными фармакокинетическими свойствами в качестве первой стадии скрининга. Основным местом метаболизма многих 5 лекарств является печень. Микросомы печени человека содержат цитохромы P450 (CYP), и таким образом, представляют собой модельную систему для изучения метаболизма лекарственных средств в фазе I *in vitro*. Повышенная стабильность в микросомах печени человека связана с несколькими преимуществами, включая повышенную биодоступность и адекватный период 10 полувыведения, что позволяет снизить дозы и реже дозы вводить пациентам. Таким образом, повышенная стабильность в микросомах печени человека является благоприятной характеристикой соединений, которые предполагается использовать в качестве лекарственных средств. Поэтому ожидают, что соединения в соответствии с настоящим изобретением помимо способности 15 ингибировать TRPA1 будут иметь благоприятный клиренс *in vivo* и, таким образом, желаемую продолжительность действия у людей.

Стабильность в гепатоцитах человека относится к восприимчивости соединений к биотрансформации в контексте выбора и/или разработки лекарственных средств с благоприятными фармакокинетическими свойствами. 20 Основным местом метаболизма многих лекарств является печень. Гепатоциты человека содержат цитохромы P450 (CYP) и другие ферменты, метаболизирующие лекарственные средства, и, таким образом, представляют собой модельную систему для изучения метаболизма лекарственных средств *in vitro*. (Важно, что в отличие от анализа микросом печени, анализ гепатоцитов 25 охватывает также биотрансформацию фазы II, а также процессы, опосредованные специфическими транспортерами печени, и, следовательно, представляет собой более полную систему для исследований метаболизма лекарственных средств). Повышенная стабильность в гепатоцитах человека имеет ряд преимуществ, в том числе повышенную биодоступность и адекватный 30 период полувыведения, что позволяет снизить дозировку и реже вводить пациентам. Таким образом, повышенная стабильность в гепатоцитах человека является благоприятной характеристикой для соединений, которые предполагается использовать в качестве лекарственных средств.

В настоящем изобретении предложены новые соединения в соответствии с формулой (I)



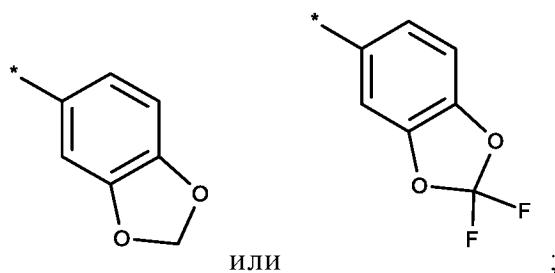
(I)

в которой

A выбран из группы, включающей в себя фенил, нафтил, тиофенил, бензотиофенил или бензофуранил, необязательно замещенный одним или двумя членами группы, включающей в себя H, F, Cl, Br, C₁₋₄-алкил, F₁₋₃-фтор-C₁₋₄-алкил, CN, OCH₃ циклопропил и циклобутил,

или

A выбран из



и

R¹ выбран из H, C₁₋₄-алкила, F₁₋₃-фтор-C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкил-ОН или C₁₋₄-алкил-CN;

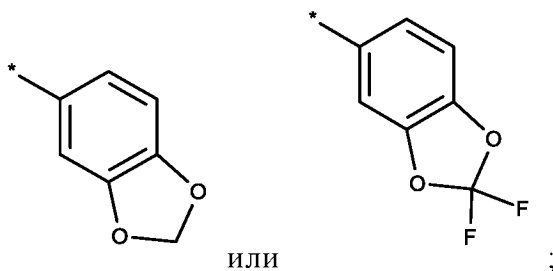
R² выбран из C₁₋₂-алкила или Cl;

или R¹ и R² каждый представляет собой CH₂, соединенный посредством связи, образующей 6-членное кольцо.

Другой вариант осуществления в соответствии с настоящим изобретением относится к соединению формулы (I), в которой A выбран из группы, включающей в себя фенил или бензофуранил, необязательно замещенный одним или двумя членами группы, включающей в себя H, F, Cl, Br, C₁₋₄-алкил, F₁₋₃-фтор-C₁₋₄-алкил, CN, OCH₃, циклопропил и циклобутил,

или

A выбран из

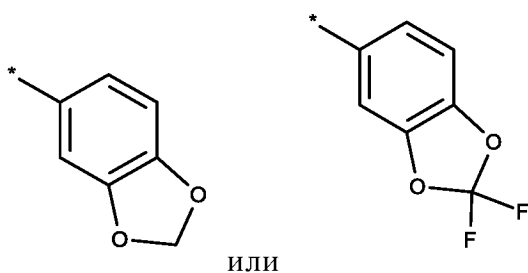


5 и заместители R^1 и R^2 определены как в любом из предыдущих вариантов осуществления.

Другой вариант осуществления в соответствии с настоящим изобретением относится к соединению формулы (I), в которой A выбран из группы, включающей в себя фенил или бензофуранил, необязательно замещенный одним
10 или двумя членами группы, включающей в себя H, F, Cl и CH_3 ;

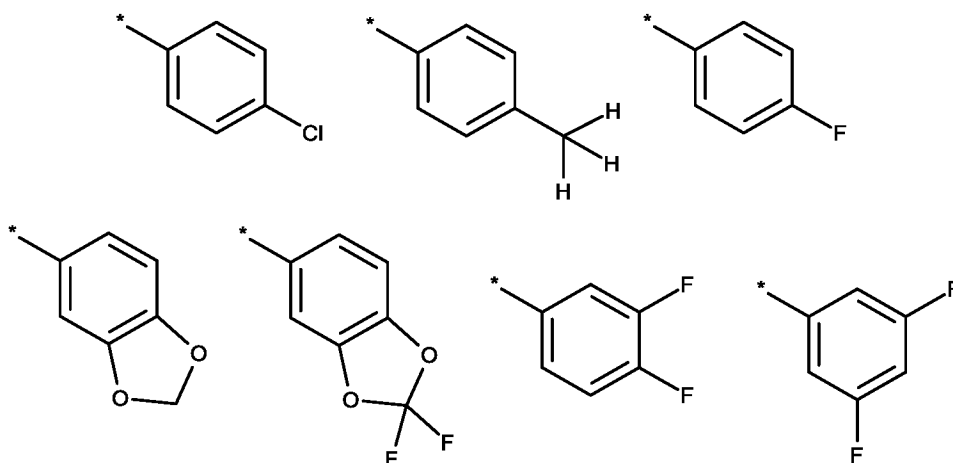
или

A выбран из



15 и заместители R^1 и R^2 определены как в любом из предыдущих вариантов осуществления.

Другой вариант осуществления в соответствии с настоящим изобретением относится к соединению формулы (I), в которой A выбран из группы, включающей в себя

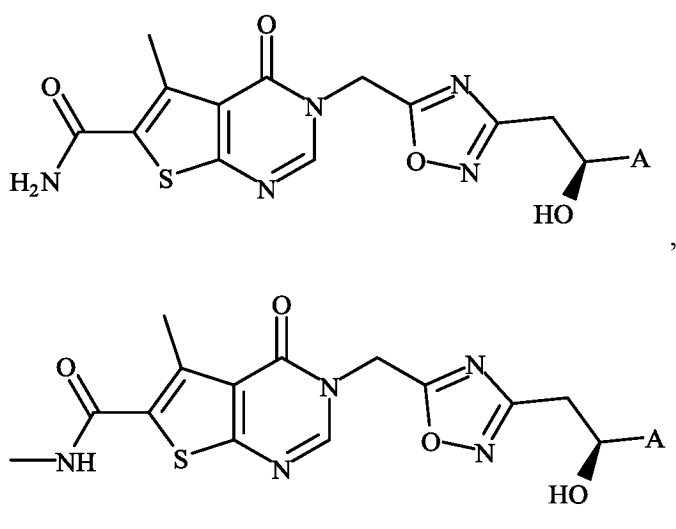


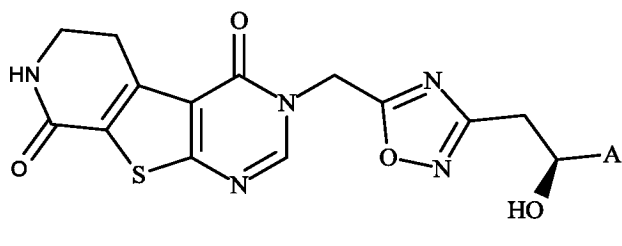
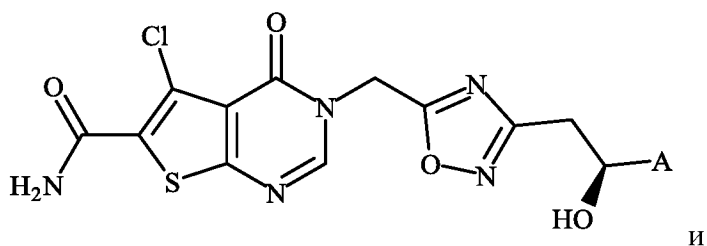
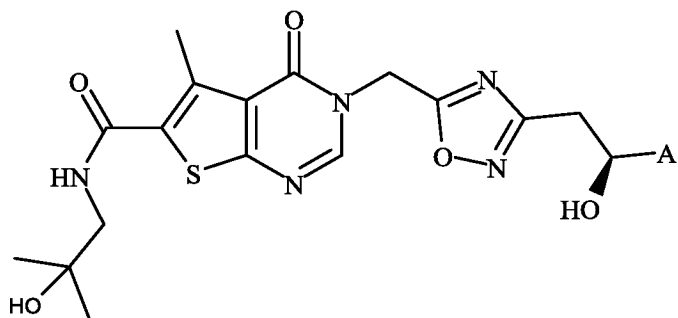
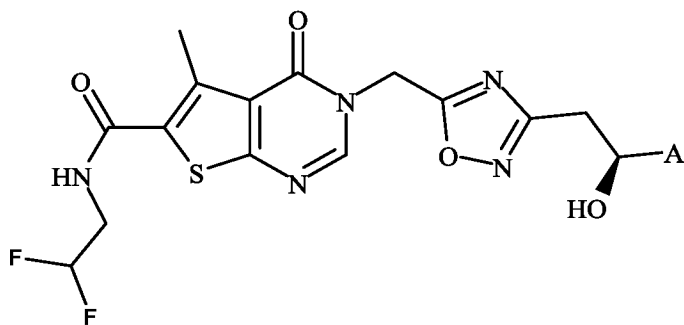
и заместители R^1 и R^2 определены как в любом из предыдущих вариантов осуществления.

Другой вариант осуществления в соответствии с настоящим изобретением
5 относится к соединению формулы (I), в которой R^1 выбран из группы, включающей в себя H, CH_3 , CH_2CHF_2 или $CH_2C(CH_3)_2OH$; и заместители A и R^2 определены как в любом из предыдущих вариантов осуществления.

Другой вариант осуществления в соответствии с настоящим изобретением
относится к соединению формулы (I), в которой R^2 представляет собой $-CH_3$; и
10 заместители A и R^1 определены как в любом из предыдущих вариантов осуществления.

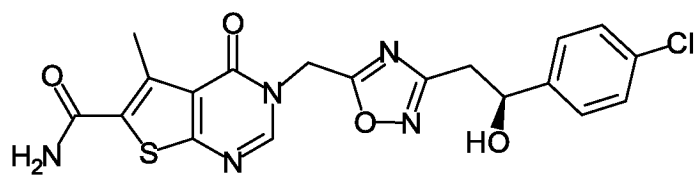
Предпочтительным является соединение формулы (I), выбранное из группы, состоящей из:

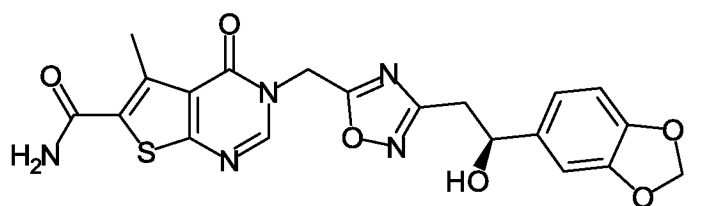
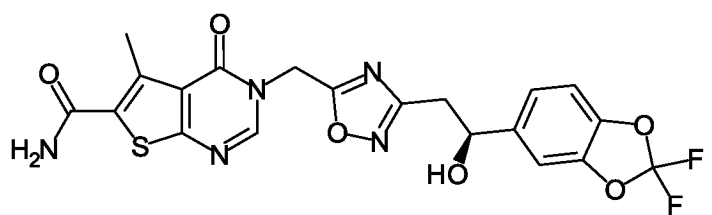
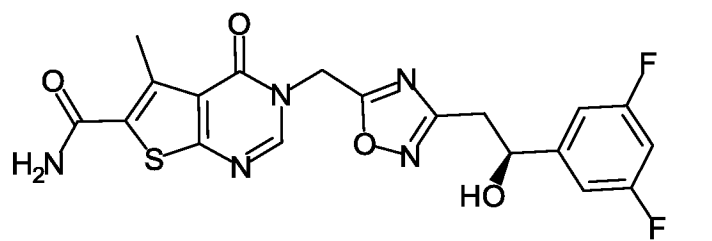
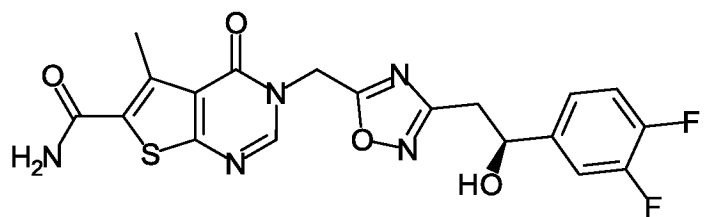
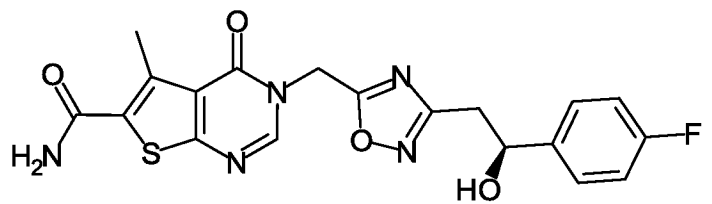
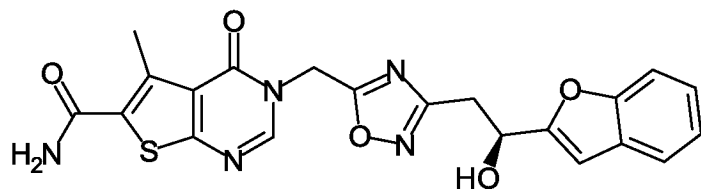
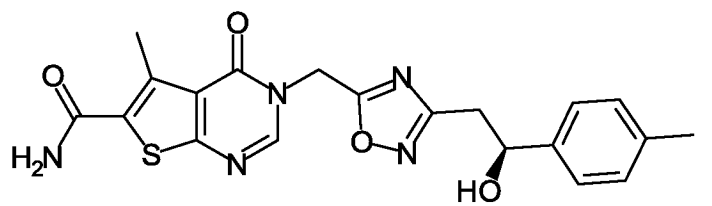


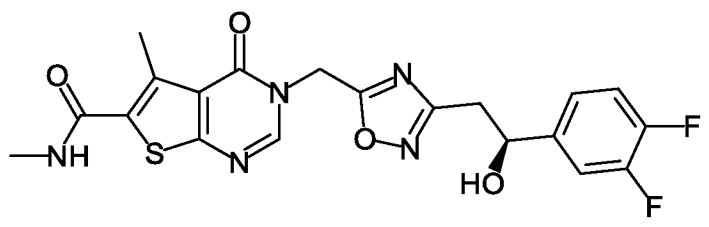
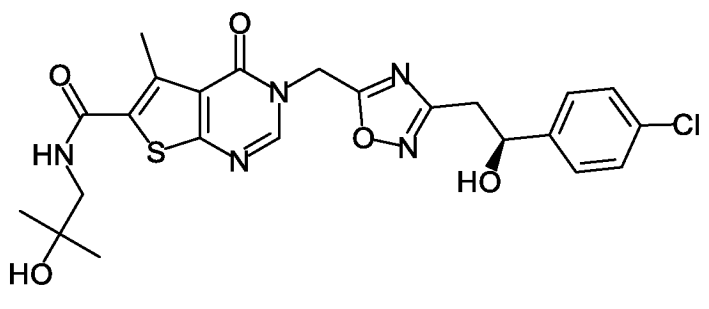
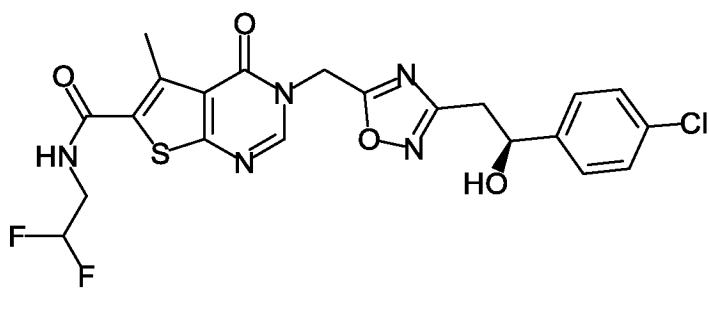
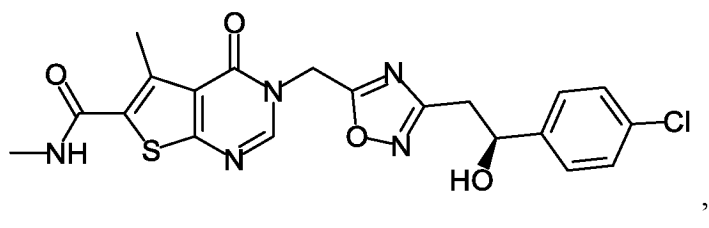
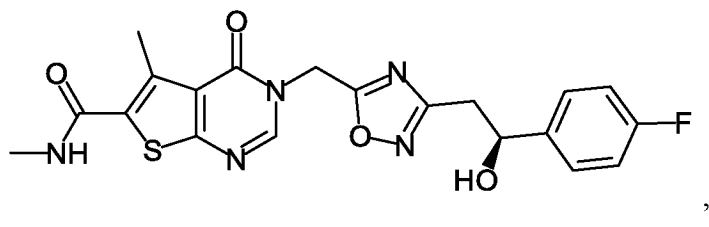
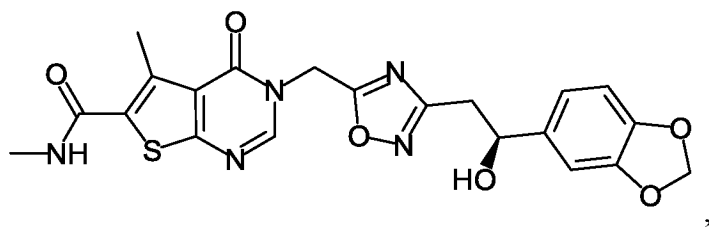


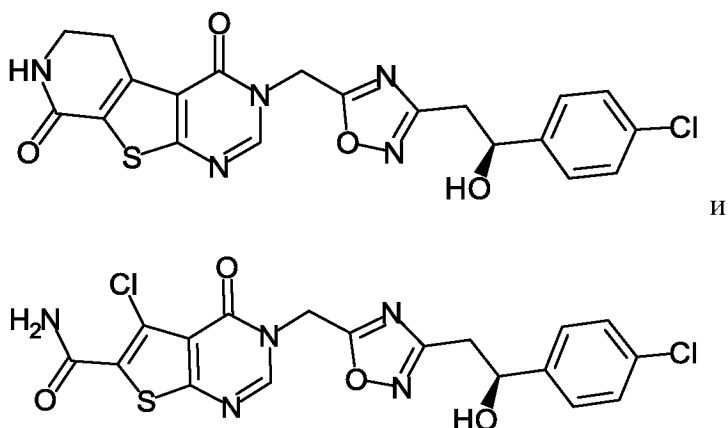
и заместитель А имеет такое же значение, как и в любом из предыдущих вариантов осуществления.

Особенно предпочтительным является (*S*)-энантиомер соединения в соответствии с формулой (I), выбранный из группы, состоящей из:









ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

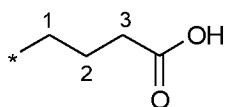
Терминам, не определенным в настоящей заявке конкретно, следует придавать значения, которые им придавал бы специалист в данной области в свете раскрытия и контекста. Однако при использовании в описании, если не указано иное, следующие термины имеют указанное значение, и соблюдаются следующие соглашения.

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

В случае, если соединение в соответствии с настоящим изобретением представлено в форме химического названия и в виде формулы, в случае любого расхождения преимущественную силу имеет формула. Звездочка может быть использована в подформулах для обозначения связи, которая связана с основной молекулой, как определено.

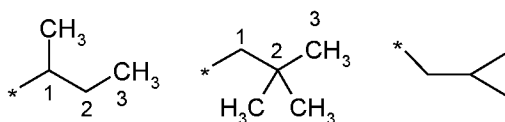
Нумерация атомов заместителя начинается с атома, ближайшего к ядру или группе, к которой присоединен заместитель.

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



5

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



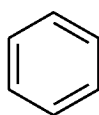
10

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

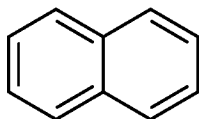
Термин «C_{1-n}-алкил», где n представляет собой целое число, выбранное из 2, 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 4 или 6, либо отдельно, либо в сочетании с другим радикалом означает ациклический, насыщенный, разветвленный или линейный углеводородный радикал с от 1 до n атомов С. Например, термин C₁₋₅-алкил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

Термин «F_{1-m}-фтор-C_{1-n}-алкил», где m представляет собой целое число, выбранное из 2 или 3, и n представляет собой целое число, выбранное из 2, 3, 4 или 5, означает C_{1-n}-алкильную группу, как определено выше, где один или несколько атомов водорода заменены 1-m атомом фтора. Например, F₁₋₃-фтор-C₁₋₂-алкил включает в себя радикалы FH₂C-, F₂HC-, F₃C-, FH₂C-H₂C-, F₂HC-H₂C-, F₃C-H₂C-, FH₂C-FHC-, FH₂C-F₂C-, F₂HC-FHC-, H₃C-FHC- и H₃C-F₂C-.
25

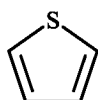
Термин фенил относится к радикалу следующего кольца



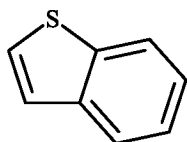
Термин нафтил относится к радикалу следующего кольца



5 Термин тиофенил относится к радикалу следующего кольца

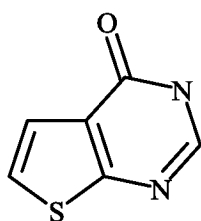


Термин бензотиофенил относится к радикалу следующего кольца

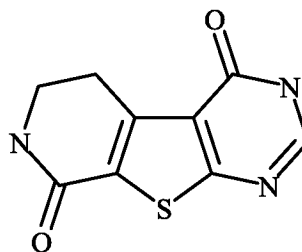


Термин тиенопиримидон относится к радикалу следующего кольца

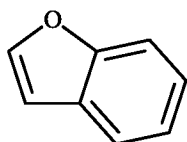
10



и включает в себя



Термин бензофуранил относится к радикалу следующего кольца



15 Термин циклопропил относится к радикалу следующего кольца



Термин циклобутил относится к радикалу следующего кольца



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

Если конкретно не указано, то в описании и прилагаемой формуле изобретения, приведенная химическая формула или название должны охватывать таутомеры и все стерео-, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, E/Z-изомеры и т. д.) и их рацематы, а также их смеси в различных пропорциях отдельных энантиомеров, смеси диастереомеров или смеси любых из вышеуказанных форм, где такие изомеры и энантиомеры существуют, а также соли, включая их фармацевтически приемлемые соли и их сольваты, такие как, например, гидраты, включая сольваты свободных соединений или сольваты соли соединения.

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

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

Кроме того, специалисту в данной области известно, как получить энантиомерно чистые соединения из соответствующих рацемических смесей, например, путем хроматографического разделения соответствующих рацемических смесей на хиральных неподвижных фазах; или путем разделения рацемической смеси с использованием подходящего разделяющего агента, например, посредством образования диастереомерной соли рацемического соединения с оптически активными кислотами или основаниями, последующим разделением солей и высвобождением желаемого соединения из соли; или путем дериватизации соответствующих рацемических соединений оптически активными хиральными вспомогательными реагентами с последующим разделением диастереомеров и удалением хиральной вспомогательной группы; или путем кинетического разделения рацемата (например, путем ферментативного разделения); энантиоселективной кристаллизацией из конгломерата энантиоморфных кристаллов в подходящих условиях; или путем (фракционной) кристаллизации из подходящего растворителя в присутствии оптически активного хирального вспомогательного вещества.

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

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

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

Примеры катионов и оснований, образующих фармацевтически приемлемую соль с исходным соединением, содержащим кислотный фрагмент, включают в себя Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , NH_4^+ , L-аргинин, 2,2'-иминобисэтанол, L-лизин, N-метил-D-глюкамин или трис(гидроскиметил)-аминометан.

5 Фармацевтически приемлемые соли в соответствии с настоящим изобретением можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены взаимодействием свободных кислотных или основных форм этих соединений с достаточным количеством
10 подходящего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, или их смесь.

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

Биологические анализы

Анализ А: анализ TRPA1

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

Способ:

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

Клеточная культура:

Клетки получали в виде замороженных клеток в криопробирках и хранили
30 до использования при -150°C .

Клетки выращивали в культуральной среде (среда MEM/EBSS с 10% FCS и 0,4 мг/мл генетицина). Важно, чтобы плотность не превышала 90% слияния. Для пересева клетки отсоединяли от колб Versene. За день до анализа клетки отделяли, дважды промывали средой (среда MEM/EBSS с 10% FCS) и 20000

клеток в 20 мкл/лунку высевали в биопокрытые поли-D-лизином 384-луночные планшеты (черные, с прозрачным дном, кат. 356697) от Corning. Планшеты инкубировали в течение 24 часов при 37 °C/5% CO₂ перед использованием в анализе.

Получение соединения

Испытываемые соединения растворяли в 100 % ДМСО в концентрации 10 мМ и на первой стадии разбавляли в ДМСО до концентрации 5 мМ, после чего следовали стадии последовательного разведения в 100% ДМСО. Коэффициент разбавления и количество стадий разбавления могут варьироваться в зависимости от потребностей. Обычно готовили 8 различных концентраций при разведении 1:5, дальнейшие промежуточные разведения (1:20) веществ проводили с буфером HBSS/HEPES (1xHEPES, кат. 14065 от Gibco, 20 мМ HEPES, кат. 83264 от SIGMA, 0,1% BSA кат. 11926 от Invitrogen, pH 7,4.

Анализ FLIPR:

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

Оценка данных и расчет:

Каждый микротитрационный планшет для анализа содержал лунки с контрольными лекарственными основами (1% ДМСО) вместо соединения в качестве контроля для индуцированной AITC люминесценции (100 % CTL; высокие контроли) и лунки с контрольными лекарственными основами без AITC

в качестве контроля неспецифических изменений люминесценции (0 %CTL; низкий контроль).

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

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

Пример	hTRPA1 IC ₅₀ [нМ]
1	13
2	20
3	19
4	33
5	48
6	48
7	34
8	56
9	78
10	52
11	10
12	15
13	37
14	33
15	9
16	16

Таблица 2: Биологические данные для соединений предшествующего уровня техники (примеры 53, 72, 73, 86, 90 в WO 2017/060488) как получено в анализе А.

Пример в WO 2017/060488	hTRPA1 IC ₅₀ [нМ]
53	36
72	14
73	35
86	67
90	41

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

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

5

Анализ В: Микросомальный клиренс:

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

10

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

15

20

Аликвоту супернатанта анализируют с помощью ЖХ-МС/МС на количество исходного соединения. Период полувыведения (t_{1/2} INVITRO) определяют наклоном полулогарифмического графика зависимости концентрации от времени.

25

Внутренний клиренс (CL_{INTRINSIC}) рассчитывают с учетом количества белка в инкубации:

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

30

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

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

Гепатоцеллюлярность, человек: 120x10⁶ клеток/г печени

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

Кровоток, человек: 21 мл/(мин х кг)

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

Пример	LM человека [%Qh]
1	29
2	<23
3	<23
4	<23
5	<23
6	<23
7	23
8	<23
9	29
10	<23
11	<23
12	24
13	<23
14	<23
15	<23
16	<23

5

Таблица 5: Биологические данные для соединений предшествующего уровня техники (примеры 53, 72, 73, 86, 90 в WO 2017/060488), полученные в Анализе В.

Пример в WO 2017/060488	LM человека [%Qh]
53	<23
72	30
73	38
86	<23
90	39

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

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

Анализ С: Клиренс гепатоцитов

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

После 30-минутной предварительной инкубации в инкубаторе (37°C, 10% CO₂) 5 мкл раствора испытуемого соединения (80 мкМ; из 2 мМ в исходном растворе ДМСО, разбавленном 1:25 со средой) добавляют к 395 мкл суспензии гепатоцитов (плотность клеток в диапазоне 0.25-5 млн. клеток/мл в зависимости от вида, обычно 1 млн. клеток/мл; конечная концентрация испытуемого соединения 1 мкМ, конечная концентрация ДМСО 0,05%).

Клетки инкубируют в течение шести часов (инкубатор, орбитальный шейкер) и образцы (25 мкл) берут через 0, 0,5, 1, 2, 4 и 6 часов. Образцы переносят в ацетонитрил и осаждают центрифугированием (5 мин). Супернатант переносят в новый 96-луночный планшет, выпаривают в атмосфере азота и ресуспендируют.

Снижение исходного соединения анализируют с помощью ВЭЖХ-МС/МС

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

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

$CL_{INTRINSIC_INVIVO} [\text{мл/мин/кг}] = (CL_{INTRINSIC} [\text{мкл/мин}/10^6 \text{ клеток}] \times \text{гепатоцеллюлярность} [10^6 \text{ клеток/г печени}] \times \text{печеночный фактор} [\text{г/кг массы тела}]) / 1000$

$CL [\text{мл/мин/кг}] = CL_{INTRINSIC_INVIVO} [\text{мл/мин/кг}] \times \text{печеночный кровоток} [\text{мл/мин/кг}] / (CL_{INTRINSIC_INVIVO} [\text{мл/мин/кг}] + \text{печеночный кровоток} [\text{мл/мин/кг}])$

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

Гепатоцеллюлярность, человек: 120×10^6 клеток / г печени

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

Кровоток, человек: 21 мл/(мин х кг)

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

Пример	Гепатоциты человека [%Qh]
1	25
2	29
3	36
4	29
5	37
6	23
7	39
8	24
9	24
10	25
11	29
12	36
13	18
14	24
15	31
16	39

10 Таблица 8: Биологические данные для соединений предшествующего уровня техники (примеры 53, 72, 73, 86, 90 в WO 2017/060488), полученные в анализе С.

Пример в WO 2017/060488	Гепатоциты человека [%Qh]
53	25
72	50
73	36
86	12
90	61

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

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

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы 1, которые применимы для профилактики и/или лечения заболевания и/или состояния, связанного с активностью TRPA1 или модулируемого ею, включая, помимо прочего, лечение и/или профилактику фиброзных заболеваний, воспалительных и иммунорегуляторных нарушений, респираторных или желудочно-кишечных заболеваний или недугов, офтальмологических заболеваний, воспалительных заболеваний суставов и воспалительных заболеваний носоглотки, глаз и кожи. Указанные нарушения, заболевания и недуги включают в себя кашель, идиопатический легочный фиброз, другие легочные интерстициальные заболевания и другие фиброзные, астматические или аллергические заболевания, эозинофильные заболевания, хронические обструктивные заболевания легких, а также аутоиммунные патологии, такие как ревматоидный артрит и атеросклероз, боль и неврологические расстройства, такие как депрессия.

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

(1) Кашля, такого как хронический идиопатический кашель или хронический рефрактерный кашель, кашель, связанный с астмой, ХОБЛ и раком легких, а также поствирусный кашель.

(2) Легочных фиброзных заболеваний, таких как пневмонит или интерстициальный пневмонит, связанные с коллагенозом, например, красная волчанка, системная склеродермия, ревматоидный артрит, полимиозит и дерматомиозит, идиопатические интерстициальные пневмонии, такие как легочный фиброз легких (IPF), неспецифическая интерстициальная пневмония, интерстициальное заболевание легких, связанное с респираторным бронхиолитом, десквамативная интерстициальная пневмония, криптогенная organizing пневмония, острая интерстициальная пневмония и лимфоцитарная интерстициальная пневмония, лимангиолейомиоматоз, легочный альвеолярный протеиноз, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, плевральный паренхиматозный фиброэластоз, интерстициальные заболевания легких известной этиологии, такие как интерстициальный пневмонит в результате профессиональных воздействий, таких как асбестоз, силикоз, легкие шахтеров (угольная пыль), легкие фермеров (сено и плесень), легкие любителей голубей

(птиц) или другие профессиональные летучие факторы, такие как металлическая пыль или микобактерии, или в результате лечения, такого как облучение, метотрексат, амиодарон, нитрофурантоин или химиотерапевтические средства, или при гранулематозной болезни, такой как гранулематоз с полиангитом, синдром Чарга-Стросса, саркоидоз, гиперчувствительный пневмонит или интерстициальный пневмонит различного генеза, например, аспирация, вдыхание токсичных газов, паров, бронхит или пневмонит или интерстициальный пневмонит, вызванный сердечной недостаточностью, рентген, лучевая терапия, химиотерапия, М. boeck или саркоидоз, гранулематоз, кистозный фиброз или муковисцидоз или дефицит альфа-1-антитрипсина.

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

(4) Воспалительных, аутоиммунных или аллергических заболеваний и состояний, таких как аллергический или неаллергический ринит или синусит, хронический синусит или ринит, полипоз носа, хронический риносинусит, острый риносинусит, астма, детская астма, аллергический бронхит, альвеолит, гиперреактивность дыхательных путей, аллергический конъюнктивит, бронхоэктазы, респираторный дистресс-синдром взрослых, бронхиальный и легочный отек, бронхит или пневмонит, эозинофильный целлюлит (например, синдром Уэллса), эозинофильная пневмония (например, синдром Леффлера, хроническая эозинофильная пневмония), эозинофильный фасциит (например, синдром Шульмана), гиперчувствительность замедленного типа, неаллергическая астма; бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), острый бронхит, хронический бронхит, кашель, эмфизема легких; системная анафилаксия или реакции гиперчувствительности, лекарственная аллергия (например, на пенициллин, цефалоспорин), синдром эозинофилии-миалгии вследствие приема внутрь загрязненного триптофана, аллергии на укусы насекомых; аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, болезнь Грейвса, синдром

Шегрена, псориатический артрит, рассеянный склероз, системная красная волчанка, тяжелая миастения, иммунная тромбоцитопения (ИТП взрослых, неонатальная тромбоцитопения, педиатрическая ИТП), иммунная гемолитическая анемия (аутоиммунная и вызванная лекарственными средствами), Синдром Эванса (тромбоцитарная и эритроцитарная иммунная цитопения), резус-конфликт новорожденных, синдром Гудпасчера (анти-ГБМ болезнь), целиакия, аутоиммунная кардиомиопатия, юношеский диабет; гломерулонефрит, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Бехчета; отторжение трансплантата (например, при трансплантации), включая отторжение аллотрансплантата или болезнь «трансплантат против хозяина»; воспалительные заболевания кишечника, такие как болезнь Крона и язвенный колит; спондилоартропатии; склеродермия; псориаз (включая псориаз, опосредованный Т-клетками) и воспалительные дерматозы, такие как дерматит, экзема, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, крапивница; васкулит (например, некротизирующий, кожный и гиперчувствительный васкулит); узловатая эритема; эозинофильный миозит, эозинофильный фасциит, рак с лейкоцитарной инфильтрацией кожи или органов; офтальмологические заболевания, такие как возрастная дегенерация желтого пятна, диабетическая ретинопатия и диабетический макулярный отек, кератит, эозинофильный кератит, кератоконъюнктивит, весенний кератоконъюнктивит, рубцевание, рубцевание переднего сегмента, блефарит, блефароконъюнктивит, буллезные расстройства, рубцовый пемфигоид, меланома конъюнктивы, папиллярный конъюнктивит, сухость глаз, эписклерит, глаукома, глиоз, кольцевая гранулема, офтальмопатия Грейвса, внутриглазная меланома, пингвекула, пролиферативная витреоретинопатия, птериgium, склерит, увеит, острые приступы подагры, подагра или остеоартрит.

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

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

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

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

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы 1 для лечения и/или профилактики фиброзного заболевания, воспалительных и иммунорегуляторных нарушений, респираторных или желудочно-кишечных заболеваний или недугов, офтальмологических заболеваний, воспалительных заболеваний суставов и воспалительных заболеваний носоглотки, глаз и кожи. Указанные нарушения, заболевания и недуги включают в себя кашель, идиопатический легочный фиброз, другие легочные интерстициальные заболевания и другие фиброзные, астматические или аллергические заболевания, эозинофильные заболевания, хроническую обструктивную болезнь легких, а также аутоиммунные патологии, такие как ревматоидный артрит и атеросклероз.

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

(1) Кашля, такого как хронический идиопатический кашель или хронический рефрактерный кашель, кашель, связанный с астмой, ХОБЛ и раком легких, а также поствирусный кашель.

(2) Легочных фиброзных заболеваний, таких как пневмонит или интерстициальный пневмонит, связанные с коллагенозом, например, красная волчанка, системная склеродермия, ревматоидный артрит, полимиозит и дерматомиозит, идиопатические интерстициальные пневмонии, такие как легочный фиброз легких (IPF), неспецифическая интерстициальная пневмония, интерстициальное заболевание легких, связанное с респираторным бронхиолитом, десквамативная интерстициальная пневмония, криптогенная organizing пневмония, острая интерстициальная пневмония и лимфоцитарная интерстициальная пневмония, лимангиолейомиоматоз, легочный альвеолярный протеиноз, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, плевральный паренхиматозный фиброэластоз, интерстициальные заболевания легких известной этиологии, такие как интерстициальный пневмонит в результате профессиональных воздействий, таких как асбестоз, силикоз, легкие шахтеров

(угольная пыль), легкие фермеров (сено и плесень), легкие любителей голубей (птиц) или другие профессиональные летучие факторы, такие как металлическая пыль или микобактерии, или в результате лечения, такого как облучение, метотрексат, амиодарон, нитрофурантоин или химиотерапевтические средства, или при гранулематозной болезни, такой как гранулематоз с полиангитом, синдром Чарга-Стросса, саркоидоз, гиперчувствительный пневмонит или интерстициальный пневмонит различного генеза, например, аспирация, вдыхание токсичных газов, паров, бронхит или пневмонит или интерстициальный пневмонит, вызванный сердечной недостаточностью, рентген, лучевая терапия, химиотерапия, М. boeck или саркоидоз, гранулематоз, кистозный фиброз или муковисцидоз или дефицит альфа-1-антитрипсина.

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

(4) Воспалительных, аутоиммунных или аллергических заболеваний и состояний, таких как аллергический или неаллергический ринит или синусит, хронический синусит или ринит, полипоз носа, хронический риносинусит, острый риносинусит, астма, детская астма, аллергический бронхит, альвеолит, гиперреактивность дыхательных путей, аллергический конъюнктивит, бронхоэктазы, респираторный дистресс-синдром взрослых, бронхиальный и легочный отек, бронхит или пневмонит, эозинофильный целлюлит (например, синдром Уэллса), эозинофильная пневмония (например, синдром Леффлера, хроническая эозинофильная пневмония), эозинофильный фасциит (например, синдром Шулмана), гиперчувствительность замедленного типа, неаллергическая астма; бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), острый бронхит, хронический бронхит, кашель, эмфизема легких; системная анафилаксия или реакции гиперчувствительности, лекарственная аллергия (например, на пенициллин, цефалоспорины), синдром эозинофилии-миалгии вследствие приема внутрь загрязненного триптофана, аллергии на укусы насекомых; аутоиммунные

заболевания, такие как ревматоидный артрит, болезнь Грейвса, синдром Шегрена, псориатический артрит, рассеянный склероз, системная красная волчанка, тяжелая миастения, иммунная тромбоцитопения (ИТП взрослых, неонатальная тромбоцитопения, педиатрическая ИТП), иммунная гемолитическая анемия (аутоиммунная и вызванная лекарственными средствами), Синдром Эванса (тромбоцитарная и эритроцитарная иммунная цитопения), резус-конфликт новорожденных, синдром Гудпасчера (анти-ГБМ болезнь), целиакия, аутоиммунная кардиомиопатия, юношеский диабет; гломерулонефрит, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Бехчета; отторжение трансплантата (например, при трансплантации), включая отторжение аллотрансплантата или болезнь «трансплантат против хозяина»; воспалительные заболевания кишечника, такие как болезнь Крона и язвенный колит; спондилоартропатии; склеродермия; псориаз (включая псориаз, опосредованный Т-клетками) и воспалительные дерматозы, такие как дерматит, экзема, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, крапивница; васкулит (например, некротизирующий, кожный и гиперчувствительный васкулит); узловатая эритема; эозинофильный миозит, эозинофильный фасциит, рак с лейкоцитарной инфильтрацией кожи или органов; офтальмологические заболевания, такие как возрастная дегенерация желтого пятна, диабетическая ретинопатия и диабетический макулярный отек, кератит, эозинофильный кератит, кератоконъюнктивит, весенний кератоконъюнктивит, рубцевание, рубцевание переднего сегмента, блефарит, блефароконъюнктивит, буллезные расстройства, рубцовый пемфигоид, меланома конъюнктивы, папиллярный конъюнктивит, сухость глаз, эписклерит, глаукома, глиоз, кольцевая гранулема, офтальмопатия Грейвса, внутриглазная меланома, пингвекула, пролиферативная витреоретинопатия, птериgium, склерит, увеит, острые приступы подагры, подагра или остеоартрит.

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

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

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

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

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

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Соединения в соответствии с изобретением можно дополнительно комбинировать с одним или несколькими, предпочтительно с одним дополнительным терапевтическим средством. В соответствии с одним вариантом осуществления дополнительное терапевтическое средство выбирают из группы терапевтических средств, пригодных при лечении заболеваний или состояний, описанных выше, в частности, связанных с фиброзными заболеваниями, воспалительными и иммунорегуляторными нарушениями, респираторными или желудочно-кишечными заболеваниями или недугами, воспалительными заболеваниями суставов или носоглотки, глаз и кожи или состояний, таких как, например, кашель, идиопатический легочный фиброз, другие легочные интерстициальные заболевания, астма или аллергические заболевания, эозинофильные заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, атопический дерматит, а также аутоиммунных патологий, таких как ревматоидный артрит и атеросклероз, или терапевтических средств, применимых для лечения офтальмологических заболеваний, боли и депрессии.

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

Таким образом, соединение в соответствии с изобретением можно комбинировать с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, выбранными из группы, состоящей из противофиброзных средств,

противокашлевых средств, противовоспалительных средств, средств против атопического дерматита, анальгетиков, противосудорожных средств, анксиолитиков, седативных средств, релаксантов скелетных мышц или антидепрессантов.

5 Противофиброзные средства представляют собой, например, нинтеданиб, пирфенидон, ингибиторы фосфодиэстеразы-IV (PDE4), такие как рофлумиласт, ингибиторы аутоаксина, такие как GLPG-1690 или BBT-877; антитела, блокирующие фактор роста соединительной ткани (CTGF), такие как памревлумаб; антитела, блокирующие рецептор фактора активации В-клеток (BAFF-R), такие как ланалумаб; блокирующие ингибиторы альфа-V/бета-6, 10 такие как BG-00011/STX-100, рекомбинантный пентраксин-2 (PTX-2), такой как PRM-151; с ингибиторы N-концевой киназы c-Jun (JNK), такие как CC-90001; ингибиторы галектина-3, такие как TD-139; ингибиторы рецептора 84, связанного с G-белком (GPR84), такие как GLPG-1205; двойные ингибиторы 15 рецептора 84, сопряженного с G-белком/рецептора 40, сопряженного с G-белком, такие как PBI-4050; ингибиторы Rho-ассоциированной протеинкиназы 2 (ROCK2), содержащие суперспираль, такие как KD-025; малая 20 интерферирующая РНК белка теплового шока 47 (HSP47), такая как BMS-986263/ND-L02-s0201; ингибитор пути Wnt, такой как SM-04646; ингибиторы LD4/PDE3/4, такие как типелукаст; рекомбинантные иммуномодулирующие домены гистидил-тРНК-синтетазы (HARS), такие как ATYR-1923; ингибиторы простагландинсинтазы, такие как ZL-2102/SAR-191801; 15- 25 гидроксизейкозопентаеновая кислота (15-HEPE, например, DS-102); ингибиторы лизилоксидазы-подобного 2 (LOXL2), такие как PAT-1251, PXS-5382/PXS-5338; двойные ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)/мишени рапамицина (mTOR) млекопитающих, такие как HEC-68498; ингибиторы кальпаина, такие как BLD-2660; ингибиторы киназы митоген-активируемой протеинкиназы (MAP3K19), такие как MG-S-2525; ингибиторы хитиназы, такие как OATD-01; ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы-активируемой 30 протеинкиназы 2 (MAPKAPK2), такие как MMI-0100; малая интерферирующая РНК трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF-beta1), такая как TRK250/BNC-1021; или антагонисты рецептора лизофосфатидной кислоты, такие как BMS-986278.

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

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

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

Анальгетики относятся, например, к опиоидным типам, таким как морфин, оксиморфин, левопанол, оксикодон, пропоксифен, налмефен, фентанил, гидрокондон, гидроморфон, мерипидин, метадон, налорфин, налоксон, налтрексон, бупренорфин, буторфанол, налбуфин, пентазоцин; или неопиоидному типу, такому как ацетофенамин.

Антидепрессанты представляют собой, например, трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин, кломипрамин, дезпрамин, доксефин, дезипрамин, имипрамин, нортриптилин; антидепрессанты-селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), такие как флуоксетин, пароксетин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам; антидепрессанты-ингибиторы обратного захвата норадреналина (SNRI), такие как мапротилин, лофепрамин, миртазапин, оксапротилил, фезоламин, томоксетин, миансерин, бупропион, гидроксибупропион, номифензин, виллоксазин; антидепрессанты-двойные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (SNRI),

такие как дулоксетин, венлафаксин, десвенлафаксин, левомилнаципран; атипичные антидепрессанты, такие как тразодон, миртазапин, вортиоксетин, вилазодон, бупропион; или антидепрессанты-ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI), такие как транилципромин, фенелзин или изокарбоксазид.

5 Анксиолитиками являются, например, бензодиазепины, такие как алпразолам, бромазепам, хлордiazепоксид, клоназепам, клоразепат, diaзепам, флуразепам, лоразепам, оксазепам, темазепам, триазолам или тофизопам; или они представляют собой небензодиазепиновые снотворные, такие как эсзопиклон, залеплон, золпидем или зопиклон; или они являются карбатами, 10 например, мепробамат, каризопродол, тибамат или лорбамат; они представляют собой антигистаминные препараты, такие как гидроксизин, хлорфенирамин или дифенгидрамин.

 Седативные средства представляют собой, например, барбитуратовые седативные средства, такие как амобарбитал, апробарбитал, бутабарбитал, 15 бутабитал, мефобарбитал, метарбитал, метогекситал, пентобарбитал, секобарбитал, талбутал, теамилал или тиопентал; или они являются седативными средствами, не содержащими барбитуратов, такими как глютетимид, мепробамат, метаквалон или дихлоалфеназон.

 Релаксантами скелетных мышц являются, например, баклофен, мепробамат, 20 каризопродол, циклобензаприн, метаксалон, метокарбамол, тизанидин, хлорзоксазон или орфенадрин.

 Другими подходящими компонентами по комбинации являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы, такие как донепезил; антагонисты 5-НТ-3, такие как ондансетрон; антагонисты метаботропных рецепторов глутамата; 25 антиаритмические средства, такие как мексилетин или фенитоин; или антагонисты рецептора NMDA.

 Другими подходящими компонентами по комбинации являются лекарственные средства от недержания, например антихолинергические средства, такие как оксибутинин, толтеродин, дарифенацин, фезотеродин, 30 солифенацин или троспиум; или они являются релаксантами мышц мочевого пузыря, такими как мирабегрон; или они представляют собой альфа-блокаторы, такие как тамсулозин, альфузозин, силодозин, доксазозин или теразозин.

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

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

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

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

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, опосредованного активностью TRPA1, у пациента, который включает в себя стадию введения пациенту, предпочтительно человеку,
25 нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением в сочетании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, описанных выше и в дальнейшем.

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

Предлагаемое в изобретении соединение и одно или несколько дополнительных терапевтических средств могут оба присутствовать вместе в одном составе, например, в таблетке или капсуле, или по отдельности в двух

идентичных или разных составах, например, в виде так называемого набора частей.

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

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

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

ПОЛУЧЕНИЕ

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

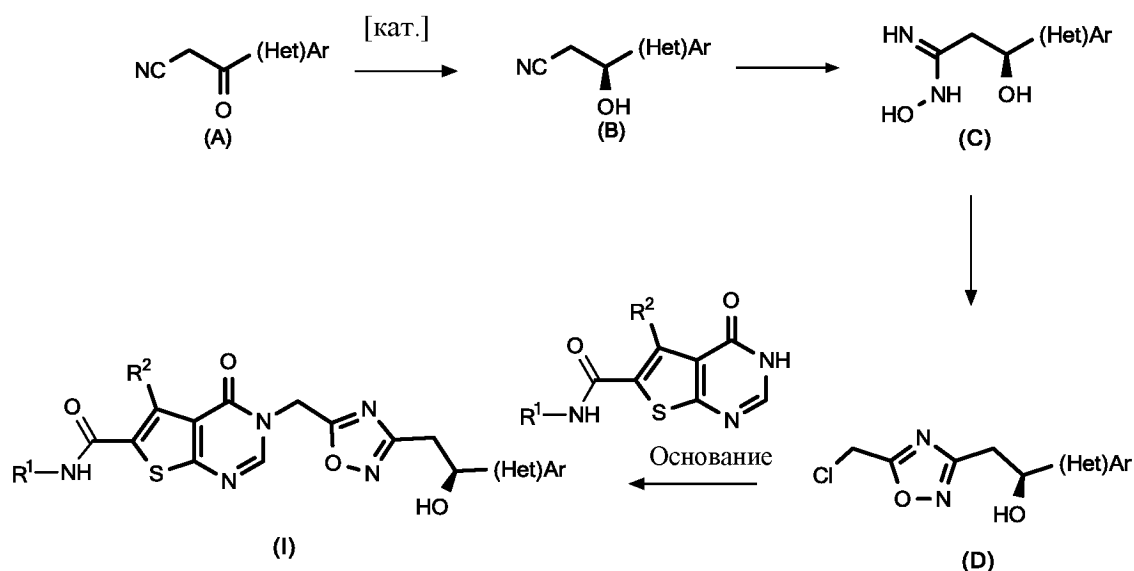
Общие способы получения соединений в соответствии с изобретением станут очевидны специалисту в данной области при изучении следующих схем. Исходные материалы могут быть получены способами, описанными в литературных источниках или в настоящем описании, или могут быть получены аналогичным или сходным способом. Любые функциональные группы в исходных материалах или промежуточных соединениях могут быть защищены с использованием обычных защитных групп. Эти защитные группы могут быть снова отщеплены на подходящей стадии последовательности реакций с использованием методов, известных специалистам в данной области.

Соединения в соответствии с изобретением получают описанными ниже способами синтеза, в которых заместители в общих формулах имеют указанные

выше значения. Эти способы предназначены для иллюстрации изобретения без ограничения его объекта и объема заявленных соединений этими примерами. Если получение исходных соединений не описано, они коммерчески доступны или могут быть получены аналогично известным соединениям или способам, описанным в настоящей заявке. Вещества, описанные в литературных источниках, получают согласно опубликованным методам синтеза.

Соединения формулы I можно получить, как показано на схеме I ниже.

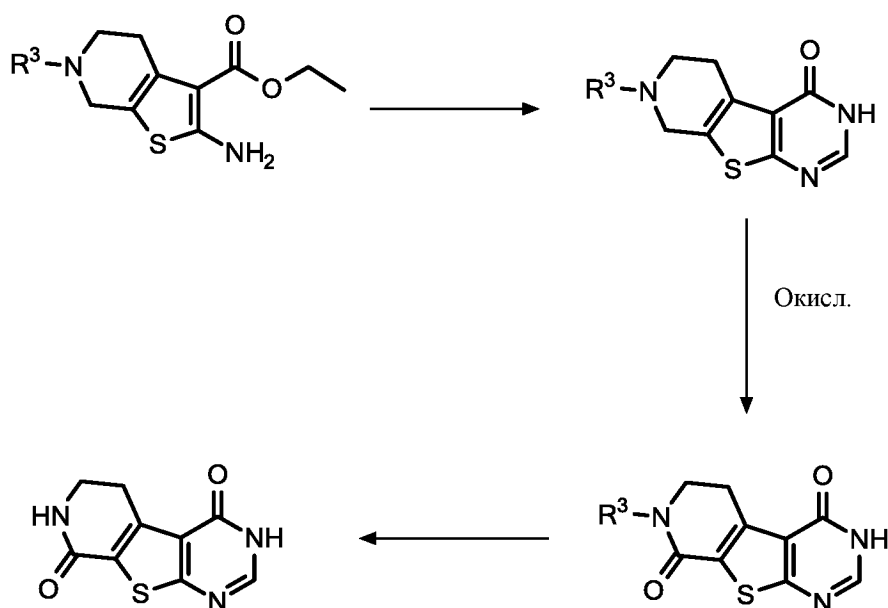
Схема I:



На схеме I альфа-цианокетоны субструктуры (A) восстанавливаются энантиселективно с использованием соответствующих каталитических систем с использованием комплекса переходного металла (например, Ru или Ir) в сочетании с хиральным лигандом (например, [(1S,2S)-(-)-2-амино-1,2-дифенилэтил](4-толуолсульфонил)амидо). К соответствующим цианоспиртам (B) добавляют гидроксиламин для получения дигидроксипропанимидов (C). Замыкание цикла хлорметилен-оксадиазолов (D) может быть достигнуто путем перемешивания реакционной смеси вместе с хлорацетилхлоридом. Наконец, соединения общей формулы (I) могут быть получены путем объединения соединений общей формулы (D) вместе с соответствующими тиенопиримидинонами в присутствии основания (например, K₂CO₃).

Трициклические тиенопиримидоновые соединения могут быть получены, как показано на схеме II ниже.

Схема II:



На схеме II подходящий предшественник тиено-тетрагидропиридина превращают с помощью соответствующего реагента, такого как формамидин, формамид или их соль, в подходящем растворителе (например, EtOH) при повышенных температурах (например, 100 °C) в соединение трициклический тиено-пиримидон (C). Затем тетрагидропиридиновое ядро окисляют с использованием подходящего окислителя (например, $KMnO_4$) и ускоряют в присутствии хелатирующего реагента (например, 18-краун-6). Эту реакцию обычно осуществляют в неполярном растворителе (например, ДХМ) и предпочтительно проводят при температуре окружающей среды. В случае, если R^3 напоминает защитную группу (например, BOC), то эту группу можно удалить, используя подходящие условия для снятия защиты (например, TFA/DCM или HCl/диоксан при КТ в течение $R^3=BOC$).

ПРИМЕРЫ

Получение

Соединения в соответствии с изобретением и их промежуточные соединения могут быть получены с использованием способов синтеза, которые известны специалистам в данной области и описаны в литературных источниках по органическому синтезу, например, с использованием способов, описанных в «Comprehensive Organic Transformations», 2-е издание, Richard C. Larock, John

Wiley & Sons, 2010, и «March's Advanced Organic Chemistry», 7-е издание, Michael B. Smith, John Wiley & Sons, 2013. Предпочтительно соединения получают аналогично способам получения, более подробно описанным ниже, в частности, как описано в экспериментальной части. В ряде случаев последовательность проведения схем реакции может варьироваться. Также можно использовать варианты этих реакций, которые известны специалисту в данной области техники, но подробно не описаны в настоящей заявке. Общие способы получения соединений в соответствии с изобретением станут очевидны специалисту в данной области при изучении нижеследующих схем. Исходные соединения имеются в продаже или могут быть получены способами, которые описаны в литературных источниках или в настоящей заявке, или могут быть получены аналогичным или сходным способом. Перед проведением реакции любые соответствующие функциональные группы в исходных соединениях могут быть защищены с использованием обычных защитных групп. Эти защитные группы могут быть снова отщеплены на подходящей стадии последовательности реакций с использованием методов, известных специалисту в данной области и описанных в литературных источниках, например, в «Protecting Groups», 3-е издание, Philip J. Kocienski, Thieme, 2005 и «Protective Groups in Organic Synthesis», 4-е издание, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, 2006. Термины «температура окружающей среды» и «комнатная температура» используют взаимозаменяемо и обозначают температуру около 20 °C, например от 19 до 24°C.

Сокращения:

ACN	ацетонитрил
Водн.	водный
°C	градус Цельсия
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
CyH	циклогексан
конц.	концентрированный
DCM	дихлорметан
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
ЭРИ-МС	масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением
EtOAc	этилацетат
Пр.	пример
экв.	эквивалент
ч.	час

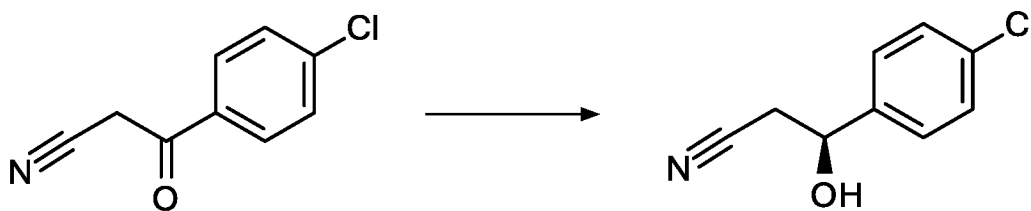
HATU	N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урания гексафторфосфат
HCl	соляная кислота
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
Пр. с.	промежуточное соединение
л	литр
LiHMDS	лития бис(триметилсилил)амид
MeOH	метанол
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
мин	минута
мл	миллилитр
MTBE	<i>трет</i> -бутилметиловый эфир
NaH	гидрид натрия
Pd/C	палладий на активированном угле
PE	петролейный эфир
КТ	комнатная температура (около 20°C)
нас.	насыщенный
TBTU	бензотриазолилтетраметилурония тетрафторборат
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TLC	тонкослойная хроматография на SiO ₂

Получение исходных соединений

Промежуточное соединение I

Промежуточное соединение I.1 (общий способ)

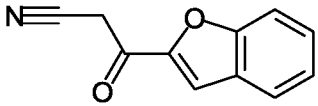
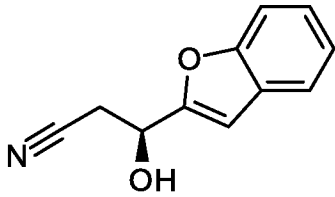
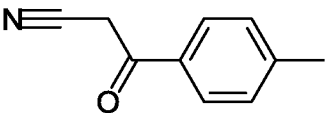
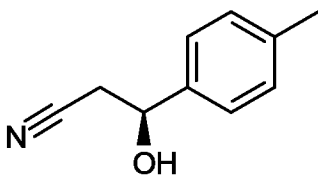
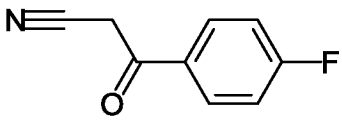
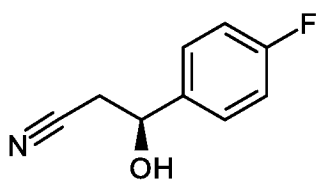
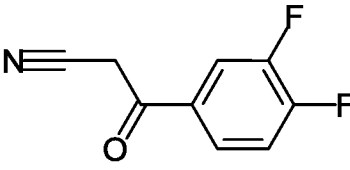
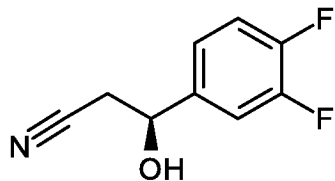
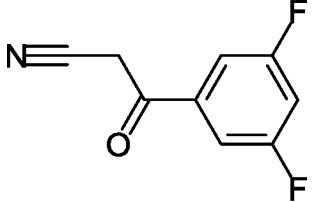
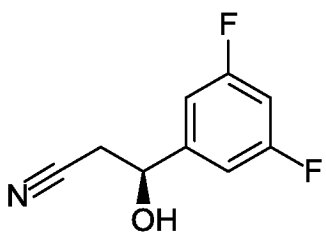
5 (3S) -3- (4-хлорфенил)-3-гидроксипропаннитрил

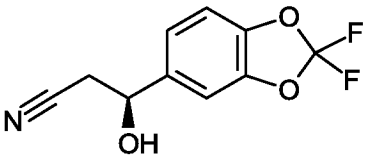
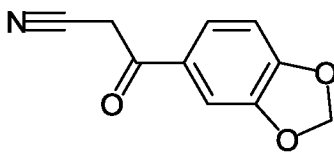
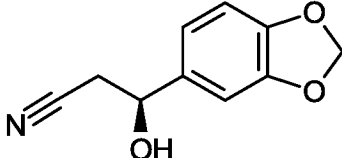


10,0 г (55,7 ммоль) 4-Хлорбензоилацетонитрила добавляют к 100 мл ACN в инертной атмосфере. 142 мг (0,23 ммоль) хлор([(1S,2S)-(-)-2-амино-1,2-дифенилэтил](4-толуолсульфонил)амидо)(мезитилен)рутения (II) (CAS 174813-81-1) добавляют перед добавлением по каплям 8,30 мл (19.8 ммоль) триэтиламинового комплекса муравьиной кислоты (5:2). После перемешивания при КТ в течение 3 ч. растворитель удаляют в вакууме. К оставшейся сырой смеси добавляют воду и эту смесь дважды экстрагируют с EtOAc. Органические слои объединяют, сушат над MgSO₄ и растворитель удаляют в вакууме.

C_9H_8ClNO (M = 181,6 г/моль)
 ЭРИ-МС: 226 [M+HCOO]⁻
 В_y (ВЭЖХ): 0,81 мин (способ В)

5 Следующие соединения получают по общей методике (промежуточное соединение I.1), описанной выше:

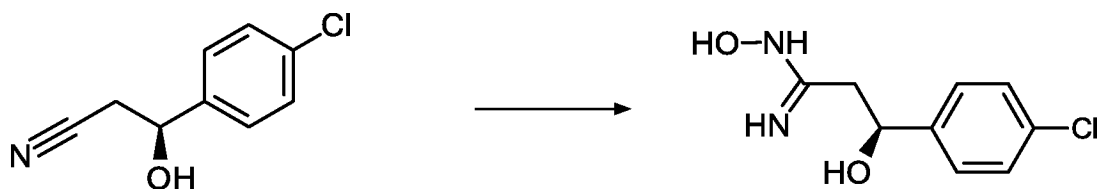
Пр.	Исходные вещества	Структура	ЭРИ-МС	Время удерживания ВЭЖХ (способ) [мин]
I.2			EI-МС: 187 [M*] ⁺	0.41 (А)
I.3			184 [M+Na] ⁺	0.76 (В)
I.4			188 [M+Na] ⁺	0.72 (В)
I.5			EI-МС: 183 [M*] ⁺	0.79 (В)
I.6			184 [M+H] ⁺	0.76 (В)

I.7	Пример V		250 [M+Na] ⁺	0.84 (B)
I.8			214 [M+Na] ⁺	0.64 (B)

Промежуточное соединение II

Промежуточное соединение II.1 (общий способ)

(3S) -3- (4-хлорфенил)-N,3-дигидроксипропанимидамид



5

Смесь из 9,82 г (54.1 ммоль) (3S) -3- (4-хлорфенил)-3-гидроксипропаннитрила (промежуточное соединение I.1) и 8.00 мл (136 ммоль) гидроксиламина (50% в воде) добавляют к 100 мл MeOH и перемешивают при 75 °С в течение 1,5 ч. После охлаждения до КТ все летучие вещества удаляют в вакууме с получением сырого продукта, который используют без дополнительной очистки.

10

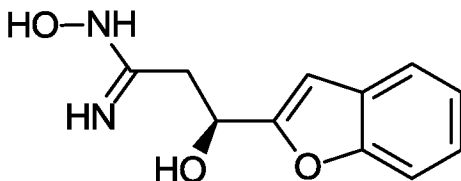
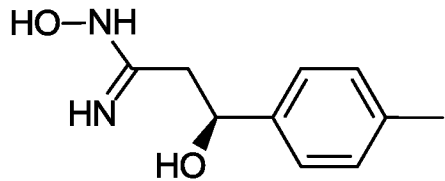
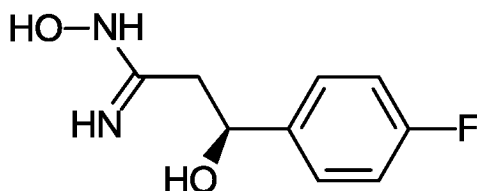
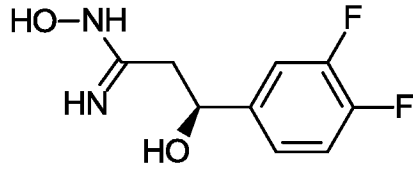
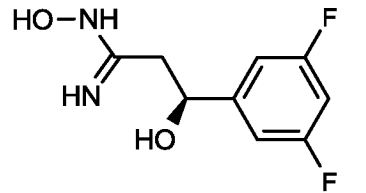
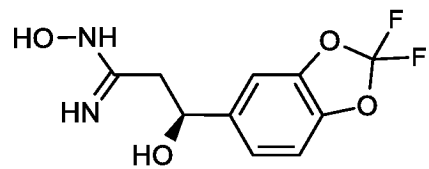
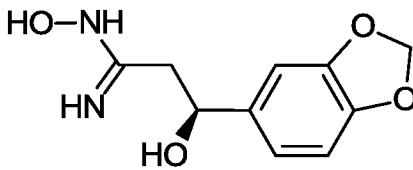
$C_9H_{11}ClN_2O_2$ (M = 214,6 г/моль)

ЭРИ-МС: 215 [M+H]⁺

V_y (ВЭЖХ): 0,60 мин (способ В)

15

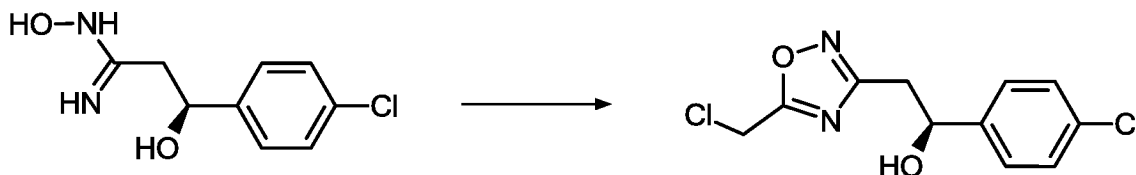
Следующие соединения получают по общей методике (промежуточное соединение II.1), описанной выше:

Пр.	Исходные вещества	Структура	ЭРИ-МС	Время удерживания ВЭЖХ (способ) [мин]
II.2	I.2		221 [M+H] ⁺	0.27 (A)
II.3	I.3		195 [M+H] ⁺	0.57 (B)
II.4	I.3		199 [M+H] ⁺	0.43 (B)
II.5	I.5		217 [M+H] ⁺	0.54 (B)
II.6	I.6		217 [M+H] ⁺	0.55 (B)
II.7	I.7		261 [M+H] ⁺	0.66 (C)
II.8	I.8		225 [M+H] ⁺	0.24 (B)

Промежуточное соединение III

Промежуточное соединение III.1 (общий способ)

(1S)-2-[5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1- (4-хлорфенил)этан-1-ол



5 К 11,2 г (52,4 ммоль) промежуточного соединения II в 55 мл NMP добавляют 10,0 мл (57,8 ммоль) DIPEA. Смесь охлаждают до 0 °С прежде чем медленно добавляют 4,60 мл (57,7 ммоль) хлорацетилхлорида, растворенного в 5 мл NMP, и смесь перемешивают при постоянной температуре в течение 45 мин. Затем смесь нагревают до 95°С и перемешивание продолжают в течение 4 ч.
10 После охлаждения до КТ, добавляют 200 мл воды и полученную смесь трижды экстрагируют с EtOAc. Органические слои объединяют, сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель; PE/EtOAc, 7/3).

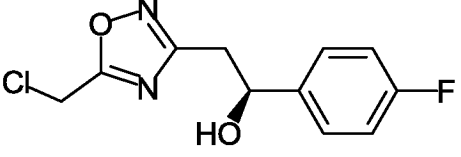
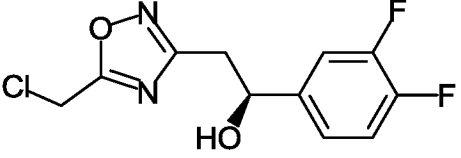
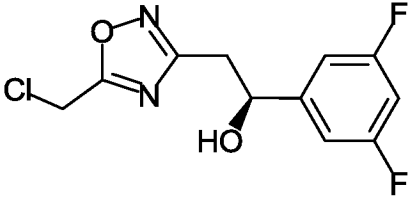
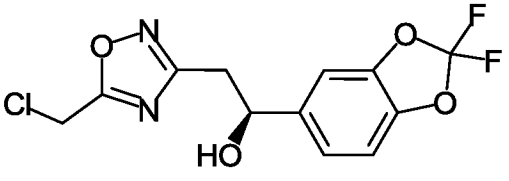
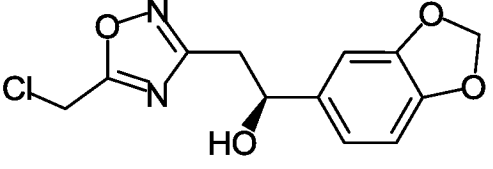
$C_{11}H_{10}Cl_2N_2O_2$ (M = 273.1 г/моль)

15 ЭРИ-МС: 271 [M-H]⁻

Vy (ВЭЖХ): 0,93 мин (способ В)

Следующие соединения получают по общей методике (промежуточное соединение III.1), описанной выше:

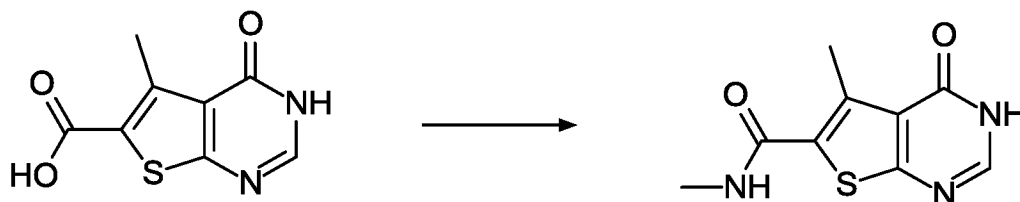
Пр.	Исходные вещества	Структура	ЭРИ-МС	Время удерживания ВЭЖХ (способ) [мин]
III.2	II.2		301 [M+Na] ⁺	0.90 (B)
III.3	II.3		235 [M+H-H ₂ O] ⁺	0.92 (C)

Пр.	Исходные вещества	Структура	ЭРИ-МС	Время удерживания ВЭЖХ (способ) [мин]
III.4	II.4		255 [M-H] ⁻	0.86 (B)
III.5	II.5		273 [M-H] ⁻	0.93 (B)
III.6	II.6		273 [M-H] ⁻	0.93 (B)
III.7	II.7		EI-МС: 318 [M*] ⁻	0.96 (G)
III.8	II.8		281 [M-H] ⁻	0.82 (G)

Промежуточное соединение IV

Промежуточное соединение IV.1 (общий способ)

N,5-Диметил-4-оксо-3Н,4Н-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксаимид



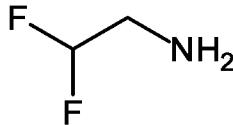
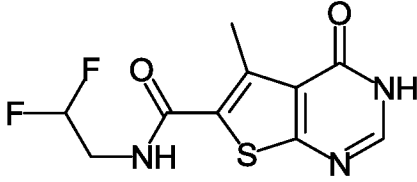
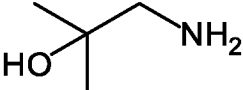
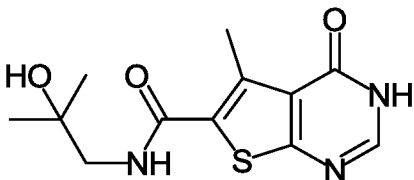
5

К 0,25 г (1,19 ммоль) 5-метил-4-оксо-3Н,4Н-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в 30 мл THF добавляют 331 мкл (2,38 ммоль) ТЕА и 429 мг (1,19 ммоль) ТВТУ. Смесь перемешивают при КТ в течение 30 мин. прежде, чем

добавляют 654 мкл (1,31 ммоль) раствора метиламина (с= 2 моль/л в THF). Перемешивание продолжают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Растворитель удаляют в вакууме перед добавлением воды и DCM. Органический слой отделяют, сушат над Na₂SO₄, и растворитель удаляют в вакууме. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (силикагель; DCM/MeOH/NH₃ 90/10/1).

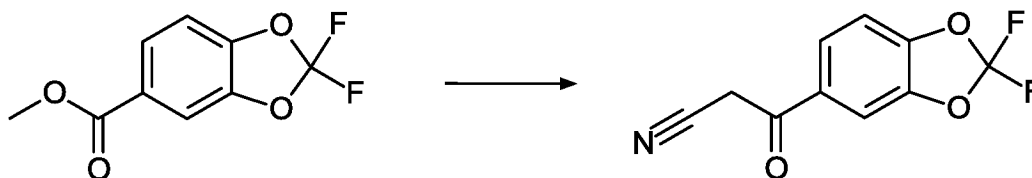
C₉H₉N₃O₂S (M = 223,3 г/моль)
ЭРИ-МС: 224 [M+H]⁺
В_y (ВЭЖХ): 0,62 мин (способ С)

Следующие соединения получают по общей методике (пример IV.1), описанной выше:

Пр.	Исходные вещества	Структура	ЭРИ-МС	Время удерживания ВЭЖХ (способ) [мин]
IV.2			274 [M+H] ⁺	0.72 (C)
IV.3			282 [M+H] ⁺	0.68 (C)

Промежуточное соединение V

3-(2,2-Дифтор-2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-оксoproпаннитрил



К 0,63 мл (12,0 ммоль) ацетонитрила в 5 мл THF добавляют 18,0 мл 2-метил-2-бутилата калия (конц: 2 моль/л в THF; 36,1 ммоль), и полученную смесь перемешивают в течение короткого периода. Затем добавляют 2,60 г (12,0

ммоль) метил-2,2-дифтор-2Н-1,3-бензодиоксозол-5-карбоксилата и перемешивание продолжают при КТ в течение 30 мин. Реакцию гасят путем добавления раствора водн. HCl (конц.: 1 моль/л). Добавляют EtOAc и орг. слой отделяют, промывают рассолом и сушат над Na₂SO₄. Растворитель удаляют в вакууме, и неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (силикагель; CyH/EtOAc 75/25 → 57/43) с получением желаемого продукта.

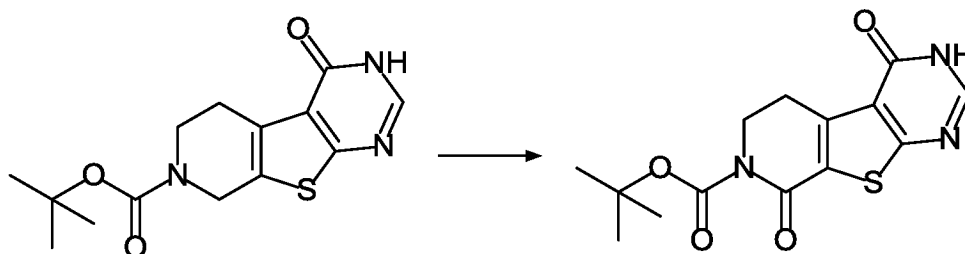
C₁₀H₅F₂NO₃ (M = 225,2 г/моль)

ЭРИ-МС: 224 [M-H]⁻

V_y (ВЭЖХ): 0,89 мин (способ В)

Промежуточное соединение VI

трет-Бутил-4,8-диоксо-5,6-дигидро-3Н-пиридо[2,3]тиено[2,4-с]пиримидин-7-карбоксилат



К 500 мг (1,63 ммоль) *трет*-бутил-4-оксо-3,5,6,8-тетрагидропиридо[2,3]тиено[2,4-с]пиримидин-7-карбоксилата в 8,0 мл DCM добавляют 86,0 мг (0,325 ммоль) 18-краун-6 и 514 мг (3,25 ммоль) перманганата калия. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь затем гасят путем добавления метанола и водного 10% раствора Na₂S₂O₃. Осажденное твердое вещество удаляют фильтрованием и фильтрат концентрируют. Остаток растворяют в метаноле и ДМФА, фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ (градиент ACN/H₂O/TFA). Продукт, содержащий фракции, объединяют и ацетонитрил удаляют при пониженном давлении. Оставшийся водный раствор продукта экстрагируют с DCM (2х). Комбинированные органические экстракты сушат над сульфатом натрия с получением желаемого продукта.

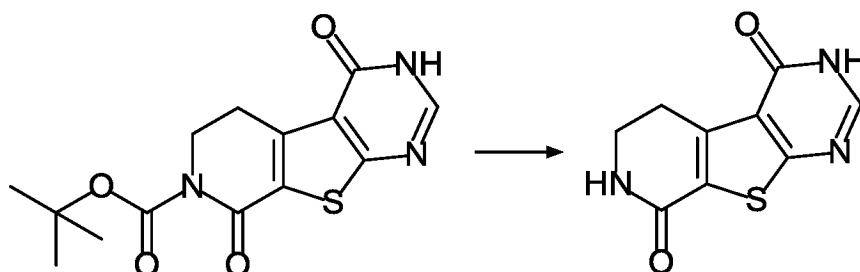
C₁₄H₁₅N₃O₄S (M = 321,3 г/моль)

ЭРИ-МС: 322 [M + H]⁺

V_y (ВЭЖХ): 0,46 мин (способ А)

Промежуточное соединение VII

3,5,6,7-Тетрагидропиридо[2,3]тиено[2,4-с]пиримидин-4,8-дион



5

К 264 мг (0,822 ммоль) *трет*-бутил-4,8-диоксо-5,6-дигидро-3Н-пиридо[2,3]тиено[2,4-с]пиримидин-7-карбоксилата в 6 мл DCM добавляют 380 мкл (4,926 ммоль) трифторуксусной кислоты. Полученную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 45 мин. Все летучие вещества удаляют в вакууме и остаток используют в том виде, в каком он получен на следующей стадии.

10

$C_9H_7N_3O_2S$ (M = 221.2 г/моль)

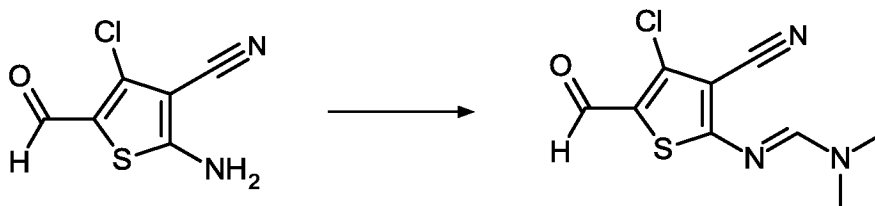
ЭРИ-МС: 222 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 0,22 мин (способ А)

15

Промежуточное соединение VIII

Промежуточное соединение VIII.1 (общий способ)



20

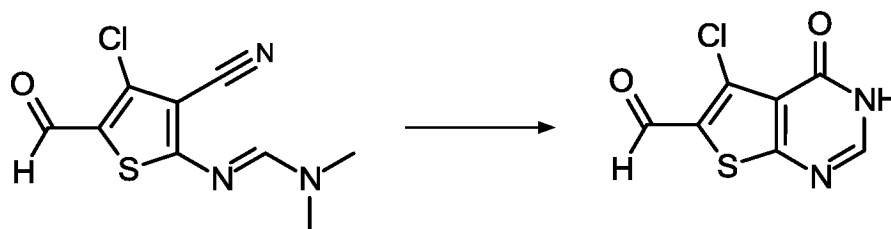
К 5,00 г (26,8 ммоль) 2-амино-4-хлор-3-циано-5-формилтиофена (CAS: 104366-23-6) в 25 мл пиридина добавляют 5,70 мл (42,9 ммоль) N,N-диметилформаид-диметил-ацетала. Смесь перемешивают при 100 °С в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды, смесь концентрируют под сниженным давлением. Остаток ресуспендируют в DCM и

промывают водой. Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и концентрируют с получением целевого продукта.

$\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3\text{OS}$ (M = 241,7 г/моль)
ЭРИ-МС: 242 $[\text{M}+\text{H}]^+$
5 Ву (ВЭЖХ): 1,04 мин (способ В)

Промежуточное соединение IX

Промежуточное соединение IX.1 (общий способ)

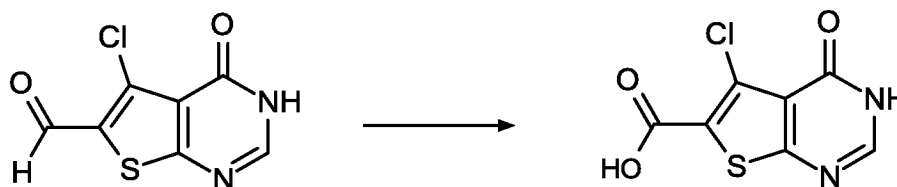


10 К 1,00 г (4,14 ммоль) промежуточного соединения IX.1 в 10 мл муравьиной кислоты добавляют 678 мг (8,27 ммоль) ацетата натрия. Реакционную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до температуры окружающей среды, смесь выливают в ледяную воду. Затем ее разбавляют с дихлорметаном и концентрируют досуха. Остаток
15 суспендируют в дихлорметане и остальные соли отфильтровывают. Фильтрат концентрируют с получением целевого продукта.

$\text{C}_7\text{H}_3\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ (M = 214,6 г/моль)
ЭРИ-МС: 213 $[\text{M}-\text{H}]^-$
Ву (ВЭЖХ): 0,87 мин (способ В)

Промежуточное соединение X

Промежуточное соединение X.1 (общий способ)



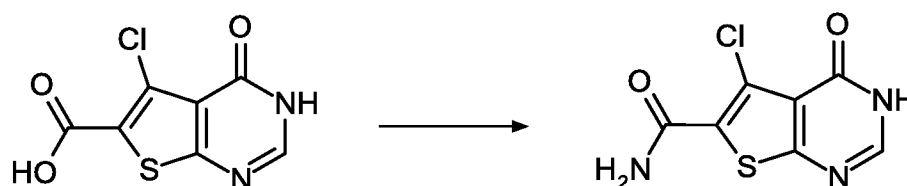
25 К 150 мг (699 мкмоль) промежуточного соединения IX.1 в 4,0 мл ДМФА добавляют 473 мг (769 мкмоль) пероксимоносульфата калия. Реакционную смесь добавляют при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Затем смесь

очищают препаративной ВЭЖХ (H₂O/ACN/TFA) с получением целевого продукта.

C₇H₃ClN₂O₃S (M = 230,6 г/моль)
ЭРИ-МС: 229 [M-H]⁻
5 Вы (ВЭЖХ): 0,58 мин (способ С)

Промежуточное соединение XI

Промежуточное соединение XI.1 (общий способ)



10 К 45,0 мг (0.195 ммоль) примера X.1 в 1,0 мл ДМФА добавляют 81,7 мг (0,215 ммоль) 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиримидиния 3-оксид гексафторфосфат, 74,8 мкл (0,429 ммоль) диизопропилэтиламина и 1,17 мл (0,5 М, 0,585 ммоль) раствора аммония в THF.
15 Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь затем очищают препаративной ВЭЖХ (H₂O/ACN/NH₃) с получением целевого продукта.

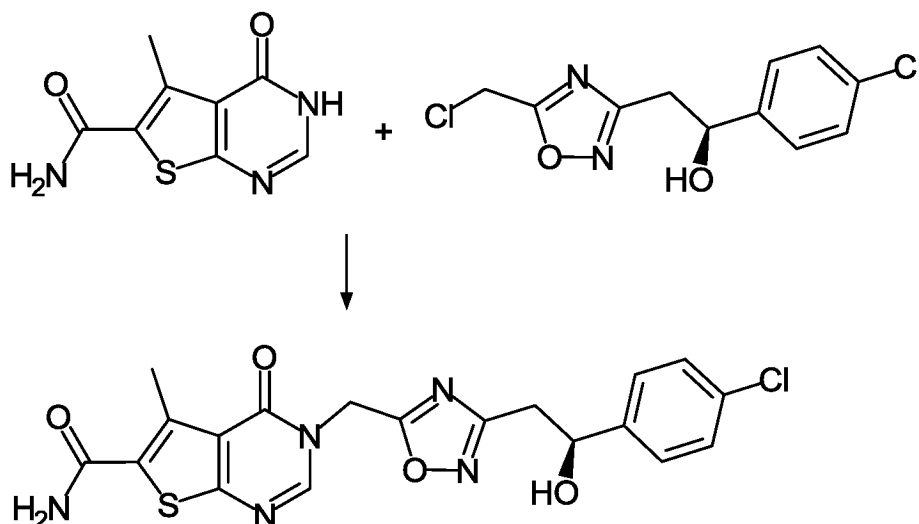
C₇H₄ClN₃O₂S (M = 229.6 г/моль)
ЭРИ-МС: 230 [M+H]⁺
20 Вы (ВЭЖХ): 0,52 мин (способ С)

Получение конечных соединений

Пример 1

Пример 1 (общий способ)

3-({3-[(2S)-2-(4-Хлорфенил)-2-гидроксиэтил]-1,2,4-оксадиазол-5-
ил}метил)-5-метил-4-оксо-3Н,4Н-тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксамид



2,00 г (9.56 ммоль) 5-Метил-4-оксо-3Н,4Н-тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-
карбоксамид добавляют к 20 мл DMA, прежде чем добавляют 4.30 г (31,1
ммоль) K₂CO₃. Смесь перемешивают при КТ в течение 20 минут, прежде чем
добавляют 2,70 г (9,89 ммоль) примера III.1 в 5 мл DMA. Перемешивание
продолжают при 50 °С в течение 3 ч. После охлаждения до КТ смесь фильтруют
и очищают с помощью ВЭЖХ (ACN/H₂O градиент, содержащий 0,3% TFA) с
получением целевого продукта.

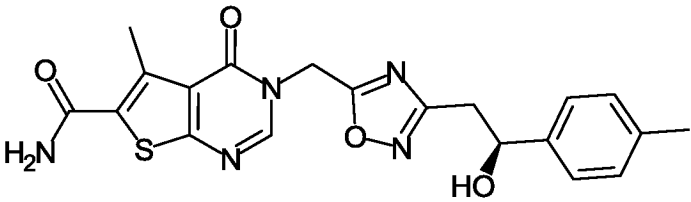
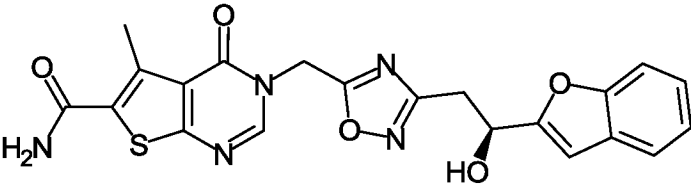
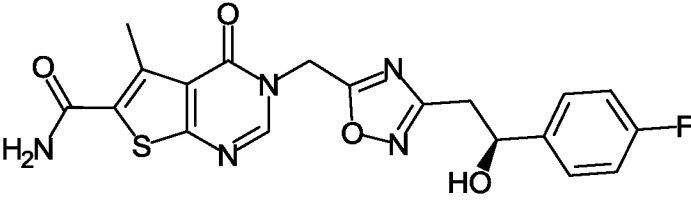
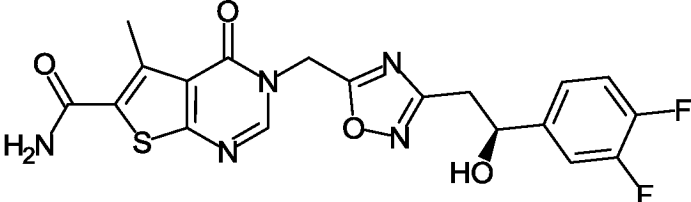
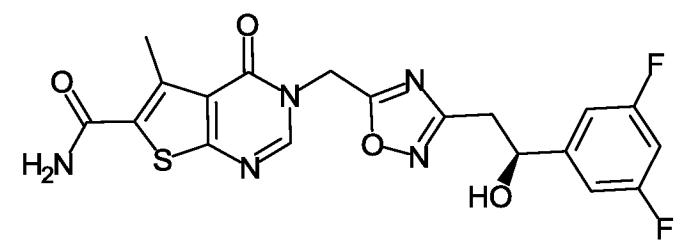
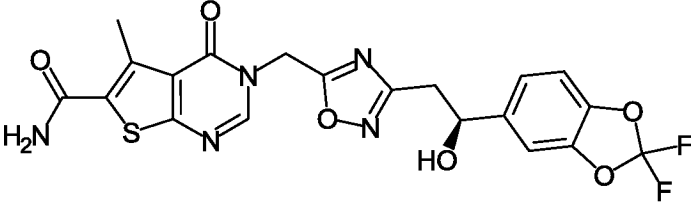
C₁₉H₁₆ClN₅O₄S (М = 445.9 г/моль)

ЭРИ-МС: 446 [M+H]⁺

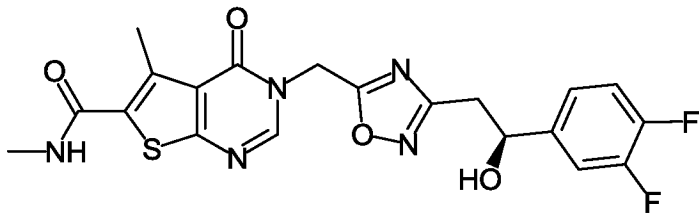
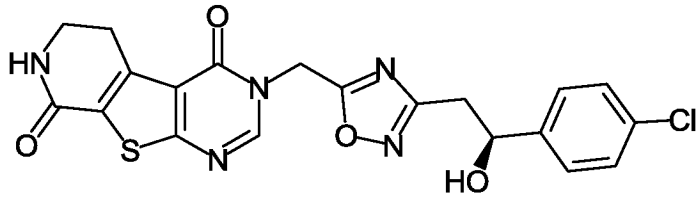
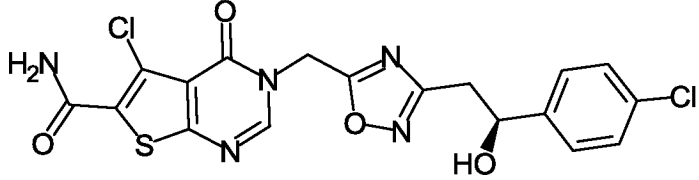
V_y (ВЭЖХ): 0,82 мин (способ В)

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 2.70 (s, 3H), 2.92 – 3.05 (m,
2H), 4.94 (dt, *J*=7.60, 5.30 Гц, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.60 (d, *J*=4.80 Гц, 1H), 7.26 - 7.39
(m, 4H), 7.69 (br s, 2H), 8.63 (s, 1H).

Следующие соединения получают по общей методике (пример 1), описанной выше:

Пр.	Исходные вещества	Структура	Условия реакции
2	III.3 + 5-Метил-4-оксо-3Н,4Н-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид		Растворитель: ДМФА
3	III.2 + 5-Метил-4-оксо-3Н,4Н-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид		Реакция проведена при КТ
4	III.4 + 5-Метил-4-оксо-3Н,4Н-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид		Реакция проведена при КТ
5	III.5 + 5-Метил-4-оксо-3Н,4Н-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид		Реакция проведена при КТ
6	III.6 + 5-Метил-4-оксо-3Н,4Н-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид		Реакция проведена при КТ
7	III.7 + 5-Метил-4-оксо-3Н,4Н-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид		КТ, 16 ч.

Пр.	Исходные вещества	Структура	Условия реакции
8	III.8 + 5-Метил-4-оксо-3Н,4Н-тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид		60 °С, 1 ч.
9	III.8 + IV.1		КТ, ДМФА
10	III.4 + IV.1		КТ, ДМФА
11	III.1 + IV.1		50 °С, 0,5 ч., ДМФА
12	III.1 + IV.2		50 °С, 0,5 ч., ДМФА
13	III.1 + IV.3		50 °С, 0,5 ч., ДМФА

Пр.	Исходные вещества	Структура	Условия реакции
14	III.5 + IV.1		КТ, ДМФА
15	III.1 + VI.1		КТ, ДМФА
16	III.1 + XI.1		КТ, ДМФА, 18 ч.

Аналитические данные для конечных соединений, описанных в таблице выше:

Пр.	ЭРИ-МС	Время удерживания ВЭЖХ (способ) [мин]	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ част. на млн.
2	426 [M+H] ⁺	0.56 (D)	2.25 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.91 (dd, J=14.6, 5.5 Гц, 1H), 2.99 (dd, J=14.7, 8.1 Гц, 1H), 4.86 (td, J=7.98, 5.3 Гц, 1H), 5.41 (d, J=4.8, 1H), 5.51 (s, 2H), 7.04 - 7.11 (m, 2H), 7.17 - 7.23 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 8.64 (s, 1H)
3	452 [M+H] ⁺	0.81 (B)	2.69 (s, 3H), 3.19 (dd, J=14.8, 8.1 Гц, 1H), 3.25 (dd, J=15.1, 5.8 Гц, 1H), 5.05 - 5.12 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.91 (d, J=5.7 Гц, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.23 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.26 (t, J=7.5 Гц, 1H), 7.51 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.55 (d, J=7.5 Гц, 1H), 7.69 (br s, 2H), 8.62 (s, 1H)
4	430 [M+H] ⁺	0.82 (B)	2.70 (s, 3H), 2.95 (dd, J=14.6, 5.6 Гц, 1H), 3.01 (dd, J=14.6, 8.2 Гц, 1H), 4.94 (dd, J=8.1, 5.4 Гц, 1H), 5.52 (s, 2H), 7.06 - 7.12 (m, 2H), 7.34 - 7.40 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 8.64 (s, 1H)

Пр.	ЭРИ-МС	Время удержи- вания ВЭЖХ (способ) [мин]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.
5	448 [M+H] ⁺	0.55 (Е)	2.70 (s, 3H), 3.00 (d, J=6.6 Гц, 2H), 4.95 (t, J=6.7 Гц, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.54 – 5.85 (m, 1H), 7.14 - 7.21 (m, 1H), 7.31 (dt, J=10.7, 8.4 Гц, 1H), 7.39 (ddd, J=11.9, 8.0, 1.8 Гц, 1H), 7.69 (br s, 2H), 8.63 (s, 1H)
6	448 [M+H] ⁺	0.63 (F)	2.69 (s, 3H), 2.99 (dd, J=14.6, 8.0 Гц, 1H), 3.04 (dd, J=14.6, 5.3 Гц, 1H), 4.97 (br t, J=6.1 Гц, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.75 (br s, 1H), 7.01 - 7.10 (m, 3H), 7.69 (s, 2H), 8.63 (s, 1H)
7	492 [M+H] ⁺	0.71 (H)	2.70 (s, 3H), 2.95 - 3.06 (m, 2H), 4.97 (dt, J=7.7, 5.4 Гц, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.66 (d, J=4.8 Гц, 1H), 7.16 (dd, J=8.3, 1.5 Гц, 1H), 7.28 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.40 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.69 (br s, 2H), 8.63 (s, 1H)
8	456 [M+H] ⁺	0.52 (I)	2.70 (s, 3H), 2.91 (dd, J=14.6, 5.3 Гц, 1H), 2.98 (dd, J=14.6, 8.4 Гц, 1H), 4.85 (dd, J=8.2, 5.4 Гц, 1H), 5.43 (br s, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.96 (dd, J=3.5, 1.0 Гц, 2H), 6.75 – 6.80 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.69 (br s, 2H), 8.64 (s, 1H)
9	470 [M+H] ⁺	0.60 (H)	2.67 (s, 3H), 2.78 (d, J=4.6 Гц, 3H), 2.91 (dd, J=14.4, 5.3 Гц, 1H), 2.98 (dd, J=14.6, 8.4 Гц, 1H), 4.85 (dd, J=8.4, 5.3 Гц, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.96 (dd, J=3.3, 0.9 Гц, 2H), 6.77 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 8.18 (br q, J=4.6 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H)
10	444 [M+H] ⁺	0.64 (H)	2.67 (s, 3H), 2.78 (d, J=4.6 Гц, 3H), 2.95 (dd, J=14.6, 5.6 Гц, 1H), 3.01 (dd, J=14.6, 8.1 Гц, 1H), 4.94 (dd, J=8.0, 5.5 Гц, 1H), 5.51 (s, 2H), 7.04 - 7.12 (m, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 2H), 8.18 (q, J=4.5 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H)
11	460 [M+H] ⁺	0.92 (C)	2.68 (s, 3H), 2.78 (d, J=4.6 Гц, 3H), 2.92 - 3.04 (m, 2H), 4.94 (dd, J=7.8, 5.8 Гц, 1H), 5.52 (s, 2H), 7.30 - 7.36 (m, 4H), 8.18 (q, J=4.4 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H)
12	510 [M+H] ⁺	0.98 (C)	2.69 (s, 3H), 2.92 - 3.05 (m, 2H), 3.67 (tdd, J=15.7, 5.7, 4.1 Гц, 2H), 4.94 (dt, J=7.6, 5.3 Гц, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.60 (d, J=4.8 Гц, 1H), 6.15 (tt, J=55.9, 3.8 Гц, 1H), 7.26 - 7.41 (m, 4H), 8.61 - 8.68 (m, 2H)
13	518 [M+H] ⁺	0.93 (C)	1.12 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.92 - 3.05 (m, 2H), 3.24 (br d, J=6.1 Гц, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.90 - 4.98 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.60 (d, J=4.8 Гц, 1H), 7.29 - 7.37 (m, 4H), 8.03 (t, J=6.1 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H)

Пр.	ЭРИ-МС	Время удержи- вания ВЭЖХ (способ) [мин]	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн.
14	462 [M+H] ⁺	0.68 (H)	2.67 (s, 3H), 2.78 (d, J=4.6 Гц, 3H), 2.96 – 2.04 (m, 2H), 4.92 - 4.98 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.67 (br d, J=4.2 Гц, 1H), 7.14 - 7.21 (m, 1H), 7.31 (dt, J=10.8, 8.4 Гц, 1H), 7.39 (ddd, J=11.8, 8.0, 2.0 Гц, 1H), 8.18 (q, J=4.5 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H)
15	458 [M+H] ⁺	0.46 (A)	2.96 (dd, J=14.4, 5.6 Гц, 1H), 3.01 (dd, J=14.6, 7.9 Гц, 1H), 3.13 (t, J=7.0 Гц, 2H), 3.48 - 3.53 (m, 2H), 4.94 (t, J=6.7 Гц, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.60 (br s, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 4H), 7.95 - 8.00 (m, 1H), 8.67 (s, 1H)
16	466 [M+H] ⁺	0.85 (C)	2.93 - 3.04 (m, 2H), 3.17 (d, J=5.2 Гц, 1H), 4.94 (dt, J=7.6, 5.4 Гц, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.60 (d, J=4.8 Гц, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 4H), 7.70 (br s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H)

Способы аналитической ВЭЖХ

Способ А

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

Аналитическая колонка: XBridge BEH C18_2.1 x 30 мм, 1,7 мкм;
температура колонки: 60°C

Способ В

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

Аналитическая колонка: Stable Bond (Agilent) 1.8 мкм; 3.0 x 30 мм; темп. колонки: 60°C

Способ С

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

Аналитическая колонка: Sunfire (Waters) 2,5 мкм; 3.0 x 30 мм;
температура колонки: 60°C

Способ D

Градиент/ Растворитель Время [мин]	Об.% воды (вкл. 0,1% NH ₃)	Об% Ацетонитрил	Поток [мл/мин]
0.0	95.0	5.0	1.5
1.3	0.0	100.0	1.5
1.5	0.0	100.0	1.5
1.6	95.0	5.0	1.5

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

Способ E

Градиент/ Растворитель Время [мин]	Об.% воды (вкл. 0,1% NH ₃)	Об% Ацетонитрил	Поток [мл/мин]
0.0	95.0	5.0	1.5
1.3	0.0	100.0	1.5
1.5	0.0	100.0	1.5
1.6	95.0	5.0	1.5

XBridge C18_3.0 x 30 мм_2.5 мкм (Waters); температура колонки: 60°C

Способ F

Градиент/Растворитель Время [мин]	Об.% воды (вкл. 0,1% TFA)	Об.-% ACN (вкл. 0.08 % TFA)	Поток [мл/мин]
0.0	95.0	5.0	1.5
1.3	0.0	100.0	1.5
1.5	0.0	100.0	1.5
1.6	95.0	5.0	1.5

Препаративная колонка: Sunfire (Waters) C18_3.0 x 30 мм_2.5 мкм;
температура колонки: 60°C

Способ G

Время (мин)	Об.% воды (вкл. 0,1% NH ₄ OH)	Об% ACN	Поток [мл/мин]
0.00	97	3	2.2
0.20	97	3	2.2
1.20	0	100	2.2
1.25	0	100	3
1.40	0	100	3

Аналитическая колонка: XBridge C18 (Waters) 2.5 мкм; 3.0 x 30 мм;
температура колонки: 60°C

5

Способ H

Время (мин)	Об.% воды (вкл. 0,1% TFA)	Об.-% ACN (вкл. 0.08 % TFA)	Поток [мл/мин]
0.00	95	5	1.5
1.3	0	100	1.5
1.5	0	100	1.5
1.6	95	5	1.5

Аналитическая колонка: Sunfire C18 (Waters) 2.5 мкм; 3.0 x 30 мм;
температура колонки: 60°C

10

Способ I

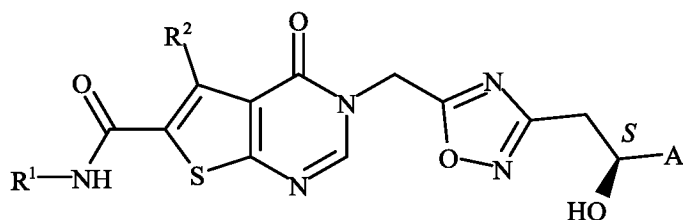
Градиент/ Растворитель Время [мин]	Об.% воды (вкл. 0,1% TFA)	Об% ACN	Поток [мл/мин]
0.0	50.0	50.0	1.5

Градиент/ Растворитель Время [мин]	Об.% воды (вкл. 0,1% TFA)	Об% ACN	Поток [мл/мин]
0.02	50.0	50.0	1.5
1.0	0.0	100.0	1.5
1.1	0.0	100.0	1.5

Аналитическая колонка: Sunfire (Waters) C18_2.1 x 30 мм_2.5 мкм;
температура колонки: 60°C.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



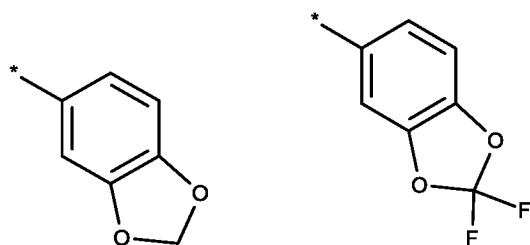
(I)

в которой

А выбран из группы, включающей в себя фенил, нафтил, тиофенил, бензотиофенил или бензофуранил, необязательно замещенный одним или двумя членами группы, включающей в себя H, F, Cl, Br, C₁₋₄-алкил, F₁₋₃-фтор-C₁₋₄-алкил, CN, OCH₃, циклопропил и циклобутил,

или

А выбран из



или

;

и

R¹ выбран из H, C₁₋₄-алкила, F₁₋₃-фтор-C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкил-ОН или C₁₋₄-алкил-CN;

R² выбран из C₁₋₂-алкила или Cl;

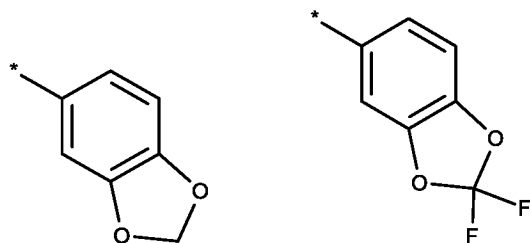
или R¹ и R² каждый представляет собой CH₂, соединенный посредством связи, образующей 6-членное кольцо.

2. Соединение формулы (I) по п. 1, где А выбран из группы, включающей в себя фенил или бензофуранил, необязательно замещенный одним или двумя

членами группы, включающей в себя H, F, Cl, Br, C₁₋₄-алкил, F₁₋₃-фтор-C₁₋₄-алкил, CN, OCH₃, циклопропил и циклобутил,

или

A выбран из



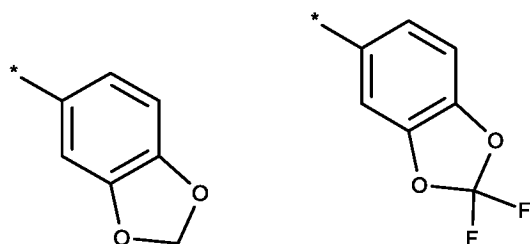
или

5

3. Соединение формулы (I) по п. 1, где A выбран из группы, включающей в себя фенил или бензофуранил, необязательно замещенный одним или двумя членами группы, включающей в себя H, F, Cl и CH₃;

или

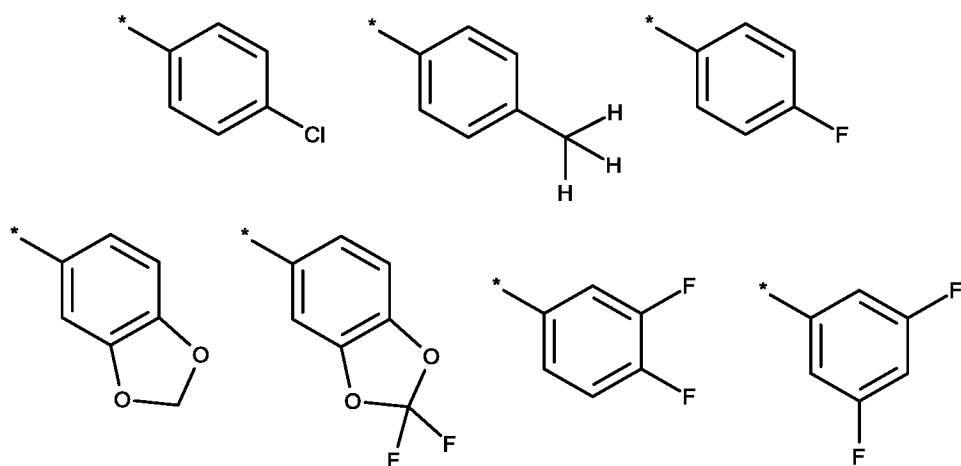
A выбран из



или

10

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

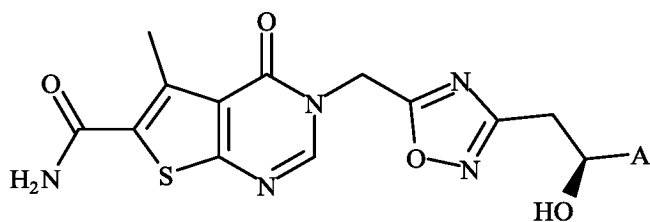


15

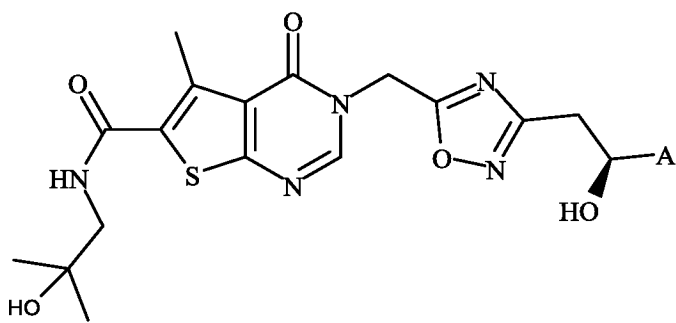
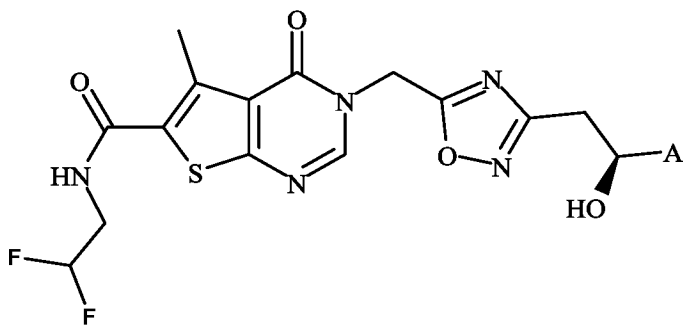
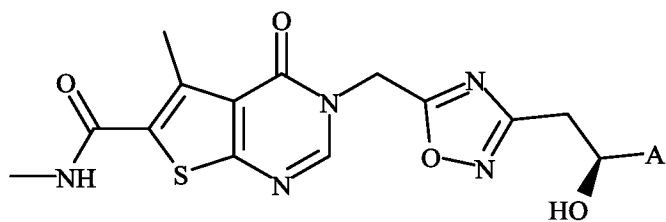
5. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1 - 4, где R^1 выбран из группы, включающей в себя H, CH_3 , CH_2CHF_2 или $CH_2C(CH_3)_2OH$.

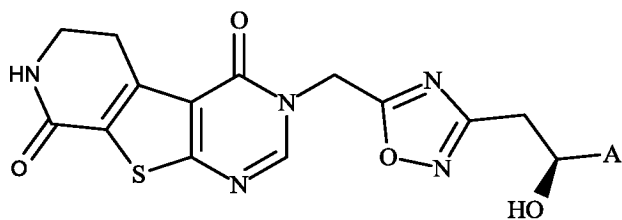
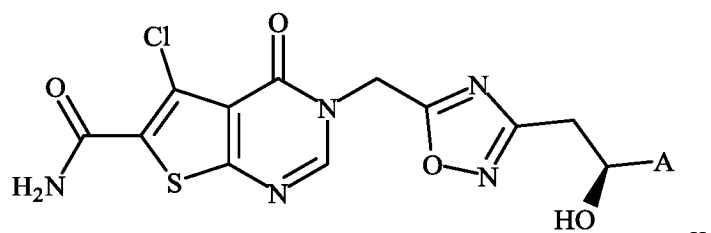
5 6. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1 - 5, где R^2 представляет собой CH_3 или Cl.

7. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1 - 4, выбранное из группы, состоящей из:

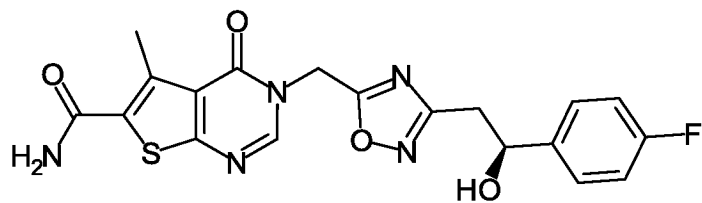
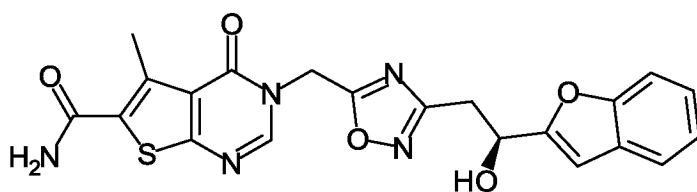
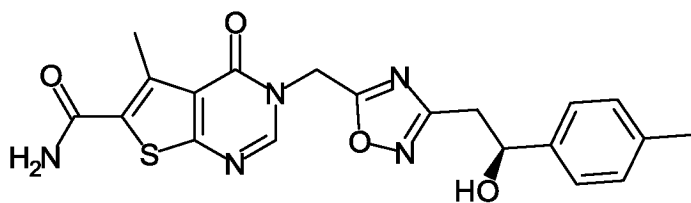
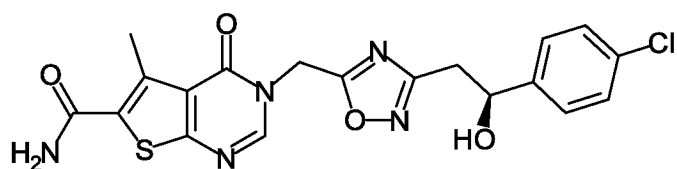


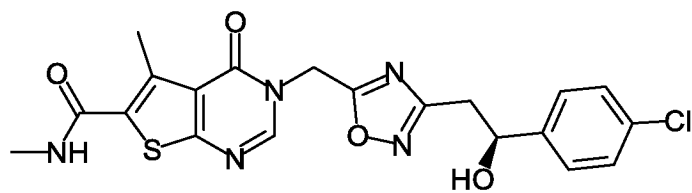
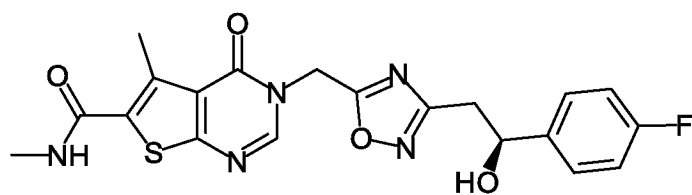
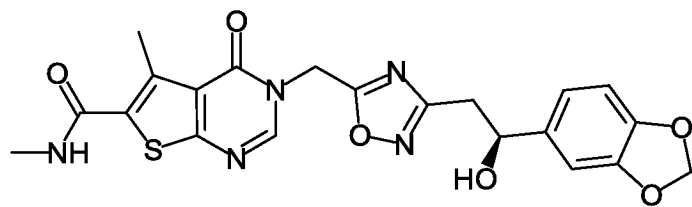
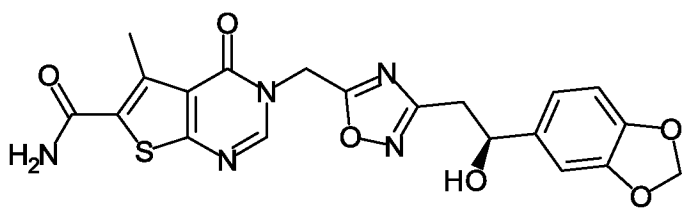
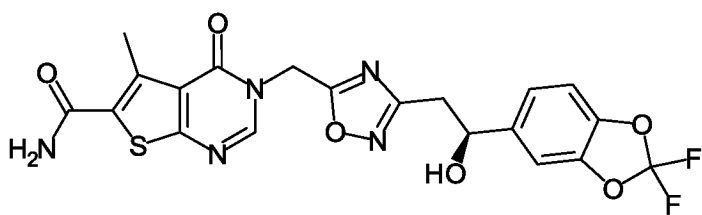
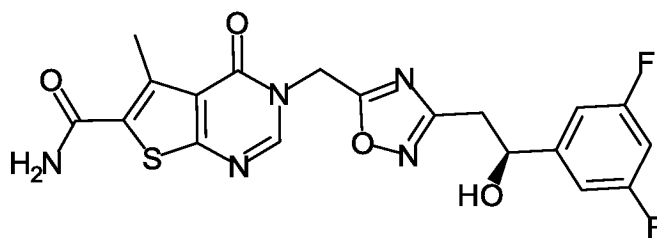
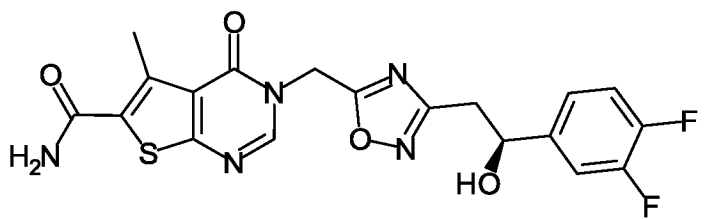
10

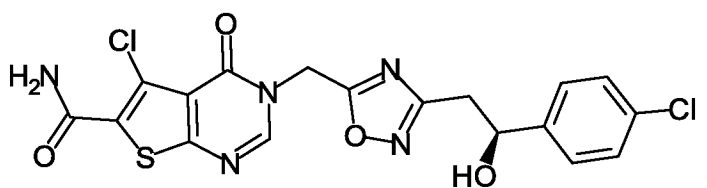
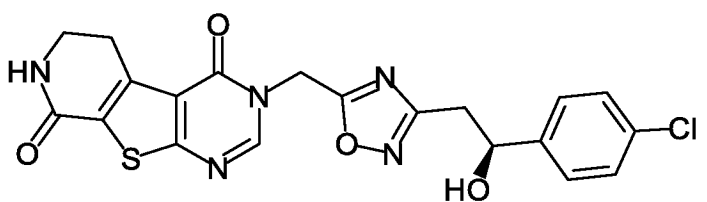
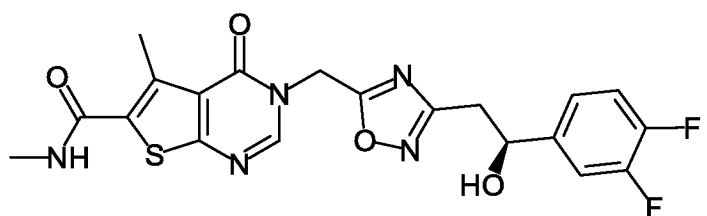
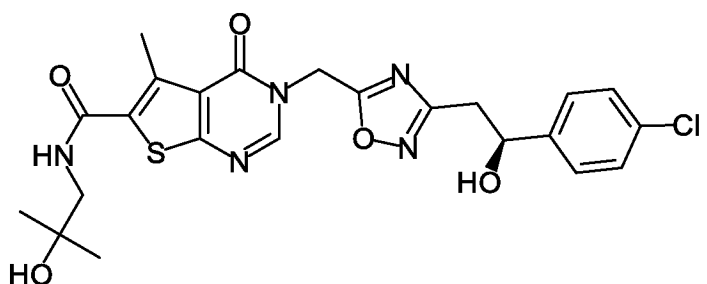
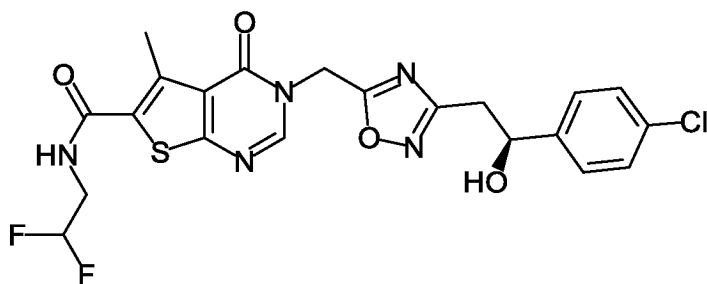




8. (*S*)-Энантиомер соединения формулы (I) по п. 1, выбранный из группы,
5 состоящей из:







9. Соль, в особенности фармацевтически приемлемая соль соединения по любому из пп. 1 - 8.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы I по любому из пп. 1 - 8, или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

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

5

12. Соединение по любому из пп. 1 - 8 или его фармацевтически приемлемая соль для лечения или профилактики воспалительных заболеваний дыхательных путей или фиброзных заболеваний, или кашля.

10

13. Соединение по любому из пп. 1 - 8 или его фармацевтически приемлемая соль для лечения или профилактики идиопатического заболевания легких (ИЗЛ) или кашля.