

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 034922

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.04.07

(21) Номер заявки
201591432

(22) Дата подачи заявки
2014.03.10

(51) Int. Cl. C07D 401/12 (2006.01)
C07D 207/08 (2006.01)
C07D 211/08 (2006.01)
C07D 211/20 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ МОДУЛЯЦИИ ГЕМОГЛОБИНА

(31) 13/815,735; 61/905,803

(32) 2013.03.15; 2013.11.18

(33) US

(43) 2015.12.30

(86) PCT/US2014/022769

(87) WO 2014/150268 2014.09.25

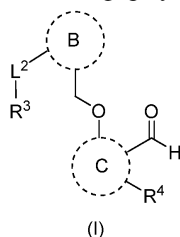
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ГЛОБАЛ БЛАД ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Сюй Цин, Ли Чжэ, Гуолтти П
Стивен Л. (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2009136889
WO-A2-2007009389
WO-A2-2007003962

(57) В данном документе предусмотрены соединения формулы (I)



или их фармацевтически приемлемые соли, где R^2 , R^3 , L^2 , B и C такие, как определено в описании, а также фармацевтические композиции для лечения серповидно-клеточного нарушения, способы и промежуточные соединения для их получения и их применение для повышения сродства гемоглобина S к кислороду у субъекта, для лечения состояния, ассоциированного с гипоксией у пациента, нуждающегося в этом, и для лечения серповидно-клеточного нарушения.

B1

034922

034922

B1

Область техники

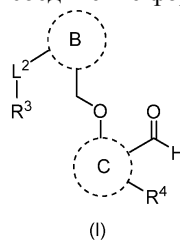
Настоящее изобретение предусматривает соединения и фармацевтические композиции, пригодные в качестве аллостерических модуляторов гемоглобина, способы и промежуточные соединения для их получения и способы их применения при лечении нарушений, опосредованных гемоглобином, и нарушений, на которые будет оказывать благоприятное воздействие оксигенация ткани и/или клеток.

Уровень техники

Серповидно-клеточное нарушение представляет собой нарушение строения эритроцитов, встречающееся, в частности, у представителей африканского и средиземноморского происхождения. В основе серповидно-клеточного нарушения лежит гемоглобин серповидных клеток (HbS), который содержит точковую мутацию относительно преобладающей последовательности пептида гемоглобина (Hb). Гемоглобин (Hb) переносит молекулы кислорода от легких к разным тканям и органам по всему организму. Гемоглобин связывает и высвобождает кислород посредством конформационных изменений. Гемоглобин серповидных клеток (HbS) содержит точковую мутацию, при которой глутаминовая кислота замещена валином, что делает HbS подверженным полимеризации с приданием содержащим HbS эритроцитам их характерной серповидной формы. Серповидные клетки также являются более ригидными, чем нормальные эритроциты, и их недостаточная пластичность может привести к закупорке кровеносных сосудов. В патентном документе США № 7160910 раскрыты соединения, которые являются аллостерическими модуляторами гемоглобина. Тем не менее, существует необходимость в дополнительных терапевтических средствах, при помощи которых можно лечить нарушения, которые опосредованы Hb или атипичным Hb, как, например, HbS.

Краткое описание изобретения

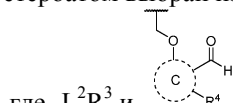
Настоящее изобретение в общем относится к соединениям и фармацевтическим композициям, пригодным в качестве аллостерических модуляторов гемоглобина. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения нарушений, опосредованных гемоглобином, и нарушений, на которые будет оказывать благоприятное воздействие оксигенация ткани и/или клеток. В определенных аспектах настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, где арил или гетероарил необязательно замещен 1-4 C_1 - C_6 -алкилами;

L^2 представляет собой $C=O$ или SO_2 ;

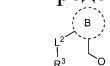
кольцо B представляет собой 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S;



где $-L^2R^3$ и $-C(=O)H$ присоединены к соседним атомам кольца B;

кольцо C представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S;

R^4 представляет собой OH, галоген, или C_1 - C_6 -алкокси;

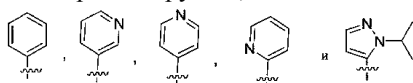


где $-L^2R^3$ и $-C(=O)H$ присоединены к соседним атомам кольца C; и

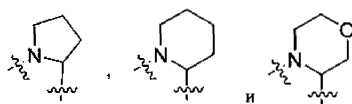
где R^4 и $-C(=O)H$ присоединены к соседним атомами кольца C.

В одном из вариантов L^2 представляет собой $C=O$.

В другом из вариантов R^3 представляет собой 5-10-членный гетероарил, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, где гетероарил необязательно замещен 1-4 C_1 - C_6 -алкилами. В другом из вариантов R^3 выбран из группы, состоящей из

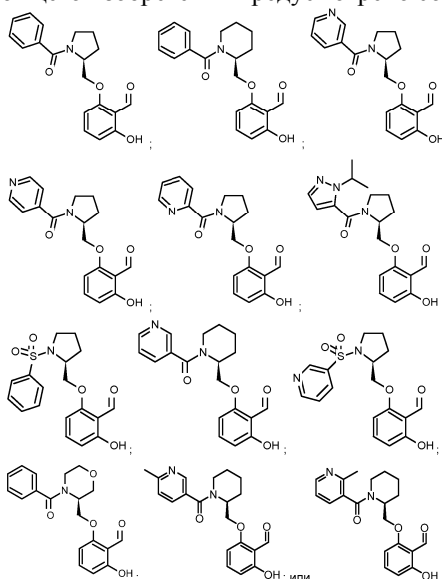


В ещё одном из вариантов R^4 представляет собой $-OH$ или C_1 - C_6 -алкокси. В одном из вариантов кольцо B выбрано из группы, состоящей из



В другом из вариантов кольцо С представляет собой С₆-С₁₀-арил.

В определенных аспектах настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы



или фармацевтически приемлемая соль любого из соединений.

В дополнительных аспектах настоящего изобретения предусмотрена композиция, содержащая какое-либо из соединений, описанных в данном документе, и, по меньшей мере, фармацевтически приемлемый наполнитель.

В ещё одном из аспектов настоящее изобретение относится к применению указанных выше соединений при получении лекарственного средства для повышения сродства гемоглобина S к кислороду у субъекта.

В ещё одном из аспектов настоящее изобретение относится к применению указанных выше соединений при получении лекарственного средства для лечения состояния, ассоциированного с гипоксией у пациента, нуждающегося в этом, при этом указанное состояние представляет собой рак, заболевание лёгких, синдром острого респираторного заболевания, инсульт, высотную болезнь, язвы, пролежень, болезнь Альцгеймера или рану.

В ещё одном из аспектов настоящее изобретение относится к применению указанных выше соединений при получении лекарственного средства для лечения серповидно-клеточного нарушения.

Подробное описание изобретения

Определения

Следует отметить, что используемые в данном документе и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, ссылка на "растворитель" включает несколько таких растворителей.

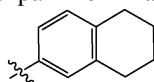
Используемый в данном документе термин "содержащий" или "содержит", как предполагается, означает, что композиции и способы включают перечисленные элементы, но не исключают другие. "Состоящий, по сути, из" при использовании для определения композиций и способов будет означать исключение других элементов любой существенной значимости по отношению к комбинации для заданного предназначения. Таким образом, композиция или способ, состоящие, по сути, из элементов, которые определены в данном документе, не будут исключать другие материалы или стадии, которые существенно не влияют на основную(ые) и новую(ые) характеристику(и) заявленного изобретения. "Состоящий из" будет означать исключение более чем следовых элементов других ингредиентов и фактических стадий способа. Варианты осуществления, определенные каждым из этих переходных терминов, находятся в пределах объема настоящего изобретения. Если не указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов, условия реакций и т. п., используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать как изменяемые во всех возможных случаях термином "приблизительно". Соответственно, если не указано обратное, числовые параметры, изложенные в последующем описании и приложенной формуле изобретения, являются приближенными значениями. Каждый числовой параметр должен истолковываться, по меньшей мере, с учетом числа сообщенных значащих цифр и при применении стандартных методик округления. Термин "приблизительно" при использовании перед цифровым обозначением, к примеру, температуры, времени, количества и концентрации, включая диапазон, означает приближенные значения, которые могут отличаться на (+) или (-) 10, 5 или 1%.

Как используется в данном документе, C_m-C_n , например C_1-C_{12} , C_1-C_8 или C_1-C_6 , при использовании перед группой обозначает такую группу, которая содержит от m до n атомов углерода.

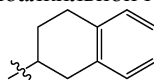
Термин "алкокси" обозначает -О-алкил. Циклоалкокси обозначает -О-циклоалкил.

Термин "алкил" обозначает одновалентные насыщенные алифатические гидрокарбильные группы, содержащие от 1 до 30 атомов углерода (т. е. C_1-C_{30} -алкил) или от 1 до 22 атомов углерода (т. е. C_1-C_{22} -алкил), от 1 до 8 атомов углерода (т.е. C_1-C_8 -алкил) или от 1 до 4 атомов углерода. Данный термин включает, в качестве примера, линейные и разветвленные гидрокарбильные группы, такие как метил (CH_3-), этил (CH_3CH_2-), *n*-пропил ($CH_3CH_2CH_2-$), изопропил ($(CH_3)_2CH-$), *n*-бутил ($CH_3CH_2CH_2CH_2-$), изобутил ($(CH_3)_2CHCH_2-$), втор-бутил ($(CH_3)(CH_3CH_2)CH-$), трет-бутил ($(CH_3)_3C-$), *n*-пентил ($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$) и неопентил ($(CH_3)_3CCH_2-$).

Термин "арил" обозначает одновалентное ароматическое моно- или бициклическое кольцо, содержащее 6-10 атомов углерода в кольце. Примеры арила включают фенил и нафтил. Конденсированное кольцо может являться или не являться ароматическим при условии, что точкой присоединения является ароматический атом углерода. Например, и без ограничения арильной группой является следующая:

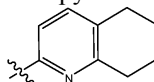


Термин "-CO₂H-сложный эфир" обозначает сложный эфир, образованный группой -CO₂H и спиртом, предпочтительно алифатическим спиртом. Предпочтительный пример включает -CO₂R^E, где R^E представляет собой алкильную или арильную группу, необязательно замещенную аминогруппой. Термин "хиральный фрагмент" обозначает фрагмент, который является хиральным. Такой фрагмент может иметь один или несколькими центрами асимметрии. Предпочтительно хиральный фрагмент является энантиомерно обогащенным и более предпочтительно является отдельным энантиомером. Неограничивающие примеры хиральных фрагментов включают хиральные карбоновые кислоты, хиральные амины, хиральные аминокислоты, такие как природные аминокислоты, хиральные спирты, в том числе хиральные стероиды и т.п. Термин "циклоалкил" обозначает одновалентное, предпочтительно насыщенное, гидрокарбильное моно-, би- или трициклическое кольцо, содержащее 3-12 атомов углерода в кольце. Хотя циклоалкил предпочтительно обозначает насыщенные гидрокарбильные кольца, как используется в данном документе, он также включает кольца, содержащие 1-2 двойные углерод-углеродные связи. Неограничивающие примеры циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, адаментил и т.п. Конденсированные кольца могут являться или не являться неароматическими гидрокарбильными кольцами при условии, что точкой присоединения является атом углерода циклоалкила. Например и без ограничения, циклоалкильной группой является следующая:

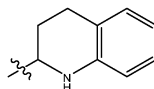


Термин "галоген" обозначает F, Cl, Br и/или I.

Термин "гетероарил" обозначает одновалентное ароматическое моно-, би- или трициклическое кольцо, содержащее 2-16 атомов углерода в кольце и 1-8 гетероатомов в кольце, предпочтительно выбранных из N, O, S и P, и окисленных форм N, S и P, при условии, что кольцо содержит по меньшей мере 5 атомов в кольце. Неограничивающие примеры гетероарила включают фуран, имидазол, оксадиазол, оксазол, пиридин, хинолин и т.п. Конденсированные кольца могут являться или не являться ароматическим кольцом, содержащим гетероатом, при условии, что точкой присоединения является атом гетероарила. Например и без ограничения гетероарильной группой является следующая:



Термин "гетероцикл" или гетероцикл обозначает неароматическое моно-, би-или трициклическое кольцо, содержащее 2-12 атомов углерода в кольце и 1-8 гетероатомов в кольце, выбранных предпочтительно из N, O, S и P, и окисленных форм N, S и P, при условии, что кольцо содержит по меньшей мере 3 атома в кольце. Хотя гетероцикл предпочтительно обозначает насыщенные кольцевые системы, он также включает кольцевые системы, содержащие 1-3 двойные связи, при условии, что кольцо является неароматическим. Неограничивающие примеры гетероциклила включают азалактоны, оксазолин, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил и тетрагидропиранил. Конденсированные кольца могут содержать или не содержать неароматическое кольцо, содержащее гетероатом, при условии, что точкой присоединения является гетероциклическая группа. Например и без ограничения, гетероциклической группой является следующая:



Термин "гидролизование" обозначает разбиение фрагмента R^H-O-CO-, R^H-O-CS- или R^H-O-SO₂- до R^H-OH предпочтительно посредством присоединения воды в месте разорванной связи. Гидролизование выполняют при помощи различных способов, хорошо известных специалисту в данной области техники,

неограничивающие примеры которых включают кислотный и щелочной гидролиз. Термин "оксо" обозначает группу C=O и замещение 2 атомов водорода, присоединенных к одному и тому же атому, группой C=O.

Термин "необязательно замещенный" обозначает замещенную или незамещенную группу. Группа может быть замещена одним или несколькими заместителями, например, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями. Предпочтительно заместители выбраны из группы, состоящей из оксо, галогена, -CN, NO₂, -N₂⁺, -CO₂R¹⁰⁰, -OR¹⁰⁰, -SR¹⁰⁰, -SOR¹⁰⁰, -SO₂R¹⁰⁰, -NR¹⁰¹R¹⁰², -CONR¹⁰¹R¹⁰², -SO₂NR¹⁰¹R¹⁰², C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, -CR¹⁰⁰=C(R¹⁰⁰)₂, -CCR¹⁰⁰, C₃-C₁₀-циклоалкила, C₃-C₁₀-гетероциклила, C₆-C₁₂-арила и C₂-C₁₂-гетероарила, где каждый R¹⁰⁰ независимо представляет собой водород или C₁-C₈-алкил; C₃-C₁₂-циклоалкил; C₃-C₁₀-гетероциклил; C₆-C₁₂-арил или C₂-C₁₂-гетероарил; где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен 1-3 атомами галогена, 1-3 C₁-C₆-алкилами, 1-3 C₁-C₆-галогеналкилами или 1-3 C₁-C₆-алкоксигруппами. Предпочтительно заместители выбраны из группы, состоящей из хлора, фтора, -OCH₃, метила, этила, изопропила, циклопропила, винила, этинила, -CO₂H, -CO₂CH₃, -OCF₃, -CF₃ и -OCHF₂. R¹⁰¹ и R¹⁰² независимо представляют собой водород; C₁-C₈-алкил, необязательно замещенный -CO₂H, или его сложный эфир, C₁-C₆-алкокси, оксо, -CR¹⁰³=C(R¹⁰³)₂, -CCR, C₃-C₁₀-циклоалкил, C₃-C₁₀-гетероциклил, C₆-C₁₂-арил или C₂-C₁₂-гетероарил, где каждый R¹⁰³ независимо представляет собой водород или C₁-C₈-алкил; C₃-C₁₂-циклоалкил; C₃-C₁₀-гетероциклил; C₆-C₁₂-арил или C₂-C₁₂-гетероарил; где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен 1-3 алкильными группами или 1-3 галогеновыми группами, или R¹⁰¹ и R¹⁰² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный гетероцикл. Термин "фармацевтически приемлемый" обозначает безопасный и нетоксичный для введения in vivo предпочтительно человеку.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" обозначает соль, которая является фармацевтически приемлемой.

Термин "соль" обозначает ионное соединение, образованное кислотой и основанием. В тех случаях, когда соединение, предусмотренное в данном документе, содержит кислотную функциональную группу, такие соли включают без ограничения соли щелочных металлов, щелочно-земельных металлов и аммонийные соли. Используемые в данном документе аммонийные соли включают соли, содержащие протонированные азотистые основания и алкилированные азотистые основания. Иллюстративные и неограничивающие катионы, пригодные во фармацевтически приемлемых солях, включают Na, K, Rb, Cs, NH₄, Ca, Ba, имидазолий- и аммоний-катионы на основе природных аминокислот. В тех случаях, когда соединения, используемые в данном документе, содержат основную функциональную группу, такие соли включают без ограничения соли органических кислот, таких как карбоновые кислоты и сульфоновые кислоты, и минеральных кислот, таких как галогениды водорода, серная кислота, фосфорная кислота и т. п. Иллюстративные и неограничивающие анионы, пригодные во фармацевтически приемлемых солях, включают оксалат, малеат, ацетат, пропионат, сукцинат, тартрат, хлорид, сульфат, бисульфат, моно-, ди- и трехосновный фосфат, мезилат, тозилат и т. п.

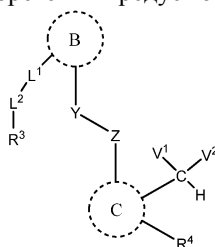
Термины "лечат", "лечить" или "лечение", используемые в данном документе, включают смягчение, облегчение или уменьшение интенсивности заболевания или состояния или одного или нескольких их симптомов, предупреждение новых симптомов, уменьшение интенсивности или предупреждение основных метаболических причин симптомов, сдерживание развития заболевания или состояния, например приостановление или подавление развития заболевания или состояния, ослабление заболевания или состояния, обеспечение регрессии заболевания или состояния, ослабление состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или подавление симптомов заболевания или состояния и, как предполагается, включают профилактику. Термины также включают ослабление заболевания или состояний, например обеспечение регрессии клинических симптомов. Термины дополнительно включают получение терапевтической пользы и/или профилактической пользы. Под терапевтической пользой понимают устранение или уменьшение интенсивности основного нарушения, лечение которого осуществляют. Также терапевтическую пользу получают посредством устранения или уменьшения интенсивности одного или нескольких физиологических симптомов, ассоциированных с основным нарушением, в результате чего у индивидуума наблюдается улучшение, несмотря на то, что индивидуум все еще страдает от основного нарушения. Для профилактической пользы композиции вводят индивидууму с риском развития определенного заболевания или индивидууму, сообщающему об одном или нескольких физиологических симптомах заболевания, даже если данное заболевание еще не было диагностировано. Термины "предупредить" или "предупреждение" обозначают снижение риска возникновения заболевания или нарушения (т.е. предотвращение развития по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания у субъекта, который может быть подвержен заболеванию или предрасположен к нему, но еще не испытывает симптомов заболевания, или они не проявляются у него). Термины дополнительно включают препятствование развитию клинических симптомов, например, у субъекта с риском быть пораженным таким заболеванием или нарушением, таким образом, фактически предотвращая возникновение заболевания или нарушения.

Термин "эффективное количество" обозначает количество, которое является эффективным для лечения состояния или нарушения посредством интраназального введения соединения или композиции,

описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество какой-либо из композиций или лекарственных форм, описанных в данном документе, представляет собой количество, применяемое для лечения нарушения, опосредованного гемоглобином, или нарушения, на которое будет оказывать благоприятное воздействие оксигенация ткани и/или клеток, с помощью какой-либо из композиций или лекарственных форм, описанных в данном документе, у субъекта, нуждающегося в этом. Термин "носитель", используемый в данном документе, обозначает относительно нетоксичные химические соединения или средства, которые способствуют включению соединения в клетки, например эритроциты, или ткани. Используемый в данном документе "предшественник лекарственного средства" представляет собой соединение, которое после введения метаболизируется или иным образом превращается в активную или более активную форму в отношении по меньшей мере одного свойства. Для получения предшественника лекарственного средства фармацевтически активное соединение может быть химически модифицировано для того, чтобы оно стало менее активным или неактивным, но химическая модификация такова, что активная форма соединения образуется при помощи метаболических или других биологических процессов. Предшественник лекарственного средства может обладать, по сравнению с лекарственным средством, измененной устойчивостью к метаболизму или измененными характеристиками транспортировки, меньшими побочными эффектами или более низкой токсичностью. Например, см. ссылку Nogrady, 1985, Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388-392. Предшественники лекарственных средств также могут быть получены с применением соединений, которые не являются лекарственными средствами.

Соединения

В определенных аспектах настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (I)



(I)

или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них, или их фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой связь или представляет собой NR^{70} , O, S или $(CR^{71}R^{72})_d$;

где каждый R^{70} , R^{71} и R^{72} независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

d равняется 1, 2 или 3;

L^2 представляет собой $C=O$ или SO_2 ;

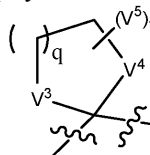
каждый Y и Z независимо представляет собой $CR^{10}R^{11}$, O, S, SO, SO_2 или NR^{10} ;

каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой водород или C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, OH или C_1 - C_6 -алкокси, или $CR^{10}R^{11}$ представляет собой $C=O$, при условии, что если один из Y и Z представляет собой O, S, SO, SO_2 , то второй не является CO, и Y и Z одновременно не являются гетероатомами или их окисленными формами;

где Y является α - или β -замещенным относительно $-L^1L^2R^3$;

где Z и $-CV^1V^2H$ связаны с соседними атомами в кольце C;

V^1 и V^2 независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкокси; или V^1 и V^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо формулы



где каждый V^3 и V^4 независимо представляет собой O, S или NH при условии, что, когда один из V^3 и V^4 представляет собой S, второй представляет собой NH, и при условии, что V^3 и V^4 одновременно не являются NH; q равняется 1 или 2;

каждый V^5 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или CO_2R^{60} , где каждый R^{60} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или водород;

t равняется 0, 1, 2 или 4; или

CV^1V^2 представляет собой $C=V$, где V представляет собой O, NOR^{80} или $NNR^{81}R^{82}$;

R^4 представляет собой OH, галоген, C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_6 -циклоалкокси или O-R, где R представляет собой фрагмент-предшественник лекарственного средства, где C_1 - C_6 -алкокси необязательно замещен 1-5 атомами галогена;

R^{80} представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил;

R^{81} и R^{82} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 -

C_6 -алкила, COR^{83} и CO_2R^{84} ,

R^{83} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил; и

R^{84} представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил и R^3 , В и С определены ниже.

В одном варианте R^3 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_8 -циклоалкокси или $-NR^1R^2$;

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_6 - C_{10} -арил, 4-10-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых содержит до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, где каждый алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил является необязательно замещенным, или R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-7-членный гетероцикл;

кольцо В представляет собой необязательно замещенный C_6 - C_{10} -арил, необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 атома азота или окисленные формы N, или необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S; и

кольцо С представляет собой необязательно замещенный C_6 - C_{10} -арил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 атома азота или окисленную форму N;

В другом варианте R^3 представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, где каждый из арила или гетероарила необязательно замещен 1-4 C_1 - C_6 -алкилами;

кольцо В представляет собой необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S;

кольцо С представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, каждый из которых необязательно замещен 1-4 из следующих: галогена, оксо, $-OR^{19}$, C_1 - C_6 -алкила и/или C_1 - C_6 -алкокси, где C_1 - C_6 -алкил необязательно замещен 1-5 атомами галогена, C_1 - C_6 -алкокси, и/или 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S; и

R^{19} представляет собой водород или фрагмент-предшественник лекарственного средства R.

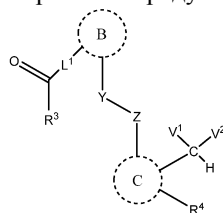
В определенных вариантах осуществления L^1 представляет собой связь.

В определенных вариантах осуществления L^2 представляет собой $C=O$.

В определенных вариантах осуществления L^2 представляет собой SO_2 .

В одном варианте осуществления кольцо С представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-4 из следующих: галогена, оксо, $-OR^2$, C_1 - C_6 -алкила и/или C_1 - C_6 -алкокси.

В определенных аспектах настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (II)



(II)

или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них, или их фармацевтически приемлемая соль, где

R^3 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_8 -циклоалкокси или $-NR^1R^2$;

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_6 - C_{10} -арил, 4-10-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил,

каждый из которых содержит до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, где каждый алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил является необязательно замещенным,

или R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-7-членный гетероцикл;

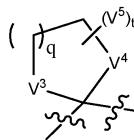
L^1 представляет собой связь или представляет собой NR^{70} , O, S или $(CR^{71}R^{72})_d$;

где каждый R^{70} , R^{71} и R^{72} независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

d равняется 1, 2 или 3;

кольцо В представляет собой необязательно замещенный C_6 - C_{10} -арил, необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 атома азота или окисленные формы N, или необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S;

каждый Y и Z независимо представляет собой $CR^{10}R^{11}$, O, S, SO, SO_2 или NR^{10} ;
 каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой водород или C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, OH или C_1 - C_6 -алкокси, или $CR^{10}R^{11}$ представляет собой C=O, при условии, что если один из Y и Z представляет собой O, S, SO, SO_2 , то второй не является CO, и Y и Z одновременно не являются гетероатомами или их окисленными формами;
 где Y является α - или β -замещенным относительно $-LCOR^3$;
 кольцо C представляет собой необязательно замещенный C_6 - C_{10} -арил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 атома азота или окисленную форму N;
 где Z и $-CV^1V^2H$ связаны с соседними атомами в кольце C;
 V^1 и V^2 независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкокси; или V^1 и V^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо формулы



где каждый V^3 и V^4 независимо представляет собой O, S или NH при условии, что когда один из V^3 и V^4 представляет собой S, второй представляет собой NH, и при условии, что V^3 и V^4 одновременно не являются NH;

q равняется 1 или 2;

каждый V^5 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или CO_2R^{60} , где каждый R^{60} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или водород;

t равняется 0, 1, 2 или 4; или CV^1V^2 представляет собой C=V, где V представляет собой O, NOR^{80} или $NNR^{81}R^{82}$;

R^4 представляет собой OH, галоген, C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_6 -циклоалкокси или O-R, где R представляет собой фрагмент-предшественник лекарственного средства, где C_1 - C_6 -алкокси необязательно замещен 1-5 атомами галогена;

R^{80} представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил;

R^{81} и R^{82} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_6 -алкила, COR^{83} и CO_2R^{84} ;

R^{83} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил и

R^{84} представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил.

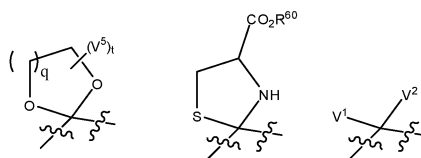
В определенных вариантах осуществления t равняется 0. В определенных вариантах осуществления t равняется 1. В определенных вариантах осуществления t равняется 2. В определенных вариантах осуществления t равняется 3.

Используемый в данном документе R^{60} может представлять собой водород при условии, что $COOR^{60}$ не связан с атомом азота.

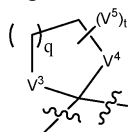
Предпочтительно в определенных вариантах осуществления Y и Z одновременно не являются гетероатомом или фрагментом, содержащим гетероатом.

Предпочтительно один из Y и Z представляет собой метилен или замещенный метилен, а второй представляет собой гетероатом или фрагмент, содержащий гетероатом. Более предпочтительно Y представляет собой алкилен, а Z представляет собой гетероатом или фрагмент, содержащий гетероатом, которым еще более предпочтительно является кислород.

Предпочтительно V^1 и V^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо формулы



В некоторых вариантах осуществления V^1 и V^2 независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкокси; или V^1 и V^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо формулы

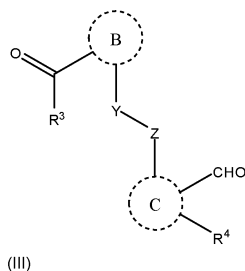


где каждый V^3 и V^4 независимо представляет собой O, S или NH при условии, что, когда один из V^3 или V^4 представляет собой S, второй представляет собой NH, и при условии, что V^3 и V^4 одновременно не являются NH;

q равняется 1 или 2; каждый V^5 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или CO_2R^{60} , где каждый R^{60} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или водород;

t равняется 0, 1, 2 или 4; или CV^1V^2 представляет собой $C=V$, где V представляет собой O.

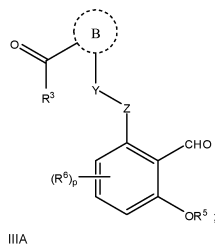
В определенных аспектах настоящего изобретения соединение формулы (II) характеризуется формулой (III)



где Y-Z представляет собой $-CH_2O-$ или $-CH_2CH_2-$, а остальные заместители определены в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^4 и $-CHO$ связаны с соседними атомами в кольце С.

В определенных аспектах настоящего изобретения соединение формулы (II) характеризуется формулой (IIIА)

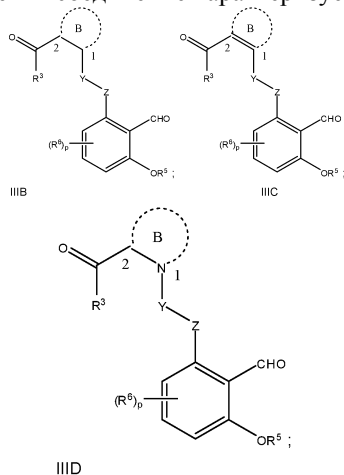


где кольцо В представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} -арил, необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 атома азота или окисленные формы N;

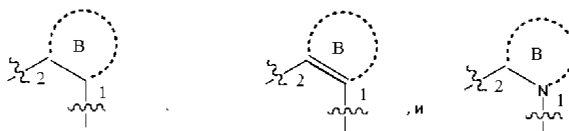
R^5 представляет собой водород, C_1-C_6 -алкил или фрагмент-предшественник лекарственного средства R;

R^6 представляет собой галоген, C_1-C_6 -алкил, C_3-C_6 -циклоалкил, C_1-C_6 -алкокси, C_3-C_6 -циклоалкокси, где C_1-C_6 -алкил необязательно замещен 1-5 атомами галогена; и r равняется 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления соединение характеризуется формулой III B, III C или III D



где



представляют собой необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл, определенный в данном документе;

R^5 представляет собой водород, C_1-C_6 -алкил или фрагмент-предшественник лекарственного средства;

R^6 представляет собой галоген, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкокси, где C_1-C_6 -алкил необязательно замещен 1-5 атомами галогена; и

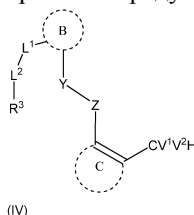
r равняется 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления кольцо В замещено 1-3 из следующих галогена, C_1-C_6 -

алкила, COR¹⁵ или COOR¹⁵; и

R¹⁵ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, C₆-C₁₀-арил, 5-10-членный гетероарил или 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, где алкил, арил, гетероарил или гетероцикл являются необязательно замещенными.

В определенных аспектах настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (IV)



или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них, где R³ представляет собой C₆-C₁₀-арил или 5-10-членный гетероарил, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, где каждый из арила или гетероарила необязательно замещен 1-4 C₁-C₆-алкилами;

L¹ представляет собой связь или представляет собой NR⁷⁰, O, S или (CR⁷¹R⁷²)_d; где каждый R⁷⁰, R⁷¹ и R⁷² независимо представляет собой водород или C₁-C₆-алкил;

d равняется 1, 2 или 3;

L² представляет собой C=O или SO₂;

кольцо B представляет собой необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S;

каждый Y и Z независимо представляет собой CR¹⁰R¹¹, O, S, SO, SO₂ или NR¹⁰;

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо представляет собой водород или C₁-C₃-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, OH или C₁-C₆-алкокси, или CR¹⁰R¹¹ представляет собой C=O, при условии, что если один из Y и Z представляет собой O, S, SO, SO₂, то второй не является CO, и Y и Z одновременно не являются гетероатомами или их окисленными формами;

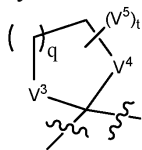
где Y является α- или β-замещенным относительно -L¹L²R¹;

кольцо C представляет собой C₆-C₁₀-арил или 5-10-членный гетероарил, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, каждый из которых необязательно замещен 1-4 из следующих: галогена, оксо, -OR¹⁹, C₁-C₆-алкила и/или C₁-C₆-алкокси, где C₁-C₆-алкил необязательно замещен 1-5 атомами галогена, C₁-C₆-алкокси, и/или 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S;

R¹⁹ представляет собой водород или фрагмент-предшественник лекарственного средства R и

где Z и -CV¹V²H присоединены к соседним атомам в кольце C;

V¹ и V² независимо представляют собой C₁-C₆-алкокси; или V¹ и V² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо формулы



где каждый V³ и V⁴ независимо представляет собой O, S или NH при условии, что, когда один из V³ и V⁴ представляет собой S, второй представляет собой NH, и при условии, что V³ и V⁴ одновременно не являются NH;

q равняется 1 или 2;

каждый V⁵ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил или CO₂R⁶⁰, где каждый R⁶⁰ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил или водород; t равняется 0, 1, 2 или 4; или CV¹V² представляет собой C=V, где V представляет собой O, NOR⁸⁰ или NNR⁸¹R⁸²;

R⁸⁰ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆-алкил;

R⁸¹ и R⁸² независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆-алкила, COR⁸³ и CO₂R⁸⁴;

R⁸³ представляет собой водород или необязательно замещенный C₁-C₆-алкил и

R⁸⁴ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆-алкил.

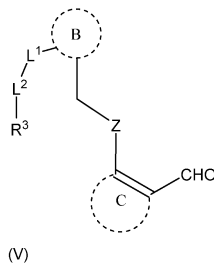
В определенных вариантах осуществления Z представляет собой CH₂, O, S, SO, SO₂ или NH. В определенных вариантах осуществления Z представляет собой O, S, SO или SO₂. Предпочтительно Z представляет собой O, и где остальные переменные определены в данном документе.

В определенных вариантах осуществления Y представляет собой CR¹⁰R¹¹, O, S, SO, SO₂ или NR¹⁰; где каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо представляют собой водород или C₁-C₃-алкил. В определенных вариан-

тах осуществления Y представляет собой $CR^{10}R^{11}$, где каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой водород или C_1 - C_3 -алкил. Предпочтительно Y представляет собой CH_2 , и где остальные переменные определены в данном документе.

В определенных вариантах осуществления t равняется 0. В определенных вариантах осуществления t равняется 1. В определенных вариантах осуществления t равняется 2. В определенных вариантах осуществления t равняется 3.

Предпочтительно CV^1V^2 представляет собой $C=V$, где V представляет собой O и где остальные переменные определены в данном документе. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы (V)



или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них, где R^3 представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O , N , S и окисленных форм N и S , где каждый из арила или гетероарила необязательно замещен 1-4 C_1 - C_6 -алкилами;

L^1 представляет собой связь или представляет собой NR^{70} , O , S или $(CR^{71}R^{72})_d$; где каждый R^{70} , R^{71} и R^{72} независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

d равняется 1, 2 или 3;

L^2 представляет собой $C=O$ или SO_2 ;

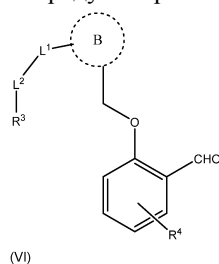
кольцо B представляет собой необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O , N , S и окисленных форм N и S ;

Z представляет собой O , S , SO или SO_2 ;

кольцо C представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O , N , S и окисленных форм N и S , каждый из которых необязательно замещен 1-4 из следующих: галогена, оксо, $-OR^{19}$, C_1 - C_6 -алкила и/или C_1 - C_6 -алкокси, где C_1 - C_6 -алкил необязательно замещен 1-5 атомами галогена, C_1 - C_6 -алкокси, и/или 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O , N , S и окисленных форм N и S ; и

R^{19} представляет собой водород или фрагмент-предшественник лекарственного средства R .

В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы (VI)



или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них, где R^3 представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O , N , S и окисленных форм N и S , где каждый из арила или гетероарила необязательно замещен 1-4 C_1 - C_6 -алкилами;

L^1 представляет собой связь или представляет собой NR^{70} , O , S или $(CR^{71}R^{72})_d$; где каждый R^{70} , R^{71} и R^{72} независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

d равняется 1, 2 или 3;

L^2 представляет собой $C=O$ или SO_2 ;

кольцо B представляет собой необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O , N , S и окисленных форм N и S ;

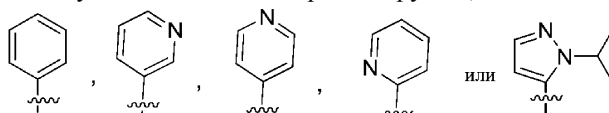
R^4 представляет собой $-OR^{19}$ или C_1 - C_6 -алкокси; и

R^{19} представляет собой водород или фрагмент-предшественник лекарственного средства R .

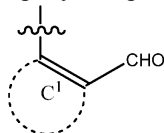
В одном варианте осуществления R^4 представляет собой $-OH$.

В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой необязательно замещенный фенил. В других вариантах осуществления R^3 представляет собой необязательно замещенный пиридин. В

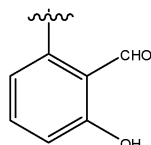
определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой необязательно замещенный пиразол.
В определенных вариантах осуществления R^3 выбран из группы, состоящей из



В определенных вариантах осуществления предусмотрены соединения формул (IV) и (V), где

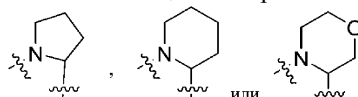


представляет собой



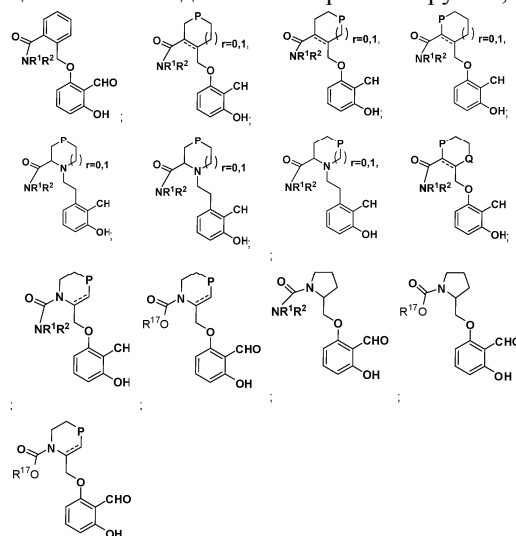
В одном варианте осуществления кольцо В представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатом, выбранный из N, S или O. В одном варианте осуществления кольцо В представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий N в качестве гетероатома.

В определенных вариантах осуществления кольцо В выбрано из группы, состоящей из



В определенных вариантах осуществления L^1 представляет собой связь. В определенных вариантах осуществления L^2 представляет собой C=O. В определенных вариантах осуществления L^2 представляет собой SO_2 . В одном варианте осуществления кольцо С представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-4 из следующих: галогена, оксо-, $-OR^2$, C_1-C_6 -алкила и/или C_1-C_6 -алкокси.

В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из



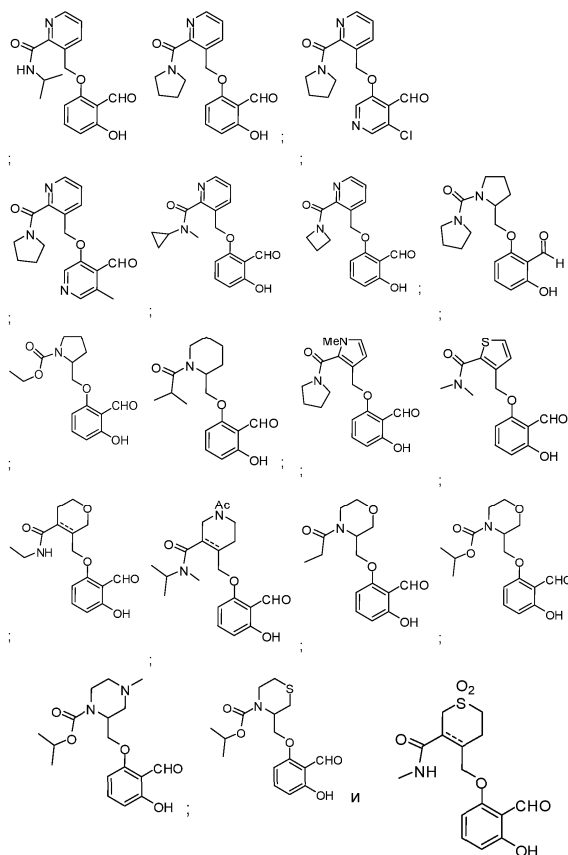
или их N-оксида, где представляет собой одинарную или двойную связь;

каждый P и Q независимо выбран из CHR^{17} , $NCOR^{15}$, NCO_2R^{15} ; N-O, O, S, SO и SO_2 ; каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, C_1-C_6 -алкил, C_6-C_{10} -арил, 5-10-членный гетероарил или 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, где алкил, арил, гетероарил или гетероцикл являются необязательно замещенными, R^1 и R^2 вместе могут образовывать 3-7-членное кольцо, предпочтительно 4-7-членное кольцо с 1-2 гетероатомами; R^{15} представляет собой C_1-C_6 -алкил, C_6-C_{10} -арил, 5-10-членный гетероарил или 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, где алкил, арил, гетероарил или гетероцикл являются необязательно замещенными;

R^{17} представляет собой C_1-C_6 -алкил, C_6-C_{10} -арил, 5-10-членный гетероарил или 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, где алкил, арил, гетероарил или гетероцикл являются необязательно замещенными;

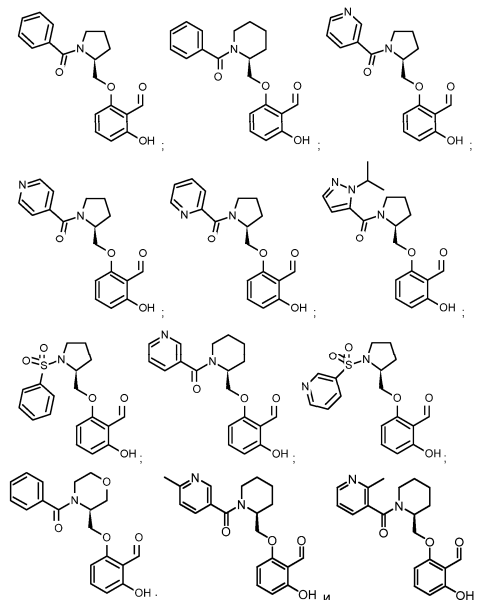
и г равняется 0, 1 или 2.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы



или его N-оксид, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы



или его N-оксид, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них. Соединения, предусмотренные в данном документе, включают соединения, приведенные в разделе "Примеры".

Фрагмент-предшественник лекарственного средства

В одном аспекте R представляет собой водород, содержащий фосфат или дифосфат фрагмент, или другой фрагмент-предшественник, или фрагмент-предшественник лекарственного средства. Предпочтительно фрагмент-предшественник лекарственного средства обеспечивает по меньшей мере 2-кратно, более предпочтительно 4-кратно увеличенную растворимость и/или биодоступность активного фрагмента (где R представляет собой водород) и более предпочтительно гидролизуется *in vivo*. Фрагменты-

предшественники структурно и функционально определены в данном документе.

В одних вариантах осуществления R представляет собой $-\text{COR}^{90}$, CO_2R^{91} или $\text{CONR}^{92}\text{R}^{93}$, где R^{90} и R^{91} независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, 4-9-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил, при этом каждый содержит по меньшей мере 1 фрагмент-азотистое основание; и

R^{92} и R^{93} независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, 4-9-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил, при этом каждый содержит по меньшей мере 1 фрагмент-азотистое основание; или R^{92} и R^{93} вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-9-членный гетероцикл, замещенный по меньшей мере 1 амино-, C_1 - C_6 -алкиламино- или ди- C_1 - C_6 -алкиламиногруппой.

В определенных вариантах осуществления R представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{31}$ или $\text{CON}(\text{R}^{13})_2$,

каждый R^{31} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, 4-9-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере 1 фрагмент-азотистое основание; и

каждый R^{13} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, 4-9-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере 1 фрагмент-азотистое основание; или 2 R^{13} вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-9-членный гетероцикл, замещенный по меньшей мере 1 амино-, C_1 - C_6 -алкиламино- или ди- C_1 - C_6 -алкиламиногруппой.

В одном аспекте R представляет собой $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{31}$, $\text{C}(\text{S})\text{OR}^{31}$, $\text{C}(\text{O})\text{SR}^{31}$ или COR^{31} , где R^{31} определен в данном документе.

В одном варианте осуществления R^{31} представляет собой группу формулы $(\text{CR}^{32}\text{R}^{33})_e\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, где каждый R^{32} и R^{33} независимо представляет собой H, C_1 - C_8 -алкил, C_3 - C_9 -гетероциклил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_6 - C_{10} -арил, C_3 - C_9 -гетероарил, или R^{32} и R^{33} вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют C_3 - C_8 -циклоалкильную, C_6 - C_{10} -арильную, C_3 - C_9 -гетероциклильную или C_3 - C_9 -гетероарильную кольцевую систему, или 2 смежных фрагмента R^{32} , или 2 смежных фрагмента R^{33} вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют C_3 - C_8 -циклоалкильную, C_6 - C_{10} -арильную, C_3 - C_9 -гетероциклильную или C_3 - C_9 -гетероарильную кольцевую систему;

каждый R^{34} и R^{35} представляет собой C_1 - C_8 -алкил, C_3 - C_9 -гетероциклил, C_3 - C_8 -циклоалкил, или R^{34} и R^{35} вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют C_3 - C_8 -циклоалкильную или C_3 - C_9 -гетероциклильную кольцевую систему;

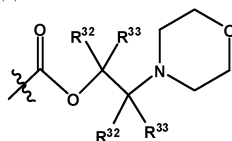
каждая гетероциклическая и гетероарильная кольцевая система необязательно замещена C_1 - C_3 -алкильной, -ОН, амино- и карбоксильной группами; и e представляет собой целое число от 1 до 4.

В некоторых менее предпочтительных вариантах осуществления R^{34} и R^{35} могут представлять собой водород.

В одном варианте осуществления индекс e предпочтительно равняется 2, и каждый R^{32} и R^{33} предпочтительно независимо выбран из группы, состоящей из H, CH_3 и структурного элемента, в котором R^{32} и R^{33} соединены вместе с образованием циклопропильной, циклобутильной, циклопентильной, циклогексильной, или 1,1-диоксогексагидро-1 Λ^6 -тиопиран-4-ильной, или тетрагидропиран-4-ильной группы.

Применительно к группе-предшественнику лекарственного средства предпочтительными вариантами осуществления являются соединения, где $\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ представляет собой морфолино.

В одном варианте осуществления R представляет собой



где

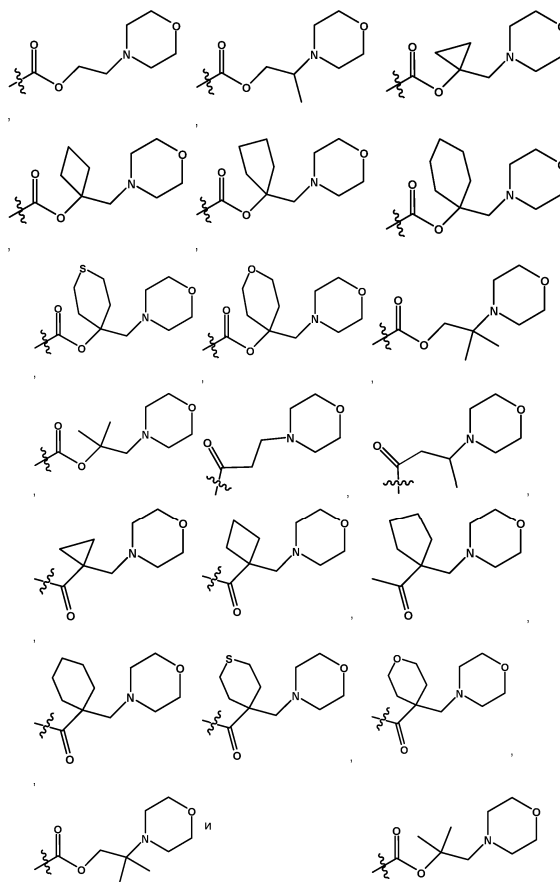
каждый R^{32} и R^{33} независимо представляет собой H, C_1 - C_8 -алкил или необязательно, если оба находятся на одном и том же заместителе, могут быть соединены вместе с образованием C_3 - C_8 -циклоалкильной, C_6 - C_{10} -арильной, C_3 - C_9 -гетероциклильной или C_3 - C_9 -гетероарильной кольцевой системы.

В данном варианте осуществления каждый R^{32} и R^{33} независимо представляет собой H, CH_3 , или они соединены вместе с образованием циклопропильной, циклобутильной, циклопентильной, циклогексильной, 1,1-диоксогексагидро-1 Λ^6 -тиопиран-4-ильной или тетрагидропиран-4-ильной группы.

В предпочтительном варианте осуществления связь фрагмента-предшественника лекарственного средства с остальной частью активной молекулы довольно стабильна, так что время полужизни в сыворотке крови предшественника лекарственного средства составляет от приблизительно 8 до приблизительно 24 ч.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения фрагмент-предшественник лекарственного средства включает третичный амин с pK_a , близким к физиологическому pH 7,5. Любые амины с pK_a в пределах 1 единицы от 7,5 являются пригодными альтернативными аминами для данной цели. Амин может быть представлен амином морфолиновой группы. Такой диапазон pK_a от 6,5 до 8,5 допускает наличие в слабощелочной среде тонкого кишечника значительных концентраций основно-нейтрального

амина. Основно-нейтральная форма предшественника лекарственного средства-амин является липофильной и всасывается через стенку тонкого кишечника в кровь. После всасывания в кровяное русло фрагмент-предшественник лекарственного средства расщепляется эстеразами, которые естественным образом присутствуют в сыворотке крови, с высвобождением активного соединения. Примеры R включают без ограничения

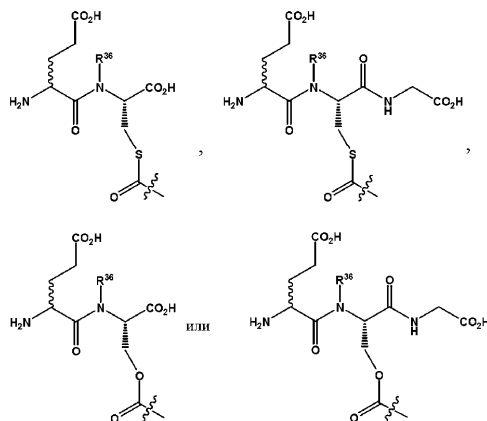


В другом варианте осуществления R представляет собой один из внесенных в таблицу, приведенную ниже

R	m	R ³⁴	R ³⁵	NR ³⁴ R ³⁵
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	1	Me	Me	
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	2	Me	Me	
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	3	Me	Me	

$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4	Me	Me	
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	1			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4			
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2	Me	Me	
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3	Me	Me	
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4	Me	Me	
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2			
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3			
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4			
$P(O)(OH)_2$				

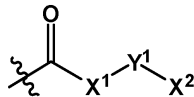
его N-оксид или фармацевтически приемлемую соль каждого из них. В другом аспекте R представляет собой



где

R^{36} представляет собой низший алкил (к примеру, C_1 - C_6 -алкил).

В еще одном аспекте R представляет собой



где X^1 , Y^1 и X^2 определены в данном документе.

В одном варианте осуществления X^1 выбран из группы, состоящей из O, S и NR^{37} , где R^{37} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

Y^1 представляет собой $-C(R^{38})_2$ или фрагмент-сахар, где каждый R^{38} независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_3 - C_9 -гетероциклил, C_6 - C_{10} -арил или C_3 - C_9 -гетероарил;

X^2 выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 -алкокси, диацилглицерина, amino, C_1 - C_6 -алкиламино, C_1 - C_6 -диалкиламино, C_1 - C_6 -алкилтио, фрагмента-PEG, фрагмента-желчной кислоты, фрагмента-сахара, фрагмента-аминокислоты, ди- или трипептида, PEG-карбоновой кислоты и -U-V, где U представляет собой O или S; и

V выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_8 -циклоалкила, C_3 - C_9 -гетероциклила, C_6 - C_{10} -арила, C_3 - C_9 -гетероарила, $C(W^2)X^3$, $PO(X^3)_2$ и SO_2X^3 ;

где W^2 представляет собой O или NR^{39} ;

где R^{39} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_3 - C_9 -гетероциклил, C_6 - C_{10} -арил или C_3 - C_9 -гетероарил; и каждый X^3 независимо представляет собой amino, гидроксил, меркапто,

C₁-C₆-алкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкиламино, C₁-C₆-диалкиламино, C₁-C₆-алкилтио, алкоксигруппу на основе желчной кислоты, фрагмент-сахар, фрагмент-PEG и -O-CH₂-CH(OR⁴⁰)CH₂X⁴R⁴⁰, где

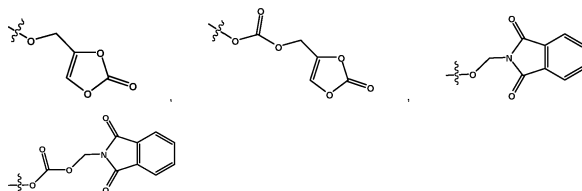
X⁴ выбран из группы, состоящей из O, S, S=O и SO₂; и

каждый R⁴⁰ независимо представляет собой C₁₀-C₂₂-алкил, C₃-C₈-циклоалкил, C₃-C₉-гетероцикл, C₆-C₁₀-арил или C₃-C₉-гетероарил, C₁-C₈-алкилен или C₁-C₈-гетероалкилен.

Каждая гетероциклическая и гетероарильная кольцевая система необязательно замещена C₁-C₃-алкильной, -ОН, amino- и карбоксильной группами.

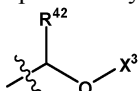
В одном варианте осуществления в настоящем изобретении используют следующие группы Y¹: CH₂, CHMe, CH(изопропил), CH(третичный бутил), C(Me)₂, C(Et)₂, C(изопропил)₂ и C(пропил)₂.

В другом варианте осуществления, в одном варианте осуществления в настоящем изобретении используют следующие группы X²:



-OMe, -OEt, -O-изопропил, O-изобутил, O-третичный бутил, -O-COMe, -O-C(=O)(изопропил), -O-C(=O)(изобутил), -O-C(=O)(третичный бутил), -O-C(=O)-NMe₂, -O-C(=O)-NHMe, -O-C(=O)-NH₂, -O-C(=O)-N(H)-CH(R⁴¹)-CO₂Et, где R⁴¹ представляет собой C₁-C₆-алкил боковой цепи или C₃-C₉-гетероциклическую группу, выбранную из групп боковых цепей, присутствующих в незаменимых аминокислотах; -O-P(=O)(OMe)₂, -O-P(=O)(O-изопропил)₂ и -O-P(=O)(O-изобутил)₂. Каждый гетероциклический элемент необязательно замещен одной или несколькими, предпочтительно 1-3, C₁-C₃-алкильными, -ОН, amino- и/или карбоксильными группами.

В другом варианте осуществления в одном варианте осуществления R представляет собой



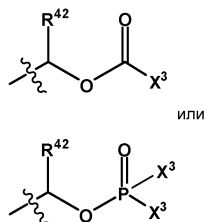
где

X³ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил, C₃-C₈-циклоалкил, C₃-C₉-гетероцикл, C₆-C₁₀-арил или C₃-C₉-гетероарил; и

R⁴² независимо представляет собой водород или C₁-C₆-алкил, C₃-C₈-циклоалкил, C₃-C₉-гетероцикл, C₆-C₁₀-арил или C₃-C₉-гетероарил.

Каждый гетероциклический элемент необязательно замещен одной или несколькими, предпочтительно 1-3, C₁-C₃-алкильными, -ОН, amino- и/или карбоксильными группами.

В одном варианте осуществления R представляет собой



где

каждый X³ независимо представляет собой amino, гидроксил, меркапто, C₁-C₆-алкил, C₃-C₈-циклоалкил, C₃-C₉-гетероцикл, C₆-C₁₀-арил или C₃-C₉-гетероарил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкиламино, C₁-C₆-диалкиламино, C₁-C₆-алкилтио, алкоксигруппу на основе желчной кислоты, фрагмент-сахар, фрагмент-PEG и -O-CH₂-CH(OR⁴⁰)CH₂X⁴R⁴⁰,

где

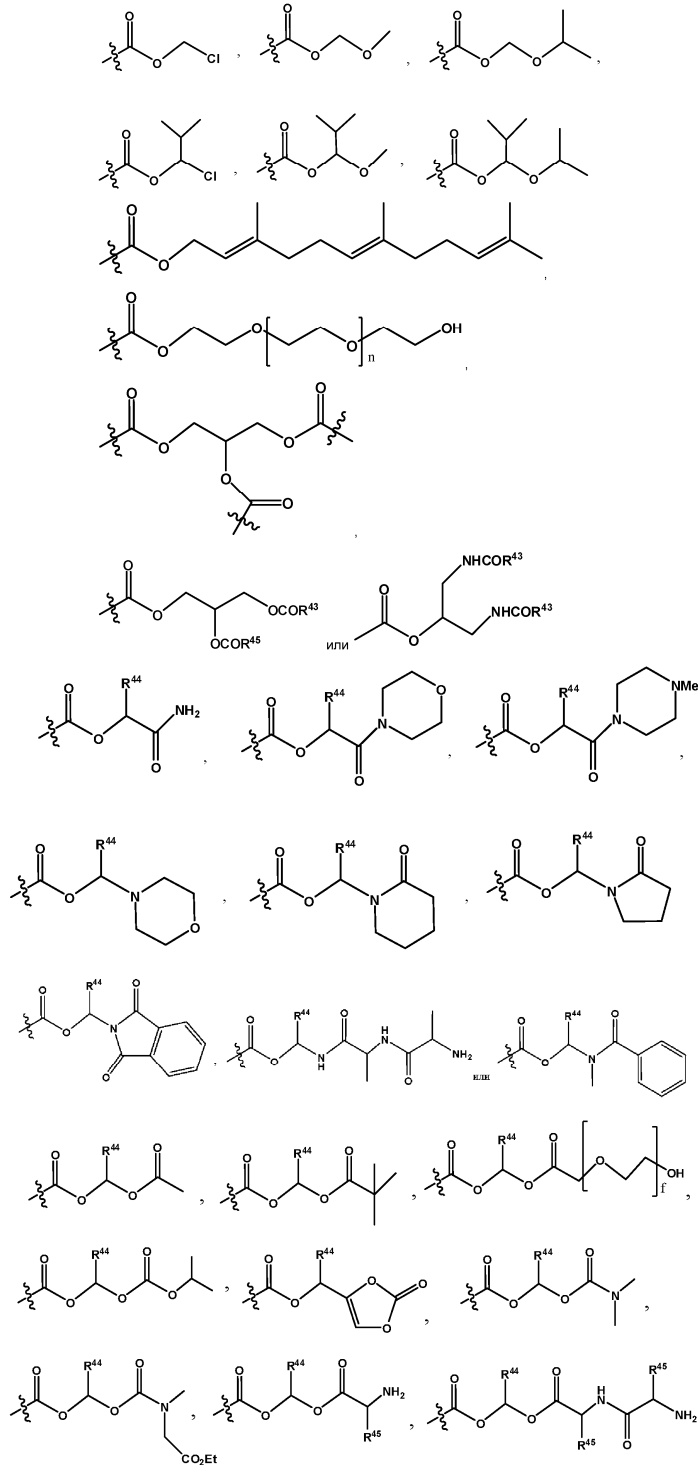
X⁴ выбран из группы, состоящей из O, S, S=O и SO₂; и

каждый R⁴⁰ независимо представляет собой C₁₀-C₂₂-алкил, C₃-C₈-циклоалкил, C₃-C₉-гетероцикл, C₆-C₁₀-арил, C₃-C₉-гетероарил, C₁-C₈-алкилен или C₁-C₈-гетероалкилен; и

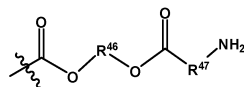
R⁴² независимо представляет собой водород или C₁-C₆-алкил, C₃-C₈-циклоалкил, C₃-C₉-гетероцикл, C₆-C₁₀-арил или C₃-C₉-гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления R⁴² независимо представляет собой водород или C₁-C₆-алкил, C₃-C₈-циклоалкил, C₃-C₉-гетероцикл, C₆-C₁₀-арил или C₃-C₉-гетероарил; и каждый X³ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил, C₃-C₈-циклоалкил, C₃-C₉-гетероцикл, C₆-C₁₀-арил или C₃-C₉-гетероарил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкиламино, C₁-C₆-диалкиламино или C₁-C₆-алкилтио.

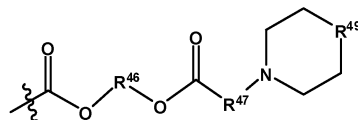
В некоторых вариантах осуществления R представлен следующими структурами:



где в вышеприведенных примерах R^{43} представляет собой C_{10} - C_{22} -алкил или алкилен, R^{44} представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил, и R^{45} представляет собой алкильные группы боковых цепей, присутствующие в природных альфа-аминокислотах



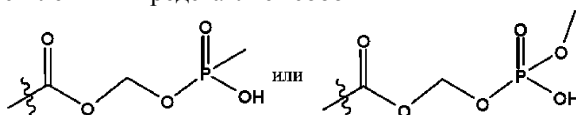
где R^{46} представляет собой $(CH_2)_n$, $n=2-4$, а $CO-R^{47}-NH_2$ представляет собой аминоацильную группу; или



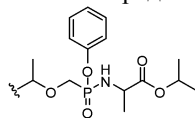
где R^{46} представляет собой $(CH_2)_n$, $n=2-4$, R^{47} представляет собой $(CH_2)_n$, $n=1-3$, а R^{49} представляет

собой O или NMe.

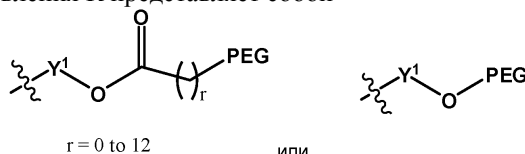
В одном варианте осуществления R представляет собой



В одном аспекте R представляет собой $-C(R^{200}R^{201})O(R^{202}R^{203})P(O)OR^{204}NR^{205}R^{206}$, где каждый R^{200} , R^{201} , R^{202} , R^{203} , R^{204} , R^{205} и R^{206} независимо представляет собой H, C₁-C₈-алкил, C₃-C₉-гетероцикл, C₃-C₈-циклоалкил, C₆-C₁₀-арил, C₃-C₉-гетероарил, где каждый алкил, гетероцикл, циклоалкил, арил и гетероарил является необязательно замещенным. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-CH(R^{201})OCH_2P(O)OR^{204}NHR^{206}$, где R^{201} представляет собой C₃-C₈-алкил, R^{204} представляет собой фенил, необязательно замещенный. В одном варианте осуществления R^{206} представляет собой $-CHR^{207}C(O)OR^{208}$, где R^{207} выбран из группы, состоящей из боковых цепей природных аминокислот и их $-CO_2H$ -сложных эфиров, а R^{208} представляет собой C₁-C₈-алкил. В одном варианте осуществления R^{206} представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 CO₂H, SH, NH₂, C₆-C₁₀-арилами и C₂-C₁₀-гетероарилами. В одном варианте осуществления R представляет собой



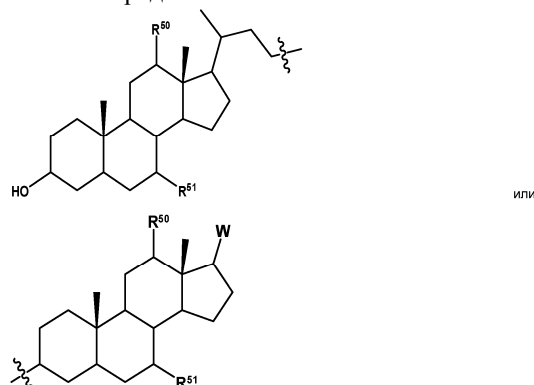
В одном варианте осуществления R представляет собой



где Y^1 представляет собой $-C(R^{38})_2$, где каждый R^{38} независимо представляет собой водород или C₁-C₆-алкил, C₃-C₈-циклоалкил, C₃-C₉-гетероцикл, C₆-C₁₀-арил или C₃-C₉-гетероарил.

Различные фрагменты-полиэтиленгликоли (PEG) и способы синтеза, связанные с ними, которые можно применять или адаптировать для получения соединений по настоящему изобретению, описаны в патентах США №№ 6608076; 6395266; 6194580; 6153655; 6127355; 6111107; 5965566; 5880131; 5840900; 6011042 и 5681567.

В одном варианте осуществления R представляет собой



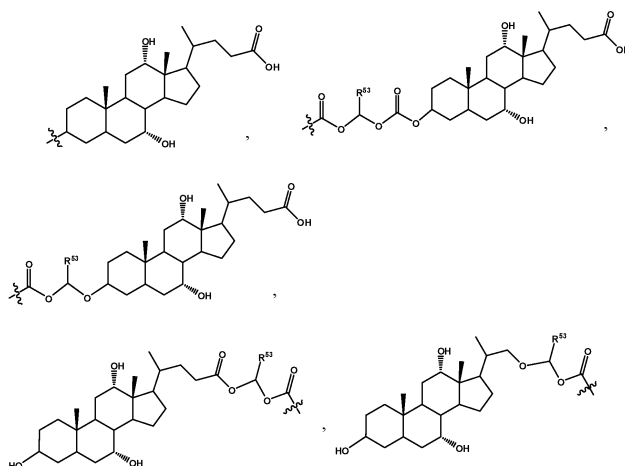
где

R^{50} представляет собой -OH или водород; R^{51} представляет собой -OH или водород;

W представляет собой $-CH(CH_3)W^1$;

где W^1 представляет собой замещенную C₁-C₈-алкильную группу, содержащую фрагмент, необязательно отрицательно заряженный при физиологическом значении pH, при этом указанный фрагмент выбран из группы, состоящей из CO₂H, SO₃H, SO₂H, $-P(O)(OR^{52})(OH)$, $-OP(O)(OR^{52})(OH)$ и OSO₃H, где R^{52} представляет собой C₁-C₆-алкил, C₃-C₈-циклоалкил, C₃-C₉-гетероцикл, C₆-C₁₀-арил или C₃-C₉-гетероарил.

Каждая гетероциклическая и гетероарильная кольцевая система необязательно замещена одной или несколькими, предпочтительно 1-3, C₁-C₃-алкильными, -OH, амино- и/или карбоксильными группами. В одном варианте осуществления R представляет собой



где R⁵³ представляет собой H или C₁-C₆-алкил. В другом аспекте R представляет собой SO₃H.

В другом аспекте R содержит расщепляемый линкер, где термин "расщепляемый линкер" обозначает линкер, который характеризуется коротким временем полужизни *in vivo*. Разрушение линкера Z в соединении приводит к высвобождению или образованию активного соединения. В одном варианте осуществления расщепляемый линкер характеризуется временем полужизни, составляющим менее десяти часов. В одном варианте осуществления расщепляемый линкер характеризуется временем полужизни, составляющим менее часа. В одном варианте осуществления время полужизни расщепляемого линкера составляет от 1 до 15 мин. В одном варианте осуществления расщепляемый линкер характеризуется по меньшей мере одной связью со структурой C*-C(=X*)X*-C*, где C* представляет собой замещенную или незамещенную метиленовую группу, а X* представляет собой S или O. В одном варианте осуществления расщепляемый линкер характеризуется по меньшей мере одной связью C*-C(=O)O-C*. В одном варианте осуществления расщепляемый линкер характеризуется по меньшей мере одной связью C*-C(=O)S-C*. В одном варианте осуществления расщепляемый линкер характеризуется по меньшей мере одной -C(=O)N*-C*-SO₂-N*-связью, где N* представляет собой -NH- или C₁-C₆-алкиламино. В одном варианте осуществления расщепляемый линкер гидролизуется ферментом эстеразой.

В одном варианте осуществления линкер представляет собой саморазрушающийся линкер, такой как линкер, раскрытый в публикации патента США 2002/0147138, Firestone; PCT публикации № US 05/08161 и PCT публикации № 2004/087075. В другом варианте осуществления линкер является субстратом для ферментов. В общих чертах см. Rooseboom et al., 2004, *Pharmacol. Rev.* 56:53-102.

Фармацевтические композиции

В дополнительных аспектах настоящего изобретения предусмотрена композиция, содержащая какое-либо из соединений, описанных в данном документе, и, по меньшей мере, фармацевтически приемлемый наполнитель. В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает композицию, содержащую какое-либо из соединений, описанных в данном документе, и фармацевтически приемлемый наполнитель.

Такие композиции могут быть составлены для различных путей введения. Несмотря на то, что композиции, подходящие для пероральной доставки, возможно будут использоваться наиболее часто, другие пути, которые могут использоваться, включают трансдермальный, внутривенный, внутриартериальный, ингаляционный, ректальный, интраназальный, вагинальный, лингвальный, внутримышечный, внутрибрюшинный, внутрикожный, интракраниальный и подкожный пути. Подходящие лекарственные формы для введения какого-либо из соединений, описанных в данном документе, включают таблетки, капсулы, пилюли, порошки, аэрозоли, суппозитории, парентеральные препараты и пероральные жидкости, в том числе суспензии, растворы и эмульсии. Можно также применять лекарственные формы с замедленным высвобождением, например, в форме трансдермального пластыря. Все лекарственные формы могут быть получены с использованием способов, которые являются стандартными в данной области (см., например, Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 16th ed., A. Oslo editor, Easton Pa. 1980). Фармацевтически приемлемые наполнители являются нетоксичными, облегчают введение и не оказывают отрицательного влияния на терапевтическую пользу соединения по настоящему изобретению. Такие наполнители могут быть любым твердым, жидким, полужидким или, в случае аэрозольной композиции, газообразным наполнителем, который, как правило, доступен специалисту в данной области. Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением получают при помощи обычных средств с использованием способов, известных в уровне техники.

Композиции, раскрытые в данном документе, можно применять в сочетании с любым из носителей и наполнителей, обычно применяемых в фармацевтических препаратах, к примеру, тальком, гуммиарабиком, лактозой, крахмалом, стеаратом магния, маслом какао, водными или неводными растворителями, маслами, производными парафина, гликолями и т.д. К препаратам, в частности к препаратам для перо-

рального введения, также можно добавлять красители и ароматизаторы. Растворы можно получать с использованием воды или физиологически совместимых органических растворителей, таких как этанол, 1,2-пропиленгликоль, полигликоль, диметилсульфоксид, жирные спирты, триглицериды, неполные эфиры глицерина и т. п.

Твердые фармацевтические наполнители включают крахмал, целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, тальк, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат магния, стеарат натрия, глицеролмоностеарат, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко и т. п. Жидкие и полужидкие наполнители могут быть выбраны из глицерина, пропиленгликоля, воды, этанола и различных масел, в том числе масел минерального, животного, растительного или синтетического происхождения, к примеру, арахисового масла, соевого масла, минерального масла, кунжутного масла и т.д. В определенных вариантах осуществления композиции, предусмотренные в данном документе, содержат одно или несколько из α -токоферола, гуммиарабика и/или гидроксипропилцеллюлозы.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает составы с замедленным высвобождением, такие как депонированные лекарственные средства или пластыри, содержащие эффективное количество соединения, предусмотренного в данном документе. В другом варианте осуществления пластырь дополнительно содержит гуммиарабик или гидроксипропилцеллюлозу отдельно или в комбинации в присутствии альфа-токоферола. Предпочтительно гидроксипропилцеллюлоза характеризуется средним MW от 10000 до 100000. В более предпочтительном варианте осуществления гидроксипропилцеллюлоза характеризуется средним MW от 5000 до 50000.

Соединения и фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно применять отдельно или в комбинации с другими соединениями. При введении с другим средством совместное введение может осуществляться любым образом, при котором фармакологические действия обоих проявляются у пациента в одно и то же время. Таким образом, совместное введение не требует, чтобы для введения как соединения по настоящему изобретению, так и другого средства использовали одну фармацевтическую композицию, ту же лекарственную форму или даже тот же путь введения, или чтобы два средства вводились точно в одно и то же время. Однако наиболее удобно будет выполнять совместное введение при помощи той же лекарственной формы и того же пути введения фактически в одно и то же время. Очевидно, такое введение наиболее преимущественно происходит при помощи доставки обоих активных ингредиентов одновременно в новой фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением.

Способы лечения

В аспектах настоящего изобретения предусмотрен способ повышения оксигенации ткани и/или клеток, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества какого-либо из соединений или композиций, описанных в данном документе.

В аспектах настоящего изобретения предусмотрен способ повышения сродства гемоглобина S к кислороду у субъекта, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества какого-либо из соединений или композиций, описанных в данном документе. В аспектах настоящего изобретения предусмотрен способ лечения состояния, ассоциированного с гипоксией, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества какого-либо из соединений или композиций, описанных в данном документе.

В дополнительных аспектах настоящего изобретения предусмотрен способ лечения гипоксии, ассоциированной с серповидно-клеточной анемией, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения какого-либо из соединений или композиций, описанных в данном документе.

В дополнительных аспектах настоящего изобретения предусмотрен способ лечения серповидно-клеточного нарушения, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества какого-либо из соединений или композиций, описанных в данном документе. В еще дополнительных аспектах настоящего изобретения предусмотрен способ лечения рака, заболевания легких, инсульта, высотной болезни, язвы, пролежня, болезни Альцгеймера, синдрома острого респираторного заболевания и раны, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представляющего собой любое из соединений или композиций, описанных в данном документе.

Способы синтеза

Также предусмотрены определенные способы создания соединений, описанных в данном документе. Реакции предпочтительно выполняют в подходящем инертном растворителе, что будет очевидно для специалиста в данной области техники после прочтения данного раскрытия, в течение периода времени, достаточного для обеспечения фактического завершения реакции, что устанавливают с помощью тонкослойной хроматографии, ^1H -ЯМР и т.д. При необходимости ускорения реакции реакционную смесь можно нагревать, что хорошо известно специалисту в данной области техники. Конечные и промежуточные соединения при необходимости очищают с помощью различных известных из уровня техники способов, таких как кристаллизация, осаждение, колоночная хроматография и т.п., что будет очевидно для специалиста в данной области техники после прочтения данного раскрытия.

Иллюстративный и неограничивающий способ синтеза соединения формулы (I) схематично изображен ниже.

На следующих схемах \odot и \oplus обозначают кольца В и С, описанные в данном документе;

L, R³ и R⁷⁰ описаны в данном документе;

A⁵ и B⁵ независимо представляют собой NR¹⁴, O, S, S(O)_x, NBoC, CH₂, CHR¹⁴, C(R¹⁴)₂ при условии, что, когда A⁵ и B⁵ оба присутствуют в кольце, они одновременно не являются CH₂, CHR¹⁴, C(R¹⁴)₂, и при условии, что если только один из A⁵ или B⁵ присутствует в кольце, то A⁵ или B⁵ не является CH₂, CHR¹⁴, C(R¹⁴)₂;

R¹⁴ представляет собой C₁-C₆-алкил, COR¹⁵ или COOR¹⁵; где R¹⁵ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₆-C₁₀-арил, необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, или необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S;

каждый из X и X⁵ представляет собой уходящую группу и независимо выбран из Cl, Br и I.

X⁶ представляет собой CR, N, O, S(O)_x; где x равняется 0, 1 или 2;

Y⁵ представляет собой уходящую группу, выбранную из Cl, F, Br, I, OSO₂R⁷¹ и OSO₂Ar;

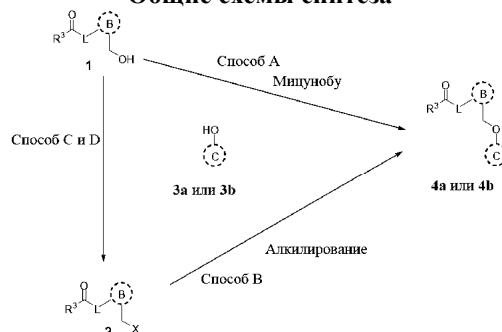
R⁷¹ представляет собой C₁-C₆-алкил;

Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена и/или C₁-C₄-алкильными группами;

n равняется 0, 1 или 2.

В случае, когда переменные, которые уже использовались в структурах ранее в данном документе, используются в схемах, контекст однозначно указывает на то, к чему относится переменная.

Общие схемы синтеза

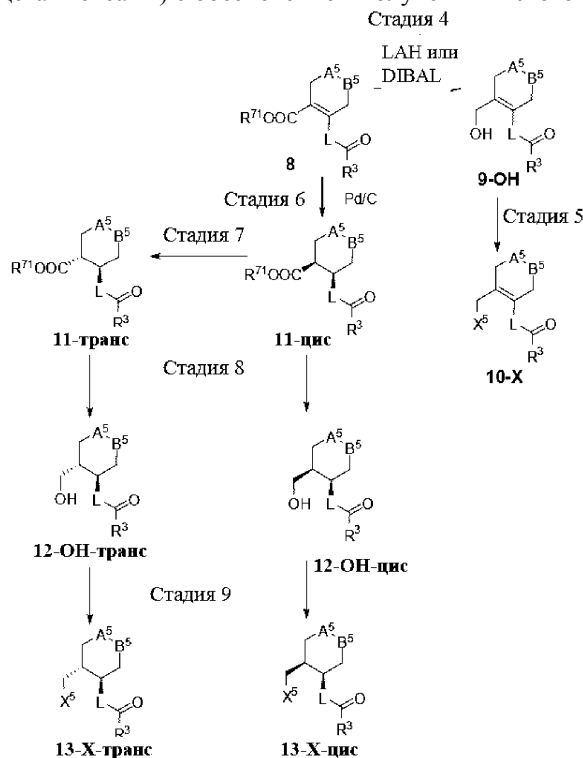


Общий способ А получения аналогов арилокси/гетероарилового эфира (4a/4b) из замещенного метиленового спирта (1) и производных гидроксил(гетеро)арилальдегида (3a/3b).

Смесь производных гидроксил(гетеро)арилальдегида (3a/3b) (0,1-2 ммоль) с замещенным метиленовым спиртом (1) (0,8-1,2 экв.) и PPh₃ (1-1,5 экв.) в безводном THF (1-10 мл) перемешивали в атмосфере азота до полного растворения. Раствор охлаждали до 0°C на ледяной бане и по каплям добавляли DIAD или DEAD (1,1 экв.) в THF или толуоле в течение периода 1-20 мин. Ледяной бане давали возможность завершить охлаждающее действие за 90 мин и смесь перемешивали при RT в течение 2-48 ч. Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем фильтровали через подушку из диоксида кремния. Диоксид кремния промывали 2-20 мл этилацетата. Объединенные фильтраты выпаривали и остаток высушивали в высоком вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ или флэш-хроматографии на силикагеле. [Общий способ В получения аналогов арилокси/гетероарилового эфира (4a/4b) из замещенного галоидметилена (2) и производных гидроксил(гетеро)арилальдегида (3a/3b). Смесь производных гидроксил(гетеро)арилальдегида (3a/3b) (0,1-2 ммоль, 1-4 экв.), замещенного метиленхлорида или бромида (2) (1 экв.) и K₂CO₃ (2-5 экв.) (также может быть добавлено каталитическое количество NaI или Bu₄NI) в DMF или ацетонитриле (1-10 мл) перемешивали при RT или нагревали до 120°C в течение 0,5-8 ч в атмосфере азота. При обработке А в реакционную смесь добавляли воду, осажденный продукт собирали, промывали водой, а затем подвергали очистке с помощью препаративной ВЭЖХ или флэш-хроматографии на силикагеле. При обработке В (для продуктов, которые не выпадали в осадок) разбавленную HCl или водный раствор NH₄Cl добавляли при 0°C для доведения pH до ~7, реакционную смесь делили между этилацетатом или дихлорметаном и водный раствор хлорида натрия и органический слой разделяли, высушивали и растворитель удаляли в вакууме для обеспечения получения неочищенного продукта, который очищали с помощью автоматизированной колоночной хроматографии на силикагеле с использованием соответствующей смеси растворителей (например, этилацетат/гексаны). Общий способ С получения замещенного метиленхлорида (2a). К раствору замещенного метиленового спирта (1) (0,1-2 ммоль) в DCM (1-10 мл) по каплям добавляли SOCl₂ (от 2 до 5 экв.) при 0°C или RT. Реакционную смесь перемешивали при RT в течение от 10 мин до 6 ч или до момента, когда реакцию считали завершенной (LC/MS). Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния посредством роторного вакуумного испарителя. Неочищенный остаток хлорида суспендировали в толуоле, обрабатывали ультразвуком и

концентрировали до сухого состояния. Процесс повторяли три раза и высушивали в вакууме с получением замещенного метиленхлорида (2) обычно в виде грязно-белого твердого вещества, которое использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. Альтернативно, затем добавляли 1 н. водный раствор Na_2CO_3 с получением раствора с pH ~8. Смесь экстрагировали с помощью DCM (3×10 -50 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного замещенного метиленхлорида (2а), который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-100%, этилацетат-гексаны).

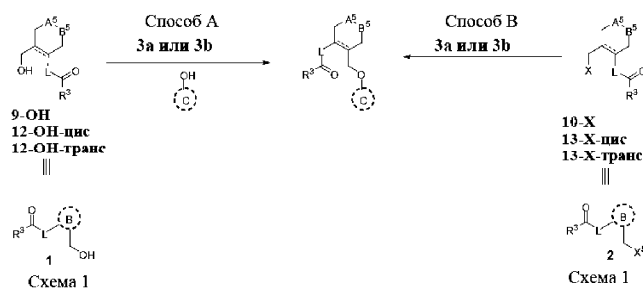
Общий способ D получения замещенного метиленбромида (2b). К раствору замещенного метиленового спирта (1) (0,1-2 ммоль) в DCM (1-10 мл) по каплям добавляли $\text{Ph}_3\text{P Br}_2$ (от 2 экв. до 5 экв.) при 0°C или RT. Реакционную смесь перемешивали при RT в течение от 10 мин до 2 ч или до момента, когда реакцию считали завершённой (LC/MS). Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния посредством роторного вакуумного испарителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-100%, этилацетат-гексаны) с обеспечением получения чистого бромида 2b.



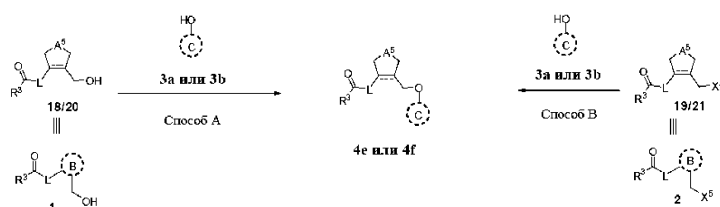
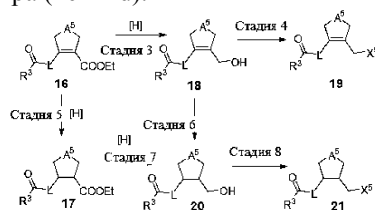
Общий способ E получения гетероциклических производных метилена 9, 10, 12 и 13.

Восстановление сложноэфирной группы гетероциклогексенкарбоксилата 8 с помощью LAH или DIBAL давало соответствующий спирт 9-ОН (стадия 4). Последующая реакция спирта 9-ОН с тионилхлоридом, Ph_3PBr_2 (или $\text{CBr}_4\text{-Ph}_3\text{P}$ или PBr_3) или алкил/арилсульфонилхлоридом приводила к получению соответствующего хлорида, бромида или сульфоната 10-Х (стадия 5).

Альтернативно, двойную связь гетероциклогексенкарбоксилата 8 восстанавливали с получением цис-гетероциклогексанкарбоксилата 11-цис в условиях гидрогенизации, катализируемой палладием (стадия 6). Восстановление сложноэфирной группы 11-цис с помощью LAH или DIBAL давало в результате цис-спирт 12-ОН-цис (стадия 8). Превращение спирта 12-ОН-цис в его хлорид, бромид или сульфонат (такой как мезилат, тозилат) 13-Х-цис может быть достигнуто путем осуществления реакции с тионилхлоридом, или Ph_3PBr_2 , или сульфонилхлоридом (таким как мезилхлорид или тозилхлорид) (стадия 9). Цис-циклогексанкарбоксилат 11-цис также может быть изомеризован до термодинамически более стабильного транс-изомера 11-транс посредством обработки спиртовым раствором алкоксида (например, этоксида). Аналогично, трансформацию сложного эфира 11-транс в спирт 12-транс и галид 13-Х-транс осуществляли путем применения условий стадии 8 и стадии 9, аналогичных таковым для соответствующих цис-изомеров.



Связывание (гетеро)циклических производных метилена 9, 10, 12 и 13 с производными гидроксил(гетеро)арилальдегида (3а/3b) с помощью общего способа А или В обеспечивало получение соответствующих аналогов арилокси/гетероарилового эфира (4с и 4d).

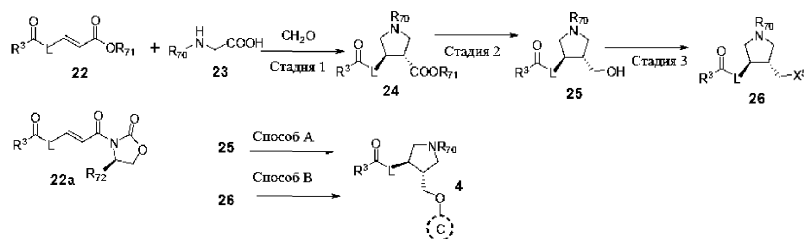


Общий способ F получения гетероциклических производных метилена 18, 19, 20 и 21.

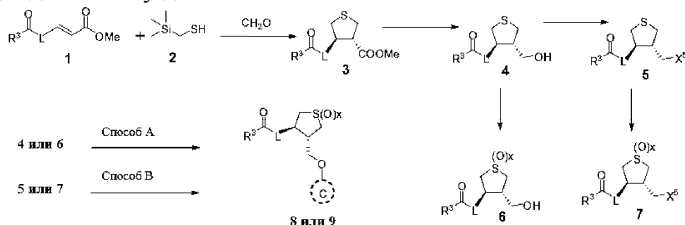
Сложный эфир кетокислоты 14 превращали в промежуточное соединение 15, представляющее собой трифлат, путем обработки средством, способствующим образованию трифлата (например, трифлатным ангидридом), в присутствии органического основания, такого как основание Хунига (стадия 1). Связывание по Сузуки трифлата 15 с бороновой кислотой или сложным эфиром обеспечивало получение гетероциклокарбоксилата 16 (стадия 2). Последующее восстановление сложноэфирной группы с помощью LАH или DIBAL давало соответствующий спирт 18 (стадия 3). Последующая реакция спирта 18 с тионилхлоридом, Ph₃PBr₂ (или СВr₄-Ph₃P или PBr₂) или алкил/арилсульфонилхлоридом приводила к получению соответствующего хлорида, бромида или сульфоната 19 (стадия 4).

Альтернативно, двойную связь 16 восстанавливали с получением насыщенного гетероциклического аналога 17 в условиях гидрогенизации, катализируемой палладием (стадия 5). Восстановление сложноэфирной группы 17 с помощью LАH или DIBAL давало в результате спирт 20 (стадия 7). Превращение спирта 20 в его хлорид, бромид или сульфонат (такой как мезилат, тозилат) 21 может быть достигнуто путем осуществления реакции с тионилхлоридом, или Ph₃PBr₂, или сульфонилхлоридом (таким как мезилхлорид или тозилхлорид) (стадия 8). Связывание (гетеро)циклических производных метилена 18, 19, 20 и 21 с производными гидроксил(гетеро)арилальдегида (3а/3b) с помощью общего способа А или В обеспечивало получение соответствующих аналогов арилокси/гетероарилоксиэфира (4е и 4f).

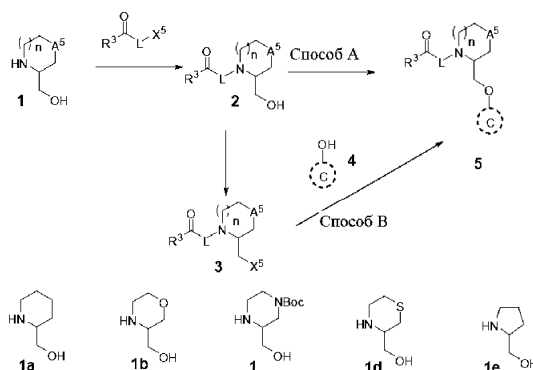
Хиральные производные пирролидинметилена 25 и 26 могут быть получены в соответствии с последовательностью реакций, показанной в данном документе. Сложный эфир пирролидина 24 получали посредством 1,3-диполярного циклоприсоединения алкена 22 с азометин-илидом, получаемым *in situ* из формальдегида и аминокислоты 23, к алкену (стадия 1). Последующее восстановление сложного эфира до спирта 24 и дальнейшее превращение 25 осуществляли с помощью аналогичных способов, описанных в данном документе. Если используют хиральную вспомогательную группу, такую как хиральное производное оксазолидинона 22а, также могут быть получены оптически активные производные пирролидина 25 и 26. Связывание 25 и 26 с производными гидроксил(гетеро)арилальдегида (3а/3b) с помощью общего способа А или В обеспечивало получение соответствующих аналогов арилокси/гетероарилокси-эфира (4).



Синтез тетрагидротиофенов (т.е. 20 и 21, A=S) описан в данном документе отдельно от общего. Также описан другой подход к синтезу для этого класса аналогов.

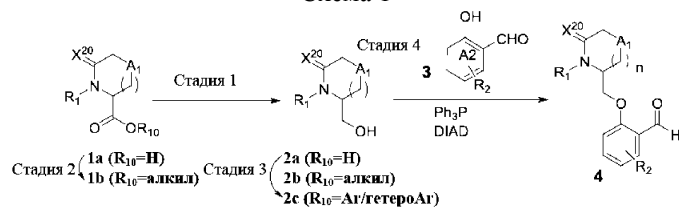


Другие гетероциклические аналоги (соединение 5) со связью C-N синтезировали путем применения условий аминирования Бухвальда-Хартвига. Многие циклические амины (1) доступны для приобретения (например, 1a, 1b, 1c, 1d и 1e).



Защищенные амиды формулы $-\text{CONHR}^{95}$ и $-\text{CONHOR}^{95}$ могут быть превращены, например, гидролизваны с получением соответствующих амидов в соответствии со способами, известными специалисту в данной области техники.

Схема 1



Соединения структуры 4 могут быть синтезированы с помощью общей схемы синтеза 1. Восстановление производного карбоновой кислоты 1 давало аналог гидроксоиметила 2, который может быть подвергнут N-derivatизации посредством опосредованной медью реакции N-арилрования (CuI, Ag-I, основание, такое как N,N-диметилаэтилендиамин, и фосфат калия, нагревание) с получением ключевого промежуточного соединения 3, представляющего собой гидроксиметил. Связывание 3 с фенолальдегидом 4 приводило к получению желаемого аналога альдегида 5 посредством обычных условий реакции Мицунобу с использованием либо трифенилфосфина, либо трифенилфосфина на полимерной подложке. A₁ представляет собой гетероатом или гидрокарбильный фрагмент, определенный в данном документе.

Стадия 1 общего способа - восстановление производного карбоновой кислоты 1 до метилового спирта 2.

К суспензии карбоновой кислоты 1 (1-10 ммоль) в MeOH или EtOH (2-10 мл) при 0°C добавляли SOCl₂ (1,5 экв.). После 1-12 ч перемешивания при комнатной температуре ее концентрировали для удаления всех растворителей, высушивали в высоком вакууме с получением соответствующего метилового или этилового сложного эфира. Сложный эфир растворяли в MeOH или EtOH (5-30 мл), к этому раствору добавляли NaBH₄ (1-4 экв.) при 0°C, смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 1-24 ч. Смесь гасили насыщ. NH₄Cl, отфильтровывали нерастворимые вещества, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с получением соответствующего соединения 2, представляющего

собой гидроксиметилен.

Стадия 2 общего способа - N-алкилирование (1a с получением 1b).

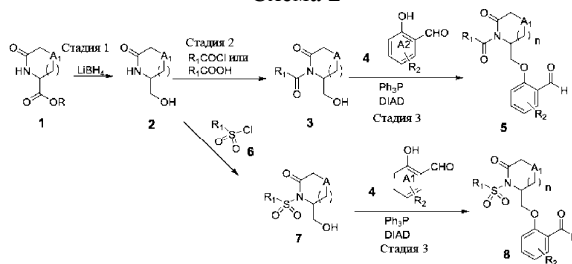
Карбоксилат 1a ($R_1=H$) можно сначала алкилировать, а затем восстановить с получением аналога N-алкилгидроксиметилена 1b ($R_1=алкил$). В ходе обычной процедуры карбоксилат 1a (1-10 ммоль) сначала растворяли в DMF (2-20 мл); к полученному затем добавляли основание, такое как NaH, или Cs_2CO_3 (1-1,2 экв.) с последующим добавлением галоидалкила (например, BnBr) (0,9-1,5 экв.). Обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре с нагреванием от 40 до 115°C в течение 0,5-24 ч. При обработке А в реакционную смесь добавляли воду, осажденный продукт собирали, промывали водой, а затем подвергали очистке с помощью препаративной ВЭЖХ или флэш-хроматографии на силикагеле. При обработке В (для продуктов, которые не выпадали в осадок) разбавленную HCl или водный раствор NH_4Cl добавляли при 0°C для доведения pH до ~7, реакционную смесь делили между этилацетатом или дихлорметаном и водный раствор хлорида натрия и органический слой разделяли, высушивали и растворитель удаляли в вакууме для обеспечения получения неочищенного продукта, который очищали с помощью автоматизированной колоночной хроматографии на силикагеле с соответствующей реакции смесью растворителей (например, этилацетат/гексаны).

Стадия 3 общего способа - опосредованное медью N-арилрование 2a с получением 2c.

Для циклических аминов ($X=N, H$) к раствору соединения 2a, представляющего собой гидроксиметилен (1-10 ммоль), и арил/гетероидида (1-1,5 экв.) в iPrOH (0,5-10 мл) добавляли этилендиол (1,3 экв.) и CuI (6,7 мол. %), затем K_3PO_4 (1,3 экв.), затем его дегазировали и нагревали при 88°C в течение 6-24 ч. Альтернативно, для лактамов ($X=O$) к раствору соединения 2a, представляющего собой гидроксиметилен (1-10 ммоль), и арил/гетеро-йодида (1-1,5 экв.) в диоксане (2-20 мл) добавляли CuI (0,17 экв.), N,N-диметилендиамин (0,17 экв.), K_3PO_4 (1,7 экв.), затем его дегазировали и нагревали при 100°C в течение 6-48 ч.

Обработка для обеих процедур: реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, смесь разводили EtOAc и водой, органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой объединяли, промывали соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с получением соединения 2c, представляющего собой N-арил/гетероарил. Общий способ С - условия реакции Мицунобу. Смесь производных гидроксил(гетеро)арилальдегида (4) (0,1-2 ммоль) с замещенным метиленовым спиртом (3) (0,8-1,2 экв.) и PPh_3 (на полимерной подложке) (1-1,5 экв.) в безводном THF (1-10 мл) перемешивали в атмосфере азота до полного растворения. Раствор охлаждали до 0°C на ледяной бане и по каплям добавляли DIAD или DEAD (1,1 экв.) в THF или толуоле в течение периода 1-20 мин. Ледяной бане давали возможность завершить охлаждающее действие за 90 мин и смесь перемешивали при RT в течение 2-48 ч. Смесь фильтровали через подушку из диоксида кремния. Диоксид кремния промывали 2-20 мл этилацетата. Объединенные фильтраты выпаривали и остаток высушивали в высоком вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ или флэш-хроматографии на силикагеле.

Схема 2



Соединения структуры 5 могут быть синтезированы с помощью общей схемы синтеза 1. Восстановление производного карбоновой кислоты 1 давало аналог гидроксиметила 2, который может быть подвергнут N-алкилированию с помощью простого галоидалкила (основание, R_1X , нагревание) или галоидарила (ArX) посредством опосредованной медью реакции N-арилрования (CuI , $Ag-I$, основание, такое как N,N-диметилендиамин, и фосфат калия, нагревание) с получением ключевого промежуточного соединения 3, представляющего собой гидроксиметил. Связывание 3 с фенолальдегидом 4 приводило к получению желаемого аналога альдегида 5 посредством обычных условий реакции Мицунобу с использованием либо трифенилфосфина, либо трифенилфосфина на полимерной подложке. A_1 представляет собой гетероатом или гидрокарбильный фрагмент, определенный в данном документе.

Стадия 1 общего способа - восстановление производного карбоновой кислоты 1 до метилового спирта 2.

К суспензии карбоновой кислоты 1 (1-10 ммоль) в MeOH или EtOH (2-10 мл) при 0°C добавляли $SOCl_2$ (1,5 экв.). После 1-12 ч перемешивания при комнатной температуре ее концентрировали для удаления всех растворителей, высушивали в высоком вакууме с получением соответствующего метилового или этилового сложного эфира. Сложный эфир растворяли в MeOH или EtOH (5-30 мл), к этому раствору

добавляли NaBH_4 (1-4 экв.) при 0°C , смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 1-24 ч. Смесь гасили насыщ. NH_4Cl , отфильтровывали нерастворимые вещества, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с получением соответствующего соединения 2, представляющего собой гидроксиметилен.

Стадия 2 общего способа - опосредованное медью N-арилрование.

Для циклических аминов ($\text{X}=\text{N}$, Н) к раствору соединения 2, представляющего собой гидроксиметилен (1-10 ммоль), и арил/гетеройодида (1-1,5 экв.) в *i*PrOH (0,5-10 мл) добавляли этилендиол (1,3 экв.) и CuI (6,7 мол. %), затем K_3PO_4 (1,3 экв.), затем его дегазировали и нагревали при 88°C в течение 6-24 ч.

Альтернативно, для лактамов ($\text{X}=\text{O}$) к раствору соединения 2, представляющего собой гидроксиметилен (1-10 ммоль), и арил/гетеройодида (1-1,5 экв.) в диоксане (2-20 мл) добавляли CuI (0,17 экв.), N,N-димилэтилендиамин (0,17 экв.), K_3PO_4 (1,7 экв.), затем его дегазировали и нагревали при 100°C в течение 6-48 ч. Обработка для обеих процедур: реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, смесь развели EtOAc и водой, органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc , органический слой объединяли, промывали соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с получением соединения 3, представляющего собой N-арил/гетероарил.

Стадия 2b общего способа - N-алкилирование.

Карбоксилат 1 можно сначала алкилировать, а затем восстановить с получением аналога N-алкилгидроксиметилена 3. В ходе обычной процедуры карбоксилат 1 (1-10 ммоль) сначала растворяли в DMF (2-20 мл); к полученному затем добавляли основание, такое как NaN , или Cs_2CO_3 (1-1,2 экв.) с последующим добавлением галоидалкила (например, VnBr) (0,9-1,5 экв.). Обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре с нагреванием от 40 до 115°C в течение 0,5-24 ч. При обработке А в реакционную смесь добавляли воду, осажденный продукт собирали, промывали водой, а затем подвергали очистке с помощью препаративной ВЭЖХ или флэш-хроматографии на силикагеле. При обработке В (для продуктов, которые не выпадали в осадок) разбавленную HCl или водный раствор NH_4Cl добавляли при 0°C для доведения pH до ~7, реакционную смесь делили между этилацетатом или дихлорметаном и водный раствор хлорида натрия и органический слой разделяли, высушивали и растворитель удаляли в вакууме для обеспечения получения неочищенного продукта, который очищали с помощью автоматизированной колоночной хроматографии на силикагеле с соответствующей реакцией смесью растворителей (например, этилацетат/гексаны).

Общий способ С - условия реакции Мицунобу.

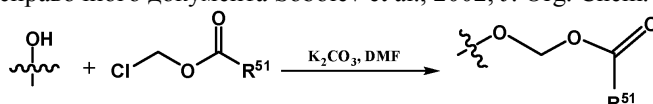
Смесь производных гидроксил(гетеро)арилальдегида (4) (0,1-2 ммоль) с замещенным метиленовым спиртом (3) (0,8-1,2 экв.) и PPh_3 (на полимерной подложке) (1-1,5 экв.) в безводном THF (1-10 мл) перемешивали в атмосфере азота до полного растворения. Раствор охлаждали до 0°C на ледяной бане и по каплям добавляли DIAD или DEAD (1,1 экв.) в THF или толуоле в течение периода 1-20 мин. Ледяной бане давали возможность завершить охлаждающее действие за 90 мин и смесь перемешивали при RT в течение 2-48 ч. Смесь фильтровали через подушку из диоксида кремния. Диоксид кремния промывали 2-20 мл этилацетата. Объединенные фильтраты выпаривали и остаток высушивали в высоком вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ или флэш-хроматографии на силикагеле.

Синтез предшественников лекарственных средств

Синтезы сложноэфирных предшественников лекарственных средств начинают со свободной карбоновой кислоты, несущей третичный амин. Свободную кислоту активируют для образования сложного эфира в апротонном растворителе, а затем осуществляют реакцию со свободной спиртовой группой в присутствии инертного основания, такого как триэтиламин, с получением сложноэфирного предшественника лекарственного средства. Условия для активации карбоновой кислоты включают образование хлорангидрида с помощью оксалилхлорида или тионилхлорида в апротонном растворителе, необязательно с каталитическим количеством диметилформамида, с последующим выпариванием. Примеры апротонных растворителей включают без ограничения метилхлорид, тетрагидрофуран и т. п. Альтернативно, активацию можно осуществлять *in situ* путем применения таких реагентов, как BOP (гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония и т.п. (см. Nagu et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6373-6376) с последующим осуществлением реакции со свободным спиртом. Выделение сложноэфирных продуктов может быть осуществлено путем экстракции с помощью органического растворителя, такого как этилацетат или метилхлорид, в противотоке слабокислого водного раствора с последующей обработкой основанием кислотной водной фазы с тем, чтобы она стала основной; с последующей экстракцией с помощью органического растворителя, например этилацетата или метилхлорида; выпариванием слоя органического растворителя и рекристаллизацией из растворителя, такого как этанол. Необязательно, растворитель может быть подкислен кислотой, такой как HCl или уксусная кислота, с получением его фармацевтически приемлемой соли. Альтернативно, неочищенную реакционную смесь можно пропускать через ионообменную колонку, в которой присутствуют группы сульфоновой кислоты в протонированной форме, промывать деионизированной водой и элюировать с помощью водного раствора аммиака с последующим выпариванием.

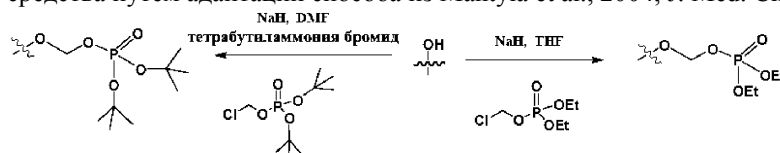
Пригодные свободные кислоты, несущие третичный амин, такие как 2-(N-морфолино)пропионовая кислота, N,N-диметил-бета-аланин и т.п., доступны для приобретения. Не доступные для приобретения кислоты можно достаточно просто синтезировать с помощью стандартных процедур, описанных в литературе. Карбонатные и карбаматные предшественники лекарственных средств могут быть получены аналогичным образом. Например, аминоспирты и диамины могут быть активированы с помощью активирующих средств, таких как фосген или карбонилдиимидазол, с получением активированных карбонатов, которые, в свою очередь, могут реагировать со спиртом и/или фенольной гидроксигруппой соединений, используемых в данном документе, с получением карбонатных и карбаматных предшественников лекарственных средств.

Различные защитные группы и связанные с ними способы синтеза, которые могут быть использованы или адаптированы для получения соединений по настоящему изобретению, можно адаптировать, взяв за основу справочные документы Testa et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, June 2003, Wiley-VCH, Zurich, 419-534 и Beaumont et al., *Curr. Drug Metab.* 2003, 4: 461-85. В данном документе предусмотрен способ синтеза ацилоксиметильного варианта предшественника лекарственного средства путем адаптации способа из справочного документа Sobolev et al., 2002, *J. Org. Chem.* 67: 401-410.

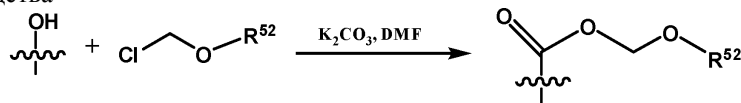


R⁵¹ представляет собой C₁-C₆-алкил.

В данном документе предусмотрен способ синтеза фосфоноксиметильного варианта предшественника лекарственного средства путем адаптации способа из Mantyla et al., 2004, *J. Med. Chem.* 47: 188-195.



В данном документе предусмотрен способ синтеза алкилоксиметильного варианта предшественника лекарственного средства



R⁵² представляет собой C₁-C₆-алкил, C₃-C₈-циклоалкил, C₃-C₉-гетероцикл, C₆-C₁₀-арил или C₃-C₉-гетероарил.

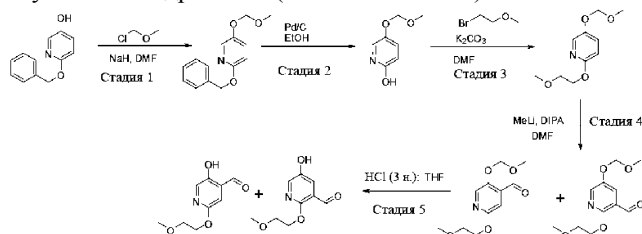
Примеры

Следующие примеры приведены для иллюстрации различных вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены каким-либо образом ограничивать настоящее изобретение. Примеры настоящего изобретения, а также способы, описанные в данном документе, представляют в настоящее время предпочтительные варианты осуществления, являются иллюстративными и не подразумеваются как ограничивающие объем настоящего изобретения. Специалисты в данной области техники смогут придумать варианты их изменения и другие способы применения, которые входят в суть настоящего изобретения, определяемого объемом формулы изобретения.

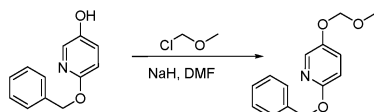
В примерах, приведенных ниже, а также во всей заявке следующие сокращения имеют следующие значения. Если определение отсутствует, термины имеют свое общепринятое значение.

°C	=	градусы Цельсия
RT	=	комнатная температура
мин.	=	минута(ы)
ч.	=	час(ы)
мкл	=	микролитр
мл	=	миллилитр
ммоль	=	миллимоль
экв.	=	эквивалент
мг	=	миллиграмм
ppm	=	частей на миллион
атм.	=	атмосферное давление
MS	=	масс-спектрометрия
LC-MS	=	жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
ВЭЖХ	=	высокоэффективная жидкостная хроматография
ЯМР	=	ядерно-магнитный резонанс
Насыщ./насыщ.	=	насыщенный
MeOH	=	метанол
EtOH	=	этанол
EtOAc	=	этилацетат
Et ₃ N	=	триэтиламин
Ac ₂ O	=	уксусный ангидрид
Na(OAc) ₃ BH	=	триацетоксиборгидрид натрия
PBr ₃	=	трибромистый фосфор
Ph ₃ P	=	трифенилфосфин
Ph ₃ PBr ₂	=	трифенилфосфиндибромид
CBr ₄	=	тетрабромметан
DMF	=	N,N-диметилформамид
DCM	=	дихлорметан
LAH/LiAlH ₄	=	алюмогидрид лития
THF	=	тетрагидрофуран
DIBAL	=	гидрид диизобутилалюминия
DIAD	=	диизопропилазодикарбоксилат
DEAD	=	диэтилазодикарбоксилат
DIPEA	=	N,N-диизопропилэтиламин
Pd(dppf)Cl ₂	=	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс

Следующие типичные В-кольцевые и С-кольцевые промежуточные соединения могут быть включены в соединения по настоящему изобретению с помощью способов, широко известных специалисту в данной области техники. Получение 5-гидрокси-2-(2-метоксиэтокси)изоникотинальдегида).



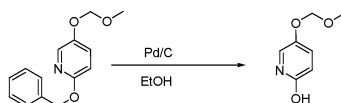
Стадия 1.



К раствору 6-(бензилокси)пиридин-3-ола (2,0 г, 10 ммоль, 1 экв.) в DMF (20 мл) частями добавляли NaH (60%, в минеральном масле; 0,6 г, 15 ммоль, 1,5 экв.) при 0-5°C. После завершения добавления смесь продолжали перемешивать при 0-5°C в течение 15 мин, добавляли хлорметилметиловый эфир (0,88 г, 11 ммоль, 1,1 экв.), перемешивали при 0-5°C еще 20 мин и гасили раствором NH₄Cl_(насыщ.). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл) и объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали на силикагеле с ис-

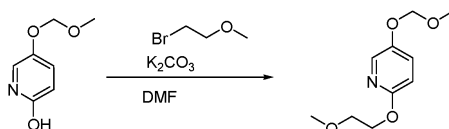
пользованием 25% EtOAc/гексанов в качестве элюента с получением 2-(бензилокси)-5-(метоксиметокси)пиридина (2,1 г, 87%) в виде бесцветного масла. MS (ESI) масса/заряд 246,1 [M+H]⁺.

Стадия 2.



К 2-(бензилокси)-5-(метоксиметокси)пиридину (1,8 г, 8,71 ммоль) в EtOH добавляли Pd/C (1,0 г). Смесь насыщали H₂ (15 фунтов/кв. дюйм), перемешивали при RT в течение 45 мин., фильтровали и концентрировали с получением 5-(метоксиметокси)пиридин-2-ола (1,35 г, количественный выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 156,1 [M+H]⁺.

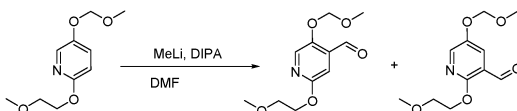
Стадия 3.



К смеси 5-(метоксиметокси)пиридин-2-ола (1,35 г, 8,71 ммоль, 1 экв.) и K₂CO₃ (6,01 г, 43,6 ммоль, 5,0 экв.) в DMF (30,0 мл) добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (3,61 г, 26,1 ммоль, 3 экв.). Смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч., охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагеле с использованием смеси EtOAc и гексанов в качестве элюента с получением 2-(2-метоксиэтокси)-5-(метоксиметокси)пиридина (500 мг, 27%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,94 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,35 (ddd, J=8,9, 3,0, 1,0 Гц, 1H), 6,76 (dd, J=8,9, 1,0 Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,48-4,40 (m, 2H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,45 (s, 3H). MS (ESI) масса/заряд 214,1 [M+H]⁺.

Стадия 4.

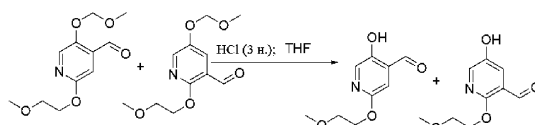


К смеси 2-(2-метоксиэтокси)-5-(метоксиметокси)пиридина (1,34 г, 6,3 ммоль, 1 экв.) и диизопропиламина (17,5 мкл, 0,13 ммоль, 0,02 экв.) в THF (50 мл) добавляли метиллитий (1,6 M/THF, 7 мл, 11,3 ммоль, 1,8 экв.) при -40°C. После завершения добавления смесь подогрели до 0°C, продолжали перемешивать при 0°C в течение 3 ч, снова охлаждали до -40°C и медленно добавляли DMF (0,83 мл, 11,3 ммоль, 1,8 экв.). Смесь затем перемешивали при -40°C в течение 1 ч, гасили смесью HCl (12 н., 12 мл) и THF (28 мл), подогрели до RT и добавляли воду (20 мл). Доводили pH смеси до значения pH 8-9 с помощью твердого K₂CO₃. Водный слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали на силикагеле с использованием смеси EtOAc и гексанов в качестве элюента с получением смеси 2-(2-метоксиэтокси)-5-(метоксиметокси)изоникотинальдегида и 2-(2-метоксиэтокси)-5-(метоксиметокси)никотинальдегида (5/1, 1,27 г, 83,6%) в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,45 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,46 (dd, J=5,4, 3,9 Гц, 2H), 4,14 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,77-3,71 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,46 (s, 3H)

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,41 (s, 1H), 8,18 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,85 (d, J=3,1 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,64-4,57 (m, 2H), 3,85-3,79 (m, J=5,4, 4,0 Гц, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,46 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 242,1 [M+H]⁺.

Стадия 5.



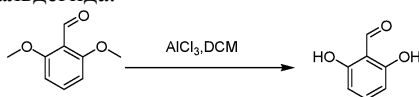
К раствору 2-метокси-5-(метоксиметокси)изоникотинальдегида (1,27 г, 5,29 ммоль) в THF (5 мл) добавляли HCl (3 н., 4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч., охлаждали до RT и развели водой (5 мл). Смесь нейтрализовали до pH 7-8 с помощью твердого K₂CO₃ и водный слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали на силикагеле с использованием смеси EtOAc и гексанов с получением 5-гидрокси-2-(2-метоксиэтокси)изоникотинальдегида (630 мг, 60%) и 5-гидрокси-2-(2-метокси)никотинальдегида (120 мг, 11%).

Данные для 5-гидрокси-2-(2-метоксиэтокси)изоникотинальдегида: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,98 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,51-4,39 (m, 2H), 3,81-3,72 (m, 2H), 3,47 (s, 3H). LRMS (M+H⁺) масса/заряд 198,1.

Данные для 5-гидрокси-2-(2-метоксиэтокси)никотинальдегида: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,3 (s,

1H), 7,99 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,58 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,18-7,07 (br, 1H), 4,54 (dd, J=5,4, 3,7 Гц, 2H), 3,84 (dd, J=5,4, 3,7 Гц, 2H), 3,49 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 198,1 [M+H]⁺.

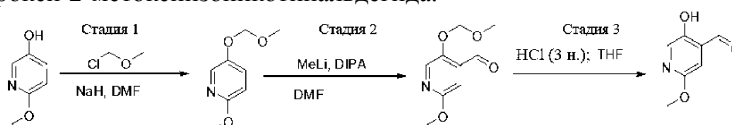
Получение 2,6-дигидроксibenзальдегида.



В 3000-мл трехгорлую круглодонную колбу помещали раствор AlCl₃ (240 г, 1,80 моль, 3,00 экв.) в дихлорметане (1200 мл). Раствор 2,6-диметоксибензальдегида (100 г, 601,78 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (800 мл) добавляли в реакционную смесь по каплям при 0°C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем его гасили 200 мл разбавленной HCl (2M). Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2×200 мл дихлорметана. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую этилацетат/петролейный эфир (1:200-1:50) в качестве элюента, с получением 40 г (48%) 2,6-дигидроксibenзальдегида в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,25 (s, 2H), 10,25 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,36 (d, J=8,4 Гц 2H); MS (ESI) масса/заряд 139 [M+H]⁺.

Получение 5-гидрокси-2-метоксиизоникотинальдегида.



Стадия 1.

К раствору 6-метоксипиридин-3-ола (20 г, 0,16 моль) в DMF (200 мл) частями добавляли NaH (60%, в минеральном масле; 9,6 г, 0,24 моль) при 0-5°C. После завершения добавления смесь продолжали перемешивать при 0-5°C в течение 15 мин с последующим добавлением хлорметилметилового эфира. Смесь перемешивали при 0-5°C в течение еще 20 мин и гасили водным раствором NH₄Cl (насыщ.). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл) и объединенный органический слой промывали водой и соляным раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на силикагеле с 25% EtOAc/гексанов в качестве элюента с получением 2-метокси-5-(метоксиметокси)пиридина (24,1 г, 89,3%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц; CDCl₃) 7,97 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,51 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 170,1 [M+H]⁺.

Стадия 2.

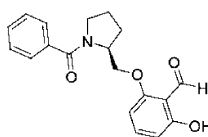
К смеси 2-метокси-5-(метоксиметокси)пиридина (30 г, 0,178 моль) и диизопропиламина (507 мкл, 3,6 ммоль) в THF (500 мл) добавляли метилитий (1,6 M/THF, 200 мл, 0,32 моль) при -40°C. После завершения добавления смесь подогрели до 0°C и продолжали перемешивать при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем снова охлаждали до -40°C с последующим медленным добавлением DMF (24,7 мл, 0,32 моль). Смесь затем перемешивали при -40°C в течение 1 ч и гасили смесью HCl (12 н., 120 мл) и THF (280 мл). Добавляли воду (200 мл) и доводили pH смеси до значения pH 8-9 с помощью твердого K₂CO₃. Смесь дважды экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл). Органический слой объединяли, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 2-метокси-5-(метоксиметокси)изоникотинальдегида (33,5 г, 95,7%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц; CD₃OD) 7,90 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,48 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 198,1 [M+H]⁺.

Стадия 3. К раствору 2-метокси-5-(метоксиметокси)изоникотинальдегида (33,5 г, 0,17 моль) в THF (150 мл) добавляли HCl (3 н., 250 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, охлаждали до RT и разводили водой (500 мл). Смесь нейтрализовали до pH 7-8 с помощью твердого K₂CO₃. Бледно-желтое твердое вещество собирали, промывали водой и высушивали в вакуумном сушильном шкафу (40°C) в течение ночи с получением 5-гидрокси-2-метоксиизоникотинальдегида (17,9 г, 74,6%).

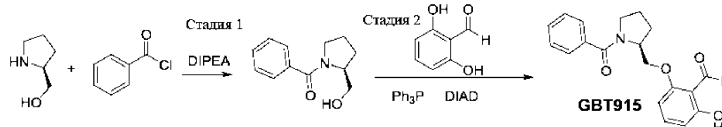
¹H ЯМР (400 МГц; DMSO) = 10,31 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,80 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 154,0 [M+H]⁺.

GBT915



(S)-2-((1-бензонпирролидин-2-ил)метокси)-6-гидроксibenзальдегид

GBT915 - (S)-2-((1-бензоилпирролидин-2-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегид.



Стадия 1.

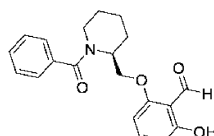
К раствору (S)-пирролидин-2-илметанола (700 мг, 6,92 ммоль) и DIPEA (1,20 мл, 6,92 ммоль) в DCM (12 мл) при 0°C добавляли бензоилхлорид (0,80 мл, 6,92 ммоль), через 30 мин его развели дополнительным количеством DCM и промывали насыщ. NaHCO_3 , соляным раствором, высушивали над MgSO_4 , концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колонки (EtOAc, 0-100%) с получением (S)-2-((1-бензоилпирролидин-2-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегида (1,2 г).

Стадия 2.

К раствору (S)-2-((1-бензоилпирролидин-2-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегида (100 мг, 0,49 ммоль) и 2,6-дигидроксибензальдегида (90 мг, 0,64 ммоль) в THF (1 мл) добавляли PPh_3 (190 мг, 0,73 ммоль) и DIAD (0,15 мл, 0,73 ммоль) при комнатной температуре, через 30 мин его концентрировали и остаток очищали с помощью колонки (гексаны/EtOAc= от 100:0 до 1:1) с получением (S)-2-((1-бензоилпирролидин-2-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегида (65 мг).

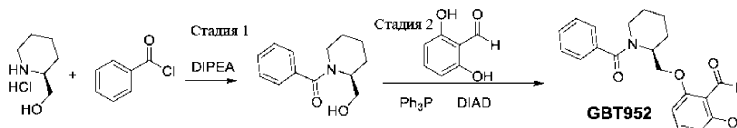
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,90 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 7,51-7,31 (m, 6H), 6,53 (t, J=9,2 Гц, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,38 (d, J=6,1 Гц, 2H), 3,51 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,29-1,90 (m, 2H), 1,79 (d, J=36,4 Гц, 1H), 1,31-1,18 (m, 1H). Найдено с помощью MS значение для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: 326,5.

GBT952



(S)-2-((1-бензоилпиперидин-2-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегид

GBT952 - (S)-2-((1-бензоилпиперидин-2-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегид



Стадия 1.

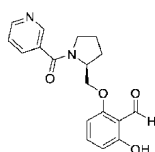
К суспензии гидрохлорида (S)-пиперидин-2-илметанола (0,11 г, 0,70 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли DIPEA (0,27 мл, 1,54 ммоль) и бензоилхлорид (0,08 мл, 0,70 ммоль) при комнатной температуре, после 30 мин перемешивания ее развели DCM и промывали насыщ. NH_4Cl , соляным раствором, высушивали над MgSO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колонки (гексаны/EtOAc=0:100) с получением (S)-2-((1-бензоилпиперидин-2-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегида (84 мг).

Стадия 2.

К раствору 2,6-дигидроксибензальдегида (110 мг, 0,80 ммоль) и (S)-2-((1-бензоилпиперидин-2-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегида (0,23 г, 1,04 ммоль) в THF (1,5 мл) добавляли PPh_3 (310 мг, 1,20 ммоль) и DIAD (0,23 мл, 1,20 ммоль) при 0°C, затем его подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью колонки (гексаны/EtOAc=60:40) с получением 62 мг (S)-2-((1-бензоилпиперидин-2-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегида.

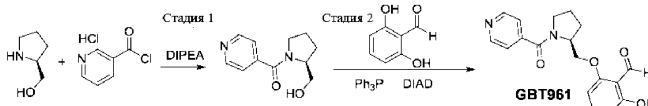
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,98 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 7,45-7,28 (m, 5H), 6,58-6,50 (m, 2H), 6,40 (dt, J=8,1, 0,8 Гц, 1H), 4,32 (t, J=8,5 Гц, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,04 (s, 1H), 1,94-1,76 (m, 3H), 1,73-1,58 (m, 3H), 1,26 (dt, J=7,0, 3,1 Гц, 2H). Найдено с помощью MS значение для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: 340,2.

GBT961



(S)-2-гидрокси-6-((1-никотиноилпирролидин-2-ил)метокси)бензальдегид

GBT961 - (S)-2-гидрокси-6-((1-никотиноилпирролидин-2-ил)метокси)бензальдегид



Стадия 1.

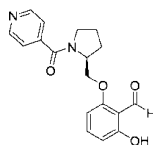
К раствору (S)-пирролидин-2-илметанола (500 мг, 4,94 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DIPEA (1,89 мл, 10,87 ммоль), затем никотинилхлорид (0,92 г, 5,19 ммоль) при 0°C, после 30 мин перемешивания его разводили DCM, промывали водным насыщ. раствором NaHCO₃, соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колонки (DCM/MeOH= от 100:0 до 80:20) с получением (S)-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)(пиридин-3-ил)метанола (900 мг).

Стадия 2.

К раствору (S)-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)(пиридин-3-ил)метанола (150 мг, 0,73 ммоль) и 2,6-дигидроксибенzalдегида (0,13 г, 0,91 ммоль) в THF (1,5 мл) добавляли PPh₃ (0,29 г, 1,1 ммоль) и DIAD (0,21 мл, 1,1 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем его концентрировали, полученный в результате остаток очищали с помощью колонки (сначала гексаны/EtOAc=от 100:0 до 40:60, затем DCM/MeOH = от 100:0 до 90:10) с получением смеси продуктов, которую дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-гидрокси-6-((1-никотиноилпирролидин-2-ил)метокси)бенzalдегида (68 мг).

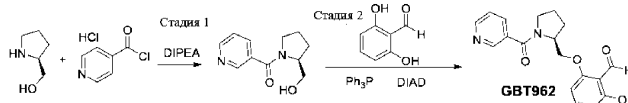
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,90 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,78-8,72 (m, 1H), 8,68 (dd, J=4,9, 1,7 Гц, 1H), 7,82 (dt, J=7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,40 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,36 (ddd, J=7,9, 4,9, 0,9 Гц, 1H), 6,53 (dd, J=8,5, 4,9 Гц, 2H), 4,66 (d, J=11,1 Гц, 1H), 4,38 (d, J=5,8 Гц, 2H), 3,54 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,26 (dtd, J=12,8, 7,6, 5,3 Гц, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,88 (dt, J=12,5, 7,8 Гц, 1H). Найденное с помощью MS значение для C₁₈H₁₈N₂O₄: 327,4.

GBT962



(S)-2-гидрокси-6-((1-изоникотиноилпирролидин-2-ил)метокси)бенzalдегид

GBT962 - (S)-2-гидрокси-6-((1-изоникотиноилпирролидин-2-ил)метокси)бенzalдегид



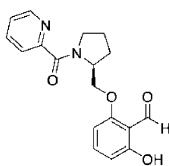
Стадия 1.

К раствору (S)-пирролидин-2-илметанола (500 мг, 4,94 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DIPEA (1,89 мл, 10,87 ммоль), затем никотинилхлорид (0,88 г, 4,94 ммоль) при 0°C, после 30 мин перемешивания его разводили DCM, промывали водным насыщ. раствором NaHCO₃, соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колонки (DCM/MeOH = от 100:0 до 80:20) с получением (S)-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)(пиридин-4-ил)метанола (900 мг).

Стадия 2. К раствору (S)-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)(пиридин-3-ил)метанола (150 мг, 0,73 ммоль) и 2,6-дигидроксибенzalдегида (0,13 г, 0,91 ммоль) в THF (1,5 мл) добавляли PPh₃ (0,29 г, 1,1 ммоль) и DIAD (0,21 мл, 1,1 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем его концентрировали, полученный в результате остаток очищали с помощью колонки (сначала гексаны/EtOAc=от 100:0 до 40:60, затем DCM/MeOH = от 100:0 до 90:10) с получением смеси продуктов, которую дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-гидрокси-6-((1-изоникотиноилпирролидин-2-ил)метокси)бенzalдегида (36 мг).

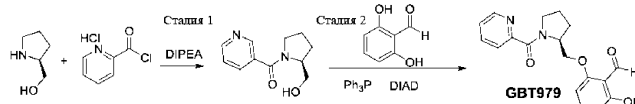
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,88 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,72-8,63 (m, 2H), 7,39 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,35-7,24 (m, 2H), 6,52 (t, J=8,6 Гц, 2H), 4,63 (dq, J=8,4, 5,1 Гц, 1H), 4,42-4,29 (m, 2H), 3,46 (hept, J=6,3, 5,4 Гц, 2H), 2,24 (dtd, J=13,3, 7,7, 5,5 Гц, 1H), 2,13 (dq, J=13,0, 6,8 Гц, 1H), 2,03 (dt, J=12,4, 6,3 Гц, 1H), 1,95-1,79 (m, 1H). Найденное с помощью MS значение для C₁₈H₁₈N₂O₄: 327,4.

GBT979



(S)-2-гидрокси-6-((1-пиколиноилпирролидин-2-ил)метокси)бенzalдегид

GBT979 - (S)-2-гидрокси-6-((1-пиколиноилпирролидин-2-ил)метокси)бензальдегид



Стадия 1.

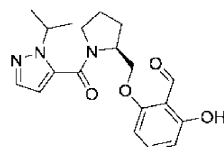
К раствору (S)-пирролидин-2-илметанола (500 мг, 4,94 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DIPEA (1,89 мл, 10,87 ммоль), затем изоникотинилхлорид (0,88 г, 4,94 ммоль) при 0°C, после 30 мин перемешивания его разводили DCM, промывали водным насыщ. раствором NaHCO₃, соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колонки (DCM/MeOH = от 100:0 до 80:20) с получением (S)-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)(пиридин-2-ил)метанола (900 мг).

Стадия 2.

К раствору (S)-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)(пиридин-2-ил)метанола (100 мг, 0,48 ммоль) и 2,6-дигидроксибензальдегида (0,08 г, 0,6 ммоль) в THF (5 мл) добавляли PPh₃ (на полимерной подложке, 600 мг, 0,72 ммоль) и DIAD (0,15 мл, 0,72 ммоль) при комнатной температуре. После 3 ч перемешивания при комнатной температуре смесь разводили AcCN, нерастворимый материал отфильтровывали, фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-гидрокси-6-((1-пиколиноилпирролидин-2-ил)метокси)бензальдегида (15 мг).

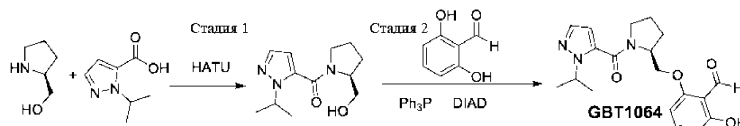
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,92 (s, 1H), 10,39 (d, J=0,6 Гц, 1H), 8,55 (ddt, J=40,7, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 7,89-7,74 (m, 2H), 7,40 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,37-7,23 (m, 1H), 6,60-6,46 (m, 2H), 4,76-4,65 (m, 1H), 4,48 (dd, J=9,5, 3,3 Гц, 1H), 4,32-4,18 (m, 1H), 3,99-3,81 (m, 1H), 3,81-3,67 (m, 1H), 2,25-1,83 (m, 4H). Найденное с помощью MS значение для C₁₈H₁₈N₂O₄: 327,3.

GBT1064



(S)-2-гидрокси-6-((1-(1-изопропил-1H-пиразол-5-карбонил)пирролидин-2-ил)метокси)бензальдегид

GBT1064 - (S)-2-гидрокси-6-((1-(1-изопропил-1H-пиразол-5-карбонил)пирролидин-2-ил)метокси)бензальдегид



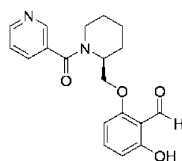
Стадия 1.

К раствору (S)-пирролидин-2-илметанола (100 мг, 1 ммоль) и 1-изопропил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (0,15 г, 1 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (0,38 г, 1 ммоль), а затем смесь перемешивали до окончания реакции, ее разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колонки (100% EtOAc) с получением (S)-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)метанола (120 мг).

Стадия 2. К раствору (S)-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)метанола (120 мг, 0,51 ммоль) и 2,6-дигидроксибензальдегида (0,09 г, 0,66 ммоль) в THF (4 мл) добавляли PPh₃ (на полимерной подложке, 640 мг, 0,77 ммоль) и DIAD (0,16 мл, 0,77 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре его разводили AcCN, нерастворимый материал отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-гидрокси-6-((1-(1-изопропил-1H-пиразол-5-карбонил)пирролидин-2-ил)метокси)бензальдегида (46 мг).

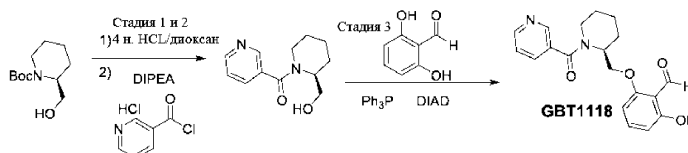
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,90 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 7,55 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,41 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,54 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,48 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,37 (d, J=2,0 Гц, 1H), 5,03-4,94 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,37 (d, J=5,4 Гц, 2H), 3,67 (s, 1H), 3,60-3,45 (m, 1H), 2,25 (dd, J=13,1, 6,1 Гц, 1H), 2,11 (ddt, J=30,4, 12,0, 6,4 Гц, 2H), 1,93 (s, 1H), 1,53 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,46 (d, J=6,7 Гц, 3H). Найденное с помощью MS (M+H) значение для C₁₉H₂₃N₃O₄: 358,3.

GBT1118



(S)-2-гидрокси-6-((1-(никотиноилпиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид

GBT1118 - (S)-2-гидрокси-6-((1-(никотиноилпиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид



Стадия 1 и 2.

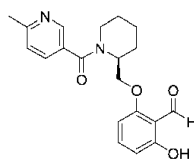
К твердому образцу (S)-трет-бутил-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (215 мг, 1,02 ммоль) добавляли 4 н. HCl в диоксане (1 мл). После 30 мин. перемешивания его концентрировали с получением соли (S)-пиперидин-2-илметанола с HCl. К суспензии соли (S)-пиперидин-2-илметанола с HCl в DCM (3 мл) при 0°C добавляли DIPEA (0,39 мл, 2,24 ммоль) и никотинилхлорид (0,2 г, 1,12 ммоль). После 30 мин перемешивания его разводили DCM, промывали водным насыщ. раствором NaHCO₃, соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колонки (DCM/MeOH=90:10) с получением (S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил(пиперидин-3-ил)метанона (130 мг).

Стадия 2.

К раствору (S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил(пиперидин-3-ил)метанона (130 мг, 0,59 ммоль) и 2,6-дигидроксибензальдегида (0,11 г, 0,77 ммоль) в THF (4 мл) добавляли PPh₃ (на полимерной подложке, 0,74 г, 0,89 ммоль) и DIAD (0,17 мл, 0,89 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем его концентрировали, полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-гидрокси-6-((1-(никотиноилпиперидин-2-ил)метокси)бензальдегида (30 мг).

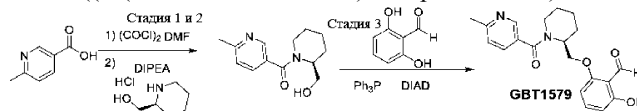
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,95 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,66 (dd, J=4,9, 1,7 Гц, 1H), 8,65-8,62 (m, 1H), 7,73 (dt, J=7,8, 2,0 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,37 (ddd, J=7,8, 4,9, 0,9 Гц, 1H), 6,59-6,54 (m, 1H), 6,40 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,39-4,30 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,15 (s, 1H), 1,97-1,78 (m, 4H), 1,72-1,56 (m, 2H).
Найденное с помощью MS значение для C₁₉H₂₀N₂O₄: 341,3.

GBT001579



(S)-2-гидрокси-6-((1-(6-метилникотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид

GBT1579 - (S)-2-гидрокси-6-((1-(6-метилникотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид



Стадии 1 и 2.

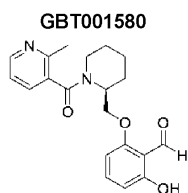
К суспензии 6-метилникотиновой кислоты (270 мг, 2 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли оксалилхлорид (0,34 мл, 4 ммоль) при 0°C, затем каплю DMF, после 2 ч перемешивания при комнатной температуре раствор концентрировали с получением неочищенного хлорангирида.

К вышеуказанному неочищенному хлорангириду в DCM (4 мл) добавляли гидрохлорид (S)-пиперидин-2-илметанола (300 мг, 1,98 ммоль) и DIPEA (1,04 мл, 5,94 ммоль) при 0°C, после 2 ч перемешивания при комнатной температуре добавляли дополнительное количество DIPEA для завершения реакции. Реакционную смесь разводили DCM, промывали насыщ. NaHCO₃, соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колонки (DCM/MeOH=90:10) с получением желаемого (S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил(6-метилпиперидин-3-ил)метанона (100 мг).

Стадия 3. К раствору (S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил(6-метилпиперидин-3-ил)метанона (100 мг, 0,43 ммоль) и 2,6-дигидроксибензальдегида (80 мг, 0,56 ммоль) в THF (2,5 мл) при 0°C добавляли трифенилфосфин на полимерной подложке (435 мг, 0,52 ммоль) и DIAD (0,11 мл, 0,52 ммоль), после 4 ч перемешивания при комнатной температуре раствор фильтровали, фильтрат концентрировали и очищали

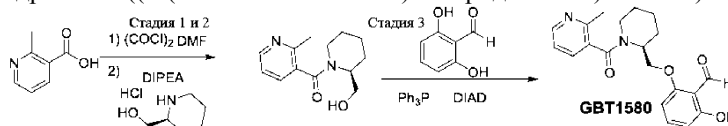
с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-гидрокси-6-((1-(6-метилникотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)бенzalдегида (29 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,95 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,53 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=8,0, 2,3 Гц, 1H), 7,39 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,55 (dd, J=8,5, 0,8 Гц, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,33 (t, J=8,6 Гц, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,09 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,73 (m, 6H). Найденное с помощью MS (M+H) значение для C₂₀H₂₂N₂O₄: 355,3.



(S)-2-гидрокси-6-((1-(2-метилникотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)бенzalдегид

GBT1580 - (S)-2-гидрокси-6-((1-(2-метилникотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)бенzalдегид



Стадия 1 и 2.

К суспензии 2-метилникотиновой кислоты (300 мг, 2,19 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли оксалилхлорид (0,28 мл, 3,3 ммоль) при 0°C и дополнительно перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем раствор концентрировали с получением неочищенного хлорангидрида.

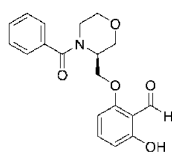
К хлорангидриду в DCM (5 мл) добавляли гидрохлорид (S)-пиперидин-2-илметанола (250 мг, 1,65 ммоль) и триэтиламин (0,69 мл, 4,95 ммоль) при 0°C и дополнительно перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, раствор разводили дополнительным количеством DCM и органический слой промывали насыщ. NaHCO₃ и соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колонки (DCM/MeOH=95:5) с получением (S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил(2-метилпиридин-3-ил)метанола (200 мг).

Стадия 3.

К раствору (S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил(2-метилпиридин-3-ил)метанола (180 мг, 0,77 ммоль) и 2,6-дигидроксибенzalдегида (140 мг, 1,0 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли трифенилфосфин на полимерной подложке (1,0 г, 1,16 ммоль) и DIAD (0,21 мл, 1,08 ммоль), после 15 ч перемешивания при комнатной температуре раствор фильтровали, фильтрат концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-гидрокси-6-((1-(2-метилникотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)бенzalдегида (129 мг).

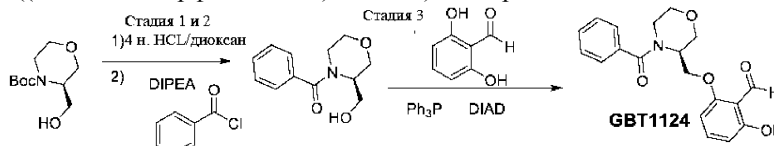
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,99 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,42 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,56 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,47 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,38 (t, J=8,8 Гц, 1H), 4,21 (dd, J=9,5, 6,6 Гц, 1H), 3,36 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,10-1,35 (m, 6H). Найденное с помощью MS (M+H) значение для C₂₀H₂₂N₂O₄: 355,3.

GBT1124



(S)-2-((4-бензоилморфолин-3-ил)метокси)-6-гидроксибенzalдегид

GBT1124 - (S)-2-((4-бензоилморфолин-3-ил)метокси)-6-гидроксибенzalдегид



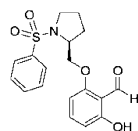
Стадия 1 и 2.

К твердому образцу (R)-трет-бутил-3-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата (150 мг, 0,69 ммоль) добавляли 4 н. HCl в диоксане (1,5 мл). После 30 мин перемешивания его концентрировали с получением (R)-3-(гидроксиметил)морфолино(фенил)метанола в виде соли с HCl. К суспензии соли (R)-3-(гидроксиметил)морфолино(фенил)метанола с HCl в DCM (2 мл) при 0°C добавляли DIPEA (0,36 мл, 2,07 ммоль) и бензоилхлорид (0,08 мл, 0,69 ммоль). После 30 мин перемешивания его разводили DCM, промывали водным насыщ. раствором NaHCO₃, соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колонки (100% EtOAc) с получением (R)-3-(гидроксиметил)морфолино(фенил)метанола (120 мг).

Стадия 3. К раствору (R)-(3-(гидроксиметил)морфолино)(фенил)метанона (80 мг, 0,36 ммоль) и 2,6-дигидроксibenзальдегида (0,06 г, 0,47 ммоль) в THF (2 мл) добавляли PPh_3 (на полимерной подложке, 0,45 г, 0,54 ммоль) и DIAD (0,11 мл, 0,54 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем его концентрировали, полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-((4-бензоилморфолин-3-ил)метокси)-6-гидроксibenзальдегида (20 мг).

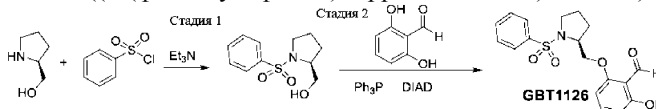
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,96 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 7,50-7,35 (m, 7H), 6,61-6,41 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,76 (dd, $J=12,2, 3,2$ Гц, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,39 (s, 1H), 1,35-1,18 (m, 1H). Найденное с помощью MS значение для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: 342,3.

GBT1126



(S)-2-гидрокси-6-((1-(фенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)бензальдегид

GBT1126 - (S)-2-гидрокси-6-((1-(фенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)бензальдегид



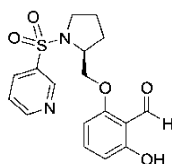
Стадия 1.

К раствору (S)-пирролидин-2-илметанола (500 мг, 4,94 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли TEA (1,04 мл, 7,41 ммоль), затем бензолсульфонилхлорид (0,63 мл, 4,94 ммоль). После 30 мин. перемешивания его разводили DCM, промывали водным насыщ. раствором NaHCO_3 , соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колонки с получением (S)-1-(фенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метанола.

Стадия 2. К раствору (S)-1-(фенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (125 мг, 0,54 ммоль) и 2,6-дигидроксibenзальдегида (0,1 г, 0,7 ммоль) в THF (2 мл) добавляли PPh_3 (0,21 г, 0,81 ммоль) и DIAD (0,16 мл, 0,81 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., затем его концентрировали, полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-гидрокси-6-((1-(фенилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)бензальдегида (37 мг).

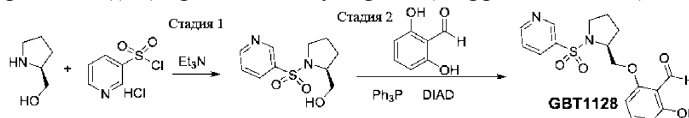
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,90 (d, $J=0,4$ Гц, 1H), 10,28 (d, $J=0,6$ Гц, 1H), 7,93-7,76 (m, 2H), 7,65-7,56 (m, 1H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,43 (td, $J=8,4, 0,4$ Гц, 1H), 6,55 (dt, $J=8,5, 0,7$ Гц, 1H), 6,48 (dd, $J=8,3, 0,8$ Гц, 1H), 4,42-4,31 (m, 1H), 4,08-3,95 (m, 2H), 3,56-3,45 (m, 1H), 3,20 (ddd, $J=10,0, 8,0, 7,0$ Гц, 1H), 2,03-1,83 (m, 2H), 1,81-1,50 (m, 2H). Найденное с помощью MS значение для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$: 362,4.

GBT1128



(S)-2-гидрокси-6-((1-(пиридин-3-илсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)бензальдегид

GBT1128 - (S)-2-гидрокси-6-((1-(пиридин-3-илсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)бензальдегид



Стадия 1.

К раствору (S)-пирролидин-2-илметанола (320 мг, 3,16 ммоль) в DCM (6 мл) при 0°C добавляли TEA (0,97 мл, 6,95 ммоль), затем пиридин-3-сульфонилхлорид (0,68 г, 3,16 ммоль). После 30 мин перемешивания его разводили DCM, промывали водным насыщ. раствором NaHCO_3 , соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колонки с получением (S)-1-(пиридин-3-илсульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (66 мг).

Стадия 2.

К раствору (S)-1-(пиридин-3-илсульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (65 мг, 0,29 ммоль) и 2,6-дигидроксibenзальдегида (0,06 г, 0,41 ммоль) в THF (2 мл) добавляли PPh_3 (на полимерной подложке, 0,37 г, 0,44 ммоль) и DIAD (0,09 мл, 0,44 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем его разводили AcCN , нерастворимый материал отфильтровывали, фильтрат концентрировали, полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-гидрокси-6-((1-(пиридин-3-илсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)бензальдегида (17 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,90 (s, 1H), 10,29 (d, $J=0,6$ Гц, 1H), 9,08 (dd, $J=2,3, 0,9$ Гц, 1H),

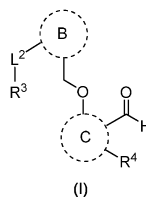
8,83 (dd, J=4,9, 1,6 Гц, 1H), 8,18-8,09 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,44 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,61-6,54 (m, 1H), 6,50-6,44 (m, 1H), 4,40-4,31 (m, 1H), 4,12-3,96 (m, 2H), 3,56 (ddd, J=10,5, 7,1, 4,2 Гц, 1H), 3,21 (dt, J=10,1, 7,4 Гц, 1H), 2,08-1,88 (m, 2H), 1,87-1,66 (m, 2H).

Найденное с помощью MS (M+H) значение для $C_{17}H_{18}N_2O_5S$: 363,4. Из вышеизложенного будет понятно, что хотя конкретные варианты осуществления настоящего изобретения были описаны в данном документе с целью иллюстрации, могут быть произведены различные модификации, не выходящие за рамки сути и объема настоящего изобретения.

По всему описанию настоящего изобретения, делаются ссылки на различные патентные заявки и публикации, каждая из которых включена в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ


1. Соединение формулы (I)




или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, где арил или гетероарил необязательно замещен 1-4 C_1 - C_6 -алкилами;

L^2 представляет собой C=O или SO_2 ;

кольцо B представляет собой 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S;

где $-L^2R^3$ и  присоединены к соседним атомам кольца B;
кольцо C представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S;
 R^4 представляет собой OH, галоген или C_1 - C_6 -алкокси;

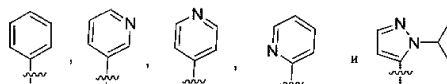
где  и $-C(O)H$ присоединены к соседним атомам кольца C и
где R^4 и $-C(O)H$ присоединены к соседними атомами кольца C.

2. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором L^2 представляет собой C=O.

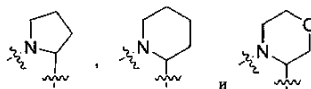
3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой 5-10-членный гетероарил, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, где гетероарил необязательно замещен 1-4 C_1 - C_6 -алкилами.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^4 представляет собой -OH или C_1 - C_6 -алкокси.

5. Соединение по любому из пп.1 или 3-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из группы, состоящей из

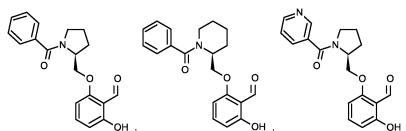


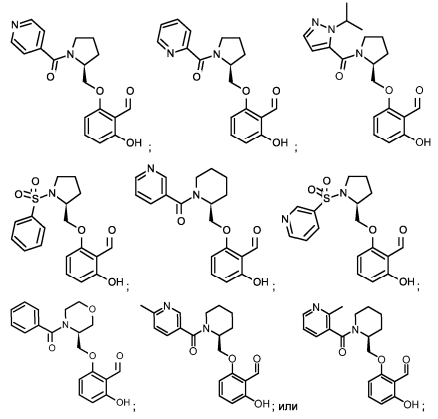
6. Соединение по любому из пп.1 или 3-4 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором кольцо B выбрано из группы, состоящей из



7. Соединение по любому из пп.1 или 3-6 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором кольцо C представляет собой C_6 - C_{10} -арил.

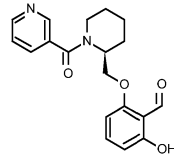
8. Соединение формулы





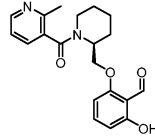
или фармацевтически приемлемая соль любого из соединений.

9. Соединение формулы



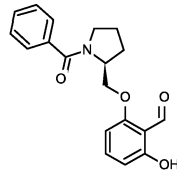
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение формулы



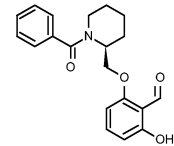
или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.8 формулы



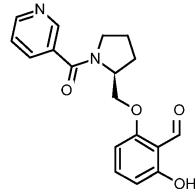
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.8 формулы



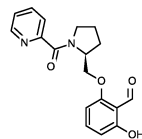
или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п.8 формулы



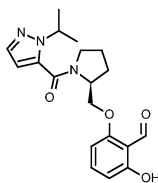
или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.8 формулы



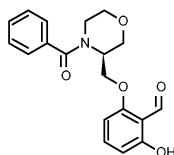
или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п.8 формулы



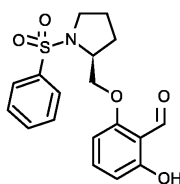
или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.8 формулы



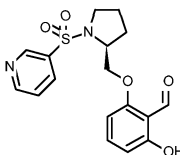
или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п.8 формулы



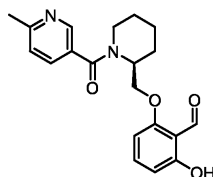
или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п.8 формулы



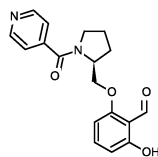
или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п.8 формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по п.8 формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Фармацевтическая композиция для лечения серповидно-клеточного нарушения, содержащая соединение по любому из пп.1-20 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

22. Применение соединения по любому из пп.1-20 при получении лекарственного средства для повышения сродства гемоглобина S к кислороду у субъекта.

23. Применение соединения по любому из пп.1-20 при получении лекарственного средства для лечения состояния, ассоциированного с гипоксией у пациента, нуждающегося в этом, при этом указанное состояние представляет собой рак, заболевание лёгких, синдром острого респираторного заболевания, инсульт, высотную болезнь, язвы, пролежень, болезнь Альцгеймера или рану.

24. Применение соединения по любому из пп.1-20 при получении лекарственного средства для лечения серповидно-клеточного нарушения.

