

Галузь, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до певних похідних тетразолу, які є інгібіторами транзитного рецепторного потенціалу анкірину 1 (TRPA1) і тому застосовні для лікування захворювань, які піддаються лікуванню шляхом інгібування TRPA1. Також запропоновані фармацевтичні композиції, які їх містять і способи одержання зазначених сполук.

Передумови створення винаходу

Канали транзитного рецепторного потенціалу (канали TRP) являють собою групу потенціалзалежних іонних каналів, розташованих в основному на плазматичній мембрані багатьох типів клітин ссавців. Існує близько 30 структурно зв'язаних каналів TRP, відсортованих за групами: TRPA, TRPC, TRPM, TRPML, TRPN, TRPP і TRPV. Катіонний канал транзитного рецепторного потенціалу, підродина А, член 1 (TRPA1), також відомий як транзитний рецепторний потенціал анкірину 1, є єдиним членом підродини генів TRPA. Структурно канали TRPA характеризуються множинними N-кінцевими анкіриновими повторами (~14 на N-кінці TRPA1 людини), що дає початок літері "A" для позначення анкірину (Montell, 2005).

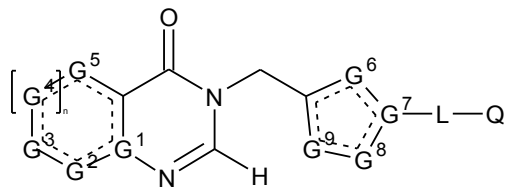
TRPA1 у високому ступені експресується в плазматичній мембрані сенсорних нейронів задніх корінців і вузлових гангліїв, які обслуговують як шкіру, так і легені, а також в тонкому кишківнику, товстій кишці, підшлунковій залозі, скелетних м'язах, серці, головному мозку, сечовому міхурі і лімфоцитах (<https://www.proteinatlas.org/>), а також у фібробластах легені людини.

TRPA1 найбільш відомий як сенсор для подразників навколишнього середовища, що викликають соматосенсорні модальності, такі як біль, холод і свербіж. TRPA1 активується низкою реакційноздатних електрофільних стимулів (наприклад, алілізотіоціанатом, активною формою кисню), а також нереакційноздатними сполуками (наприклад, іциліном), викликаючи кашель, зв'язаний з астмою, хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), ідіопатичним легеневим фіброзом (ІЛФ) або поствірусний кашель, або хронічний ідіопатичний кашель, а також кашель у чутливих пацієнтів (Song and Chang, 2015; Grace and Belvisi, 2011). Інгібітори TRPA1 є придатними при лікуванні ІЗЛ, при якому кашель широко розповсюджений через зв'язок між кашлем і ушкодженням легень, на основі досліджень, які показують викликане кашлем підвищення TGF- β (Xie і співавт., 2009; Froese і співавт., 2016; Tschumperlin і співавт., 2003; Yamamoto і співавт., 2002; Ahamed і співавт., 2008). Антагоністи TRPA1 інгібують передачу сигналів кальцію, яку запускають тригери кашлю, такі як окиснювальний стрес від екстракту сигаретного диму (ЕСД), вивільнення медіатора запалення і зниження експресії генів антиоксидантів (Lin і співавт., 2015; Wang і співавт., 2019). Антагоністи TRPA1 є ефективними у дослідженнях atopічного дерматиту (Oh і співавт., 2013; Wilson і співавт., 2013), контактного дерматиту (Liu і співавт., 2013), свербіжу, зв'язаного з псоріазом (Wilson і співавт., 2013) і IL-31-залежного свербіжу (Sevikbas і співавт., 2014). Збільшення функції TRPA1 у людини було пов'язано з родинним епізодичним больовим синдромом (Kremeyer і співавт., 2010). Антагоніст TRPA1 був ефективним у поведінковій моделі алодинії, зв'язаної з мігренню (Edelmayer і співавт., 2012). TRPA1 селективно збільшується в гангліях трійчастого нерву, що іннервують ушкодження зубів, у порівнянні з експресією TRPA1 в гангліях трійчастого нерву, що іннервують здорові зуби (Haas і співавт., 2011). Відомо, що декілька анестетиків є агоністами TRPA1, в тому числі ізофлуран (Matta і співавт., 2008), що зумовлює застосування інгібіторів TRPA1 для полегшення післяопераційного болю. Миші з нокаутом TRPA1 і миші дикого типу, що отримували лікування антагоністом TRPA1, демонстрували фенотипи, подібні до ансіолітиків і антидепресантів (de Moura і співавт., 2014). Очікують, що інгібітори TRPA1 будуть придатними при лікуванні діабетичної невропатії на основі досліджень, які показують механістичний зв'язок зворотної регуляції між AMPK і TRPA1 (Hiyama і співавт., 2018; Koivisto and Pertovaara, 2013; Wang і співавт., 2018). Миші з нокаутом TRPA1 демонструють менші розміри інфаркту міокарду у порівнянні з мишами дикого типу (Conklin і співавт., 2019). Нокаут TRPA1 і фармакологічне втручання інгібували TNBS-індукований коліт у мишей (Engel і співавт., 2011). В моделі ішемії головного мозку у мишей нокаут TRPA1 і антагоністи TRPA1 зменшують ушкодження мієліну (Hamilton і співавт., 2016). Кристали уратів і запалення суглобів зменшуються у мишей з нокаутом TRPA1 в мишиній моделі подагри з мононатрієвим уратом (Moilanen і співавт., 2015). Делеція TRPA1 у щурів зменшувала запалення суглобів і гіпералгезію у щурячій моделі гострих нападів подагри (Trevisan і співавт., 2014). Активація TRPA1 викликає запальну реакцію у остеоартритних хондроцитах (Nummenmaa і співавт., 2016). Інгібування TRPA1 і генетична делеція зменшують медіатори запалення в хондроцитах мишей з остеоартритом і мишиною хрящі (Nummenmaa і співавт., 2016). Насамкінець, миші з нокаутом TRPA1 продемонстрували покращення переносимості маси на кінцівку з остеоартритом в моделі набряку коліна, викликаного за допомогою MIA (Horvath і співавт., 2016). TRPA1 по-різному експресується в епітелії сечового міхура щурів (Du і співавт., 2007) і у пацієнтів з інфравезикальною обструкцією (Du і співавт., 2008). Модуляція рецептора TRPA1 послаблює гіперактивність сечового міхура в щурячій моделі ушкодження спинного мозку (Andrade і співавт., 2011), а інтратекальне введення антагоністів TRPA1 послаблює викликаний циклофосфамідом цистит у щурів з гіперрефлексією сечовипускання (Chen і співавт., 2016).

Тому бажано забезпечити сильні дієві інгібітори TRPA1.

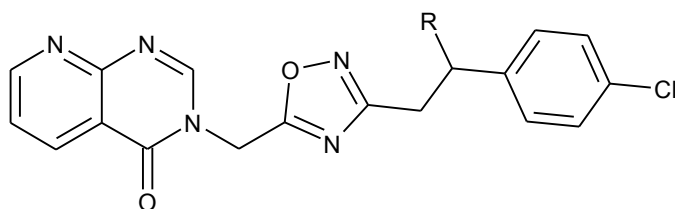
Огляд інгібіторів TRPA1 різних структурних класів представлений в S. Skerratt, Progress in Medicinal Chemistry, 2017, том 56, 81-115 і в D. Preti, G. Saponaro, A. Szallasi, Pharm. Pat. Anal. (2015) 4 (2), 75-94.

У заявці WO 2017/060488 описані сполуки, що є антагоністами TRPA1, які мають узагальнену структурну формулу:



Активність TRPA1 Прикладів 28 і 29, що несуть у собі тетразолільне кільце не розкрита.

У L. Schenkel і співавт., J. Med. Chem. 2016, 59, 2794–2809 описані антагоністи TRPA1 на основі хіназолінонів, включаючи сполуки узагальненої структурної формули:



з яких сполука 31, де R являє собою OH, розкрита як така, що має антагоністичну активність TRPA1 в IC₅₀ 58 нМ в аналізі FLIPR і що має власний кліренс в мікросомах печінки людини <14 мкл/хв/кг.

Докладний опис винаходу

У даному винаході розкриті нові похідні тетразолу, які є інгібіторами транзитного рецепторного потенціалу анкірину 1 (TRPA1), що мають відповідні фармакологічні і фармакокінетичні властивості, що дозволяють використовувати їх як лікарських засобів для лікування станів і/або захворювань, які піддаються лікуванню шляхом інгібування TRPA1.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть мати декілька переваг, таких як підвищена дієвість, висока метаболічна і/або хімічна стабільність, висока селективність, безпека і переносимість, підвищена розчинність, підвищена проникність, гарне зв'язування з білками плазми, підвищена біодоступність, придатні фармакокінетичні профілі і можливість утворення стабільних солей.

Сполуки згідно з винаходом

У даному винаході запропоновані нові похідні тетразолу, які неочікувано є сильнодієвими інгібіторами TRPA1 (аналіз А), які додатково характеризуються:

- покращеною стабільністю у мікросомах печінки людини (Аналіз В)
- покращеною стабільністю в гепатоцитах людини (Аналіз С).

Сполуки згідно з даним винаходом структурно відрізняються від прикладів 28 і 29 із заявки WO2017/060488 своїми заміщеними біциклічними ядрами (піримідо[4,5-*b*][1,4]оксазин-4,6-діон, піримідо[4,5-*b*][1,4]тіазин-4,6-діон або піридо[3,2-*d*][1,4]піримідон-4,6-діон), а також замісниками, суміжними зі вторинним аліфатичним спиртом. Сполуки згідно з даним винаходом додатково структурно відрізняються від прикладу 31 в L. Schenkel, і співавт., J. Med. Chem. 2016, 59, 2794–2809, тим, що вони несуть тетразолільне кільце. Ці структурні відмінності неочікувано приводять до сприятливого поєднання (i) інгібування TRPA1, (ii) стабільності у мікросомах печінки людини і (iii) стабільності в гепатоцитах людини.

Таким чином, сполуки згідно з винаходом перевищують сполуки, описані у попередньому рівні техніки, з точки зору поєднання наступних параметрів:

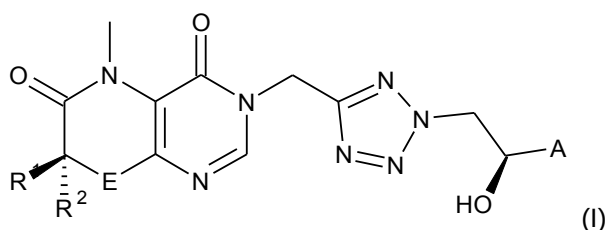
- дієвість як інгібіторів TRPA1;
- стабільність у мікросомах печінки людини;
- стабільність в гепатоцитах людини.

Стабільність у мікросомах печінки людини відноситься до сприйнятливості сполук до біотрансформації в контексті вибору і/або розробки лікарських засобів зі сприятливими фармакокінетичними властивостями як першої стадії скринінгу. Основним місцем метаболізму багатьох лікарських засобів є печінка. Мікросоми печінки людини містять цитохроми Р450s (CYP), і таким чином, являють собою модельну систему для вивчення метаболізму лікарських засобів у фазі I *in vitro*. Підвищена стабільність у мікросомах печінки людини пов'язана з низкою переваг, включаючи

підвищену біодоступність і адекватний період напіввиведення, що дозволяє знизити дозування і рідше вводити пацієнтам. Таким чином, підвищена стабільність у мікосоммах печінки людини є сприятливою характеристикою сполук, які передбачають використовувати як лікарські засоби. Тому очікують, що сполуки згідно з даним винаходом окрім здатності інгібувати TRPA1 будуть мати сприятливий кліренс in vivo і, таким чином, бажану тривалість дії у людей.

Стабільність в гепатоцитах людини відноситься до сприйнятливості сполук до біотрансформації в контексті вибору і/або розробки лікарських засобів зі сприятливими фармакокінетичними властивостями. Основним місцем метаболізму багатьох лікарських засобів є печінка. Гепатоцити людини містять цитохроми P450s (CYP) й інші ферменти, які метаболізують лікарські засоби, і, таким чином, являють собою модельну систему для вивчення метаболізму лікарських засобів in vitro. (Важливо, що на відміну від аналізу мікосом печінки, аналіз гепатоцитів охоплює також біотрансформацію фази II, а також процеси, опосередковані специфічними транспортерами печінки, і, відповідно, являє собою більш повну систему для досліджень метаболізму лікарських засобів). Підвищена стабільність в гепатоцитах людини має низку переваг, у тому числі підвищену біодоступність і адекватний період напіввиведення, що дозволяє знизити дозування і рідше вводити пацієнтам. Таким чином, підвищена стабільність в гепатоцитах людини є сприятливою характеристикою для сполук, які передбачають використовувати як лікарські засоби.

У даному винаході запропоновані нові сполуки відповідно до формули (I)

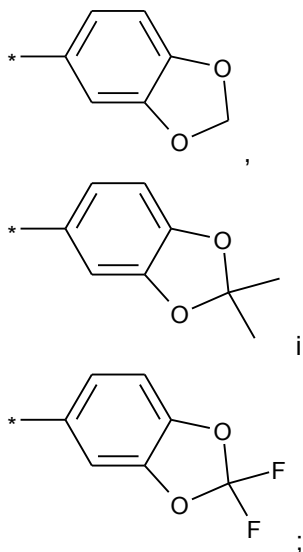


у якій

A вибирають із групи, що містить у себе феніл, тіофеніл, бензотіофеніл або бензофураніл, незаміщений або заміщений одним, двома або трьома членами групи R³, що містить у себе галоген, CN, C₁₋₄-алкіл, O-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-фторалкіл, O-C₁₋₄-фторалкіл, C₃₋₄-циклоалкіл, O-C₃₋₄-циклоалкіл, C₃₋₄-циклофторалкіл і O-C₃₋₄-циклофторалкіл,

або

A вибирають із групи, що містить у себе:



E вибирають із групи, що містить у себе O, S, SO, SO₂ і CH₂;

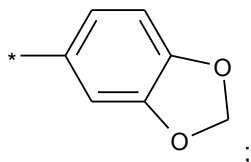
i

R¹ і R² незалежно вибирають із групи, що містить у себе H, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-фторалкіл і галоген, або R¹ і R² разом з вуглецем, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне або циклобутильне кільце.

Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (I), у якій

A вибирають із групи, що містить у себе феніл, тіофеніл, бензотіофеніл або бензофураніл,

незаміщений або заміщений одним або двома членами групи R^3 , що містить у себе галоген, C_{1-4} -алкіл, CN і O- C_{1-4} -алкіл,
 або
 А являє собою



Е вибирають із групи, що містить у себе O, S і CH_2 ;

і

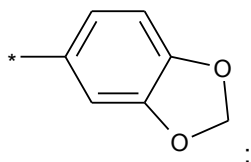
R^1 і R^2 незалежно вибирають із групи, що містить у себе H, C_{1-4} -алкіл і галоген.

Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (I), у якій

А вибирають із групи, що містить у себе феніл, тіофеніл, бензотіофеніл або бензофураніл, незаміщений або заміщений одним або двома членами групи R^3 , вибраної із групи, що містить у себе F, Cl, Br, C_{1-4} -алкіл, CN і OCH_3 ,

або

А являє собою



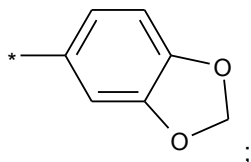
і замісники Е, R^1 і R^2 мають визначення, наведені у попередньому варіанті здійснення.

Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (I), у якій

А вибирають із групи, що містить у себе феніл, тіофеніл, бензотіофеніл або бензофураніл, незаміщений або заміщений одним або двома членами групи R^3 , вибраної із групи, що містить у себе F, Cl, Br, CH_3 , CN і OCH_3 ,

або

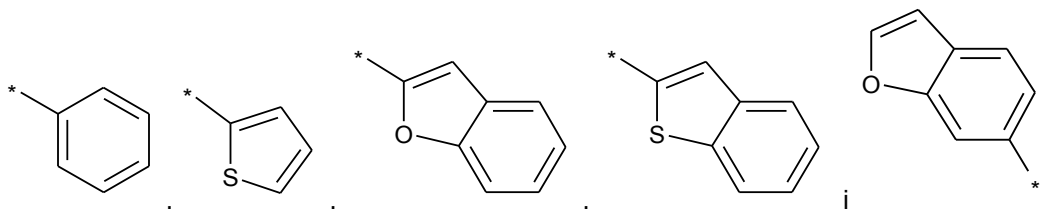
А являє собою



і замісники Е, R^1 і R^2 мають визначення як у будь-якому із попередніх варіантів здійснення.

Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (I), у якій

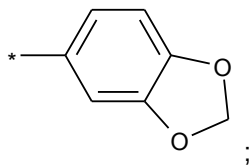
А вибирають із групи, що містить у себе



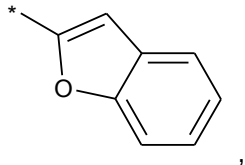
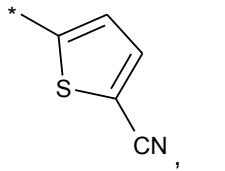
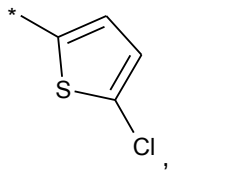
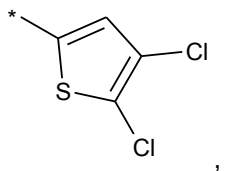
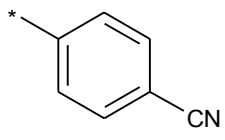
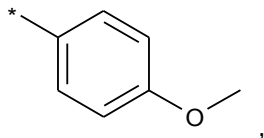
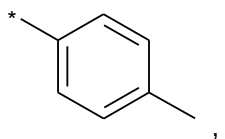
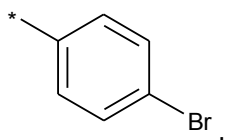
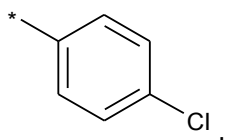
незаміщений або заміщений одним або двома членами групи R^3 ,

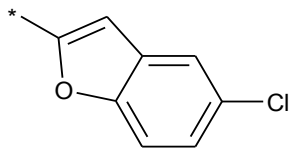
або

А являє собою

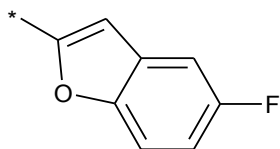


і замісники E, R¹, R² і R³ мають визначення як у будь-якому із попередніх варіантів здійснення. Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (I), у якій R³ вибирають із групи, що містить у себе F, Cl, Br, CH₃, CN і OCH₃; і замісники A, E, R¹ і R² мають визначення як у будь-якому із попередніх варіантів здійснення. Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (I), у якій A вибирають із групи, що містить у себе

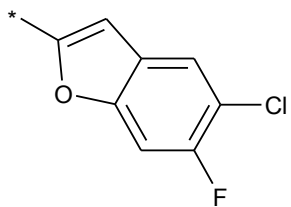
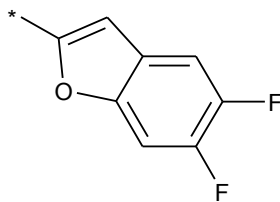




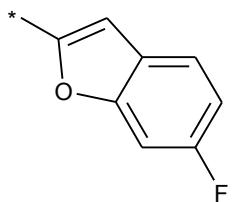
,



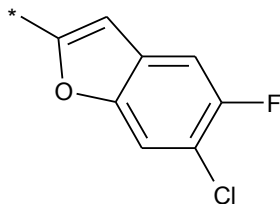
,



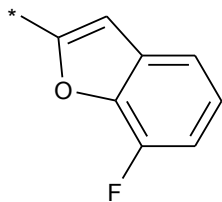
,



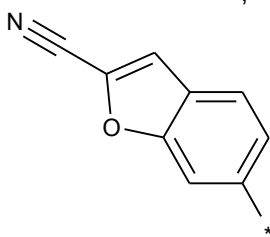
,



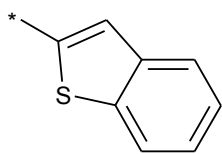
,



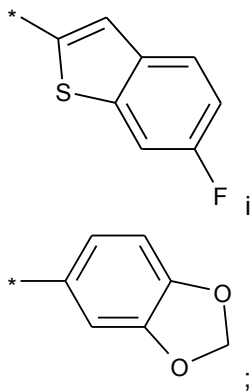
,



,



,



і замісники E, R¹ і R² мають визначення як у будь-якому із попередніх варіантів здійснення. Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (I), у якій E вибирають із групи, що містить у себе O і S;

і замісники A, R¹, R² і R³ мають визначення як у будь-якому із попередніх варіантів здійснення. Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (I), у якій E вибирають із групи, що містить у себе O і CH₂;

і замісники A, R¹, R² і R³ мають визначення як у будь-якому із попередніх варіантів здійснення. Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (I), у якій E являє собою O;

і замісники A, R¹, R² і R³ мають визначення як у будь-якому із попередніх варіантів здійснення. Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (I), у якій E являє собою S;

і замісники A, R¹, R² і R³ мають визначення як у будь-якому із попередніх варіантів здійснення. Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (I), у якій E являє собою CH₂;

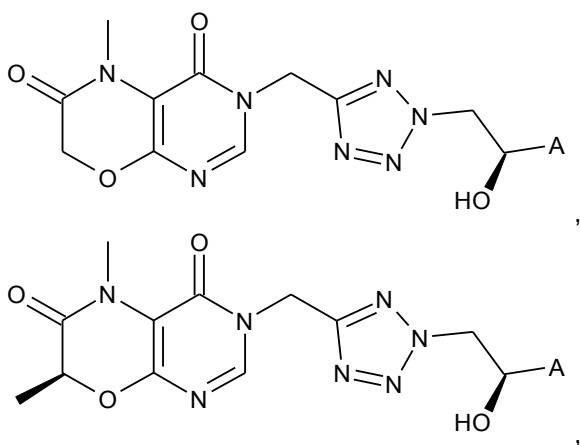
і замісники A, R¹, R² і R³ мають визначення як у будь-якому із попередніх варіантів здійснення. Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (I), у якій R¹ і R² незалежно вибирають із групи, що містить у себе H, CH₃ і галоген;

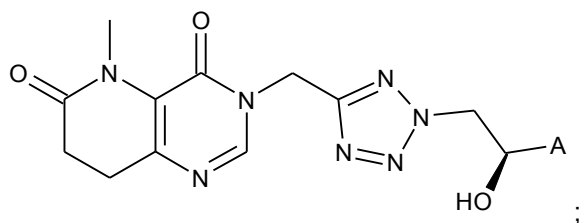
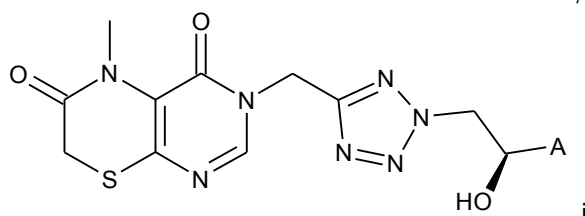
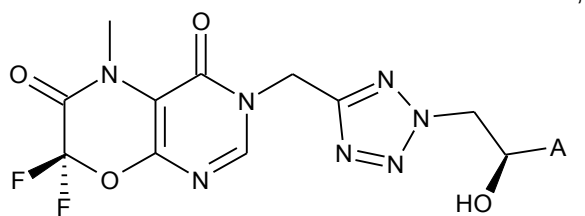
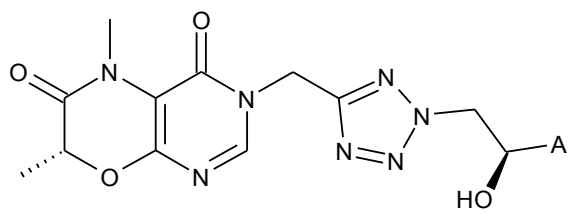
і замісники A, E і R³ мають визначення як у будь-якому із попередніх варіантів здійснення. Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (I), у якій R¹ і R² незалежно вибирають із групи, що містить у себе H, CH₃ і F;

і замісники A, E і R³ мають визначення як у будь-якому із попередніх варіантів здійснення. Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (I), у якій R¹ і R² являють собою H;

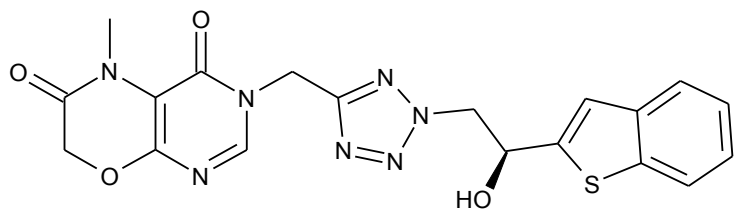
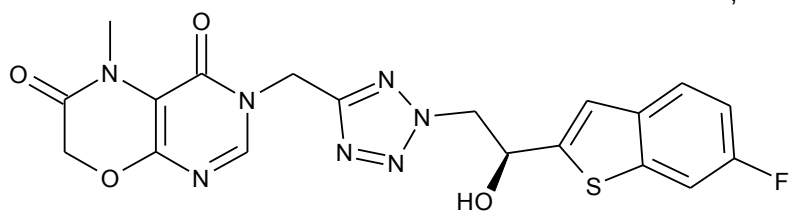
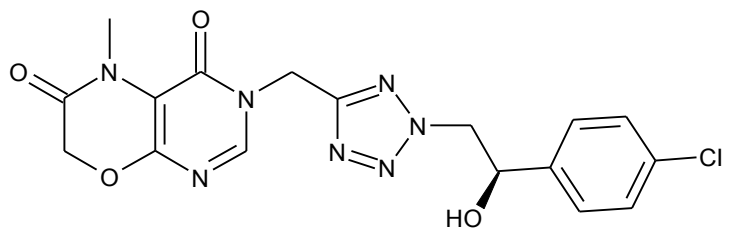
і замісники A, E і R³ мають визначення як у будь-якому із попередніх варіантів здійснення. Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (I), у якій один із R¹ і R² являє собою H, а інший з R¹ і R² вибирають із групи, що містить у себе CH₃ і F;

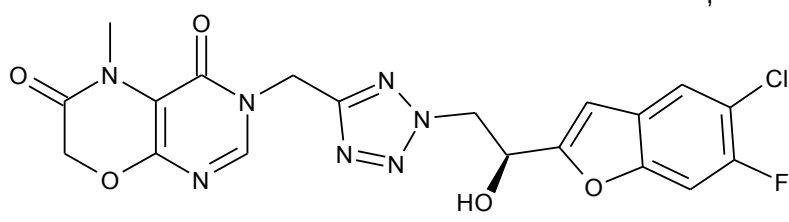
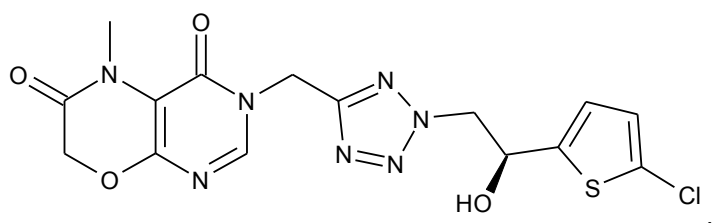
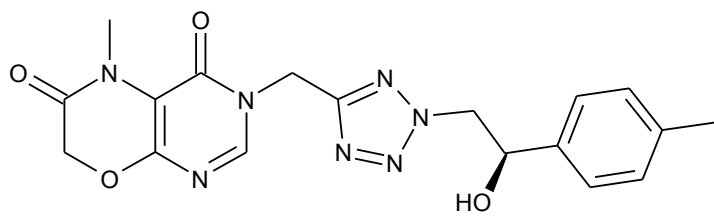
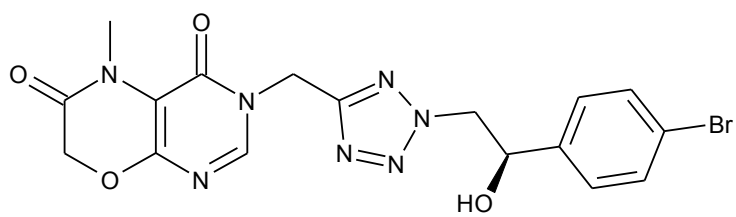
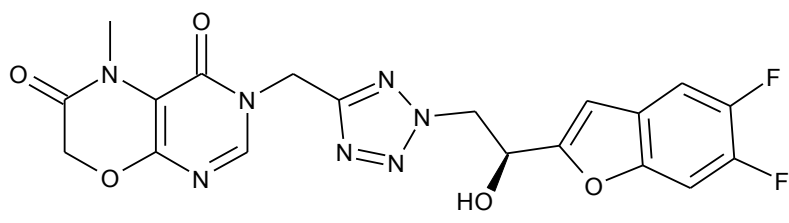
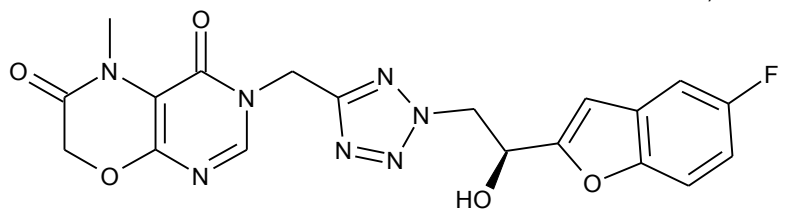
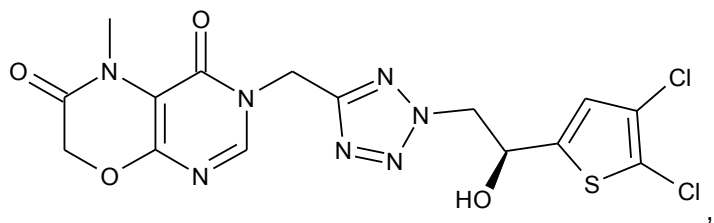
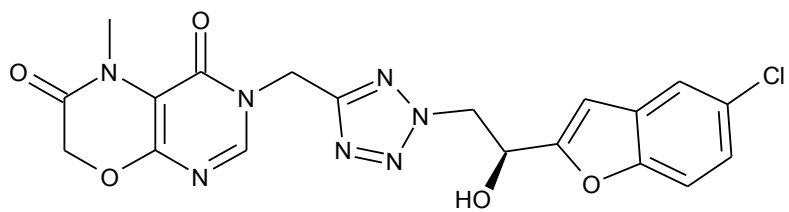
і замісники A, E і R³ мають визначення як у будь-якому із попередніх варіантів здійснення. Переважною є сполука формули (I), вибрана з групи, що містить у себе

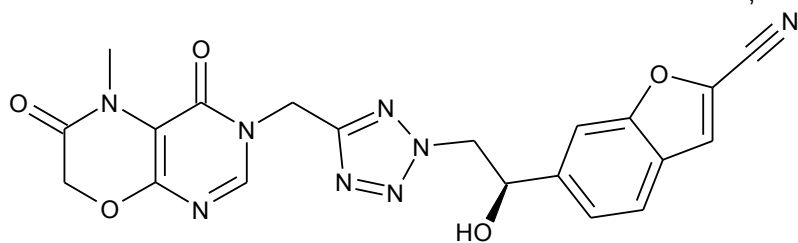
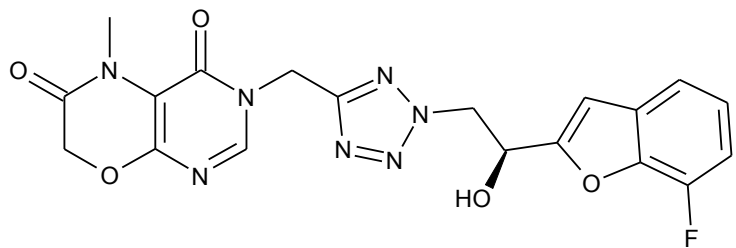
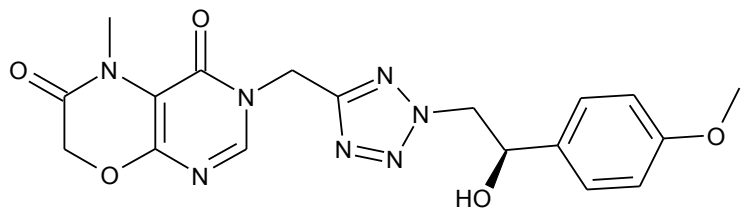
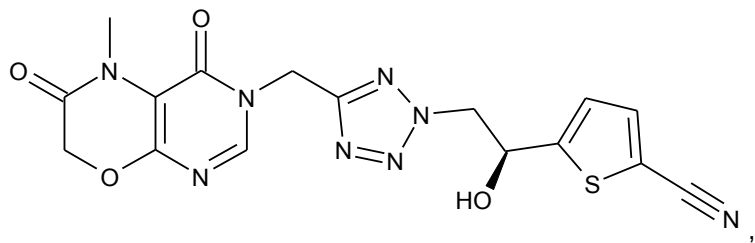
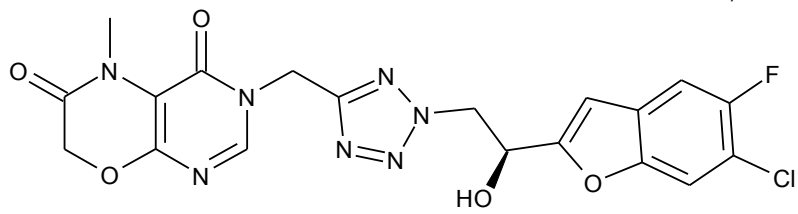
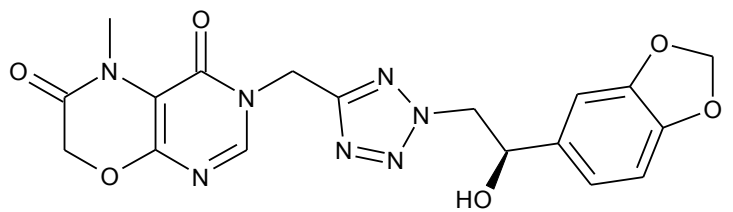
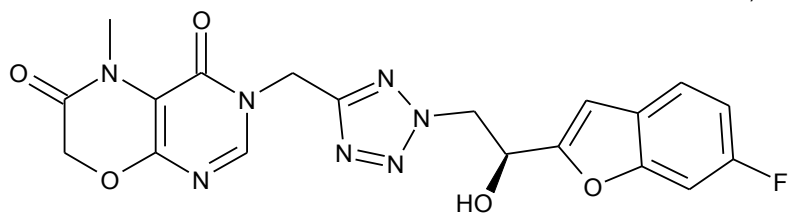
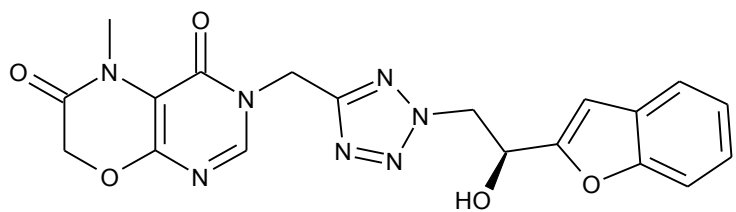


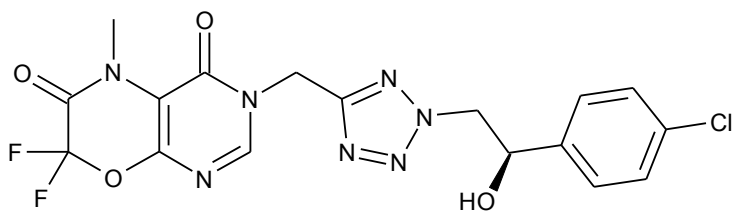


і замісник А має таке саме значенні, як і у будь-якому із попередніх варіантів здійснення. Особливо переважною є сполука формули (I), вибрана з групи, що містить у себе

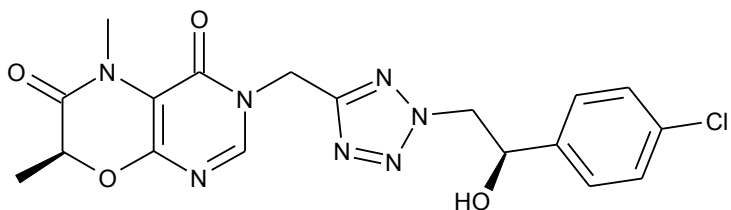




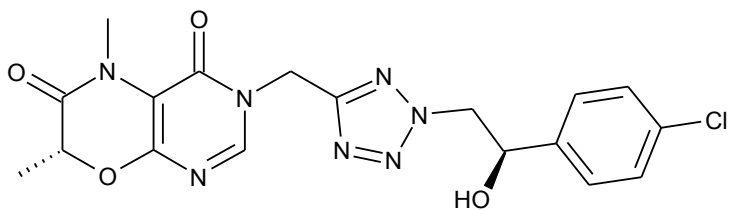




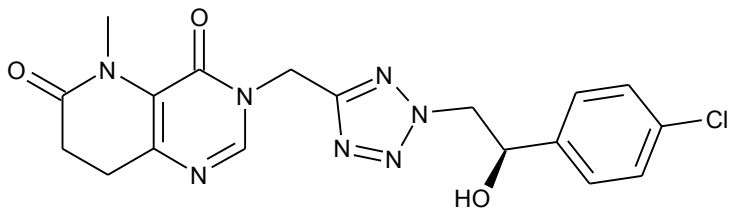
,



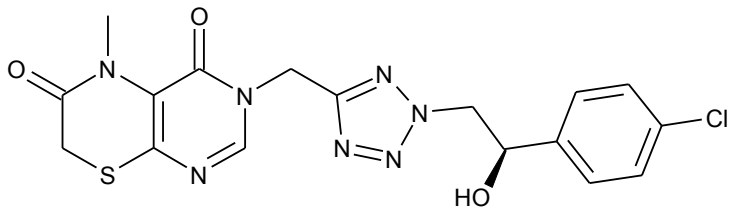
,



,



i



.

ВИКОРИСТОВУВАНІ ТЕРМІНИ І ВИЗНАЧЕННЯ

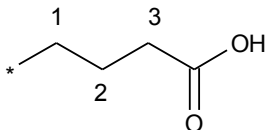
Термінам, які не визначені у даній заявці конкретно, слід надавати значення, які б їм надав спеціаліст у даній галузі у світлі розкриття і контексту. Однак при використанні в описі, якщо не зазначено інше, наступні терміни мають наведене значення, і дотримуються наступних угод.

У визначених нижче групах, радикалах або фрагментах кількість атомів вуглецю часто зазначають перед групою, наприклад, C₁₋₆-алкіл означає алкільну групу або радикал, що має від 1 до 6 атомів вуглецю. Як правило, в таких групах, як HO, H₂N, (O)S, (O)₂S, NC (ціано), HOOC, F₃C або т.п., спеціаліст у даній галузі техніки може побачити точку (точки) приєднання радикала до молекули за вільними валентностями самої групи. Для об'єднаних груп, які складаються з двох і більшої кількості підгруп, остання названа підгрупа являє собою точку приєднання радикала, наприклад, замісник "арил-C₁₋₃-алкіл" означає арильну групу, яка зв'язана з C₁₋₃-алкільною групою, остання з яких зв'язана з ядром або з групою, до якої приєднаний замісник.

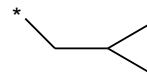
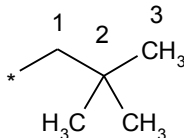
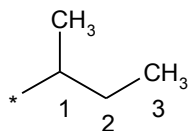
У випадку, якщо сполука згідно з даним винаходом представлена у вигляді хімічної назви і у вигляді формули, у випадку будь-якої невідповідності переважну силу має формула. Зірочка може бути використана у підформулах для позначення зв'язку, який зв'язаний з основною молекулою, як визначено.

Нумерація атомів замісника починається з атома, найближчого до ядра або групи, до якої приєднаний замісник.

Наприклад, термін "3-карбоксипропільна група" являє собою наступний замісник:



де карбокси-група приєднана до третього атома вуглецю пропільної групи. Терміни "1-метилпропільна", "2,2-диметилпропільна" або "циклопропілметильна" група являють собою наступні групи:

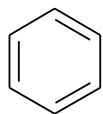


Зірочка може бути використана в підформулах для позначення зв'язку, який зв'язаний з основною молекулою, як визначено.

Термін " C_{1-n} -алкіл", де n являє собою ціле число, вибране з 2, 3, 4, 5 або 6, переважно 4 або 6, або окремо, або у поєднанні з іншим радикалом означає ациклічний, насичений, розгалужений або лінійний вуглеводневий радикал з від 1 до n атомів С. Наприклад термін C_{1-5} -алкіл містить у себе радикали H_3C- , H_3C-CH_2- , $H_3C-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ і $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$.

Термін "фтор", доданий до групи "алкіл", "алкілен" або "циклоалкіл" (насиченої або ненасиченої), означає таку групу алкілу або циклоалкілу, у якій один або декілька атомів водню замінені атомом фтору. Приклади містять у себе, але не обмежені: H_2FC- , HF_2C- і F_3C- .

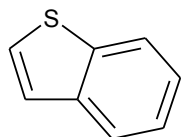
Термін феніл відноситься до радикалу наступного кільця



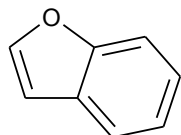
Термін тіофеніл відноситься до радикалу наступного кільця



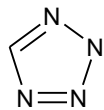
Термін бензотіофеніл відноситься до радикалу наступного кільця



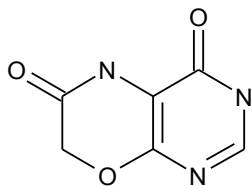
Термін бензофураніл відноситься до радикалу наступного кільця



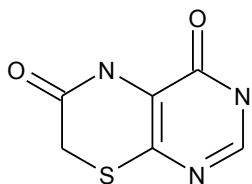
Термін тетразоліл відноситься до радикалу наступного кільця



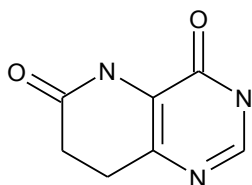
Термін піримідо[4,5-*b*][1,4]оксазин-4,6-діон відноситься до радикалу наступного біциклічного ядра



Термін піримідо[4,5-*b*][1,4]тіазин-4,6-діон відноситься до радикалу наступного біциклічного ядра



Термін піридо[3,2-*d*][1,4]піримідон-4,6-діон відноситься до радикалу наступного біциклічного ядра



Термін "заміщений", використовуваний у даній заявці, означає, що будь-який один або декілька атомів водню у зазначеному атомі заміщені атомом, вибраним із зазначеної групи, за умови, що нормальна валентність зазначеного атома не перевищена, і що заміщення приводить до стабільної сполуки.

Якщо конкретно не зазначено, то в описі й у доданій формулі винаходу, наведена хімічна формула або назва повинні охоплювати таутмери і всі стерео-, оптичні та геометричні ізомери (наприклад, енантіомери, діастереомери, *E/Z*-ізомери тощо) і їх рацемати, а також їх суміші в різних пропорціях окремих енантіомерів, суміші діастереомерів або суміші будь-яких із наведених вище форм, де такі ізомери і енантіомери існують, а також солі, включаючи їх фармацевтично прийнятні солі і їх сольвати, такі як, наприклад, гідрати, включаючи сольвати вільних сполук або сольвати солі сполуки.

Як правило, в основному чисті стереоізомери можуть бути одержані згідно з принципами синтезу, відомими спеціалісту в даній галузі, наприклад, розділенням відповідних сумішей, із застосуванням стереохімічно чистих вихідних речовин і/або шляхом стереоселективного синтезу. У даній галузі техніки відомо, як одержувати оптично активні форми, наприклад, шляхом розщеплення рацемічних форм або шляхом синтезу, наприклад, виходячи з оптично активних вихідних речовин і/або з використанням хіральних реагентів.

Енантімерно чисті сполуки відповідно до даного винаходу або проміжні сполуки можуть бути одержані за допомогою асиметричного синтезу, наприклад, шляхом одержання і подальшого розділення відповідних діастереомерних сполук або проміжних сполук, які можуть бути розділені відомими способами (наприклад, хроматографічним розділенням або кристалізацією) і/або з використанням хіральних реагентів, таких як хіральні вихідні речовини, хіральні каталізатори або хіральні допоміжні речовини.

Крім того, спеціалісту у даній галузі техніки відомо, як одержати енантімерно чисті сполуки із відповідних рацемічних сумішей, наприклад, хроматографічним розділенням відповідних рацемічних сумішей на хіральних стаціонарних фазах; або шляхом розділення рацемічної суміші з використанням придатного розділювального агента, наприклад, за допомогою діастереомерного утворення солі рацемічної сполуки з оптично активними кислотами або основами з подальшим розділенням солей і виділенням бажаної сполуки із солі; або шляхом дериватизації відповідних рацемічних сполук за

допомогою оптично активних хіральних допоміжних реагентів з подальшим розділенням діастереомерів і видаленням хіральної допоміжної групи; або шляхом кінетичного розділення рацемата (наприклад, шляхом ферментативного розділення); енантіоселективною кристалізацією із конгломерата енантіоморфних кристалів у придатних умовах; або (фракційною) кристалізацією із прийняттого розчинника в присутності оптично активної хіральної допоміжної речовини.

Фраза "фармацевтично прийнятний" використана у даній заявці для позначення тих сполук, матеріалів, композицій і/або дозованих форм, які з медичної точки зору, є придатними до застосування при контакті з тканинами людей і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергійної відповіді або іншого порушення, або ускладнення, і є порівняними з розумним співвідношенням користь/ризик.

Використовуваний у даній заявці термін "фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до похідних описаних сполук, в яких вихідна сполука утворює сіль або комплекс з кислотою або основою.

Приклади кислот, що утворюють фармацевтично прийнятну сіль з вихідною сполукою, яка містить основну групу, містять у себе мінеральні або органічні кислоти, такі як бензолсульфонова кислота, бензойна кислота, лимонна кислота, етансульфонова кислота, фумарова кислота, гентизинова кислота, бромистоводнева кислота, соляна кислота, малеїнова кислота, яблучна кислота, маленова кислота, мигдалева кислота, метансульфонова кислота, 4-метилбензолсульфонова кислота, фосфорна кислота, саліцилова кислота, бурштинова кислота, сірчана кислота і винна кислота.

Приклади катіонів і основ, які утворюють фармацевтично прийнятну сіль з вихідною сполукою, що містить кислотний фрагмент, містять у себе Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , NH_4^+ , L-аргінин, 2,2'-імінобісетанол, L-лізин, N-метил-D-глюкамін або трис(гідроскиметил)-амінометан. Фармацевтично прийнятні солі згідно з даним винаходом можна синтезувати з вихідної сполуки, яка містить основний або кислотний фрагмент, звичайними хімічними способами. Як правило, такі солі можуть бути одержані взаємодією вільних кислотних або основних форм цих сполук з достатньою кількістю придатної основи або кислоти у воді або в органічному розріджувачі, такому як простий ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітріл, або їх суміш.

Солі інших кислот, крім наведених вище, які, наприклад, є застосовними для очистки або виділення сполук згідно з даним винаходом (наприклад, трифторацетатних солей), також є частиною даного винаходу.

Біологічні аналізи

Аналіз А: аналіз TRPA1

Активність сполук згідно з винаходом можна продемонструвати за допомогою наступного аналізу клітин TRPA1 *in vitro*:

Метод:

Лінію клітин HEK293 людини, які надекспресують іонний канал TRPA1 людини (Perkin Elmer, № продукту AX-004-PCL), використовували як тест-системи для визначення ефективності і дієвості сполуки. Активність сполук визначали шляхом вимірювання впливу сполук на внутрішньоклітинну концентрацію кальцію, індуковану агонізмом AITC (алілізотіоціанат) в системі FLIPRtetra (Molecular Devices).

Клітинна культура:

Клітини одержували у вигляді заморожених клітин в кріопробірках і зберігали до використання при -150°C .

Клітини вирощували в культуральному середовищі (середовище MEM/EBSS з 10 % FCS і 0,4 мг/мл генетицину). Важно, щоб густина не перевищувала 90 % злиття. Для пересіву клітини від'єднували від колб Versene. За день до аналізу клітини відокремлювали, двічі промивали середовищем (середовище MEM/EBSS з 10 % FCS) і 20000 клітин в 20 мкл/лунку висівали в біопокриті полі-D-лізином 384-лункові планшети (чорні, з прозорим дном, кат. 356697) від Corning. Планшети інкубували протягом 24 годин при $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ перед використанням в аналізі.

Одержання сполуки

Досліджувані сполуки розчиняли в 100 % ДМСО в концентрації 10 мМ і на першій стадії розводили в ДМСО до концентрації 5 мМ, після чого йшли стадії послідовного розведення в 100 % ДМСО. Коефіцієнт розведення і кількість стадій розведення можуть варіюватися залежно від потреб. Звичайно готували 8 різних концентрацій при розведенні 1:5, подальші проміжні розведення (1:20) речовин проводили з буфером HBSS/HEPES (1xHEPES, кат. 14065 від Gibco, 20 мМ HEPES, кат. 83264 від SIGMA, 0,1 % BSA кат. 11926 від Invitrogen, pH 7,4).

Аналіз FLIPR:

У день аналізу клітини промивали 3 рази за допомогою буфера для аналізу, після промивки в лунках залишалось 20 мкл буфера. До клітин додавали 10 мкл завантаженого буфера із набору Ca6 (кат. R8191 MolecularDevices) в HBSS/HEPES, і планшети інкубували під кришкою протягом 120 хвилин при $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$. В лунки обережно додавали 10 мкл сполуки або контролів у буфері HBSS/HEPES/5 % ДМСО із планшети для проміжного розведення. Люмінесценцію (що вказує на притік або вивільнення кальцію) зчитували на пристрої FLIPRtetra протягом 10 хвилин для моніторингу

ефектів, які викликані сполукою (наприклад, агонізму). Насамкінець, в лунки додавали 10 мкл агоніста АІТС 50 мкМ, розчиненого в буфері HBSS/HEPES/0,05 % ДМСО (кінцева концентрація 10 мкМ), з подальшим додатковим зчитуванням на пристрої FLIPRtetra протягом 10 хвилин. Площа під кривою сигналу (AUC) після додавання АІТС використовували для розрахунків IC50/% інгібування.

Оцінка даних і розрахунок:

Кожний мікротитраційний планшет для аналізу містив лунки з контрольними лікарськими основами (1 % ДМСО) замість сполуки як контролю для індукованої АІТС люмінесценції (100 % CTL; високі контроль) і лунки з контрольними лікарськими основами без АІТС як контролю неспецифічних змін люмінесценції (0 % CTL; низький контроль).

Аналіз даних був виконаний шляхом розрахунку площі під кривою сигналу окремих лунок. На основі цих значень вираховували процентне значення для вимірювання концентрації кожної речовини ($AUC(\text{зразок}) - AUC(\text{низький}) \cdot 100 / (AUC(\text{високий}) - AUC(\text{низький}))$) з використанням програмного забезпечення MegaLab (власної розробки). Значення IC50 розраховували із % контрольних значень з використанням програмного забезпечення MegaLab. Розрахунок: $y = (a - d) / (1 + (x/c)^b) + d$, а = низьке значення, d = високе значення; x = конц М; c=IC50 М; b = підвищення; y = % контроль.

Таблица 1

Біологічні данні для сполук згідно з
винаходом, одержані в Аналізі А

Приклад	hTRPA1 IC ₅₀ [нМ]
1	53
2	15
3	23
4	32
5	39
6	45
7	60
8	62
9	73
10	80
11	81
12	115
13	145
14	191
15	227
16	237
17	248
18	153
19	214
20	140
21	155
22	74
23	52
24	100

Таблица 2

Біологічні данні для сполук попереднього
рівня техніки (приклади 28 і 29 в WO
2017/060488), одержані в Аналізі А

Приклад в WO 2017/060488	hTRPA1 IC ₅₀ [нМ]
28	366
29	1120

Таблица 3

Біологічні данні для сполук попереднього рівня техніки (приклад 31 в L. Schenkel, і співавт., J. Med. Chem. 2016, 59, 2794–2809), одержані в Аналізі А

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

Оцінка мікросомального кліренсу

Аналіз В: Мікросомальний кліренс:

Метаболічну деградацію досліджуваної сполуки аналізують при 37 °С з поєднаними мікросомами печінки. Кінцевий інкубаційний об'єм 100 мкл на момент часу містить буфер TRIS з рН 7,6 при КТ (0,1 М), хлорид магнію (5 мм), мікросомальний білок (1 мг/мл) і досліджувану сполуку в кінцевій концентрації 1 мкм.

Після короткого періоду попередньої інкубації при 37 °С реакції ініціюють шляхом додавання відновленої форми бета-нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (NADPH, 1 мм) і закінчують шляхом перенесення аліквоти у розчинник через різні моменти часу (0, 5, 15, 30, 60 хв). Крім того, незалежну від NADPH деградацію відслідковують в інкубаціях без NADPH, завершених в останній момент часу. [%] решти досліджуваної сполуки після інкубації незалежно від NADPH відображується параметром с(контрольної) (метаболічної стабільності). Погашені інкубації осаджують центрифугуванням (10000 g, 5 хв).

Аліквоту супернатанту аналізують за допомогою ЖХ-МС/МС на кількість вихідної сполуки. Період напіввиведення (t_{1/2} INVITRO) визначають нахилом напівлогарифмічного графіку залежності концентрації від часу.

Внутрішній кліренс (CL_{INTRINSIC}) розраховують з урахуванням кількості білка в інкубації:

CL_{INTRINSIC} [мкл/хв/мг білка] = (Ln 2 / (період напіввиведення [хв] * вміст білка [мг/мл])) * 1000

CL_{INTRINSIC_INVIVO} [мл/хв/кг] = (CL_{INTRINSIC} [мкл/хв/мг білка] x MPPGL [мг білка/г печінки] x печінковий фактор [г/кг маси тіла]) / 1000

Qh [%] = CL [мл/хв/кг] / печінковий кровоток [мл/хв/кг]

Гепатоцелюлярність, людина: 120 × 10⁶ клітин/г печінки

Фактор печінки, людина: 25,7 г/кг маси тіла

Кровоток, людина: 21 мл/(хв x кг)

Таблиця 4

Біологічні данні для сполук згідно з винаходом, одержані в аналізі В

Приклад	LM людини [% Qh]
1	<23
2	<23
3	<23
4	<23
5	<23
6	<23
7	<23
8	<23
9	<23
10	<23
11	34
12	<23
13	<23
14	<23
15	26
16	<23
17	<23
18	<23
19	<23
20	<23

21	<23
22	35
23	25
24	<23

Таблиця 5

Біологічні данні для сполук попереднього рівня техніки (приклади 28 і 29 в WO 2017/060488), одержані в аналізі В

Приклад в WO 2017/060488	LM людини [% Qh]
28	62
29	<23

Таблиця 6

Біологічні данні для сполук попереднього рівня техніки (приклад 31 в L. Schenkel, і співавт., J. Med. Chem. 2016, 59, 2794–2809), одержані в аналізі В

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

Оцінка кліренсу гепатоцитів

Аналіз С: Кліренс гепатоцитів

Метаболічну деградацію досліджуваної сполуки аналізують в суспензії гепатоцитів. Гепатоцити (кріоконсервовані) інкубують в модифікованому за Дульбеко середовищі Ігла (з додаванням 3,5 мкг глюкагону/500 мл, 2,5 мг інсуліну/500 мл і 3,75 мг/500 мл гідрокортизону), що містить 5 % або 50 % видової сироватки.

Після 30-хвилинної попередньої інкубації в інкубаторі (37 °C, 10 % CO₂) 5 мкл розчину досліджуваної сполуки (80 мкм; із 2 мМ у вихідному розчині ДМСО, розведеному 1: 25 з середовищем) додають у 395 мкл суспензії гепатоцитів (густина клітин в діапазоні 0,25-5 млн. клітин/мл залежно від виду, звичайно 1 млн. клітин/мл; кінцева концентрація досліджуваної сполуки 1 мкМ, кінцева концентрація ДМСО 0,05 %).

Клітини інкубують протягом шести годин (інкубатор, орбітальний шейкер) і зразки (25 мкл) беруть через 0, 0,5, 1, 2, 4 і 6 годин. Зразки переносять в ацетонітрил і осаджують центрифугуванням (5 хв). Супернатант переносять у новий 96-лунковий планшет, випарюють в атмосфері азоту і ресуспендують.

Зниження вихідної сполуки аналізують за допомогою ВЕЖХ-МС/МС.

CL_{int} розраховують наступним чином: CL_{INTRINSIC} = доза / AUC = (C₀/CD) / (AUD + класт/к) x 1000/60. C₀: початкова концентрація при інкубації [мкМ], CD: густина життєздатних клітин [10⁶ клітин/мл], AUD: площа під даними [мкМ x год.], класт: концентрація останньої точки даних [мкМ], к: нахил кривої лінії регресії для батьківського зниження [h⁻¹].

Розрахований внутрішній печінковий кліренс in vitro можна масштабувати до внутрішнього печінкового кліренсу in vivo і використовувати для прогнозування печінкового кліренсу крові in vivo (CL) з використанням моделі печінки (модель з гарним перемішуванням).

CL_{INTRINSIC_INVIVO} [мл/хв/кг] = (CL_{INTRINSIC} [мкл/хв/10⁶ клітин] x гепатоцелюлярність [10⁶ клітин/г печінки] x печінковий фактор [г/кг маси тіла]) / 1000

CL [мл/хв/кг] = CL_{INTRINSIC_INVIVO} [мл/хв/кг] x печінковий кровотік [мл/хв/кг] / (CL_{INTRINSIC_INVIVO} [мл/хв/кг] + печінковий кровотік [мл/хв/кг])

Qh [%] = CL [мл/хв/кг] / печінковий кровотік [мл/хв/кг]

Гепатоцелюлярність, людина: 120 x 10⁶ клітин / г печінки

Печінковий фактор, людина: 25,7 г / кг маси тіла

Кровоток, людина: 21 мл/(хв x кг)

Таблиця 7

Біологічні данні для сполук згідно з
винаходом, одержані в аналізі С

Приклад	Гепатоцити людини [% Qh]
1	7
2	16
3	18
4	31
5	29
6	13
7	21
8	11
9	5
10	<4
11	29
12	8
13	10
14	5
15	29
16	<4
17	13
18	8
19	19
20	<4
21	6
22	12
23	36
24	16

Таблиця 8

Біологічні данні для сполук попереднього
рівня техніки (приклади 28 і 29 в WO
2017/060488), одержані в Аналізі С

Приклад у WO 2017/060488	Гепатоцити людини [% Qh]
28	49
29	22

Таблиця 9

Біологічні данні для сполук попереднього
рівня техніки (приклад 31 в L. Schenkel, і
співавт., J. Med. Chem. 2016, 59, 2794–2809),
одержані в Аналізі С

Приклад в Med. Chem. 2016, 59, 2794–2809	Гепатоцити людини [% Qh]
31	73

Оцінка проникності

Клітини Caco-2 (1-2 × 10⁵ клітин/1 см² площі) висівають на фільтрувальні вставки (полікарбонатні або ПЕТ-фільтри Costar Transwell, розмір пор 0,4 мкм) і культивують (DMEM) протягом 10-25 днів.

Сполуки розчиняють у відповідному розчиннику (наприклад, ДМСО, 1-20 мМ маткові розчини). Маткові розчини розводять буфером НТР-4 (128,13 мМ NaCl, 5,36 мМ KCl, 1 мМ MgSO₄, 1,8 мМ CaCl₂, 4,17 мМ NaHCO₃, 1,19 мМ Na₂HPO₄ × 7H₂O, 0,41 мМ NaH₂PO₄ × H₂O, 15 мМ HEPES, 20 мМ глюкози, 0,25 % BSA, pH 7,2) для приготування транспортних розчинів (0,1-300 мМ сполуки, кінцевий ДМСО ≤ 0,5 %). Транспортний розчин (TL) наносять на апікальну або базолатеральну донорську сторону для вимірювання проникності А-В або В-А (3 повторення фільтра) відповідно. Зразки відбирають на

початку і в кінці експерименту у донора і через різні проміжки часу до 2 годин, а також у отримувача для вимірювання концентрації за допомогою ВЕЖХ-МС/МС або сцинтиляційної лічби. Відібрані для зразка об'єми отримувача замінюють на свіжий розчин отримувача.

Оцінка зв'язування з білками плазми

Даний метод рівноважного діалізу (РД) використовують для визначення приблизного фракційного зв'язування *in vitro* досліджуваних сполук з білками плазми. Використовують діалізні комірки Diaorm Teflon (мікро 0,2). Кожна клітина складається з донорської і акцепторної камер, розділених ультратонкою напівпроникною мембраною з порогом молекулярної маси 5 кДа. Маткові розчини для кожної досліджуваної сполуки готують у ДМСО з концентрацією 1 мМ і розводять до кінцевої концентрації 1,0 мкМ. Подальші діалізні розчини готують із поєднаної плазми людини або щура (з NaEDTA) від донорів чоловічої і жіночої статі. Аліквоти по 200 мкл діалізного буферу (100 мМ фосфату калію, pH 7,4) розподіляють у буферну камеру. Аліквоти по 200 мкл діалізного розчину досліджуваної сполуки розподіляють в камери для плазми. Інкубацію проводять протягом 2 годин при обертанні при 37 °С.

В кінці періоду діалізу діалізат переносять в реакційні пробірки. Пробірки для буферної фракції містять 0,2 мл АСН/вода (80/20). Аліквоти по 25 мкл діалізату плазми переносять в планшети з глибокими лунками і змішують з 25 мкл АСН/вода (80/20), 25 мкл буфера, 25 мкл калібрувального розчину і 25 мкл розчину внутрішнього стандарту. Преципітацію білка здійснюють шляхом додавання 200 мкл АСН. Аліквоти по 50 мкл буферного діалізату переносять у планшети з глибокими лунками і змішують з 25 мкл пустої плазми, 25 мкл розчину внутрішнього стандарту і 200 мкл АСН. Зразки вимірюють в системах ВЕЖХ-МС/МС і оцінюють за допомогою Analyst-Software. Процент зв'язування розраховують за формулою: % зв'язування = (концентрація в плазмі – концентрація буфера/концентрація в плазмі 30) X 100.

Оцінка розчинності

Насичені розчини готують в лункових планшетах (формат залежить від робота) шляхом додавання відповідного об'єму вибраного водного середовища (звичайно в діапазоні 0,25-1,5 мл) у кожну лунку, що містить відому кількість твердої лікарської речовини (звичайно в діапазоні 0,5-5,0 мг). Лунки струшують або перемішують протягом заданого періоду часу (звичайно в діапазоні від 2 до 24 годин), а потім фільтрують з використанням відповідних фільтрувальних мембран (звичайно фільтрів PTFE з розміром пор 0,45 мкм). Абсорбції фільтром уникають, видаляючи перші декілька крапель фільтрату. Кількість розчиненої лікарської речовини визначають за допомогою УФ спектроскопії. Крім того, рН насиченого водного розчину вимірюють за допомогою рН-метра зі скляним електродом.

Оцінка фармакокінетичних характеристик у гризунів

Досліджувану сполуку вводять або внутрішньовенно нагодованим щурам, либо перорально голодним щурам. Зразки крові беруть у декілька моментів часу після нанесення досліджуваної сполуки, антикоагулюють і центрифугують.

Концентрацію аналітів - введеної сполуки і/або метаболітів - кількісно визначають у зразках плазми. ФК параметри розраховують з використанням некомпартментних методів. AUC і C_{max} нормовані на дозу 1 мкмоль/кг.

Оцінка метаболізму в гепатоцитах людини *in vitro*

Метаболічний шлях досліджуваної сполуки досліджують з використанням первинних гепатоцитів людини у суспензії. Після відновлення після кріоконсервації гепатоцити людини інкубують у модифікованому за Дульбеко середовищі Ігла, що містить 5 % людської сироватки і доповненого 3,5 мкг глюкагону/500 мл, 2,5 мкг інсуліну/500 мл і 3,75 мкг/500 мл гідрокортизону.

Після 30-хвилинної попередньої інкубації в інкубаторі для клітинних культур (37 °С, 10 % CO₂) розчин досліджуваної сполуки додають в суспензію гепатоцитів для одержання кінцевої густини клітин від 1,0*10⁶ до 4,0*10⁶ клітин/мл (залежно від швидкості метаболічного обороту сполуки, яку спостерігають з первинними гепатоцитами людини), кінцевої концентрації досліджуваної сполуки 10 мкМ і кінцевої концентрації ДМСО 0,05 %.

Клітини інкубують протягом шести годин в інкубаторі для клітинних культур на горизонтальному шейкері, і зразки видаляють з інкубації через 0, 0,5, 1, 2, 4 або 6 годин, залежно від швидкості метаболічного обороту. Зразки гасять ацетонітрилом і осаджують центрифугуванням. Супернатант переносять в 96-лунковий планшет, випарюють в атмосфері азоту і ресуспендують перед біоаналізом за допомогою рідинної хроматографії-мас-спектрометрії високого розділення для ідентифікації передбачуваних метаболітів.

Структури визначені орієнтовно на основі даних перетворення Фур'є-MSⁿ. Метаболіти представлені у вигляді процентного вмісту вихідної речовини при інкубації гепатоцитів людини з пороговим значенням ≥ 4 %.

Спосіб Лікування

Даний винахід відноситься до сполук загальної формули 1, які є застосовними для профілактики і/або лікування захворювання і/або стану, пов'язаного з активністю TRPA1 або модульованого нею, включаючи, але не обмежуючись цим, лікування і/або профілактику фіброзних захворювань,

запальних і імунорегуляторних порушень, респіраторних або шлунково-кишкових захворювань або розладів, офтальмологічних захворювань, запальних захворювань суглобів і запальних захворювань носоглотки, очей і шкіри, а також болю і неврологічних розладів. Зазначені порушення, захворювання і розлади містять у себе кашель, ідіопатичний легеневий фіброз, інші легеневі інтерстиціальні захворювання і інші фіброзні, астматичні або алергічні захворювання, еозинофільні захворювання, хронічне обструктивне захворювання легень, а також запальні та імунорегуляторні порушення, такі як ревматоїдний артрит і атеросклероз, а також біль і неврологічні розлади, такі як гострий біль, хірургічний біль, хронічний біль і депресія і розлади сечового міхура.

Сполуки загальної формули 1 є придатними для профілактики і/або лікування:

(1) Кашлю, такого як хронічний ідіопатичний кашель або хронічний рефрактерний кашель, кашель, пов'язаний з астмою, ХОЗЛ і раком легень, поствірусною інфекцією і ідіопатичним легенеvim фіброзом і іншими легенеvim інтерстиціальними захворюваннями.

(2) Легенеvim фіброзних захворювань, таких як пневмоніт або інтерстиціальний пневмоніт, пов'язані з колагенозом, наприклад, червоний вовчак, системна склеродермія, ревматоїдний артрит, поліміозит і дерматоміозит, ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії, такі як ідіопатичний легенеvim фіброз (ІЗЛ), неспецифічна інтерстиціальна пневмонія, інтерстиціальне захворювання легень, пов'язане з респіраторним бронхіолітом, десквамативна інтерстиціальна пневмонія, криптогенна організуюча пневмонія, гостра інтерстиціальна пневмонія і лімфоцитарна інтерстиціальна пневмонія, лимангіолойоміоматоз, легенеvim альвеолярний протеїноз, гистіоцитоз із клітин Лангерганса, плевральний паренхіматозний фіброеластоз, інтерстиціальні захворювання легень відомої етіології, такі як інтерстиціальний пневмоніт в результаті професійних впливів, таких як асбестоз, силікоз, легені шахтарів (вугільний пил), легені фермерів (сіно і пліснява), легені любителів голубів (птахів) або інші професійні леткі фактори, такі як металевий пил або мікобактерії, або в результаті лікування, такого як опромінення, метотрексат, аміодарон, нітрофурантоїн або хіміотерапевтичні засоби, або при гранулематозній хворобі, такий як гранулематоз з поліангітом, синдром Чарга-Строса, саркоїдоз, гіперчутливий пневмоніт або інтерстиціальний пневмоніт різного генезу, наприклад, аспірація, вдихання токсичних газів, випаровувань, бронхіт або пневмоніт або інтерстиціальний пневмоніт, викликаний серцевою недостатністю, рентгеном, променевою терапією, хіміотерапією, хвороба Бека або саркоїдоз, гранулематоз, кістозний фіброз або муковісцидоз або дефіцит альфа-1-антитрипсину.

(3) Інших фіброзних захворювань, таких як мостовидний фіброз печінки, цироз печінки, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), фіброз передсердь, ендоміокардіальний фіброз, перенесений інфаркт міокарду, гліальний рубець, артеріальна жорсткість, артрофіброз, контрактура Дюпюїтрена, келоїд, склеродермія/системний склероз, медіастинальний фіброз, мієлофіброз, хвороба Пейроні, нефрогенний системний фіброз, ретроперитонеальний фіброз, адгезивний капсуліт.

(4) Запальних, аутоімунних або алергічних захворювань і станів, таких як алергічний або неалергічний риніт або синусит, хронічний синусит або риніт, поліпоз носу, хронічний риносинусит, гострий риносинусит, астма, дитяча астма, алергічний бронхіт, альвеоліт, гіперреактивність дихальних шляхів, алергічний кон'юнктивіт, бронхоектази, респіраторний дистрес-синдром дорослих, бронхіальний і легенеvim набряк, бронхіт або пневмоніт, еозинофільний целюліт (наприклад, синдром Уелса), еозинофільна пневмонія (наприклад, синдром Лефлера, хронічна еозинофільна пневмонія), еозинофільний фасциїт (наприклад, синдром Шульмана), гіперчутливість уповільненого типу, неалергічна астма; бронхоспазм, викликаний фізичним навантаженням; хронічна обструктивна хвороба легень (ХОЗЛ), гострий бронхіт, хронічний бронхіт, кашель, емфізема легень; системна анафілаксія або реакції гіперчутливості, лікарська алергія (наприклад, на пеніцилін, цефалоспорин), синдром еозинофілії-міалгії внаслідок прийому всередину забрудненого триптофану, алергії на укуси комах; аутоімунних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, хвороба Грейвса, синдром Шегрена, псоріатичний артрит, розсіяний склероз, системний червоний вовчак, важка міастенія, імунна тромбоцитопенія (ІТП дорослих, неонатальна тромбоцитопенія, педіатрична ІТП), імунна гемолітична анемія (аутоімунна і викликана лікарськими засобами), синдром Еванса (тромбоцитарна і еритроцитарна імунна цитопенія), резус-конфлікт новонароджених, синдром Гудпасчера (анти-ГБМ хвороба), целіакія, аутоімунна кардіоміопатія, юнацький діабет; гломерулонефрит, аутоімунний тиреоїдит, хвороба Бехчета; відторгнення трансплантату (наприклад, при трансплантації), включаючи відторгнення алотрансплантату або хвороба "трансплантат проти хазяїна"; запальних захворювань кишківника, таких як хвороба Крона і виразковий коліт; спондилоартропатії; склеродермія; псоріазу (включаючи псоріаз, опосередкований Т-клітинами) і запальних дерматозів, такі як дерматит, екзема, атопічний дерматит, алергічний контактний дерматит, кропив'янка; васкуліт (наприклад, некротизуючий, шкірний і гіперсенситивний васкуліт); вузловата еритема; еозинофільний міозит, еозинофільний фасциїт, рак з лейкоцитарною інфільтрацією шкіри або органів; офтальмологічні захворювання, такі як вікова дегенерація жовтої плями, діабетична ретинопатія і діабетичний макулярний набряк, кератит, еозинофільний кератит, кератокон'юнктивіт, весняний кератокон'юнктивіт, рубцювання, рубцювання переднього сегмента, блефарит, блефарокон'юнктивіт, бульозні розлади, рубцевий пемфігоїд, меланома кон'юнктиви, папілярний кон'юнктивіт, сухість очей,

епісклерит, глаукома, гліоз, кільцева гранулема, офтальмопатія Грейвса, внутрішньоочна меланома, пінгвекула, проліферативна вітреоретинопатія, птеригіум, склерит, увеїт, гострі приступи подагри, подагра або остеоартрит.

(5) Болю, такого як хронічний ідіопатичний больовий синдром, невропатичний біль, дизестезія, алодинія, мігрень, зубний біль і післяопераційний біль.

(6) Депресії, тривоги, діабетичної невропатії і розладів сечового міхура, таких як обструкція вихідного отвору сечового міхура, гіперактивний сечовий міхур, цистит; реперфузійного ушкодження міокарду або ішемічного ушкодження головного мозку.

Відповідно, даний винахід відноситься до сполуки загальної формули 1 для застосування як лікарського засобу.

Крім того, даний винахід відноситься до застосування сполуки загальної формули 1 для лікування і/або профілактики захворювання і/або стану, пов'язаного з активністю TRPA1 або модульованою нею.

Крім того, даний винахід відноситься до застосування сполуки загальної формули 1 для лікування і/або профілактики фіброзного захворювання, запальних і імунорегуляторних порушень, респіраторних або шлунково-кишкових захворювань або розладів, офтальмологічних захворювань, запальних захворювань суглобів і запальних захворювань носоглотки, очей і шкіри, болю і неврологічних розладів. Зазначені порушення, захворювання і розлади містять у себе кашель, ідіопатичний легеневи фіброз, інші легеневі інтерстиціальні захворювання і інші фіброзні, астматичні або алергічні захворювання, еозинофільні захворювання, хронічну обструктивну хворобу легень, а також запальні та імунорегуляторні порушення, такі як ревматоїдний артрит і атеросклероз, а також біль і неврологічні розлади, такі як гострий біль, хірургічний біль, хронічний біль і депресія і розлади сечового міхура.

Крім того, даний винахід відноситься до застосування сполуки загальної формули 1 для лікування і/або профілактики:

(1) Кашлю, такого як хронічний ідіопатичний кашель або хронічний рефрактерний кашель, кашель, пов'язаний з астмою, ХОЗЛ і раком легень, поствірусною інфекцією та ідіопатичним легеневи фібром і іншими легеневи інтерстиціальними захворюваннями.

(2) Легеневих фіброзних захворювань, таких як пневмоніт або інтерстиціальний пневмоніт, пов'язані з колагенозом, наприклад, червоний вовчак, системна склеродермія, ревматоїдний артрит, поліміозит і дерматомиозит, ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії, такі як ідіопатичний легеневи фіброз (ІЗЛ), неспецифічна інтерстиціальна пневмонія, інтерстиціальне захворювання легень, пов'язане з респіраторним бронхіолітом, десквамативна інтерстиціальна пневмонія, криптогенна організуюча пневмонія, гостра інтерстиціальна пневмонія і лімфоцитарна інтерстиціальна пневмонія, лимангіолейоміоматоз, легеневи альвеолярний протейноз, гистіоцитоз із клітин Лангерганса, плевральний паренхіматозний фіброеластоз, інтерстиціальні захворювання легень відомої етіології, такі як інтерстиціальний пневмоніт в результаті професійних впливів, таких як асбестоз, силікоз, легені шахтарів (вугільний пил), легені фермерів (сіно і пліснява), легені любителів голубів (птахів) або інші професійні леткі фактори, такі як металевий пил або мікобактерії, або в результаті лікування, такого як опромінення, метотрексат, аміодарон, нітрофурантоїн або хіміотерапевтичні засоби, або при гранулематозній хворобі, такій як гранулематоз з поліангітом, синдром Чарга-Строса, саркоїдоз, гіперчутливий пневмоніт або інтерстиціальний пневмоніт різного генезу, наприклад, аспірація, вдихання токсичних газів, випаровувань, бронхіт або пневмоніт або інтерстиціальний пневмоніт, викликаний серцевою недостатністю, рентгеном, променевою терапією, хіміотерапією, хвороба Бека або саркоїдоз, гранулематоз, кістозний фіброз або муковісцидоз або дефіцит альфа-1-антитрипсину.

(3) Інших фіброзних захворювань, таких як мостовидний фіброз печінки, цироз печінки, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), фіброз передсердь, ендоміокардіальний фіброз, перенесений інфаркт міокарду, гліальний рубець, артеріальна жорсткість, артрофіброз, контрактура Дюпюїтрена, келоїд, склеродермія/системний склероз, медіастинальний фіброз, міелофіброз, хвороба Пейроні, нефрогенний системний фіброз, ретроперитонеальний фіброз, адгезивний капсуліт.

(4) Запальних, аутоімунних або алергічних захворювань і станів, таких як алергічний або неалергічний риніт або синусит, хронічний синусит або риніт, поліпоз носу, хронічний риносинусит, гострий риносинусит, астма, дитяча астма, алергічний бронхіт, альвеоліт, гіперреактивність дихальних шляхів, алергічний кон'юнктивіт, бронхоектази, респіраторний дистрес-синдром дорослих, бронхіальний і легеневи набряк, бронхіт або пневмоніт, еозинофільний целюліт (наприклад, синдром Уелса), еозинофільна пневмонія (наприклад, синдром Лефлера, хронічна еозинофільна пневмонія), еозинофільний фасцит (наприклад, синдром Шультмана), гіперчутливість уповільненого типу, неалергічна астма; бронхоспазм, викликаний фізичним навантаженням; хронічна обструктивна хвороба легень (ХОЗЛ), гострий бронхіт, хронічний бронхіт, кашель, емфізема легень; системна анафілаксія або реакції гіперчутливості, лікарська алергія (наприклад, на пеніцилін, цефалоспорин), синдром еозинофілії-міалгії внаслідок прийому всередину забрудненого триптофану, алергії на укуси комах; аутоімунних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, хвороба Грейвса, синдром Шегрена, псоріатичний артрит, розсіяний склероз, системний червоний вовчак, важка міастенія, імунна

тромбоцитопенія (ІТП дорослих, неонатальна тромбоцитопенія, педіатрична ІТП), імунна гемолітична анемія (аутоімунна і викликана лікарськими засобами), синдром Еванса (тромбоцитарна і еритроцитарна імунна цитопенія), резус-конфлікт новонароджених, синдром Гудпасчера (анти-ГБМ хвороба), целіакія, аутоімунна кардіоміопатія, юнацький діабет; гломерулонефрит, аутоімунний тиреоїдит, хвороба Бехчета; відторгнення трансплантату (наприклад, при трансплантації), включаючи відторгнення алотрансплантату або хвороба "трансплантат проти хазяїна"; запальних захворювань кишківника, таких як хвороба Крона і виразковий коліт; спондилоартропатії; склеродермія; псоріазу (включаючи псоріаз, опосередкований Т-клітинами) і запальних дерматозів, такі як дерматит, екзема, atopічний дерматит, алергічний контактний дерматит, кропив'янка; васкуліт (наприклад, некротизуючий, шкірний і гіперсенситивний васкуліт); вузловата еритема; еозинофільний міозит, еозинофільний фасциїт, рак з лейкоцитарною інфільтрацією шкіри або органів; офтальмологічні захворювання, такі як вікова дегенерація жовтої плями, діабетична ретинопатія і діабетичний макулярний набряк, кератит, еозинофільний кератит, кератокон'юнктивіт, весняний кератокон'юнктивіт, рубцювання, рубцювання переднього сегмента, блефарит, блефарокон'юнктивіт, бульозні розлади, рубцевий пемфігоїд, меланома кон'юнктиви, папілярний кон'юнктивіт, сухість очей, епісклерит, глаукома, гліоз, кільцева гранулема, офтальмопатія Грейвса, внутрішньоочна меланома, пінгвекула, проліферативна вітреоретинопатія, птеригіум, склерит, увеїт, гострі приступи подагри, подагра або остеоартрит.

(5) Болю, такого як хронічний ідіопатичний больовий синдром, невропатичний біль, дизестезія, алодинія, мігрень, зубний біль і післяопераційний біль.

(6) Депресії, тривоги, діабетичної невропатії і розладів сечового міхура, таких як обструкція вихідного отвору сечового міхура, гіперактивний сечовий міхур, цистит; реперфузійного ушкодження міокарду або ішемічного ушкодження головного мозку.

У ще одному аспекті даний винахід відноситься до сполуки загальної формули 1 для застосування при лікуванні та/або профілактиці наведених вище захворювань і станів.

У ще одному аспекті даний винахід відноситься до застосування сполуки загальної формули 1 для приготування лікарського засобу для лікування і/або профілактики наведених вище захворювань і станів.

В іншому аспекті даного винаходу даний винахід відноситься до способів лікування або профілактики наведених вище захворювань і станів, які містять введення людині ефективної кількості сполуки загальної формули 1.

КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ

Сполуки згідно з винаходом можна додатково комбінувати з одним або декількома, переважно з одним додатковим терапевтичним засобом. Згідно з одним варіантом здійснення додатковий терапевтичний засіб вибирають із групи терапевтичних засобів, придатних при лікуванні захворювань або станів, описаних вище, зокрема, пов'язаних з фіброзними захворюваннями, запальними і імунорегляторними порушеннями, респіраторними або шлунково-кишковими захворюваннями або недугами, запальними захворюваннями суглобів або носоглотки, очей і шкіри або станів, таких як, наприклад, кашель, ідіопатичний легеневий фіброз, інші легеневі інтерстиціальні захворювання, астма або алергічні захворювання, еозинофільні захворювання, хронічна обструктивна хвороба легень, atopічний дерматит, а також аутоімунних патологій, таких як ревматоїдний артрит і атеросклероз, або терапевтичних засобів, застосованих для лікування офтальмологічних захворювань, болю і депресії.

Додаткові терапевтичні засоби, придатні для таких комбінацій, містять зокрема ті, які, наприклад, посилюють терапевтичний ефект однієї або декількох активних речовин відносно одного із згаданих показань і/або дозволяють зменшити дозування одного або декількох активних речовин.

Таким чином, сполуку згідно з винаходом можна комбінувати з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, вибраними з групи, що складається із протифіброзних засобів, протикашльових засобів, протизапальних засобів, засобів проти atopічного дерматиту, анальгетиків, протисудомних засобів, анксиолітиків, седативних засобів, релаксантів скелетних м'язів або антидепресантів.

Протифіброзні засоби являють собою, наприклад, нінтеданіб, пірфенідон, інгібітори фосфодієстерази-IV (PDE4), такі як рофлуміласт, інгібітори аутоксину, такі як GLPG-1690 або BBT-877; антитіла, які блокують фактор росту сполучної тканини (CTGF), такі як памревлумаб; антитіла, які блокують рецептор фактору активації В-клітин (BAFF-R), такі як ланалумаб; які блокують інгібітори альфа-V/бета-6, такі як BG-00011/STX-100, рекомбінантний пентраксин-2 (PTX-2), такий як PRM-151; інгібітори N-кінцевої кінази c-Jun (JNK), такі як CC-90001; інгібітори галектину-3, такі як TD-139; інгібітори рецептора 84, зв'язаного з G-білком (GPR84), такі як GLPG-1205; подвійні інгібітори рецептора 84, пов'язаного з G-білком/рецептора 40, пов'язаного з G-білком, такі як PBI-4050; інгібітори Rho-асоційованої протеїнкінази 2 (ROCK2), що містять суперспіраль, такі як KD-025; мала інтерферувальна РНК білка теплового шоку 47 (HSP47), така як BMS-986263/ND-L02-s0201; інгібітор шляху Wnt, такий як SM-04646; інгібітори LD4/PDE3/4, такі як типелукаст; рекомбінантні імунотулюючі домени гістидил-гРНК-синтетази (HARS), такі як ATYR-1923; інгібітори

простагландинсинтази, такі як ZL-2102/SAR-191801; 15-гідроксиейкозапентаєнова кислота (15-HEPE, наприклад, DS-102); інгібітори лізілоксидази-подібного 2 (LOXL2), такі як PAT-1251, PXS-5382/PXS-5338; подвійні інгібітори фосфоінозитид-3-кінази (PI3K)/мішені рапаміцину (mTOR) ссавців, такі як HEC-68498; інгібітори кальпаїну, такі як BLD-2660; інгібітори кінази мітоген-активованої протеїнкінази (MAP3K19), такі як MG-S-2525; інгібітори хітинази, такі як OATD-01; інгібітори мітоген-активованої протеїнкінази-активованої протеїнкінази 2 (MAPKAPK2), такі як MMI-0100; мала інтерферувальна РНК трансформувального фактору росту бета 1 (TGF-beta1), така як TRK250/BNC-1021; або антагоністи рецептора лізофосфатидної кислоти, такі як BMS-986278.

Протикашльові засоби являють собою, наприклад, антагоністи рецептора пуринорецептора 3 (P2 × 3), такі як гепапіксант, S-600918, BAY-1817080 або BLU-5937; антагоніст рецептора нейрокініну 1 (NK-1), такий як орвепітант, апрепітант; стимулятор субодиниці альфа 7 нікотинowego ацетилхолінового рецептора, такий як ATA-101/браданіклін; кодеїн, габапентин, прегаблін або азитроміцин.

Протизапальні засоби являють собою, наприклад, кортикостероїди, такі як преднізолон або дексаметазон; інгібітори циклооксигенази-2 (COX2), такі як целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб, вальдекоксиб, деракоксиб, еторикоксиб або луміракоксиб; антагоністи простагландину E2; антагоністи лейкотрієну B4; антагоністи лейкотрієну D4, такі як монтелеукаст; інгібітори 5-ліпоксигенази; або інші нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП), такі як аспірин, диклофенак, дифлунісал, етодолак, ібупрофен або індометацин.

Засобами проти атопічного дерматиту є, наприклад, циклоспорин, метотрексат, микофенолату мофетил, азатіоприн, інгібітори фосфодіестерази (наприклад, апреміласт, кризаборол), інгібітори Янус-асоційованої кінази (JAK) (наприклад, тофацитиніб), нейтралізуючі антитіла проти IL-4/IL-13 (наприклад, дупіламаб), IL-13 (наприклад, лебрикізумаб, тралокінумаб) і IL-31 (немолізумаб).

Анальгетики відносяться, наприклад, до опіоїдних типів, таких як морфін, оксиморфін, левопанол, оксикодон, пропоксифен, налмефен, фентаніл, гідрокондон, гідроморфон, меріпідин, метадон, налорфін, налоксон, налтрексон, бупренорфін, буторфанол, налбуфін, пентазоцин; або неопіоїдного типу, такого як ацетофенамін.

Антидепресанти являють собою, наприклад, трициклічні антидепресанти, такі як амітриптилін, кломіпрамін, дезпрамін, доксерін, дезипрамін, іміпрамін, нортриптилін; антидепресанти-селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI), такі як флуоксетин, пароксетин, сертралін, циталопрам, есциталопрам; антидепресанти-інгібітори зворотного захоплення норадреналіну (SNRI), такі як мапротилін, лофепрамін, миртазапін, оксапротилін, фезоламін, томоксетин, міансерин, бупропіон, гідроксибупропіон, номіфензин, вілоксазин; антидепресанти-подвійні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (SNRI), такі як дулоксетин, венлафаксин, десвенлафаксин, левомілнаципран; атипові антидепресанти, такі як тразодон, миртазапін, вортіоксетин, вілазодон, бупропіон; або антидепресанти-інгібітори моноаміноксидази (MAOI), такі як транілципромін, фенелзин або ізокарбоксазид.

Анксиолітиками є, наприклад, бензодіазепіни, такі як алпразолам, бромазепам, хлордіазепоксид, клоназепам, клоразепат, діазепам, флуразепам, лоразепам, оксазепам, темазепам, триазолам або тофизолам; або вони являють собою небензодіазепінові снодійні, такі як есзопіклон, залеплон, золпідем або зопіклон; або вони є карбаматами, наприклад, мепробамат, карізопродол, тибамат або лорбамат; вони являють собою антигістамінні препарати, такі як гідроксизин, хлорфенірамін або дифенгідрамін.

Седативні засоби являють собою, наприклад, барбітуратові седативні засоби, такі як амобарбітал, апробарбітал, бутабарбітал, бутабітал, мефобарбітал, метарбітал, методекситал, пентобарбітал, секобарбітал, талбутал, теамітал або тіопентал; або вони є седативними засобами, що не містять барбітурати, такими як глутетимід, мепробамат, метаквалон або дихлоалфеназон.

Релаксантами скелетних м'язів є, наприклад, баклофен, мепробамат, карізопродол, циклобензаприн, метаксалон, метокарбамол, тізанідин, хлорзоксазон або орфенадрин.

Іншими придатними компонентами з комбінації є інгібітори ацетилхолінестерази, такі як донепезил; антагоністи 5-HT-3, такі як ондансетрон; антагоністи метаботропних рецепторів глутамату; антиаритмічні засоби, такі як мексилетин або фенітоїн; або антагоністи рецептора NMDA.

Іншими придатними компонентами з комбінації є лікарські засоби від нетримання, наприклад антихолінергічні засоби, такі як оксibuтинін, толтеродин, дарифенацин, фезотеродин, соліфенацин або троспіум; або вони є релаксантами м'язів сечового міхура, такими як мірабегрон; або вони являють собою альфа-блокатори, такі як тамсулозин, альфузозин, силодозин, доксазозин або теразозин.

Дозування для компонентів з комбінації, згаданих вище, звичайно становить від 1/5 найменшої дози, звичайно рекомендованої до 1/1 звичайно рекомендованої дози.

Відповідно, в іншому аспекті даний винахід відноситься до застосування сполуки згідно з винаходом у комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, описаними вище і далі, для лікування захворювань або станів, які можуть бути зачеплені або опосередковані TRPA1, зокрема, захворювання або стани, описані вище і надалі.

У ще одному аспекті даний винахід відноситься до способу лікування захворювання або стану, на які може впливати інгібування TRPA1 у пацієнта, який містить у себе стадію введення пацієнту, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у поєднанні з терапевтично ефективною кількістю одного або декількох додаткових терапевтичних засобів.

В іншому аспекті даний винахід відноситься до застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у поєднанні з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами для лікування захворювань або станів, на які можна впливати шляхом інгібування TRPA1 у пацієнта, який цього потребує.

У ще одному аспекті даний винахід відноситься до способу лікування захворювання або стану, опосередкованого активністю TRPA1, у пацієнта, при цьому спосіб містить у себе стадію введення пацієнту, переважно людині, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом у поєднанні з терапевтично ефективною кількістю одного або декількох додаткових терапевтичних засобів, описаних вище і надалі.

Застосування сполуки згідно з винаходом у поєднанні з додатковим терапевтичним засобом може відбуватися одночасно або у різний час.

Запропонована у винаході сполука і один або декілька додаткових терапевтичних засобів можуть обидва бути присутніми разом в одному складі, наприклад, в таблетці або капсулі, або окремо в двох ідентичних або різних складах, наприклад, у вигляді так званого набору частин.

Відповідно, в іншому аспекті даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить сполуку згідно з винаходом і один або декілька додаткових терапевтичних засобів, описаних вище і надалі, необов'язково разом з одним або декількома інертними носіями і/або розріджувачами.

У ще одному аспекті даний винахід відноситься до застосування сполуки згідно з винаходом у пристрої для вимірювання кашлю.

Інші ознаки і переваги даного винаходу стануть очевидними із наступних більш докладних прикладів, які примірно ілюструють принципи винаходу.

Одержання

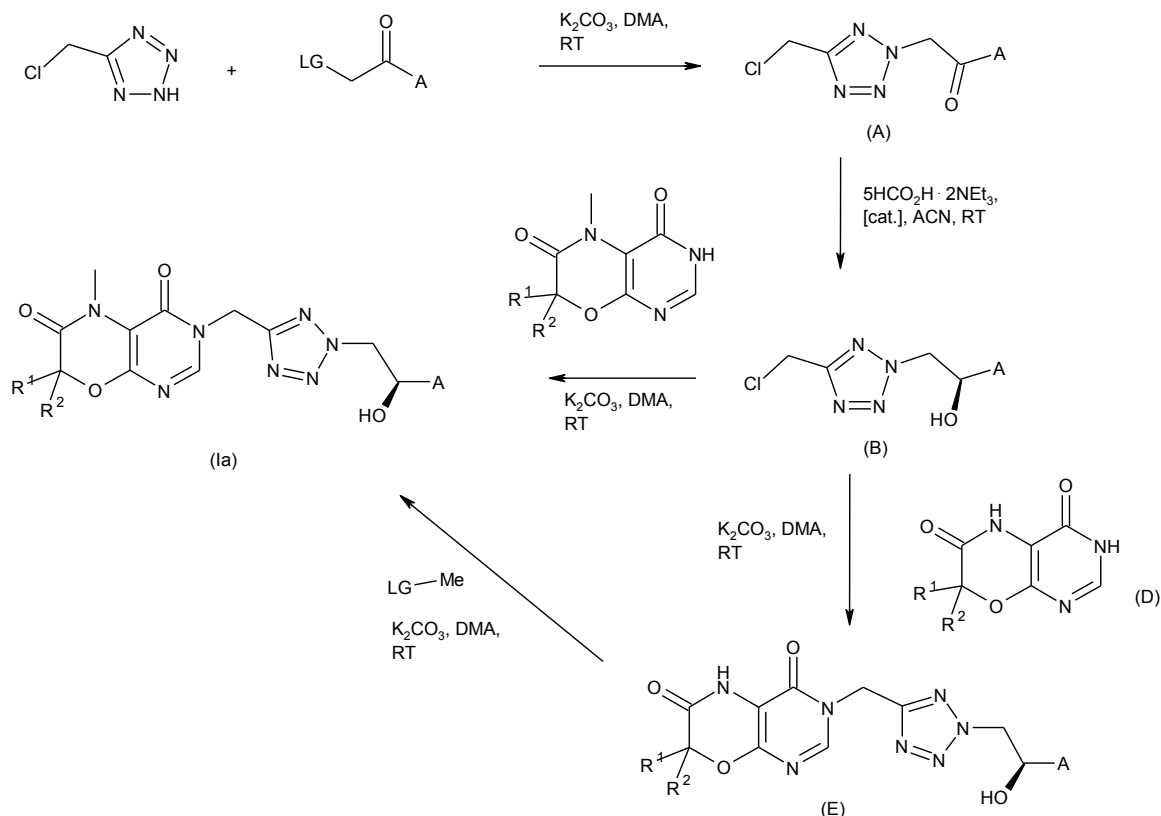
Сполуки згідно з даним винаходом і їх проміжні сполуки можуть бути одержані з використанням способів синтезу, які відомі спеціалістам у даній галузі й описані в літературних джерелах з органічного синтезу. Переважно сполуки одержують аналогічно до способів одержання, більш докладно поясненим нижче, зокрема, як описано в експериментальному розділі. У деяких випадках порядок проведення стадій реакції може варіюватися. Також можуть бути використані варіанти реакційних способів, які відомі спеціалісту у даній галузі, але докладно не описані у даній заявці.

Загальні способи одержання сполук згідно з винаходом стануть очевидними спеціалісту у даній галузі при вивченні наступних схем. Вихідні речовини можуть бути одержані способами, описаними в літературних джерелах або у даній заявці, або можуть бути одержані аналогічним або подібним способом. Будь-які функціональні групи у вихідних речовинах або проміжних сполуках можуть бути захищені з використанням звичайних захисних груп. Ці захисні групи можуть бути знову відщеплені на прийнятній стадії послідовності реакцій з використанням методів, відомих спеціалісту у даній галузі.

Сполуки згідно з винаходом одержують описаними нижче способами синтезу, в яких замісники у загальних формулах мають зазначені вище значення. Ці способи призначені для ілюстрації винаходу без обмеження його об'єкту і об'єму заявлених сполук цими прикладами. Якщо одержання вихідних сполук не описано, вони є комерційно доступними або можуть бути одержані аналогічно до відомих сполук або способів, описаних у даній заявці. Речовини, описані в літературних джерелах, одержують відповідно до опублікованих методів синтезу. Скорочення наведені в розділі "Приклади".

Сполуки формули (I) з $E=O$, позначені (Ia), можуть бути одержані, як показано на схемі 1 нижче.

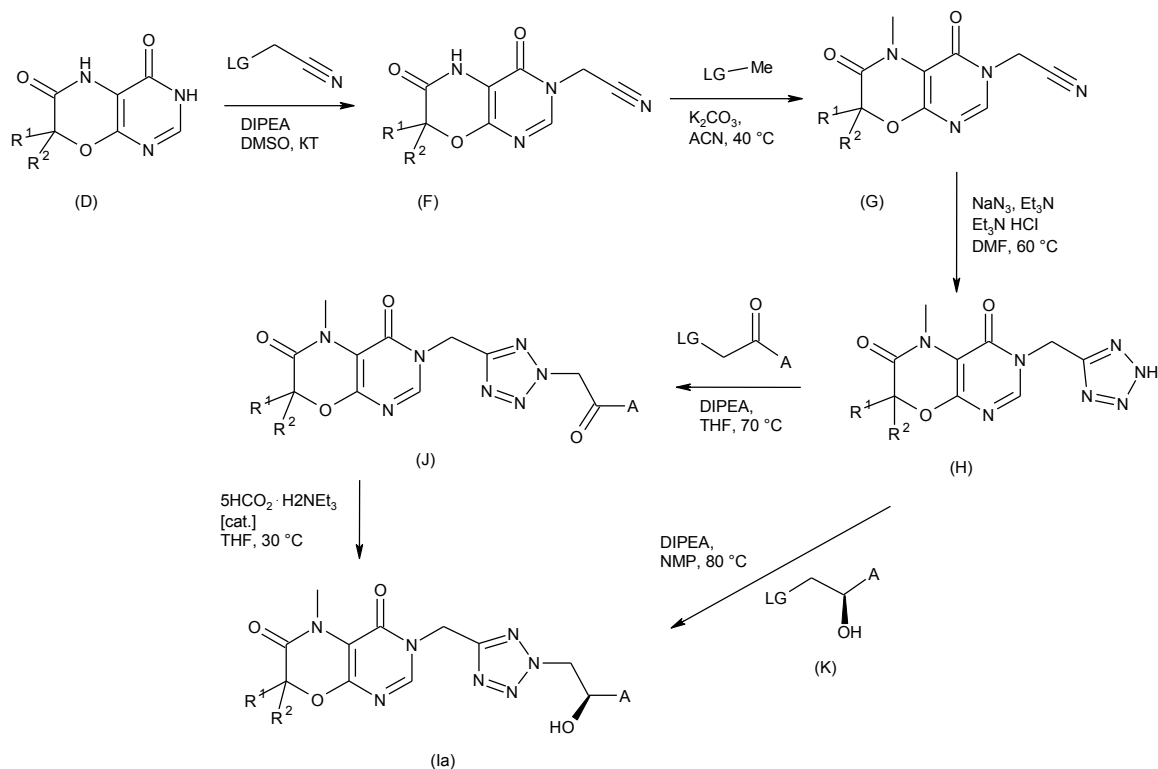
Схема 1:



На схемі 1 хлорметилтетразол N-алкілюється придатною похідною етанону, що несе відхідну групу "LG" (наприклад, Cl або Br) альфа до карбонільної групи в присутності основи (наприклад, K₂CO₃) з одержанням суміші двох регіоізомерів. Небажаний регіоізомер (не показаний) можна видалити хроматографією з використанням відповідного градієнта. Одержаний кетон (A) можна відновити енантіоселективним чином з використанням відповідних каталітичних систем з використанням комплексу перехідного металу (наприклад, Ru або Ir) у поєднанні з хіральним лігандом (наприклад, [(1S,2S)-2-аміно-1,2-дифенілетил](4-толуолсульфоніл)амідо) і джерелом водню, таким як триетиламіновий комплекс мурашиної кислоти. В присутності основи одержаний спирт (B) можна використовувати або для алкілювання (C) з прямим одержанням сполук загальної формули (1a), або для алкілювання (D) з одержанням проміжної сполуки (E), яку при метилуванні метилувальним реагентом (наприклад, йодистим метилом) в присутності основи також дає сполуки загальної формули (1a).

Сполуки формули (I) м E=O, позначені (1a), можуть бути також одержані як показано на схемі 2 нижче.

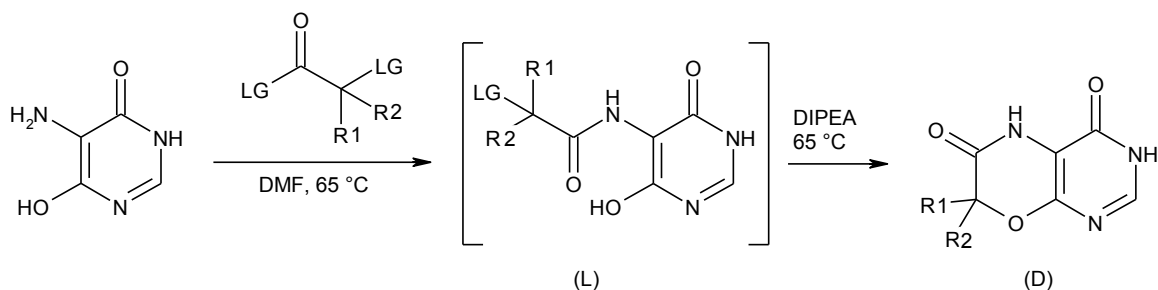
Схема 2:

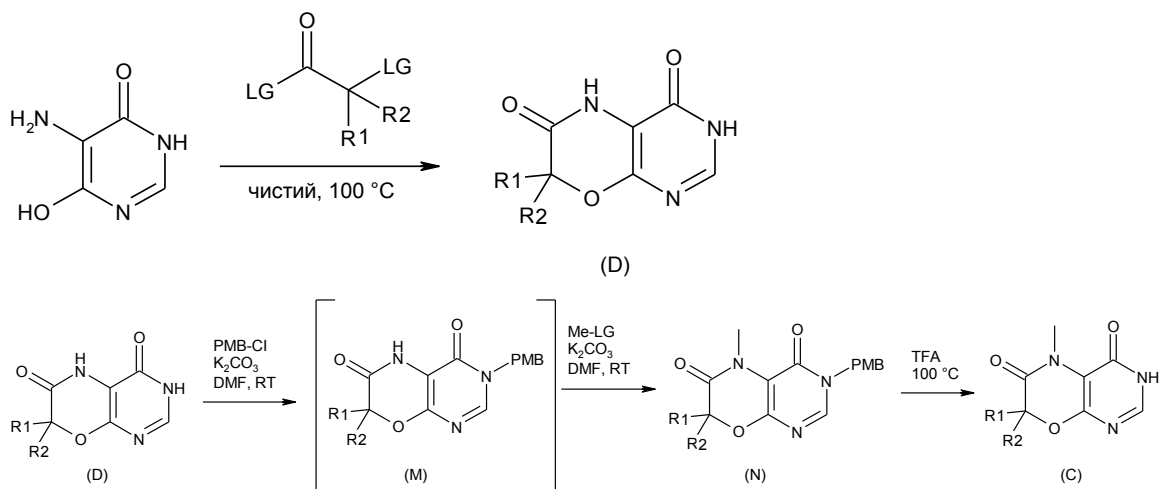


На схемі 2 сполука (G) може бути одержана шляхом алкілювання (D) похідною ацетонітрилу, що несе відхідну групу "LG" (наприклад, Cl або Br), в присутності м'якої основи, такої як DIPEA, з подальшим метилуванням проміжної сполуки (F) метилувальним реагентом (наприклад, MeI) в присутності основи (наприклад, K₂CO₃). Утворення тетразолу (H) може бути досягнуто при типових умовах реакцій для утворення тетразолу (наприклад, з використанням NaN₃ в присутності гідрохлориду TEA/TEA в DMF). Алкілювання тетразолу (H) придатною похідною етанолу, що несе відхідну групу "LG" (наприклад, Cl або Br) альфа до карбонільної групи, проводять в присутності основи, такої як K₂CO₃ з одержанням суміші двох регіоізомерів. Небажаний регіоізомер (не показаний) можна видалити хроматографією з використанням відповідного градієнта. Насамкінець, кетогрупа (J) може бути відновлена енантіоселективним чином з використанням відповідних каталітичних систем з використанням комплексу перехідного металу (наприклад, Ru або Ir) у поєднанні з хіральним лігандом (наприклад, ((1S,2S)-2-аміно-1,2-дифенілетил](4-толуолсульфоніл)амідо) і джерелом водню, таким як триетиламіновий комплекс мурашиної кислоти, з одержанням кінцевих сполук (Ia). Як альтернативу, кінцеві сполуки (Ia) можуть бути одержані шляхом алкілювання проміжної сполуки (H) з відповідною похідною етанолу (K), що несе відхідну групу "LG" (наприклад, Cl або Br) альфа до гідроксигрупи, в присутності основи, такої як DIPEA і подальшого виділення цільового регіоізомера.

Проміжні сполуки (C) і (D) схем 1 і 2 можуть бути одержані як показано на схемі 3

Схема 3

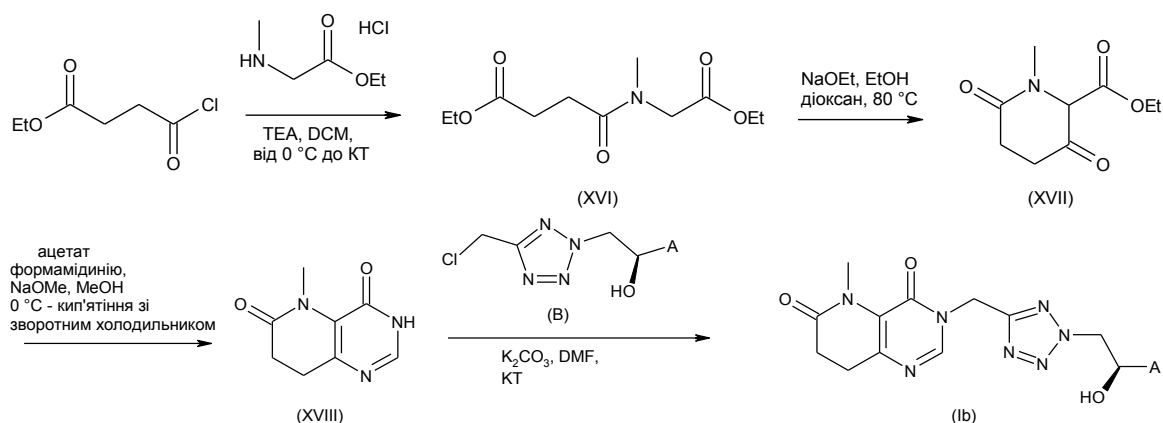




На схемі 3 проміжні сполуки (C) і (D) можуть бути синтезовані, виходячи з 5-амінопіримідин-4,6-діолу. Амідування 5-амінопіримідин-4,6-діолу активованою карбоною кислотою з відхідною групою (LG) в альфа-положенні (наприклад, хлорацетилхлорид) дає (L), який можна далі перетворити на проміжну сполуку (D) в присутності основи (наприклад, DIPEA). Як альтернативу проміжна сполука (D) може бути синтезована із 5-амінопіримідин-4,6-діолу за допомогою реакцій з карбоною кислотою або похідною карбонової кислоти, що несе відхідну групу (LG) в альфа-положенні, в чистих умовах. N-Алкілювання піримідону (D) із захисною групою, такою як пара-метоксибензил, може бути досягнуто обробкою (D) придатним реагентом, що несе відхідну групу (наприклад, пара-метоксибензилхлоридом, PMB-Cl) в присутності основи (наприклад, K_2CO_3). Це уможливорює подальше метилування (наприклад, за допомогою MeI) (M) в присутності основи (наприклад, K_2CO_3) з одержанням (N). Насамкінець, відщеплення захисної групи (N) в придатних умовах (наприклад, для PMB: трифтороцтова кислота, 100 °C) дає проміжну сполуку (C).

Сполуки формули (I) з $E=CH_2$, позначеної (Ib), можуть бути одержані як показано на схемі 4 нижче.

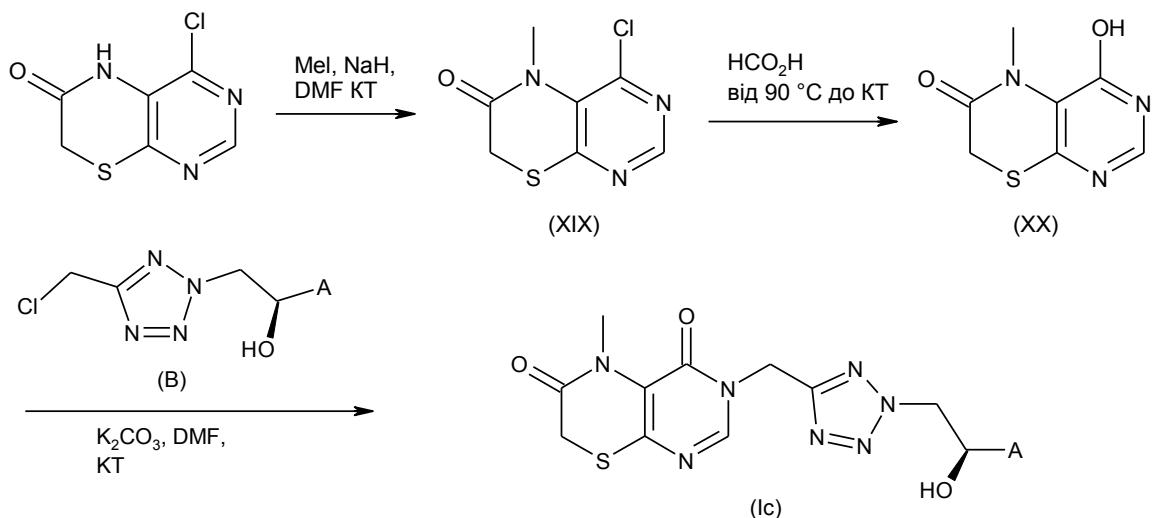
Схема 4



На схемі 4 амідне сполучення гідрохлориду етилового ефіру саркозину і етилсукцинілхлориду в присутності основи дає проміжну сполуку (XVI), яку можна далі перетворити на проміжну сполуку (XVII) в конденсації Клайзена в присутності основи (наприклад, NaOEt). Подальша конденсація з сіллю формамідинію (наприклад, ацетатом формамідинію) забезпечує проміжну сполуку (XVIII), яку можна алкілювати спиртом (B) в присутності основи (наприклад, K_2CO_3) з одержанням (Ib).

Сполуки формули (I) з $E=S$, SO і SO_2 проілюстровані (Ic), можуть бути одержані, як показано на схемі 5 нижче.

Схема 5:



На схемі 5 проміжна сполука (XIX) може бути синтезована шляхом метилування 4-хлор-5H,6H,7H-піримідо[4,5-b][1,4]тіазин-6-ону метилювальним реагентом (наприклад, MeI) в присутності основи (наприклад, NaH). Подальший гідроліз (XIX) в присутності кислоти (наприклад, мурашина кислота) забезпечує проміжну сполуку (XX), яка може бути N-алкілована спиртом (B) в присутності основи (наприклад, K₂CO₃) з одержанням (Ic).

Приклади

Одержання

Сполуки згідно з винаходом і їх проміжні сполуки можуть бути одержані з використанням способів синтезу, які відомі спеціалістам в даній галузі й описані в літературних джерелах з органічного синтезу, наприклад, з використанням способів, описаних в "Comprehensive Organic Transformations", 2-е видання, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, 2010, і "March's Advanced Organic Chemistry", 7-е видання, Michael B. Smith, John Wiley & Sons, 2013. Переважно сполуки одержують аналогічно до способів одержання, більш докладно описаних нижче, зокрема, як описано в експериментальній частині. В деяких випадках послідовність проведення схем реакцій може варіюватися. Також можна використовувати варіанти цих реакцій, які відомі спеціалісту в даній галузі техніки, але докладно не описані у даній заявці. Загальні способи одержання сполук згідно з винаходом стануть очевидними спеціалісту в даній галузі при вивченні наведених нижче схем. Вихідні сполуки є наявними у продажі або можуть бути одержані способами, які описані в літературних джерелах або у даній заявці, або можуть бути одержані аналогічним або подібним способом. Перед проведенням реакцій будь-які відповідні функціональні групи у вихідних сполуках можуть бути захищені з використанням звичайних захисних груп. Ці захисні групи можуть бути знову відщеплені на придатній стадії послідовності реакцій з використанням методів, відомих спеціалісту в даній галузі і описаних в літературних джерелах, наприклад, в "Protecting Groups", 3-е видання, Philip J. Kocienski, Thieme, 2005 і "Protective Groups in Organic Synthesis", 4-е видання, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, 2006. Терміни "температура навколишнього середовища" і "кімнатна температура" використовують взаємозамінно і позначають температуру близько 20 °C, наприклад від 19 до 24 °C.

Скорочення:

ACN	ацетонітрил
водн.	водний
°C	градус Цельсія
СuH/CH	циклогексан
конц.	концентрований
DCM	дихлорметан
DIPEA	N,N-диізопропілетиламін
DMA	N,N-диметилацетамід
DMF	N,N-диметилформамід
ДМСО	диметилсульфоксид
ЕРІ-МС	мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням
EtOAc	етилацетат
EtOH	етанол
Пр.	приклад
екв.	еквівалент

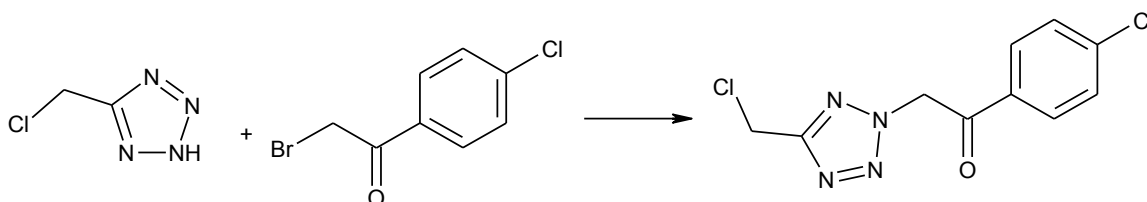
FA	мурашина кислота
год.	година
HCl	соляна кислота
ВЕЖХ	високоєфективна рідинна хроматографія
K ₂ CO ₃	карбонат калію
л	літр
LiOH·H ₂ O	моногідрат гідроксиду літію
М	молярний
MeOH	метанол
MgSO ₄	сульфат магнію
хв.	хвилина
мл	мілілітр
MTBE	трет-бутилметиловий ефір
NH ₃	амоній
PMB	пара-метоксибензил
Преп.	препаративна
ОФ	обернена фаза
КТ	кімнатна температура (близько 20 °С)
нас.	насичений
TBTU	тетрафторборат бензотриазолілтетраметилуронію
TEA	триетиламін
TFA	трифтороцтова кислота
TFAA	ангідрид трифтороцтової кислоти
THF	тетрагідрофуран

Одержання проміжних сполуки

Проміжні сполуки I

Проміжна сполука I.1 (загальний спосіб)

2-[5-(Хлорметил)-2Н-1,2,3,4-тетразол-2-іл]-1-(4-хлорфеніл)етан-1-он



До 1,00 г (8,44 ммоль) 5-(хлорметил)-2Н-1,2,3,4-тетразолу і 2,17 г (9,28 ммоль) 4-хлорфенацилброміду в 15 мл DMA додають 1,63 г (11,8 ммоль) K₂CO₃ при перемішуванні при КТ. Реакційну суміш перемішують при КТ протягом 30 хв., а потім фільтрують. Фільтрат розводять з водою і нас. водн. розчином NaCl і екстрагують за допомогою EtOAc три рази. Об'єднані органічні фази промивають водою, сушать над Na₂SO₄, фільтрують через активоване вугілля і розчинник видаляють під зниженим тиском. Залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії (силікагель; CH/EtOAc, градієнт від 80/20 до 50/50), щоб одержати продукт.

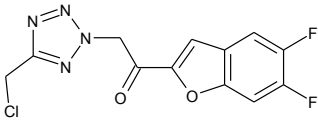
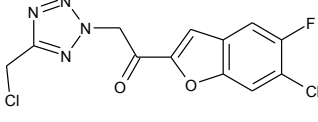
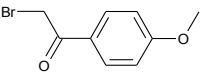
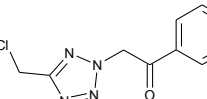
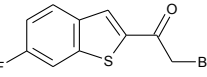
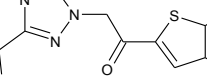
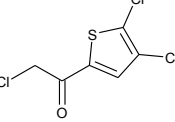
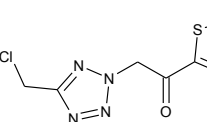
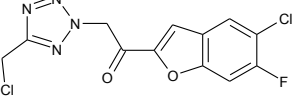
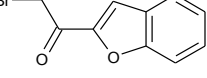
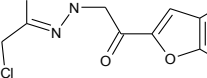
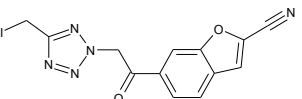
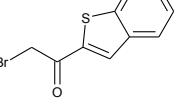
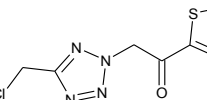
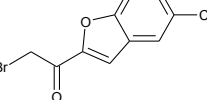
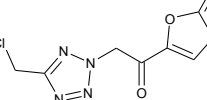
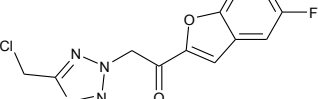
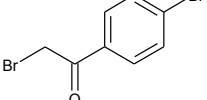
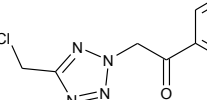
C₁₀H₈Cl₂N₄O (M=271,1 г/моль)

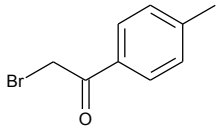
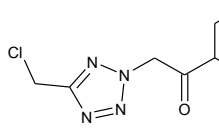
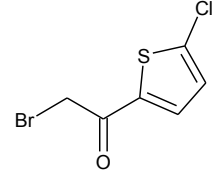
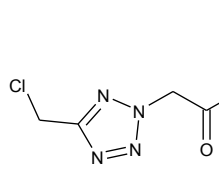
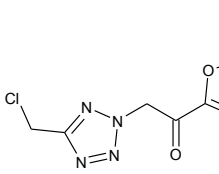
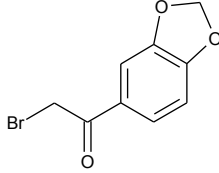
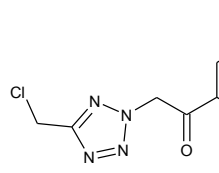
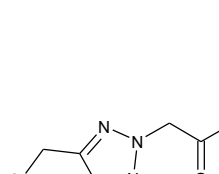
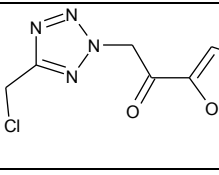
EPI-МС: 271 [M+H]⁺

R_t (ВЕЖХ): 1,01 хв (спосіб В)

Наступні сполуки одержують з використанням методик, аналогічних до описаних для проміжної сполуки I.1, із застосуванням відповідних вихідних речовин. Як зрозуміло спеціалістам у даній галузі техніки, ці аналогічні приклади можуть містити варіації загальних умов реакцій.

Пром. спол.	Вихідні речовини	Структура	EPI-МС	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ част. на млн. або ВЕЖХ час утримання [хв] (спосіб)	Умови реакцій (відхилення від загального способу)
-------------	------------------	-----------	--------	---	---

I.2	IV.1		--	5.03 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 8.08 (m, 2H), 8.18 (m, 1H),	Перемішують протягом 1 год.
I.3	IV.2		--	5.10 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 8.04 (m, 1H), 8.17 (m, 1H) 8.25 (m, 1H)	Перемішують протягом 1 год.
I.4			267 [M+H] ⁺	0.75 (C)	*див. нижче таблицю
I.5			311 [M+H] ⁺	1.23 (B)	2,0 екв. основи
I.6			311 [M+H] ⁺	1.31 (B)	
I.7	IV.3		--	5.10 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 8.09 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.27 (m, 2H)	Перемішують протягом 1 год.
I.8			277 [M+H] ⁺	1.26 (B)	2 екв. основи, вихідні речовини 1:1 Перемішують протягом 15 хв.
I.9	IV.4		--	5.11 (s, 2H), 6.79 m, 2H), 8.08 (m, 2H), 8.27 (m, 1H), 8.54 (m, 1H)	Перемішують протягом 2 год.
I.10			293 [M+H] ⁺	1.12 (B)	Вихідні речовини 1:1
I.11			311 [M+H] ⁺	1.08 (H)	Вихідні речовини 1:1
I.12	IV.5		295 [M+H] ⁺	1.02 (B)	Вихідні речовини 1:1
I.13			315/317 [M+H] ⁺	1.00 (H)	Перемішують протягом 1 год.;

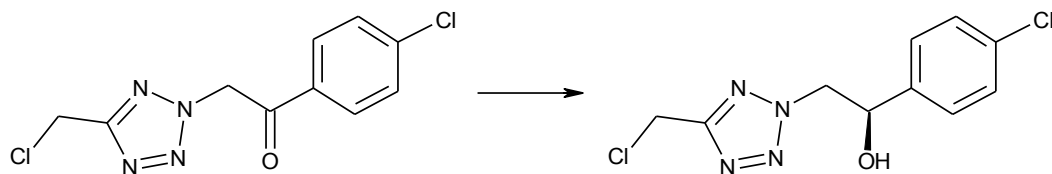
I.14			251 [M+H] ⁺	0.95 (H)	
I.15			277 [M+H] ⁺	1.01 (H)	
I.16	IV.6		295 [M+H] ⁺	1.02 (B)	Вихідні речовини 1:1
I.17			281 [M+H] ⁺	0.89 (H)	
I.18	IV.7		268 [M+H] ⁺	0.47 (G)	ACN, перемішують протягом 1,5 год., очищують за допомогою преп. ВЕЖХ
I.19	IV.8		295 [M+H] ⁺	0.56 (A)	ACN, перемішують протягом 10 хв

*п-метоксифенацилбромід (1,04 екв.) повільно додають до перемішаного розчину хлорметилтетразолу і K₂CO₃ (1,4 екв.) в DMA при 18 °C; суміш перемішують при КТ протягом 1,5 год.; очистка через обернену фазу ВЕЖХ (ACN/H₂O градієнт, 0,1 % TFA).

Проміжні сполуки II

Проміжна сполука II.1 (загальний спосіб)

(1R)-2-[5-(Хлорметил)-2Н-1,2,3,4-тетразол-2-іл]-1-(4-хлорфеніл)етан-1-ол



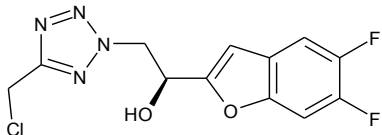
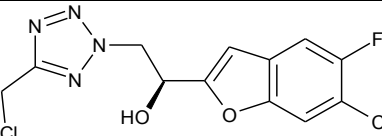
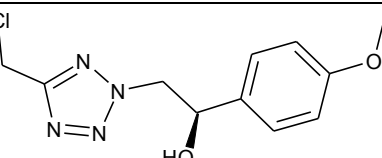
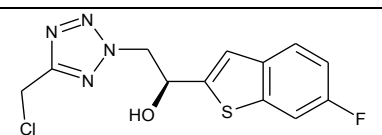
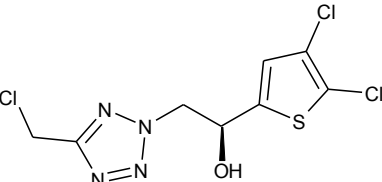
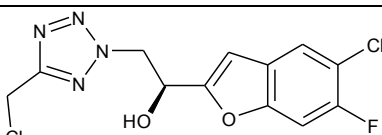
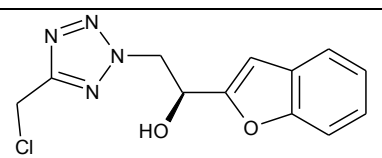
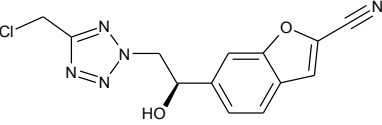
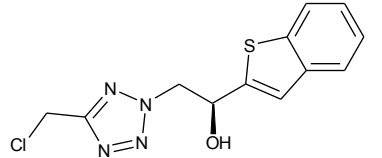
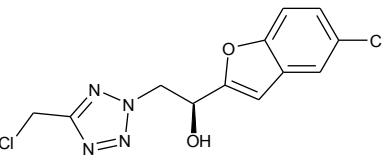
1,30 г (4,80 ммоль) 1-(4-хлорфеніл)-2-[5-(хлорметил)-2Н-1,2,3,4-тетразол-2-іл]етан-1-ону (I.1) розчиняють в 20 мл ACN в інертній атмосфері. Додають 12 мг (0,02 ммоль) хлор([(1S,2S)-2-аміно-1,2-дифенілетил](4-толуолсульфоніл)амідо)(мезитиле)н)рутенію (II) (CAS 174813-81-1) з подальшим додаванням по краплях 0,72 мл (1,73 ммоль) триетиламіновий комплекс мурашиної кислоти (5:2). Після перемішування при КТ протягом 3 год., розчинник видаляють під зниженим тиском. До решти сирової суміші додають воду і цю суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Органічні шари поєднують, сушать над Na₂SO₄, фільтрують, обробляють активованим вугіллям, фільтрують, і розчинник видаляють під зниженим тиском, щоб одержати Проміжну сполуку II.1.

C₁₀H₁₀Cl₂N₄O (M=273,1 г/моль)

EPI-MS: 273 [M+H]⁺

R_t (ВЕЖХ): 0,96 хв (спосіб В)

Наступні сполуки одержують з використанням методик, аналогічних до описаних для проміжної сполуки ІІ.1 із застосуванням відповідних вихідних речовин. Як зрозуміло спеціалістам у даній галузі техніки, ці аналогічні приклади можуть містити варіації загальних умов реакцій.

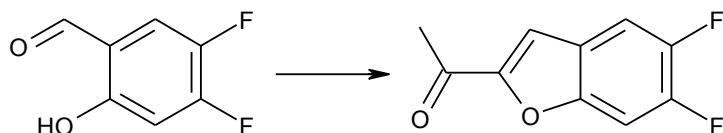
Пром. спол.	Вихідні речовини	Структура	EPI-MC	ВЕЖХ час утримання [хв] (спосіб)
ІІ.2	І.2		359 [M+HCO ₂] ⁻	3.05 (N)
ІІ.3	І.3		375 [M+HCO ₂] ⁻	3.47 (O)
ІІ.4	І.4		269 [M+H] ⁺	0.45 (G)
ІІ.5	І.5		313 [M+H] ⁺	1.17 (B)
ІІ.6	І.6		313 [M+H] ⁺	1.26 (B)
ІІ.7	І.7		375 [M+HCO ₂] ⁻	4.21 (O)
ІІ.8	І.8		279 [M+H] ⁺	1.14 (B)
ІІ.9	І.9		348 [M+HCO ₂] ⁻	2.56 (N)
ІІ.10	І.10		295 [M+H] ⁺	1.10 (B)
ІІ.11	І.11		313 [M+H] ⁺	1.03 (B)

II.12	I.12		297 [M+H] ⁺	0.97 (B)
II.13	I.13		317/319 [M+H] ⁺	1.14 (B)
II.14	I.14		253 [M+H] ⁺	0.48 (A)
II.15	I.15		279 [M+H] ⁺	0.97 (H)
II.16	I.16		297 [M+H] ⁺	0.97 (B)
II.17	I.17		283 [M+H] ⁺	0.43 (A)
II.18	I.18		270 [M+H] ⁺	0.41 (A)
II.19	I.19		297 [M+H] ⁺	0.52 (A)

Проміжна сполука III

Проміжна сполука III.1 (загальний спосіб)

1-(5,6-Дифтор-1-бензофуран-2-іл)етан-1-он



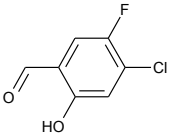
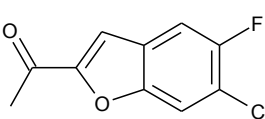
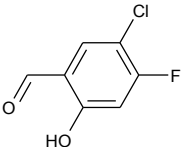
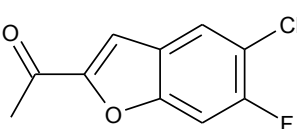
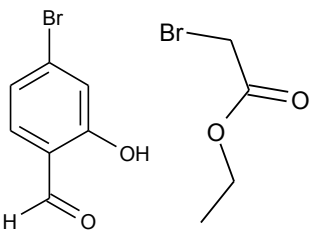
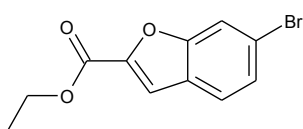
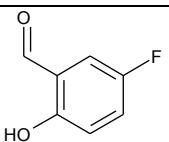
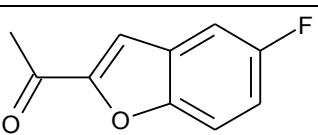
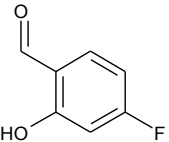
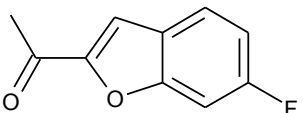
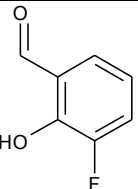
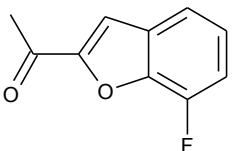
5,00 г (31,6 ммоль) 4,5-дифтор-2-гідроксибензальдегіду в 50 мл ацетону обробляють за допомогою 6,99 г (50,6 ммоль) карбонату калію під аргонем при 0 °С. Після додаткового перемішування протягом 10 хв. при 0 °С по краплях додають 3,78 мл (47,4 ммоль) хлорацетон, і реакційну суміш перемішують

при 70 °С протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджують до КТ і концентрують. Сирий продукт екстрагують за допомогою EtOAc/вода і органічну фазу концентрують під зниженим тиском, щоб одержати Проміжну сполуку III.1.

$C_{10}H_6F_2O_2$ (M=196,2 г/моль)

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ част. на млн.: 2.56 (s, 3H), 7.89 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.01 (m, 1H)

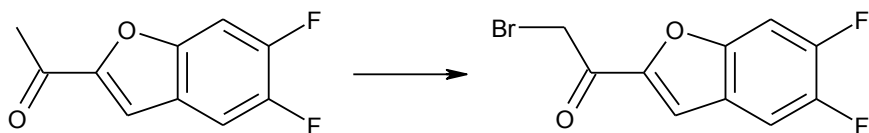
Наступні сполуки одержують з використанням методик, аналогічних до описаних для проміжної сполуки III.1 із застосуванням відповідних вихідних речовин. Як зрозуміло спеціалістам у даній галузі техніки, ці аналогічні приклади можуть містити варіації загальних умов реакцій.

Пром. спол.	Вихідні речовини	Структура	ЕРІ-МС	1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ част. на млн. або ВЕЖХ час утримання [хв] (спосіб)	Умови реакцій (відхилення від загального способу)
III.2			--	2.57 (s, 3H), 7.90 (m, 2H), 8.16 (dd, J=6.0, 1.0 Гц, 1H)	
III.3			--	2.56 (s, 3H), 7.88 (d, J=1.0 Гц, 1H, 8.01 (dd, J=9.4, 1.0 Гц, 1H, 8.12 (d, J=7.6 Гц, 1H)	Нагрівають до 90 °С протягом 1 год.
III.4			--	1.34 (t, J=7.1 Гц, 3H), 4.37 (q, J=7.1 Гц, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 8.10 (m, 1H)	DMF, 1,0 екв. етилового ефіру бромової кислоти, перемішують при 90 °С протягом ночі
III.5			179 [M+H] ⁺	0.95 (B)	1,1 екв. хлорацетону;
III.6			179 [M+H] ⁺	0.95 (B)	1,1 екв. хлорацетону;
III.7			179 [M+H] ⁺	0.50 (A)	Перемішують при 90 °С протягом 1 год.

Проміжна сполука IV

Проміжна сполука IV.1(загальний спосіб)

2-Бром-1-(5,6-дифтор-1-бензофуран-2-іл)етан-1-он



500 мг (2,55 ммоль) 1-(5,6-дифтор-1-бензофуран-2-іл)етан-1-ону (III.1) в 6 мл THF обробляють по краплях з 1,23 г (2,55 ммоль) триброміду тетрабутиламонію в 300 мкл MeOH і 3 мл THF. Реакційну суміш перемішують при КТ протягом 2 год. Реакційну суміш концентрують під зниженим тиском і залишок екстрагують за допомогою EtOAc/вода. Органічну фазу концентрують під зниженим тиском і сиру речовину очищують за допомогою колонкової хроматографії (силікагель; гексани/EtOAc, градієнт від 9/1 до 7/3).

$C_{10}H_5BrF_2O_2$ (M=275,0 г/моль)

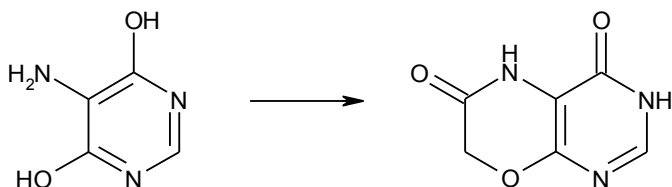
1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн.: 4.83 (s, 2H), 7.98-8.12 (m, 3H)

Наступні сполуки одержують з використанням методик, аналогічних до описаних для проміжної сполуки IV.1 із застосуванням відповідних вихідних речовин. Як зрозуміло спеціалістам у даній галузі техніки, ці аналогічні приклади можуть містити варіації загальних умов реакцій

Пром. спол.	Вихідні речовини	Структура	EPI-MS	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн. або ВЕЖХ час утримання [хв] (спосіб)
IV.2	III.2		--	4.84 (s, 2H), 7.97 (d, J=8.9 Гц, 1H), 8.08 (d, J=1.0 Гц, 1H), 8.20 (dd, J=6.0, 0.9 Гц, 1H)
IV.3	III.3		--	4.83 (s, 2H), 8.03-8.21 (m, 3H)
IV.4	XV		--	5.05 (s, 2H), 7.96-8.10 (m, 2H), 8.17-8.27 (m, 1H), 8.34-8.53 (m, 1H)
IV.5	III.5		257/259 [M+H] ⁺	1.03 (B)
IV.6	III.6		--	4.80 (s, 2H), 7.31 (ddd, J=9.7, 8.8, 2.3 Гц, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.10 (d, J=0.9 Гц, 1H)
IV.7 **			228/230 [M-H] ⁻	0.75 (I)
IV.8	III.7		257/259 [M+H] ⁺	0.58 (A)

** : Реакцію проводять з бромом (13,6 екв.) при КТ протягом 2 год. в діоксан/діетиловий ефір і гасять розчином тіосульфату натрію.

Проміжна сполука V
3Н,4Н,5Н,6Н,7Н-Піримідо[4,5-в][1,4]оксазин-4,6-діон



До 10,0 г (127,10 ммоль) 5-амінопіримідин-4,6-діолу в 300 мл DMF повільно додають 7,5 мл (94,41 ммоль) хлорацетилхлориду при перемішуванні при 65 °С. Після перемішування при 65 °С протягом 1,5 год., 36,1 мл (129,94 ммоль) DIPEA повільно додають до реакційної суміші і перемішують при 65 °С продовжують протягом 45 хв. Реакційну суміш концентрують під зниженим тиском, обробляють водою, і осаджений продукт фільтрують, промивають невеликими кількостями EtOH і сушать.

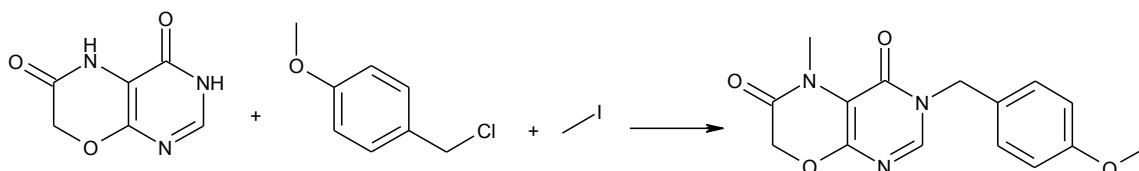
$C_6H_5N_3O_3$ (M=167,1 г/моль)

EPI-МС: 168 [M+H]⁺

R_t (ВЕЖХ): 0,20 хв (спосіб М)

Проміжна сполука VI

3-[(4-Метоксифеніл)метил]-5-метил-3Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піримідо[4,5-в][1,4]оксазин-4,6-діон



680 мг (4,07 ммоль) 3Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піримідо[4,5-в][1,4]оксазин-4,6-діону (Проміжна сполука V) в 15 мл DMF обробляють за допомогою 843 мг (6,10 ммоль) карбонату калію і перемішують при КТ протягом 15 хв. Додають 0,58 мл (4,27 ммоль) 1-(хлорметил)-4-метоксибензолу і реакційну суміш перемішують протягом 20 год. Додають 843 мг (6,10 ммоль) карбонату калію і 0,30 мл (4,88 ммоль) метилйодиду, і реакційну суміш перемішують при КТ протягом 20 год. Додають 0,26 мл (4,07 ммоль) метилйодиду і реакційну суміш перемішують при КТ протягом 20 год., фільтрують, концентрують під зниженим тиском, і очищують за допомогою обернено-фазової ВЕЖХ (градієнт ACN/H₂O, 0,1 % TFA).

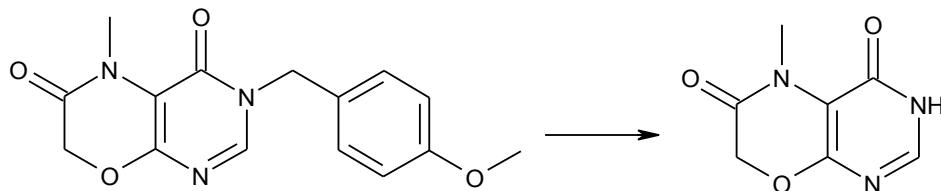
$C_{15}H_{15}N_3O_4$ (M=301,3 г/моль)

EPI-МС: 302 [M+H]⁺

R_t (ВЕЖХ): 0,95 хв (спосіб В)

Проміжна сполука VII

5-Метил-3Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піримідо[4,5-в][1,4]оксазин-4,6-діон



5,30

г

(14,07

ммоль)

3-[(4-метоксифеніл)метил]-5-метил-3Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піримідо[4,5-в][1,4]оксазин-4,6-діону (Проміжна сполука VI) обробляють за допомогою 16 мл TFA і перемішують при 100 °С протягом 1,5 год. Потім реакційну суміш перемішують у мікrohвильовій печі при 120 °С протягом 15 хв., виливають у льодяну воду і фільтрують. Фільтрат ліофілізують і одразу використовують без додаткової очистки.

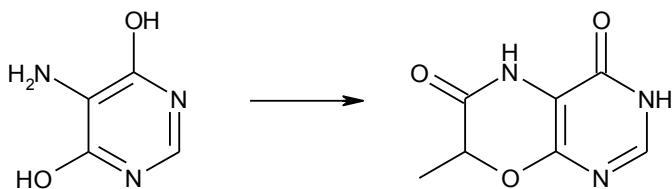
$C_7H_7N_3O_3$ (M=181,2 г/моль)

EPI-МС: 182 [M+H]⁺

R_t (ВЕЖХ): 0,37 хв (спосіб В)

Проміжна сполука VIII

7-Метил-3Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піримідо[4,5-в][1,4]оксазин-4,6-діон



Суміш 200 мг (1,57 ммоль) 5-амінопіримідин-4,6-діолу і 1,44 г (9,44 ммоль) 2-бромпропіонової кислоти перемішують в чистих умовах при 100 °С протягом 22,5 год. Реакційну суміш розводять з DCM, фільтрують і концентрований фільтрат очищують за допомогою колонкової хроматографії (силікагель; DCM/MeOH, градієнт від 1/0 до 7/3).

$C_7H_7N_3O_3$ (M=181,2 г/моль)

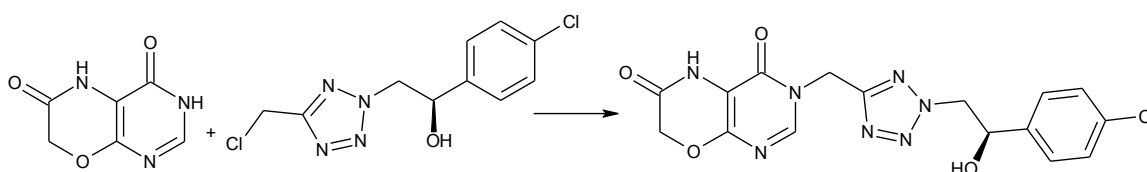
EPI-MC: 182 [M+H]⁺

R_t (ВЕЖХ): 0,23 хв (спосіб Е)

Проміжна сполука IX

Проміжна сполука IX.1 (загальний спосіб)

3-({2-[(2R)-2-(4-Хлорфеніл)-2-гідроксіетил]-2H-1,2,3,4-тетразол-5-іл}метил)-3H,4H,5H,6H,7H-піримід о[4,5-b][1,4]оксазин-4,6-діон



До 61 мг (0,37 ммоль) 3H,4H,5H,6H,7H-піримідо[4,5-b][1,4]оксазин-4,6-діону (V) в 3 мл DMF додають 76 мг (0,55 ммоль) карбонату калію і 100 мг (0,37 ммоль) (1R)-2-[5-(хлорметил)-2H-1,2,3,4-тетразол-2-іл]-1-(4-хлорфеніл)етан-1-олу (II.1) і суміш перемішують при КТ протягом ночі. Реакційну суміш гасять за допомогою вода/ACN/TFA, фільтрують і очищують за допомогою обернено-фазової ВЕЖХ (градієнт ACN/H₂O, 0,1 % TFA), щоб одержати цільовий продукт.

$C_{16}H_{14}ClN_7O_4$ (M=403,8 г/моль)

EPI-MC: 404 [M+H]⁺

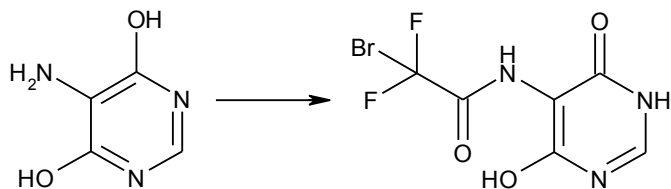
R_t (ВЕЖХ): 0,77 хв (спосіб Н)

Наступні сполуки одержують з використанням методик, аналогічних до описаних для проміжної сполуки IX.1 із застосуванням відповідних вихідних речовин. Як зрозуміло спеціалістам у даній галузі техніки, ці аналогічні приклади можуть містити варіації загальних умов реакцій.

Пром. спол.	Вихідні речовини	Структура	EPI-MC	ВЕЖХ час утримання [хв] (спосіб)
IX.2	XI		440 [M+H] ⁺	0.49 (A)
IX.3	VIII		418 [M+H] ⁺	0.46 (A)

Проміжна сполука X

2-Бром-2,2-дифтор-N-(4-гідрокси-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-іл)ацетамід



200 мг (1,57 ммоль) 5-амінопіримідин-4,6-діолу обробляють за допомогою 456 мг (2,36 ммоль) бромдифторацетилхлориду і перемішують в чистих умовах при 90 °С протягом 3,5 год. Реакційну суміш розтирають з діетиловим ефіром і фільтрують, щоб одержати Проміжну сполуку X.

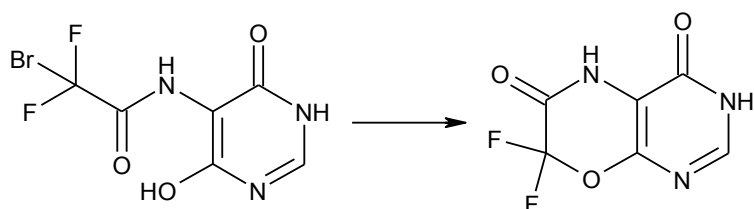
$C_6H_4BrF_2N_3O_3$ (M=284,0 г/моль)

EPI-МС: 284/286 $[M+H]^+$

R_t (ВЕЖХ): 0,10 хв (спосіб E)

Проміжна сполука XI

7,7-Дифтор-3Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піримідо[4,5-*b*][1,4]оксазин-4,6-діон



30 мг (0,11 ммоль) 2-бром-2,2-дифтор-N-(4-гідрокси-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-іл)ацетаміду (X) в 2,5 мл DMF обробляють за допомогою 16 мг (0,37 ммоль) гідриду натрію і перемішують 18 год. при 50 °С. Реакційну суміш очищують за допомогою обернено-фазової ВЕЖХ (градієнт ACN/H₂O, 0,1 % TFA), щоб одержати цільовий продукт.

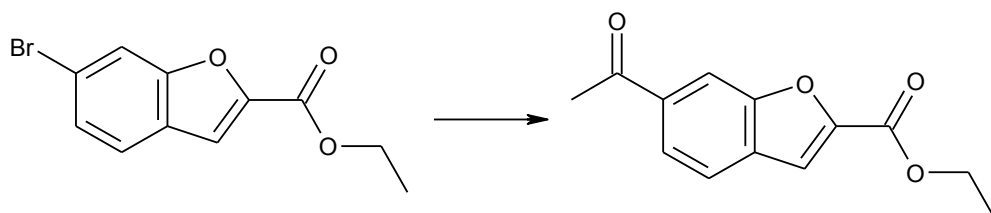
$C_6H_3F_2N_3O_3$ (M=203,1 г/моль)

EPI-МС: 204 $[M+H]^+$

R_t (ВЕЖХ): 0,23 хв (спосіб A)

Проміжна сполука XII

Етил- 6-ацетил-1-бензофуран-2-карбоксилат



До 1,00 г (3,72 ммоль) етил- 6-бром-1-бензофуран-2-карбоксилату (III.4) в 12,5 мл DMF додають 616 мг (4,46 ммоль) карбонату калію. Суміш продувають аргонном і 92 мг (0,22 ммоль), додають 1,3-бис(дифенілфосфіно)пропан, 250 мг (0,11 ммоль) ацетату паладію(II) і 670 мг (9,29 ммоль) етилвінілового ефіру. Реакційну суміш перемішують при 80 °С протягом 18 год., потім охолоджують до КТ і рН установлюють до рН=1 шляхом додавання 1М водн. HCl. Сирий продукт екстрагують за допомогою EtOAc, концентрують під зниженим тиском і очищують за допомогою колонкової хроматографії (силікагель; гексан/EtOAc 7/3).

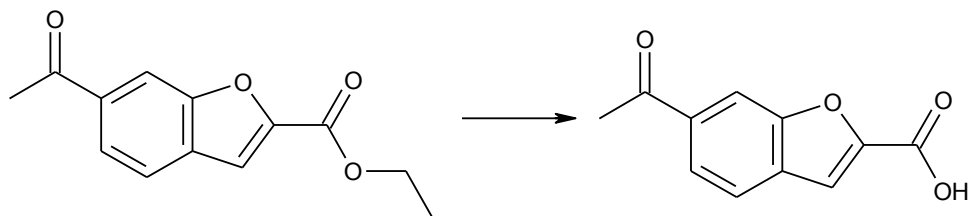
$C_{13}H_{12}O_4$ (M=232,2 г/моль)

EPI-МС: 233 $[M+H]^+$

R_t (ВЕЖХ): 1,38 хв (спосіб Q)

Проміжна сполука XIII

6-Ацетил-1-бензофуран-2-карбонова кислота



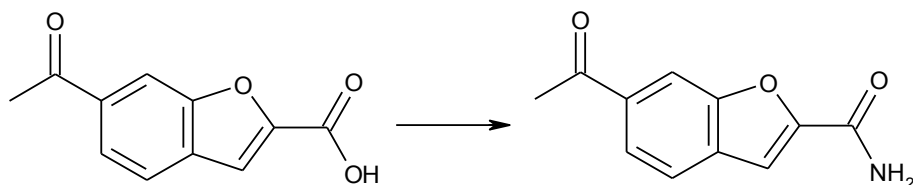
До 6,60 г (28,4 ммоль) етил-6-ацетил-1-бензофуран-2-карбоксилату (XII) в 66 мл THF і 33 мл води додають 3,3 мл етанолу і 1,43 г (34,1 ммоль) моногідрату LiOH. Реакційну суміш перемішують при КТ протягом 1 год. і концентрують досуха під зниженим тиском, щоб одержати Проміжну сполуку.

$C_{11}H_8O_4$ (M=204,2 г/моль)

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ част. на млн.: 2.67 (s, 3H), 7.73 (m, 1H), 7.99 – 7.85 (m, 2H), 8.32 (m, 1H), 13.30-14.50 (br s, 1H)

Проміжна сполука XIV

6-Ацетил-1-бензофуран-2-карбоксамід



До 1,00 г (4.90 ммоль) 6-ацетил-1-бензофуран-2-карбонової кислоти (XIII) в 10 мл DCM додають 932 мг (7,34 ммоль) оксалілхлориду і 1 краплю DMF при 0 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. при КТ і концентрують досуха. Залишок розчиняють в 10 мл THF, охолоджують до 0 °С і додають 15 мл 25 % водний розчин аміаку. Реакційну суміш перемішують при КТ протягом 16 год. і концентрують досуха під зниженим тиском, щоб одержати Проміжну сполуку.

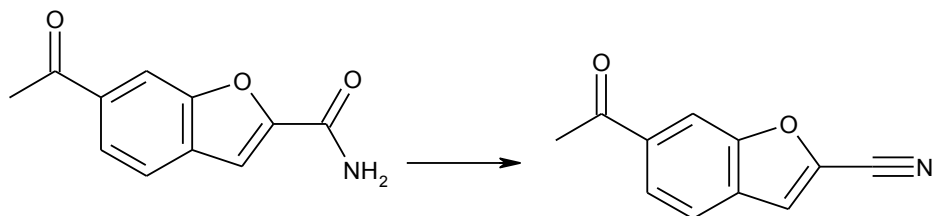
$C_{11}H_9NO_3$ (M=203,2 г/моль)

EPI-МС: 204 $[M+H]^+$

R_t (ВЕЖХ): 0,96 хв (спосіб Q)

Проміжна сполука XV

6-Ацетил-1-бензофуран-2-карбонітрил



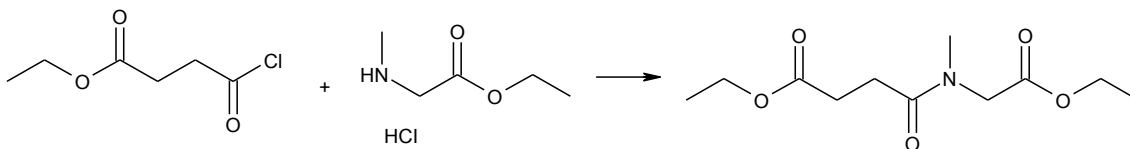
До 0,90 г (4,43 ммоль) 6-ацетил-1-бензофуран-2-карбоксаміду (XIV) і 1,4 мл (9,88 ммоль) TEA в 12 мл THF додають по краплях 1,1 мл (7,77 ммоль) TFAA при перемішуванні при 0 °С. Реакційну суміш перемішують при 0 °С протягом 1 год., гасять водою і екстрагують за допомогою EtOAc три рази. Об'єднані органічні шари промивають за допомогою нас. $NaHCO_3$ і розсолу, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують під зниженим тиском, щоб одержати Проміжну сполуку.

$C_{11}H_7NO_2$ (M=185,2 г/моль)

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ част. на млн.: 2.68 (s, 3H), 7.92-8.05 (m, 2H), 8.21 (m, 1H), 8.37 (m, 1H).

Проміжна сполука XVI

Етил-3-[(2-етокси-2-оксоетил)(метил)карбамоїл]пропаноат



До 1,50 г гідрохлориду етилового ефіру саркозину (9,77 ммоль, CAS: 52605-49-9) в 30 мл DCM додають TEA (3,40 мл, 24,4 ммоль), потім етилсукцинілхлорид (1,53 мл, 10,74 ммоль, CAS: 14794-31-3) при 0 °C при перемішуванні. Суміш повільно нагрівають до КТ, перемішують при КТ протягом 3 год., і потім промивають водою три рази. Органічний шар концентрують під зниженим тиском і очищують за допомогою колонкової хроматографії (силікагель; CyH/EtOAc, градієнт).

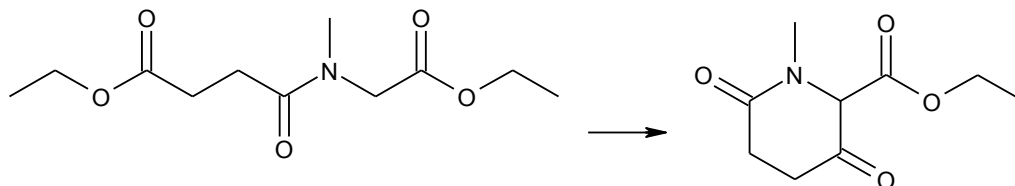
$C_{11}H_{19}NO_5$ (M=245,27 г/моль)

EPI-MS: 246 [M+H]⁺

R_t (ВЕЖХ): 1,05 хв (спосіб М)

Проміжна сполука XVII

Етил-1-метил-3,6-діоксопіперидин-2-карбоксилат



До 0,40 г (1,63 ммоль) етил-3-[(2-етокси-2-оксоетил)(метил)карбамоїл] пропаноату (XVI) в 4,0 мл абс. діоксану повільно додають 56 мг (2,45 ммоль) натрію при перемішуванні при КТ, з подальшим повільним додаванням 0,2 мл абс. EtOH. Реакційну суміш перемішують при 80 °C протягом 12 год., охолоджують до КТ, і pH встановлюють до pH=7 шляхом додавання водн. HCl (4N). Реакційну суміш розводять з водою і екстрагують за допомогою EtOAc три рази. Об'єднані органічні шари сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують під зниженим тиском, щоб одержати Проміжну сполуку.

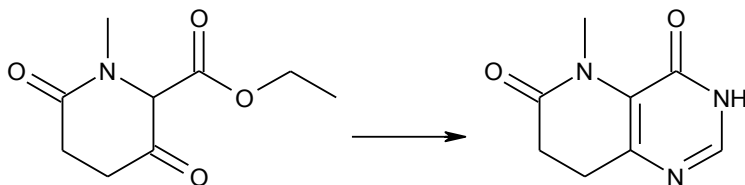
$C_9H_{13}NO_4$ (M=199.20 г/моль)

EPI-MS: 200 [M+H]⁺

R_t (ВЕЖХ): 0,75 хв (спосіб Н)

Проміжна сполука XVIII

1-Метил-1,2,3,4,7,8-гексагідро-1,7-нафтиридин-2,8-діон



До перемішаної суміші 0,13 г (0,52 ммоль) етил-1-метил-3,6-діоксопіперидин-2-карбоксилату (XVII) і 0,27 г ацетату формамідину (2,61 ммоль) в 5,0 мл абс. MeOH повільно додають 0,60 мл розчину метилату натрію в MeOH (25 мас. %) при 0 °C. Потім реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 год., охолоджують до 0 °C, нейтралізують оцтовою кислотою і концентрують під зниженим тиском. Очистка за допомогою обернено-фазової ВЕЖХ (градієнт ACN/H₂O, 0,1 % TFA) забезпечує цільовий продукт.

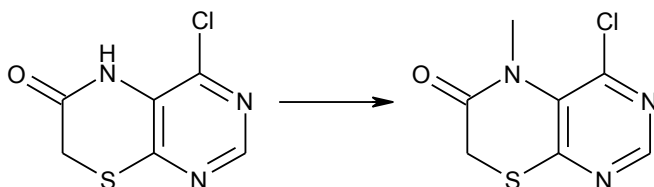
$C_8H_9N_3O_2$ (M=179,18 г/моль)

EPI-MS: 180 [M+H]⁺

R_t (ВЕЖХ): 0,08 хв (спосіб J)

Проміжна сполука XIX

4-Хлор-5-метил-5Н,6Н,7Н-піримідо[4,5-*b*][1,4]тіазин-6-он



До 0,50 г (2,48 ммоль) 4-хлор-5Н,6Н,7Н-піримідо[4,5-*b*][1,4]тіазин-6-ону (CAS:20015-70-7) в 3,0 мл DMF під аргонем додають 0,12 г (2,73 ммоль) гідриду натрію і перемішують при КТ протягом 20 хв. Додають метилйодид (0,17 мл, 2,73 ммоль) і реакційну суміш перемішують при КТ протягом ночі. Реакційну суміш розводять розсолем і екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар сушать над

Na₂SO₄, фільтрують і концентрують під зниженим тиском, щоб одержати Проміжну сполуку.

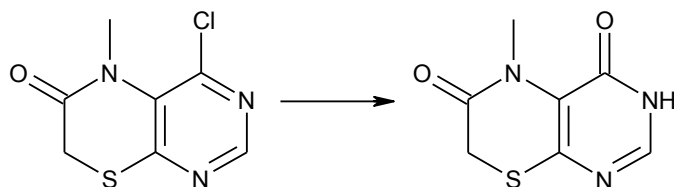
C₇H₆ClN₃OS (M=215,66 г/моль)

EPI-МС: 215 [M+H]⁺

R_t (ВЕЖХ): 0,80 хв (спосіб В)

Проміжна сполука XX

5-Метил-3Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піримідо[4,5-*b*][1,4]тіазин-4,6-діон



0,34 г (1,58 ммоль) 4-хлор-5-метил-5Н,6Н,7Н-піримідо[4,5-*b*][1,4]тіазин-6-она (XIX) перемішують в 4,0 мл мурашиної кислоти при 90 °С протягом 3 год. і при КТ протягом ночі. Реакційну суміш потім концентрують під зниженим тиском і кип'ятять зі зворотним холодильником в EtOH протягом 30 хв. при перемішуванні. Після повільного охолодження до КТ продукт відфільтровують, промивають за допомогою EtOH і сушать під зниженим тиском.

C₇H₇N₃O₂S (M=197,22 г/моль)

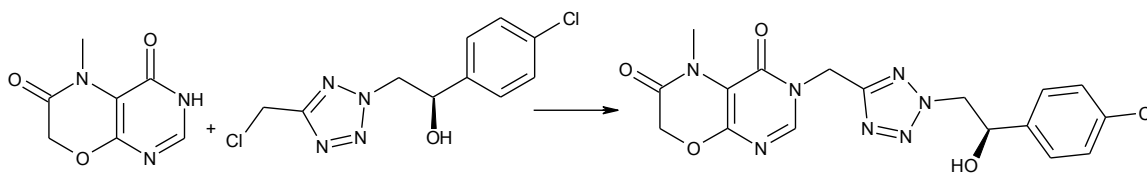
EPI-МС: 198 [M+H]⁺

R_t (ВЕЖХ): 0,53 хв (спосіб В)

Одержання кінцевих сполук

Приклад 1 (загальний спосіб А)

3-({2-[(2R)-2-(4-Хлорфеніл)-2-гідроксиетил]-2Н-1,2,3,4-тетразол-5-іл}метил)-5-метил-3Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піримідо[4,5-*b*][1,4]оксазин-4,6-діон



До 210 мг (0,77 ммоль) (1R)-2-[5-(хлорметил)-2Н-1,2,3,4-тетразол-2-іл]-1-(4-хлорфеніл)етан-1-олу (II.1) в 7 мл DMF додають 159 мг (1,15 ммоль) K₂CO₃ і 185 мг (0,77 ммоль) 5-метил-3Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піримідо[4,5-*b*][1,4]оксазин-4,6-діону (VII) і суміш перемішують при КТ протягом ночі. Суміш очищують за допомогою обернено-фазової ВЕЖХ (градієнт ACN/H₂O, 0,1 % TFA), щоб одержати цільовий продукт.

C₁₇H₁₆ClN₇O₄ (M=417,8 г/моль)

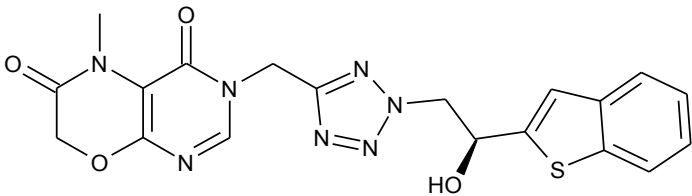
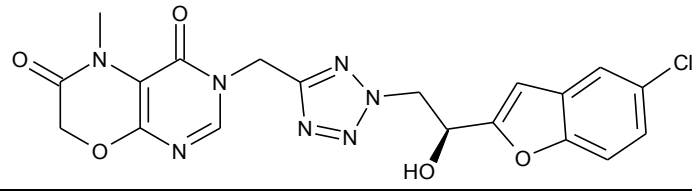
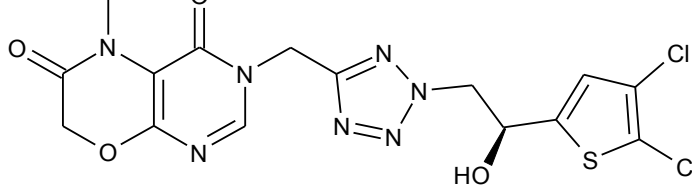
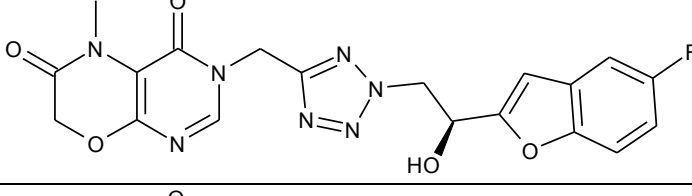
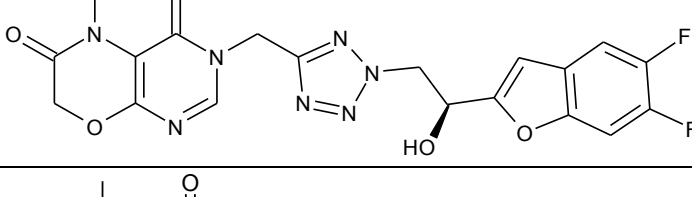
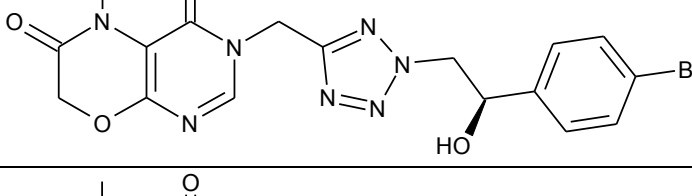
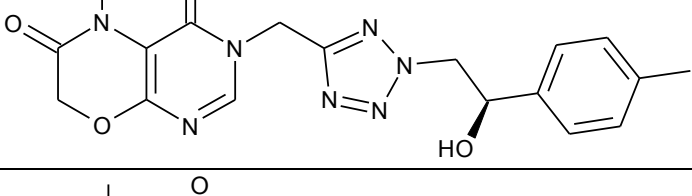
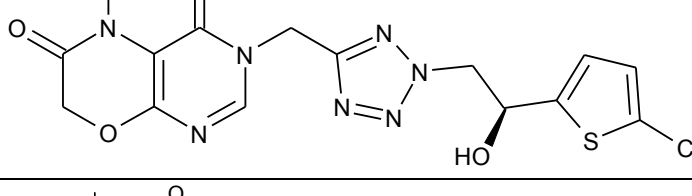
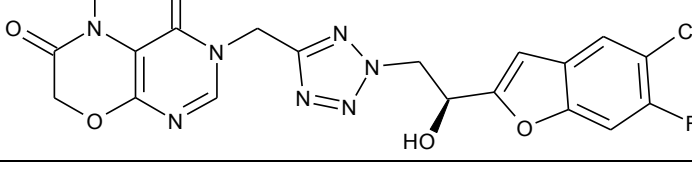
EPI-МС: 418 [M+H]⁺

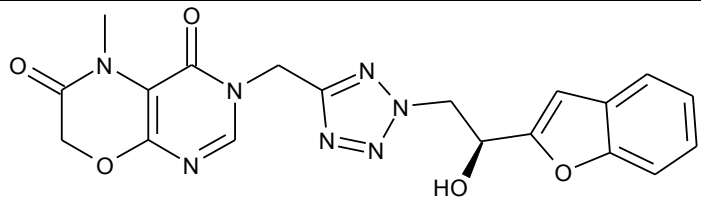
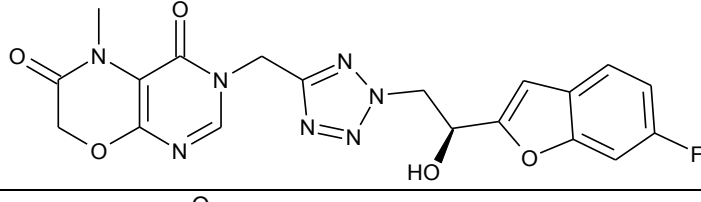
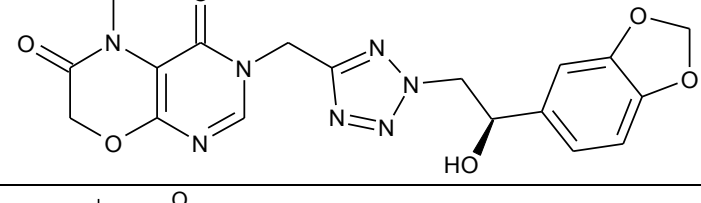
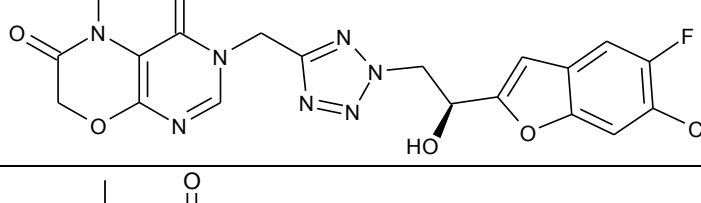
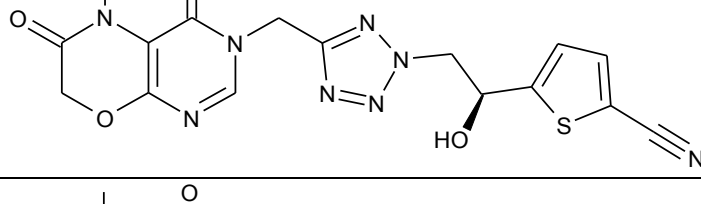
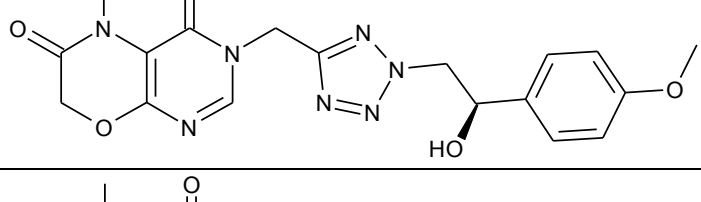
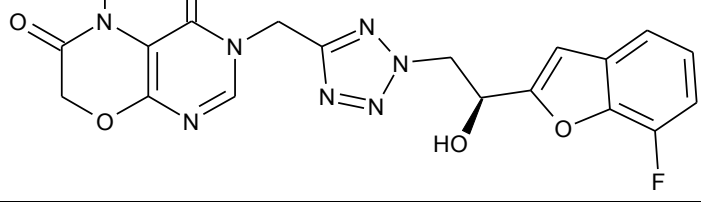
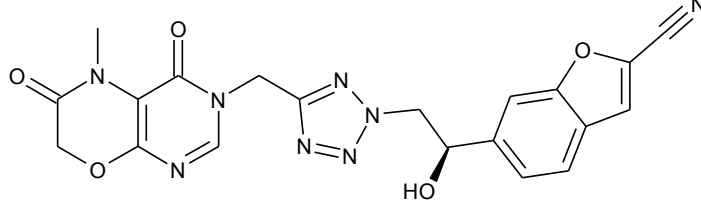
R_t (ВЕЖХ): 0,81 хв (спосіб Н)

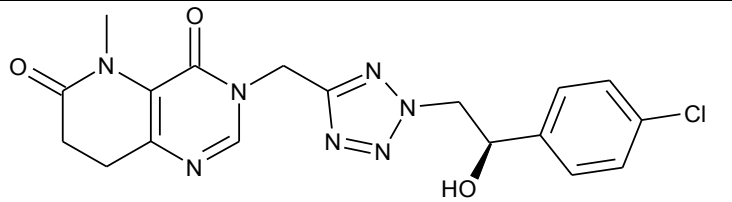
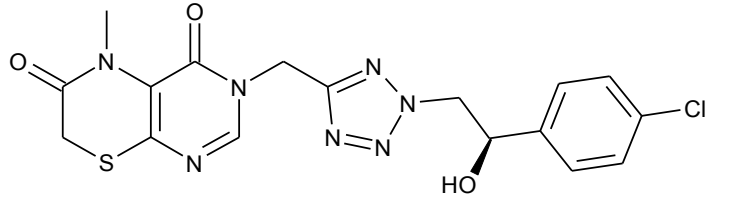
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част. на млн.: 3.33 (s, 3H), 4.74-4.84 (m, 4H), 5.10-5.16 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.92 (d, J=4.8 Гц, 1H), 7.36-7.43 (m, 4H), 8.46 (s, 1H)

Наступні сполуки одержують з використанням методик, аналогічних до описаних для прикладу 1, загальний спосіб А, із застосуванням відповідних вихідних речовин. Як зрозуміло спеціалістам у даній галузі техніки, ці аналогічні приклади можуть містити варіації загальних умов реакцій.

Пр.	Вихідні речовини	Структура	Умови реакцій
2	II.5+VII		3 екв. основи Розчинник: DMA, 18 год. при КТ

3	II.10+VII		3,25 экв. основи розчинник: DMF, 3 год. при 50 °С, 20 год. при КТ
4	II.11+VII		3 экв. основы розчинник: DMA, 18 год. при КТ
5	II.6+VII		3 экв. основы розчинник: DMF, КТ протягом ночі
6	II.12+VII		3 экв. основы розчинник: DMA, 18 год. при КТ
7	II.2+VII		3,25 экв. основи розчинник: DMF, 5 год. при 50 °С
8	II.13+VII		3 экв. основы розчинник: DMF, 20 год. при КТ
9	II.14+VII		3 экв. основы розчинник: DMF, 3 год. при КТ
10	II.15+VII		3 экв. основы розчинник: DMA, 18 год. при КТ
11	II.7+VII		3 экв. основы розчинник: DMA, протягом ночі при КТ

12	II.8+VII		3 экв. основы розчинник: DMA, 18 год. при КТ
13	II.16+VII		1,5 экв. основы розчинник: DMF, протягом ночі при КТ
14	II.17+VII		1,5 экв. основы розчинник: DMF, протягом ночі при КТ
15	II.3+VII		3 экв. основы розчинник: DMA, протягом ночі при КТ
16	II.18+VII		1,5 экв. основы розчинник: DMF, протягом ночі при КТ
17	II.4+VII		1,5 экв. основы розчинник: DMF, протягом ночі при КТ
18	II.19+VII		3 экв. основы розчинник: DMA, 16,5 год. при КТ
19	II.9+VII		1,5 экв. основы розчинник: DMF, протягом ночі при КТ

20	II.1+XVIII		1,5 екв. основи розчинник: DMF, протягом ночі при КТ
21	II.1+XX		3,25 екв. основи розчинник: DMF при 50 °С протягом 3 год.

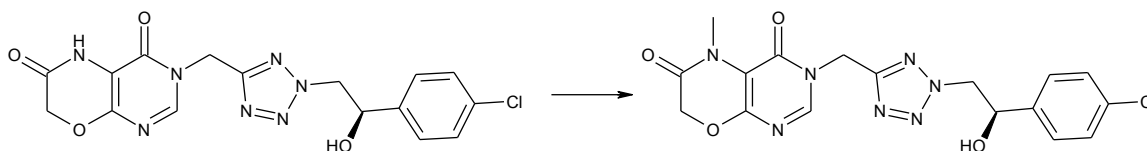
Аналітичні данні для сполук, описаних в таблиці вище:

Пр.	ЕРІ-МС	ВЕЖХ час утримання [хв] (спосіб)	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ част. на млн.
2	458 [M+H] ⁺	0.62 (D)	3.31 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.88-5.02 (m, 2H), 5.43-5.49 (m, 3H), 6.33-6.63 (br s, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.78 (dd, J=8.7, 5.3 Гц, 1H), 7.85 (dd, J=9.1, 2.5 Гц, 1H), 8.46 (s, 1H)
3	440 [M+H] ⁺	0.64 (I)	3.32 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.87-5.04 (m, 2H), 5.45-5.51 (m, 3H), 7.30-7.37 (2H), 7.32 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.47 (s, 1H)
4	458 [M+H] ⁺	0.70 (I)	3.30 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.97-5.10 (m, 2H), 5.29 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 6.3 (br s, 1H), 6.84 (s, 1H) 7.32 (dd, J=8.8, 2.2 Гц, 1H), 7.60 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.68 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H)
5	458 [M+H] ⁺	1.14 (B)	3.32 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 4.81-4.99 (m, 2H), 5.32 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 6.59 (d, J=5.3 Гц, 1H), 7.10 (d, J=1.0 Гц, 1H), 8.46 (s, 1H)
6	442 [M+H] ⁺	0.81 (J)	3.30 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.96-5.10 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.13 (td, J=9.2, 2.7 Гц, 1H), 7.41 (dd, J=8.9, 2.7 Гц, 1H), 7.59 (dd, J=8.9, 4.2 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H)
7	460 [M+H] ⁺	0.65 (I)	3.30 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.96-5.08 (m, 2H), 5.27 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.65 (dd, J=10.5, 8.1 Гц, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.41 (s, 1H)
8	462 [M+H] ⁺	1.04 (B)	3.33 (s, 3H), 4.73-4.84 (m, 4H), 5.11 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.9 (br s, 1H) 7.31-7.36 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 2H), 8.46 (s, 1H)
9	398 [M+H] ⁺	0.55 (D)	2.28 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.74 (d, J=6.6 Гц, 2H), 4.79 (s, 2H), 5.07 (t, J=6.5 Гц, 1H), 5.45 (s, 2H), 7.14 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.26 (d, J=8.0 Гц, 2H), 8.46 (s, 1H)
10	424 [M+H] ⁺	0.56 (D)	3.32 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.79-4.93 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 6.87 (dd, J=3.8 Гц, 0.8 Гц, 1H), 6.97 (d, J=3.8 Гц, 1H), 8.46 (s, 1H)
11	476 [M+H] ⁺	0.65 (D)	3.30 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.97-5.09 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 6.84 (m, 1H), 7.80 (dd, J=9.4 Гц, 0.7 Гц, 1H), 7.83 (d, J=7.5 Гц, 1H), 8.41 (s, 1H)
12	424 [M+H] ⁺	0.56 (D)	3.33 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.97-5.09 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 6.84 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.44 (s, 1H)
13	442 [M+H] ⁺	0.79 (J)	3.29-3.31 (br m, розчинник), 4.78 (s, 2H), 4.95-5.09 (m, 2H), 5.26 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 6.26 (d, J=5.7 Гц, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.52 (dd, J=9.4, 1.9 Гц, 1H), 7.61 (dd, J=8.6, 5.6 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H)
14	428 [M+H] ⁺	0.69 (J)	3.32 (s, 3H), 4.68-4.78 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 5.03 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.76 (d, J=5 Гц, 1H), 5.99 (s, 2H), 6.75-6.90 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 8.46 (s, 1H)

15	476 [M+H] ⁺	0.69 (F)	3.30 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.94-5.10 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 6.35 (br s, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.64 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.92 (dd, J=6.0, 0.7 Гц, 1H), 8.41 (s, 1H)
16	415 [M+H] ⁺	0.66 (J)	3.32 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 4.84-5.05 (m, 2H), 5.44-5.50 (m, 3H), 6.70 (d, J=5.3 Гц, 1H), 7.19 (dd, J=3.9, 0.6 Гц, 1H) 7.84 (d, J=3.9 Гц, 1H), 8.46 (s, 1H)
17	414 [M+H] ⁺	0.70 (J)	3.33 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.68-4.78 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 5.02-5.10 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.72 (d, J=4.8 Гц, 1H), 6.86-6.92 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 8.46 (s, 1H)
18	442 [M+H] ⁺	0.43 (A)	3.30 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.99-5.12 (m, 2H), 5.32 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.17-7.27 (m, 2H), 7.39-7.48 (m, 1H), 8.43 (s, 1H)
19	449 [M+H] ⁺	0.80 (H)	3.32 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 4.83-4.93 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 7.46 (dd, J=8.2, 1.1 Гц, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.79 (d, J=8.2 Гц, 1H), 8.10 (d, J=0.9 Гц, 1H), 8.44 (s, 1H)
20	416 [M+H] ⁺	0.76 (J)	2.94 (s, 3H), 3.18 (t, J=3.2 Гц, 2H), 4.42 (t, J=3.2 Гц, 2H), 4.74-4.83 (m, 2H), 5.12 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.92 (d, J=4.9 Гц, 1H), 7.35-7.43 (m, 4H), 8.59 (s, 1H)
21	434 [M+H] ⁺	0.61 (P)	3.20 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.74-4.83 (m, 2H), 5.12 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.92 (d, J=4.8 Гц, 1H), 7.36-7.36-7.43 (m, 4H), 8.48 (s, 1H)

Приклад 1 (загальний спосіб В)

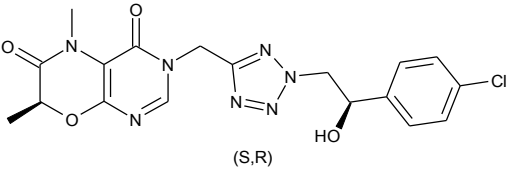
3-({2-[(2R)-2-(4-Хлорфеніл)-2-гідроксиетил]-2Н-1,2,3,4-тетразол-5-іл}метил)-5-метил-3Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піримідо[4,5-б][1,4]оксазин-4,6-діон



До 0,74 г (1,83 ммоль) 3-({2-[(2R)-2-(4-хлорфеніл)-2-гідроксиетил]-2Н-1,2,3,4-тетразол-5-іл}метил)-3Н,4Н,5Н,6Н,7Н-піримідо[4,5-б][1,4]оксазин-4,6-діону (IX.1) в 15 мл DMF додають 0,43 г (3,12 ммоль) карбонату калію і 0,17 мл (2,75 ммоль) метилйодиду. Реакційну суміш перемішують при КТ протягом ночі, фільтрують, і фільтрат концентрують під зниженим тиском. Залишок розводять з водою і екстрагують за допомогою EtOAc два рази. Об'єднані органічні шари промивають розсолем, сушать над MgSO₄ і концентрують під зниженим тиском, щоб одержати сполука прикладу 1.

Наступні сполуки одержують з використанням методик, аналогічних до описаних для прикладу 1, загальний спосіб В, із застосуванням відповідних вихідних речовин. Як зрозуміло спеціалістам у даній галузі техніки, ці аналогічні приклади можуть містити варіації загальних умов реакцій.

Пр.	Вихідні речовини	Структура	Умови реакцій
22	IX.2		3 екв. основи 3 екв. MeI, при КТ протягом 3,5 год.; °F ВЕЖХ
23*	IX.3		3 екв. основи, 6 екв. MeI, при КТ протягом 3 год.; °F ВЕЖХ + Хіральна СФХ

24	IX.3	 (S,R)	3 екв. основи, 6 екв. MeI, при КТ протягом 3 год.; °F ВЕЖХ + Хіральна СФХ
----	------	--	---

*Абсолютна конфігурація стерео-центрів прикладу 23 була надана за допомогою рентгенівських променів.

Аналітичні данні для сполук, описаних в таблиці вище:

Пр.	EPI-МС	ВЕЖХ час утримання [хв] (спосіб)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ част. на млн.
22	454 [M+H] ⁺	0.53 (A)	3.52 (s, 3H), 4.73-4.85 (m, 2H), 5.12 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.9 (br s, 1H), 7.34-7.41 (m, 4H), 8.67 (s, 1H)
23	432 [M+H] ⁺	2.32 (L)	1.46 (d, J=6.8 Гц, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.72-4.84 (m, 2H), 4.88 (q, J=6.8 Гц, 1H), 5.13 (m, 1H), 5.39-5.51 (m, 2H), 5.92 (d, J=4.9 Гц, 1H), 7.35-7.42 (m, 4H), 8.46 (s, 1H)
24	432 [M+H] ⁺	2.53 (L)	1.46 (d, J=6.8 Гц, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.72-4.84 (m, 2H), 4.88 (q, J=6.8 Гц, 1H), 5.13 (m, 1H), 5.39 – 5.51 (m, 2H), 5.92 (d, J=4.9 Гц, 1H), 7.35-7.42 (m, 4H), 8.46 (s, 1H)

Аналітичні методи ВЕЖХ

Метод А

Час (хв)	Об. % води (вкл. 0,1 % TFA)	Об. % ACN	Потік [мл/хв]
0.00	99	1	1.6
0.02	99	1	1.6
1.00	0	100	1.6
1.10	0	100	1.6

Аналітична колонка: XBridge BEH C18_2.1 × 30 мм, 1.7 мкм; температура колонки: 60 °C

Метод В

Час (хв)	Об. % води (вкл. 0,1 % TFA)	Об. % ACN	Потік [мл/хв]
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

Аналітична колонка: Stable Bond (Agilent) 1,8 мкм; 3.0 × 30 мм; температура колонки: 60 °C

Метод С

Час (хв)	Об. % води (вкл. 0,1 % TFA)	Об. % ACN	Потік [мл/хв]
0.00	95	5	1.5
1.30	0	100	1.5
1.50	0	100	1.5

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

Метод D

Час (хв)	Об. % води (вкл. 0,1 % NH ₄ OH)	Об. % ACN	Потік [мл/хв]
0.00	95	5	1.5
1.30	0	100	1.5
1.50	0	100	1.5
1.60	95	5	1.5

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

Метод E

Час (хв)	Об. % води (вкл. 0,1 % TFA)	Об. % ACN	Потік [мл/хв]
0.0	99.0	1.0	1.5
0.02	99.0	1.0	1.5
1.0	0.0	100.0	1.5
1.1	0.0	100.0	1.5

Аналітична колонка: XSelect HSS PFP (Waters) _2.1 × 30 мм_1.8 мкм; температура колонки: 60 °C

Метод F

Час (хв)	Об. % води (вкл. 0,1 % TFA)	Об. % ACN	Потік [мл/хв]
0.00	95	5	1.5
1.30	0	100	1.5
1.50	0	100	1.5
1.60	95	5	1.5

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

Метод G

Час (хв)	Об. % води (вкл. 0,1 % TFA)	Об. % ACN	Потік [мл/хв]
0.00	99	1	1.6
0.02	99	1	1.6
1.0	0	100	1.6
1.1	0	100	1.6

Аналітична колонка: Zorbax StableBond C18 (Agilent) 1.8 мкм; 2.1 × 30 мм; температура колонки: 60 °C

Метод H

Час (хв)	Об. % води (вкл. 0,1 % TFA)	Об. % ACN	Потік [мл/хв]
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

Аналітична колонка: Sunfire (Waters) 2.5 мкм; 3.0 × 30 мм; температура колонки: 60 °C

Метод I

Час (хв)	Об. % води (вкл. 0,1 % TFA)	Об. % CAN 0,08 %TFA	Потік [мл/хв]
0.00	95	5	1.5
1.30	0	100	1.5
1.50	0	100	1.5

1.60	95	5	1.5
------	----	---	-----

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

Метод J

Час (хв)	Об. % води (вкл. 0,1 % NH ₄ OH)	Об. % ACN	Потік [мл/хв]
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

Аналітична колонка: Xbridge (Waters); C18_3.0 × 30 мм_2.5 мкм; температура колонки: 60 °C

Метод K

Час (хв)	Об. % води (вкл. 0,1 % FA)	Об. % ACN	Потік [мл/хв]
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

Аналітична колонка: Sunfire (Waters); C18_3.0 × 30 мм_2,5 мкм; температура колонки: 60 °C

Аналітична колонка: Sunfire (Waters); C18_3.0 × 30 мм_2,5 мкм; температура колонки: 60 °C

Метод L

Час (хв)	Об. % scCO ₂	Об. % MeOH 20mM NH ₃	Потік [мл/хв]
0.00	70	30	4.0
10.00	70	30	4.0

Аналітична колонка: Chiral Art Cellulose (YMC); SJ_4.6 × 250 мм_5 мкм; температура колонки: 40 °C; зворотний тиск: 2175.0 фунтів на кв. м

Метод M

Час (хв)	Об. % води (вкл. 0,1 % TFA)	Об. % ACN	Потік [мл/хв]
0.00	97	3	2.2
0.2	97	3	2.2
1.0	50	50	2.2
1.25	0	100	3.0
1.9	0	100	3.0

Аналітична колонка: Zorbax StableBond (Agilent) C18_3.0 × 30 мм_1.8 мкм; температура колонки: 60 °C

Метод N

Час (хв)	Об. % води (вкл. 0,1 % FA)	Об. % CAN (вкл. 0,1 % FA)	Потік [мл/хв]
0.00	70	30	1.0
3.35	30	70	1.0
3.75	30	70	1.0
3.90	5	95	1.0
4.75	5	95	1.0
5	70	30	1.0
6	70	30	1.0

Аналітична колонка: Kinetex XB; C18_4.6 × 50 мм_2.6 мкм; температура колонки: 25 °C

Метод O

Час (хв)	Об. % води (вкл. 0,1 % FA)	Об. % CAN (вкл. 0,1 % FA)	Потік [мл/хв]
0.00	60	40	0.5
6.00	40	60	0.5
6.8	40	60	0.5
7.00	10	90	0.5
8.10	10	90	0.5
8.50	60	40	0.5
10	60	40	0.5

Аналітична колонка: Acquity UPLC BEH; C8_2.1 × 150 мм_1.7 мкм; температура колонки: 55 °C

Метод P

Час (хв)	Об. % води (вкл. 0,1 % NH ₄ OH)	Об. % ACN	Потік [мл/хв]
0.0	95	5	1.5
1.3	0	100	1.5
1.5	0	100	1.5
1.6	95	5	1.5

Аналітична колонка: Xbridge (Waters); C18_3.0 × 30 мм_2.5 мкм; температура колонки: 60 °C

Метод Q

Час (хв)	Об. % води	Об. % ACN	Потік [мл/хв]
0.0	80	20	0.5
0.1	80	20	0.5
1.1	0	100	0.5
2.5	80	20	0.5
3.0	80	20	0.5

Аналітична колонка: Acquity UPLC BEH; C18_2.1 × 100 мм_1.7 мкм; температура колонки: 40 °C