



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012124268/04, 17.11.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
17.11.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
18.11.2009 US 61/262,263

(43) Дата публикации заявки: 27.12.2013 Бюл. № 36

(45) Опубликовано: 20.02.2015 Бюл. № 5

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: WO 2009/058298 A1, 07.05.2009. US  
20060264490 A1, 23.11.2006. RU 2263674 C2,  
10.11.2005(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 18.06.2012(86) Заявка РСТ:  
SE 2010/051269 (17.11.2010)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2011/062550 (26.05.2011)

Адрес для переписки:

191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(72) Автор(ы):

КАНТИН Луи-Давид (СА),  
ЛУО Сюэхон (СА),  
ТОМАШЕВСКИЙ Мирослав Ежи (СА)

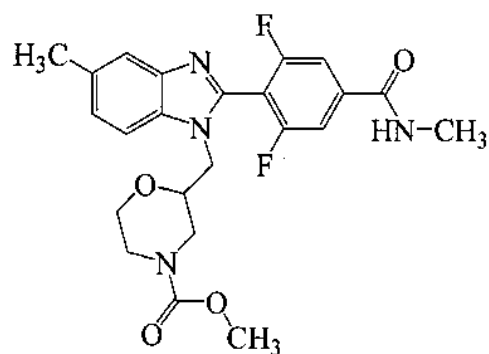
(73) Патентообладатель(и):

АстраЗенека АБ (SE)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА, ПОЛЕЗНЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СОСТОЯНИЙ,  
АССОЦИИРОВАННЫХ С АКТИВНОСТЬЮ P2X3 ИЛИ P2X2/3

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, а именно к соединению формулы (I) и его изомерам, их применению для лечения состояния, ассоциированного с активностью P2X3, фармацевтической композиции на основе соединения формулы (I) или его изомеров и способу лечения. Технический результат: получено новое гетероциклическое соединение, обладающее полезными биологическими свойствами. 10 н. и 6 з.п. ф-лы, 1 табл., 6 пр.



(I).



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*C07D 413/06* (2006.01)*A61K 31/5377* (2006.01)*A61P 25/04* (2006.01)*A61P 13/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2012124268/04**, 17.11.2010(24) Effective date for property rights:  
**17.11.2010**

Priority:

(30) Convention priority:  
**18.11.2009 US 61/262,263**(43) Application published: **27.12.2013** Bull. № **36**(45) Date of publication: **20.02.2015** Bull. № **5**(85) Commencement of national phase: **18.06.2012**(86) PCT application:  
**SE 2010/051269** (17.11.2010)(87) PCT publication:  
**WO 2011/062550** (26.05.2011)

Mail address:

**191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT"**

(72) Inventor(s):

**KANTIN Lui-David (CA),  
LUO Sjuehkhon (CA),  
TOMAShevSKIJ Miroslav Ezhi (CA)**

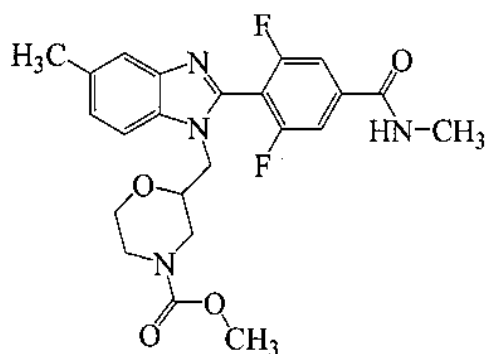
(73) Proprietor(s):

**AstraZeneca AB (SE)**(54) **BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES EFFECTIVE IN TREATING CONDITIONS ASSOCIATED WITH P2X3 AND P2X2/3 ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to organic chemistry, namely to a compound of formula



(I)

(II).

and its isomers, using them for treating a condition associated with P2X3 activity, to a pharmaceutical composition based on the compound of formula (I) or its isomers, and to a method of treating.

EFFECT: what is prepared is the new heterocyclic compound possessing the effective biological properties.

16 cl, 1 tbl, 6 ex

Перекрестная ссылка на родственные заявки на патенты

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США №61/262,263 (поданной 18 ноября 2009 года). Полный текст вышеуказанной заявки на патент включен сюда путем ссылки.

#### 5 Область изобретения

Настоящее изобретение в общем относится к замещенным бензимидазольным соединениям, в частности метил-2-((2-(2,6-дифтор-4-(метилкарбамоил)фенил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)морфолин-4-карбоксилату и его солям. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям и наборам, содержащим  
10 такое соединение, применениям такого соединения (включая, например, способы лечения и лекарственные препараты), способам получения такого соединения и промежуточным соединениям, используемым в таких способах.

Предшествующий уровень техники

P2X пуринорецепторы представляют собой семейство ионных каналов, которые  
15 активируются внеклеточным аденозинтрифосфатом (АТФ). Пуринорецепторы вовлечены во множество биологических функций, в частности, связанных с ощущением боли. Субъединица рецептора P2X3 представляет собой член этого семейства. Его исходно клонировали из крысиного дорсального корневого ганглия. Chen et al., Nature, vol. 377, pp.428-431 (1995). В настоящее время известны нуклеотидная и аминокислотная  
20 последовательности крысиного и человеческого P2X3. Lewis, et al., Nature, vol. 377, pp.432-435 (1995); и Garcia-Guzman, et al., Brain Res. Mol. Brain Res., vol. 47, pp.59-66 (1997).

Сообщают о том, что P2X3 вовлечен в афферентные пути, контролирующие объемные рефлекс мочевого пузыря. Следовательно, ингибирование P2X3 может обладать терапевтическим потенциалом для лечения расстройств накопления и выделения мочи,  
25 таких как гиперактивный мочевой пузырь. Cockayne, et al., Nature, vol. 407, pp.1011-1015 (2000).

P2X3 также селективно экспрессируется на ноцицептивных сенсорных нейронах небольшого диаметра (т.е. нейроны, которые стимулируются болью или повреждением), что согласуется с ролью в ощущении боли. Сообщалось о том, что блокирование  
30 рецепторов P2X3 обладает обезболивающим действием в животных моделях боли при хроническом воспалении и невропатической боли. Jam's, et al., PNAS, 99, 17179-17184 (2002). Поэтому полагают, что способ уменьшения уровня или активности P2X3 может быть полезно для модулирования ощущения боли у субъекта, страдающего от боли.

Различные другие расстройства также обсуждаются как расстройства, которые  
35 можно лечить с использованием соединений, обладающих активностью P2X3. Смотри, например, WO 2008/136756.

P2X3 также способен образовывать гетеродимеры P2X2/3 с P2X2, который представляет собой еще один член семейства P2X пуринергических управляемых лигандами ионных каналов. P2X2/3 высокоэкспрессируется на окончаниях (центральных  
40 и периферических) сенсорных нейронов. Chen, et al., Nature, vol. 377, pp.428-431 (1995). Результаты последних исследований также свидетельствуют о том, что P2X2/3 преимущество экспрессируется (по сравнению с P2X3) в сенсорных нейронах мочевого пузыря, и вероятно играет роль в ощущении заполнения мочевого пузыря и ноцицепции. Zhong, et al., Neuroscience, vol. 120, pp.667-675 (2003).

В свете вышеизложенного, существует потребность в новых лигандах рецепторов P2X3 и/или P2X2/3, в частности антагонистах, которые могут быть полезны и безопасны для лечения различных расстройств, связанных с P2X3 и/или P2X2/3.

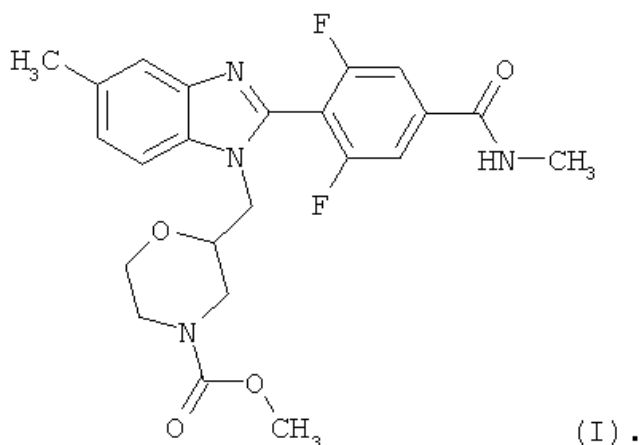
Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение включает, среди прочего, бензимидазольные соединения; способы лечения с использованием бензимидазольных соединений (например, применение бензимидазола для лечения различных расстройств и в качестве фармакологических средств); применение бензимидазольных соединений для

5 изготовления лекарственных средств; композиции, содержащие бензимидазольные соединения (например, фармацевтические композиции); способы получения бензимидазольных соединений; и промежуточные соединения, используемые в таких способах получения.

Кратко, настоящее изобретение относится частично к соединению формулы I или его соли. Формула I соответствует:

10



Настоящее изобретение также относится частично к фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

25 Как правило, такая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый инертный ингредиент (инертные ингредиенты иногда вместе называют в этой заявке на патент как "носители, разбавители или эксципиенты"). Композиция может дополнительно содержать один или более чем один другой ингредиент. Например, композиция может дополнительно содержать один или более чем один дополнительный

30 носитель, разбавитель и/или эксципиент. Композиция также (или альтернативно) может содержать один или более чем один дополнительный активный ингредиент. Например, такая композиция может содержать больше чем одну соль соединения формулы I. Композиция также может, например, альтернативно или дополнительно содержать один или более чем один активный ингредиент, отличающийся от соединения формулы

35 I или его соли.

Настоящее изобретение также относится частично к набору, содержащему соединение формулы I или его соль.

Настоящее изобретение также относится частично к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве лекарственного средства.

40 Настоящее изобретение также относится частично к применению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления фармацевтической композиции (или "лекарственного средства").

Как правило, такая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент. Композиция может дополнительно

45 содержать один или более чем один другой ингредиент. Например, композиция может дополнительно содержать один или более чем один дополнительный носитель, разбавитель и/или эксципиент. Композиция также (или альтернативно) может содержать один или более чем один дополнительный активный ингредиент. Например, такая

композиция может содержать больше чем одну соль соединения формулы I. Композиция также может, например, альтернативно или дополнительно содержать один или более чем один активный ингредиент, отличающийся от соединения формулы I или его соли.

В некоторых воплощениях лекарственное средство полезно для лечения состояния, ассоциированного с активностью P2X3 (в частности избыточной активностью) у животного (например, человека).

В некоторых воплощениях лекарственное средство полезно для лечения состояния, ассоциированного с активностью P2X2/3 (в частности избыточной активностью) у животного (например, человека).

В некоторых воплощениях лекарственное средство полезно для лечения боли у животного (например, человека).

В некоторых воплощениях лекарственное средство полезно для лечения расстройства мочевых путей у животного (например, человека).

Настоящее изобретение также относится, частично, к способам для лечения расстройства у животного (например, человека), нуждающегося в таком лечении. В этих способах осуществляют введение животному соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. Такие способы охватывают введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в чистом виде. Они также охватывают введение других ингредиентов. Например, соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль типично вводят как часть фармацевтической композиции, которая также содержит один или более чем один носитель, разбавитель или эксципиент. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль также может быть введена с одним или более чем одним дополнительным активным ингредиентом. Например, может быть введена больше чем одна фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I. Альтернативно или дополнительно, может быть введен один или более чем один активный ингредиент, отличающийся от соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых воплощениях расстройство включает расстройство, ассоциированное с активностью P2X3 (в частности, с избыточной активностью).

В некоторых воплощениях расстройство включает расстройство, ассоциированное с активностью P2X2/3 (в частности, избыточной активностью).

В некоторых воплощениях расстройство включает боль.

В некоторых воплощениях расстройство включает расстройство мочевых путей.

Как правило, когда соединение формулы I или его соль вводят в качестве единственного активного ингредиента для лечения предполагаемого расстройства, то вводимое количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли является терапевтически эффективным для лечения предполагаемого расстройства у животного. Когда наоборот соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с одним или более чем одним другим активным ингредиентом, тогда количество соединения формулы I или его соли и количество(а) другого активного ингредиента(ов) вместе являются терапевтически эффективными для лечения предполагаемого расстройства у млекопитающего.

Дополнительные преимущества заявки авторов изобретения будут понятны специалистам в данной области техники после прочтения описания.

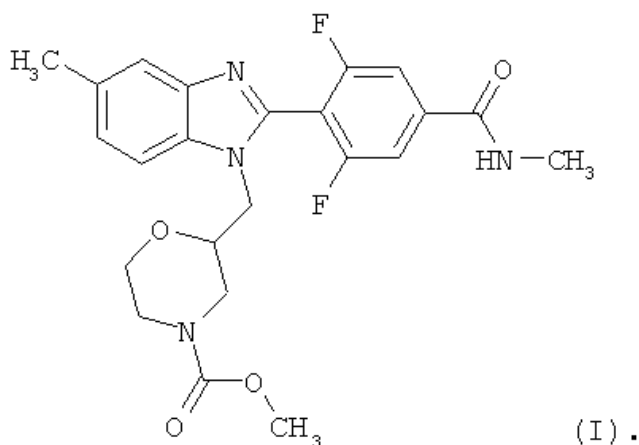
Описание иллюстративных воплощений

Данное описание иллюстративных воплощений предназначено только для ознакомления других специалистов в данной области техники с изобретением авторов настоящей заявки, его принципами и его практическим применением, таким образом,

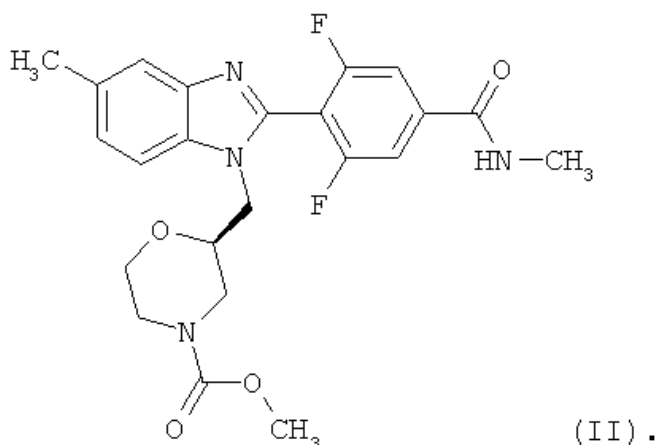
что другие специалисты в данной области техники могут адаптировать и применять изобретение в его многочисленных формах, поскольку они могут наилучшим образом подходить требованиям конкретного применения. Данное описание и его конкретные примеры, указывающие на воплощения настоящего изобретения, предназначены только для иллюстративных задач. Таким образом, настоящее изобретение не ограничено иллюстративными воплощениями, описанными в данном описании, и может быть модифицировано различным образом.

Как указано выше, настоящее изобретение относится, частично, к соединению формулы I или его соли.

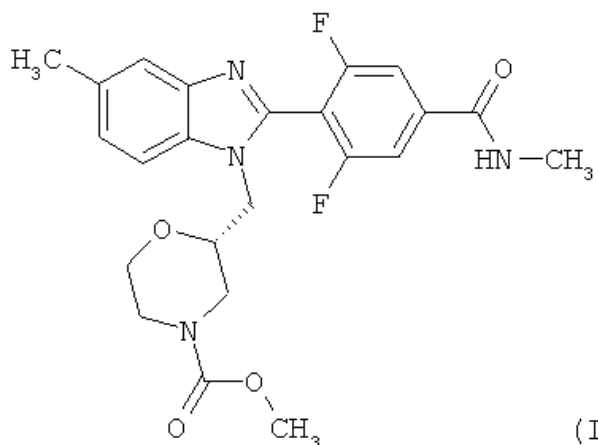
Формула I соответствует:



Это соединение содержит хиральный углерод. Предполагают, что формула 1 охватывает любой хиральный изомер, соответствующий структуре, а также любую смесь хиральных изомеров. Смесь таких изомеров может, например, представлять собой рацемическую смесь, т.е. смесь, в которой приблизительно 50% соединения находится в форме S-изомера, и приблизительно 50% смеси находится в форме R-изомера. S-энантиомер (т.е. (5)-метил-2-((2-(2,6-дифтор-4-(метилкарбамоил)фенил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)морфолин-4-карбоксилат) соответствует по структуре формуле (II):

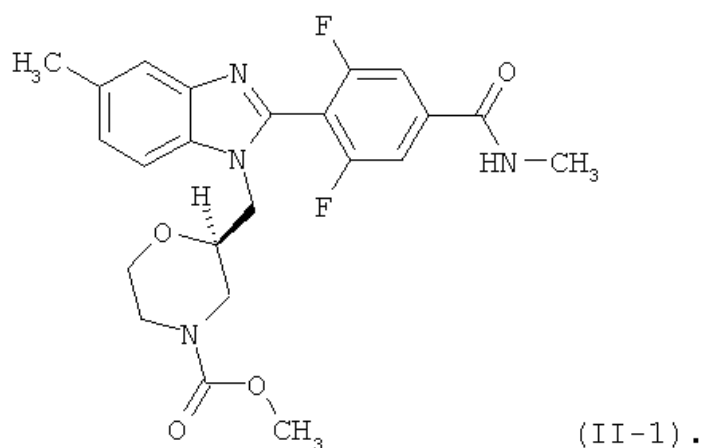


И R-энантиомер (т.е. (R)-метил-2-((2-(2,6-дифтор-4-(метилкарбамоил)-фенил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)морфолин-4-карбоксилат) соответствует по структуре формуле (III):

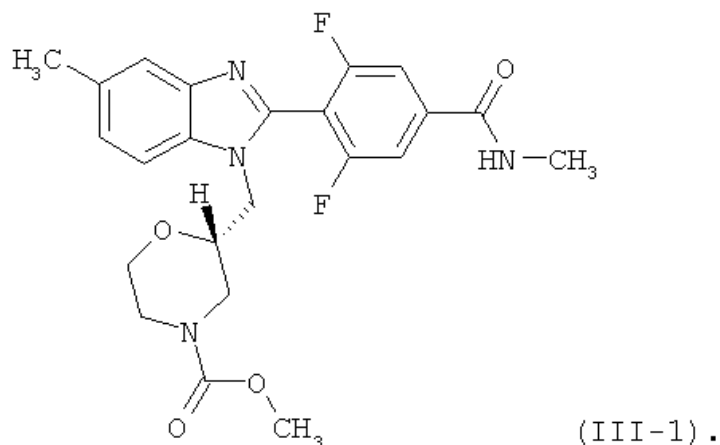


В некоторых воплощениях единичный хиральный изомер формулы (I) получают путем его выделения из смеси изомеров (например, рацемата) с использованием, например, хирального хроматографического разделения. В других воплощениях единичный хиральный изомер получают путем прямого синтеза из, например, хирального исходного материала. Последний проиллюстрирован в нижеприведенных примерах.

В каждой из формул II и III направление одного из заместителей хирального атома углерода изображено при помощи темных клиновидных связей или пунктирных клиновидных связей. Заместитель в противоположном направлении представляет собой водород. Это изображение согласуется с обычными правилами номенклатуры органической химии. Таким образом, формула II альтернативно может быть изображена как формула II-1:



Аналогично, формула III может альтернативно быть изображена как формула III-1:



Предполагаемые соли соединения формулы I включают соли присоединения кислоты и соли присоединения основания. Соль может быть благоприятна вследствие одного или более чем одного из его химических или физических свойств, таких как стабильность при различных температурах и влажностях, или желаемой растворимости в воде, масле или другом растворителе. В некоторых случаях соль может быть использована для того, чтобы способствовать выделению или очистке соединения. В некоторых воплощениях (в частности, когда соль предназначена для введения животному или представляет собой реагент для применения при получении соединения или соли, предназначенной для введения животному), соль является фармацевтически приемлемой.

Как правило, соль присоединения кислоты может быть получена с использованием различных неорганических или органических кислот. Такие соли типично могут быть получены путем, например, смешивания соединения с кислотой (например, стехиометрического количества кислоты) с использованием различных способов, известных в области техники. Это смешивание может осуществляться в воде, органическом растворителе (например, простом эфире, этилацетате, этаноле, изопропанол или ацетонитриле) или водной/органической смеси. Примеры неорганических кислот, которые типично могут быть использованы для получения солей присоединения кислоты, включают соляную, бромистоводородную, йодистоводородную, азотную, угольную, серную и ортофосфорную кислоту. Примеры органических кислот включают, например, алифатические, циклоалифатические, ароматические, аралифатические, гетероциклические, карбоксильные и сульфоновые классы органических кислот. Конкретные примеры органических солей включают холат, сорбат, лаурат, ацетат, трифторацетат, формиат, пропионат, сукцинат, гликолят, глюконат, диглюконат, лактат, малат, винную кислоту (и ее производные, например, дибензоилтартрат), цитрат, аскорбат, глюкуронат, малеат, фумарат, пируват, аспартат, глутамат, бензоат, ортоаминобензойную кислоту, мезилат, стеарат, салицилат, лара-гидроксibenзоат, фенилацетат, манделат (и его производные), эмбонат (памоат), этансульфонат, бензолсульфонат, пантотенат,  $\beta$ -гидроксиэтансульфонат, сульфанилат, циклогексиламиносульфонат, альгиновую кислоту, (3-гидроксимасляную кислоту, галактарат, галактуронат, адипат, альгинат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, додецилсульфат, гликогептаноат, глицерофосфат, гептаноат, гексаноат, никотинат, 2-нафталинсульфонат, оксалат, пальмоат, пектинат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, тиоцианат, тозилат и ундеканат. В некоторых воплощениях соль включает соль гидрохлорид, гидробромид, ортофосфат, ацетат, фумарат, малеат, тартрат, цитрат, метансульфонат или пара-толуолсульфонат.

Предполагают, что соединение формулы I и ее соль охватывают любой таутомер, который может образовываться. "Таутомер" представляет собой любой другой структурный изомер, который существует в равновесии, возникающем в результате миграции атома водорода, например, амид-имидиновая кислотная таутомерия.

Предполагают, что аминосоединения формулы I или их соль могут образовывать N-оксид. Предполагают, что соединения формулы I и его соли охватывают такой N-оксид. N-оксид как правило можно получать путем обработки амина окислителем, таким как перекись водорода или перкислота (например, пероксикарбоновая кислота).

Смотри, например, Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4<sup>th</sup> Edition, Wiley Interscience. N-оксиды также могут быть получены путем взаимодействия амина с метаклорпероксибензойной кислотой (MCPBA), например, в инертном растворителе, таком как дихлорметан. Смотри L.W.Deady, Syn. Comm., 7, pp.509-514 (1977).

Предполагают, что соединение формулы I или его соль могут образовывать в



некоторых растворителях при определенных температурах атропизомер, который можно выделить. Предполагают, что соединение формулы I и его соли охватывают любые такие атропизомеры. Атропизомеры как правило могут быть выделены с использованием, например, хиральной LC (жидкостной хроматографии).

5 Предполагают, что соединение формулы I и его соли охватывают любые изотопно-меченые (или "радиоактивно меченые") производные соединений формулы I или их солей. Такое производное представляет собой производное соединения формулы I или его соли, где один или более чем один атом заменен на атом, имеющий атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, типично  
10 обнаруженного в природе. Примеры радионуклидов, которые могут быть включены, включают  $^2\text{H}$  (также обозначаемый как "D" для дейтерия),  $^3\text{H}$  (также обозначаемый как "T" для трития),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ , и  $^{18}\text{F}$ . Используемый радионуклид зависит от специфического применения этого радиоактивно меченого производного. Например, для мечения рецептора *in vitro* и конкурентных анализов  
15 часто являются полезными  $^3\text{H}$  или  $^{14}\text{C}$ . Для приложений радиоактивного мечения часто являются полезными  $^{11}\text{C}$  или  $^{18}\text{F}$ . В некоторых воплощениях радионуклид представляет собой  $^3\text{H}$ . В некоторых воплощениях радионуклид представляет собой  $^{14}\text{C}$ . В некоторых  
20 воплощениях радионуклид представляет собой  $^{11}\text{C}$ . И в некоторых воплощениях радионуклид представляет собой  $^{18}\text{F}$ .

Предполагают, что соединение формулы I и его соли охватывают все твердые формы соединения формулы I и его солей. Предполагают, что соединение формулы I и его соли также охватывают все сольватированные (например, гидратированные) и  
25 несольватированные формы соединения формулы I и его солей.

Предполагают, что соединение формулы I и его соли также охватывают партнеры связывания, в которых соединение формулы I или его соль связаны с партнером связывания путем, например, химической связи с соединением или солью или физической ассоциации с ним. Примеры партнеров связывания включают метку или молекулу-  
30 репортер, несущий субстрат, носитель или молекулу-переносчик, эффектор, лекарство, антитело или ингибитор. Партнеры связывания могут быть ковалентно связаны с соединением формулы I или его солью при помощи соответствующей функциональной группы на соединении, такой как гидроксильная, карбоксильная или аминокислотная группа. Другие производные включают приготовление соединения формулы I или его соли с  
35 липосомами.

В настоящем изобретении предложены частично способы лечения различных расстройств у животных, в частности млекопитающих. Млекопитающие включают, например, людей. Млекопитающие также включают, например, животных-компаньонов (например, собак, кошек и лошадей), сельскохозяйственных животных (например,  
40 крупный рогатый скот и свиней); лабораторных животных (например, мышей и крыс); и диких животных, животных в зоопарках и цирковых животных (например, медведей, львов, тигров, приматов и обезьян).

Как представлено ниже в Примере 6, обнаружено, что хиральные изомеры соединений формулы I модулируют P2X<sub>3</sub> и в частности действуют в качестве их антагонистов.  
45 Соответственно, полагают, что соединение формулы I и его соли могут быть использованы для модулирования P2X<sub>3</sub> и/или P2X<sub>2/3</sub> для лечения различных состояний, опосредованных (или иным образом ассоциированных с) P2X<sub>3</sub> и/или P2X<sub>2/3</sub>. Полагают, что соединение формулы I и его соли демонстрируют одну или более чем одну из

следующих характеристик: желаемую силу, желаемую эффективность, желаемую стабильность при хранении, желаемую переносимость для пациентов и желаемую безопасность.

Полагают, что соединение формулы I или его соль можно применять для лечения, например, боли. Такая боль может представлять собой, например, хроническую боль, невропатическую боль, острую боль, боль в спине, раковую боль, боль, вызванную ревматоидным артритом, мигрень и висцеральную боль.

Также предполагают, что соединение формулы I или его соль можно применять для лечения расстройства мочевых путей. Такие расстройства включают, например, гиперактивный мочевой пузырь (также известное как недержание мочи при напряжении), тазовую гиперчувствительность и уретрит.

Также предполагают, что соединение формулы I или его соль можно применять для лечения желудочно-кишечного расстройства. Такие расстройства включают, например, запор и функциональные желудочно-кишечные расстройства (например, синдром раздраженной толстой кишки или функциональную диспепсию).

Также предполагают, что соединение формулы I или его соль можно применять для лечения рака.

Также предполагают, что соединение формулы I или его соль можно применять для лечения сердечно-сосудистого расстройства или для кардиозащиты после инфаркта миокарда.

Также предполагают, что соединение формулы I или его соль могут быть полезны в качестве иммуномодулятора, особенно для лечения аутоиммунного заболевания (например, артрита); для пересадки кожи, трансплантации органов или подобных хирургических потребностей; при коллагенозе; при аллергии; или в качестве противоопухолевого или противовирусного агента.

Также предполагают, что соединение формулы I или его соль можно применять для лечения рассеянного склероза, болезни Паркинсона и хореи Гентингтона.

Также предполагают, что соединение формулы I или его соль могут быть полезны для лечения депрессии, тревоги, связанного со стрессом расстройства (например, посттравматического стрессового расстройства, панического расстройства, социофобии или обсессивно-компульсивного расстройства), преждевременной эякуляции, психического заболевания, травматического повреждения головного мозга, инсульта, болезни Альцгеймера, повреждения спинного мозга, наркотической зависимости (например, лечение алкоголизма, зависимости от никотина, опиоидов или другой наркотической зависимости), или расстройства симпатической нервной системы (например, гипертензии).

Также предполагают, что соединение формулы I или его соль можно применять для лечения диареи.

Также предполагают, что соединение формулы I или его соль могут быть полезны для лечения легочного расстройства, такого как, например, кашель или отек легкого.

Также предполагают, что соединение формулы I или его соль можно применять для лечения, например, заболевания, при котором дегенерация или дисфункция каннабиноидных рецепторов имеет место или вовлечена в эту парадигму. Это может, например, включать применение изотопно-меченого варианта соединения формулы I или его соли в диагностическом способе и визуализации, такой как позитронно-эмиссионная томография (PET).

Предполагают, что соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены перорально, трансбуккально, вагинально, ректально, путем

ингаляции, путем инсуффляции, интраназально, подъязычно, местно или парентерально (например, внутримышечно, подкожно, интраперитонеально, интраторакально, внутривенно, эпидурально, интратекально, интрацеребровентрикулярно или путем инъекции в суставы).

5 В некоторых воплощениях соединение формулы I или его соль вводят перорально. В некоторых воплощениях соединение формулы I или его соль вводят внутривенно. В некоторых воплощениях соединение формулы I или его соль вводят внутримышечно.

10 В некоторых воплощениях соединение формулы I или его соль используют для приготовления лекарственного средства (т.е. фармацевтической композиции). Как правило, фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество соединения или соли. Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I или его соль, могут широко варьировать. Хотя предполагают, что соединение формулы I или его соль могут быть введены сами по себе (т.е. без какого-либо другого 15 активного или неактивного ингредиента), фармацевтическая композиция обычно вместо этого содержит один или более чем один дополнительный активный ингредиент и/или инертный ингредиент. Инертные ингредиенты, представленные в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, иногда вместе называют как "носители, разбавители, и эксципиенты." Способы изготовления фармацевтических композиций и 20 применения носителей, разбавителей и эксципиентов хорошо известны в области техники. Смотри, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 15<sup>th</sup> Edition, 1975.

25 Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, могут широко варьировать. Например, предполагают, что композиции могут быть приготовлены для множества подходящих путей и средств введения, включая пероральное, ректальное, назальное, местное, транsbуккальное, подъязычное, вагинальное введение, ингаляцию, инсуффляцию или парентеральное введение. Предполагают, что такие композиции могут, например, 30 находиться в форме твердых веществ, водных или масляных растворов, суспензий, эмульсий, кремов, мазей, аэрозолей, гелей, назальных спреев, суппозиториях, тонкоизмельченных порошков и аэрозолей или распылителей для ингаляции. В некоторых воплощениях композиция содержит твердую или жидкую лекарственную форму, которая может быть введена перорально.

35 Композиции в твердой форме могут включать, например, порошки, таблетки, диспергируемые гранулы, капсулы, саше и суппозитории. Твердый носитель может содержать одно или более чем одно вещество. Такие вещества в общем являются инертными. Носитель также может действовать как, например, разбавитель, корригент, солюбилизатор, смазывающее вещество, консервант, стабилизатор, суспендирующий агент, связывающее вещество или разрыхлитель. Он также может действовать как, 40 например, инкапсулирующий материал. Примеры подходящих носителей включают имеющий фармацевтическую чистоту маннит, лактозу, карбонат магния, стеарат магния, тальк, лактозу, сахар (например, глюкозу и сахарозу), пектин, декстрин, крахмал, трагакант, целлюлозу, производные целлюлозы (например, метилцеллюлозу и натриевую карбоксиметилцеллюлозу), сахарин натрия, легкоплавкий воск и масло какао.

45 В порошках носитель типично представляет собой тонкоизмельченное твердое вещество, которое находится в смеси с тонкоизмельченным активным компонентом. В таблетках активный компонент типично смешан с носителем, обладающим желаемыми связывающими свойствами, в подходящих пропорциях и спрессован до желаемой формы

и размера.

Для приготовления композиций суппозиторий легкоплавкий воск (например, смесь глицеридов жирной кислоты и масла какао) типично сначала плавят, а затем в нем диспергируют активный ингредиент путем, например, перемешивания. Расплавленную  
5 гомогенную смесь затем выливают в формы удобного размера и оставляют охладиться и затвердеть. Примеры не раздражающих эксципиентов, которые могут быть представлены в композициях суппозиторий, включают, например, масло какао, обработанный глицерином желатин, гидрированные растительные масла, смеси полиэтиленгликолей с различными молекулярными массами, и сложные эфиры жирной  
10 кислоты с полиэтиленгликолем.

Жидкие композиции могут быть приготовлены, например, путем растворения или диспергирования соединения формулы I или его соли в носителе, таком как, например, вода, растворы вода/пропиленгликоль, декстроза на водном физиологическом растворе, глицерин или этанол. В некоторых воплощениях водные растворы для перорального  
15 введения могут быть приготовлены путем растворения соединения формулы I или его солей в воде с солюбилизатором (например, полиэтиленгликолем). Также могут быть добавлены, например, красители, корригенты, стабилизаторы и загустители. В некоторых воплощениях водные суспензии для перорального применения могут быть приготовлены путем диспергирования соединения формулы I или его соли в  
20 тонкоизмельченной форме в воде вместе с вязким материалом, таким как, например, одна или более чем одна природная синтетическая смола, смолы, метилцеллюлоза, натриевая карбоксиметилцеллюлоза или другие суспендирующие агенты. При желании жидкая композиция также может содержать другие нетоксичные вспомогательные инертные ингредиенты, такие как, например, увлажнители или эмульгаторы, pH  
25 буферные агенты и т.п., например, ацетат натрия, сорбитанмонолаурат, триэтаноламин натрий ацетат, сорбитанмонолаурат, триэтаноламинолеат и т.д. Такие композиции также могут содержать другие ингредиенты, такие как, например, один или более чем один фармацевтический адъювант.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит от  
30 приблизительно 0,05% до приблизительно 99% (по массе) соединения формулы I или его соли. В некоторых таких воплощениях, например, фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 0,10% до приблизительно 50% (по массе) соединения формулы I или его соли.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит от  
35 приблизительно 0,05% до приблизительно 99% (по массе) S-изомера (т.е. соединения формулы II) или его соли. В некоторых таких воплощениях, например, фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 0,10% до приблизительно 50% (по массе) S-изомера или его соли(ей).

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит от  
40 приблизительно 0,05% до приблизительно 99% (по массе) R-изомера (т.е. соединения формулы III) или его соли. В некоторых таких воплощениях, например, фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 0,10% до приблизительно 50% (по массе) R-изомера или его соли(ей).

В некоторых воплощениях готовят композицию, в которой по меньшей мере  
45 приблизительно 50% (по массе) композиции представляет собой S-изомер или его соль (и). В некоторых таких воплощениях концентрация больше чем, приблизительно 70% (по массе), больше чем приблизительно 85% (по массе), больше чем приблизительно 90% (по массе), больше чем приблизительно 95% (по массе), больше чем приблизительно

98% (по массе), больше чем приблизительно 99% (по массе), или больше чем приблизительно 99,5% (по массе). Такая композиция может представлять собой, например, фармацевтическую композицию или композицию, используемую при приготовлении фармацевтической композиции (например, композицию, которую, например, диспергируют в носителе, разбавителе или эксципиенте перед введением).

В некоторых воплощениях готовят композицию, в которой по меньшей мере приблизительно 50% (по массе) композиции представляет собой R-изомер или его соль (и). В некоторых таких воплощениях концентрация составляет больше чем приблизительно 70% (по массе), больше чем приблизительно 85% (по массе), больше чем приблизительно 90% (по массе), больше чем приблизительно 95% (по массе), больше чем приблизительно 98% (по массе), больше чем приблизительно 99% (по массе) или больше чем приблизительно 99,5% (по массе). Такая композиция может представлять собой, например, фармацевтическую композицию или композицию, используемую при приготовлении фармацевтической композиции (например, композиции, которая, например, диспергирована в носителе, разбавителе или эксципиенте перед введением).

В некоторых воплощениях молярное отношение S-изомера (или его соли(ей)) к R-изомеру (или его соли(ям)) в фармацевтической композиции по настоящему изобретению составляет приблизительно 1:1, т.е. композиция содержит рацемическую смесь.

В некоторых воплощениях молярное отношение S-изомера (или его соли(ей)) к R-изомеру формулы I (или его соли(ям)) в фармацевтической композиции по настоящему изобретению составляет больше чем приблизительно 70:30. В некоторых таких воплощениях отношение больше чем приблизительно 85:15, больше чем приблизительно 90:10, больше чем приблизительно 95:5, больше чем приблизительно 98:2, больше чем приблизительно 99:1, или больше чем приблизительно 99,5:0,5.

В некоторых воплощениях молярное отношение R-изомера (или его соли(ей)) к S-изомеру формулы I (или его соли(ям)) в фармацевтической композиции по настоящему изобретению составляет больше чем приблизительно 70:30. В некоторых таких воплощениях отношение составляет больше чем приблизительно 85:15, больше чем приблизительно 90:10, больше чем приблизительно 95:5, больше чем приблизительно 98:2, больше чем приблизительно 99:1 или больше чем приблизительно 99,5:0,5.

Когда соединение формулы I или его соль вводят в виде единственной терапии для лечения расстройства, тогда "терапевтически эффективное количество" представляет собой количество, достаточное для уменьшения или полного устранения симптомов или других вредных действий расстройства; лечения расстройства; обращения, полного прекращения или замедления прогресса расстройства; уменьшения риска усугубления расстройства; или замедления или уменьшения риска начала расстройства.

Оптимальная доза и частота введения зависят от конкретного состояния, которое лечат, и его тяжести; вида пациента; возраста, размера и массы, диеты и общего физического состояния конкретного пациента; массового отношения головного мозга к телу; другого лечения, которое может принимать пациент; пути введения; композиции; и различных других факторов, известных лечащим врачам (в контексте пациентов-людей), ветеринарам (в контексте пациентов, отличающихся от людей), и других специалистов в области техники.

Предполагают, что в некоторых воплощениях оптимальное количество соединения формулы I или его соли составляет по меньшей мере приблизительно 10 пг/кг массы тела в сутки. В некоторых воплощениях оптимальное количество составляет не больше чем приблизительно 100 мг/кг массы тела в сутки. В некоторых воплощениях оптимальное количество составляет от приблизительно 10 пг/кг до приблизительно

100 мг/кг массы тела в сутки. В некоторых воплощениях оптимальное количество составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мг/кг массы тела в сутки. В некоторых воплощениях оптимальное количество составляет от приблизительно 2 до приблизительно 20 мг/кг массы тела в сутки. В некоторых воплощениях оптимальное количество составляет от приблизительно 2,5 до приблизительно 8 мг/кг массы тела в сутки. В других воплощениях оптимальное количество составляет от приблизительно 0,8 до приблизительно 2,5 мг/кг массы тела в сутки.

Предполагают, что фармацевтические композиции могут находиться в одной или более чем одной стандартной лекарственной форме. Соответственно, композиция может быть разделена на дозы, содержащие подходящие количества активного компонента. Стандартная лекарственная форма может представлять собой, например, капсулу, саше или саму таблетку, или она может быть представлена в подходящем количестве любых из этих упакованных форм. Стандартная лекарственная форма альтернативно может представлять собой упакованный препарат, в котором упаковка содержит дискретные количества композиции, такой как, например, упакованные таблетки, капсулы или порошки в виалах или ампулах. Стандартные лекарственные формы могут быть приготовлены, например, при помощи различных способов, хорошо известных в области фармации.

Предполагают, что доза может быть введена один раз в сутки или в виде дробных доз, таких как, например, от 2 до 4 раз в сутки. В некоторых воплощениях доза обычно приготовлена в лекарственной форме для перорального введения путем смешивания от приблизительно 5 до приблизительно 250 мг на стандартную дозу, например, с одним или более чем одним инертным или активным ингредиентом с использованием приемлемых фармацевтических способов.

В некоторых воплощениях соединение формулы I или его соль вводят совместно, одновременно, последовательно или раздельно с одним или более чем одним другим фармацевтически активным соединением. В некоторых таких воплощениях другое(ие) фармацевтически активное(ые) соединение(я) выбрано(ы) из следующих:

(1) антидепрессантов, включая, например, один или более чем один из агомелатина, амитриптилина, амоксапина, бупропиона, циталопрама, кломипрамина, дезипрамина, доксепина, дулоксетина, элзасонана, эсциталопрама, флувоксамина, флуоксетина, гепирона, имипрамина, ипсапирона, мапротилина, мirtазеприна, нортриптилина, нефазодона, пароксетина, фенелзина, протриптилина, рамелтеона, ребоксетина, робалзотана, селегилина, сертралина, сибутрамина, тионизоксетина, транилципромаина, тразодона, тримипрамина, венлафаксина и их эквивалентов и фармацевтически активного(ых) изомера(ов) и метаболита(ов);

(2) антипсихотических средств, включая, например, один или более чем один из кветиапина и его фармацевтически активного(ых) изомера(ов) и метаболита(ов); и амисульприда, арипипразола, асенапина, бензисоксидила, бифепрунокса, карбомазепина, клозапина, хлорпромазина, дебензапина, дивалпрокса, дроперидола, дулоксетина, эзопиклона, флуфеназина, галоперидола, илоперидона, ламотриджина, лития, локсапина, мезоридазина, молиндона, оланзапина, палиперидона, перлапина, перфеназина, фенотиазина, фенилбутилпиперидина, пимозиды, проклорперазина, рисперидона, сертиндола, сульпирида, супроклона, суриклона, тиоридазина, тиотиксена, трифлуоперазина, триметозина, вальролата, вальпроевой кислоты, зопиклона, зотепина, зипразидона и их эквивалентов.

(3) анксиолитических средств, включая, например, один или более чем один из альнеспилона, азапионов, бензодиазепинов, барбитуратов, таких как адиназолам,

алпразолам, балезепам, бентазепам, бромазепам, бротизолам, буспирон, клоназепам, клоразепат, хлордiazепоксид, ципразепам, diaзепам, дифенгидрамин, эстазолам, фенобам, флунизатразепам, флуразепам, фосазепам, лоразепам, лорметазепам, мепробамат, мидазолам, нитразепам, оксазепам, празепам, квазепам, реклазепам, суриклон, траказолат, трепипам, темазепам, триазолам, улдазепам, золазепам и их эквивалентов и фармацевтически активного(ых) изомера(ов) и метаболита(ов);

(4) антиконвульсантов, включая, например, один или более чем один из карбамазепина, окскарбазепина, вальпроата, ламотриджина, габапентина, топирамата, фенитоина, этосуксимида и их эквивалентов и фармацевтически активного(ых) изомера(ов) и метаболита(ов);

(5) терапевтических средств при болезни Альцгеймера, включая, например, донепизил, галантамин, мемантин, ривастигмин, такрин и их эквивалентов и фармацевтически активного(ых) изомера(ов) и метаболита(ов);

(6) терапевтических средств при болезни Паркинсона и агентов для лечения экстрапирамидальных симптомов, включая, например, один или более чем один из леводопы, карбидопы, амантадина, прамипексола, ропинирола, перголида, каберголина, апоморфина, бромокriptина, ингибиторов МАОВ (моноамин-оксидазы В) (например, селегина и разагилина), ингибиторов COMT (катехол-О-метилтрансферазы) (например, энтакапона и толкапона), альфа-2-ингибиторов, антихолинергических средств (например, бензтропина, биперидена, орфенадрина, проциклидина и тригексилфенидила), ингибиторов обратного захвата дофамина, NMDA-антагонистов (антагонистов N-метил-D-аспартатного рецептора), никотиновых агонистов, агонистов дофамина и ингибиторов нейрональной синтазы оксида азота и их эквивалентов и фармацевтически активного(ых) изомера(ов) и метаболита(ов);

(7) терапевтических средств против инсульта, включая, например, один или более чем один из абциксимаба, активазы, дисуфентона натрия, цитиколина, кробенетина, дезмотеплазы, репинотана, траксопродила и их эквивалентов и их фармацевтически активного(ых) изомера(ов) и метаболита(ов);

(8) терапевтических средств при недержании мочи, включая, например, один или более чем один из дарафенацина, дицикломина, фалвоксата, имипрамина, дезипрамина, оксибутинина, пропиверина, пропантедина, робалзотана, солифенацина, алфазозина, доксазозина, теразозина, толтеролина и их эквивалентов и фармацевтически активного(ых) изомера(ов) и метаболита(ов).

(9) терапевтических средств при бессоннице, включая, например, один или более чем один из аллобарбитала, алонимида, амобарбитала, бензоктамина, бутабарбитала, капурида, хлорала, клоперидона, клоретата, декскламола, эстазолама, эсзопиклина, этхлорвинола, этomidата, флуразепама, глутетимида, галазепама, гидроксизина, меклоквалона, мелатонина, мефобарбитала, метаквалона, мидафлура, мидазолама, низобамата, пагоклона, пентобарбитала, перлапина, фенобарбитала, пропофола, квазепама, рамелтеона, ролетамид, супроклона, темазепама, триазолама, триклофоса, секобарбитала, залеплена, золпидема, зопиклона и их эквивалентов и фармацевтически активного(ых) изомера(ов) и метаболита(ов).

(10) Нормотимиков, включая, например, один или более чем один из карбамазепина, дивалпрокс, габапентина, ламотриджина, лития, оланзапина, кветиапина, вальпроата, вальпроевой кислоты, верапамила и их эквивалентов и фармацевтически активного(ых) изомера(ов) и метаболита(ов),

(11) Терапевтических средств для лечения ожирения, таких как, например, орлистат, сибутрамин, римонабант и их эквивалентов и фармацевтически активного(ых) изомера

(ов) и метаболита(ов).

(12) Агентов для лечения ADHD (синдром дефицита внимания с гиперактивностью), включая, например, один или более чем один из амфетамина, метамфетамина, декстроамфетамина, атомоксетина, метилфенидата, дексметилфенидата, модафинила и их эквивалентов и фармацевтически активного(ых) изомера(ов) и метаболита(ов).

(13) Агентов, используемых для лечения расстройств при злоупотреблении алкоголем и психоактивными веществами, для лечения зависимости и синдрома отмены, включая, например, один или более чем один из никотиновой заместительной терапии (т.е. жевательная резинка, пластыри и назальные спреи); агонистов, частичных агонистов и антагонистов никотинергических рецепторов (например, варениклина); акомпросата, бупропиона, клонидина, дисульфирама, метадона, налоксона, налтрексона и их эквивалентов и фармацевтически активного(ых) изомера(ов) и метаболита(ов).

В некоторых воплощениях другой(ие) фармацевтически активный(е) ингредиент(ы) содержит(ат) атипичный антипсихотический агент. Атипичные антипсихотические агенты включают, например, оланзапин (представленный в продаже как Zyprexa), арипипразол (представленный в продаже как Abilify), рисперидон (представленный в продаже как Risperdal), кветиапин (представленный в продаже как Seroquel), клозапин (представленный в продаже как Clozaril), зипразидон (представленный в продаже как Geodon) и оланзапин/флуоксетин (представленный в продаже как Symbyax).

В некоторых воплощениях другой(ие) фармацевтически активный(е) ингредиент(ы) содержит(ат) селективный ингибитор обратного захвата серотонина (или "серотонин-специфический ингибитор обратного захвата" или SSRI). Такие агенты включают, например, флуоксетин (представленный в продаже как, например, Prozac), пароксетин (представленный в продаже как, например, Paxil), циталопрам (представленный в продаже как, например, Celexa), дапоксетин, мезембрин, эксциталопрам (представленный в продаже как, например, Lexapro), флувоксамин (представленный в продаже как, например, Luvox), зимелидин (представленный в продаже как, например, Zeimid), и сертралин (представленный в продаже как, например, Zoloft).

В некоторых воплощениях соединение формулы 1 или его соли вводят как часть комбинированной терапии с радиотерапией.

В некоторых воплощениях, соединение формулы 1 или его соль вводят в виде комбинированной терапии с химиотерапией. Такая химиотерапия может включать один или более чем один из следующих категорий противоопухолевых агентов:

(1) Антипролиферативные/противоопухолевые лекарства, включая, например, алкилирующие агенты, такие как цис-платин, оксалиплатин, карбоплатин, циклофосфамид, азотистый иприт, мельфалан, хлорамбуцил, бусульфан, темозоламид и нитрозомочевина; антиметаболиты, такие как гемцитабин и антифолаты (например, фторпиримидины (такие как 5-фторурацил и тегафур), ралтитрексед, метотрексат, цитозина арабинозид, гидроксимочевина); противоопухолевые антибиотики, такие как антрациклины (например, адриамицин, блеомицин, доксорубицин, дауномицин, эпирубицин, идарубицин, митомицин-С, дактиномицин и митрамицин); антимитотические агенты, такие как алкалоиды барвинка (например, винкристин, винбластин, виндезин и винорельбин), таксоиды (например, таксол и таксотер) и ингибиторы полокиназы; и ингибиторы топоизомеразы, такие как эпиподофиллотоксины (например, эптопозид и тенипозид), амсакрин, топотекан и кампотecin.

(2) Цитостатические агенты, включая, например, антиэстрогены, такие как тамоксифен, фульвестрант, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и йодоксифен; понижающие регуляторы эстрогенового рецептора (например, фульвестратрант),



антиандрогены, такие как бикалутамид, флутамид, нилутамид, ципроксерона ацетат; антагонисты релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LHRH); агонисты LHRH, такие как гозерелин, лейпорелин и бузерелин; прогестогены, такие как ацетат мегестрола; ингибиторы ароматазы, такие как азанастрозол, летрозол, воразол и эксеместан; и

ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы, такие как финастерид;

(3) Агенты, которые ингибируют инвазию раковых клеток, включая, например, ингибиторы семейства киназы c-Src, такие как 4-(6-хлор-2,3-метилендиоксианилино)-7-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]-5-тетрагидропиран-4-илоксихиназолин (AZD0530, публикация международной заявки на патент WO 01/94341), N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-{6-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилпиримидин-4-иламино}тиазол-5-карбоксамид (дазатиниб, BMS-354825, J. Med. Chem., vol. 47, pp.6658-6661 (2004)), и босутиниб (SKI-606); ингибиторы металлопротеиназы, такие как маримастат; ингибиторы рецепторной функции урокиназного активатора плазминогена; и антитела против гепараназы.

(4) Ингибиторы функции фактора роста, включая, например, антитела к фактору роста; антитела к рецептору фактора роста, такие как антитело против егБВ2 трастумузab (Herceptin<sup>TM</sup>), антитело против EGFR панитумумаб, антитело против егБВ1 цетуксимаб (Erbix, C225), и антитела против фактора роста или антитела против фактора роста, раскрытые в Stern et al., Critical reviews in oncology/haematology, vol. 54, pp.11-29 (2005); ингибиторы тирозинкиназы, такие как ингибиторы семейства эпидермального фактора роста (например, ингибиторы тирозинкиназы семейства EGFR, такие как N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (гефитиниб, ZD1839), N-(3-этинилфенил)-6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин (эрлотиниб, OSI-774), и 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)-хиназолин-4-амин (CI 1033)) и ингибиторы тирозинкиназы егБВ2 (например, лапатиниб); ингибиторы семейства фактора роста гепатоцитов; ингибиторы инсулинового семейства факторов роста; ингибиторы семейства тромбоцитарного фактора роста, такие как иматиниб и нилотиниб (AMN107); ингибиторы сериновых/треониновых киназ, такие как ингибиторы опосредованной Ras/Raf передачи сигнала (например, ингибиторы фарнезилтрансферазы, такие как сорафениб (BAY 43-9006), типифарниб (R115777) и лонафарниб (SCH66336)); ингибиторы клеточной сигнализации посредством MEK и/или АКТ киназ; ингибиторы c-kit; ингибиторы киназы abl, ингибиторы киназы PI3; ингибиторы киназы Plt3; ингибиторы киназы CSF-1R; ингибиторы киназы IGF рецептора (инсулиноподобного фактора роста); ингибиторы киназы aurora, такие как AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528, и AX39459; и ингибиторы циклинзависимой киназы, такие как ингибиторы CDK2 и CDK4.

(5) Антиангиогенные агенты, включая, например, агенты, ингибирующие действия фактора роста эндотелия сосудов, такие как антитело против фактора роста эндотелия сосудов бевацизумаб (Avastin<sup>TM</sup>) и ингибитор тирозинкиназы рецептора VEGF (например, вандетаниб (ZD6474), ваталаниб (PTK787), сунитиниб (SU11248), акситиниб (AG-013736), пазопаниб (GW 786034), и 4-(4-фтор-2-метилиндол-5-илокси)-6-метокси-7-(3-пирролидин-1-илпропокси)хиназолин (AZD2171, пример 240 в публикации международной заявки на патент WO 00/47212); соединения, раскрытые в публикациях международных заявок на патенты WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856, и WO 98/13354; и соединения, действующие при помощи других механизмов, таких как клиномид, ингибиторы функции интегринa  $\alpha\text{v}\beta 3$  и ангиостатин.

(6) Агенты, повреждающие сосуды, включая, например, комбретастанин A4 и

соединения, раскрытые в публикациях международных заявок на патенты WO 99/02166, WO 0/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 и WO 02/08213.

(7) Антагонисты эндотелинового рецептора, включая, например, зиботентан (ZD4054) и атрасентан.

5 (8) Средства для антисмысловой терапии, включая, например, направленные в отношении перечисленных выше мишеней, такие как ISIS 2503 (антисмысловые агенты против gas)

(9) Методы генной терапии, включающие например, методы по замене аберрантных генов, такие как методы в отношении аберрантного p53 или аберрантного BRCA1 или  
10 BRCA2, GDEPT (управляемая генами ферментативная пролекарственная терапия), такие как методы с использованием деаминазы цитозина, тимидинкиназы или бактериального фермента нитроредуктазы; и методы по увеличению толерантности пациента в отношении химиотерапии или радиотерапии, такие как генная терапия, обеспечивающая мультилекарственную устойчивость.

15 (10) Иммунотерапевтические методы, включающие, например, методы ex-vivo и in-vivo по увеличению иммуногенности клеток опухолей пациента, такие как трансфекция цитокинами (например, интерлейкин 2, интерлейкин 4 или колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов), методы по уменьшению энергии Т-клеток, методы с использованием трансфицированных иммунных клеток, таких как трансфицированные  
20 цитокинами дендритные клетки, методы с использованием трансфицированных цитокинами линий клеток опухолей и методы с использованием антиидиотипических антител.

Также предполагают, что соединение формулы I или его соль могут быть полезны в качестве обезболивающего агента для применения во время общей анестезии или  
25 анестезии с мониторингом. Комбинации агентов, обладающих различными свойствами, часто используют для достижения баланса действий, необходимых для поддержания состояния анестезии (например, амнезии, анальгезии, мышечного расслабления и седативного действия). Такая комбинация может включать, например, одно или более чем одно из ингалируемых обезболивающих средств, снотворных средств,  
30 анксиолитических средств, нейромышечных блокаторов и/или опиоидов.

В некоторых воплощениях, в которых используют комбинированную терапию, количество соединения формулы I или его соли и количество другого(их) фармацевтически активного(ых) агента(ов), при комбинировании, являются  
терапевтически эффективными для лечения предполагаемого расстройства у пациента-  
35 животного. В этом контексте комбинированные количества представляют собой "терапевтически эффективное количество", если они, при комбинировании, являются достаточными для уменьшения или полного облегчения симптомов или других негативных эффектов расстройства; лечения расстройства; реверсирования, полного прекращения или замедления развития расстройства; уменьшения развития расстройства;  
40 или замедления или уменьшения риска развития расстройства. Типично, такие количества могут быть определены специалистом в данной области техники, например, начиная с диапазона доз, описанных в этой заявке на патент для соединения формулы I или его соли, и одобренных или иным образом опубликованного диапазона(ов) доз другого (их) фармацевтически активного(ых) соединения(ий).

45 При использовании в комбинированной терапии предполагают, что соединение формулы I или его соль и другой активный ингредиент могут быть введены в одной композиции, полностью отдельных композициях или их комбинации. Также предполагают, что активные ингредиенты могут быть введены совместно,

одновременно, последовательно или отдельно. Конкретная(ые) композиция(и) и частота(ы) введения доз при комбинированной терапии зависят от множества факторов, включая, например, путь введения, состояние, которое лечат, вид пациента, любые возможные взаимодействия между активными ингредиентами при комбинировании в единой композиции, любые взаимодействия между активными ингредиентами, когда их вводят пациенту животному, и различных других факторов, известных лечащим врачам (в контексте пациентов-людей), ветеринарам (в контексте пациентов, отличающихся от людей), и других специалистов в области техники.

Настоящее изобретение также относится, частично, к набору, содержащему соединение формулы I или его соль. В некоторых воплощениях набор дополнительно содержит один или более чем один дополнительный компонент, такой как, например: (а) устройство для введения соединения формулы I или его соли; (б) инструкции по введению соединения формулы I или его соли; (в) носитель, разбавитель или эксципиент (например, ресуспендирующий агент); и (г) дополнительный активный ингредиент, который может находиться в той же самой и/или отличающихся от соединения формулы I или его соли лекарственных формах. В некоторых воплощениях (в частности, когда набор предназначен для применения при введении соединения формулы I или его соли пациенту-животному), причем соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

## ПРИМЕРЫ

Следующие примеры только иллюстрируют воплощения изобретения, а не ограничивают его каким-либо образом.

В некоторых случаях в следующих примерах структуры соединения связаны с названиями соединений. Как правило, такие названия образованы, исходя из структур с использованием AutoNom 2000 в ISIS/Draw или ChemDraw 9.0.7. AutoNom (Automatic Nomenclature) и ChemDraw содержат программы, которые присваивают систематические названия IUPAC (Международный союз теоретической и прикладной химии) изображенным структурам после нажатия кнопки. Тем не менее, в некоторых случаях химические названия проверены вручную для обеспечения соответствия с соглашениями по названиям IUPAC. Если существуют любые различия между структурой и названием соединения, соединение должно быть идентифицировано по структуре, если в контексте не указано иное.

### Получение соединений

Примеры 1-5 ниже иллюстрируют получение соединения формулы I или его соли и промежуточных соединений для получения таких соединений. Полагают, что специалист в области органического синтеза после прочтения этих примеров по одному или в комбинации с общим знанием в области техники, может адаптировать и применять способы по желанию. Общие знания в области техники включают, например:

А) Обычные способы с использованием защитных групп и примеры подходящих защитных групп, которые описаны, например, в *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York (1999).

Б) Ссылки, в которых обсуждаются различные реакции органического синтеза, включая руководства по органической химии, такие как, например, *Advanced Organic Chemistry*, March 4th ed, McGraw Hill (1992); и *Organic Synthesis*, Smith, McGraw Hill, (1994). Они также включают, например, R.C.Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH: New York (1999); F.A.Carey; R.J.Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, 2nd ed., Plenum Press: New York (1984); L.S.Hegedus, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2nd ed., University Science Books: Mill Valley, CA (1994);

L.A.Paquette, Ed., The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley: New York (1994); A.R.Katritzky, O.Meth-Cohn, CW. Rees, Eds., Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Pergamon Press: Oxford, UK (1995); G, Wilkinson; F.G A.Stone; E.W.Abel, Eds., Comprehensive Organometallic Chemistry, Pergamon Press: Oxford, UK (1982); B.M.Trost; I.Fleming, Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon Press: Oxford, UK (1991); A.R.Katritzky, CW. Rees Eds., Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press: Oxford, UK (1984); A.R.Katritzky; CW. Rees, E.F.V.Scriven, Eds., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Pergamon Press: Oxford, UK (1996); C.Hansen; P.G.Sammes; J.B.Taylor, Eds., Comprehensive Medicinal Chemistry:

Pergamon Press: Oxford, UK (1990). Дополнительно, повторяющиеся обзоры методологии синтеза и связанных аспектов включают: Organic Reactions, John Wiley: New York; Organic Synthesis; John Wiley: New York; The Total Synthesis of Natural Products, John Wiley: New York; The Organic Chemistry of Drug Synthesis, John Wiley: New York; Annual Reports in Organic Synthesis, Academic Press: San Diego CA; и Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Thieme: Stuttgart, Germany.

В) Ссылки, в которых обсуждается химия гетероциклов, включая, например, Heterocyclic Chemistry, J.A.Joule, K.Mills, G.F.Smith, 3rd ed., Cheapman and Hall, p.189-225 (1995); и Heterocyclic Chemistry, T.L. Gilchrist, 2<sup>nd</sup> ed. Longman Scientific and Technical, p.248-282 (1992).

Г) Базы данных синтетических превращений, включая Chemical Abstracts, поиск по которым можно проводить с использованием CAS Online или SciFinder; и Handbuch der Organischen Chemie (Beilstein), поиск по которым можно проводить с использованием SpotFire.

Все исходные вещества в следующих примерах получения соединения имеются в продаже или описаны в литературе. Жидкости и растворы, чувствительные к воздуху и влаге, переносили через шприц или канюлю, и вводили в реакционные сосуды через резиновую пробку. Реагенты и растворители, имеющие торговое качество, использовали без дополнительной очистки. Термины "концентрирование при пониженном давлении" и "упаренный при пониженном давлении" или "концентрированный в вакууме" относятся к применению ротационного испарителя Buchi при приблизительно 15 мм. рт.ст (1999, 83 Па).

Нагревание в микроволновом реакторе осуществляли в CEM Discover LabMate или в Biotage Initiator System при указанной температуре в рекомендуемых для микроволнового реактора пробирках.

Когда указано в тексте, колоночную хроматографию (флэш-хроматографию) осуществляли с использованием предварительно упакованных картриджей силикагеля 32-63 микрон, 60 Å (на системе Biotage или ISCO), или стеклянной колонки и давления воздуха окружающей среды. Препаративную HPLC (высокоэффективную жидкостную хроматографию) или LCMS (жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию) (высокое значение pH или низкое значение pH) осуществляли с использованием Waters X-bridge Prep C<sub>18</sub> OBD (размер колонки: 30×50 мм; размер частиц: 5 мкм; подвижная фаза А: вода 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH 10) или вода с 0,1% TFA (трифторуксусная кислота); и подвижная фаза В: MeCN).

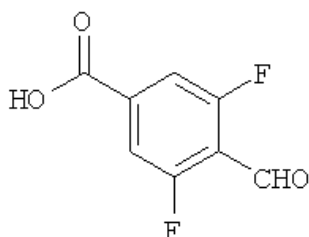
Масс-спектры регистрировали с использованием одиночных квадрупольных масс-спектрометров, оборудованных ионным источником путем распыления электронов (ES), функционирующим в режиме положительных или отрицательных ионов или тройного квадрупольного масс-спектрометра, сконфигурированного с ионным

источником путем химической ионизации при атмосферном давлении (APCI), функционирующем в режиме положительных и отрицательных ионов. Масс-спектрометры сканировали при  $m/z$  100-1000 с временем сканирования 0,3 с.

Спектры  $^1\text{H}$  NMR (ядерного магнитного резонанса) регистрировали на спектрометре NMR Varian при 300 МГц, 400 МГц или альтернативно на спектрометре NMR Bruker Avance 500 при 500 МГц.

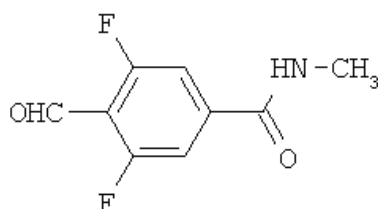
Если не указано иное, то анализ с использованием HRMS (масс-спектров высокого разрешения) осуществляли на приборе для HPLC Agilent 1100 с масс-спектрометром Agilent MSD-TOF и детектором на основе диодной матрицы Agilent 1100 с использованием колонки Zorbax C-18 (размер колонки: 30×4,6 мм; размер частиц: 1,8 мкм, градиент: 5-95% В в течение 4,5 мин; скорость потока: 3,5 мл/мин; температура: 70°C, элюенты А: 0,05% TFA в  $\text{H}_2\text{O}$ ; и элюент В: 0,05% TFA в  $\text{CH}_3\text{CN}$ ).

Пример 1. Получение 3,5-дифтор-4-формилбензойной кислоты.



К раствору 3,5-дифторбензойной кислоты (291 г, 1,84 моль) в 2-метилтетрагидрофуране (4,35 л) при комнатной температуре добавляли TMEDA ( $\text{N,N,N',N'}$ -тетраметил-1,2-этилендиамин) (604 мл, 4,03 моль). Получающийся в результате раствор охлаждали до -78°C. После этого по каплям добавляли  $n\text{-BuLi}$  (2,5 М в гексане) (1,77 л, 4,43 моль), в это время температура смеси оставалась ниже -65°C. Смесь затем перемешивали при -78°C в течение 1,5 часов. По каплям добавляли безводный  $\text{MeOCHO}$  (239 мл, 3,88 моль) со скоростью, которая давала возможность поддерживать температуру ниже -65°C. Получающийся в результате раствор оставляли нагреваться при комнатной температуре и затем поддерживали при комнатной температуре при перемешивании в течение 18 часов. Смесь затем охлаждали до 0-5°C, и избыток основания гасили 6М водной  $\text{HCl}$  (2,2 л, 13,2 моль). Фазы затем разделяли, и водный слой экстрагировали трижды 2-метилтетрагидрофураном (3×500 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным рассолом, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (350 мл) при кипячении с обратным холодильником, и охлаждали до комнатной температуры. Затем добавляли гексаны (480 мл), и получающуюся в результате смесь дополнительно охлаждали до -15°C. Твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали гексанами и сушили в механической вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения (122 г, 35%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  NMR (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  млн<sup>-1</sup> 7.63-7.70 (m, 2H), 10.23 (s, 1H); MS  $m/z$  187,17  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (ESI).

Пример 2. Получение 3,5-дифтор-4-формил-N-метилбензамида

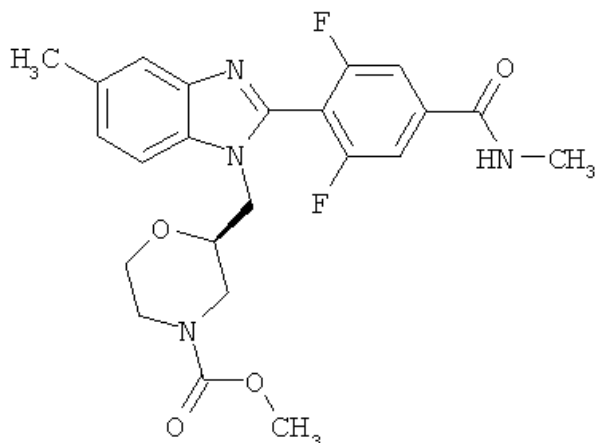


К охлажденному на льду раствору 3,5-дифтор-4-формилбензойной кислоты (120 г, 645 ммоль) в дихлорметане (1,5 л) и N,N-диметилформамиде (2,0 г, 27 ммоль) по каплям добавляли оксалилхлорид (90 г, 709 ммоль) со скоростью, которая давала возможность поддерживать температуру смеси не выше 10°C. Получающуюся в результате смесь перемешивали при той же самой температуре в течение 0,5 ч, нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 1,5 ч. Раствор затем охлаждали до 0°C, и по каплям добавляли водный метиламин (40%, 168 мл, 1,94 моль) со скоростью, которая давала возможность поддерживать температуру смеси не выше 7°C.

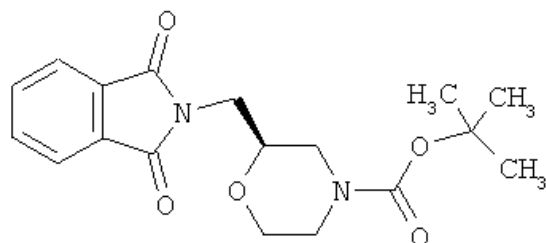
После этого смесь гасили водной HCl (2M, 335 мл, 670 ммоль) и нагревали до комнатной температуры. Органический слой отделяли, промывали рассолом (500 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Образующееся в результате остаточное твердое вещество суспендировали в МТВЕ (500 мл), и получающуюся в результате смесь нагревали до температуры дефлегмации в течение 0,5 ч, охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. После этого смесь охлаждали до 0°C, фильтровали, промывали пентаном и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (103 г, 80%) в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 3.03 (d, J=4,86 Гц, 3H), 6.37 (br s, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 10.36 (s, 1H); MS m/z 200.06 [M+H]<sup>+</sup> (ESI).

Пример 3. Получение (S)-метил-2-((2-(2,6-дифтор-4-(метилкарбамоил)фенил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)морфолин-4-карбоксилата



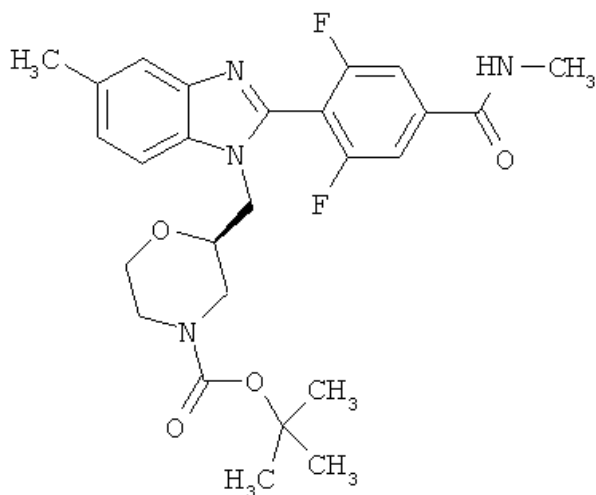
Часть А. Получение (S)-трет-бутил-2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)морфолин-4-карбоксилата



Смесь (R)-трет-бутил-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата (750 г, 3,45 моль) перемешивали с триэтиламином (577 мл, 4,14 моль) и толуолом (6000 мл) при УС в атмосфере N<sub>2</sub>. Метансульфонил хлорид (321 мл, 4,14 моль) добавляли в течение 2,5 ч, поддерживая температуру ниже 15°C. Когда добавление завершали, температуру повышали до 35°C и добавляли воду (2000 мл). Фазы смешивали в течение 10 мин и затем оставляли осаждаться.

Водную фазу отбирали и добавляли воду (1500 мл). Фазы смешивали вновь в течение 10 мин и затем водную фазу удаляли. Толуол (4000 мл) добавляли в сосуд, и 2000 мл дистиллята удаляли при пониженном давлении при 50°C. Температуру затем снижали до 20°C и добавляли фталимид калия (864 г, 4,66 моль) и тетрабутиламмония бромид (111 г, 0,35 моль). Смесь перемешивали при 108°C в течение 4 ч и затем охлаждали до 20°C. Добавляли воду (1000 мл) и 5% водный NaOH (2500 мл). Получающуюся в результате смесь перемешивали в течение 10 мин. Фазы затем оставляли оседать, и водную фазу удаляли. Добавляли воду (2000 мл), и получающуюся в результате смесь перемешивали в течение еще 10 мин. Водную фазу затем удаляли. В общем 7 л дистиллята удаляли при пониженном давлении при температуре, находящейся в диапазоне от 60 до 85°C. Сосуд охлаждали до 65°C, и добавляли гептаны (3000 мл). Температуру дополнительно снижали до 25°C, и в раствор добавляли затравку кристаллическим образцом указанного в заголовке соединения. Смесь перемешивали в течение 1 ч до тех пор, пока кристаллизация не развивалась в достаточной степени. После добавления гептанов (2500 мл) смесь охлаждали до 10°C и затем перемешивали в течение еще 24 ч. После этого смесь фильтровали, и твердое вещество промывали 800 мл охлажденного раствора 10% толуола в гептанах и сушили в механической вакуумной печи при 45°C в течение 16 ч с получением (S)-трет-бутил-2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)морфолин-4-карбоксилата (614 г, 51%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  NMR (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  млн $^{-1}$  1.38 (s, 9H), 2.69 (br. s., 1H), 2.92 (br. s., 1H), 3.37 (td, J=11,51, 2,76 Гц, 1H), 3.60 (dd, J=13,75, 4,53 Гц, 1H), 3.63-4.01 (m, 5H), 7.66 (dd, J=5,32, 3,03 Гц, 2H), 7.79 (dd, J=5,04, 3,07 Гц, 2H).

Часть Б. Получение (S)-трет-бутил-2-((2-(2,6-дифтор-4-(метилкарбамоил)фенил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)морфолин-4-карбоксилата

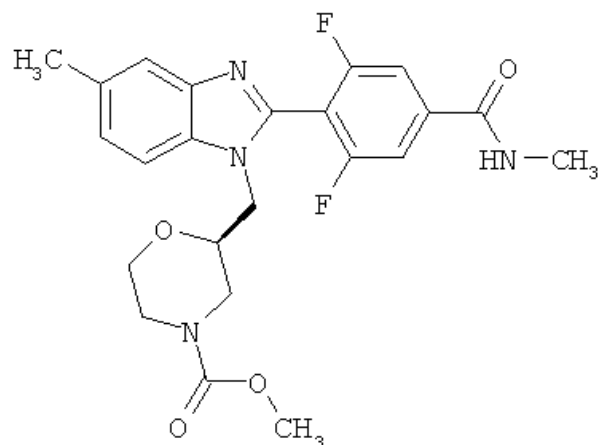


Смесь (S)-трет-бутил-2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)морфолин-4-карбоксилата (50 г, 144,35 ммоль), этаноламина (43,7 мл, 721,76 ммоль) и 2-метилтетрагидрофурана (250 мл) перемешивали при 40°C в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 6 ч. После этого температуру уменьшали до 25°C. Перемешивание затем продолжали в течение еще 16 ч. Добавляли раствор 5% NaOH в воде (250 мл), а затем 2-метилтетрагидрофуран (200 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин и затем оставляли оседать. Водную фазу удаляли и экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (250 мл). Органические фазы объединяли и промывали смесью воды (100 мл) и рассола (100 мл). Получающуюся в результате смесь концентрировали при пониженном давлении и затем добавляли диметилсульфоксид (110 мл), карбонат кальция (12,51 г, 125,03 ммоль) и 4-фтор-3-нитротолуол (15,37 мл,

125,03 ммоль). После перемешивания смеси при 110°C в течение 20 ч, ее охлаждали до 47°C и добавляли дитионит натрия (65,3 г, 375,09 ммоль), 3,5-дифтор-4-формил-N-метилбензамид (24,9 г, 125,03 ммоль) и этанол (330 мл). Смесь затем перемешивали при 80°C в течение 26 ч и охлаждали до 35°C. Смесь фильтровали через диатомовую землю и дважды промывали этанолом (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и получающийся в результате раствор загружали назад в реактор. Добавляли EtOAc (250 мл) и воду (150 мл), и смесь перемешивали в течение 5 мин. Фазы затем оставляли осажаться. Водную фазу экстрагировали EtOAc (200 мл), и объединенные органические фазы промывали смесью воды (75 мл) и рассола (75 мл).

Органическую фазу переносили в круглодонную колбу и концентрировали при пониженном давлении с образованием пены, которую в свою очередь сушили в механической вакуумной печи при 45°C с получением указанного в заголовке соединения (58,4 г, 117 ммоль, 81%).  $^1\text{H}$  NMR (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  млн $^{-1}$  1.39 (s, 9H), 2.38 (t, J=11,59 Гц, 1H), 2.50-2.57 (m, 3H), 2.72 (d, J=10,01 Гц, 1H), 3.00 (d, J=4,65 Гц, 3H), 3.23 (br. s., 1H), 3.49-3.82 (m, 4H), 3.82-4.15 (m, 2H), 7.23 (d, J=8,20 Гц, 1H), 7.36-7.49 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 8.96-9.06 (m, 1H).

Часть В. Получение (S)-метил-2-((2-(2,6-дифтор-4-(метилкарбамоил)фенил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)морфолин-4-карбоксилата



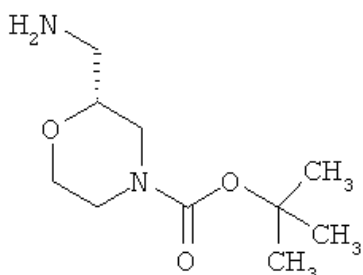
Смесь (S)-трет-бутил-2-((2-(2,6-дифтор-4-(метилкарбамоил)фенил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)морфолин-4-карбоксилата (58,3 г, 116,5 ммоль) и MeOH (65 мл) перемешивали при 20°C при добавлении HCl (водной 4,0 н.) (300 мл, 1200 ммоль). Получающуюся в результате смесь перемешивали в течение 6 ч и затем добавляли дихлорметан (300 мл). Фазы смешивали в течение 5 мин и затем оставляли осажаться. Органическую фазу удаляли, и добавляли дихлорметан (600 мл). Смесь перемешивали при 15°C при добавлении водного раствора 25% NaOH (300 мл) в течение 20 мин, поддерживая температуру ниже 25°C. Фазы оставляли осажаться, и водную фазу удаляли и экстрагировали дихлорметаном (300 мл). Объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении до объема 750 мл. Получающуюся в результате смесь охлаждали до 5°C, и добавляли диизопропилэтиламин (20,3 мл, 116,38 ммоль). Затем добавляли метилхлорформиат (9,9 мл, 128,02 ммоль) в течение 10 мин, поддерживая температуру ниже 15°C. Через 20 мин смесь гасили путем добавления воды (200 мл). Смесь перемешивали при 20°C. Фазы затем оставляли осажаться, и водный слой удаляли. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, и добавляли MeOH (400 мл). Смесь перемешивали при 40°C при добавлении воды (500 мл) до образования мутной смеси. Смесь нагревали до 60°C и затем охлаждали до 43°C, после чего добавляли затравки указанного в заголовке продукта. Температуру затем



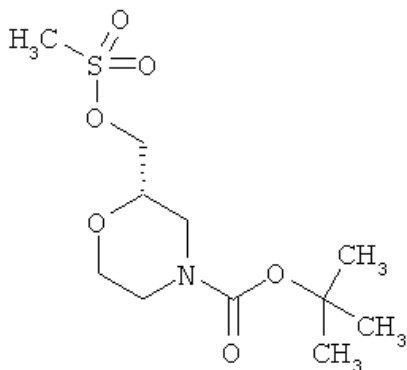
понижали до 36°C, и смесь перемешивали в течение 16 ч. Температуру затем понижали до 20°C, и перемешивание продолжали в течение еще 16 ч. Твердые вещества выделяли путем фильтрования, промывали 1:9 раствором MeOH/вода (50 мл) и сушили в механической вакуумной печи при 45°C в течение 16 ч с получением (S)-метил-2-((2-

(2,6-дифтор-4-(метилкарбамоил)фенил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)морфолин-4-карбоксилата (33,9 г, 63%).  $^1\text{H}$  NMR (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  млн $^{-1}$  2.47 (br. s., 1H), 2.55 (s, 3H), 2.79 (br. s, 1H), 3.02 (d, J=4,65 Гц, 3H), 3.25 (br. s., 1H), 3.53-3.86 (m, 6H), 3.87-4.15 (m, 3H), 7.24 (d, J=8,12 Гц, 1H), 7.39 (d, J=8,20 Гц, 1H), 7.46 (d, J=8,51 Гц, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.73 (br. s., 1H). Продукт анализировали на аналитической HPLC MS с использованием градиентного способа с высоким pH (подвижная фаза: 0-95% В; А: H<sub>2</sub>O с 10 mM NH<sub>4</sub>OAc в 5% CH<sub>3</sub>CN, В: CH<sub>3</sub>CN; время анализа 9 мин; X-Bridge C18; размер колонки: 3,00×100 мм; и размер частиц: 3,5 мкм). R<sub>t</sub>=4,03 мин. MS (ESI) m/z вычислено для C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 459,48 [M+H] $^{+}$ , найдено 459,2.

Пример 4. Получение (R)-трет-бутил-2-(аминометил)морфолин-4-карбоксилата



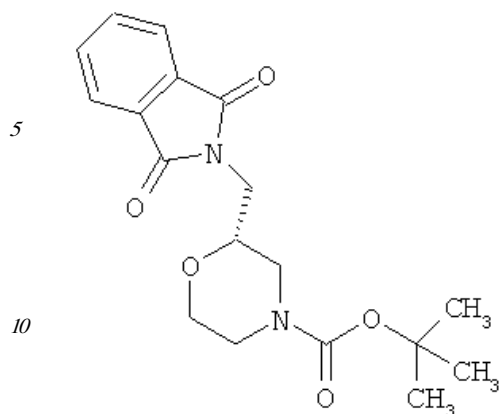
Часть А. Получение (S)-трет-бутил-2-((метилсульфонилокси)-метил)морфолин-4-карбоксилата



Метансульфонилхлорид (12 мл, 0,15 моль) добавляли к раствору (S)-трет-бутил-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата (28 г, 0,13 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (172 мл) и триэтиламина (23,4 мл, 0,17 моль) при 0°C. Получающуюся в результате смесь перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 1,5 ч. Смесь затем разбавляли водой (35 мл), и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над MgSO<sub>4</sub> и фильтровали через слой силикагеля, который промывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до указанного в заголовке продукта (37,7 г, 99%) в виде масла.  $^1\text{H}$  NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  млн $^{-1}$  1.55 (s, 9H), 2.77-2.91 (m, 1H), 2.97-3.09 (m, 1H), 3.14-3.15 (m, 3H), 3.57-3.67 (m, 1H), 3.73-3.81 (m, 1H), 3.85-4.10 (m, 3H), 4.31 (d, J=4,79 Гц, 2H).

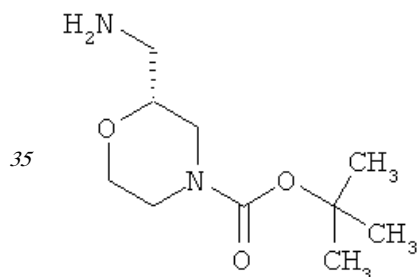
Часть Б. Получение (R)-трет-бутил-2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)морфолин-

## 4-карбоксилата



Фталимид калия (28,4 г 0,15 моль) добавляли к раствору (S)-трет-бутил-2-(метилсульфонилокси)метилморфолин-4-карбоксилата (37,7 г, 0,13 ммоль) в DMF (диметилформамид) (256 мл). Получающуюся в результате смесь перемешивали при 110-115°C в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (500 мл). Водный слой экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×250 мл). Объединенные органические слои затем промывали рассолом, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в гексанах (200 мл) и затем интенсивно перемешивали при медленном добавлении  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 мл). Масло превращалось в твердое вещество, которое фильтровали через воронку Бюхнера. Осадок на фильтре промывали гексанами и сушили при пониженном давлении. Маточную жидкость концентрировали, и неочищенный остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (10-60%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением второго выхода твердого вещества. Оба твердых вещества объединяли с получением указанного в заголовке соединения (38,9 г, 88%).  $^1\text{H}$  NMR (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  1.45 (s, 9H), 2.68-2.82 (m, 1H), 2.91-3.04 (m, 1H), 3.44 (dt,  $J=11,45$ , 2,81 Гц, 1H), 3.63-3.79 (m, 3H), 3.82-4.03 (m, 3H), 7.70-7.78 (m, 2H), 7.84-7.88 (m, 2H).

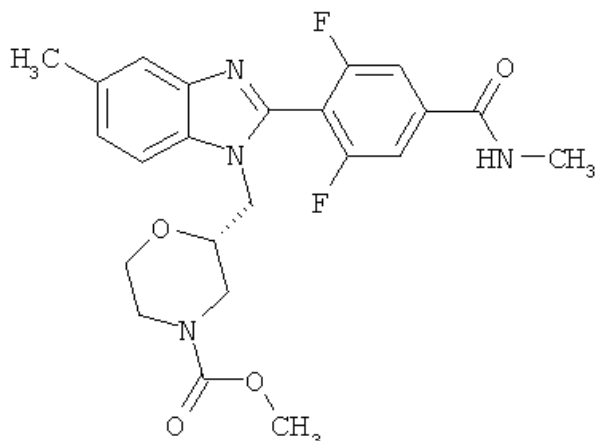
Часть В. Получение (R)-трет-бутил-2-(аминометил)морфолин-4-карбоксилата



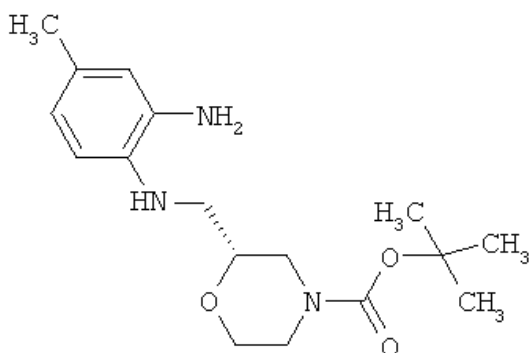
Раствор (R)-трет-бутил-2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)морфолин-4-карбоксилата (37,9 г, 0,11 моль) в этанолаmine (250 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После этого смесь выливали в воду (500 мл). Водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3×250 мл), и затем объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (100%  $\text{EtOAc}$  затем 0-10%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (с 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )) с получением указанного в заголовке соединения (17,2 г, 73%) в виде масла. HRMS (ESI)  $m/z$  вычисл. для  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$  217,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , найдено 217,28.  $^1\text{H}$  NMR (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  1.28 (s, 2H), 1.46 (s, 9H), 2.56-

2.70 (m, 1H), 2.73-2.76 (m, 2H), 2.85-2.98 (m, 1H), 3.30-3.39 (m, 1H), 3.52 (td, J=11,61, 2,82 Гц, 1H), 3.78-3.95 (m, 3H).

Пример 5. Получение (R)-метил-2-((2-(2,6-дифтор-4-(метилкарбамоил)фенил)-5-метил-1H-бензо[c1]имидазол-1-ил)метил)морфолин-4-карбоксилата

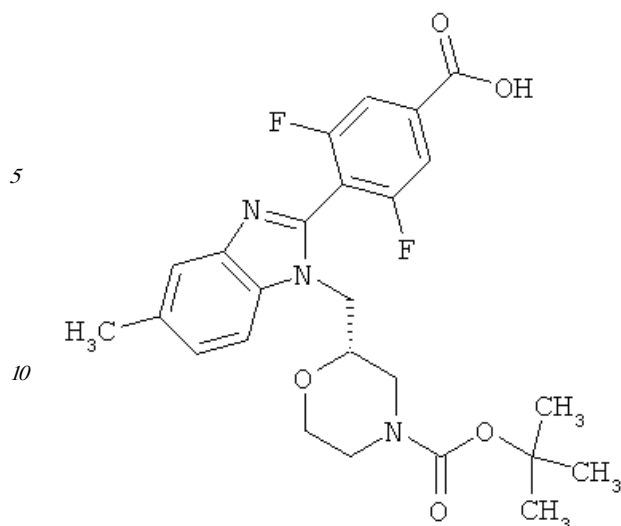


Часть А. Получение (R)-трет-бутил-2-((2-(2-амино-4-метилфениламино)метил)морфолин-4-карбоксилата



Смесь (R)-трет-бутил-2-(аминометил)морфолин-4-карбоксилата (0,715 г, 3,31 ммоль), DIPEA (0,577 мл, 3,31 ммоль) и 1-фтор-4-метил-2-нитробензола (0,513 г, 3,31 ммоль) в MeOH (14 мл) нагревали при 140°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли уксусную кислоту (1,9 мл, 33,1 ммоль), а затем цинк (2,162 г, 33,1 ммоль). Получающуюся в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин с получением (R)-трет-бутил-2-((2-(2-амино-4-метилфениламино)метил)морфолин-4-карбоксилатного продукта (1,06 г), который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. Продукт анализировали при помощи аналитической HPLC MS с использованием градиентного способа с высоким pH (подвижная фаза: 5-95% В; А: H<sub>2</sub>O с 10 mM NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> и 0,375% NH<sub>4</sub>OH об./об.; В: CH<sub>3</sub>CN; время анализа 2,25; X-Bridge C18; размер колонки: 2,1×30 мм; и размер частиц: 5 мкм). MS m/z 322,4 [M+H]<sup>+</sup> (ESI), R<sub>t</sub> 1,80 мин.

Часть Б. Получение (R)-4-(1-((4-(трет-бутоксикарбонил)морфолин-2-ил)метил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,5-дифторбензойной кислоты

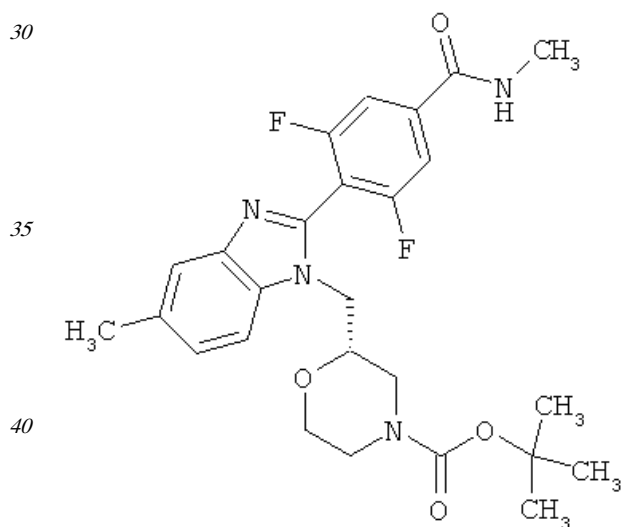


15 Смесь (R)-трет-бутил-2-((2-амино-4-метилфениламино)метил)-морфолин-4-карбоксилата (600 мг, 1,87 ммоль), 3,5-дифтор-4-формилбензойной кислоты (347 мг, 1,87 ммоль) и уксусной кислоты (0,534 мл, 9,33 ммоль) в метаноле (15,0 мл) перемешивали в течение 1,5 часов при комнатной температуре. Смесь затем концентрировали при

20 пониженном давлении, и остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесями EtOAc и гептана, с получением (R)-4-(1-((4-(трет-бутоксикарбонил)морфолин-2-ил)метил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,5-дифторбензойной кислоты (750 мг, 82%) в виде масла. Масло анализировали на

25 аналитической HPLC MS с использованием градиентного способа с высоким pH (подвижная фаза: 5-95% B; A: H<sub>2</sub>O с 10 mM NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> и 0,375% NH<sub>4</sub>OH об./об.; B: CH<sub>3</sub>CN; время анализа 2,25 мин; X-Bridge C18; размер колонки: 2,1×30 мм; размер частиц: 5 мкм). MS m/z 488,4 [M+H]<sup>+</sup> (ESI), R<sub>t</sub> 1,56 мин.

Часть В. Получение (R)-трет-бутил-2-((2-(2,6-дифтор-4-(метилкарбамоил)фенил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)морфолин-4-карбоксилата

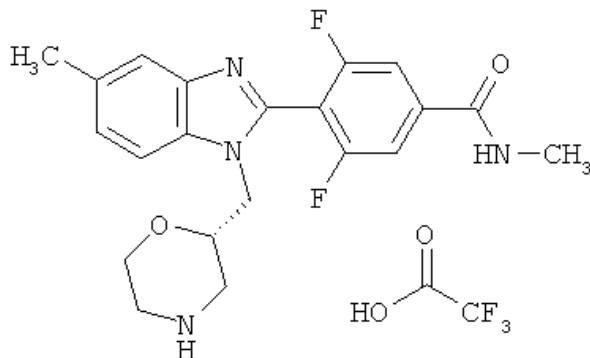


45 (R)-4-(1-((4-(трет-бутоксикарбонил)морфолин-2-ил)метил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,5-дифторбензойную кислоту (750 мг, 1,54 ммоль) добавляли к DMT-ММ (408 мг, 1,69 ммоль) в DMF (30,00 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Образующуюся в результате суспензию перемешивали в течение 30 мин. После этого добавляли 33% раствор метиламина (по массе) в абсолютном этаноле (0,458 мл, 1,69 ммоль), и смесь

перемешивали в течение 3 ч. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении, и получающийся в результате остаток растворяли в EtOAc и промывали последовательно

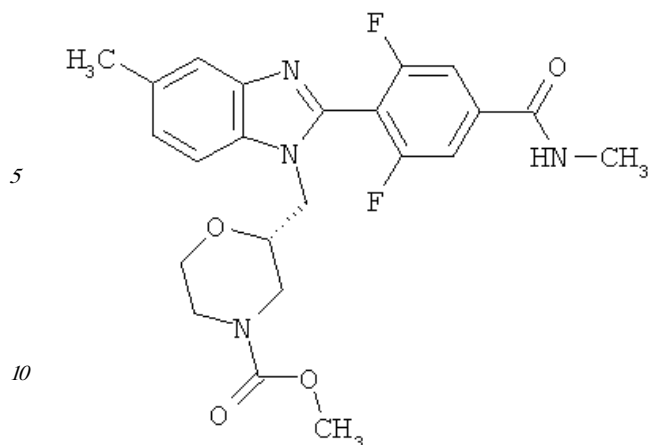
водой и рассолом. Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали на препаративной HPLC MS с использованием короткого пологого градиентного способа с высоким pH (подвижная фаза: 30-50% В; А:  $\text{H}_2\text{O}$  с 10 мМ  $\text{NH}_4\text{CO}_3$  и 0,375%  $\text{NH}_4\text{OH}$  об./об.; В:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; время анализа 10 мин; XBridge Prep C18 OBD, обращено-фазовая колонка Waters; размер колонки: 30×50 мм; и размер частиц 5 мкм). Последнее позволило получить (S)-трет-бутил-2-((2-(2,6-дифтор-4-(метилкарбамоил)фенил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)морфолин-4-карбоксилат в виде масла, которое использовали без дополнительной очистки (1,4 г, выход больше 100%) на следующей стадии. Масло анализировали на аналитической HPLC MS с использованием градиентного способа с высоким pH (подвижная фаза: 5-95% В; А:  $\text{H}_2\text{O}$  с 10 мМ  $\text{NH}_4\text{CO}_3$  и 0,375%  $\text{NH}_4\text{OH}$  об./об.; В:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; время анализа 2,25 мин; X-Bridge C18; размер колонки: 2,1×30 мм, размер частиц: 5 мкм). MS  $m/z$  501,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (ESI),  $R_t$  1,85 мин.

Часть Г. Получение соли (S)-3,5-дифтор-N-метил-4-(5-метил-1-(морфолин-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)бензамида и трифторуксусной кислоты



(R)-трет-бутил-2-((2-(2,6-дифтор-4-(метилкарбамоил)фенил)-5-метил-1H-бензо[a]имидазол-1-ил)метил)морфолин-4-карбоксилат (770 мг, 1,54 ммоль) растворяли в DCM (10,0 мл). После этого TFA (2,00 мл) добавляли к смеси при 0°C. Получающуюся в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт соль (S)-3,5-дифтор-N-метил-4-(5-метил-1-(морфолин-2-илметил)-1H-бензо[a]имидазол-2-ил)бензамида и трифторуксусной кислоты использовали без дополнительной очистки (790 мг) на следующей стадии. Его анализировали на аналитической HPLC MS с использованием градиентного способа с высоким pH (подвижная фаза: 5-95% В; А:  $\text{H}_2\text{O}$  с 10 мМ  $\text{NH}_4\text{CO}_3$  и 0,375%  $\text{NH}_4\text{OH}$  об./об.; В:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; время анализа 2,25 мин; X-Bridge C18; размер колонки: 2,1×30 мм; размер частиц: 5 мкм). MS  $m/z$  401,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (ESI),  $R_t$  1,37 мин.

Часть Е. Получение (R)-метил-2-((2-(2,6-дифтор-4-(метилкарбамоил)фенил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)морфолин-4-карбоксилата



Смесь соли (S)-3,5-дифтор-N-метил-4-(5-метил-1-(морфолин-2-илметил)-1H-бензо [c1]имидазол-2-ил)бензамида и трифторуксусной кислоты (150 мг, 0,37 ммоль), метилхлорформиата (0,058 мл, 0,75 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,072 мл, 0,41 ммоль) в DCM (10,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали на препаративной HPLC MS с использованием короткого пологого градиентного способа с высоким pH (подвижная фаза: 30-50% В; А: H<sub>2</sub>O с 10 mM NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> и 0,375% NH<sub>4</sub>OH об./об.; В: CH<sub>3</sub>CN; время анализа 10 мин; XBridge Prep C18 OBD, обращено-фазовая колонка Waters; размер колонки: 30×50 мм; размер частиц: 5 мкм). Последнее позволяло получить (R)-метил-2-((2-(2,6-дифтор-4-(метилкарбамоил)фенил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)морфолин-4-карбоксилат (41,7 мг, выход 24%) в виде твердого вещества. Твердое вещество анализировали на аналитической HPLC MS с использованием градиентного способа с высоким pH (подвижная фаза: 5-95% В; А: H<sub>2</sub>O с 10 mM NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> и 0,375% NH<sub>4</sub>OH об./об.; В: CH<sub>3</sub>CN; время анализа 2,25 мин; X- Bridge C18; размер колонки: 2,1×30 мм; и размер частиц: 5 мкм). MS m/z 459,3 [M+H]<sup>+</sup> (ESI), R<sub>t</sub> 1,58 мин. <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ мн<sup>-1</sup> 2.50 (s, 3H) 2.54 (dd, J=4,49, 3,71 Гц, 1H) 2.69-2.84 (m, 1H) 2.96 (s, 3H) 3.25 (td, J=11,91, 2,73 Гц, 1H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.74 (d, J=12,89 Гц, 1H), 3.96 (d, J=12,89 Гц, 1H), 4.16 (dd, J=15,23, 7,42 Гц, 1H), 4.37 (dd, J=15,23, 3,12 Гц, 1H), 7.26 (dd, J=8,59, 1,17 Гц, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.58 (d, J=8,59 Гц, 1H), 7.64 (d, J=8,59 Гц, 2H). HRMS m/z вычисл. для C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 459,1838 [M+H]<sup>+</sup>, найдено 459,1849.

Пример 6. Биологическая оценка соединений в качестве антагонистов человеческого рецептора P2X3 in vitro

Анализировали антагонистические свойства соединений по настоящему изобретению в качестве ингибиторов внутриклеточного увеличения уровня кальция, вызванного путем активации P2X3 (человеческих пуриnergических рецепторов P2X подтип 3, №AB 016608 для клона А и №NM\_002559 для клона В), экспрессирующихся в клетках RLE (эндотелий печени крысы, ATCC. Клетки RLE/DP2X3 выращивали в 1х среде Вильямса (Gibco, 12551-032), дополненной 10% фетальной телячьей сывороткой (Wisent, 090850), 2 mM L-глутамином (Wisent, 609-065-EL) и 600 мкг/мл генетицина G-418 (Wisent, 61234) в инкубаторе с увлажнением (5% CO<sub>2</sub> и 37°C).

Способ 1. В одном из анализов осуществляли анализ Fluo-4 на FDSS7000 (Hamamatsu) с использованием криоконсервированных клеток RLE, стабильно экспрессирующих hP2X3, высеванных в 384-луночных планшеты за 24 ч до эксперимента с плотностью,

подходящей для получения желаемой конечной конфлюэнтности. После обработки клеточных планшетов Fluo-4 и осуществления последующей инкубации с последующими стадиями промывания осуществляли двойное добавление. Первое добавление включало

тестируемые соединения, разбавленные в буфере HBSS, содержащем 2 мМ  $\text{CaCl}_2$ , предварительно инкубированные в течение 20 мин перед вторым добавлением. Второе добавление включало 2 мМ АТФ. Мобилизацию кальция измеряли при помощи FDSS7000 в течение 3 мин, и подсчет флуоресценции экспортировали для анализа. Последнее приводило в результате к  $\text{pIC}_{50}$  (обратному десятичному логарифму средней ингибирующей концентрации), который рассчитывали в основании активности при помощи ExcelFit. Также можно было определить коэффициенты Хилла и % ингибирования.

Способ 2. В еще одном анализе способ, аналогичный способу 1, использовали на клетках RLE, стабильно экспрессирующих hP2X3. Тем не менее в этом способе в качестве агониста hP2X3 использовали  $\alpha, \beta$  метилен-АТФ (Sigma M6517) вместо АТФ.

Способ 3. В третьем анализе клетки, экспрессирующие hP2X3, поддерживали в культуре, и за сутки до эксперимента клетки высевали в 384-луночные темные покрытые полилизинном планшеты (Becton/Dickinson, 356663) в концентрации 8000 клеток/лунку в количестве 50 мкл/лунку в среде Вильямса без генетицина, и затем помещали в инкубатор на 24 ч. В день эксперимента клетки и тестируемые соединения готовили следующим образом. Для соединений  $\alpha, \beta$  метилен-АТФ (500 нМ, конечная концентрация) и референсные соединения (в диапазоне 10 разведении, с шагом три четверти) разбавляли до концентрации, которая в 4 раза превосходила желаемую конечную концентрацию, в буфере для анализа hP2X3 (125 мМ хлорид холина, 5 мМ глюкоза, 0,2 г/л BSA (бычий сывороточный альбумин), 25 мМ Hepes, 5 мМ KCl, 1 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 1,5 мМ  $\text{CaCl}_2$ , pH 7,4) или альтернативно в буфере для анализа крысиного P2X3 и крысиного P2X2/3 (HBSS: 125 мМ NaCl, 5 мМ глюкоза, 0,2 г/л BSA, 25 мМ Hepes, 5 мМ KCl, 1 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 1,5 мМ  $\text{CaCl}_2$ , pH 7,4). После приготовления соединений среду удаляли из клеточных планшетов путем их переворачивания. В каждую лунку добавляли раствор для загрузки, представляющий собой 30 мкл буфера для анализа, содержащего 4 мМ кальциевого индикаторного красителя FLUO-4 AM (Molecular Probes F14202) с использованием Multidrop (Labsystems). Клеточные планшеты затем инкубировали при комнатной температуре в течение 30-40 мин для обеспечения загрузки красителя в клетки. Инкубацию прекращали путем промывания клеток четыре раза в буфере для анализа с использованием Skatron Embia (Molecular Devices) и оставляя 25 мкл буфера для анализа в каждой лунке. Клеточные планшеты затем переносили в FLIPR (спектрофотометр для чтения планшетов для визуализации флуоресценции). Эксперименты начинали путем измерения базового флуоресцентного считывания в течение 10 с, а затем добавления 12,5 мкл соединений и сбора данных в течение в общей сложности 280 секунд. Эксперименты прекращали путем добавления 12,5 мкл референсного агониста (500 нМ  $\alpha, \beta$  метилен-АТФ) или буфера с получением конечного анализируемого объема 50 мкл, и сбора данных в течение еще 280 секунд. В течение всего эксперимента флуоресцентную эмиссию считывали при помощи FLIPR на встроенную камеру CCD (камера с зарядовой связью) с использованием фильтра с длиной волны эмиссии 520-545 нм. Последнее позволило получить  $\text{pIC}_{50}$ , которые рассчитывали в основании активности при помощи ExcelFit. Также можно было определить коэффициенты Хилла и % ингибирования.

$\text{IC}_{50}$ , полученные с использованием вышеприведенных способов, представлены в

таблице 1.

| ТАБЛИЦА 1                                                   |                                                                       |                                                                       |                                                                       |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| IC <sub>50</sub> , полученные для соединений примеров 3 и 5 |                                                                       |                                                                       |                                                                       |
| Прим.                                                       | IC <sub>50</sub> (мкм) для человеческого P2X <sub>3</sub><br>Способ 1 | IC <sub>50</sub> (мкм) для человеческого P2X <sub>3</sub><br>Способ 2 | IC <sub>50</sub> (мкм) для человеческого P2X <sub>3</sub><br>Способ 3 |
| 3                                                           | 0,007                                                                 | 0,014                                                                 | 0,016                                                                 |
| 5                                                           |                                                                       |                                                                       | 0,016                                                                 |

Если не указано иное, то следующие определения следует использовать при прочтении данной заявки на патент:

Химическая номенклатура, использованная в этой заявке на патент, в общем следует примерам и правилам, изложенным в Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F и H, Pergamon Press, Oxford, 1979.

Термин "фармацевтически приемлемый" использован для характеристики группировки (например, соли, лекарственной формы, носителя, разбавителя или эксципиента) как подходящей для применения в соответствии с результатами тщательной медицинской клинической проверки. Как правило, фармацевтически приемлемая группировка обладает одним или более чем одним преимуществом, которое перевешивает любые неблагоприятные действия, которые может оказывать группировка. Неблагоприятные действия могут включать, например, избыточную токсичность, раздражение, аллергическую реакцию и другие проблемы и осложнения.

"d" обозначает дублет.

"DCM" обозначает дихлорметан.

"dd" обозначает дублет дублетов.

"DMEA" обозначает диметилэтиламин.

"DMF" обозначает N,N-диметилформамид.

"DMSO-d<sub>6</sub>" обозначает диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>.

"DMT-ММ" обозначает 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиний хлорид.

"ESI" обозначает ионизацию путем распыления электронов.

"Et" обозначает этил.

"EtOAc" обозначает этилацетат.

"EtOH" обозначает этанол.

"Прим." обозначает пример,

"г" обозначает грам.

"ч" обозначает час или часов.

"<sup>1</sup>H NMR" обозначает протонный ядерный магнитный резонанс.

"HPLC" обозначает высокоэффективную жидкостную хроматографию.

"HRMS" обозначает масс-спектрометрию высокого разрешения.

"л" обозначает литр.

"LCMS" обозначает жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию.

"m" обозначает мультиплет.

"М" обозначает молярный.

"мл" обозначает миллилитр.

"Me" обозначает метил.

"MeCN" обозначает ацетонитрил.

"MeOH" обозначает метанол.

"мг" обозначает миллиграм.



"МГц" обозначает мегагерц.

"мин" обозначает минуту или минуты.

"ммоль" обозначает миллимоль.

"моль" обозначает моль.

"MS" обозначает масс-спектрометрию.

"MTBE" обозначает метил трет-бутиловый эфир.

"н." обозначает нормальный.

"млн<sup>-1</sup>" обозначает миллионную долю.

"Pr" обозначает пропил.

"q" обозначает квартет.

"qt" обозначает квинтет.

"R<sub>t</sub>" обозначает время удерживания (HPLC).

"s" обозначает синглет.

"SFC" обозначает сверхкритическую жидкостную хроматографию.

"t" обозначает триплет.

"TFA" обозначает трифторуксусную кислоту.

"TLC" обозначает тонкослойную хроматографию.

"TMEDA" обозначает N,N,N',N'-тетраметил-1,2-этилендиамин.

"UV" обозначает ультрафиолет.

"об." обозначает объем.

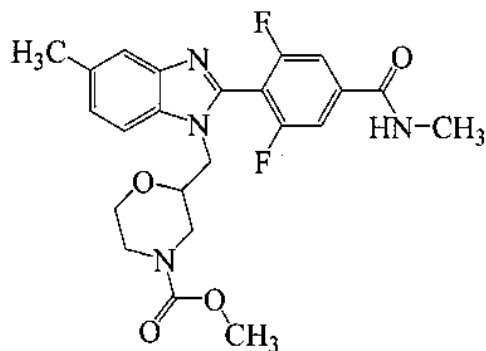
Ссылки, сделанные на форму единственного числа, также могут включать и форму множественного числа.

Слова "содержать", "содержит" и "содержащие" в этой заявке на патент (включая формулу изобретения) следует интерпретировать включительно, а не исключающим образом. Эта интерпретация, как предполагают, является такой же, как интерпретация этих слов, приведенная в патентном законодательстве США.

Вышеприведенное описание иллюстративных воплощений предполагают только для ознакомления специалистов в данной области техники с изобретением, его принципами и его практическим применением, таким образом, чтобы другие специалисты в данной области техники могли адаптировать и применять изобретение в его многочисленных формах, которые наилучшим образом могут подходить требованиям конкретного применения. Таким образом, настоящее изобретение не ограничено вышеприведенными воплощениями и может быть модифицировано различным образом.

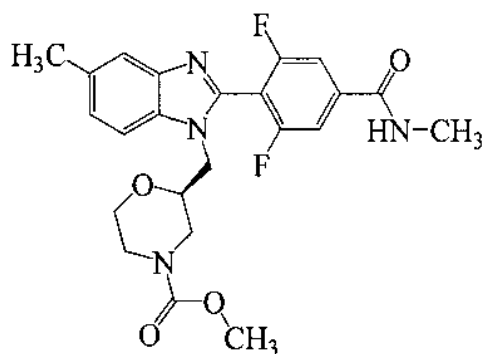
### Формула изобретения

1. Соединение формулы I или его соль, где соединение формулы I соответствует:



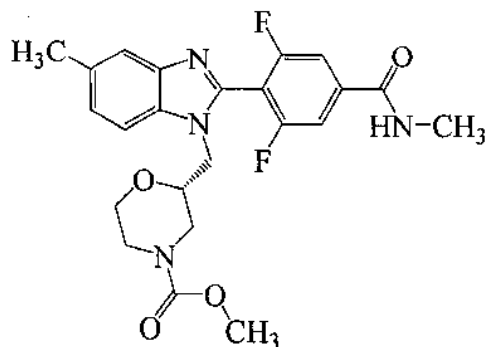
(I).

2. Соединение или его соль по п.1, где соединение соответствует формуле II:



(II).

3. Соединение или его соль по п.1, где соединение соответствует формуле III:



(III).

4. Фармацевтическая композиция для лечения состояния, ассоциированного с активностью P2X3, содержащая:

соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемую соль; и носитель, разбавитель или эксципиент.

5. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства для лечения состояния, ассоциированного с активностью P2X3.

6. Применение соединения по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения состояния, ассоциированного с активностью пуринорецептора P2X3 у животного.

7. Применение соединения по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения состояния, ассоциированного с активностью P2X2/3 у животного.

8. Применение соединения по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения боли у животного.

9. Применение соединения по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения расстройства мочевых путей у животного.

10. Применение по любому из пп.6-9, где животное представляет собой млекопитающее.

11. Способ лечения расстройства, ассоциированного с активностью P2X3 у животного, нуждающегося в таком лечении, включающий введение животному терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемой соли.

12. Способ лечения расстройства, ассоциированного с активностью P2X2/3 у животного, нуждающегося в таком лечении, включающий введение животному терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемой соли.

13. Способ лечения боли у животного, нуждающегося в таком лечении, включающий введение животному терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемой соли.

5 14. Способ лечения расстройства мочевых путей у животного, нуждающегося в таком лечении, включающий введение животному терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемой соли.

15. Способ по п.14, где расстройство мочевых путей включает гиперактивный мочевой пузырь.

10 16. Способ по любому из пп.11-15, где животное представляет собой млекопитающее.

15

20

25

30

35

40

45