

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 036954

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2021.01.19

(21) Номер заявки

201792156

(22) Дата подачи заявки

2016.04.08

(51) Int. Cl. A61K 31/522 (2006.01)

C07D 473/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

C07D 473/00 (2006.01)

C07D 473/06 (2006.01)

(54) КСАНТИНЗАМЕЩЕННЫЕ АЛКИНИЛКАРБАМАТЫ/ОБРАЩЕННЫЕ КАРБАМАТЫ В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ A_{2B}

(31) 62/144,371

(32) 2015.04.08

(33) US

(43) 2018.09.28

(86) PCT/US2016/026807

(87) WO 2016/164838 2016.10.13

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ЛЬЮИС ЭНД КЛАРК

ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Томпсон Роберт, Боглхоул Энтони, Ван

Гоцюань (US)

(74) Представитель:

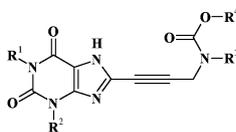
Нилова М.И. (RU)

(56) US-A1-20140275071

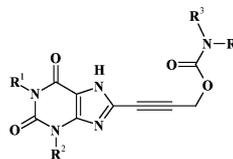
US-B2-8044061

PUBCHEM, Substance Record for SID 113701061, Create Date: 2011-03-20 [retrieved on 26 May 2016]. Retrieved from the Internet. < <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/113701061/version/1#section=Top>>. entire document

(57) Согласно изобретению предложены ксантинзамещенные алкинилкарбаматы/обращенные карбаматы (I, II) и их производные, которые являются селективными антагонистами аденозиновых рецепторов A_{2B} (AP). Указанные соединения являются подходящими для применения в качестве фармацевтических агентов.



I



II

B1

036954

036954

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к ксантинзамещенным алкинилкарбаматам/обращенным карбаматам, которые являются антагонистами аденозиновых рецепторов A_{2B} (AP). Указанные соединения являются подходящими для применения в качестве фармацевтических агентов.

Уровень техники

Антагонисты аденозиновых рецепторов A_{2B} показаны для множества различных применений, включая астму и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ). В результате проведенных работ были получены селективные и мощные антагонисты A_{2B} . Однако антагонисты A_{2B} (например, CVT-6883 на основе ксантина), как правило, являются малорастворимыми и одновременно с этим имеют низкую биодоступность и плохо проникают в ткани (см., например, Bedford, S.T. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 5945-9 и Wang, G. et al., US 7601732).

Таким образом, для разработки новых и улучшенных терапевтических агентов необходимо продолжать синтезировать и тестировать дополнительные антагонисты рецепторов A_{2B} .

Краткое описание изобретения

Соответственно, в одном из аспектов настоящего изобретения предложены новые ксантинзамещенные алкинилкарбаматы/обращенные карбаматы или их фармацевтически приемлемые соли, которые являются антагонистами A_{2B} .

В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения патологического состояния или симптома у млекопитающего, к которому имеет отношение рецептор A_{2B} и антагонизм указанного рецептора обеспечивает положительный терапевтический эффект, путем введения субъекту эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению.

В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения связанного с аденозиновым рецептором A_{2B} состояния у субъекта путем введения субъекту эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению. В другом аспекте настоящего изобретения предложены соединения для применения в лекарственной терапии.

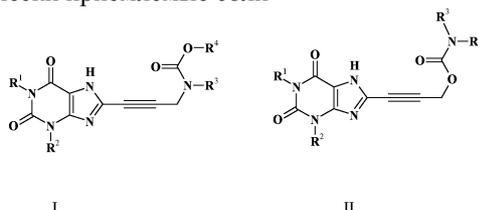
В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение соединений согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения патологического состояния или симптома у млекопитающего, к которому имеет отношение рецептор A_{2B} , и антагонизм указанного рецептора обеспечивает положительный терапевтический эффект.

Эти и другие задачи, которые будут проиллюстрированы в следующем подробном описании, были решены в результате того, что авторы настоящего изобретения обнаружили, что заявленные в настоящем изобретении соединения или их стереоизомерные или фармацевтически приемлемые солевые формы, как ожидается, являются эффективными антагонистами A_{2B} .

Подробное описание изобретения

Все ссылки, приведенные в настоящем описании, тем самым полностью включены в настоящее описание посредством ссылки.

В одном аспекте настоящего изобретения предложены новые соединения формулы I или II, их стереоизомеры или фармацевтически приемлемые соли



где R^1 представляет собой циклопропил; и в соединении формулы I R^2 выбран из n-пропила и циклопропила; R^3 представляет собой C_{1-3} алкил; R^4 представляет собой фенил; указанный фенил является незамещенным или замещен 1-3 группами, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, F, Cl, OR^a и CF_3 ; и каждый R^a независимо выбран из H и C_{1-3} алкила; в соединении формулы II R^2 представляет собой циклопропил; R^3 представляет собой C_{1-3} алкил; R^4 представляет собой фенил; указанный фенил является незамещенным или замещен 1-3 группами, независимо выбранными из F и Cl; В другом аспекте соединение представляет собой соединение формулы I или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль. В другом аспекте соединение представляет собой соединение формулы I или его стереоизомер или

фармацевтически приемлемую соль, где

R^1 представляет собой циклопропил;

R^2 представляет собой циклопропил;

R^3 выбран из метила и этила;

R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-2 группами, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, F, Cl, OR^a и CF_3 ;

каждый R^a независимо выбран из H, метила и этила.

В другом аспекте соединение выбрано из соединений 1-6

1	
2	
3	

4	
5	
6	

или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом аспекте соединение представляет собой соединение формулы II или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте соединение представляет собой соединение формулы II или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль, где

R¹ представляет собой циклопропил;

R² представляет собой циклопропил;

R³ выбран из C₁₋₃алкила;

R⁴ представляет собой фенил;

указанный фенил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из F и Cl.

В другом аспекте соединение представляет собой соединение формулы II или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль, где

R¹ представляет собой циклопропил;

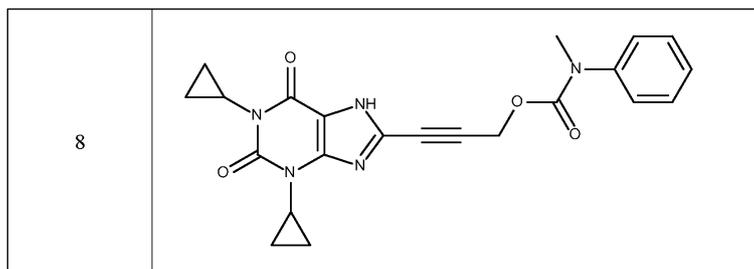
R² представляет собой циклопропил;

R³ выбран из метила и этила;

R⁴ представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-2 группами, независимо выбранными из F и Cl.

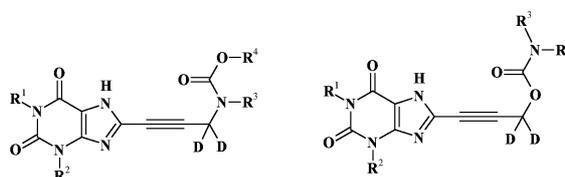
В другом аспекте соединение выбрано из соединений 7, 8

7	
---	--



или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено новое соединение формулы I или II или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где один или более H заменены D. Например, алкильные водороды могут быть заменены дейтерием (-CD₂-). Кроме того, в группах, указанных в R¹, R², R³, R⁴ и R^a, которые содержат водород (например, алкил, циклоалкил и арил), водород может быть частично или полностью заменен D (примерами являются CD₃, CD₂CD₃, d₅-циклопропил, d₅-циклопропил-CD₂, d₅-фенил, d₄-фенил (присутствует один заместитель)). В другом аспекте настоящего изобретения предложено новое соединение формулы I или II, причем указанное соединение представляет собой обогащенное дейтерием соединение формул I₁-II₁ или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль



Обогащенные дейтерием соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены рядом известных способов, включая замену дейтерием кислотолабильных водородов (например, приведение соединения в контакт с NaOD в D₂O) и применение дейтерированных исходных веществ (например, дейтерированного иодаденозинуронамида).

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения связанного с аденозиновым рецептором A_{2B} состояния у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли. В другом аспекте связанное с аденозиновым рецептором A_{2B} состояние выбрано из астмы, бронхоспазма, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ангиогенеза, фиброза легких, эмфиземы, аллергий, аллергических заболеваний (например, аллергического ринита (например, круглогодичного, сезонного и профессионального) и синусита), аутоиммунных заболеваний, воспаления, атеросклероза, гипертензии, застойной сердечной недостаточности, ретинопатии, диарейных заболеваний, инсулинорезистентности, диабета 1 типа, диабета 2 типа, ожирения, жировой болезни печени, боли (например, ноцицептивной боли), заживления ран, воспалительных расстройств желудочно-кишечного тракта (например, воспалительного заболевания кишечника), серповидноклеточной анемии (sickle cell disease), рака (например, мочевого пузыря (например, линии клеток MB49) и груди (например, линии клеток 4T1-12B)), сердечного приступа (heart attack), диабетической ретинопатии, вызванной гипербарическим кислородом ретинопатии, подавления ангиогенеза в тканях новообразования, желудочно-кишечных расстройств, иммунологических расстройств, связанных с гиперчувствительностью расстройств, неврологических расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных как гиперпролиферацией, так и апоптозом клеток.

В другом аспекте указанное состояние представляет собой аутоиммунное заболевание, выбранное из болезни Аддисона, аутоиммунной гемолитической анемии, болезни Крона, синдрома Гудпасчера, болезни Грейвса, тиреоидита Хашимото, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, рассеянного склероза, миастении гравис, обыкновенной пузырчатки (pemphigus vulgaris), пернициозной анемии, постстрептококкового гломерулонефрита, псориаза, ревматоидного артрита, склеродермии, синдрома Шегрена, спонтанной инфертильности и системной красной волчанки.

В другом аспекте связанное с аденозиновым рецептором A_{2B} состояние выбрано из астмы, инсулинорезистентности, атеросклероза, жировой болезни печени, рака мочевого пузыря и рака груди.

В другом аспекте связанное с аденозиновым рецептором A_{2B} состояние представляет собой астму.

В другом аспекте связанное с аденозиновым рецептором A_{2B} состояние представляет собой инсулинорезистентность.

В другом аспекте связанное с аденозиновым рецептором A_{2B} состояние представляет собой атеросклероз.

В другом аспекте связанное с аденозиновым рецептором A_{2B} состояние представляет собой жирово-

вую болезнь печени.

В другом аспекте связанное с аденозиновым рецептором A_{2B} состояние представляет собой рак мочевого пузыря.

В другом аспекте связанное с аденозиновым рецептором A_{2B} состояние представляет собой рак груди.

В другом аспекте связанное с аденозиновым рецептором A_{2B} состояние представляет собой рак груди с клетками человека линии MDA-MB-231.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено соединение для применения для терапии.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения для получения лекарственного средства для лечения показания, приведенного в настоящем описании.

В другом аспекте примеры молекулярной массы соединений согласно настоящему изобретению включают (a) менее чем примерно 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 или 1000 г на 1 моль; (b) менее чем примерно 950 г на 1 моль; (c) менее чем примерно 850 г на 1 моль; и (d) менее чем примерно 750 г на 1 моль.

В другом аспекте примеры растворимости соединений согласно настоящему изобретению включают растворимость более 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 и 1000 мкг/мл.

Настоящее изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах, не выходящих за рамки сущности или существенных признаков изобретения. Настоящее изобретение включает все комбинации аспектов настоящего изобретения, отмеченных в настоящем описании. Понятно, что любые и все варианты реализации настоящего изобретения могут быть рассмотрены в сочетании с любым другим вариантом реализации или вариантами реализации для описания дополнительных вариантов реализации. Также следует понимать, что каждый отдельный элемент вариантов реализации предназначен для рассмотрения отдельно в качестве своего собственного независимого варианта реализации. Кроме того, предполагается, что любой элемент варианта реализации может быть объединен с любым и всеми другими элементами из любого варианта реализации для описания дополнительного варианта реализации.

Определения.

Примеры, приведенные в определениях, присутствующих в настоящей заявке, не являются всеохватывающими, если не указано иное. Они включают, но не ограничиваются ими, приведенные примеры.

Соединение или соединения согласно настоящему изобретению в контексте настоящего описания включают, в тех случаях, где это возможно, стереоизомеры и/или фармацевтически приемлемые соли.

Термин "антагонист аденозинового рецептора A_{2B} " включает соединения, которые дезактивируют аденозиновый рецептор A_{2B} с $K_i < 1$ мкМ, определенной известным методом связывания. Агонист аденозинового рецептора A_{2B} также может перекрестно реагировать с другими подтипами аденозиновых рецепторов (например, A_1 , A_{2A} и A_3). В одном из вариантов реализации агонист аденозинового рецептора A_{2B} может быть селективным в отношении A_{2B} (например, по меньшей мере в 2, 10, 50 или 100/1 раз по отношению к другому подтипу аденозинового рецептора) или может активировать/антагонистически действовать в отношении других рецепторов с большей или меньшей аффинностью, чем в отношении рецептора A_{2B} .

Термин "связанное с аденозиновым рецептором A_{2B} состояние" включает заболевания или расстройства, которое напрямую или косвенно имеет отношение к пути с аденозиновым рецептором A_{2B} . Не ограничиваясь теорией, полагают, что введение антагониста аденозина A_{2B} блокирует биологическую активность природного аденозина при рецепторе A_{2B} . Соответственно, связанное с аденозиновым рецептором A_{2B} состояние включает заболевания и расстройства, напрямую связанные с активностью аденозинового рецептора A_{2B} или активностью биологического пути, связанного с аденозиновым рецептором A_{2B} .

Соединения, описанные в настоящем описании, могут иметь центры асимметрии, геометрические центры (например, двойную связь), или и то, и другое. Предполагаются все хиральные, диастереомерные, рацемические формы и все геометрические изомерные формы какой-либо структуры, если конкретная стереохимия или изомерная форма специально не указана. Соединения согласно настоящему изобретению, содержащие асимметрически замещенный атом, могут быть выделены в оптически активной или рацемической формах. В данной области техники хорошо известно, как получить оптически активные формы, например, путем разделения рацемических форм, путем синтеза из оптически активных исходных веществ или путем применения хиральных вспомогательных веществ. Соединения, описанные в настоящем описании, могут представлять собой геометрические изомеры олефинов, в соединениях могут присутствовать двойные связи $C=N$ или другие типы двойных связей, и все такие стабильные изомеры включены в настоящее изобретение. В частности, также могут существовать цис- и транс-геометрические изомеры соединений согласно настоящему изобретению, и они могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. Все процессы, используемые для получения соединений согласно настоящему изобретению, и полученные в них промежуточные соединения считаются частью настоящего изобретения. Все таутомеры представленных или описанных соединений также считаются частью настоящего изобретения.

Настоящее изобретение включает все изотопы атомов, имеющих в настоящих соединениях. Изотопы включают атомы, имеющие тот же атомный номер, но отличные массовые номера. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Изотопы углерода включают C-13 и C-14.

Термин "замещенный" означает, что любой один или более водородов при указанном атоме заменен тем, что выбрано из указанной группы, при условии, что не превышена нормальная валентность указанного атома и что в результате такой замены получается стабильное соединение. Когда заместитель представляет собой кето (то есть =O), заменяются 2 водорода при атоме. Кетозаместители не присутствуют при ароматических фрагментах.

Термин "стабильный" означает, что соединение является подходящим для фармацевтического применения.

Настоящее изобретение охватывает стабильные соединения и, таким образом, в нем избегают, если не указано иное, следующих типов связей: гетероатом-галоген, N-S, O-S, O-O и S-S.

"Алкил" включает насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и с неразветвленной цепью, содержащие указанное количество атомов углерода. C₁₋₆Алкил, например, включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкильные группы. Примеры алкилов включают метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, втор-бутил, трет-бутил, n-пентил и втор-пентил.

Когда название группы заканчивается на "-ен", это означает, что указанная группа присоединяется к двум другим группам. Например, метилен относится к фрагменту -CH₂-.

"Алкенил" включает указанное число углеводородных атомов в неразветвленной или разветвленной конфигурации с одной или более ненасыщенных углерод-углеродных связей, которое может существовать в любом стабильном положении в цепи, примерами являются этенил и пропенил. C₂₋₆Алкенил включает C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆алкенильные группы.

"Алкинил" включает указанное число углеводородных атомов в неразветвленной или разветвленной конфигурации с одной или более тройных углерод-углеродных связей, которое может существовать в любом стабильном положении в цепи, примерами являются этинил и пропирил. C₂₋₆Алкинил включает C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆алкинильные группы.

"Алкокси" включает алкильные, алкенильные и алкинильные группы, ковалентно связанные с атомом кислорода. Примеры алкоксигрупп включают группы метокси, этокси, изопропилокси, пропокси, трет-бутилокси, изобутилокси, бутокси и пентокси.

"Циклоалкил" включает указанное число углеводородных атомов в насыщенном кольце, примерами являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. C₃₋₈Циклоалкил включает C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ и C₈циклоалкильные группы.

"Гало" или "галоген" относится к фтору, хлору, бром и йоду.

"Арил" относится к любому стабильному 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- или 13-членному моноциклическому, бициклическому или трициклическому кольцу, где по меньшей мере одно кольцо, если присутствует более одного кольца, является ароматическим. Примеры арила включают флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил и тетрагидронафтил.

"Гетероарил" относится к любому стабильному 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членному моноциклическому, бициклическому или трициклическому гетероциклическому кольцу, которое является ароматическим, и которое состоит из атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Если указанная гетероарильная группа является бициклической или трициклической, то по меньшей мере одно из двух или трех колец должно содержать гетероатом, при этом каждое из двух или всех трех колец может содержать один или более гетероатомов. Если указанная гетероарильная группа является бициклической или трициклической, то только одно из колец должно быть ароматическим. N-группа может представлять собой N, NH или N-заместитель в зависимости от выбранного кольца и в случае, если заместители перечислены. Гетероатомы азот и сера необязательно могут быть окислены (например, S, S(O), S(O)₂ и N-O). Гетероарильное кольцо может быть присоединено к его боковой группе по любому гетероатому или атому углерода, который позволяет получить стабильную структуру. Гетероарильные кольца, описанные в настоящем описании, могут быть замещены по атому углерода или азота, если полученное соединение является стабильным.

Примеры гетероарила включают акридинил, азоксинил, бензимидазол, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазол, бензоксазолинил, бензтриазол, бензтетразол, бензизоксазол, бензизотиазол, бензимидазолинил, карбазол, 4aH-карбазол, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дигиазинил, дигидрофурано[2,3-b]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазол, 1H-индазол, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазол, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазол, изоксазол, нафтиридинил, оксадиазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,2,5-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, оксазолидинил, оксазол, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пиранил, пиразинил, пиразол, пиридазинил, пиридоксазол, пиридоимидазол, пиридоиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, 2H-пирролил, пирролил, хиनाзолинил, хиноли-

нил, 4Н-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетразолил, 6Н-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил.

Термины "млекопитающее" и "пациент" охватывают теплокровных млекопитающих, которые обычно получают медицинскую помощь (например, людей и домашних животных). Примеры включают кошачьих, собачьих, лошадиных, бычьих, отличного от человека примата и человека, а также только человека. Термин "осуществление лечения" или "лечение" охватывает лечение болезненного состояния у млекопитающего и включает: (а) предотвращение возникновения указанного болезненного состояния у млекопитающего, в частности в случае, когда такое млекопитающее предрасположено к указанному болезненному состоянию, но оно у указанного млекопитающего еще не диагностировано; (b) подавление указанного болезненного состояния, например прекращение его развития; и/или (с) ослабление указанного болезненного состояния, например вызывание его регресса до тех пор, пока не будет достигнут желаемый результат. Осуществление лечения также включает ослабление симптома заболевания (например, облегчение боли или уменьшение дискомфорта), причем такое ослабление может оказывать или не оказывать непосредственного влияния на указанное заболевание (например, причину, передачу, проявление и т. д.).

"Фармацевтически приемлемые соли" относятся к производным предложенных соединений, причем исходное соединение модифицируется путем получения его кислых или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот и основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли включают традиционные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие традиционные нетоксичные соли включают, но не ограничиваются ими, соли, полученные из неорганических и органических кислот, выбранных из 1,2-этанedisульфоновой, 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксиэтансульфоновой, уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, бикарбонной, угольной, лимонной, этилендиаминтетрауксусной (edetіc), этандисульфоновой, этансульфоновой, fumarовой, глюконовой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой, гликолиларсаниловой, гексилрезорциновой, гидрабаминовой, бромистоводородной, хлористоводородной, йодистоводородной, гидроксималеиновой, гидроксинафтойной, изэтионовой, молочной, лактобионовой, лаурилсульфоновой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, напсиловой (papsylic), азотной, щавелевой, памовой (pamoic), пантотеновой, фенилуксусной, фосфорной, полигалактуронозой, пропионовой, салициловой, стеариновой, надуксусной (subacetic), янтарной, сульфаминовой, сульфаниловой, серной, дубильной, винной и толуолсульфоновой кислот.

Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, с помощью традиционных химических способов. В общем случае такие соли могут быть получены путем проведения реакции указанных соединений в форме свободных кислот или оснований со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси; как правило, подходящими являются неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Списки подходящих солей могут быть найдены в источнике Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки.

"Терапевтически эффективное количество" включает количество соединения согласно настоящему изобретению, которое является эффективным при введении отдельно или в комбинации в отношении показания, указанного в настоящем описании. "Терапевтически эффективное количество" также включает количество комбинации заявленных соединений, которое является эффективным для лечения необходимого показания. Указанная комбинация соединений может представлять собой синергическую комбинацию. Синергия, как описано, например, в источнике Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22:27-55, возникает, когда эффект соединений при введении в комбинации выше, чем суммарный эффект указанных соединений при введении каждого из них отдельно в качестве единственного агента. В целом синергический эффект наиболее ярко проявляется при недостаточно оптимальных концентрациях указанных соединений. Синергия может проявляться в отношении более низкой цитотоксичности, повышенного эффекта или некоторых других положительных эффектов указанной комбинации по сравнению с отдельными компонентами.

Составы и дозировки.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде фармацевтических композиций и введены хозяину-млекопитающему, такому как пациенту-человеку, во множестве различных форм, приспособленных для выбранного пути введения, например перорально или парентерально, внутривенным (например, непрерывно или болюсно), интратекальным, внутримышечным, местным, внутривенным, внутривенным, внутривенным путем, путем ингаляции или подкожно. Примеры

фармацевтических композиций раскрыты в источнике "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", A. Gennaro, ed., 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

Таким образом, настоящие соединения могут быть введены системно, например перорально, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем/вспомогательным веществом, таким как инертный разбавитель или усваиваемый съедобный носитель. Они могут быть включены в желатиновые капсулы с твердой или мягкой оболочкой, могут быть спрессованы в таблетки или могут быть включены непосредственно с пищей в рацион пациента. Для перорального терапевтического введения активное соединение может быть объединено с одним или более вспомогательных веществ и применяться в форме принимаемых внутрь таблеток, буккальных таблеток, пастилок (troches), капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток (wafers) и тому подобного. Количество активного соединения в таких терапевтически подходящих композициях таково, что будет достигнут уровень эффективной дозировки.

Количество соединения согласно настоящему изобретению или его активной соли или производного, требуемое для применения для лечения, будет отличаться не только для конкретных соединений или выбранной соли, но также в зависимости от пути введения, природы состояния, подлежащего лечению, а также возраста и состояния пациента и будет в конечном счете определяться практикующим врачом или клиницистом. В целом, однако, подходящая доза будет составлять (a) примерно 1,0-1000 мг/кг массы тела в сутки, (b) примерно 10-500 мг/кг массы тела в сутки и (c) примерно 5-20 мг/кг массы тела в сутки.

В случае глазных капель композиция, как правило, будет содержать активный ингредиент в концентрации, составляющей, как правило, от 0,000001 до 10% (мас./об.), также от 0,00001 до 3% (мас./об.), от 0,0001 до 1% (мас./об.) и от 0,001 до 0,1% (мас./об.) может быть закапано взрослому один или несколько раз в сутки.

Для перорального введения соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены взрослому сразу или с разделением по времени в дозе, составляющей, как правило, от 0,001 до 5000 мг в сутки, также от 0,1 до 2500 мг в сутки и от 1 до 1000 мг в сутки.

Для жидкой композиции (например, в виде лосьона) концентрация соединений согласно настоящему изобретению может составлять (a) примерно 0,1-25 мас.% и (b) примерно 0,5-10 мас.%. Концентрация в полутвердой или твердой композиции, такой как гель или порошок может составлять (a) примерно 0,1-5 мас.% и (b) примерно 0,5-2,5 мас.%.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть удобным образом введены в единичной лекарственной форме; например в таблетках, каплетках и т.д., содержащих (a) примерно 4-400 мг, (b) примерно 10-200 мг и (c) примерно 20-100 мг активного ингредиента в единичной лекарственной форме.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены для достижения пиковых концентраций активного соединения в плазме, составляющих (a) примерно 0,02-20 мкМ, (b) примерно 0,1-10 мкМ и (c) примерно 0,5-5 мкМ. Эти концентрации могут быть достигнуты, например, путем внутривенной инъекции (например, непрерывной или болюсной) 0,005-0,5% раствора активного ингредиента или перорального введения в виде болюса, содержащего примерно 4-400 мг активного ингредиента.

Когда соединения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с другим агентом или агентами (например, при совместном введении), соединения согласно настоящему изобретению и другой агент могут быть введены одновременно или в любом порядке. Они могут быть введены в одной фармацевтической композиции или в виде отдельных композиций. Введение соединения согласно настоящему изобретению может быть осуществлено до введения указанного (ых) другого (их) агента (ов) в течение периода, исчисляемого в минутах или часах (например, 24 или 48) или даже днях после введения указанного (ых) другого (их) агента (ов). Например, введение соединения согласно настоящему изобретению может быть осуществлено в течение примерно 24 ч или в течение примерно 12 ч.

Таблетки, пастилки (troches), пилюли, капсулы и тому подобное также могут содержать следующие: связующие вещества, такие как трагакантовая камедь, гуммиарабик (acacia), кукурузный крахмал или желатин; вспомогательные вещества, такие как дифосфат кальция; дезинтегрирующий агент, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и тому подобное; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; и подслащивающий агент, такой как сахароза, фруктоза, лактоза или аспартам, или может быть добавлен ароматизирующий агент, такой как перечная мята, масло грушанки или вишневый ароматизатор. Когда единичная лекарственная форма представляет собой капсулу, она может содержать, в дополнение к материалам вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как растительное масло или полиэтиленгликоль. Могут присутствовать любые другие материалы в качестве покрытий или для другой модификации физической формы твердой единичной лекарственной формы. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты желатином, воском, шеллаком или сахар и тому подобным. Сироп или эликсир может содержать активное соединение, сахарозу или фруктозу в качестве подслащивающего агента, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый ароматизатор. Несомненно любой материал, применяемый для получения любой единичной лекарственной формы, должен быть фармацевтически приемлемым и по существу нетоксичным в применяемых количествах. Кроме того, активное соединение может быть включено в препараты и устройства с замедленным высвобождением.

Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть введены внутривенно (например,

непрерывно или болюсно) или внутривенно путем инфузии или инъекции. Растворы соединений согласно настоящему изобретению или их солей могут быть приготовлены в воде, необязательно смешаны с нетоксичным поверхностно-активным веществом. Дисперсии также могут быть приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, триацетине и их смесях и в маслах. При обычных условиях хранения и применения указанные препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические лекарственные формы, подходящие для инъекции или инфузии, могут включать стерильные водные растворы или дисперсии или стерильные порошки, содержащие активный ингредиент, которые приспособлены для получения непосредственно перед приемом стерильных растворов или дисперсий для инъекций или инфузий, необязательно включенных в липосомы. Во всех случаях окончательная лекарственная форма должна быть стерильной, жидкой и стабильной в условиях получения и хранения. Жидкий носитель или переносимая среда может представлять собой растворитель или жидкую дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкие полиэтиленгликоли и тому подобное), растительные масла, нетоксичные сложные эфиры глицерина и подходящие их смеси. Подходящая текучесть может быть поддержана, например, благодаря получению липосом, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий или путем применения поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть осуществлено посредством различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например парабе-нов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и тому подобного. В большинстве случаев предпочтительно включать изотонические агенты, например сахара, буферы или хлорид натрия. Пролонгированное всасывание композиций для инъекций может быть осуществлено путем применения композиций агентов, замедляющих всасывание, например моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные растворы для инъекций получают путем включения активного соединения в требуемом количестве в подходящем растворителе с различными другими требуемыми ингредиентами, перечисленными выше, с последующей стерилизацией фильтрованием. В случае стерильных порошков для получения стерильных растворов для инъекций предпочтительными способами получения являются технологии вакуумной сушки и сублимационной сушки, позволяющие получить порошок активного ингредиента с любым дополнительным желаемым ингредиентом, присутствующим в предварительно простерилизованных фильтрованием растворах.

В случае местного применения соединения согласно настоящему изобретению могут быть нанесены в чистом виде, например, если они представляют собой жидкости.

Однако в целом будет желательно вводить их на кожу в виде композиций или составов в комбинации с дерматологически приемлемым носителем, который может представлять собой твердое вещество или жидкость.

Подходящие твердые носители включают тонкоизмельченные твердые вещества, такие как тальк, глина, микрокристаллическая целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия и тому подобное. Подходящие для применения жидкие носители включают воду, спирты или гликоли или смеси вода-спирт/гликоль, в которых присутствующие соединения могут быть растворены или диспергированы в эффективных количествах, необязательно с добавлением нетоксичных поверхностно-активных веществ. Чтобы оптимизировать свойства для конкретного применения, могут быть добавлены адъюванты, такие как отдушки (fragrances) и дополнительные антимикробные агенты. Полученные жидкие композиции могут быть нанесены из гигроскопических прокладок (absorbent pads), применяемых для пропитки бинтов (bandages) и других повязок (dressings) или распылены на пораженную область с помощью распылителей насосного типа или аэрозольных распылителей.

Примеры подходящих дерматологических композиций, которые могут быть применены для доставки соединений согласно настоящему изобретению к коже, известны в данной области техники; например, см. Jacquet et al. (патент США № 4608392), Geria (патент США № 4992478), Smith et al. (патент США № 4559157) и Wortzman (патент США № 4820508). Подходящие дозы соединений согласно настоящему изобретению могут быть определены путем сравнения их активности *in vitro* и путем сравнения активности *in vivo* в моделях на животных. Способы экстраполяции эффективных доз, определенных для мышей и других животных, на людей известны в данной области техники; например, см. патент США № 4938949.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены путем ингаляции из ингалятора, инсуффлятора, распылителя (atomizer) или упаковки под давлением или других средств доставки аэрозольного спрея. Упаковки под давлением могут содержать подходящий пропеллент, такой как диоксид углерода или другой подходящий газ. В случае аэрозоля под давлением единица дозы может быть определена путем обеспечения определенного значения для доставки отмеренного количества.

Ингаляторы, инсуффляторы и распылители полностью описаны в фармацевтических справочниках, таких как Remington's Pharmaceutical Sciences, тома 16 (1980) или 18 (1990), Mack Publishing Co.

Желаемая доза соединений согласно настоящему изобретению может удобным образом быть представлена в виде разовой дозы или разделенных во времени доз, вводимых с соответствующими интервалами, например в виде двух, трех, четырех или более поддоз в сутки. Поддоза может быть еще дополни-

тельно разделена, например, на ряд отдельных введений с неопределенными промежутками (loosely spaced); примерами являются несколько ингаляций из инсуффлятора или внесение нескольких капель в глаз.

Синтез.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены рядом способов, известных специалисту в области органического синтеза. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы с применением способов, описанных ниже, а также способов синтеза, известных в области синтетической органической химии или посредством их вариаций, очевидных специалисту в данной области техники. Подходящие способы включают способы, описанные ниже, но не ограничиваются ими. Реакции проводят в растворителе, соответствующем применяемым реагентам и материалам и подходящим для того, чтобы превращения были эффективными. Специалистам в области органического синтеза будет понятно, что функциональные группы, присутствующие в молекуле, должны соответствовать предложенным превращениям. Иногда будет потребоваться решение об изменении порядка стадий синтеза и выбора одной конкретной схемы из нескольких подходящих для получения желаемого соединения согласно настоящему изобретению. Также будет понятно, что другой большой задачей по планированию способа синтеза является выбор защитных групп, применяемых для защиты функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем изобретении. Авторитетным источником, описывающим множество альтернатив для обученного специалиста-практика, является Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991). Все ссылки, упоминаемые в настоящем описании, тем самым полностью включены в настоящее описание посредством ссылок.

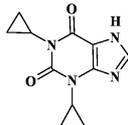
Один стереоизомер соединения согласно настоящему изобретению может быть более сильным антагонистом A_{2B}, чем остальные. Таким образом, стереоизомеры включены в настоящее изобретение. При необходимости разделение рацемического материала может быть выполнено посредством ВЭЖХ с использованием хиральной колонки или путем разделения с применением разделяющего агента, такого как описано в источнике Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions 1972, 308, или с применением энантиомерно чистых кислот и оснований. Хиральное соединение согласно настоящему изобретению также может быть непосредственно синтезировано с применением хирального катализатора или хирального лиганда, например, см. Jacobsen, E. Acc. Chem. Res. 2000, 33, 421-431, или с применением других энантио- и диастереоселективных реакций и реагентов, известных специалисту в области асимметрического синтеза.

Другие признаки настоящего изобретения станут очевидными в ходе следующего описания отдельных вариантов реализации, которые приведены для иллюстрации настоящего изобретения и не предназначены для его ограничения.

Примеры

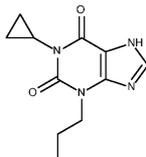
Следующие примеры являются иллюстрацией методик, применяемых для получения соединений согласно настоящему изобретению.

Методика синтеза 1,3-дициклопропилксантина



6-Амино-1,3-дициклопропил-5-нитрозопиримидин-2,4-дион (10,0 г, 42,33 ммоль) суспендировали в метаноле (150 мл). Добавляли 10% Pd/C (1,30 г, влажный вес). Полученную смесь перемешивали под давлением водорода примерно 138 кПа (20 psi) в течение ночи. После фильтрования маточный раствор концентрировали и сушили под вакуумом, получая промежуточное диаминовое соединение. Указанное диаминовое соединение суспендировали в триэтилортоформиате (83 мл) в трубке под давлением, перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и при 140°C в течение 4 ч. После охлаждения полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали эфиром, получая 9,2 г, 41,3 ммоль, выход 97%.

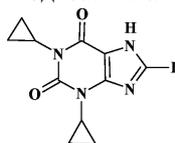
Методика синтеза 1-циклопропил-3-пропилксантина



6-Амино-3-циклопропил-1-пропил-5-нитрозопиримидин-2,4-дион (3,0 г, 12,59 ммоль) суспендировали в метаноле (50 мл). Добавляли 10% Pd/C (0,50 г, влажный вес). Полученную смесь перемешивали под давлением водорода примерно 138 кПа (20 psi) в течение ночи. После фильтрования маточный раствор концентрировали и сушили под вакуумом, получая промежуточное диаминовое соединение. Указанное диаминовое соединение суспендировали в триэтилортоформиате (30 мл) в трубке под давлением, перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и при 140°C в течение 4 ч. После охлаждения

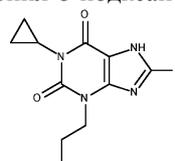
твердое вещество отфильтровывали и промывали эфиром, получая 2,6 г, 11,10 ммоль, выход 88%.

Методика синтеза 1,3-дициклопропил-8-иодксантина



К ДМФА (диметилформамиду) (20 мл) и ацетонитрилу (60 мл) добавляли 1,3-дициклопропилксантин (4 г, 17,2 ммоль) и N-иодсукцинимид (5,8 г, 25,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре (к.т.) в течение 72 ч. Ацетонитрильный растворитель удаляли в большом количестве под вакуумом. Далее твердые вещества отфильтровывали, промывали ацетонитрилом и собирали. Маточный раствор оставляли при комнатной температуре в течение 72 ч и собирали полученный остаток. Твердые вещества отфильтровывали и промывали ацетонитрилом. Объединенный продукт кипятили в ацетонитриле и фильтровали, получая 3,7 г, 10,30 ммоль, выход 60%.

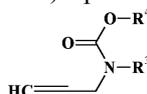
Методика синтеза 1-циклопропил-3-пропил-8-иодксантина



К ДМФА (15 мл) и ацетонитрилу (30 мл) добавляли 1-циклопропил-3-пропилксантин (1,81 г, 7,73 ммоль) и N-иодсукцинимид (2,59 г, 11,50 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре (к.т.) в течение 72 ч. Ацетонитрильный растворитель удаляли в большом количестве под вакуумом. Затем твердые вещества отфильтровывали, промывали ацетонитрилом и собирали. Маточный раствор выдерживали при комнатной температуре в течение 72 ч с осаждением дополнительного количества продукта. Твердые вещества отфильтровывали и промывали ацетонитрилом. Объединенный продукт кипятили в ацетонитриле и фильтровали, получая 840 мг, 2,33 ммоль, выход 30%.

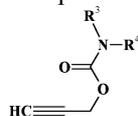
Общие методики синтеза алкинов

Способ А). Арил-N-алкил-N-(проп-2-ин-1-ил)карбаматы



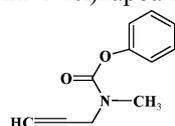
Смесь N-алкилпропаргиламина (1 эквивалент) и пиридина (2,1 экв.) в сухом ДХМ (дихлорметане) (50 об.) охлаждали на льду. По частям медленно добавляли арилхлорформиат (1,1 экв.). Лед удаляли и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 47 ч. Смесь вливали в ледяную воду (200 об.) и экстрагировали ДХМ (3×100 об.). Органические фазы объединяли и промывали солевым раствором (2×100 об.), сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха, получая неочищенный продукт, который очищали посредством хроматографии на колонке с диоксидом кремния, элюируя градиентом EtOAc/гексан. Аналогичные фракции собирали и удаляли растворитель под вакуумом, получая продукт. При необходимости запускали вторую колонку, элюируя градиентом EtOAc/гексан. Аналогичные фракции собирали и удаляли растворитель под вакуумом, получая продукт.

Способ В). Проп-2-ин-1-ил-N-алкил-N-арилкарбамат



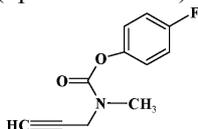
Смесь N-алкиламиноароматического соединения (1 эквивалент) и пиридина (2 экв.) в ДХМ (42 об.) охлаждали на льду. По частям медленно добавляли пропаргилхлорформиат (1,2 экв.). Лед удаляли и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 21 ч. Смесь вливали в ледяную воду (150 об.) и экстрагировали ДХМ (3×80 об.). Органические фазы объединяли и промывали солевым раствором (2×80 об.), сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха, получая неочищенный продукт, который очищали посредством хроматографии на колонке с диоксидом кремния, элюируя градиентом EtOAc/гексан. Аналогичные фракции собирали и растворитель удаляли под вакуумом, получая продукт.

Пример А1. Фенил-N-метил-N-(проп-2-ин-1-ил)карбамат



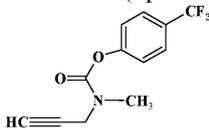
N-Метилпропаргиламин (0,45 мл, 5,33 ммоль), пиридин (0,9 мл, 11,17 ммоль) и фенилхлорформиат (0,75 мл, 5,98 ммоль). Колоночная хроматография (Si=43 г), элюирование EtOAc (2-6%)/гексан. Вторая колонка (Si=43 г), элюирование EtOAc (1-4%)/гексан с получением 0,626 г, 3,31 ммоль, выход 62%.

Пример А2. 4-Фторфенил-N-метил-N-(проп-2-ин-1-ил)карбамат



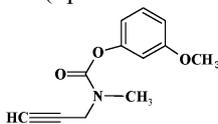
N-Метилпропаргиламин (0,67 г, 10,99 ммоль), пиридин (1,60 мл, 19,86 ммоль) и 4-фторфенилхлорформиат (2,38 г, 12,75 ммоль). Колоночная хроматография (Si=43 г), элюирование 100% ДХМ с получением 2,0 г, 9,12 ммоль, выход 83%.

Пример А3. 3-(Трифторметил)фенил N-метил-N-(проп-2-ин-1-ил)карбамат



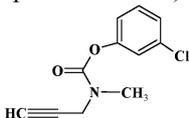
N-Метилпропаргиламин (0,35 мл, 4,15 ммоль), пиридин (0,7 мл, 8,69 ммоль) и 3-(трифторметил)фенилхлорформиат (0,73 мл, 4,70 ммоль). Колоночная хроматография (Si=75 г), элюирование EtOAc (2-4%)/гексан с получением 0,69 г, 2,70 ммоль, выход 65%.

Пример А4. 2-Метоксифенил-N-метил-N-(проп-2-ин-1-ил)карбамат



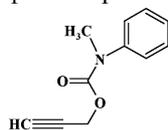
N-Метилпропаргиламин (0,67 г, 10,99 ммоль), пиридин (1,60 мл, 19,86 ммоль) и 2-метоксифенилхлорформиат (2,38 г, 12,75 ммоль). Колоночная хроматография (Si=75 г), элюирование 100% ДХМ с получением 2,0 г, 2,70 ммоль, выход 83%.

Пример А5. 2-Хлорфенил-N-метил-N-(проп-2-ин-1-ил)карбамат



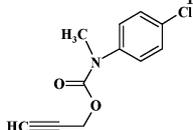
N-Метилпропаргиламин (0,4 мл, 4,74 ммоль), пиридин (0,8 мл, 9,93 ммоль) и 2-хлорфенилхлорформиат (0,75 мл, 5,38 ммоль). Колоночная хроматография (Si=75 г), элюирование EtOAc (2-5%)/гексан с получением 0,6 г, 2,69 ммоль, выход 57%.

Пример В1. Проп-2-ин-1-ил-N-метил-N-фенилкарбамат



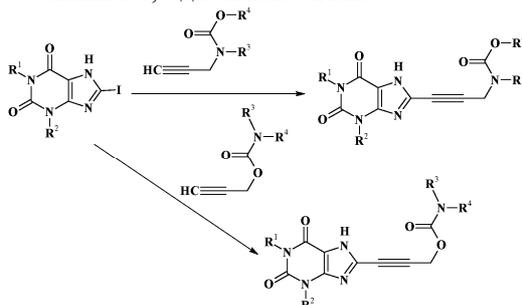
N-Метиланилин (0,6 мл, 5,54 ммоль), пиридин (0,9 мл, 11,17 ммоль) и пропаргилхлорформиат (0,65 мл, 6,66 ммоль) в ДХМ (25 мл). Колоночная хроматография (Si=75 г), элюирование EtOAc (0-7%)/гексан с получением 1,1 г, 5,82 ммоль, выход 105%.

Пример В2. Проп-2-ин-1-ил-N-4-хлорфенил-N-метилкарбамат



4-Хлор-N-метиланилин (0,74 мл, 5,73 ммоль), пиридин (1,10 мл, 13,60 ммоль) и пропаргилхлорформиат (0,650 мл, 6,66 ммоль) в ДХМ (25 мл). Колоночная хроматография (Si=43 г), элюирование EtOAc (0-5%)/гексан с получением 700 мг, 3,13 ммоль, выход 55%.

Общая методика синтеза 8-алкинил-1,3-диалкилксантина



Раствор 1,3-диалкил-8-иодксантина (1 экв.), карбоната калия (3,0 экв.), иодида меди(I) (0,1 экв.), палладия(0) тетракистрифенилфосфина (0,1 экв.) и алкина (1,2 экв.) в ТГФ перемешивали при 25°C в

течение по меньшей мере 6-24 ч. Добавляли связанный с диоксидом кремния агент Si-тиол для извлечения Pd(II) (4 ммоль-эквивалента Pd) и агент Si-ТААсОН для извлечения Pd(0) (4 ммоль-эквивалента Pd) и продолжали перемешивание при 25°C в течение дополнительных 24 ч. Смесь фильтровали, удерживали на диоксиде кремния и очищали посредством хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Аналогичные фракции собирали и растворитель удаляли под вакуумом, получая продукт.

Пример 1. 1,3-Дициклопропил-8-(3-(метил((4-фторфенокси)карбонил)амино)проп-1-ин-1-ил)ксантин.

1,3-Дициклопропил-8-иодксантин (115 мг, 0,32 ммоль), иодид меди(I) (62 мг, 0,33 ммоль), карбонат калия (190 мг, 1,37 ммоль), ТГФ (20 мл), палладий(0) тетракистрифенилфосфин (70 мг, 0,061 ммоль) и 4-фторфенил N-метил-N-(проп-2-ин-1-ил)карбамат (147 мг, 0,71 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 45 ч. Добавляли связанный с диоксидом кремния агент Si-тиол для извлечения Pd(II) (0,4 г) и перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Колоночная хроматография (Si=14 г), элюирование MeOH (0-2%)/ДХМ с получением 48 мг, 1,1 ммоль, выход 34%. Условия ВЭЖХ-МС: 20-95% MeOH (0,1% муравьиная кислота)/H₂O (0,1% муравьиная кислота) 10 мин. Выдерживание 10 мин, Rt=10,089, масс-спектрометрия низкого разрешения (МСНР), ионизация электрораспылением (ИЭР) (M+H⁺): 438,35.

Пример 2. 1-Циклопропил-3-пропил-8-(3-(метил((4-фторфенокси)карбонил)амино)проп-1-ин-1-ил)ксантин.

1-Циклопропил-3-пропил-8-иодксантин (103 мг, 0,29 ммоль), иодид меди(I) (52 мг, 0,27 ммоль), карбонат калия (177 мг, 1,28 ммоль), ТГФ (16 мл), ДМФА (2 мл), палладий(0) тетракистрифенилфосфин (70 мг, 0,061 ммоль) и 4-фторфенил N-метил-N-(проп-2-ин-1-ил)карбамат (167 мг, 0,81 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 46 ч. Добавляли дополнительные 75 мг алкина и полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. Добавляли связанный с диоксидом кремния агент Si-тиол для извлечения Pd(II) (0,5 г) и перемешивали при комнатной температуре в течение 55 ч. Колоночная хроматография (Si=26 г), элюирование метанолом (0-3%)/ДХМ с получением 59 мг, 0,134 ммоль, выход 47%. Условия ВЭЖХ-МС: 20-95% MeOH (0,1% муравьиная кислота)/H₂O (0,1% муравьиная кислота) 10 мин. Выдерживание 10 мин, Rt=10,702, МСНР ИЭР (M+H⁺): 440,30.

Пример 3. 1,3-Дициклопропил-8-(3-(метил(феноксикарбонил)амино)проп-1-ин-1-ил)ксантин.

1,3-Дициклопропил-8-иодксантин (58,2 мг, 0,163 ммоль), карбонат калия (0,095 г, 0,69 ммоль), иодид меди(I) (35,6 мг, 0,187 ммоль), палладий(0) тетракистрифенилфосфин (48,0 мг, 0,068 ммоль) и фенил-N-метил-N-(проп-2-ин-1-ил)карбамат (0,121 г, 0,64 ммоль) в ТГФ (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч. Добавляли связанный с диоксидом кремния агент Si-тиол для извлечения Pd(II) (0,25 г) и агент Si-ТААсОН для извлечения Pd(0) (0,56 г) и продолжали перемешивание при комнатной температуре еще 24 ч. Проводили очистку на слое диоксида кремния со смесью гексан/эфир, а затем метанол/ДХМ и хроматографию на колонке с диоксидом кремния (Si=14 г), элюируя смесью метанол (0-0,5%)/ДХМ, получая 33,7 мг, 0,034 ммоль, выход 21%. Условия ВЭЖХ-МС: 20-80% MeOH (0,1% муравьиная кислота)/H₂O (0,1% муравьиная кислота) 10 мин. Выдерживание 10 мин, Rt=10,265, МСНР ИЭР (M+H⁺): 420,30.

Пример 4. 1,3-Дициклопропил-8-(3-(метил((3-(трифторметил)фенокси)карбонил)амино)проп-1-ин-1-ил)ксантин.

1,3-Дициклопропил-8-иодксантин (63,0 мг, 0,18 ммоль), карбонат калия (0,105 г, 0,76 ммоль), иодид меди(I) (62,5 мг, 0,33 ммоль), палладий(0) тетракистрифенилфосфин (69,0 мг, 0,098 ммоль) и 3-(трифторметил)фенил N-метил-N-(проп-2-ин-1-ил)карбамат (0,167 г, 0,65 ммоль) в ТГФ (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч. Добавляли связанный с диоксидом кремния агент Si-тиол для извлечения Pd(II) (0,33 г) и агент Si-ТААсОН для извлечения Pd(0) (0,79 г) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение еще 47 ч. Проводили очистку посредством хроматографии на колонке с диоксидом кремния (диоксид кремния = 14 г), элюируя смесью метанол (0-1%)/ДХМ, получая 11 мг, 0,023 ммоль, выход 13%. Условия ВЭЖХ-МС: 20-95% MeOH (0,1% муравьиная кислота)/H₂O (0,1% муравьиная кислота) 10 мин. Выдерживание 10 мин, Rt=11,009, МСНР ИЭР (M+H⁺): 488,35.

Пример 5. 1,3-Дициклопропил-8-(3-(метил((2-метоксифенокси)карбонил)амино)проп-1-ин-1-ил)ксантин.

1,3-Дициклопропил-8-иодксантин (203 мг, 0,57 ммоль), иодид меди(I) (135 мг, 0,71 ммоль), карбонат калия (352 мг, 2,55 ммоль), палладий(0) тетракистрифенилфосфин (154 мг, 0,13 ммоль), 2-метоксифенил N-метил-N-(проп-2-ин-1-ил)карбамат (335 мг, 1,53 ммоль) в ТГФ (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 70 ч. Добавляли связанный с диоксидом кремния агент Si-тиол для извлечения Pd(II) (0,8 г) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение еще 72 ч. Проводили очистку посредством хроматографии на колонке с диоксидом кремния (Si=14 г), элюируя смесью метанол (0-3%)/ДХМ, получая 95 мг, 0,21 ммоль, выход 37%. Условия ВЭЖХ-МС: 20-95% MeOH (0,1% муравьиная кислота)/H₂O (0,1% муравьиная кислота) 10 мин. Выдерживание 10 мин, Rt=10,075, МСНР ИЭР (M+H⁺): 450,20.

Пример 6. 8-(3-(((2-Хлорфенокси)карбонил)(метил)амино)проп-1-ин-1-ил)-1,3-дициклопропил-

ксантин.

1,3-Дициклопропил-8-иодксантин (71,8 мг, 0,20 ммоль), карбонат калия (0,12 г, 0,84 ммоль), иодид меди(I) (40,5 мг, 0,21 ммоль), палладий(0) тетракистрифенилфосфин (58,0 мг, 0,083 ммоль) и 2-хлорфенил N-метил-N-(проп-2-ил-1-ил)карбамат (0,128 г, 0,57 ммоль) в ТГФ (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 44 ч. Добавляли связанный с диоксидом кремния агент Si-тиол для извлечения Pd(II) (0,29 г) и агент Si-ТААсОН для извлечения Pd(0) (0,67 г) и продолжали перемешивание при комнатной температуре еще 25 ч. Проводили очистку посредством хроматографии на колонке с диоксидом кремния (Si=14 г), элюируя смесью метанол (0-0,5%)/ДХМ и снова посредством хроматографии на колонке с диоксидом кремния (Si=14 г), элюируя смесью метанол (0-3%)/ДХМ, получая 14 мг, 0,031 ммоль, выход 15%. Условия ВЭЖХ-МС: 20-95% MeOH (0,1% муравьиная кислота/H₂O (0,1% муравьиная кислота) 10 мин. Выдерживание 10 мин, Rt=10,627, МСНР ИЭР (M+H⁺): 454,30.

Пример 7. 1,3-Дициклопропил-8-(3-((метил(фенил)карбамоил)окси)проп-1-ин-1-ил)ксантин.

1,3-Дициклопропил-8-иодксантин (64,8 мг, 0,18 ммоль), карбонат калия (0,11 г, 0,8046 ммоль), иодид меди(I) (41,0 мг, 0,22 ммоль), палладий(0) тетракистрифенилфосфин (65,0 мг, 0,093 ммоль) и проп-2-ин-1-ил метил(фенил)карбамат (0,11 г, 0,587 ммоль) в ТГФ (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляли дополнительное количество проп-2-ин-1-ил-N-метил-N-фенилкарбамата (0,09 г, 0,48 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 19 ч. Добавляли связанный с диоксидом кремния агент Si-тиол для извлечения Pd(II) (0,299 г) и агент Si-ТААсОН для извлечения Pd(0) (0,740 г) и продолжали перемешивание при комнатной температуре еще 6 дней. Проводили очистку посредством хроматографии на колонке с диоксидом кремния (Si=14 г), элюируя смесью метанол (0-3%)/ДХМ, получая 36 мг, 0,085 ммоль, выход 47%. Условия ВЭЖХ-МС: 40-80% MeOH (0,1% муравьиная кислота/H₂O (0,1% муравьиная кислота) 10 мин. Выдерживание 5 мин, Rt=10,395, МСНР ИЭР (M+H⁺) 420,30.

Пример 8. 8-(3-(((4-Хлорфенил)(метил)карбамоил)окси)проп-1-ин-1-ил)-1,3-дициклопропилксантин.

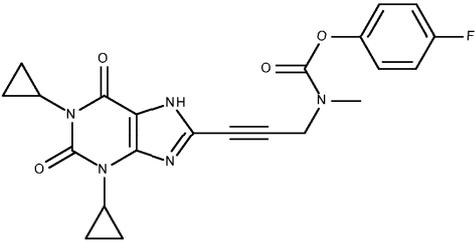
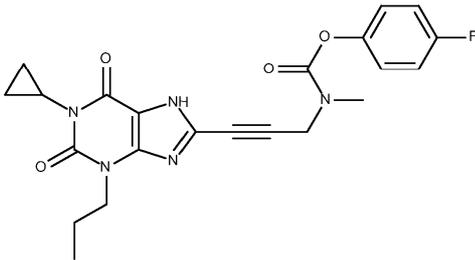
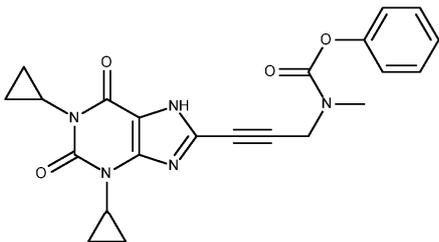
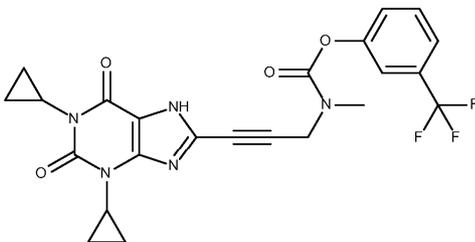
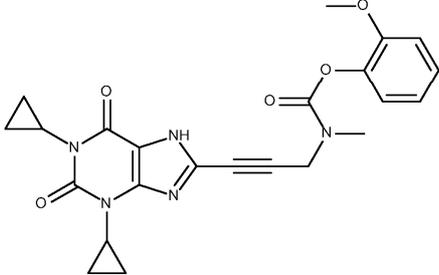
1,3-Дициклопропил-8-иодксантин (85,6 мг, 0,24 ммоль), карбонат калия (0,1607 г, 1,16 ммоль), иодид меди(I) (42,4 мг, 0,22 ммоль), палладий(0) тетракистрифенилфосфин (67,0 мг, 0,096 ммоль), проп-2-ин-1-ил N-4-хлорфенил-N-метилкарбамат (0,127 г, 0,57 ммоль) в ТГФ (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 21,5 ч. Добавляли связанный с диоксидом кремния агент Si-тиол для извлечения Pd(II) (0,339 г) и агент Si-ТААсОН для извлечения Pd(0) (0,755 г) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 27 ч. Проводили очистку посредством хроматографии на колонке с диоксидом кремния (диоксид кремния = 14 г), элюируя смесью метанол (0-0,5%)/ДХМ и снова хроматографии на колонке с диоксидом кремния (Si=14 г), элюируя смесью метанол (0-2%)/ДХМ, получая 8 мг, 0,02 ммоль, выход 7%. Условия ВЭЖХ-МС: 20-95% MeOH (0,1% муравьиная кислота/H₂O (0,1% муравьиная кислота) 10 мин. Выдерживание 10 мин, Rt=10,500, МСНР ИЭР (M+H⁺) 454,10.

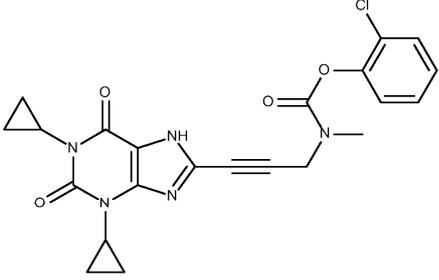
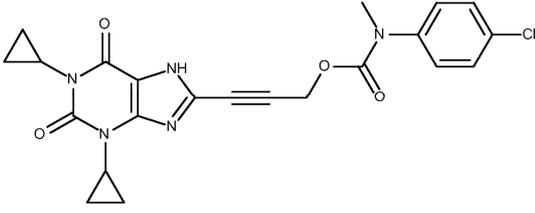
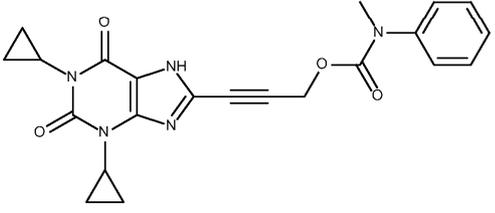
Иллюстративные соединения согласно настоящему изобретению были протестированы с целью определения их активности в качестве антагонистов A_{2B} и было показано, что указанные соединения являются активными. Например, связывание в виде процента ингибирования при значениях 1×10⁻⁷М для протестированных соединений представлены в табл. 1. Данные значения были получены с применением следующей методики.

Клетки суспендируют в буфере HBSS (Invitrogen), дополненном 20 мМ HEPES (pH 7,4), затем их вносят в микропланшеты с плотностью 5×10³ клеток на лунку и предварительно инкубируют в течение 5 мин при комнатной температуре в присутствии HBSS (основной контроль), тестируемого соединения или используемого для сравнения антагониста. После этого добавляют используемый для сравнения агонист NECA в конечной концентрации 1 мкМ. Для измерения основного контроля отдельные лунки не содержат NECA. После 10 мин инкубирования при 37°C клетки лизируют и добавляют акцептор флуоресценции (D2-меченную цАМФ) и донор флуоресценции (антитело к цАМФ, меченное криплатом европия). По истечении 60 мин при комнатной температуре измеряют перенос энергии флуоресценции при λ_{возб.}=337 нм и λ_{эм.}=620 и 665 нм с использованием считывателя микропланшетов (Rubystar, BMG). Концентрацию цАМФ определяют путем деления значения сигнала, измеренного при 665 нм, на значение, измеренное при 620 нм (соотношение). Результаты выражают в виде процента ингибирования по отношению к контрольному ответу на 1 мкМ NECA. Стандартным используемым для сравнения антагонистом является ХАС, который исследуют в каждом эксперименте в нескольких концентрациях с получением кривой концентрация-ответ, по которой рассчитывают значение IC₅₀.

Источник: Cooper, I., Hill, S.J., and Alexander, S.P.H. (1997), An endogenous A_{2B} adenosine receptor coupled to cyclic AMP generation in human embryonic kidney (HEK-293) cells, Brit. J. Pharmacol, 122: 546.

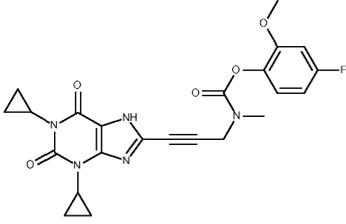
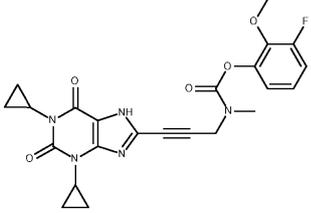
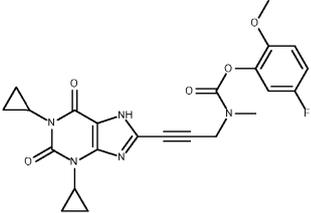
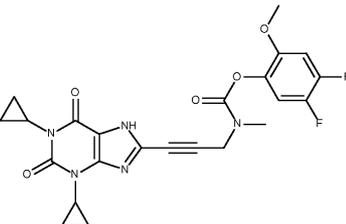
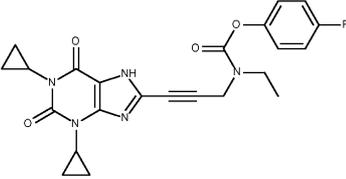
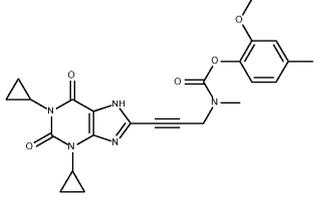
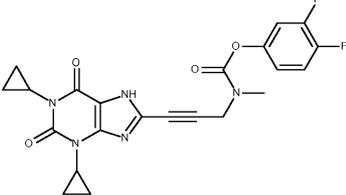
Таблица 1

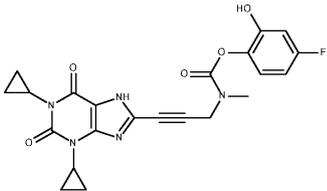
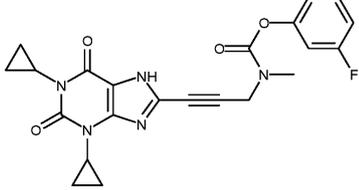
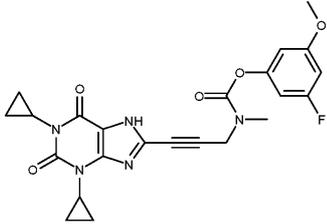
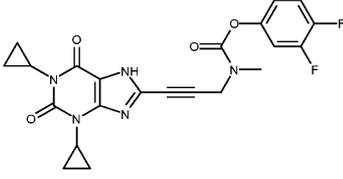
№ пр.	Структура	% Ингибирования
1		++
2		++
3		+
4		+
5		+

6		+
7		+
8		++

+ >5%,
++ >20%.

В примерах 1-4, 7, 15, 16, 18, 27, 37, 43, 44 и 46, приведенных в табл. 2А, В, приведены дополнительные иллюстративные примеры настоящего изобретения. Соединения согласно указанным примерам могут быть синтезированы с применением способов, описанных выше, путем сочетания с соответствующим метил/этил/циклопропилурунамидом и соответствующим 2-замещенным пропин-1-илом. Исходные 2-замещенные пропин-1-ильные группы могут быть получены в соответствии с общими методиками, представленными выше.

№ пр.	Структура
1.	
2.	
3.	
4.	
7.	
15.	
16.	

18.	
27.	
28.	
29.	

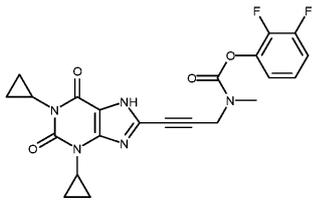
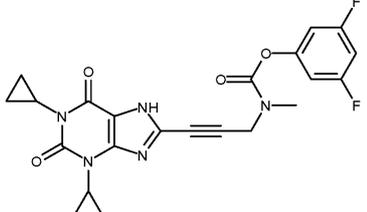
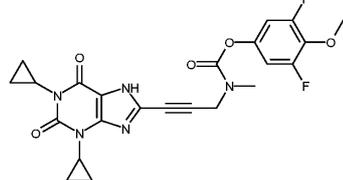
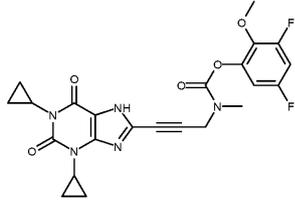
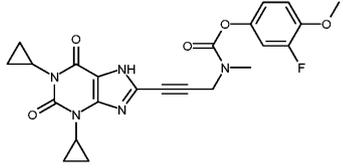
30.	
31.	
32.	
33.	
34.	

Таблица 2В

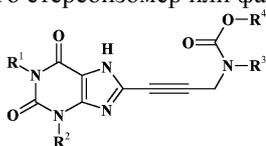
№ пр.	Структура
37.	
43.	
44.	
46.	

Все ссылки, приведенные в настоящем описании, отдельно включены в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте.

В свете указанной выше информации могут быть возможны многочисленные модификации и вариации настоящего изобретения. Таким образом, следует понимать, что в рамках объема прилагаемой формулы изобретения настоящее изобретение может быть на практике осуществлено не так, как конкретно описано в настоящем описании.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

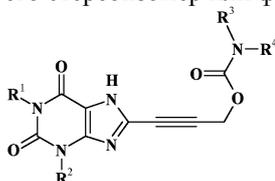
1. Соединение формулы I или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль



I,

где R¹ представляет собой циклопропил и R² выбран из n-пропила и циклопропила;
R³ представляет собой C₁₋₃алкил;
R⁴ представляет собой фенил;
указанный фенил является незамещенным или замещен 1-3 группами, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, F, Cl, OR^a и CF₃; и
каждый R^a независимо выбран из H и C₁₋₃алкила.

2. Соединение формулы II или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль



II,

где R¹ представляет собой циклопропил;

R² представляет собой циклопропил;

R³ представляет собой C₁₋₃алкил;

R⁴ представляет собой фенил;

указанный фенил является незамещенным или замещен 1-3 группами, независимо выбранными из F и Cl.

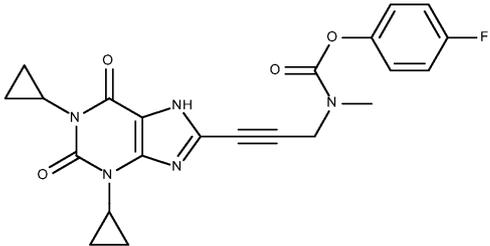
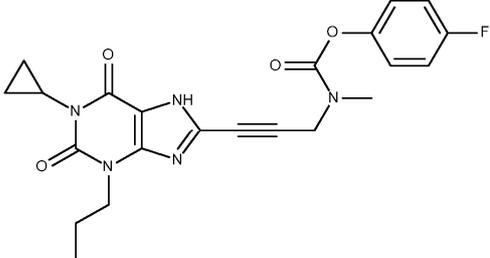
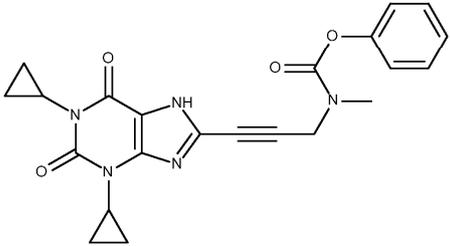
3. Соединение по п.1, где

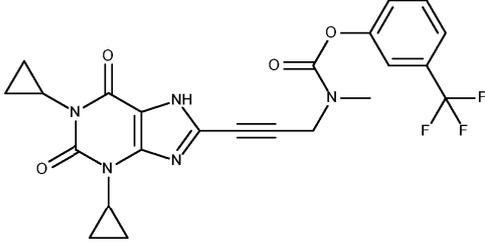
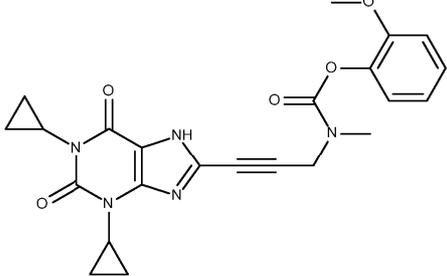
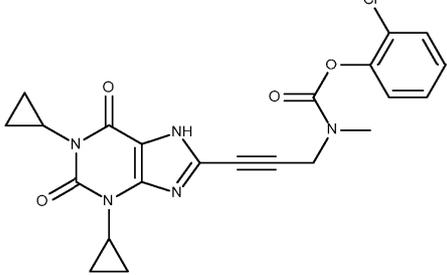
R³ выбран из метила и этила и

R⁴ представляет собой фенил, являющийся незамещенным или замещенный 1-2 группами, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, F, Cl, OR^a и CF₃; и

каждый R^a независимо выбран из H, метила и этила.

4. Соединение по п.1, где указанное соединение выбрано из соединений 1-6

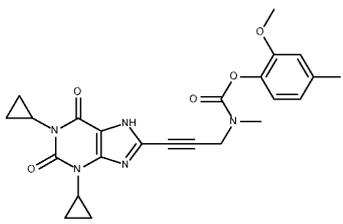
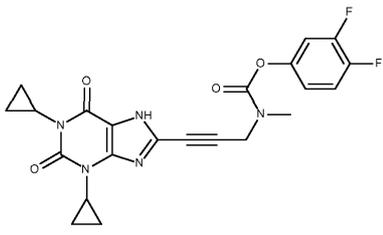
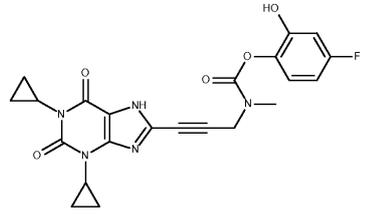
1	
2	
3	

4	 <chem>CN(C)CC#CC1=NC2=C(N1)C(=O)N(C3CC3)C2=O</chem> <chem>COC1=CC=C(C(F)(F)F)C=C1</chem>
5	 <chem>CN(C)CC#CC1=NC2=C(N1)C(=O)N(C3CC3)C2=O</chem> <chem>COC1=CC=C(OC)C=C1</chem>
6	 <chem>CN(C)CC#CC1=NC2=C(N1)C(=O)N(C3CC3)C2=O</chem> <chem>ClC1=CC=C(OC)C=C1</chem>

или их фармацевтически приемлемых солей.

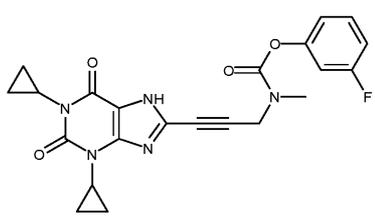
5. Соединение по п.1, где указанное соединение выбрано из соединений 1'-4', 7, 15, 16, 18

1'.	
2'.	
3'.	
4'.	
7.	

15.	
16.	
18.	

или их фармацевтически приемлемых солей.

6. Соединение по п.1, где указанное соединение выбрано из соединений 27-34

27.	
-----	--

28.	
29.	
30.	
31.	
32.	
33.	
34.	

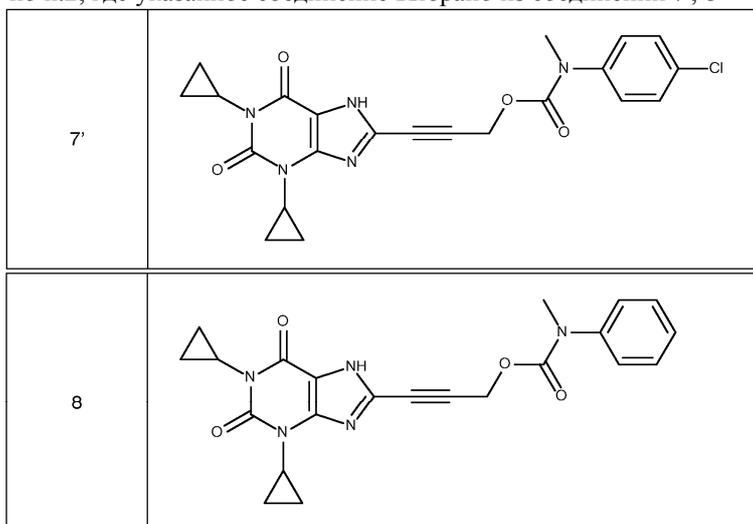
или их фармацевтически приемлемых солей.

7. Соединение по п.2, где

R³ выбран из метила и этила;

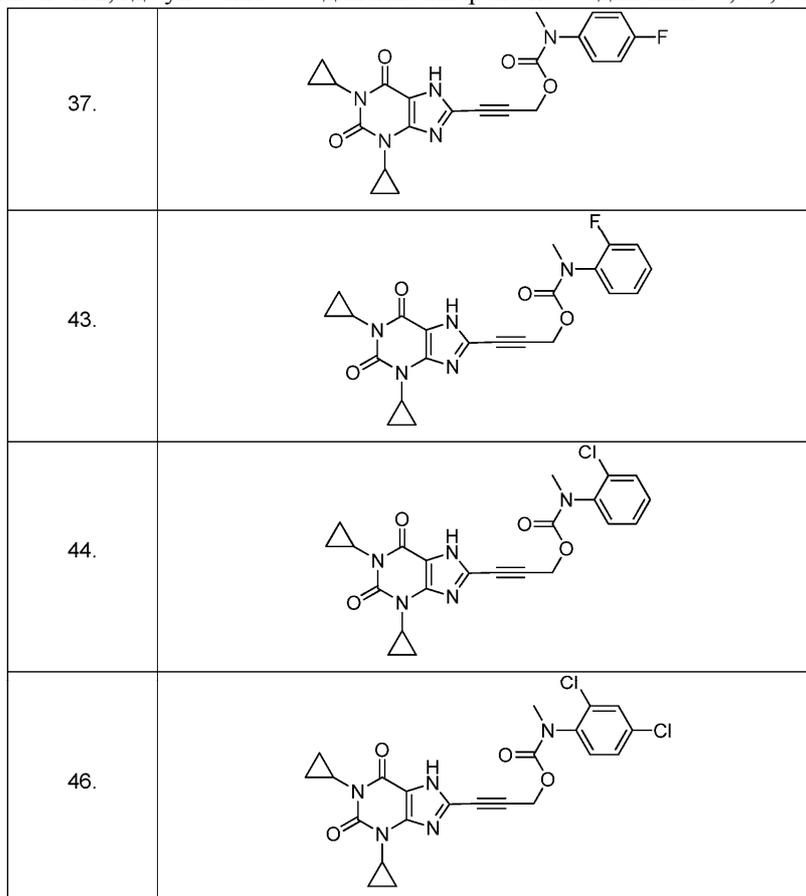
R⁴ представляет собой фенил, являющийся незамещенным или замещенный 1-2 группами, независимо выбранными из F и Cl.

8. Соединение по п.2, где указанное соединение выбрано из соединений 7', 8



или их фармацевтически приемлемых солей.

9. Соединение по п.2, где указанное соединение выбрано из соединений 37, 43, 44 и 46



или их фармацевтически приемлемых солей.

10. Применение соединения по любому из пп.1-9 в качестве антагониста аденозиновых рецепторов

A_{2B}.

