

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 039714

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2022.03.03

(21) Номер заявки  
201792425

(22) Дата подачи заявки  
2016.06.09

(51) Int. Cl. C07D 487/14 (2006.01)  
C07D 471/14 (2006.01)  
C07D 471/22 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 491/147 (2006.01)  
C07D 498/22 (2006.01)  
C07D 513/14 (2006.01)  
A61K 31/4985 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)

## (54) ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ФОСФОДИЭСТЕРАЗ

(31) 62/180,815

(32) 2015.06.17

(33) US

(43) 2018.05.31

(86) PCT/IB2016/053398

(87) WO 2016/203347 2016.12.22

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Чаппи Томас Аллен, Чандрасекаран  
Рамалакшми Егна, Хелал Кристофер  
Джон, Лакапелле Эрик Алфи, Пател  
Нандини Чатурбхай, Шабола Симоне,  
Верхоэст Патрик Роберт, Вэйгер  
Трэвис Т. (US)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев  
А.В. (RU)

(56) WO-A2-2005105213

US-A-4022778

DE-A1-2144272

DE-A1-2017857

US-A-3702321

S. INABA ET AL.: "Benzodiazepines. VII. Pyrazino[1,2-a]indol-1-ones and their Conversion to 2,3-Dihydro-1H-1,4-benzodiazepines.", CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 20, no. 8, 1 August 1972 (1972-08-01), pages 1628-1636, XP002760757, Table II, compounds 4a-4d

S. INABA ET AL.: "Benzodiazepines, IV. A New Synthesis of 1-Diethylaminoethyl-substituted 1,4-Benzodiazepin-2-ones.", CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 19, no. 2, 1 February 1971 (1971-02-01), pages 263-272, XP002760758, page 264, compound VII

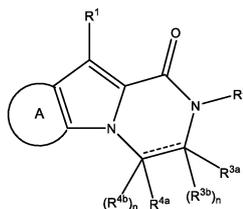
Y-A CHENG ET AL.: "Carbamate-Catalyzed Enantioselective Bromolactamization.", ANGEWANDTE CHEMIE, INTERNATIONAL EDITION, vol. 54, 28 August 2015 (2015-08-28), pages 12102-12106, XP002760759, DOI: 10.1002/anie.201504724, page 12104, Scheme 2, compound 10

WO-A1-2009094528

EP-A1-1285922

WO-A1-03045951

(57) Изобретение относится к соединениям формулы I или их фармацевтически приемлемым солям, где заместители A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> и n являются такими, как определено в данном описании. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим данные соединения, способам лечения с использованием таких соединений и способам получения этих соединений.



Формула I

B1

039714

039714 B1

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к трициклическим соединениям формулы I, которые представляют собой ингибиторы изоферментов PDE4, в особенности, обладающие аффинностью связывания с изоформами PDE4A, PDE4B и PDE4C, и к применению таких соединений в способах лечения заболеваний или расстройств центральной нервной системы (ЦНС), метаболических, аутоиммунных и воспалительных заболеваний или расстройств.

#### Предшествующий уровень техники

Фосфодиэстеразы (PDE) представляют собой класс внутриклеточных ферментов, которые расщепляют фосфодиэфирную связь в молекулах вторичных мессенджеров 3',5'-циклоаденозинмонофosphate (цАМФ) и 3',5'-циклогуанозинмонофosphate (цГМФ). Циклические нуклеотиды цАМФ и цГМФ служат в качестве вторичных мессенджеров в различных клеточных путях.

цАМФ функционирует в качестве вторичного мессенджера, регулируя многие внутриклеточные процессы в организме. Одним из примеров является его действие в нейронах центральной нервной системы, где активация цАМФ-зависимых киназ и последующее фосфорилирование белков вовлечены в кратковременную регуляцию синаптической передачи, а также дифференцировку и выживаемость нейронов. На сложность опосредованной циклическими нуклеотидами передачи сигнала указывает молекулярное разнообразие ферментов, вовлеченных в синтез и деградацию цАМФ. Имеются по меньшей мере десять семейств аденилатциклаз и одиннадцать семейств фосфодиэстераз. Кроме того, известно, что разные типы нейронов экспрессируют многочисленные изоферменты каждого из этих классов, и имеются убедительные доказательства в отношении компартиментализации и специфичности функции для разных изоферментов в отдельно взятом нейроне.

Главный механизм регулирования опосредованной циклическими нуклеотидами передачи сигнала осуществляется посредством катализируемого фосфодиэстеразами катаболизма циклических нуклеотидов. Одиннадцать известных семейств PDE кодируются 21 разными генами; при этом обычно каждый ген дает многочисленные сплайс-варианты, которые также вносят вклад в разнообразие изоферментов. PDE семейства различаются функционально на основе специфичности к субстрату -циклическому нуклеотиду, механизма(ов) регуляции и чувствительности к ингибиторам. Кроме того, PDE по-разному экспрессированы по всему организму, в том числе в центральной нервной системе. Вследствие таких различных ферментативных активностей и локализации разные изоферменты PDE могут выполнять различные физиологические функции. Кроме того, соединения, которые могут избирательно ингибировать различные изоферменты PDE, могут оказывать определенные терапевтические эффекты, меньшее количество побочных эффектов или и то и другое (Deninno M., *Future Directions in Phosphodiesterase Drug Discovery*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2012, 22, 6794-6800).

Настоящее изобретение относится к соединениям, обладающим аффинностью связывания с четвертым семейством PDE (т.е. PDE4A, PDE4B, PDE4C и PDE4D), и, в особенности, аффинностью связывания с изоформами PDE4A, PDE4B и PDE4C.

Изоферменты PDE4 осуществляют селективную высокоаффинную гидролитическую деградацию вторичного мессенджера 3',5'-циклоаденозинмонофosphate (при этом полезные цАМФ-опосредуемые фармакологические эффекты, являющиеся результатом ингибирования таких PDE4, продемонстрированы в разнообразных моделях заболеваний). В последние годы открыт целый ряд других ингибиторов PDE4. Например, рофлумиласт (Daliresp®), поставляемый на рынок Forest Pharmaceuticals, Inc., одобрен к применению в случае тяжелой формы хронической обструктивной болезни легких (COPD) для ослабления ряда обострений или предотвращения рецидивов симптомов COPD. Получено разрешение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США к применению апремиласта (Otezla®) для лечения взрослых с активным псориатическим артритом.

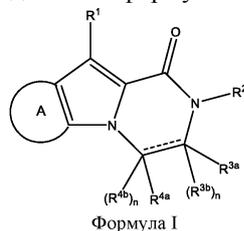
Несмотря на демонстрацию благоприятной фармакологической активности ингибиторов PDE4, общим побочным эффектом этих методов лечения является индуцирование желудочно-кишечных симптомов, таких как тошнота, рвота и диарея, которые предположительно связаны с ингибированием изоформы PDE4D. Были сделаны попытки разработки соединений с более высокой аффинностью к изоформе PDE4B по сравнению с изоформой PDE4D (см.: Donnell A.F. et al., *Identification of pyridazino[4,5-b]indolizines as selective PDE4B inhibitors*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2010, 20, 2163-7; и Naganuma K. et al., *Discovery of selective PDE4B inhibitors*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2009, 19, 3174-6). Однако, потребность в разработке селективных ингибиторов PDE4, в особенности ингибиторов, обладающих аффинностью к изоформам PDE4A, PDE4B и PDE4C, сохраняется. В частности, ожидается, что соединения с более высокой аффинностью связывания с изоформами PDE4A и PDE4B по сравнению с изоформой PDE4D будут полезны для лечения различных заболеваний и расстройств центральной нервной системы (ЦНС). Открытие определенных соединений по настоящему изобретению направлено на удовлетворение этой продолжающей существовать потребности и обеспечивает дополнительные терапии для лечения различных заболеваний и расстройств центральной нервной системы (ЦНС), а также метаболических, аутоиммунных и воспалительных заболеваний или расстройств.

Лечение ингибиторами PDE4 по настоящему изобретению также может приводить к ослаблению

желудочно-кишечных побочных эффектов (например, тошноты, рвоты и диареи), которые, как полагают, ассоциированы с ингибированием изоформы PDE4D (Robichaud A. et al., Deletion of Phosphodiesterase 4D in Mice Shortens  $\alpha_2$ -Adrenoreceptor-Mediated Anesthesia, A Behavioral Correlate of Emesis. Journal of Clinical Investigation, 2002, 110, 1045-1052).

### Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо А представляет собой конденсированное 4-8-членное гетероциклоалкильное кольцо, в котором один из кольцевых атомов представляет собой кислород, а остальные кольцевые атомы представляют собой углерод, конденсированное фенильное кольцо или конденсированное 5-6-членное гетероарильное кольцо, в котором по меньшей мере один из кольцевых атомов представляет собой азот, при этом остальные кольцевые атомы независимо выбраны из углерода, азота, кислорода и серы, где 4-8-членное гетероциклоалкильное кольцо и 5-6-членное гетероарильное кольцо возможно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила;

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкила, циклогексенила, циклогексаденила, циклопентенила, 4-10-членного гетероциклоалкила, в котором 1-3 кольцевых атома выбраны из азота, кислорода и серы, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила и 5-10-членного гетероарила, в котором 1-3 кольцевых атома выбраны из азота, кислорода и серы, и, где это химически допустимо, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкильные, циклогексенильная, циклогексаденильная, циклопентенильная, 4-10-членные гетероциклоалкильные, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арильные и 5-10-членные гетероарильные группировки возможно замещены одной-тремя группами R<sup>9</sup>, при условии, что когда R<sup>1</sup> представляет собой возможно замещенный пиридин, кольцо А не является конденсированным фенильным кольцом;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)алкил-OR<sup>5</sup>, -C(=O)-R<sup>5</sup>, -C(=O)-OR<sup>5</sup>, -C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -(SO<sub>2</sub>)R<sup>5</sup>, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, в котором по меньшей мере один из кольцевых атомов выбран из азота, кислорода и серы, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила и 5-6-членного гетероарила, в котором по меньшей мере один из кольцевых атомов выбран из азота, кислорода и серы, и, где это химически допустимо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил и 5-6-членный гетероарил возможно замещены 1-3 группами R<sup>8</sup>, при условии, что когда кольцо А представляет собой конденсированное фенильное кольцо или конденсированное пиримидинильное кольцо, R<sup>2</sup> не является водородом;

R<sup>3a</sup> выбран из группы, состоящей из водорода и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, возможно замещенного одним гидроксильной группой; или

R<sup>2</sup> и R<sup>3a</sup> вместе с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, при этом один из указанных атомов углерода возможно заменен азотом, кислородом или серой;

R<sup>3b</sup> представляет собой водород; или

R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил;

R<sup>4a</sup> представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

R<sup>4b</sup> представляет собой водород;

каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила;

R<sup>7</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

R<sup>8</sup> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, циано, гидрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилтио, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси;

R<sup>9</sup> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилтио, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-R<sup>5</sup>, -C(=O)-OR<sup>5</sup>, -(SO<sub>2</sub>)R<sup>7</sup> и -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>);

-----отсутствует (образуется одинарная связь) или обозначает связь (образуется двойная связь) и

n представляет собой целое число, выбранное из 0 или 1, при условии, что когда

-----присутствует и образуется двойная связь, тогда n равно 0, а когда-----отсутствует и образуется одинарная связь, тогда n равно 1.

Предпочтительно кольцо А представляет собой:

1) конденсированное 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, выбранное из группы, состоящей из оксетанила, дигидрофуранила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиририлла, каждый из которых воз-

можно замещен 1-3 галогенами или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилами;

2) конденсированное фенильное кольцо или

3) конденсированное 5-6-членное гетероарильное кольцо, выбранное из группы, состоящей из пиридинила, пиазанила, пиримидинила, пиридазинила, триазолила, имидазолила, изоксазолила, изотиазолила, 1,2,3-оксадиазолила, 1,2,4-оксадиазолила, 1,2,5-оксадиазолила, 1,3,4-оксадиазолила, оксазолила, тиазолила и пиазолила, каждый из которых возможно замещен 1-3 галогенами или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилами.

Более предпочтительно кольцо А представляет собой тетрагидропиранил, возможно замещенный 1-3 галогенами или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилами. Также более предпочтительно кольцо А выбрано из группы, состоящей из пиридинильного кольца, пиримидинильного кольца, пиазинильного и тиазолильного кольца, каждое из которых возможно замещено 1-3 галогенами или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилами.

Предпочтительно каждый R<sup>8</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси.

Предпочтительно R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из:

1) циклогексенила, циклогексаденила и циклопентенила или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, выбранного из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила, каждый из которых возможно замещен одной-тремя группами R<sup>9</sup>;

2) замещенного 4-10-членного гетероциклоалкила, выбранного из группы, состоящей из азетидинила, дигидрофуранила, дигидротиофенила, тетрагидротиофенила, тетрагидрофуранила, тетрагидротриазинила, тетрагидропиазолила, тетрагидрооксазинила, тетрагидропиримидинила, октагидробензофуранила, октагидробензимидазолила, октагидробензотиазолила, имидазолидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, оксазолидинила, тиазолидинила, пиазолидинила, тиоморфолинила, тетрагидропиранила, тетрагидротиазинила, тетрагидротиадиазинила, тетрагидрооксазолила, морфолинила, оксетанила, тетрагидродиазинила, оксазинила, оксатиазинила, хинуклидинила, хроманила, изохроманила, дигидробензодиоксинила, бензодиоксолила, бензоксазинила, индолинила, дигидробензофуранила, тетрагидрохинолила, изохромила, дигидро-1Н-изоиндолила, 2-азабицикло[2.2.1]гептанонила, 3-азабицикло[3.1.0]гексанила, 3-азабицикло[4.1.0]гептанила, тетрагидрофуран-2-ила, тетрагидрофуран-3-ила, имидазолидин-1-ила, имидазолидин-2-ила, имидазолидин-4-ила, пирролидин-1-ила, пирролидин-2-ила, пирролидин-3-ила, пиперидин-1-ила, пиперидин-2-ила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пиперазин-1-ила, пиперазин-2-ила, 1,3-оксазолидин-3-ила, 1,4-оксазепан-1-ила, изотиазолидинила, 1,3-тиазолидин-3-ила, 1,2-пиазолидин-2-ила, 1,2-тетрагидротиазин-2-ила, 1,3-тиазинан-3-ила, 1,2-тетрагидродиазин-2-ила, 1,3-тетрагидродиазин-1-ила, 1,4-оксазин-4-ила, оксазолидинонила, 2-оксопиперидинила, каждый из которых возможно замещен одной-тремя группами R<sup>9</sup>;

3) (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила, выбранного из фенила или нафтила, каждый из которых возможно замещен одной-тремя группами R<sup>9</sup>; и

4) 5-10-членного гетероарила, выбранного из группы, состоящей из пиридинила, пиазинила, пиримидинила, пиадазинила, триазолила, имидазолила, фуранила, изоксазолила, изотиазолила, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, 1,3,4-оксадиазолила, оксазолила, тиофенила, тиазолила, пиазолила, индолила, индазолила, бензофуранила, бензимидазолила, бензотиенила, бензоксадиазолила, бензотиазолила, изобензотиофуранила, бензотиофуранила, бензизоксазолила, бензоксазолила, бензодиоксолила, фуранопиридинила, пуридила, имидазопиридинила, имидазопиримидинила, пирролопиридинила, пиазолопиридинила, пиазолопиримидинила, тиенопиридинила, триазолопиримидинила, триазолопиридинила, антранилила, хинолинила, изохинолинила, циннолинила, хиназолинила, оксохроманила и 1,4-бензоксазинила, каждый из которых возможно замещен одной-тремя группами R<sup>9</sup>.

Более предпочтительно R<sup>1</sup> представляет собой фенил, возможно замещенный одной-тремя группами R<sup>9</sup>, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -(SO<sub>2</sub>)R<sup>7</sup> и -S(=O<sub>2</sub>)N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), где каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, и R<sup>7</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил. Также более предпочтительно, R<sup>1</sup> представляет собой 5-10-членный гетероарил, и данный гетероарил выбран из группы, состоящей из оксазолила, пиазолила, тиофенила, тиазолила, триазолила, пиридинила, пиримидинила, триазолопиридинила и фурупиридинила, каждый из которых возможно замещен одной-тремя группами R<sup>9</sup>, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -(SO<sub>2</sub>)R<sup>7</sup> и -S(=O<sub>2</sub>)N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), где каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, и R<sup>7</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил.

Предпочтительно, каждый R<sup>9</sup> независимо выбран из фтора, хлора, циано, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси или галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси. Более предпочтительно R<sup>9</sup> выбран из:

1) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, выбранного из метила, этила или пропила, и данные метил, этил и пропила возможно замещены одним-тремя атомами фтора; и

2) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, выбранного из метокси, этокси или пропокси, и данные метокси, этокси и пропокси возможно замещены одним-тремя атомами фтора.

Предпочтительно R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила, при этом (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил,

4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил возможно замещены 1-3 группами R<sup>8</sup>, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси. Более предпочтительно, R<sup>2</sup> представляет собой водород. Также более предпочтительно, R<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, выбранный из метила, этила или пропила, каждый из которых возможно замещен 1-3 группами R<sup>8</sup>, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси. Также более предпочтительно, R<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил, выбранный из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила или циклооктила, каждый из которых возможно замещен 1-3 группами R<sup>8</sup>, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси. Еще более предпочтительно, R<sup>2</sup> представляет собой циклопропил. Также более предпочтительно, R<sup>2</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, и данный гетероарил выбран из группы, состоящей из оксазолила, пиразолила, тиофенила, тиазолила, триазолила, пиридинила и пиримидинила, каждый из которых возможно замещен 1-3 группами R<sup>8</sup>, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси.

Предпочтительно каждый из R<sup>3a</sup> и R<sup>4a</sup> представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил.

Предпочтительно R<sup>2</sup> и R<sup>3a</sup> вместе с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, выбранное из группы, состоящей из азетидинила, пирролидинила и морфолинила.

Настоящее изобретение также относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из 10-(4-хлорфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9(6H)-она;

10-(4-хлор-2-фторфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9(6H)-она;

4-(7-циклопропил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]тиазоло[4',5':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9-ил)-3-метилбензонитрила;

(6aS)-12-(4-хлорфенил)-6а,7,8,9-тетрагидро-6H,11H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пирроло[1,2-d]пиразин-11-она;

10-(4-хлорфенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9(6H)-она;

4-(8-циклопропил-9-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-10-ил)-3-фторбензонитрила;

8-циклопропил-10-(4-фтор-2-метилфенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9(6H)-она;

8-циклопропил-10-(6-метоксипиридин-3-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9(6H)-она;

(7S)-10-(4-хлорфенил)-8-циклопропил-7-метил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9(6H)-она;

4-(8-циклопропил-9-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-10-ил)-3-метилбензонитрила;

5-(8-циклопропил-9-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-10-ил)пиридин-2-карбонитрила;

10-(4-хлор-2-метилфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9(6H)-она;

4-(7-циклопропил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]тиазоло[4',5':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9-ил)-2-фтор-5-метилбензонитрила и

8-циклопропил-10-(3-фтор-4-метоксифенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9(6H)-она

или его фармацевтически приемлемой соли.

Кроме того, настоящее изобретение относится к

4-(7-циклопропил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]тиазоло[4',5':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9-ил)-3-метилбензонитрилу или его фармацевтически приемлемой соли,

4-(8-циклопропил-9-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-10-ил)-3-фторбензонитрилу или его фармацевтически приемлемой соли,

(7S)-10-(4-хлорфенил)-8-циклопропил-7-метил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9(6H)-ону или его фармацевтически приемлемой соли,

4-(7-циклопропил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]тиазоло[4',5':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9-ил)-2-фтор-5-метилбензонитрилу или его фармацевтически приемлемой соли,

10-(4-хлор-2-метилфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9(6H)-ону или его фармацевтически приемлемой соли,

8-циклопропил-10-(3-фтор-4-метоксифенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9(6H)-ону или его фармацевтически приемлемой соли,

10-(4-хлор-2-фторфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9(6H)-ону или его фармацевтически приемлемой соли и

10-(4-хлорфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9(6H)-ону или его фармацевтически приемлемой соли.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, обладающей ингибирующей активностью в отношении PDE4 (фосфодиэстеразы 4), содержащей соединение формулы I по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, опосредованного изоформой PDE4B (фосфодиэстеразы 4B) у пациента, включающему введение указанному пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы I по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по изобретению, при этом указанное заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из шизофрении, депрессии, тревоги, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, рассеянного склероза, хронической обструктивной болезни легких, воспаления, инсульта, астмы, сосудистого заболевания головного мозга, аллергического конъюнктивита, психоза, псориатического артрита, травматического повреждения головного мозга, эпилепсии, аутоиммунных и воспалительных заболеваний и поведенческих расстройств вследствие лекарственной зависимости и злоупотребления лекарственными средствами.

#### Подробное описание изобретения

Приведенные в этом документе заголовки используются только для ускорения его рассмотрения читателем. Их не следует истолковывать как какое-либо ограничение изобретения или формулы изобретения.

Соединения по изобретению включают соединения из примеров 1-97 или их фармацевтически приемлемую соль, которые описаны в данной заявке.

Соединения формулы I представляют собой ингибиторы изоформ PDE4A, PDE4B и/или PDE4C.

Соединения формулы I полезны для лечения или предупреждения заболеваний и/или расстройств центральной нервной системы (ЦНС), боли, травмы, кардиологических, тромботических, метаболических, аутоиммунных и воспалительных заболеваний или расстройств и расстройств, ассоциированных с повышенной активностью эндотелия/нарушенной функцией эндотелиального барьера.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений, описанных в данной заявке, или их фармацевтически приемлемой соли в приготовлении лекарственного средства для лечения или предупреждения состояния, поддающегося модулированию под действием семейств генов PDE4A, PDE4B и PDE4C (т.е. ферментов PDE4B).

Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемым композициям, содержащим смесь соединения(ий) по настоящему изобретению и по меньшей мере одного эксципиента, приготовленным в фармацевтической лекарственной форме. Примеры таких лекарственных форм включают таблетки, капсулы, суппозитории, гели, кремы, мази, лосьоны, растворы/суспензии для инъекций (например, депо-препараты), аэрозоли для ингаляции и растворы/суспензии для перорального приема внутрь.

#### Определения и иллюстративные примеры

Приведенные ниже термины, использованные по всей этой заявке, включая формулу изобретения, имеют значения, определенные ниже, если конкретно не указано иное. Форму множественного числа и форму единственного числа следует рассматривать как взаимозаменяемые, кроме указания числа.

Использованный в данном описании термин "n-членный", где n представляет собой целое число, обычно описывает количество образующих кольцо атомов в группировке, при этом количество образующих кольцо атомов обозначается n. Например, пиридин представляет собой пример 6-членного гетероарильного кольца, а тиазол представляет собой пример 5-членной гетероарильной группы.

В различных местах в описании настоящего изобретения заместители для соединений по изобретению описаны в виде групп или в виде диапазонов. В частности, предполагается, что изобретение включает в себя каждую и всякую отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, конкретно подразумевается, что термин "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил" включает в себя C<sub>1</sub>алкил(метил), C<sub>2</sub>алкил(этил), C<sub>3</sub>алкил, C<sub>4</sub>алкил, C<sub>5</sub>алкил и C<sub>6</sub>алкил. В качестве другого примера, конкретно подразумевается, что термин "5-14-членная гетероарильная группа" включает в себя любую 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- и 14-членную гетероарильную группу.

Термин "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил", использованный в данном описании, относится к насыщенной алкильной группе с разветвленной или прямой цепью, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, такой как, но не ограничиваясь этим, метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, n-пентил, изопентил, неопентил и n-гексил.

Термин "возможно замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил", использованный в данном описании, относится к (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилу, определенному выше, в котором один или более атомов водорода заменен на заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, гидроксид, -SF<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилтио, нитро, -C(=O)-R<sup>5</sup> и -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), где каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляет собой атом водорода или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил. Например, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильная группировка может быть замещена одним или несколькими атомами галогена с образованием "галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила". Репрезентативные примеры галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила включают, но не ограничиваются этим, фторметил, дифторметил, 2-фторэтил, трифторметил, пентафторэтил и 2-хлор-3-фторпентил.

Термин "(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил" относится к алифатическому углеводороду, имеющему от 2 до 6 атомов

углерода и имеющему по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, в том числе к группам с прямой цепью или разветвленной цепью, имеющим по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Репрезентативные примеры включают, но не ограничиваются этим, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил (аллил), изопропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил и тому подобное. Если соединения по изобретению содержат  $C_2-C_6$ -алкенильную группу, то соединение может существовать в виде чистой E(entgegen)-формы, чистой Z(zusammen)-формы или любой их смеси.

Термин "возможно замещенный ( $C_2-C_6$ )алкенил" относится к ( $C_2-C_6$ )алкенилу, определенному выше, в котором один или более чем один атом водорода заменен на заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, гидроксид,  $-SF_5$ ,  $-(C_1-C_6)$ алкилтио, нитро,  $-C(=O)-R^5$  и  $-N(R^5)(R^6)$ , где каждый из  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой атом водорода или ( $C_1-C_6$ )алкил.

Термин " $(C_2-C_6)$ алкинил" относится к алифатическому углеводороду, имеющему от двух до шести атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, в том числе к прямым цепям и разветвленным цепям, имеющим по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Репрезентативные примеры включают, но не ограничиваются этим, этинил, пропинил, бутинил, пентинил и гексинил.

Термин "возможно замещенный ( $C_2-C_6$ )алкинил" относится к ( $C_2-C_6$ )алкинилу, определенному выше, в котором один или более чем один атом водорода заменен на заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, гидроксид,  $-SF_5$ ,  $(C_1-C_6)$ алкилтио, нитро,  $-C(=O)-R^5$  и  $-N(R^5)(R^6)$ , где каждый из  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой атом водорода или ( $C_1-C_6$ )алкил.

Термин " $(C_1-C_6)$ алкокси", использованный в данном описании, относится к ( $C_1-C_6$ )алкильной группе, которая определена выше, присоединенной к исходной молекулярной группировке через атом кислорода. Репрезентативные примеры ( $C_1-C_6$ )алкокси включают, но не ограничиваются этим, метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси и гексилокси.

Термин "возможно замещенный ( $C_1-C_6$ )алкокси", использованный в данном описании, относится к ( $C_1-C_6$ )алкоксигруппе, определенной выше, в которой один или более чем один атом водорода заменен на заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, гидроксид,  $-SF_5$ ,  $(C_1-C_6)$ алкилтио, нитро,  $-C(=O)-R^5$  и  $-N(R^5)(R^6)$ , где каждый из  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой атом водорода или ( $C_1-C_6$ )алкил. Например, группа " $(C_1-C_6)$ алкокси может быть замещена одним или несколькими атомами галогена с образованием "галоген( $C_1-C_6$ )алкокси". Репрезентативные примеры галоген( $C_1-C_6$ )алкокси включают, но не ограничиваются этим, фторметокси, дифторметокси, 2-фторэтокси, трифторметокси и пентафторэтокси.

Термин " $(C_1-C_6)$ алкилтио", использованный в данном описании, относится к ( $C_1-C_6$ )алкильной группе, которая определена выше, присоединенной к исходной молекулярной группировке через атом серы. Репрезентативные примеры ( $C_1-C_6$ )алкилтио включают, но не ограничиваются этим, тиометил, тиоэтил, тиопропил и тому подобное.

Термин "возможно замещенный ( $C_1-C_6$ )алкилтио", использованный в данном описании, относится к группе ( $C_1-C_6$ )алкилтио, определенной выше, в которой один или более чем один атом водорода заменен на заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, гидроксид,  $-SF_5$ ,  $(C_1-C_6)$ алкилтио, нитро,  $-C(=O)-R^5$  и  $-N(R^5)(R^6)$ , где каждый из  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой атом водорода или ( $C_1-C_6$ )алкил.

Использованный в данном описании термин " $(C_3-C_8)$ циклоалкил" относится к карбоциклическому заместителю, получаемому путем удаления атома водорода из насыщенной карбоциклической молекулы, где каркас цикла имеет от 3 до 8 атомов углерода. " $(C_3-C_6)$ циклоалкил" относится к карбоциклическому заместителю, получаемому путем удаления атома водорода из насыщенной карбоциклической молекулы, имеющей от 3 до 6 атомов углерода. "Циклоалкил" может представлять собой моноциклическое кольцо, примеры которого включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. В определение циклоалкила также включены ненасыщенные неароматические циклоалкилы, такие как, но не ограничиваясь этим, циклогексенил, циклогексадиенил, циклопентенил, циклогептенил и циклооктенил. Альтернативно, циклоалкил может содержать более чем одно кольцо, как например, " $(C_4-C_8)$ бициклоалкил". Термин " $(C_4-C_8)$ бициклоалкил" относится к бициклической кольцевой системе, содержащей от 4 до 8 атомов углерода. Бициклоалкил может быть конденсированным, таким как бицикло[1.1.0]бутанил, бицикло[2.1.0]пентанил, бицикло[2.2.0]гексанил, бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[3.2.0]гептанил и бицикло[3.3.0]октанил. Термин "бициклоалкил" также включает мостиковые бициклоалкильные системы, такие как, но не ограничиваясь этим, бицикло[2.2.1]гептанил и бицикло[1.1.1]пентанил.

Термин "возможно замещенный ( $C_3-C_8$ )циклоалкил" относится к ( $C_3-C_8$ )циклоалкилу, определенному выше, в котором один или более чем один атом водорода заменен на заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, гидроксид,  $-SF_5$ , нитро,  $-C(=O)-R^5$  и  $-N(R^5)(R^6)$ , где каждый из  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой атом водорода или ( $C_1-C_6$ )алкил.

"Гетероциклоалкил", как он использован в данном описании, относится к циклоалкилу, определенному выше, в котором по меньшей мере один из атомов углерода в кольце заменен на гетероатом, выбранный из атома азота, кислорода или серы. Термин "4-членный гетероциклоалкил" означает, что ге-

тероциклоалкильный заместитель содержит в целом 4-6 атомов в кольце, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом. Термин "4-8-членный гетероциклоалкил" означает, что гетероциклоалкильный заместитель содержит в целом 4-8 атомов в кольце, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом. "4-10-Членный гетероциклоалкил" означает, что гетероциклоалкильный заместитель содержит в целом 4-10 атомов в кольце. "6-Членный гетероциклоалкил" означает, что гетероциклоалкильный заместитель содержит в целом 6 атомов в кольце, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом. "4-8-Членный кислородсодержащий гетероциклоалкил" означает, что гетероциклоалкильный заместитель содержит в целом 4-8 атомов в кольце, по меньшей мере один из которых представляет собой атом кислорода. "4-6-Членный кислородсодержащий гетероциклоалкил" означает, что гетероциклоалкильный заместитель содержит в целом 4-6 атомов в кольце, по меньшей мере один из которых представляет собой атом кислорода. "5-Членный гетероциклоалкил" означает, что гетероциклоалкильный заместитель содержит в целом 5 атомов в кольце, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом. Гетероциклоалкил может представлять собой одиночное кольцо, в целом содержащее до 10 членов включительно. Альтернативно, гетероциклоалкил, как он определен выше, может содержать 2 или 3 кольца, конденсированных вместе, при этом по меньшей мере одно такое кольцо содержит гетероатом в качестве атома в кольце (т.е. атом азота, кислорода или серы). Гетероциклоалкильный заместитель может быть присоединен к ядру соединений по настоящему изобретению через атом азота, имеющий соответствующую валентность, или через любой атом углерода в кольце. Гетероциклоалкильная группировка возможно может быть замещена одним или более заместителями по атому азота, имеющему соответствующую валентность, или по любому доступному атому углерода.

В определение "гетероциклоалкила" также включены гетероциклоалкилы, которые конденсированы с фенильным или нафтильным кольцом либо с гетероарильным кольцом, таким как, но не ограничиваясь этим, пиридинильное кольцо или пиримидинильное кольцо.

Примеры гетероциклоалкильных колец включают, но не ограничиваются этим, азетидинил, дигидрофуранил, дигидротиофенил, тетрагидротиофенил, тетрагидрофуранил, тетрагидротриазинил, тетрагидропиразолил, тетрагидрооксазинил, тетрагидропиримидинил, октагидробензофуранил, октагидробензимидазолил, октагидробензотиазолил, имидазолидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тиоморфолинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиазинил, тетрагидротиадиазинил, тетрагидрооксазол, морфолинил, оксетанил, диоксетанил, диоксоланил, диоксанил, оксепанил, диоксепанил, оксоканил, диоксоканил, тетрагидродиазинил, оксазинил, оксатиазинил, хинуклидинил, хроманил, изохроманил, дигидробензодиоксинил, бензодиоксолил, бензоксазинил, индолинил, дигидробензофуранил, тетрагидрохинолил, изохромил, дигидро-1H-изоиндолил, 2-азабицикло[2.2.1]гептанонил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил и тому подобное. Другие примеры гетероциклоалкильных колец включают тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, имидазолидин-1-ил, имидазолидин-2-ил, имидазолидин-4-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, 1,3-оксазолидин-3-ил, 1,4-оксазепан-1-ил, изотиазолидинил, 1,3-тиазадилин-3-ил, 1,2-пиразолидин-2-ил, 1,2-тетрагидротиазин-2-ил, 1,3-тиазинан-3-ил, 1,2-тетрагидродиазин-2-ил, 1,3-тетрагидродиазин-1-ил, 1,4-оксазин-4-ил, оксазолидинонил, 2-оксо-пиперидинил (например, 2-оксо-пиперидин-1-ил) и тому подобное.

Термин "возможно замещенный гетероциклоалкил" (например, возможно замещенный 4-10-членный гетероциклоалкил) относится к гетероциклоалкилу, определенному выше, в котором один или более чем один атом водорода заменен на заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, гидроксид,  $-SF_5$ ,  $(C_1-C_6)$ алкилтио, нитро,  $-C(=O)-R^5$  и  $-N(R^5)(R^6)$ , где каждый из  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой атом водорода или  $(C_1-C_6)$ алкил.

" $(C_6-C_{10})$ арил" относится к состоящей только из атомов углерода моноциклической или конденсированной кольцевой полициклической ароматической группе, имеющей конъюгированную π-электронную систему, содержащей от 6 до 10 атомов углерода, такой как фенил или нафтил.

Термин "возможно замещенный  $(C_6-C_{10})$ арил" относится к  $(C_6-C_{10})$ арилу, определенному выше, в котором один или более чем один атом водорода заменен на заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, гидроксид,  $-SF_5$ ,  $(C_1-C_6)$ алкилтио, нитро,  $-C(=O)-R^5$  и  $-N(R^5)(R^6)$ , где каждый из  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой атом водорода или  $(C_1-C_6)$ алкил.

Использованный в данном описании термин "гетероарил" относится к моноциклическим или конденсированным кольцевым полициклическим ароматическим гетероциклическим группам с одним или более гетероатомами в качестве членов кольца (образующих кольцо атомов), каждый из которых независимо выбран из атомов кислорода (O), серы (S) и азота (N) по меньшей мере в одном кольце. "5-14-Членное гетероарильное" кольцо относится к гетероарильному кольцу, имеющему от 5 до 14 атомов в кольце, в котором по меньшей мере один из атомов в кольце представляет собой гетероатом (т.е. атом кислорода, азота или серы), при этом остальные атомы в кольце независимо выбраны из группы, состоящей из атомов углерода, кислорода, азота и серы. "5-10-Членное гетероарильное" кольцо относится к гетероарильному кольцу, имеющему от 5 до 10 атомов в кольце, в котором по меньшей мере один из атомов в кольце представляет собой гетероатом (т.е. атом кислорода, азота или серы), при этом осталь-

ные атомы в кольце независимо выбраны из группы, состоящей из атомов углерода, кислорода, азота и серы. "5-8-Членное гетероарильное" кольцо относится к гетероарильному кольцу, имеющему от 5 до 8 атомов в кольце, в котором по меньшей мере один из атомов в кольце представляет собой гетероатом (т.е. атом кислорода, азота или серы), при этом остальные атомы в кольце независимо выбраны из группы, состоящей из атомов углерода, кислорода, азота и серы. "5-8-Членное азотсодержащее гетероарильное" кольцо относится к гетероарильному кольцу, имеющему от 5 до 8 атомов в кольце, в котором по меньшей мере один из атомов в кольце представляет собой атом азота, при этом остальные атомы в кольце независимо выбраны из группы, состоящей из атомов углерода, кислорода, серы и азота. "5-6-Членный гетероарил" относится к гетероарильному кольцу, имеющему от 5 до 6 атомов в кольце, в котором по меньшей мере один из атомов в кольце представляет собой гетероатом (т.е. атом кислорода, азота или серы), при этом остальные атомы в кольце независимо выбраны из группы, состоящей из атомов углерода, кислорода, азота и серы. "5-6-Членный азотсодержащий гетероарил" относится к гетероарильному кольцу, имеющему от 5 до 6 атомов в кольце, в котором по меньшей мере один из атомов в кольце представляет собой атом азота, при этом остальные атомы в кольце независимо выбраны из группы, состоящей из атомов углерода, кислорода, серы и азота. "6-Членный азотсодержащий гетероарил" относится к гетероарильному кольцу, имеющему 6 атомов в кольце, в котором по меньшей мере один из атомов в кольце представляет собой атом азота, при этом остальные атомы в кольце независимо выбраны из группы, состоящей из атомов углерода, кислорода, серы и азота. "5-Членный азотсодержащий гетероарил" относится к гетероарильному кольцу, имеющему 5 атомов в кольце, в котором по меньшей мере один из атомов в кольце представляет собой атом азота, при этом остальные атомы в кольце независимо выбраны из группы, состоящей из атомов углерода, кислорода, серы и азота. Гетероарилом может быть одиночное кольцо или 2 или 3 конденсированных кольца. Примеры гетероариллов включают, но не ограничиваются этим, 6-членные заместители в кольце, такие как пиридинил, пирозинил, пиримидинил и пиридазинил; 5-членные гетероарилы, такие как триазолил, имидазолил, фуранил, изоксазолил, изотиазолил, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- или 1,3,4-оксадиазолил, оксазолил, тиофенил, тиазолил и пиразолил; 6/5-членные конденсированные заместители в кольце, такие как индолил, индазолил, бензофуранил, бензимидазолил, бензотиенил, бензоксадиазолил, бензотиазолил, изобензотиофуранил, бензотиофуранил, бензизоксазолил, бензоксазолил, бензодиоксолил, фуранопиридинил, пуридил, имидазопиридинил, имидазопиримидинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил, пиразолопиримидинил, тиенопиридинил, триазолопиримидинил, триазолопиридинил (например, 5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил) и антранилил; и 6/6-членные конденсированные заместители в кольце, такие как хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиназолинил, оксохроманил и 1,4-бензоксазинил.

Азотсодержащие гетероарилы включают, но не ограничиваются этим, триазолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- или 1,3,4-оксадиазолил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, пиридинил, пирозинил, пиримидинил, пиридазинил, индолил, индазолил, бензимидазолил, бензоксадиазолил, бензотиазолил, бензизоксазолил, бензоксазолил, фуранопиридинил, пуридил, имидазопиридинил, имидазопиримидинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил, пиразолопиримидинил, тиенопиридинил, триазолопиримидинил, триазолопиридинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил и хиназолинил. 5-Членные азотсодержащие гетероарилы включают, но не ограничиваются этим, триазолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- или 1,3,4-оксадиазолил, оксазолил, тиазолил и пиразолил. 6-Членные азотсодержащие гетероарилы, включают, но не ограничиваются этим, пиридинил, пирозинил, пиримидинил и пиридазинил.

Следует понимать, что гетероарил возможно может быть конденсирован с циклоалкильной группой или с гетероциклоалкильной группой, которые определены в данном описании.

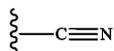
Гетероарильный заместитель может быть присоединен к ядру соединений по настоящему изобретению через атом азота, имеющий соответствующую валентность, или через любой атом углерода в кольце, либо к атому азота амидной группировки на ядре. Гетероарильная группировка возможно может быть замещена одним или более заместителями по атому азота, имеющему соответствующую валентность, или по любому доступному атому углерода.

Термины "возможно замещенный 5-14-членный гетероарил", "возможно замещенный 5-8-членный гетероарил", "возможно замещенный 5-6-членный гетероарил" и "возможно замещенный 5-6-членный азотсодержащий гетероарил" относятся к 5-14-членному гетероарилу, 5-8-членному гетероарилу, 5-6-членному гетероарилу и 5-6-членному азотсодержащему гетероарилу, определенным выше, в которых один или более атомов водорода заменены, где это химически допустимо, на заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, гидроксид,  $-SF_5$ ,  $(C_1-C_6)$ алкилтио, нитро,  $-C(=O)-R^5$  и  $-N(R^5)(R^6)$ , где каждый из  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляет собой атом водорода или возможно замещенный  $(C_1-C_6)$ алкил. Заместитель может быть присоединен к гетероарильной группировке по любому доступному атому углерода или к гетероатому, если данный гетероатом представляет собой атом азота, имеющий соответствующую валентность.

"Атом галогена" или "галоген", как использовано в данном описании, относится к атому хлора, фтора, брома или йода.

"Гидроксид" или "гидроксил", как использовано в данном описании, означает группу  $-OH$ .

"Циано", как использовано в данном описании, означает группу -CN, которая также может быть изображена таким образом:



"Нитро", как использовано в данном описании, означает группу -NO<sub>2</sub>.

"Оксо", как использовано в данном описании, означает группировку =O. Если группа оксо является заместителем у атома углерода, то вместе они образуют карбонильную группировку [-C(=O)-]. Если группа оксо является заместителем у атома серы, то вместе они образуют сульфонильную группировку [-S(=O)-]; если две группы оксо являются заместителями у атома серы, то вместе они образуют сульфонильную группировку [-S(=O)<sub>2</sub>-].

"Возможно замещенный", как использовано в данном описании, означает, что замещение является возможным, и поэтому включает как незамещенные, так и замещенные атомы и группировки. "Замещенный(ая)" атом или группировка указывает на то, что любой атом водорода на указанном(ой) атоме или группировке может быть заменен на представителя, выбранного из указанной группы заместителей (вплоть до и включая вариант, когда каждый атом водорода на указанном(ой) атоме или группировке заменен на представителя, выбранного из указанной группы заместителей), при условии, что обычная валентность указанного(ой) атома или группировки не превышена и что замещение приводит к образованию стабильного соединения. Например, если метильная группа (т.е. -CH<sub>3</sub>) является возможно замещенной, то на данном атоме углерода могут быть заменены на замещающие группы до 3-х атомов водорода включительно.

Как использовано в данном описании, если не конкретизировано, то место присоединения заместителя может находиться в любом подходящем положении заместителя. Например, пиридинил (или пиридил) может представлять собой 2-пиридинил (или пиридин-2-ил), 3-пиридинил (или пиридин-3-ил) или 4-пиридинил (или пиридин-4-ил).

"Терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству вводимого соединения, которое будет ослаблять до некоторой степени один или более симптомов подвергаемого лечению расстройства.

"Пациент" относится к теплокровным животным, таким как, например, свиньи, крупный рогатый скот, цыплята, лошади, морские свинки, мыши, крысы, песчанки, кошки, кролики, собаки, обезьяны, шимпанзе и люди.

Термин "лечение" или "лечить", как он использован в данном описании, если не указано иное, означает реверсирование, ослабление, торможение развития или предупреждение расстройства или состояния, к которому такой термин применяется, либо одного или более симптомов такого расстройства или состояния. Термин "подвергание лечению", использованный в данном описании, если не указано иное, относится к акту лечения в том смысле, как само "лечение" определено непосредственно выше. Термин "лечение" также включает в себя адьювантное и неадьювантное лечение субъекта.

"Фармацевтически приемлемый" указывает на то, что вещество или композиция должны быть совместимы, химически и/или токсикологически, с другими ингредиентами, содержащимися в композиции, и/или с млекопитающим, подвергаемым лечению ими.

"Изоформа" означает любую из нескольких разных форм одного и того же белка.

"Изозим" или "изофермент" означает близкородственный вариант фермента, который отличается по аминокислотной последовательности, но катализирует ту же химическую реакцию.

"Изомер" означает "стереоизомер" и "геометрический изомер", которые определены ниже.

"Стереоизомер" относится к соединениям, имеющим один или более хиральных центров, каждое из которых может существовать в R- или S-конфигурации. Стереоизомеры включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также рацематы и их смеси.

"Геометрический изомер" относится к соединениям, которые могут существовать в цис-, транс-, анти-, entgegen(E)- и zusammen(Z)-формах, а также в виде их смесей.

В этом описании термины "заместитель", "радикал" и "группа" используются взаимозаменяемо.

Если написано, что заместители "независимо выбраны" из группы, то каждый вариант заместителя выбран независимо от другого. Вследствие этого каждый заместитель может быть идентичен другому(им) заместителю(ям) или отличаться от него(них).

Использованный в данной заявке термин "формула I" далее может быть описан как "соединение(ия) по изобретению". Кроме того, такие термины сформулированы с целью включения всех форм соединения по изобретению, включая гидраты, сольваты, изомеры, кристаллические и некристаллические формы, изоморфы, полиморфы и их метаболиты. Например, соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут существовать в несольватированной и в сольватированной формах. Когда растворитель или вода связаны прочно, комплекс будет иметь хорошо определяемую стехиометрию независимо от влажности. Однако, когда растворитель или вода связаны слабо, как в канальных сольватах и гигроскопичных соединениях, содержание воды/растворителя будет зависеть от влажности или условий сушки. В таких случаях нормой будет отсутствие стехиометрии.

Соединения по изобретению могут существовать в виде клатратов или других комплексов. В объеме

данного изобретения включены такие комплексы, как клатраты, комплексы включения лекарственное средство-носитель, где лекарственное средство и носитель присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах.

Также включены комплексы на основе соединений по изобретению, содержащие два или более органических и/или неорганических компонентов, которые могут находиться в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Полученные комплексы могут быть ионизированными, частично ионизированными или неионизированными. В качестве обзора по таким комплексам см. статью Haleblan в J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288 (август 1975 г.).

Соединения по изобретению имеют асимметрические атомы углерода. Углерод-углеродные связи соединений по изобретению могут быть изображены в данном описании с использованием сплошной линии (—), закрашенного клина (▬) или штрихованного клина (▨).

Применение сплошной линии для изображения связей с асимметрическими атомами углерода означает указание на включение всех возможных стереоизомеров (например, конкретных энантиомеров, рацемических смесей и т.д.) относительно этого атома углерода. Применение либо закрашенного, либо штрихованного клина для изображения связей с асимметрическими атомами углерода означает указание на присутствие только показанного стереоизомера. При своем наличии в рацемических соединениях закрашенные или штрихованные клинья используются скорее для определения относительной стереохимической конфигурации, чем для абсолютной стереохимической конфигурации. Рацемические соединения, обладающие такой указанной относительной стереохимической конфигурацией, могут быть отмечены знаком (+/-). Например, если не указано иное, то подразумевается, что соединения по изобретению могут существовать в виде стереоизомеров, которые включают цис- и транс-изомеры, оптические изомеры, такие как R- и S-энантиомеры, диастереомеры, геометрические изомеры, поворотные изомеры, конформационные изомеры, атропоизомеры и их смеси (такие как рацематы и диастереомерные пары). Соединения по изобретению могут демонстрировать более одного типа изомерии. Также включены соли присоединения кислоты и соли присоединения основания, где противоион является оптически активным, например, D-лактат или L-лизин, или рацемическим, например, DL-тартрат или DL-аргинин.

Когда происходит кристаллизация какого-либо рацемата, возможно образование кристаллов двух разных типов. Первый тип относится к рацемическому соединению (истинному рацемату), упомянутому выше, при этом образуется одна гомогенная форма кристалла, содержащая оба энантиомера в эквимолярных количествах. Второй тип представляет собой рацемическую смесь или конгломерат, при этом образуются две формы кристалла в эквимолярных количествах, каждая из которых содержит единственный энантиомер.

Соединения по данному изобретению могут быть использованы в форме солей, происходящих из неорганических или органических кислот. В зависимости от конкретного соединения соль соединения может иметь преимущества благодаря наличию у этой соли одного или более физических свойств, таких как повышенная фармацевтическая стабильность при изменении температур и влажности или желаемая растворимость в воде или масле. В некоторых случаях соль соединения также может быть использована в качестве вспомогательного средства при выделении, очистке и/или отделении соединения.

Когда соль предназначена для введения пациенту (в отличие, например, от ее использования в условиях *in vitro*), то такая соль предпочтительно является фармацевтически приемлемой. Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли, получаемой путем объединения соединения по настоящему изобретению с кислотой, анион которой обычно принято считать подходящим для введения человеку, или с основанием, катион которого обычно принято считать подходящим для введения человеку. Фармацевтически приемлемые соли особенно полезны в качестве продуктов, получаемых способами по настоящему изобретению, благодаря их более высокой растворимости в воде по сравнению с исходным соединением.

Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты соединений по настоящему изобретению, когда возможно, включают соли, происходящие из неорганических кислот, таких как, но не ограничиваясь этим, соляная, бромистоводородная, фтористоводородная, борная, фторборная, фосфорная, метафосфорная, азотная, угольная, сульфоновая и серная кислоты, и органических кислот, таких как уксусная, бензолсульфовая, бензойная, лимонная, этансульфовая, фумаровая, глюконовая, гликолевая, изотионовая, молочная, лактобионовая, малеиновая, яблочная, метансульфовая, трифторметансульфовая, янтарная, толуолсульфовая, винная и трифторуксусная кислоты. Подходящие органические кислоты обычно включают, но не ограничиваются этим, кислоты классов алифатических, циклоалифатических, ароматических, аралифатических, гетероциклических, карбоновых и сульфоновых органических кислот.

Конкретные примеры подходящих органических кислот включают, но не ограничиваются этим, ацетат, трифторацетат, формиат, пропионат, сукцинат, гликолят, глюконат, диглюконат, лактат, малат, тартрат, цитрат, аскорбат, глюкуроонат, малеат, фумарат, пируват, аспартат, глутамат, бензоат, антранилат, стеарат, салицилат, п-гидроксibenзоат, фенилацетат, манделат, эмбонат (памоат), метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, пантотенат, толуолсульфонат, 2-гидроксиэтансульфонат, суфанилат, циклогексиламиносulфонат, альгеновую кислоту, 3-гидроксимасляную кислоту, галактрат, галактуро-

нат, адипат, альгинат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, додецилсульфат, гликогептаноат, глицерофосфат, гептаноат, гексаноат, никотинат, 2-нафталинсульфонат, оксалат, пальмоат, пектинат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, тиоцианат и ундеканат.

Кроме того, если соединения по изобретению несут кислотную группировку, то их подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать соли щелочных металлов, т.е. соли натрия или калия; соли щелочно-земельных металлов, например соли кальция или магния; и соли, образованные с участием подходящих органических лигандов, например соли четвертичного аммония. В другом воплощении основные соли получают из оснований, которые образуют нетоксичные соли, в том числе соли алюминия, аргинина, бензатина, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, меглумина, оламина, трометамина и цинка.

Органические соли могут быть получены на основе солей вторичных, третичных или четвертичных аминов, таких как трометамин, диэтиламин, N,N'-добензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтанолламин, этилендиамин, меглумин (N-метилглюкамин) и прокаин. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизированы с использованием таких агентов, как (низший (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил)галогениды (например, метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, -бромиды и -иодиды), диалкилсульфаты (т.е. диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (т.е. децил-, лаурил-, миристил- и стеарил-хлориды, -бромиды и -иодиды), арилалкилгалогениды (т.е. бензил- и фенетилбромиды) и другие.

В одном из воплощений также могут быть образованы гемисоли кислот и оснований, например гемисульфатные и гемикальциевые соли.

Некоторые соединения по изобретению могут существовать в виде геометрических изомеров. Соединения по изобретению могут иметь один или более асимметрических центров, существуя, таким образом, в виде двух или более стереоизомерных форм. Настоящее изобретение включает все индивидуальные стереоизомеры и геометрические изомеры соединений по изобретению и их смеси. Отдельные энантиомеры могут быть получены хиральным разделением или с использованием в синтезе релевантного энантиомера.

Помимо этого соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированной, а также сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное. В общем случае сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам для задач настоящего изобретения. Соединения также могут существовать в одном или более кристаллических состояниях, т.е. в виде полиморфов, или они могут существовать в виде аморфных твердых веществ. Все такие формы охватываются формулой изобретения.

Кроме того, в объем настоящего изобретения включены так называемые "пролекарства" соединения по изобретению. Так, некоторые производные соединения по изобретению, которые сами по себе могут обладать незначительной или вообще не обладать фармакологической активностью, при введении внутрь организма или нанесении на тело могут превращаться в соединение по изобретению, обладающее желаемой активностью, например, в результате гидролитического расщепления. Такие производные называются "пролекарствами". Дополнительную информацию по применению пролекарств можно найти в "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) и "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E.B. Roche, American Pharmaceutical Association). Пролекарства по изобретению могут быть получены, например, путем замены соответствующих функциональных групп, присутствующих в соединениях по настоящему изобретению, определенными группировками, известными специалистам в данной области техники в качестве "прогруппировок", как описано, например, в "Design of Prodrugs" под ред. Н. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Данное изобретение также охватывает соединения по изобретению, содержащие защитные группы. Кроме того, специалисту в данной области техники будет очевидно, что также могут быть получены соединения по изобретению с определенными защитными группами, которые полезны для очистки или хранения и могут быть удалены перед введением пациенту. Введение защитных групп и удаление защиты с функциональных групп описано в "Protective Groups in Organic Chemistry" под редакцией J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) и "Protective Groups in Organic Synthesis", 3-е издание, T.W. Greene и P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Настоящее изобретение также включает все фармацевтически приемлемые меченные изотопами соединения, которые идентичны соединениям, упомянутым в данном описании, при этом один или более атомов заменены атомом, имеющим один и тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличную(ое) от атомной массы или массового числа, обычно преобладающих в природе. Примеры изотопов, подходящих для введения в соединения по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются этим, изотопы водорода, такие как <sup>2</sup>H и <sup>3</sup>H; углерода, такие как <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C и <sup>14</sup>C; хлора, такие как <sup>36</sup>Cl; фтора, такие как <sup>18</sup>F; йода, такие как <sup>123</sup>I и <sup>125</sup>I; азота, такие как <sup>13</sup>N и <sup>15</sup>N; кислорода, такие как <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O и <sup>18</sup>O; фосфора, такие как <sup>32</sup>P; и серы, такие как <sup>35</sup>S. Некоторые меченные изотопом соединения по настоящему изобретению, например те, в которые инкорпорирован радиоактивный изотоп, полезны в исследованиях по распределению лекарственного средства и/или субстрата в тканях (например, анализах). Радиоактивные изотопы тритий, т.е. <sup>3</sup>H, и углерода-14, т.е. <sup>14</sup>C, особенно полезны для этой цели ввиду простоты их введения и наличия готовых средств детектирования. Замена на более тяжелые изо-

топы, такие как дейтерий, т.е.  $^2\text{H}$ , может давать некоторые терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенный *in vivo* период полувыведения или снижение дозировки, и поэтому может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах. Замена на испускающие позитроны изотопы, такие как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{F}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{13}\text{N}$ , может быть полезна в исследованиях с применением позитронно-эмиссионной томографии (PET) для изучения степени занятости рецепторов субстратом. Меченные изотопом соединения по настоящему изобретению обычно могут быть получены традиционными методами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными способом, описанным на прилагаемых схемах и/или в разделах Примеры и Подготовительные примеры, с использованием соответствующего меченного изотопом реагента вместо ранее применяемого немеченного реагента. Фармацевтически приемлемые сольваты по изобретению включают сольваты, в которых растворитель для кристаллизации может быть изотопно замещенным, например  $\text{D}_2\text{O}$ , ацетон- $\text{d}_6$ ,  $\text{DMSO-d}_6$  (диметилсульфоксид). Соединения по изобретению, которые представляют собой соединения, приведенные в примерах 1-97, описанных ниже, включают меченные изотопами варианты этих соединений, как, например, но не ограничиваясь этим, соединения, содержащие изотопы дейтерий и тритий и все другие обсуждаемые выше изотопы.

В некоторых воплощениях настоящее изобретение относится к новым селективным меченым радиоактивной меткой лигандам PDE4, которые полезны для визуализации и количественного определения рецептора PDE4B в тканях (например, головном мозге) с использованием позитронно-эмиссионной томографии (PET).

В некоторых воплощениях настоящее изобретение относится к 4-(8-циклопропил-9-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиазин-10-ил)-2-[ $^{18}\text{F}$ ]фторбензонитрилу или его фармацевтически приемлемой соли и их применению для визуализации ткани, клеток или "хозяина" *in vitro* или *in vivo*.

### Соединения

Соединения формулы I, которые описаны выше, имеют пирроло[1,2-а]пиазиноновое ядро, конденсированное с кольцевой группировкой, представленной как кольцо А. Как описано выше, кольцо А вместе с атомами углерода, к которым оно присоединено, может образовывать конденсированное 4-8-членное кислородсодержащее гетероциклоалкильное кольцо, конденсированное фенильное кольцо или конденсированное 5-6-членное азотсодержащее гетероарильное кольцо (т.е. 4-8-членный кислородсодержащий гетероциклоалкил, фенил или гетероарил кольца А конденсирован с пиррольным кольцом пирроло[1,2-а]пиазинонового ядра и в связи с этим обозначается как конденсированный 4-8-членный кислородсодержащий гетероциклоалкил, конденсированный фенил и конденсированный гетероарил).

В некоторых воплощениях, когда А представляет собой конденсированное 4-8-членное кислородсодержащее гетероциклоалкильное кольцо, данное гетероциклоалкильное кольцо выбрано из группы, состоящей из оксетанила, дигидрофуранила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, оксепанила и оксоканила.

В некоторых воплощениях А представляет собой конденсированное 4-6-членное кислородсодержащее гетероциклоалкильное кольцо, выбранное из группы, состоящей из оксетанила, дигидрофуранила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила. В некоторых воплощениях конденсированным 4-6-членным кислородсодержащим гетероциклоалкильным кольцом является тетрагидропиранил.

В некоторых других воплощениях А представляет собой конденсированное фенильное кольцо.

В некоторых других воплощениях, когда А представляет собой конденсированное 5-6-членное азотсодержащее гетероарильное кольцо, данное гетероарильное кольцо выбрано из группы, состоящей из пиридинила, пиазинила, пиримидинила, пиридазинила, триазиола, имидазола, изоксазола, изотиазиола, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- или 1,3,4-оксадиазола, оксазола, тиазола и пиазола.

В некоторых воплощениях А представляет собой конденсированное 5-членное азотсодержащее гетероарильное кольцо, выбранное из группы, состоящей из триазиола, имидазола, изоксазола, изотиазиола, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- или 1,3,4-оксадиазола, оксазола, тиазола и пиазола. В некоторых воплощениях конденсированным 5-членным азотсодержащим гетероарильным кольцом является тиазол.

В некоторых воплощениях А представляет собой конденсированное 6-членное азотсодержащее гетероарильное кольцо, выбранное из группы, состоящей из пиридинила, пиазинила, пиримидинила и пиридазинила. В некоторых воплощениях А представляет собой конденсированное пиридинильное кольцо. В некоторых воплощениях А представляет собой конденсированное пиримидинильное кольцо. В некоторых воплощениях А представляет собой конденсированное пиазинильное кольцо. В некоторых воплощениях А представляет собой конденсированное пиридазинильное кольцо.

В любом из предшествующих воплощений, где это химически допустимо, 4-8-членное гетероциклоалкильное кольцо и 5-6-членное гетероарильное кольцо А возможно замещены 1-3 заместителями, независимо друг от друга из группы, состоящей из галогена и ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )алкила. В некоторых воплощениях указанный галоген выбран из фтора и хлора. В некоторых других воплощениях указанный ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )алкил выбран из метила, этила и пропила.

В некоторых воплощениях кольцо А является незамещенным.

Следует понимать, что кольцо А любого из вышеупомянутых подтипов может быть объединено вместе с любым из воплощений для  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  и n, которые описаны выше и далее.

В другом воплощении в соединениях формулы I, которые описаны выше,  $R^1$  выбран из группы, состоящей из возможно замещенного ( $C_3$ - $C_6$ )циклоалкила, возможно замещенного циклогексенила, возможно замещенного циклогексадиенила, возможно замещенного циклопентенила, возможно замещенного 4-10-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного ( $C_6$ - $C_{10}$ )арила и возможно замещенного 5-10-членного гетероарила.

В некоторых воплощениях, когда  $R^1$  представляет собой возможно замещенный ( $C_3$ - $C_6$ )циклоалкил, данный циклоалкил выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила. В некоторых воплощениях ( $C_3$ - $C_6$ )циклоалкил представляет собой циклопентил.

В другом воплощении, когда  $R^1$  представляет собой возможно замещенный 4-10-членный гетероциклоалкил, данный гетероциклоалкил выбран из группы, состоящей из азетидинила, дигидрофуранила, дигидротиофенила, тетрагидротиофенила, тетрагидрофуранила, тетрагидротриазинила, тетрагидропиразолила, тетрагидрооксазинила, тетрагидропиримидинила, октагидробензофуранила, октагидробензимидазолила, октагидробензотиазолила, имидазолидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, оксазолидинила, тиазолидинила, пиазолидинила, тиоморфолинила, тетрагидропиранила, тетрагидротиазинила, тетрагидротиадиазинила, тетрагидрооксазолила, морфолинила, оксетанила, тетрагидродиазинила, оксазинила, оксатиазинила, хинуклидинила, хроманила, изохроманила, дигидробензодиоксилила, бензодиоксилила, бензоксазинила, индолинила, дигидробензофуранила, тетрагидрохинолила, изохромила, дигидро-1H-изоиндолила, 2-азабицикло[2.2.1]гептанонила, 3-азабицикло[3.1.0]гексанила, 3-азабицикло[4.1.0]гептанила и тому подобное. Другие примеры гетероциклоалкильных колец включают тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, имидазолидин-1-ил, имидазолидин-2-ил, имидазолидин-4-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, 1,3-оксазолидин-3-ил, 1,4-оксазепан-1-ил, изотиазолидинил, 1,3-тиазолидин-3-ил, 1,2-пиазолидин-2-ил, 1,2-тетрагидротиазин-2-ил, 1,3-тиазинан-3-ил, 1,2-тетрагидродиазин-2-ил, 1,3-тетрагидродиазин-1-ил, 1,4-оксазин-4-ил, оксазолидиноил, 2-оксопиперидинил. В некоторых воплощениях 4-10-членный гетероциклоалкил представляет собой дигидробензофуранил.

В некоторых других воплощениях  $R^1$  представляет собой возможно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, выбранный из группы, состоящей из азетидинила, дигидрофуранила, дигидротиофенила, тетрагидротиофенила, тетрагидрофуранила, тетрагидротриазинила, тетрагидропиразолила, тетрагидрооксазинила, тетрагидропиримидинила, имидазолидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, оксазолидинила, тиазолидинила, пиазолидинила, тиоморфолинила, тетрагидропиранила, тетрагидротиазинила, тетрагидротиадиазинила, тетрагидрооксазолила, морфолинила, оксетанила, оксазинила и оксатиазинила.

В некоторых других воплощениях, когда  $R^1$  представляет собой возможно замещенный ( $C_6$ - $C_{10}$ )арил, данный арил выбран из фенила или нафтила. В некоторых воплощениях ( $C_6$ - $C_{10}$ )арил представляет собой фенил.

В некоторых воплощениях, когда  $R^1$  представляет собой возможно замещенный 5-10-членный гетероарил, данный гетероарил выбран из группы, состоящей из пиридинила, пиазинила, пиримидинила, пиридазинила, триазолила, имидазолила, фуранила, изоксазолила, изотиазолила, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, 1,3,4-оксадиазолила, оксазолила, тиофенила, тиазолила, пиазолила, индолила, индазолила, бензофуранила, бензимидазолила, бензотиенила, бензоксадиазолила, бензотиазолила, изобензотиофуранила, бензотиофуранила, бензизоксазолила, бензоксазолила, бензодиоксилила, фуранопиридинила, пуридила, имидазопиридинила, имидазопиримидинила, пирролопиридинила, пиазолопиридинила, пиазолопиримидинила, тиенопиридинила, триазолопиримидинила, триазолопиридинила, антранилила, хинолинила, изохинолинила, циннолинила, хиназолинила, оксохроманила и 1,4-бензоксазинила. В некоторых воплощениях 5-10-членный гетероарил представляет собой триазолопиридинил или фуропиридинил.

В некоторых других воплощениях  $R^1$  представляет собой возможно замещенный 5-6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из оксазолила, пиазолила, тиофенила, тиазолила, триазолила, пиридинила и пиримидинила.

В некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой возможно замещенный 5-членный азотсодержащий гетероарил, выбранный из пиазолила или триазолила.

В некоторых других воплощениях  $R^1$  представляет собой возможно замещенный 6-членный азотсодержащий гетероарил, выбранный из пиридинила или пиримидинила.

В любом из предшествующих воплощений, где это химически допустимо,  $R^1$  возможно замещен одной-тремя группами  $R^9$ , при этом каждая  $R^9$  независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, ( $C_1$ - $C_6$ )алкилтио, ( $C_1$ - $C_6$ )алкила, галоген( $C_1$ - $C_6$ )алкила, ( $C_1$ - $C_6$ )алкокси, галоген( $C_1$ - $C_6$ )алкокси,  $-N(R^5)(R^6)$ ,  $-(SO_2)R^7$  и  $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ , где каждый из  $R^5$  и  $R^6$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода и ( $C_1$ - $C_6$ )алкила, и  $R^7$  представляет собой ( $C_1$ - $C_6$ )алкил.

В некоторых воплощениях, когда  $R^9$  представляет собой галоген, данный галоген выбран из фтора и хлора.

В некоторых других воплощениях, когда  $R^9$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, данный алкил выбран из метила, этила и пропила. Метил, этил и пропил могут быть замещены одним-тремя атомами фтора. Например, галогеналкил включает, но не ограничивается этим, фторметил, дифторметил, трифторметил, фторэтил, дифторэтил, трифторэтил и тому подобное.

В еще одном воплощении, когда  $R^9$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкокси, данный алкокси выбран из метокси, этокси и пропокси. Метокси, этокси и пропокси могут быть замещены одним-тремя атомами фтора. Например, галогеналкокси включает, но не ограничивается этим, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, фторэтокси, дифторэтокси, трифторэтокси и тому подобное.

Следует понимать, что  $R^1$  любого из вышеупомянутых подтипов может быть объединен вместе с любым из воплощений для  $A$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  и  $n$ , которые описаны выше и далее.

В другом воплощении, в соединениях формулы I, которые описаны выше,  $R^2$  выбран из группы, состоящей из водорода, возможно замещенного  $(C_1-C_6)$ алкила, возможно замещенного  $(C_3-C_8)$ циклоалкила, возможно замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила и возможно замещенного 5-6-членного гетероарила.

В некоторых воплощениях  $R^2$  представляет собой водород.

В некоторых других воплощениях, когда  $R^2$  представляет собой возможно замещенный  $(C_1-C_6)$ алкил, данный алкил выбран из метила, этила, пропила, бутила, пентила и гексила. В некоторых воплощениях алкил представляет собой метил. В других воплощениях алкил представляет собой этил. В других воплощениях алкил представляет собой пропил.

В некоторых других воплощениях, когда  $R^2$  представляет собой возможно замещенный  $(C_3-C_8)$ циклоалкил, данный циклоалкил выбран из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила и циклооктила. В некоторых воплощениях циклоалкил представляет собой циклопропил.

В некоторых других воплощениях, когда  $R^2$  представляет собой возможно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, данный гетероциклоалкил выбран из группы, состоящей из азетидинила, дигидрофуранила, дигидротиофенила, тетрагидротиофенила, тетрагидрофуранила, тетрагидротриазинила, тетрагидропиразолила, тетрагидрооксазинила, тетрагидропиримидинила, имидазолидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, оксазолидинила, тиазолидинила, пиразолидинила, тиоморфолинила, тетрагидропиранила, тетрагидротиазинила, тетрагидротиадиазинила, тетрагидрооксазолила, морфолинила, оксетанила, оксазинила и оксатиазинила.

В некоторых других воплощениях, когда  $R^2$  представляет собой возможно замещенный 5-6-членный гетероарил, данный гетероарил выбран из группы, состоящей из оксазолила, пиразолила, тиофенила, тиазолила, триазолила, пиридинила и пиримидинила. В некоторых воплощениях  $R^2$  представляет собой оксазолил. В некоторых других воплощениях  $R^2$  представляет собой триазолил. В некоторых других воплощениях  $R^2$  представляет собой пиримидинил.

В любом из предшествующих воплощений, где это химически допустимо,  $R^2$  возможно замещен одной-тремя группами  $R^8$ , при этом каждый  $R^8$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид,  $(C_1-C_6)$ алкилтио,  $(C_1-C_6)$ алкила и  $(C_1-C_6)$ алкокси.

В некоторых воплощениях, когда  $R^8$  представляет собой галоген, данный галоген выбран из фтора и хлора.

В некоторых воплощениях, когда  $R^8$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, данный алкил выбран из метила, этила и пропила.

В некоторых других воплощениях, когда  $R^8$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкокси, данный алкокси выбран из метокси, этокси и пропокси.

Следует понимать, что  $R^2$  любого из вышеупомянутых подтипов может быть объединен вместе с любым из воплощений для  $A$ ,  $R^1$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  и  $n$ , которые описаны выше и далее.

В некоторых воплощениях, в соединениях формулы I,  $R^{3a}$  выбран из группы, состоящей из водорода и  $(C_1-C_6)$ алкила, возможно замещенного одним гидроксиллом.

В некоторых воплощениях  $R^{3a}$  представляет собой водород.

В некоторых других воплощениях, когда  $R^{3a}$  представляет собой возможно замещенный  $(C_1-C_6)$ алкил, данный алкил выбран из метила, этила и пропила. В некоторых воплощениях  $R^{3a}$  представляет собой метил.

Следует понимать, что  $R^{3a}$  любого из вышеупомянутых подтипов может быть объединен вместе с любым из воплощений для  $A$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  и  $n$ , которые описаны выше и далее.

В некоторых воплощениях в соединениях формулы I,  $R^2$  и  $R^{3a}$  вместе с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, выбранное из группы, состоящей из азетидинила, пирролидинила и морфолинила.

Следует понимать, что  $R^2$  и  $R^{3a}$  любого из вышеупомянутых подтипов, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут быть объединены вместе с любым из воплощений для  $A$ ,  $R^1$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  и  $n$ , которые описаны выше и далее.

В некоторых воплощениях в соединениях формулы I  $R^{3b}$  представляет собой водород.

В некоторых воплощениях в соединениях формулы I, где это химически допустимо,  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $(C_3-C_6)$ циклоалкил, выбранный из цик-

лопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила. В некоторых воплощениях циклоалкил представляет собой циклопропил.

Следует понимать, что  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  любого из вышеупомянутых подтипов, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут быть объединены вместе с любым из воплощений для  $A$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$ , которые описаны выше и далее.

В некоторых воплощениях в соединениях формулы I  $R^{4a}$  выбран из группы, состоящей из водорода и  $(C_1-C_6)$ алкила.

В некоторых воплощениях  $R^{4a}$  представляет собой водород.

В некоторых других воплощениях, когда  $R^{4a}$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, данный алкил выбран из метила, этила и пропила. В некоторых воплощениях  $R^{4a}$  представляет собой метил.

Следует понимать, что  $R^{4a}$  любого из вышеупомянутых подтипов может быть объединен вместе с любым из воплощений для  $A$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4b}$  и  $n$ , которые описаны выше и далее.

В воплощениях соединений формулы I  $R^{4b}$  представляет собой водород.

В некоторых воплощениях в соединениях формулы I ----- отсутствует или представляет собой связь. В некоторых воплощениях ----- представляет собой связь и  $n$  равно 0. В некоторых воплощениях ----- отсутствует и  $n$  равно 1.

Следует понимать, что ----- любого из вышеупомянутых подтипов может быть объединен вместе с любым из воплощений для  $A$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$ , которые описаны выше.

В другом воплощении выбранные соединения по настоящему изобретению могут быть полезны для лечения опосредуемых PDE4A, PDE4B и/или PDE4C расстройств, включающего введение млекопитающему (предпочтительно человеку), нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению, эффективного для ингибирования активности PDE4A, PDE4B и/или PDE4C; более предпочтительно, введение количества соединения по изобретению, имеющего улучшенную аффинность связывания с PDE4A, PDE4B и/или PDE4C при одновременном обладании более низкой ингибирующей активностью в отношении PDE4D.

В некоторых других воплощениях выбранные соединения по настоящему изобретению могут демонстрировать аффинность связывания с изоформой PDE4B. В некоторых других воплощениях выбранные соединения по настоящему изобретению могут демонстрировать аффинность связывания с изоформой PDE4A. В некоторых других воплощениях выбранные соединения по настоящему изобретению могут демонстрировать аффинность связывания с изоформой PDE4C.

В некоторых воплощениях соединения по настоящему изобретению имеют улучшенную аффинность связывания с изоформой PDE4B по сравнению с аффинностью связывания с изоформой PDE4D, такую что соединения демонстрируют аффинность связывания с изоформой PDE4B, превышающую примерно в 2-325 раз аффинность связывания с изоформой PDE4D. В некоторых других воплощениях соединения по настоящему изобретению демонстрируют аффинность связывания с изоформой PDE4B, превышающую примерно в 10-50 раз аффинность связывания с изоформой PDE4D. В некоторых других воплощениях соединения по настоящему изобретению демонстрируют аффинность связывания с изоформой PDE4B, превышающую примерно в 51-100 раз аффинность связывания с изоформой PDE4D. В некоторых других воплощениях соединения по настоящему изобретению демонстрируют аффинность связывания с изоформой PDE4B, превышающую примерно в 101-200 раз аффинность связывания с изоформой PDE4D. В некоторых воплощениях соединения по настоящему изобретению демонстрируют аффинность связывания с изоформой PDE4B, превышающую примерно в 2 раза аффинность связывания с изоформой PDE4D. В некоторых воплощениях соединения по настоящему изобретению демонстрируют аффинность связывания с изоформой PDE4B, превышающую примерно в 5 раз аффинность связывания с изоформой PDE4D. В некоторых воплощениях соединения по настоящему изобретению демонстрируют аффинность связывания с изоформой PDE4B, превышающую примерно в 10 раз аффинность связывания с изоформой PDE4D. В некоторых воплощениях соединения по настоящему изобретению демонстрируют аффинность связывания с изоформой PDE4B, превышающую примерно в 20 раз аффинность связывания с изоформой PDE4D. В некоторых других воплощениях соединения по настоящему изобретению демонстрируют аффинность связывания с изоформой PDE4B, превышающую примерно в 40 раз аффинность связывания с изоформой PDE4D. В некоторых других воплощениях соединения по настоящему изобретению демонстрируют аффинность связывания с изоформой PDE4B, превышающую примерно в 50 раз аффинность связывания с изоформой PDE4D. В некоторых других воплощениях соединения по настоящему изобретению демонстрируют аффинность связывания с изоформой PDE4B, превышающую примерно в 75 раз аффинность связывания с изоформой PDE4D. В некоторых других воплощениях, соединения по настоящему изобретению демонстрируют аффинность связывания с изоформой PDE4B, превышающую примерно в 100 раз аффинность связывания с изоформой PDE4D. В некоторых других воплощениях соединения по настоящему изобретению демонстрируют аффинность связывания с изоформой PDE4B, превышающую примерно в 200 раз аффинность связывания с изоформой PDE4D. В некоторых других воплощениях, соединения по настоящему изобретению демонстрируют аффинность связывания с изоформой PDE4B, превышающую примерно в 325 раз аффинность связывания с изоформой PDE4D. Аффинности связывания с изоформами PDE4B и PDE4D для соединений по настоя-

шему изобретению показаны в табл. 9 и 10 приведенного ниже Экспериментального раздела.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в смеси по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом.

Введение соединений по настоящему изобретению пациенту, нуждающемуся в этом, также может привести к уменьшению дискомфорта в желудочно-кишечном тракте, в частности рвоты, диареи и тошноты, которые, как полагают в настоящее время, ассоциированы с введением соединений, имеющих аффинность связывания с другими изоформами PDE4, в особенности изоформой PDE4D, результатом чего будет улучшение соблюдения больным режима и схемы лечения, а также результата лечения в целом.

Согласно настоящему изобретению раскрыт способ лечения заболеваний или расстройств центральной нервной системы (ЦНС), нейровоспалительных, метаболических, аутоиммунных и воспалительных заболеваний или расстройств, включающий введение млекопитающему, в частности человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно настоящему изобретению также раскрыто применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения заболеваний или расстройств центральной нервной системы (ЦНС), нейровоспалительных, аутоиммунных и воспалительных заболеваний или расстройств.

### Фармакология

Фосфодиэстеразы (PDE) семейства PDE4 характеризуются селективной, высокоаффинной гидролитической деградацией вторичного мессенджера циклического нуклеотида 3',5'-циклоаденозинмонофосфата (цАМФ). Известно, что подтипы PDE4A, PDE4B и PDE4D широко экспрессированы по всему головному мозгу, при этом распределение подтипов PDE4A, PDE4B и PDE4D в полостях и внутри клеток различается, в то время как подтип PDE4C экспрессирован на более низких уровнях по всей центральной нервной системе (см.: Siuciak J.A. et al., Antipsychotic profile of rolipram: efficacy in rats and reduced sensitivity in mice deficient in the phosphodiesterase-4B (PDE4B) enzyme, *Psychopharmacology*, (2007) 192: 415-424). Такая локализация подтипов PDE4 делает их привлекательной мишенью для изучения новых способов лечения заболеваний и расстройств центральной нервной системы. Например, PDE4B идентифицирован как генетический фактор предрасположенности к шизофрении (см.: Millar J. K. et al., Disrupted in schizophrenia 1 and phosphodiesterase 4B: towards an understanding of psychiatric illness, *J. Physiol.*, 584 (2007), pp. 401-405).

Показано, что ингибитор PDE4 ролипрам полезен в лечении или реверсировании A $\beta$ -индуцированных нарушений памяти у крыс посредством ослабления нейронального воспаления и апоптоз-опосредуемой передачи сигнала через цАМФ/CREB (белок, связывающийся с цАМФ-зависимым элементом) и что PDE4 представляет собой перспективную мишень для лечения когнитивных нарушений, ассоциированных с AD (болезнь Альцгеймера) (см.: Wang C. et al., The phosphodiesterase-4 inhibitor rolipram reverses A $\beta$ -induced cognitive impairment and neuroinflammatory and apoptotic responses in rats, *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2012), 15, 749-766).

Также показано, что ингибиторы PDE4 обладают антидепрессантными эффектами, снижая уровни PDE4 в головном мозге индивидов с глубоким депрессивным расстройством (MDD) (см.: Fujita M. et al., C-(R)-Rolipram Positron Emission Tomography in Major Depressive Disorder, *Biological Psychiatry*, 71, 2012, 548-554).

Кроме того, показано, что ингибиторы PDE4 обладают терапевтической активностью, связанной с лечением рассеянного склероза (см.: Sun X. et al., Rolipram promotes remyelination possibly via MEK-ERK signal pathway in cuprizone-induced demyelination mouse, *Experimental Neurology*, 2012, 237: 304-311).

На основании вышеизложенного, соединения по настоящему изобретению характеризуются широким диапазоном терапевтических применений для лечения состояний или заболеваний центральной нервной системы, которые включают неврологические, нейродегенеративные и/или психические расстройства. Неврологические, нейродегенеративные и/или психические расстройства, включают, но не ограничиваются этим, (1) расстройства настроения (аффективные расстройства); (2) невротические, стресс-опосредованные и соматоформные расстройства, в том числе тревожные расстройства; (3) расстройства, относящиеся к симптому когнитивной недостаточности, у млекопитающего, в том числе человека; (4) расстройства, относящиеся к дефицитам внимания, дефицитам в части исполнительных функций (нарушениям кратковременной памяти), дисфункции самоконтроля, экстрапирамидальным симптомам, расстройствам, в основе которых лежит нарушение функции базальных ганглиев; (5) поведенческие и эмоциональные расстройства, которые обычно начинаются в детском и подростковом возрасте; (6) расстройства психического развития; (7) системные атрофии, поражающие преимущественно центральную нервную систему; (8) экстрапирамидальные и двигательные расстройства; (9) поведенческие синдромы, ассоциированные с физиологическими нарушениями и физическими факторами; (10) расстройства личности и поведения в зрелом возрасте; (11) шизофрению и другие психотические расстройства; (12) психические и поведенческие расстройства вследствие применения психоактивных ве-

ществ; (13) сексуальную дисфункцию, относящуюся к повышенному половому влечению; (14) задержку психического развития; (15) симулятивные расстройства, например истерическое сумеречное помрачение сознания; (16) эпизодические и пароксизмальные расстройства, эпилепсию; (17) нарколепсию; (18) деменцию.

Примеры расстройств настроения (аффективных расстройств), которые могут быть подвергнуты лечению в соответствии с настоящим изобретением, включают, но не ограничиваются этим, биполярное расстройство I типа, гипоманию (маниакальной и смешанной формы), биполярное расстройство II типа; депрессивные расстройства, такие как единичный депрессивный эпизод или рецидивирующее глубокое депрессивное расстройство, хроническая депрессия, психотическая депрессия, малое депрессивное расстройство, депрессивное расстройство с началом в послеродовой период, депрессивные расстройства с психотическими симптомами; устойчивые расстройства настроения (аффективные расстройства), такие как циклотимия, дистимия, эутимия; предменструальный синдром (PMS) и предменструальное дисфорическое расстройство.

Примеры невротических, стресс-опосредованных и соматоформных расстройств, которые могут быть подвергнуты лечению в соответствии с настоящим изобретением, включают, но не ограничиваются этим, тревожные расстройства, социальное тревожное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство с агорафобией или без нее, специфическую фобию, социальную фобию, хронические тревожные расстройства; обсессивно-компульсивное расстройство; реакцию на тяжелый стресс и расстройства адаптации, такие как посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), острое стрессовое расстройство; другие невротические расстройства, такие как синдром деперсонализации-дереализации.

Фраза "когнитивная недостаточность", использованная в данном описании в термине "расстройство, относящееся к симптомной когнитивной недостаточности", касается недостаточного функционирования или неоптимального функционирования с точки зрения одного или нескольких когнитивных аспектов, таких как память, интеллект, способность к обучению и логике или внимание и исполнительная функция (кратковременная память), у конкретного индивида по сравнению с другими индивидами из той же определяющей возрастной группы.

Примеры расстройств, относящихся к симптомной когнитивной недостаточности, которые могут быть подвергнуты лечению в соответствии с настоящим изобретением, включают, но не ограничиваются этим, когнитивные нарушения, главным образом, но не исключительно, связанные с амнезией, психозом (шизофренией), болезнью Паркинсона, болезнью Альцгеймера, мультиинфарктной деменцией, сенильной деменцией, деменцией с тельцами Леви, инсультом, лобно-височной деменцией, прогрессирующим супрануклеарным параличом, болезнью Гентингтона, заболеванием, вызываемым вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (ВИЧ-ассоциированной деменцией), черепно-мозговой травмой и злоупотреблением лекарствами; включают умеренное когнитивное расстройство, ADHD (синдром дефицита внимания с гиперактивностью), синдром Аспергера и возрастное ослабление памяти.

Примеры расстройств, обычно первоначально диагностируемых в младенчестве, детском и подростковом возрасте, которые могут быть подвергнуты лечению в соответствии с настоящим изобретением, включают, но не ограничиваются этим, гиперкинетические расстройства, в том числе нарушение активности и внимания, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), гиперкинетическое кондуктивное расстройство; синдром дефицита внимания (ADD); кондуктивные расстройства, в том числе, но не ограничиваясь этим, депрессивное кондуктивное расстройство; судорожные расстройства, в том числе кратковременное судорожное расстройство, хроническое моторное или вокальное тикозное расстройство, комбинированное вокальное и множественное моторное тикозное расстройство (синдром Жюля де ла Туретта), вызванные приемом веществ судорожные расстройства; расстройства аутистического спектра; болезнь Баттена, чрезмерную мастурбацию, привычку грызть ногти, ковырять пальцем в носу и сосать пальцы.

Примеры расстройств психического развития, которые могут быть подвергнуты лечению в соответствии с настоящим изобретением, включают, но не ограничиваются этим, распространяющиеся расстройства развития, в том числе, но не ограничиваясь этим, синдром Аспергера и синдром Ретта, расстройства аутистического спектра, детский аутизм и гиперактивное расстройство, ассоциированное с задержкой психического развития и стереотипными движениями, специфическое расстройство развития моторной функции, специфические расстройства развития учебных навыков.

Примеры системных атрофий, поражающих преимущественно центральную нервную систему, которые могут быть подвергнуты лечению в соответствии с настоящим изобретением, включают, но не ограничиваются этим, рассеянный склероз, системные атрофии, поражающие преимущественно базальные ганглии, в том числе болезнь Гентингтона и амиотрофический боковой склероз.

Примеры экстрапирамидальных и двигательных расстройств с нарушением функции и/или дегенерацией базальных ганглиев, которые могут быть подвергнуты лечению в соответствии с настоящим изобретением, включают, но не ограничиваются этим, болезнь Паркинсона; вторичный паркинсонизм, такой как постэнцефалитный паркинсонизм; паркинсонизм на фоне других расстройств; болезнь Ниманна-Пика, болезнь с тельцами Леви; дегенеративные заболевания базальных ганглиев; другие экстрапирами-

дальные и двигательные расстройства, в том числе тремор, эссенциальный тремор и тремор, индуцированный приемом лекарственных средств, миоклонические судороги, хорей и хорей, индуцированная приемом лекарственных средств, индуцированные приемом лекарственных средств тикозные расстройства и тикозные расстройства органической этиологии, индуцированная приемом лекарственных средств острая дистония, индуцированная приемом лекарственных средств поздняя дискинезия, мышечные спазмы и расстройства, ассоциированные с мышечной спастичностью или слабостью, в том числе треморы; умственную неполноценность (в том числе спастичность, синдром Дауна и синдром ломкой X-хромосомы); дискинезию, индуцированную L-DOPA (L-3,4-дигидроксифенилаланин); синдром беспокойных ног, синдром мышечной скованности.

Следующие примеры двигательных расстройств с нарушением функции и/или с дегенерацией базальных ганглиев, которые могут быть подвергнуты лечению в соответствии с настоящим изобретением, включают, но не ограничиваются этим, дистонию, в том числе, но не ограничиваясь этим, фокальную дистонию, мультифокальную или регионарную дистонию, торсионную дистонию, дистонию с полушарной асимметрией мозгового кровообращения, генерализованную и позднюю дистонию (вызываемую психофармакологическими лекарственными средствами). Фокальная дистония включает дистонию шеи (кривошею), блефароспазм (сокращение века), аппендикулярную дистонию (судорогу в конечностях, типа "писчего спазма"), оромандибулярную дистонию и спастическую дисфонию (спазм голосовых связок); индуцированные нейролептическими средствами двигательные расстройства, в том числе, но не ограничиваясь этим, злокачественный нейролептический синдром (NMS), индуцированный нейролептическими средствами паркинсонизм, индуцированную нейролептическими средствами дискинезию с ранним началом или острую дискинезию, индуцированную нейролептическими средствами острую дистонию, индуцированную нейролептическими средствами острую акатизию, индуцированную нейролептическими средствами позднюю дискинезию, индуцированный нейролептическими средствами тремор.

Примеры поведенческих синдромов, ассоциированных с физиологическими нарушениями и физическими факторами, согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются этим, расстройства сна неорганической этиологии, в том числе, но не ограничиваясь этим, гиперсомнию неорганической этиологии, расстройство режима сна и бодрствования неорганической этиологии (расстройство циркадного ритма сна), бессонницу, парасомнию и недосыпание; психические и поведенческие расстройства, ассоциированные с послеродовым периодом, в том числе постнатальную и послеродовую депрессию; расстройства приема пищи, в том числе, но не ограничиваясь этим, нервную анорексию, нервную булимию, чрезмерное переедание, гиперфагию, ожирение, компульсивное переедание и пагофагию.

Примеры расстройств личности и поведения в зрелом возрасте, которые могут быть подвергнуты лечению в соответствии с настоящим изобретением, включают, но не ограничиваются этим, расстройства личности, в том числе, но не ограничиваясь этим, эмоционально нестабильное, пограничное, обсессивно-компульсивное, ананкастное, зависимое и пассивно-агрессивное расстройство личности; расстройства привычек и влечений (расстройство контроля импульсивного поведения), в том числе интермиттирующее эксплозивное расстройство, патологическую склонность к азартным играм, патологический поджог (пироманию), патологическое влечение к воровству (клептоманию), трихотилломанию; синдром Мюнхгаузена.

Примеры шизофрении и других психотических расстройств, которые могут быть подвергнуты лечению в соответствии с настоящим изобретением, включают, но не ограничиваются этим, непрерывную или эпизодическую шизофрению разных типов (например, параноидную, гебефреническую, кататоническую, недифференцированную, остаточную шизофрению и шизофрениформные расстройства); шизотипические расстройства (такие как пограничная, латентная, предпсихотическая, продромальная, псевдоневротическая псевдопсихопатическая шизофрения и шизотипическое расстройство личности); хронические бредовые расстройства; острые, преходящие и хронические психотические расстройства; индуцированные бредовые расстройства; шизоаффективные расстройства разного типа (например, маниакально-депрессивного или смешанного типа); послеродовый психоз и другой, а также неуточненный неорганический психоз.

Примеры психических и поведенческих расстройств вследствие употребления психоактивных веществ, которые могут быть подвергнуты лечению в соответствии с настоящим изобретением, включают, но не ограничиваются этим, психические и поведенческие расстройства вследствие употребления алкоголя, опиоидов, каннабиноидов, седативных или снотворных средств, кокаина; психические и поведенческие расстройства вследствие употребления других стимуляторов, в том числе кофеина; психические и поведенческие расстройства вследствие лекарственной зависимости и злоупотребления лекарственными средствами (например, наркотической зависимости, алкоголизма, амфетаминовой и метамфетаминовой зависимости, опиоидной зависимости, кокаинизма, никотиновой зависимости и абстинентного наркотического синдрома и профилактики рецидива), употребления галлюциногенов, табака (никотина), летучих растворителей, и психические и поведенческие расстройства вследствие употребления большого числа лекарственных средств и употребления других психоактивных веществ; в том числе включают симптомы следующих подтипов: пагубное употребление, синдром зависимости, абстинентный синдром и абстинентный синдром с делирием.

Примеры деменции, которые могут быть подвергнуты лечению в соответствии с настоящим изобретением, включают, но не ограничиваются этим, сосудистую деменцию, деменцию, обусловленную болезнью Крейцфельда-Якоба, ВИЧ, травмой головы, болезнью Паркинсона, Гентингтона, Пика, деменцию альцгеймерова типа.

В некоторых воплощениях настоящее изобретение относится к способам лечения шизофрении путем введения терапевтически эффективного количества трициклического соединения по настоящему изобретению пациенту, нуждающемуся в этом.

В некоторых других воплощениях изобретение также относится к способу лечения когнитивной недостаточности, ассоциированной с шизофренией, путем введения терапевтически эффективного количества трициклического соединения по настоящему изобретению пациенту, нуждающемуся в этом.

Помимо упомянутых выше расстройств центральной нервной системы в данной области техники имеется большое количество литературных источников, в которых описывается влияние ингибиторов PDE на различные аутоиммунные и воспалительные клеточные ответы, которые помимо увеличения уровня цАМФ включают ингибирование образования супероксидов, дегрануляции, хемотаксиса и высвобождения фактора некроза опухоли (TNF) в эозинофилах, нейтрофилах и моноцитах. Таким образом, трициклические соединения по настоящему изобретению могут быть полезны для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний (см.: Schett G. et al., Apremilast: A novel PDE4 Inhibitor in the Treatment of Autoimmune and Inflammatory Diseases, *Ther. Adv. Musculoskeletal Dis.*, 2010, 2(5): 271-278). Например, соединения по настоящему изобретению могут быть полезны для лечения язв в полости рта, ассоциированных с болезнью Бехчета (там же). Соединения по настоящему изобретению также могут быть полезны для лечения боли, ассоциированной с артритом (см.: Hess A. et al., Blockade of TNF- $\alpha$  rapidly inhibits pain responses in the central nervous system, *PNAS*, vol. 108, № 9, 3731-3736 (2011)) или для лечения псориаза или псориатического артрита (см.: Schafer P., Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis, *Biochem. Pharmacol.*, (2012), 15, 83(12): 1583-90). Соответственно трициклические соединения по настоящему изобретению также могут быть полезны для лечения анкилозирующего спондилита (см.: Patan E. et al., Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis, *Ann. Rheum. Dis.* (Sep. 14, 2102)). Другие состояния, поддающиеся лечению путем введения соединений по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются этим, острые и хронические заболевания дыхательных путей, такие как, но не ограничиваясь этим, астма, хронический или острый бронхостеноз, хронический бронхит, бронхоэктаз, обструкция малых дыхательных путей, эмфизема, обструктивные или воспалительные заболевания дыхательных путей, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), COPD, пневмокониоз, сезонный аллергический ринит или круглогодичный аллергический ринит либо синусит и острое повреждение легких (ALI).

Соединения по настоящему изобретению могут быть полезны для лечения эректильной дисфункции, ревматоидного артрита, остеоартрита, остеопороза, подагры и лихорадки, отека и боли, ассоциированных с воспалением, ассоциированных с эозинофилами расстройств, заболеваний кожи и соединительной ткани, таких как дерматит или экзема, крапивницы, конъюнктивита, увеита, псориаза, воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, сепсиса, септического шока, поражения печени, легочной гипертензии, отека легких, заболевания, ассоциированного с потерей костной массы, язв стопы и инфекции.

Соединения по настоящему изобретению могут быть полезны для лечения рака. Например, соединения по настоящему изобретению могут быть полезны для лечения рака головного мозга (например, медуллобластомы) (см.: Schmidt A. L., BDNF and PDE4, but not GRPR, Regulate Viability of Human Medulloblastoma Cells, *J. Mol. Neuroscience* (2010), 40: 303-310). Соединения по настоящему изобретению также могут быть полезны для лечения меланомы (см.: Marquette A. et al., ERK and PDE4 cooperate to induce RAF isoform switching in melanoma, *Nature Structural & Molecular Biology*, vol. 18, № 5, 584-91, 2011). Соединения по настоящему изобретению могут быть полезны для лечения лейкоза, например, хронического лимфоцитарного лейкоза (см.: Kim D. H. et al., Type 4 Cyclic Adenosine Monophosphate Phosphodiesterase as a Therapeutic Target in Chronic Lymphocytic Leukemia, *Blood Journal of The American Society of Hematology*, October 1, 1998, vol. 92, no. 7 2484-2494).

Соединения по настоящему изобретению могут быть полезны для лечения диабета или заболеваний, ассоциированных с диабетом (см.: Vollert S. et al., The glucose-lowering effects of the PDE4 inhibitors roflumilast and roflumilast-N-Oxide in db/db mice, *Diabetologia* (2012), 55: 2779-2788. Wouters E.F.M. et al., Effect of the Phosphodiesterase 4 Inhibitor Roflumilast on Glucose Metabolism in Patients with Treatment-Native, Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012, 97, 1720-1725). Другие примеры включают, но не ограничиваются этим, диабетическую макулярную дегенерацию, диабетическую нейропатию, ожирение, диабет I типа, сахарный диабет II типа, идиопатический диабет I типа (Ib типа), латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA), диабет II типа с ранним началом (EOD), юношеский атипичный диабет (YOAD), поздний сахарный диабет молодых (MODY), связанный с недостаточным питанием диабет, гестационный диабет, метаболический синдром, синдром X, нарушенный метаболизм глюкозы, преддиабет, состояния нарушенной толерантности к глюкозе (IGT), состояния нарушенной концентрации глюкозы в плазме крови натощак, гипергликемию, гиперинсули-

немию, инсулинорезистентность, метаболический ацидоз, кетоз, недержание мочи (например, гиперактивность мочевого пузыря), диабетический макулярный отек, нефропатию и связанные с ней риски для здоровья (например, диабетическую нефропатию), симптомы или расстройства. В связи с этим, соединения также можно использовать для снижения содержания жира в организме или массы тела у индивидов с избыточным весом или тучных индивидов.

Соединения по настоящему изобретению могут быть полезны в предупреждении и лечении расстройств, ассоциированных с повышенной активностью эндотелия, нарушенной функцией эндотелиального барьера и/или усиленным неоангиогенезом, таких как септический шок; ангионевротического отека, периферического отека, открытой или закрытой гидроцефалии, сосудистого отека, отека головного мозга; патологии, связанной с пониженным содержанием ионов натрия; воспалительных заболеваний, включая астму, ринит, артрит и ревматоидные заболевания, и аутоиммунных заболеваний; острой и/или хронической почечной или печеночной недостаточности, гломерулосклероза, дисфункции печени; неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), псориаза, синдрома раздраженного кишечника (IBD), болезни Крона и доброкачественной/злокачественной неоплазии.

Соединения по настоящему изобретению могут быть полезны для лечения заболеваний спинного мозга и/или периферической нервной системы, включая травму спинного мозга, отек спинного мозга, опухоли спинного мозга, сосудистые патологии или аномалии спинного мозга, сирингомиелию, гидромиелию.

Описанные в данной заявке соединения также полезны в предупреждении и лечении расстройств, ассоциированных с сердечно-сосудистым заболеванием, тромбозом, эмболией или ишемическими расстройствами, включая, но не ограничиваясь этим, индуцированный тромбозом инфаркт тканей при ишемической болезни сердца, при цереброваскулярном заболевании (в том числе при церебральном артериосклерозе, церебральной амилоидной ангиопатии, наследственной церебральной геморрагии и обусловленной гипоксией ишемии головного мозга) и/или при заболевании периферических сосудов; гипертрофию левого желудочка, заболевание периферических сосудов, гипер-АроВ-липопротеинемию, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, дислипидемию, постпрандиальную липемию, стабильную и нестабильную стенокардию, стенокардию, преходящие ишемические атаки, инсульт, перемежающуюся хромоту, атеросклероз, застойную сердечную недостаточность, гипертензию, инфаркт миокарда (например, некроз и апоптоз), церебральный инфаркт, реперфузионное повреждение (головного мозга/сердца), травматическое повреждение головного мозга, субдуральное, эпидуральное или субарахноидальное кровоизлияние, мигрень, пучковые головные боли и головные боли тензионного типа, обусловленный плацентарной недостаточностью тромбоз после таких хирургических процедур, как шунтирование, ангиопластика, рестеноз после ангиопластики, установки стента, установки сердечного клапана, снижение когнитивных способностей или делирий после оперативного вмешательства либо вместе с проведением интенсивной терапии, опухоли головного мозга или глаза.

Соединения, описанные в данной заявке, также полезны для лечения болевых состояний и расстройств. Примеры таких болевых состояний и расстройств включают, но не ограничиваются этим, воспалительную боль, гипералгезию, воспалительную гипералгезию, мигрень, боль при раковом заболевании, боль при остеоартрите, постхирургическую боль, боль невоспалительного происхождения, невропатическую боль, разновидности невропатической боли, в том числе синдромы периферической невропатической боли, индуцированную химиотерапией нейропатию, комплексный регионарный болевой синдром, ВИЧ-обусловленную сенсорную нейропатию, нейропатию, вызванную опухолевой инфильтрацией, болезненную диабетическую нейропатию, фантомную боль (в ампутированных конечностях), постгерпетическую невралгию, боль после проведения мастэктомии, невралгию тройничного нерва, синдромы центральной невропатической боли, центральную боль после инсульта, боль при рассеянном склерозе, боль при болезни Паркинсона и боль при травме спинного мозга.

Соединения, описанные в данной заявке, также полезны для лечения ран или стимулирования заживления ран, ожогов, рубцов и ассоциированных состояний.

Соединения, описанные в данной заявке, также полезны для лечения вызванных нейрональным повреждением расстройств (в том числе нарушения зрения, катаракты, ретинопатии, включая диабетический макулярный отек или макулярную дегенерацию глаза, шума в ушах, нарушения и потери слуха и отека головного мозга).

Соединения, описанные в данной заявке, также полезны для лечения отторжения трансплантата, отторжения аллотрансплантата, почечной и печеночной недостаточности и синдрома беспокойных ног.

Соединения по изобретению также полезны в лечении/или предупреждении заболевания или состояния, опосредуемого или иным образом ассоциированного с ферментом IRAK (киназа, ассоциированная с рецептором интерлейкина), способ, включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по изобретению.

Заболевание может представлять собой, но не ограничивается этим, заболевание, выбранное из следующих классов: аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, аллергические заболевания, метаболические заболевания, заболевания, в основе которых лежит инфекция, заболевания, в основе которых лежит травма или повреждение тканей, фибротические заболевания, генетические заболевания,

заболевания, которые запускаются вследствие гиперактивности опосредованных интерлейкином (IL) 1 путей, сердечно-сосудистые заболевания, сосудистые заболевания, заболевания сердца, неврологические заболевания, нейродегенеративные заболевания, респираторные заболевания, легочные заболевания, заболевания дыхательных путей, заболевания почек, кожные и/или дерматологические заболевания, заболевания печени, желудочно-кишечные заболевания, заболевания полости рта, боль и сенсорные нарушения, гематопозитические заболевания, заболевания суставов, мышечные заболевания, заболевания кости и офтальмологические и/или глазные заболевания.

Конкретные аутоиммунные заболевания включают, но не ограничиваются этим: ревматоидный артрит, остеоартрит, псориаз, аллергический дерматит, системную красную волчанку (и вытекающие осложнения), синдром Шегрена, рассеянный склероз, астму, гломерулярный нефрит, синдром раздраженного кишечника, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, анкилозирующий спондилит, болезнь Бехчета, волчаночный нефрит, склеродермию, системную склеродермию, диабет 1 типа или юношеский диабет, алопецию универсальную, острый диссеминированный энцефаломиелит, болезнь Аддисона, синдром антифосфолипидных антител, атрофический гастрит при злокачественной анемии, аутоиммунную алопецию, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный энцефаломиелит, аутоиммунную тромбоцитопению, буллезный пемфигоид, болезнь Шагаса, глютеновую болезнь, хронический гепатит, синдром Когана, дерматомиозит, эндометриоз, синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, болезнь Хашимото (или тиреоидит Хашимото), гемолитическую анемию, гнойный гидраденит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, интерстициальный цистит, мембранозную гломерулопатию, кольцевидную склеродермию, тяжелую миастению, нарколепсию, пузырчатку обыкновенную, злокачественную анемию, нодозный полиартериит, полимиозит, первичный билиарный цирроз печени, синдром Рейтера, шизофрению, симпатическую офтальмию, системный склероз, височный артериит, тиреоидит, васкулит, витилиго, вульводинию, гранулематоз Вегенера, ладонно-подошвенную кератодермию, системный ювенильный идиопатический артрит (SJIA) или показание, выделенное в данном описании в отдельную категорию.

Конкретные воспалительные заболевания включают, но не ограничиваются этим, хронические обструктивные легочные заболевания, гипервосприимчивость дыхательных путей, кистозный фиброз, острый респираторный дистресс-синдром, синусит, ринит, гингивит, атеросклероз, хронический простатит, гломерулярный нефрит, язвенный колит, увеит, заболевание пародонта или показание, выделенное в данном описании в отдельную категорию.

Конкретные болевые состояния включают, но не ограничиваются этим, воспалительную боль, хирургическую боль, висцеральную боль, зубную боль, предменструальную боль, центральную боль, боль вследствие ожогов, мигрени или пучковых головных болей, повреждения нерва, интерстициального цистита, боль при раковом заболевании, при вирусной, паразитарной или бактериальной инфекции, боль вследствие посттравматического поражения, боль, ассоциированную с синдромом раздраженного кишечника, подагрой, боль, ассоциированную с любым из других показаний, перечисленных в рамках этого описания, или показанием, выделенным в данном описании в отдельную категорию.

Конкретные респираторные заболевания, заболевания дыхательных путей и легких включают, но не ограничиваются этим, астму (которая может охватывать хроническую, позднюю, бронхиальную, аллергическую, наследственную, приобретенную или вызванную пылью астму), хроническую обструктивную болезнь легких, идиопатический легочный фиброз, легочную артериальную гипертензию, кистозный фиброз, интерстициальное заболевание легких, острое повреждение легких, саркоидоз, аллергический ринит, хронический кашель, бронхит, рецидивирующую обструкцию дыхательных путей, эмфизему или бронхоспазм либо показание, выделенное в данном описании в отдельную категорию заболеваний.

Конкретные желудочно-кишечные (ЖК) расстройства включают, но не ограничиваются этим, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), желчную колику и другие расстройства желчевыводящих путей, почечную колику, IBS с преобладанием диареи, боль, ассоциированную с ЖК вздутием, язвенный колит, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, глютеновую болезнь, проктит, эозинофильный гастроэнтерит, мастоцитоз или показание, выделенное в данном описании в отдельную категорию заболеваний.

Конкретные аллергические заболевания включают, но не ограничиваются этим: анафилаксию, аллергический ринит, аллергический дерматит, аллергическую крапивницу, ангионевротический отек, аллергическую астму, аллергические реакции на: пищу, лекарственные средства, укусы насекомых, пыльцу; или показание, выделенное в данном описании в отдельную категорию заболеваний.

Конкретные заболевания, в основе которых лежит инфекция, включают, но не ограничиваются этим, сепсис, септический шок, вирусные заболевания, малярию, болезнь Лайма, глазные инфекции, конъюнктивит, болезнь Уиппла или показание, выделенное в данном описании в отдельную категорию заболеваний.

Конкретные состояния, в основе которых лежит травма и повреждение тканей, включают, но не ограничиваются этим: поражение почечных клубочков, реперфузионное повреждение (например, сердца, почки, легкого), травму спинного мозга, рубцевание тканей, адгезию тканей, тканевую репарацию, отторжение трансплантата (например, сердца, легкого, костного мозга, хряща, роговицы, почки, конечно-

сти, печени, мышцы, миобластов, поджелудочной железы, островковых клеток поджелудочной железы, кожи, нерва, тонкого кишечника, трахеи), состояния гиперчувствительности или показание, выделенное в данном описании в отдельную категорию заболеваний.

Конкретные фибротические заболевания включают, но не ограничиваются этим: идиопатический легочный фиброз, фиброз печени, почечный фиброз или показание, выделенное в данном описании в отдельную категорию заболеваний.

Конкретные заболевания, которые, как полагают, запускаются вследствие гиперактивности ИЛ1-опосредованных путей, включают, но не ограничиваются этим: криопирин-ассоциированные периодические синдромы, миозит и показания, включенные в приведенную ниже обзорную статью: С.А. Dinarello, A. Simon and J.W.M. van der Meer, Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2012, 11(8), 633-652, <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3800> и содержащуюся в ней дополнительную информацию, или показание, выделенное в данном описании в отдельную категорию заболеваний.

Конкретные офтальмологические/глазные заболевания включают, но не ограничиваются этим: увеит, возрастную макулярную дегенерацию, диабетический макулярный отек, кератоконъюнктивит, увеит, ассоциированный с болезнью Бехчета, весенний конъюнктивит, кератит, увеит, индуцированный ношением линз, герпетический кератит, кератоконус, эпителиальную дистрофию роговицы, пузырчатку глаза, язву Мурена, склерит, офтальмопатию Грейвса, синдром Фогта-Коянаги-Харада, сухой кератоконъюнктивит, фликтену, иридоциклит, метастатическую офтальмию, аллергический конъюнктивит, неоваскуляризацию отделов глаза, синдром сухого глаза или показание, выделенное в данном описании в отдельную категорию заболеваний.

Конкретные поражения суставов, мышц и костей включают, но не ограничиваются этим: остеоартрит, остеопороз, ревматоидный артрит, ювенильный артрит, псориатический артрит, эрозивный остеоартрит руки, артрофиброз/травматическое поражение коленного сустава, разрыв передней крестообразной связки колена, повторно проявляющийся полихондрит, рецидивирующий множественный остеомиелит, синдром Мэджида, анкилозирующий спондилит, подагру поясничного отдела позвоночника, антисинтегазный синдром, идиопатические воспалительные миопатии, хондрокальциноз суставов, системный ювенильный идиопатический артрит (SJIA), подагру и артрит с отложениями кристаллов пирофосфата или показание, выделенное в данном описании в отдельную категорию заболеваний.

Конкретные кожные/дерматологические заболевания включают, но не ограничиваются этим, псориаз, атопический дерматит, кожную волчанку, акне, дерматомиозит, экзему, зуд, склеродермию, синдром Свита/нейтрофильный дерматоз, нейтрофильный панникулит, акродерматит (форму пустулезного псориаза) или показание, выделенное в данном описании в отдельную категорию заболеваний.

Конкретные почечные заболевания включают, но не ограничиваются этим, острое поражение почек (АКТ) (индуцированное сепсисом АКІ, индуцированное аортокоронарным шунтированием АКІ, индуцированное кардиохирургической операцией АКІ, индуцированное некардиохирургической операцией АКІ, индуцированное трансплантационной хирургией АКІ, индуцированное цисплатином АКІ, индуцированное контрастирующим/визуализирующим агентом АКІ), гломерулонефрит (GN), IgA(иммуноглобулин А)-опосредованную нефропатию, серповидный GN, волчаночный нефрит, ВИЧ-ассоциированную нефропатию, мембранозную нефропатию, С3-гломерулопатию, болезнь плотного осадка, васкулит, связанный с ANCA (антинейтрофильными цитоплазматическими антителами), диабетическую нефропатию, гемолитико-уремический синдром, атипичный гемолитико-уремический синдром, нефротический синдром, нефритический синдром, гипертензивный нефросклероз, ассоциированную с ApoL1 (аполипопротеин L1) нефропатию, фокальный регионарный гломерулосклероз, синдром Альпорта, синдром Фанкони, кристаллическую нефропатию, нефролитиаз, нефротический синдром, отторжение почечного трансплантата, амилоидоз, гломерулонефрит при SJIA или показание, выделенное в данном описании в отдельную категорию заболеваний.

Конкретные генетические заболевания включают, но не ограничиваются этим, семейную средиземноморскую лихорадку (FMF), CAPS (криопирин-ассоциированный периодический синдром) (FCAS (семейный холодный аутовоспалительный синдром), синдром Макла-Уэльса, NOMID/CINCA (мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста/хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром), мужское бесплодие на фоне CAPS, NLRP12-ассоциированный аутовоспалительный синдром или показание, выделенное в данном описании в отдельную категорию заболеваний.

Конкретные гематопозитические заболевания включают, но не ограничиваются этим, гемолитическую анемию или показание, выделенное в данном описании в отдельную категорию заболеваний.

Конкретные заболевания печени включают, но не ограничиваются этим, фиброз печени, цирроз печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH) или показание, выделенное в данном описании в отдельную категорию заболеваний.

Конкретные заболевания полости рта включают, но не ограничиваются этим, гингивит, заболевание пародонта или показание, выделенное в данном описании в отдельную категорию заболеваний.

Конкретные метаболические заболевания включают, но не ограничиваются этим, диабет 2 типа (и

вытекающие осложнения), подагру и гиперурикемию, метаболический синдром, инсулинорезистентность, ожирение или показание, выделенное в данном описании в отдельную категорию заболеваний.

Соединения по настоящему изобретению также полезны в лечении пролиферативного расстройства, выбранного из доброкачественной или злокачественной опухоли, солидной опухоли, карциномы головного мозга, почки, печени, надпочечника, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухолей желудка, карциномы яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легкого, влагалища, шейки матки, яичка, мочеполового тракта, пищевода, гортани, кожи, кости или щитовидной железы, саркомы, глиобластом, нейробластом, множественной миеломы, рака желудочно-кишечного тракта, в особенности рака толстой кишки или колоректальной аденомы, опухоли шеи и головы, состояний эпидермальной гиперпролиферации, псориаза, гиперплазии предстательной железы, неоплазии, неоплазии эпителиального характера, аденомы, аденокарциномы, кератоакантомы, эпидермоидной карциномы, крупноклеточной карциномы, немелкоклеточного рака легкого, лимфом Ходжкина и не-Ходжкина, рака молочной железы, фолликулярной карциномы, недифференцированной карциномы, папиллярной карциномы, семиномы, меланомы, вялотекущей, индолентной множественной миеломы или гематологических злокачественных новообразований (включая лейкоз, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), DLBCL, тип с активированными В-клетками (ABC; от англ. activated B cell), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хроническую лимфоцитарную лимфому, первичную эффузионную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта, острый лимфоцитарный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема (WM), лимфому маргинальной зоны селезенки, множественную миелому, плазмацитому, внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому) или показание, выделенное в данном описании в отдельную категорию заболеваний.

Состояния сердечно-сосудистой системы включают, но не ограничиваются этим, коронарное заболевание сердца, острый коронарный синдром, ишемическую болезнь сердца, первичный или рецидивирующий инфаркт миокарда, вторичный инфаркт миокарда, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST или инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, скоропостижную смерть от ишемической болезни сердца, преходящую ишемическую атаку, окклюзионное заболевание периферических артерий, стенокардию, атеросклероз, гипертензию, сердечную недостаточность (такую как застойная сердечная недостаточность), диастолическую дисфункцию (такую как диастолическая дисфункция левого желудочка, диастолическая сердечная недостаточность и нарушенное диастолическое наполнение), систолическую дисфункцию (такую как систолическая сердечная недостаточность с уменьшенной фракцией выброса), васкулит, связанный с ANCA васкулит, ремоделирование миокарда после инфаркта миокарда, фибрилляцию предсердий, аритмию (желудочковую), ишемию, гипертрофическую кардиомиопатию, внезапную сердечную смерть, миокардиальный и сосудистый фиброз, нарушенную податливость сосудистой стенки, некротические поражения миокарда, повреждения сосудов, гипертрофию левого желудочка, сниженную фракцию выброса, поражения сердца, гипертрофию стенок сосудов, утолщение эндотелия, фибриноидный некроз коронарных артерий, неблагоприятное ремоделирование, инсульт и тому подобное или показание, выделенное в данном описании в отдельную категорию заболеваний. Также включены венозный тромбоз, тромбоз глубоких вен, тромбоз флебит, артериальная эмболия, тромбоз коронарных артерий, тромбоз артерий головного мозга, церебральная эмболия, почечная эмболия, легочная эмболия и тромбоз, возникающий в результате применения (а) искусственных клапанов или других имплантатов, (б) полостных катетеров, (в) стентов, (г) сердечно-легочного шунтирования, (д) гемодиализа или (е) других процедур, при которых кровь подвергается воздействию искусственной поверхности, способствующей тромбозу. Следует отметить, что тромбоз включает окклюзию (например, после шунтирования) и реокклюзию (например, в ходе или после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики).

Сердечно-сосудистые осложнения диабета 2 типа ассоциированы с воспалением; соответственно соединение по настоящему изобретению можно использовать для лечения диабета и диабетических осложнений, таких как макрососудистое заболевание, гипергликемия, метаболический синдром, нарушенная толерантность к глюкозе, гиперурикемия, глюкозурия, катаракты, диабетическая нейропатия, диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, ожирение, дислипидемия, гипертензия, гиперинсулинемия и синдром инсулинорезистентности или показание, выделенное в данном описании в отдельную категорию заболеваний.

Связь врожденного иммунитета и воспаления с заболеванием продемонстрирована в случае нейровоспалительных и нейродегенеративных состояний. Таким образом, соединения по настоящему изобретению показаны, в частности, для применения в лечении нейровоспалительных и нейродегенеративных состояний (т.е. расстройств или заболеваний) у млекопитающих, в том числе людей, таких состояний, как рассеянный склероз, мигрень; эпилепсия; болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона; травма головного мозга; инсульт; цереброваскулярные заболевания (включая церебральный артериосклероз, церебральную амилоидную ангиопатию, наследственную церебральную геморрагию и обусловленную гипоксией ишемией головного мозга); когнитивные расстройства (включая амнезию, сенильную деменцию, ВИЧ-ассоциированную деменцию, деменцию, ассоциированную с болезнью Альцгеймера, деменцию, ассоциированную с болезнью Гентингтона, деменцию с тельцами Леви, сосудистую деменцию, демен-

цию, связанную с приемом лекарственных средств, делирий и умеренную когнитивную недостаточность); умственную неполноценность (включая синдром Дауна и синдром ломкой X-хромосомы); расстройства сна (включая гиперсомнию, расстройство циркадного ритма сна, бессонницу, парасомнию и недосыпание) и психические расстройства (такие как тревога (включая острое стрессовое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство)); симулятивное расстройство (включая истерическое сумеречное помрачение сознания); расстройства контроля импульсивного поведения (включая компульсивное влечение к азартным играм и интермиттирующее эксплозивное расстройство); расстройства настроения (включая биполярное расстройство I типа, биполярное расстройство II типа, манию, смешанное аффективное состояние, глубокую депрессию, хроническую депрессию, сезонную депрессию, психотическую депрессию и послеродовую депрессию); психомоторное расстройство; психотические расстройства (включая шизофрению, шизоаффективное расстройство, шизофреноформное и бредовое расстройство); лекарственную зависимость (включая наркотическую зависимость, алкоголизм, амфетаминовую зависимость, кокаинизм, никотиновую зависимость и абстинентный наркотический синдром); расстройства приема пищи (включая анорексию, булимию, компульсивное переедание, гиперфагию и пагофагию) и психические расстройства у детей (включая синдром дефицита внимания, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, кондуктивное расстройство и аутизм), амиотрофический боковой склероз, синдром хронической усталости или показание, выделенное в данном описании в отдельную категорию заболеваний.

#### Композиции

Соединения по изобретению можно вводить перорально. Пероральное введение может включать проглатывание, при котором соединение поступает в желудочно-кишечный тракт, или можно применить трансбуккальное или сублингвальное введение, при котором соединение поступает в кровоток непосредственно из полости рта.

В другом воплощении соединения по изобретению также могут быть введены непосредственно в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Подходящие средства для парентерального введения включают внутривенные, интраартериальные, внутривентральные, интратекальные, интравентрикулярные, интрауретральные, интратеральные, интракраниальные, внутримышечные и подкожные средства. Подходящие устройства для парентерального введения включают игольные (в том числе микроигольные) инъекторы, безыгольные инъекторы и средства для осуществления инфузии.

В другом воплощении соединения по изобретению также могут быть приготовлены таким образом, в результате чего введение местно в кожу или слизистую оболочку (т.е. дермально или трансдермально) приводит к системному всасыванию соединения. В другом воплощении соединения по изобретению также могут быть приготовлены таким образом, в результате чего введение интраназально или посредством ингаляции приводит к системному всасыванию соединения. В другом воплощении соединения по изобретению также могут быть приготовлены таким образом, в результате чего введение ректально или вагинально приводит к системному всасыванию соединения.

Режим введения соединений и/или композиций, содержащих данные соединения, основывается на ряде факторов, включая тип, возраст, массу, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния; путь введения и активность конкретного используемого соединения. Такой режим введения может варьировать в широких пределах. Для лечения указанных выше состояний полезны уровни дозировок порядка от примерно 0,01 до примерно 100 мг на килограмм массы тела в сутки. В одном из воплощений общая суточная доза соединения по изобретению (вводимого в однократной или разделенных дозах) обычно составляет от примерно 0,01 до примерно 100 мг/кг. В другом воплощении общая суточная доза соединения по изобретению составляет от примерно 0,1 до примерно 50 мг/кг, а в другом воплощении от примерно 0,5 до примерно 30 мг/кг (т.е. один мг соединения по изобретению на один кг массы тела). В одном из воплощений доза составляет от 0,01 до 10 мг/кг/сутки. В другом воплощении доза составляет от 0,1 до 1,0 мг/кг/сутки. Композиции в стандартной дозировке могут содержать такие количества или их дольные единицы для составления суточной дозы. Во многих случаях введение соединения будет повторено несколько раз в сутки (обычно не более 4 раз). Для увеличения общей суточной дозы, при желании, обычно можно использовать многократные дозы в сутки.

В случае перорального введения, композиции могут быть предложены в форме таблеток, содержащих 0,01; 0,05; 0,1; 0,5; 1,0; 2,5; 5,0; 10,0; 15,0; 25,0; 50,0; 75,0; 100, 125, 150, 175, 200, 250 и 500 мг активного ингредиента для симптоматической коррекции дозировки пациенту. Обычно лекарственное средство содержит от примерно 0,01 до примерно 500 мг активного ингредиента или в другом воплощении от примерно 1 до примерно 100 мг активного ингредиента. В случае внутривенного введения дозы могут находиться в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 10 мг/кг/мин в процессе осуществляемой с постоянной скоростью инфузии.

Подходящие субъекты по настоящему изобретению включают млекопитающих. Млекопитающие по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются этим, собак, кошек, крупный рогатый скот, коз, лошадей, овец, свиней, грызунов, зайцеобразных, приматов и тому подобных и охватывают млекопитающих в утробе. В одном из воплощений подходящими субъектами являются люди. Люди мо-

гут быть любого пола и любого возраста.

В другом воплощении изобретение включает применение одного или более соединений по изобретению для приготовления лекарственного средства для лечения состояний, перечисленных в данном описании.

Для лечения упомянутых выше состояний соединения по изобретению можно вводить в виде соединения в чистом виде. Альтернативно, для применений в медицине подходят фармацевтически приемлемые соли вследствие их более высокой растворимости в воде по сравнению с исходным соединением.

В другом воплощении настоящее изобретение включает фармацевтические композиции. Такие фармацевтические композиции содержат соединение по изобретению, представленное вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Носитель может представлять собой твердое вещество, жидкость или и то и другое, и вместе с соединением может быть использован для приготовления композиции в стандартной дозе, например, таблетки, которая может содержать активные соединения в количестве от 0,05 до 95 мас.%. Соединение по изобретению может быть присоединено к подходящим полимерам, используемым в качестве носителей для направленной доставки лекарственного средства. Также могут присутствовать другие фармакологически активные вещества.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить любым подходящим путем, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, адаптированной к такому пути, и в дозе, эффективной для предполагаемого лечения. Активные соединения и композиции, например, можно вводить перорально, ректально, парентерально или местно (например, интраназальным или принятым в офтальмологии путем).

Твердая лекарственная форма для перорального введения может быть представлена, например, в дискретных единицах, таких как твердые или мягкие капсулы, пилюли, облатки, пастилки или таблетки, каждая из которых содержит предварительно заданное количество по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению. В другом воплощении пероральное введение может быть осуществлено с использованием формы порошка или гранулы. В другом воплощении пероральная лекарственная форма является сублингвальной, такой как, например, пастилка. В таких твердых лекарственных формах соединения по настоящему изобретению, как правило, скомбинированы с одним или более адьювантами. Такие капсулы или таблетки могут содержать композицию с регулируемым высвобождением. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут содержать буферные агенты или могут быть приготовлены с энтеросолюбильными покрытиями.

В другом воплощении пероральное введение может быть осуществлено с использованием жидкой лекарственной формы. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, например, фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, содержащие инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники (например, воду). Такие композиции также могут содержать адьюванты, такие как увлажняющие, эмульгирующие, суспендирующие, ароматизирующие агенты (например, подсластитель) и/или отдушки.

В другом воплощении настоящее изобретение включает парентеральную лекарственную форму. "Парентеральное введение" включает, например, подкожные инъекции, внутривенные инъекции, внутривенные инъекции, внутримышечные инъекции, интратеральные инъекции и инфузию. Препараты для инъекций (т.е. стерильные инъекционные водные или масляные суспензии) могут быть приготовлены согласно известному в данной области техники методу с использованием подходящих диспергирующих, увлажняющих и/или суспендирующих агентов и включают депо-композиции.

В другом воплощении настоящее изобретение включает лекарственную форму для местного применения. "Местное введение" включает, например, трансдермальное введение, в частности, посредством трансдермальных пластырей или устройств для ионофореза, интраокулярное введение или интраназальное либо ингаляционное введение. Композиции для местного введения также включают, например, гели, спреи, мази и кремы для местного применения. Композиция для местного применения может включать соединение, которое усиливает всасывание или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные участки. Если соединения по данному изобретению вводят с использованием устройства для трансдермального введения, то такое введение будет осуществлено с использованием пластыря либо резервуарного и мембранного (из пористого материала) типа, либо твердоматричного варианта. Типичные для этой цели композиции включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, повязки, пены, пленки, накожные пластыри, облатки, имплантаты, губки, волокна, перевязочные материалы и микроэмульсии. Также можно использовать липосомы. Типичные носители включают спирт, воду, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Могут быть включены усилители проницаемости, - см., например, Finnin and Morgan, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958 (1999).

Композиции, подходящие для местного введения в глаз, включают, например, глазные капли, при этом соединение по данному изобретению растворено или суспендировано в подходящем носителе. Типичная композиция, подходящая для введения в глаз или ухо, может быть представлена в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом, с подведенным значением pH, стерильном физиологическом растворе. Другие композиции, подходящие для введения в глаз и ухо, включают мази,

биоразлагаемые (например, рассасывающиеся гелевые губки, коллаген) и небiorазлагаемые (например, силиконовые) имплантаты, облатки, линзы и дисперсные или везикулярные системы, такие как нисомы или липосомы. Такой полимер, как поперечно-сшитая полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозный полимер, например гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или метилцеллюлоза, или гетерополисахаридный полимер, например геллановая камедь, могут быть инкорпорированы вместе с консервантом, таким как бензалкония хлорид. Такие композиции также можно доставлять ионофорезом.

Для интраназального введения или введения посредством ингаляции активные соединения по изобретению подходящим образом доставляют в форме раствора или суспензии из контейнера с распылительной помпой, который сдвливается или приводится в действие пациентом, или в (лекарственной) форме с аэрозольным распылением из находящегося под давлением контейнера или небулайзера, с использованием подходящего пропеллента. Композиции, подходящие для интраназального введения, обычно вводят в форме сухого порошка (либо композиции одной; либо в виде смеси, например, в виде сухой смеси с лактозой; либо в виде многокомпонентной частицы, например, в смеси с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин) из ингалятора сухого порошка, или в виде аэрозольного спрея из находящегося под давлением контейнера, насоса, распылителя, атомайзера (предпочтительно атомайзера, в котором используется электрогидродинамический принцип работы для продуцирования тонкодисперсного тумана) или небулайзера, с использованием или без использования подходящего пропеллента, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Порошок для интраназального применения может содержать биоадгезивный агент, например хитозан или циклодекстрин.

В другом воплощении настоящее изобретение включает ректальную лекарственную форму. Такая ректальная лекарственная форма может иметь форму, например, суппозитория. Традиционной основой для суппозиториев является масло какао, но при необходимости можно использовать различные альтернативные вещества.

Также можно использовать другие вещества-носители и способы введения, известные в области фармацевтики. Фармацевтические композиции по изобретению могут быть приготовлены любым из хорошо известных методов фармацевтики, таких как эффективные технологии приготовления композиций и методики введения. Приведенные выше соображения относительно эффективных технологий приготовления композиций и методик введения хорошо известны в данной области техники и описаны в стандартных учебниках. Технология приготовления лекарственных средств обсуждается, например, в Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать, по отдельности или в комбинации с другими терапевтическими агентами, для лечения различных заболеваний или болезненных состояний. Соединение(ия) по настоящему изобретению и другой(ие) терапевтический(ие) агент(ы) можно вводить одновременно (либо в одной и той же лекарственной форме, либо в отдельных лекарственных формах) или последовательно. Типичный терапевтический агент может представлять собой, например, агонист метаболитного глутаматного рецептора.

Введение двух или более соединений "в комбинации" означает, что два соединения вводят настолько близко во времени, что присутствие одного вносит изменения в биологические эффекты другого. Два или более соединений можно вводить совместно, одновременно или последовательно. Кроме того, одновременное введение может быть осуществлено путем смешивания соединений перед введением или посредством введения соединений в один и тот же момент времени, но в разные места анатомической структуры либо с использованием разных путей введения.

Фразы "осуществляемое совместно введение", "совместное введение", "одновременное введение" и "вводимые одновременно" означают, что данные соединения вводят в комбинации.

Настоящее изобретение включает применение комбинации PDE4-ингибирующего соединения по настоящему изобретению и одного или более чем одного дополнительного фармацевтически активного агента. Если вводят комбинацию активных агентов, то их можно вводить последовательно или совместно, в отдельных лекарственных формах или скомбинированных в разовую лекарственную форму. Соответственно, настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, содержащие количество: (а) первого агента, содержащего соединение по настоящему изобретению или фармацевтически приемлемую соль соединения; (б) второго фармацевтически активного агента и (в) фармацевтически приемлемого носителя, наполнителя или разбавителя.

Для применения вместе с соединениями по настоящему изобретению могут быть выбраны различные фармацевтически активные агенты в зависимости от подлежащего лечению заболевания, расстройства или состояния. Фармацевтически активные агенты, которые можно использовать в комбинации с композициями по настоящему изобретению, включают, без ограничения:

(1) ингибиторы ацетилхолинэстеразы, такие как донепезила гидрохлорид (Арисепт, Мемак), физостигмина салицилат (Антилирий), физостигмина сульфат (Эзерин), метрифонат, неостигмин, ганстигмин, пиридостигмин (Местинон), амбеноний (Мителаза), демаркарий, Debio 9902 (также известный как ZT-1;

Debiopharm), ривастигмин (Экселон), ладостигил, NP-0361, галантамина гидробромид (Разедин, Реминил, Нивалин), такрин (Когнекс), толсерин, велнакрина малеат, мемоквин, гуперзин А (HUP-A; NeuroHi-tech), фенсерин, эдрофоний (Энлон, Тензилон) и INM-176;

(2) амилоид- $\beta$  (А $\beta$ ) (или его фрагменты), например, А $\beta$ <sub>1-15</sub>, конъюгированный с универсальным эпитопом, связывающимся с HLA DR (молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса) (PA-DRE), ACC-001 (Elan/Wyeth), ACI-01, ACI-24, AN-1792, аффиноп AD-01, CAD106 и V-950;

(3) антитела к амилоиду- $\beta$  (или его фрагментам), такие как понезумаб, соланезумаб, бапинеизумаб (также известный как ААВ-001), ААВ-002 (Wyeth/Elan), ACI-01-Ab7, BAN-2401, внутривенный Ig (ГАММАГАРД), LY2062430 (гуманизированное m266; Lilly), R1450 (Roche), ACU-5A5, huC091 и таковые, описанные в публикациях международных заявок №№ WO 04/032868, WO 05/025616, WO 06/036291, WO 06/069081, WO 06/118959, в публикациях заявок на патент США №№ US 2003/0073655, US 2004/0192898, US 2005/0048049, US 2005/0019328, в европейских патентных публикациях №№ EP 0994728 и 1257584 и в патенте США № 5750349;

(4) снижающие содержание амилоида или ингибирующие амилоид агенты (в том числе агенты, которые снижают образование, накопление и фибриллизацию амилоида), такие как димебон, давунетид, эпролизат, лейпролид, SK-PC-B70M, целекоксид, ловастатин, анапсос, оксирацетам, прамирацетам, варакилин, ницерголин, колостринин, биснорцимсерин (также известный как BNC), NIC5-15 (Humanetics), E-2012 (Eisai), пиоглитазон, клиохинол (также известный как PBT1), PBT2 (Prana Biotechnology), флурбипрофен (Ансэйд, Фробен) и его R-энантиомер таренфлурбил (Флуризан), нитрофлурбипрофен, фенопрофен (Фенопрон, Налфон), ибупрофен (Адвил, Мотрин, Нурофен), ибупрофена лизинат, меклофенамовая кислота, меклофенамат натрия (Мекломен), индометацин (Индоцин), диклофенак натрия (Вольтарен), диклофенак калия, сулиндак (Клинорил), сулиндака сульфид, дифлунизал (Долобид), напроксен (Напросин), напроксен натрия (Анапрокс, Алив), ARC031 (Archer Pharmaceuticals), CAD-106 (Cytos), LY450139 (Lilly), разрушающий инсулин фермент (также известный как инсулизин), экстракт гинкго билоба EGb-761 (Рокан, Тебонин), трамипрозат (Церебрил, Альцгемед), эпролизат (Фибриллекс, Киакта), соединение W (3,5-бис(4-нитрофеноксид)бензойная кислота), NGX-96992, неприлизин (также известный как нейтральная эндопептидаза (NEP)), сциллоинозитол (также известный как сциллитол), аторвастатин (Липитор), симвастатин (Зокор), KLVFF-(EEX)3, SKF-74652, ибутаморена мезилат, ингибиторы BACE (фермент, расщепляющий бета-сайт предшественника амилоидного белка), такие как ASP-1702, SCH-745966, JNJ-715754, AMG-0683, AZ-12304146, BMS-782450, GSK-188909, NB-533, E2609 и TTP-854; модуляторы гамма-секретазы, такие как ELND-007; и ингибиторы RAGE (рецептор для конечных продуктов усиленного гликозилирования), такие как TTP488 (Transtech) и TTP4000 (Transtech) и таковые, описанные в патенте США № 7285293, включая РТИ-777;

(5) агонисты альфа-адренергических рецепторов, такие как гуанфацин (Интунив, Тенекс), клонидин (Катапрес), метараминол (Арамин), метилдопа (Альдомет, Допамет, Новомедопа), тизанидин (Занафлекс), фенилэфрин (также известный как неосинефрин), метоксамин, циразолин, гуанфацин (Интунив), лофексидин, ксилазин, модафинил (Провигил), адрафинил и армодафинил (Нувигил));

(6) агенты, блокирующие бета-адренергические рецепторы (бета-блокаторы), такие как картеолол, эсмолол (Бревиблок), лабеталол (Нормодин, Трандат), окспренолол (Ларакор, Тразакор), пиндолол (Вискен), пропанолол (Индерал), соталол (Бетапас, Соталекс, Сотакор), тимолол (Блокадрен, Тимоптик), ацетуболол (Сектрал, Прент), надолол (Коргард), метопролола тартрат (Лопрессор), метопролола сукцинат (Топрол-XL), атенолол (Тенормин), бутоксамин и SR 59230A (Sanofi);

(7) антихолинергические средства, такие как амитриптилин (Элавил, Эндеп), бутриптилин, бензтропина мезилат (Когентин), тригексифенидил (Артан), дифенгидрамин (Бенадрил), орфенадрин (Норфлекс), гиосциамин, атропин (Атропен), скополамин (Трансдерм-Скоп), скополамина метилбромид (Пармин), дицикловерин (Бентил, Бикломин, Дибент, Диломин), толтеродин (Детрол), оксипутинин (Дитропан, Лиринел XL, Окситрол), пентииената бромид, пропантелин (Пробантин), циклизин, имипрамина гидрохлорид (Тофранил), имипрамина малеат (СурмонтиЛ), лофепрамин, дезипрамин (Норпрамин), доксепин (Синекван, Зоналон), тримипрамин (Сурмонтил) и гликопирролат (Робинул);

(8) противосудорожные средства, такие как карбамазепин (Тегретол, Карбатрол), оксарбазепин (Трилептал), фенитоин натрия (Фенитек), фосфенитоин (Церебикс, Продилантин), дивалпрокс натрия (Депакот), габапентин (Нейронтин), прегабалин (Лирика), топирамат (Топамакс), вальпроевая кислота (Депакин), вальпроат натрия (Депакон), 1-бензил-5-броморацил, прогабид, бекламид, зонисамид (TREX-TEF®, Эксцегран), CP-465022, ретигабин, талампанел и примидон (Мисолин);

(9) антипсихотические средства, такие как луразидон (Латуда; также известный как SM-13496; Dai-ichi Sumitomo), арипипразол (Абилифай), хлорпромазин (Торазин), галоперидол (Галдол), илоперидон (Фанапта), флупентиксола деканоат (Депиксол, Флуанксол), резерпин (Серплан), пимозид (Орал), флуфеназинина деканоат, флуфеназинина гидрохлорид, прохлорперазин (Компро), азенапин (Сафрис), локсапин (Локситан), молиндон (Мобан), перфеназинин тиоридазин, тиотиксен, трифлуоперазин (Стелазин), рамелтеон, клозапин (Клозарил), норклозапин (АСР-104), рисперидон (Риспердал), палиперидон (Инвега), мелперон, оланзапин (Зипрекса), кветиапин (Сероквель), талнетант, амисульприд, зипрасидон (Гео-

дон), блонансерин (Лонасен) и АСР-103 (Acadia Pharmaceuticals);

(10) блокаторы кальциевых каналов, такие как ломеризин, зиконотид, нилвадипин (Эскор, Нивадил), дипердипин, амлодипин (Норваск, Истин, Амлодин), фелодипин (Плендил), никардипин (Карден), нифедипин (Адалат, Прокардия), МЕМ 1003 и его исходное соединение нимодипин (Нимотоп), нисолдипин (Сулар), нитрендипин, лацидипин (Лаципил, Мотенс), лерканидипин (Занидип), лифаризин, дилтиазем (Кардизем), верапамил (Калан, Верелан), AR-R 18565 (AstraZeneca) и энекадин;

(11) ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (COMT), такие как нитекапон, толкапон (Тасмар), энтакапон (Комтан) и трополон;

(12) стимуляторы центральной нервной системы, такие как атомоксетин, ребоксетин, иохимбин, кофеин, фенметразин, фендиметразин, пемолин, фенкамфамин (Глюкоэнерган, Реактиван), фенетиллин (Каптагон), пипрадол (Меретран), динол (также известный как диметиламиноэтанол), метилфенидат (Дэйтрана), метилфенидата гидрохлорид (Риталин), дексметилфенидат (Фокалин), амфетамин (по отдельности или в комбинации с другими стимуляторами ЦНС, например, Аддералл (амфетамина аспарат, амфетамина сульфат, декстроамфетамина сахарат и декстроамфетамина сульфат)), декстроамфетамина сульфат (Декседрин, Декстростат), метамфетамин (Дезоксин), лиздексамфетамин (Виванс) и бензфетамин (Дидрекс);

(13) кортикостероиды, такие как преднизон (Стерапред, Дельтазон), преднизолон (Прелон), преднизолона ацетат (Омнипред, Пред Милд, Пред Форте), преднизолона натрия фосфат (Орапред ОДТ), метилпреднизолон (Медрол);

метилпреднизолона ацетат (Депо-медрол) и метилпреднизолона сукцинат натрия (А-Метапред, Солу-медрол);

(14) агонисты дофаминовых рецепторов, такие как апоморфин (Апокин), бромкриптин (Парлодел), каберголин (Достинекс), дигидрексидин, дигидроэргокриптин, фенолдопам (Корлопам), лизурид (Допергин), тергурид сперголид (Пермакс), пирибедил (Тривастал, Трастал), прамипексол (Мирапекс), квинпирол, ропинирол (Реквип), ротиготин (Ньюпро), SKF-82958 (GlaxoSmithKline), карипразин, пардопрунокс и саризотан;

(15) антагонисты дофаминовых рецепторов, такие как хлорпромазин, флуфеназинин, галоперидол, локсапин, рисперидон, тиоридазин, тиотиксен, трифлуоперазин, тетрабеназин (Нитоман, Ксеназин), 7-гидроксамоксапин, дроперидол (Инапсин, Дридол, Дроплетан), домперидон (Мотилиум), L-741742, L-745870, раклоприд, SB-277011A, SCH-23390, экопипам, SKF-83566 и метоклопрамид (РЕГЛАН);

(16) ингибиторы обратного захвата дофамина, такие как бупропион, сафинамид, номифенсина малеат (Меритал), ваноксерин (также известный как GBR-12909) и его деканоатный сложный эфир DBL-583 и аминептин;

(17) агонисты рецепторов гамма-амино-масляной кислоты (ГАВА), такие как баклофен (ЛИОРЕЗАЛ, КЕМСТРО, сиклофен, пентобарбитал (НЕМБУТАЛ), прогабид (ГАБРИН) и клонетиазол;

(18) антагонисты гистаминовых рецепторов 3 типа (H3), такие как ципроксифан, типролисант, S-38093, ирдабант, питолисант, GSK-239512, GSK-207040, JNJ-5207852, JNJ-17216498, HPP-404, SAR-110894, транс-3-фтор-3-(3-фтор-4-пирролидин-1-илметилфенил)циклобутанкарбоновой кислоты этиламид (PF-3654746 и таковые, описанные в публикациях заявок на патент США №№ US 2005-0043354, US 2005-0267095, US 2005-0256135, US 2008-0096955, US 2007-1079175 и US 2008-0176925; публикациях международных патентных заявок №№ WO 2006/136924, WO 2007/063385, WO 2007/069053, WO 2007/088450, WO 2007/099423, WO 2007/105053, WO 2007/138431 и WO 2007/088462; и патенте США № 7115600);

(19) иммуномодуляторы, такие как глатирамера ацетат (также известный как сополимер-1; КО-ПАКСОН), MBR-8298 (синтетический пептид основного белка миелина), диметилфумарат, финголимод (также известный как FTY720), рокинимекс (Линомид), лаквинимод (также известный как ABR-215062 и SAIK-MS), АВТ-874 (человеческое антитело к IL-12; Abbott), ритуксимаб (Ритуксан), лефлуномид, циклесонид, алемтузумаб (Кампат), даклизумаб (Зенапакс) и натализумаб (Тизабри);

(20) иммуносупрессоры, такие как метотрексат (Трексалл, Ревматрекс), митоксантрон (Новантрон), терифлуномид, суплатаста тозилат, микофенолата мофетил (Селлсепт), микофенолат натрия (Мифортик), азатиоприн (Азасан, Имуран), меркаптопурин (Пуринол), циклофосфамид (Неосар, Цитоксан), воклоспорин, PUR-118, AMG 357, AMG 811, ВСТ197, хлорамбуцил (Лейкеран), кладрибин (Лейстатин, Милинакс), альфа-фетопротейн, этанерцепт (Энбрел), лефлуномид, циклесонид, хлорохин, гидроксихлорохин, d-пеницилламин, ауранофин, сульфасалазин, ауртиомалат натрия, циклоспорин, кромолин, инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пегол, голимумаб, ритуксимаб, окрелизумаб, офатумумаб и 4-бензилокси-5-((5-ундецил-2H-пиррол-2-илиден)метил)-2,2'-би-1H-пиррол (также известный как PNU-156804);

(21) интерфероны, в том числе интерферон бета-1a (Авонекс, Ребиф) и интерферон бета-1b (Бетасерон, Бетаферон);

(22) леводопа (или его метиловый или этиловый эфир), по отдельности или в комбинации с ингибитором ДОРА-декарбоксилазы (например, карбидопа (Синемет, Карбилев, Паркопа), бенсеразид (Мадопар), α-метиладель, монофторметилдопа, дифторметилдопа, брокрезин или m-гидроксибензилгидразин);

(23) антагонисты N-метил-D-аспаратных (NMDA) рецепторов, такие как мемантин (Наменда, Аксура, Аликса), амантадин (Симметрел), акампросат (Кампрал), безонпродил, кетамин (Кеталар), делуцемин, дексанабинол, дексефароксан, декстрометорфан, дексторфан, траксопродил, CP-283097, гимантан, идантадол, ипеноксазон, L-701252 (Merck), ланцицеин, леворфанол (Дроморан), LY-233536 и LY-235959 (оба от Lilly), метадон (Долофин), нерамексан, перзинфотел, фенциклидин, тианептин (СТАБ-ЛОН), дизоцилин (также известный как МК-801), EAB-318 (Wyeth), ибогаин, воакангин, тилетамин, рилузол (РИЛУТЕК), аптиганель (ЦЕРЕСТАТ), гавестинел и ремацимид;

(24) ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), такие как селегилин (ЭМСАМ), селегилина гидрохлорид (L-депренил, Элдеприл, Зелапар), диметилселегилен,

брофаромин, фенелзин (Нардил), транилципромин (Парнат), моклобемид (Аурорикс, Манерикс), бефлосатон, сафинамид, изокарбоксамид (Марплан), ниаламид (Ниамид), разагилин (Азилект), ипрониазид (Марсилд, Ипрозид, Ипронид), CHF-3381 (Chiesi Farmaceutici), ипроклозид, толоксатон (Гуморил, Перенум), бифемелан, дезоксипеганин, гармин (также известный как телепатин или банастерин), гармалин, линезолид (Зивокс, Зивоксид) и паргилин (Эудатин, Супирдил);

(25) агонисты мускариновых рецепторов (в частности, подтипа M1), такие как цевимелин, леветир-ацетам, бетанехола хлорид (Дувоид, Урехолин), итамелин, пилокарпин (Салаген), NGX267, ареколин, L-687306 (Merck), L-689660 (Merck), фуртрегония иодид (Фурамон, Фуранол), фуртрегония бензолсульфонат, фуртрегония пара-толуолсульфонат, McN-A-343, оксотреморин, сабкомелин, AC-90222 (Acadia Pharmaceuticals) и карбахол (Карбастат, Миостат, Карбоптик);

(26) нейропротекторные лекарственные средства, такие как босутиниб, кондолиаза, аринокломол, ламотриджин, перампанел, анирацетам, минаприм, вилузол 2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-она оксим, десмотеплаза, анатибант, астаксантин, нейропептид NAP (например, AL-108 и AL-208; оба от Allon Therapeutics), нейрострол, перампенел, испрониклин, бис(4-β-D-глюкопиранозилоксибензил)-2-β-D-глюкопиранозил-2-изобутилтаратрат (также известный как дактилоргин В или DHB), формобактин, ксалипроден (Ксаприла), лактацистин, димеболина гидрохлорид (Димебон), дисуфентон (Церовив), арундовая кислота (ONO-2506, Проглиа, Церакт), цитиколин (также известный как цитидин-5'-дифосфохолин), эдаравон (РАДИКАТ), AEOL-10113 и AEOL-10150 (оба от Aeolus Pharmaceuticals), AGY-94806 (также известный как SA-450 и Msc-1), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (также известный как AX-200), BAY-38-7271 (также известный как KN-387271; Bayer AG), анкрод (Випринекс, APВин), DP-b99 (D-Pharm Ltd), HF-0220 (17-β-гидроксиэпиандростерон; Newron Pharmaceuticals), HF-0420 (также известный как олиготропин), пиридоксаль-5'-фосфат (также известный как MC-1), микроплазмин, S-18986, пиклзотан, NP031112, такролимус, L-серил-L-метионил-L-аланил-L-лизил-L-глутамил-глицил-L-валин, AC-184897 (Acadia Pharmaceuticals), ADNF-14 (National Institutes of Health), стилбазуленилнитрон, SUN-N8075 (Daiichi Suntary Biomedical Research) и зонампанел;

(27) агонисты никотиновых рецепторов, такие как эпибатидин, бупропион, CP-601927, варениклин, АВТ-089 (Abbott), АВТ-594, AZD-0328 (AstraZeneca), EVP-6124, R3487 (также известный как MEM3454; Roche/Memory Pharmaceuticals), R4996 (также известный как MEM63908; Roche/Memory Pharmaceuticals), TC-4959 и TC-5619 (оба от Targacept) и RJR-2403;

(28) ингибиторы обратного захвата норэпинефрина (норадреналина), такие как атомоксетин (Страттера), докседин (Апонал, Адалин, Синекван), нортиптилин (Авентил, Памелор, Нортрилен), амоксапин (Азендин, Демолокс, Моксидил), ребоксетин (Эдронакс, Вестра), вилкоксазин (Вивалан), мапротилин (Деприлепт, Лудиомил, Псимион), бупропион (Велбутрин) и радаксафин;

(29) ингибиторы фосфодиэстераз (PDE), в том числе, но не ограничиваясь этим, (а) ингибиторы PDE1 (например, винпоцетин (Кавинтон, Церактин, Интелектол) и таковые, описанные в патенте США № 6235742, (б) ингибиторы PDE2 (например, эритро-9-(2-гидрокси-3-нонил)аденин (EHNA), BAY 60-7550 и таковые, описанные в патенте США № 6174884), (в) ингибиторы PDE3 (например, анагрелид, цилостазол, милринон, олпринон, парогрелил и пимобендан), (г) ингибиторы PDE4 (например, апремиласт, ибудиласт, рофлумиласт, ролипрам, Ro 20-1724, ибудиласт (KETAS), пикламиласт (также известный как RP73401), CDP840, цикломласт (Арифло), рофлумиласт, тофимиласт, оглемиласт (также известный как GRC 3886), тетомиласт (также известный как OPC-6535), лиримиласт, теофиллин (Унифил, Теолаир), арофиллин (также известный как LAS-31025), доксофиллин, RPR-122818 или мезембрин) и (д) ингибиторы PDE5 (например, силденафил (Виагра, Ревацио), тадалафил (Сиалис), варденафил (Левитра, Виванза), уденафил, аванафил, дипиридамом (Персангин), E-4010, E-4021, E-8010, запринаст, иоденафил, мроденафил, DA-8159 и таковые, описанные в международных патентных заявках WO 2002/020521, WO 2005/049616, WO 2006/120552, WO 2006/126081, WO 2006/126082, WO 2006/126083 и WO 2007/122466), (е) ингибиторы PDE7; (ж) ингибиторы PDE8; (з) ингибиторы PDE9 (например, BAY 73-6691 (Bayer AG) и таковые, описанные в публикациях заявок на патент США №№ US 2003/0195205, US 2004/0220186, US 2006/0111372, US 2006/0106035 и USSN (United States Serial Number) 12/118062 (поданной 9 мая 2008 года)), (и) ингибитор PDE10, такой как 2-[4-(1-метил-4-пиридин-4-ил-1H-пиразол-3-ил)феноксиметил]хинолин (PF-2545920) и SCH-1518291; и (к) ингибиторы PDE11;

(30) хинолины, такие как хинин (в том числе его соли гидрохлорид, дигидрохлорид, сульфат, би-

сульфат и глюконат), хлорохин, сонтохин, гидроксихлорохин (Плаквенил), мефлохин (Лариам) и амодиахин (Камохин, Флавохин);

(31) ингибиторы р-секретазы, такие как ASP-1702, SCH-745966, JNJ-715754, AMG-0683, AZ-12304146, BMS-782450, GSK-188909, NB-533, LY-2886721, E-2609, HPP-854, (+)-фенсерина тартрат (ПОСИФЕН), LSN-2434074 (также известный как LY-2434074), KMI-574, SCH-745966, Ac-rER (N<sup>2</sup>-ацетил-D-аргинил-L-аргинин), локсистатин (также известный как E64d) и CA074Me;

(32) ингибиторы и модуляторы  $\gamma$ -секретазы, такие как BMS-708163 (Avagacest), WO20060430064 (Merck), DSP8658 (Dainippon), ITI-009, L-685458 (Merck), ELAN-G, ELAN-Z, 4-хлор-N-[2-этил-1(S)-(гидрокси-метил)бутил]бензолсульфонамид;

(33) антагонисты рецепторов серотонина (5-гидрокситриптамина) 1A (5-HT<sub>1A</sub>), такие как спиперон, лево-пиндолол, ВМУ 7378, NAD-299, S(-)-UH-301, NAN 190, лекозотан;

(34) агонисты рецепторов серотонина (5-гидрокситриптамина) 2C (5-HT<sub>2c</sub>), такие как вабикасерин и зикронапин;

(35) агонисты рецепторов серотонина (5-гидрокситриптамина) 4 (5-HT<sub>4</sub>), такие как PRX-03140 (Erix);

(36) антагонисты рецепторов серотонина (5-гидрокситриптамина) 6 (5-HT<sub>6</sub>), такие как A-964324, AVI-101, AVN-211, миансерин (Торвол, Больвидон, Норвал), метиотепин (также известный как метитепин), ритансерин, ALX-1161, ALX-1175, MS-245, LY-483518 (также известный как SGS518; Lilly), MS-245, Ro 04-6790, Ro 43-68544, Ro 63-0563, Ro 65-7199, Ro 65-7674, SB-399885, SB-214111, SB-258510, SB-271046, SB-357134, SB-699929, SB-271046, SB-742457 (GlaxoSmithKline), Lu AE58054 (Lundbeck A/S) и PRX-07034 (Erix);

(37) ингибиторы обратного захвата серотонина (5-HT), такие как алапроклат, циталопрам (Целекса, Ципраamil), эсциталопрам (Лексапро, Ципралекс), кломипрамин (Анафранил), дулоксетин (Симбалта), фемоксетин (Малексил), фенфлурамин (Пондимин), норфенфлурамин, флуоксетин (Прозак), флувоксамин (Лувокс), индалпин, милнаципран (Иксел), пароксетин (Паксил, Сероксат), сертралин (Золофт, Лустрал), тразодон (Дезирел, Молипаксин), венлафаксин (Эффексор), зимелидин (Нормуд, Зелмид), бицифадин, десвенлафаксин (Пристик), бразофензин, вилазодон, карипразин, нейралстем и тезофензин;

(38) трофические факторы, такие как фактор роста нервов (NGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF; Эрсфермин), нейротрофин-3 (NT-3), кардиотрофин-1, нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), нейбластин, метеорин и глиальный нейротрофический фактор (GDNF), и агенты, которые стимулируют выработку трофических факторов, такие как пропентофиллин, идебенон, PUM50028 (КОГАН; Phytopharm) и AIT-082 (Неотрофин);

(39) ингибиторы переносчика-1 глицина, такие как палифлутин, ORG-25935, JNJ-17305600 и ORG-26041;

(40) модуляторы глутаматных рецепторов AMPA(альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота)-типа, такие как перампанел, мибампатор, селурампанел, GSK-729327, N-{(3S,4S)-4-[4-(5-цианотиофен-2-ил)фенокси]тетрагидро-фуран-3-ил}пропан-2-сульфонамид и тому подобное;

(41) ингибиторы янус-киназы (JAK), такие как, но не ограничиваясь этим, тофацитиниб, руксоли-тиниб, барицитиниб, СУТ387, GLPG0634, лестауртиниб, пакритиниб и TG101348.

Соединение формулы I может быть введено вместе со агентом против ожирения, при этом агент против ожирения выбран из группы, состоящей из действующих избирательно в кишечнике ингибиторов МТР (микросомальный белок-переносчик триглицеридов) (например, дирлотапида, митратапида и имплитапида, R56918 (№ в CAS (Химическая реферативная служба; от англ. Chemical Abstracts Service) 403987) и № в CAS 913541-47-6), агонистов ССКа (холецистокинин а) (например, N-бензил-2-[4-(1H-индол-3-илметил)-5-оксо-1-фенил-4,5-дигидро-2,3,6,10b-тетрааза-бензо[e]азулен-6-ил]-N-изопропил-ацетамида, описанного в публикации РСТ (от англ. Patent Cooperation Treaty) № WO 2005/116034 или публикации заявки США № 2005-0267100 A1), агонистов 5HT<sub>2c</sub> (например, лоркасерина), агониста МСR4 (рецептор меланокортина-4) (например, соединений, описанных в US 6818658), ингибитора липаз (например, цетилистата), РУУ<sub>3-36</sub> (пептид тирозин-тирозин) (использованный в данном описании термин "РУУ<sub>3-36</sub>" включает в себя такие аналоги, как пегилированный РУУ<sub>3-36</sub>, например, описанные в публикации заявки США 2006/0178501), опиоидных антагонистов (например, налтрексона), комбинации налтрексона с бупроприоном, олеонилэстрола (№ в CAS 180003-17-2), обинепитида (ТМ30338), прамлингида (Symlin®), тезофензина (NS2330), лептина, лираглутида, бромкриптина, орлистата, эксенатида (Byetta®), AOD-9604 (№ в CAS 221231-10-3) и сибутрамина.

Другие агенты против ожирения включают ингибиторы 11 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы-1 (11 $\beta$ -HSD, тип 1), ингибитор стеароил-КоА-десатуразы-1 (SCD-1), агонисты холецистокинина-A (ССК-A), ингибиторы обратного захвата моноаминов (такие как сибутрамин), симпатомиметические агенты,  $\beta_3$ -адренергические агонисты, дофаминовые агонисты (такие как бромкриптин), аналоги меланоцит-стимулирующего гормона, антагонисты меланин-концентрирующего гормона, лептин (белок OB), аналоги лептина, агонисты лептина, антагонисты галанина, ингибиторы липаз (такие как тетрагидролипостатин, т.е. орлистат), анорексигенные агенты (такие как агонист бомбезина), антагонисты нейропептида-Y (на-

пример, антагонисты NPY (нейропептид Y) Y5), тиромиметические агенты, дегидроэпиандростерон или его аналог, агонисты или антагонисты глюкокортикоидов, антагонисты орексина, агонисты глюкагоноподобного пептида-1, цилиарные нейротрофические факторы (такие как Ахokine™, поставляемый Regenon Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY и Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), ингибиторы агутти-связанного белка (AGRP) человека, антагонисты грелина, антагонисты или обратные агонисты гистамина 3, агонисты нейромедина U, ингибиторы МТР/АроВ (аполипопротеин В) (например, действующие избирательно в кишечнике ингибиторы МТР, такие как дирлотапид), опиоидный антагонист, антагонист орексина, комбинации налтрексона с бупроприоном и тому подобное.

Соединение формулы I может быть введено вместе с антидиабетическим агентом, при этом антидиабетический агент выбран из группы, состоящей из ингибитора ацетил-КоА-карбоксилазы (АСС), например, таковых, описанных в WO 2009144554, WO 2003072197, WO 2009144555 и WO 2008065508, ингибитора диацилглицерол-О-ацилтрансферазы 1 (DGAT-1), например, таковых, описанных в WO 09016462 или WO 2010086820, AZD7687 или LCQ908, ингибиторов моноацилглицерин-О-ацилтрансферазы, ингибитора фосфодиэстеразы (PDE)-10, активатора АМПК (АМФ-активируемая протеинкиназа), сульфонилмочевины (например, ацетогексамида, хлорпропамида, диабинеца, глибенкламида, глипизида, глибурида, глимепирида, гликлазида, глипентида, гликвидона, глизоламида, толазамида и толбутамида), меглитинида, ингибитора  $\alpha$ -амилазы (например, тендамистата, трестатина и AL-3688), ингибитора  $\alpha$ -глюкозидгидролазы (например, акарбозы), ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы (например, адипозина, камиглибозы, эмиглитата, миглитола, воглибозы, прадиимицина-Q и салбостатина), агониста PPAR $\gamma$  (рецептор-гамма, активируемый пролифератором пероксисом) (например, балаглитазона, циглитазона, дарглитазона, энглитазона, изаглитазона, пиоглитазона и розиглитазона), агониста PPAR- $\alpha/\gamma$  (например, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, МК-0767 и SB-219994), бигуанида (например, метформина), модулятора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), такого как агонист (например, эксендина-3, эксендина-4, ZYOG-1 и TTP273), лираглутида (Victoza®), албиглутида, эксенатида (Byetta®, Bydureon®), албиглутида, ликсисенатида, дулаглутида, семаглутида (NN-9924), TTP-054, ингибитора протеинтирозинфосфатазы-1В (PTP-1B) (например, тродусквемина, экстракта из морских губок *Nurtios* sp. и соединений, описанных в Zhang S., et al., *Drug Discovery Today*, 12(9/10), 373-381 (2007)), активатора SIRT-1 (сиртуина-1) (например, ресвератрола, GSK2245840 или GSK184072), ингибитора дипептидилпептидазы IV (DPP-IV) (например, ингибиторов, описанных в WO2 005116014, ситаглиптина, вилдаглиптина, алоглиптина, дутоглиптина, линаглиптина и саксаглиптина), стимулятора секреции инсулина, ингибитора окисления жирных кислот, А2-антагониста, ингибитора c-Jun-N-концевой киназы (JNK), активаторов глюкокиназы (GKa), например, описанных в WO 2010103437, WO 2010103438, WO 2010013161, WO 2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, МК-0599, TAK-329, AZD5658 или GKM-001, инсулина, миметика инсулина, ингибитора гликогенфосфорилазы (например, GSK1362885), агониста рецептора VPAC2 (вазоактивный интестинальный пептид), ингибиторов SGLT2, например, описанных в E.C. Chao et al., *Nature Reviews Drug Discovery*, 9, 551-559 (июль 2010 г.), включая дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, тофоглифлозин (CSG452), ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 и LX4211, а также таковых из WO 2010023594, модулятора рецептора глюкагона, например, описанных в Demong D.E. et al. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 2008, 43, 119-137, модуляторов GPR119 (G-белок-связанный рецептор 119), в частности, агонистов, например, описанных в WO 2010140092, WO 2010128425, WO 2010128414, WO 2010106457, Jones R.M. et al., *Medicinal Chemistry*, 2009, 44, 149-170 (например, MBX-2982, GSK1292263, APD597 и PSN821), производных или аналогов FGF21 (фактор роста фибробластов 21), например, описанных в Kharitonov A. et al., *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2009, 10(4), 359-364, модуляторов рецептора TGR5 (рецептор желчных кислот 5) (также называемого GPRBAR1 (G-белок-связанный рецептор 1 желчных кислот)), в частности, агонистов, например, описанных в Zhong M., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2010, 10(4), 386-396, и INT777, агонистов GPR40, например, описанных в Medina J.C., *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 2008, 43, 75-85, включая TAK-875, но этим не ограничиваясь, модуляторов GPR120, в частности агонистов, активаторов высокоаффинного рецептора никотиновой кислоты (HM74A) и ингибиторов SGLT1, таких как GSK1614235, при этом список антидиабетических агентов можно найти в WO 2011005611 со страницы 28, строка 35, по страницу 30, строка 19, ингибиторов или модуляторов ферментов карнитинпальмитоилтрансфераз, ингибиторов фруктозо-1,6-бифосфатазы, ингибиторов альдозоредуктазы, ингибиторов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов TORC2, ингибиторов CCR2 (C-C-хемокиновый рецептор 2) и/или CCR5, ингибиторов изоформ PKC (протеинкиназа C) (например, PKC $\alpha$ , PKC $\beta$ 1, PKC $\beta$ 2 и т.д.), ингибиторов синтетазы жирных кислот, ингибиторов серинпальмитоилтрансферазы, модуляторов GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3 (калиевый канал, подтип 1.3), ретинолсвязывающего белка 4, глюкокортикоидного рецептора, соматостатиновых рецепторов (например, SSTR1, SSTR2, SSTR3 и SSTR5), ингибиторов или модуляторов PDHK2 или PDHK4 (киназа пируватдегидрогеназы 2 или 4), ингибиторов MAP4K4 (митоген-активируемая киназа киназа 4 протеинкиназа 4), модуляторов семейства IL1, включая IL1бета, модуляторов RXRальфа (ретиноидный X-рецептор альфа), при этом подходящие антидиабетические агенты включают механизмы, перечисленные в Carpino P.A., Goodwin B. *Expert Opin.*

Ther. Pat., 2010, 20(12), 1627-51.

Предпочтительными антидиабетическими агентами являются метформин и ингибиторы DPP-IV (например, ситаглиптин, вилдаглиптин, алоглиптин, дутоглиптин, линаглиптин и саксаглиптин). Другие антидиабетические агенты могут включать ингибиторы или модуляторы ферментов карнитинпальмитилтрансфераз, ингибиторы фруктозо-1,6-бисфосфатазы, ингибиторы альдозоредуктазы, ингибиторы минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы TORC2, ингибиторы CCR2 и/или CCR5, ингибиторы изоформ PKC (например, PKC $\alpha$ , PKC $\beta$ , PKC $\gamma$ ), ингибиторы синтетазы жирных кислот, ингибиторы серинпальмитилтрансферазы, модуляторы GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, ретинолсвязывающего белка 4, глюкокортикоидного рецептора, соматостатиновых рецепторов (например, SSTR1, SSTR2, SSTR3 и SSTR5), ингибиторы или модуляторы PDHK2 или PDHK4, ингибиторы MAP4K4, модуляторы семейства IL1, включая IL1бета, модуляторы RXRальфа.

Соединение формулы I может быть введено вместе с холестерин/липид-модулирующим агентом, при этом холестерин/липид-модулирующий агент выбран из группы, состоящей из ингибиторов HMG-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил-коферментА-редуктазы) (например, правастатина, ловастатина, аторвастатина, симвастатина, флувастатина, НК-104 (также известного как итавастатин, или нисвастатин, или нисбастатин) и ZD-4522 (также известного как розувастатин, или атавастатин, или визастатин)); ингибитора экспрессии гена HMG-КоА-редуктазы; ингибиторов скваленсинтетазы; ингибитора скваленэпоксидазы; ингибитора скваленциклазы; комбинированного ингибитора скваленэпоксидазы/скваленциклазы; ингибитора CETP (белок-переносчик эфиров холестерина); фибратов; ниацина, ионообменной смолы, антиоксиданта; веществ, усиливающих экскрецию желчных кислот (таких как квестран); ингибиторов АСАТ (ацил-КоА-холестерол-ацилтрансфераза); ингибиторов секреции МТР/АРО- $\beta$ ; ингибиторов липоксигеназы; ингибиторов всасывания холестерина; ингибиторов белка-переносчика эфиров холестерина; такого агента, как мипомерсен; или атеросклеротических агентов, включая модуляторы PCSK9 (пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (от англ. proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)).

Соединение формулы I может быть введено вместе с агентами для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) и/или неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), такими как орлистат, TZD (тиазолидиндионы) и другие инсулин-сенситизирующие агенты, аналоги FGF21, метформин, сложные этиловые эфиры омега-3-кислот (например, ловаза), фибраты, ингибиторы HMG-КоА-редуктазы, эзетимиб, пробукол, урсодезоксихолевая кислота, агонисты TGR5, агонисты FXR (фарнезоидный X-рецептор), витамин E, бетаин, пентоксифиллин, антагонисты CB1 (каннабиноидный рецептор-1), карнитин, N-ацетилцистеин, восстановленный глутатион, лоркасерин, комбинация налтрексона с бупроприоном, ингибиторы SGLT2, фентермин, топирамат, аналоги инкретинных (GLP и GIP (желудочный ингибирующий пептид)) и блокаторы рецепторов ангиотензина.

Дополнительные терапевтические агенты включают противосвертывающие или ингибирующие свертывание агенты, антитромбоцитарные или ингибирующие тромбоциты агенты, ингибиторы тромбина, тромболитические или фибринолитические агенты, антиаритмические агенты, антигипертензивные средства, блокаторы кальциевых каналов (L-типа и T-типа), сердечные гликозиды, диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, агенты, являющиеся донорами NO (оксид азота), такие как органические нитраты, агенты, способствующие выработке NO, такие как ингибиторы фосфодиэстеразы, снижающие содержание холестерина/липидов агенты и влияющие на липидный профиль, антидиабетические агенты, антидепрессанты, противовоспалительные агенты (стероидные и нестероидные), антиостеопорозные агенты, гормонозаместительные терапии, пероральные контрацептивы, агенты против ожирения, противотревожные агенты, антипролиферативные агенты, противоопухолевые агенты, противоязвенные агенты и агенты для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гормон роста и/или средства, усиливающие секрецию гормона роста, миметики гормонов щитовидной железы (включая антагонист рецепторов гормонов щитовидной железы), противомикробные агенты, противовирусные агенты, антибактериальные агенты и противогрибковые агенты. Примеры подходящих антагонистов минералокортикоидных рецепторов включают спиронолактон и эплеренон.

Специалистам в данной области техники будет известно, что соединения по данному изобретению также могут быть использованы вместе с другими сердечнососудистыми или цереброваскулярными терапиями, включая PCI (чрескожное коронарное вмешательство), стентирование, применение стентов с лекарственным покрытием, лечение стволовыми клетками и применение медицинских устройств, таких как имплантируемые кардиостимуляторы, дефибрилляторы, или включая ресинхронизирующую терапию сердца.

Включены агенты, применяемые в условиях ICU (отделение интенсивной терапии), например, добутамин, дофамин, эпинефрин, нитроглицерин, нитропруссид и т.д.

Включены комбинируемые агенты, полезные для лечения васкулита, например, азатиоприн, циклофосфамид, микофенолат, мофетил, ритуксимаб и т.д.

В настоящем изобретении раскрыта комбинация, где вторым агентом является по меньшей мере один из агентов, выбранных из ингибитора фактора Ха, противосвертывающего агента, антитромбоци-

тарного агента, ингибирующего тромбин агента, тромболитического агента и фибринолитического агента. Типичные ингибиторы фактора Ха включают аликсабан и ривароксабан. Примеры подходящих антикоагулянтов для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению включают гепарины (например, нефракционированные и низкомолекулярные гепарины, такие как эноксапарин и далтепарин).

В другом предпочтительном воплощении вторым агентом является по меньшей мере один агент, выбранный из варфарина, дабигатрана, нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина, синтетического пентасахариды, гирудина, аргатробана, аспирина, ибупрофена, напроксена, сулиндака, индометацина, мефенамата, дроксикама, диклофенака, сульфинпиразона, пироксикама, тиклопидина, клопидогреля, тирофибана, эптифибатиды, абциксимаба, мелагатрана, дисульфатогирудина, тканевого активатора плазминогена, модифицированного тканевого активатора плазминогена, анистеплазы, урокиназы и стрептокиназы.

Предпочтительным вторым агентом является по меньшей мере один антитромбоцитарный агент. Особенно предпочтительными антитромбоцитарными агентами являются аспирин и клопидогрель.

Термин "антитромбоцитарные агенты" (или "агенты, ингибирующие тромбоциты"), использованный в данном описании, обозначает агенты, которые ингибируют функцию тромбоцитов, например, посредством ингибирования агрегации, адгезии или секреции гранул тромбоцитов. Агенты включают, но не ограничиваются этим, различные известные нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, сулиндак, индометацин, мефенамат, дроксикам, диклофенак, сульфинпиразон, пироксикам и их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства. Среди NSAID предпочтительными считаются аспирин (ацетилсалициловая кислота или ASA) и ингибиторы COX-2 (циклооксигеназа-2), такие как целебрекс или пироксикам. Другие подходящие агенты, ингибирующие тромбоциты, включают Пб/Ша-антагонисты (например, тирофибан, эптифибатид и абциксимаб), антагонисты рецепторов тромбоспандина A2 (например, ифетробан), ингибиторы тромбоспандина A2-синтетазы, ингибиторы PDE-III (например, плетал, дипиридамол) и их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства.

Также подразумевается, что термин "антитромбоцитарные агенты" (или агенты, ингибирующие тромбоциты), использованный в данном описании, включает в себя антагонисты рецепторов АДФ (аденозиндифосфат), предпочтительно антагонисты пуринергических рецепторов P<sub>2</sub>Y<sub>1</sub> и P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>, причем P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> считается даже более предпочтительным. Предпочтительные антагонисты рецепторов P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> включают тикагрелол, прасугрел, тиклопидин и клопидогрель, в том числе их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства. Клопидогрель является даже более предпочтительным агентом. Кроме того, тиклопидин и клопидогрель являются предпочтительными соединениями, поскольку известно, что при своем применении они оказывают слабое воздействие на желудочно-кишечный тракт.

Термин "ингибиторы тромбина" (или "антитромбиновые агенты"), использованный в данном описании, обозначает ингибиторы сериновой протеазы -тромбина. В результате ингибирования тромбина нарушаются различные тромбин-опосредуемые процессы, такие как тромбин-опосредуемая активация тромбоцитов (то есть, например, агрегация тромбоцитов и/или секреция из гранул ингибитора активатора плазминогена I типа и/или серотонина) и/или образование фибрина. Специалисту в данной области техники известен ряд ингибиторов тромбина, и эти ингибиторы предполагаются для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению. Такие ингибиторы включают, но не ограничиваются этим, производные бороаргинина, боропептиды, дабигатран, гепарины, гирудин, аргатробан и мелагатран, в том числе их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства. Производные бороаргинина и боропептиды включают N-ацетильные и пептидные производные бороновой кислоты, такие как производные альфа-аминобороновой кислоты по C-концу лизина, орнитина, аргинина, гомоаргинина и их соответствующие изотиоурониевые аналоги. Термин "гирудин", использованный в данном описании, включает в себя подходящие производные или аналоги гирудина, обозначаемые в данном описании как гирулоги, такие как дисульфатогирудин.

Термин "тромболитические средства" или "фибринолитические агенты" (или "тромболитические средства" или "фибринолитики"), использованный в данном описании, обозначает агенты, которые лизируют сгустки крови (тромбы). Такие агенты включают тканевой активатор плазминогена (природный или рекомбинантный) и его модифицированные формы, антистреплазу, урокиназу, стрептокиназу, тенектеплазу (TNK), ланотеплазу (nPA), ингибиторы фактора VIIa, ингибиторы PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена I типа) (т.е. инактиваторы ингибиторов тканевого активатора плазминогена), ингибиторы альфа2-антиплазмина и анизоилированный активатор комплекса стрептокиназы и плазминогена, в том числе их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства. Термин "антистреплаза", использованный в данном описании, относится к анизоилированному активатору комплекса стрептокиназы и плазминогена, раскрытому, например, в патенте EP 028489, описание которого тем самым включено в данную заявку посредством ссылки. Подразумевается, что термин "урокиназа", использованный в данном описании, означает как двуцепочечную, так и одноцепочечную урокиназу, причем последняя также обозначена в данном описании как проурокиназа.

Примеры подходящих антиаритмических агентов включают агенты I класса (такие как пропафе-

нон); агенты II класса (такие как метопролол, атенолол, карведилол и пропранолол); агенты III класса (такие как соталол, дофетилид, амиодарон, азимилид и ибутилид); агенты IV класса (такие как дилтиазем и верапамил); активаторы  $K^+$ -каналов, такие как ингибиторы  $I_{Ach}$  (ацетилхолинзависимый ток) и ингибиторы  $I_{Kur}$  (сверхбыстрый выходящий ток задержанного выпрямления) (например, такие соединения, которые описаны в WO01/40231).

Соединение по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с антигипертензивными средствами, и такая антигипертензивная активность без труда определяется специалистами в данной области техники в соответствии со стандартными анализами (например, посредством измерений кровяного давления). Примеры подходящих антигипертензивных средств включают: альфа-адренергические блокаторы; бета-адренергические блокаторы; блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, верапамил, нифедипин и амлодипин); вазодилататоры (например, гидралазин), диуретики (например, хлортиазид, гидрохлортиазид, флуметиазид, гидрофлуметиазид, бендрофлуметиазид, метилхлортиазид, трихлорметиазид, политаiazид, бензтиазид, этакриновую кислоту, трикринафен, хлорталидон, торсемид, фуросемид, музолимин, буметанид, триамтерен, амилорид, спиронолактон); ингибиторы ренина; ингибиторы ACE (ангиотензин-превращающий фермент) (например, каптоприл,

зофеноприл, фозиноприл, эналаприл, цераноприл, цилазаприл, делаприл, пентоприл, хинаприл, рамиприл, лизиноприл); антагонисты рецепторов AT-1 (ангиотензин-1) (например, лозартан, ирбесартан, валсартан); антагонисты рецепторов ET (эндотелин) (например, ситаксентан, атрсентан и соединения, описанные в патентах США №№ 5612359 и 6043265); двойной антагонист ET/АП (например, соединения, описанные в WO 00/01389); ингибиторы нейтральных эндопептидаз (NEP); ингибиторы вазопептидаз (двойные ингибиторы NEP-ACE) (например, гемопатрилат и нитраты). Типичным средством против стенокардии является ивабрадин.

Примеры подходящих блокаторов кальциевых каналов (L-типа или T-типа) включают дилтиазем, верапамил, нифедипин и амлодипин и мибефрадил.

Примеры подходящих сердечных гликозидов включают дигиталис и убаин.

Соединение формулы I может быть введено вместе с одним или более диуретиками. Примеры подходящих диуретиков включают (а) петлевые диуретики, такие как фуросемид (например, LASIX™), торсемид (например, DEMADEx™), буметанид (например, BUMEX™) и этакриновая кислота (например, EDECRI™); (б) тиазидные диуретики, такие как хлортиазид (например, DIURIL™, ESIDRIX™ или HYDRODIURIL™), гидрохлортиазид (например, MICROZIDE™ или ORETIC™), бензтиазид, гидрофлуметиазид (например, SALURON™), бендрофлуметиазид, метилхлортиазид, политаiazид, трихлорметиазид и индапамид (например, LOZOL™); (в) диуретики фталимидинового типа, такие как хлорталидон (например, HYGROTON™) и метолазон (например, ZAROXOLYN™); (г) диуретики хиназолинового типа, такие как квинетазон; и (д) калийсберегающие диуретики, такие как триамтерен (например, DYRENIUM™) и амилорид (например, MIDAMOR™ или MODURETIC™).

Соединение формулы I может быть введено вместе с петлевым диуретиком. Петлевой диуретик может быть выбран из фуросемида и торсемида. В одном воплощении, вместе с фуросемидом может быть введено одно или более чем одно соединение формулы I. В другом воплощении одно или более чем одно соединение формулы I может быть введено вместе с торсемидом, который возможно может представлять собой форму торсемида с контролируемым или модифицированным высвобождением.

Соединение формулы I может быть введено вместе с тиазидным диуретиком. Тиазидный диуретик может быть выбран из группы, состоящей из хлортиазида и гидрохлортиазида. В одном воплощении, вместе с хлортиазидом может быть введено одно или более чем одно соединение формулы I. В другом воплощении одно или более чем одно соединение формулы I может быть введено вместе с гидрохлортиазидом.

Одно или более чем одно соединение формулы I может быть введено вместе с диуретиком фталимидинового типа. В одном воплощении диуретиком фталимидинового типа является хлорталидон.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть введены вместе с противодиарейными средствами, такими как дифеноксилат (ломотил) и лоперамид (имодиум); веществами, связывающими желчные кислоты, такими как холестирамин, алосетрон (лотронекс) и лубипростон (амитиза)

слабительными средствами, такими как взвесь магнезии, полиэтиленгликоль (миралакс), дульколак, корректол и сенокот, и антихолинергическими средствами или антиспазматическими средствами, такими как дицикломин (бентил);

ингибиторами активации лимфоцитов, включая, но не ограничиваясь этим, абатацепт;

лекарственными средствами против IL1, включая, но не ограничиваясь этим, анакинра, рилонацепт, канакинумаб, гевокизумаб, MAVp1 и MEDI-8968;

модуляторами глюкокортикоидных рецепторов, которые можно вводить перорально, посредством ингаляции, посредством инъекции, местно, ректально, посредством доставки в глаз, включая, но не ограничиваясь этим, бетаметазон, преднизон, гидрокортизон, преднизолон, флунизолид, триамцинолона ацетонид, беклометазон, дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, циклесонид, мометазона фураат,

флуоцинонид, дезоксиметазон, метилпреднизолон или PF-04171327;

производными аминосалициловой кислоты, включая, но не ограничиваясь этим, сульфасалазин и месалазин;

агентами против альфа4-субъединицы интегринов, включая, но не ограничиваясь этим, натализумаб;

$\alpha$ 1- или  $\alpha$ 2-адренергическими агонистическими агентами, включая, но не ограничиваясь этим: пропилгекседрин, фенилэфрин, фенилпропаноламин, псевдоэфедрин или нафазолина гидрохлорид, оксиметазолина гидрохлорид, тетрагидрозолина гидрохлорид, ксилометазолина гидрохлорид или этилнорэпинефрина гидрохлорид;

$\alpha$ -адренергическими агонистами, включая, но не ограничиваясь этим, метапротеренол, изопротеренол, изопреналин, альбутерол, сальбутамол, формотерол, сальметерол, тербуталин, орципреналин, ботолтерола мезилат, пирбутерол;

антихолинергическими агентами, включая, но не ограничиваясь этим, ипратропия бромид, тиотропия бромид, окситропия бромид, аклидиния бромид, гликопирролат, пирензепин или телензепин.

В настоящем изобретении также раскрыты наборы, которые подходят для применения в осуществлении способов лечения, описанных выше. В одном из воплощений набор включает в себя первую лекарственную форму, содержащую одно или более соединений по настоящему изобретению, и контейнер для дозирования в количествах, достаточных для осуществления способов по настоящему изобретению.

В другом воплощении набор по настоящему изобретению содержит одно или более соединений по изобретению.

Соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены разнообразными методами, которые аналогичны известным в данной области техники. Реакционные схемы, описанные ниже, вместе с методами синтеза, известными в области органической химии, или модификациями и методами получения производных, которые известны средним специалистам в данной области техники, иллюстрируют способы получения данных соединений. Другие способы, включая их модификации, будут очевидны для специалиста в данной области техники.

Исходные вещества, используемые в данном описании, имеются в продаже или могут быть получены обычными методами, которые известны в данной области техники (такими как методы, изложенные в стандартных справочниках, таких как, например, COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-XII (опубликованный Wiley-Interscience)). Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются этим, способы, описанные ниже.

В процессе выполнения любой из приведенных далее последовательностей синтеза может быть необходимой и/или желательной защита чувствительных или реакционноспособных групп любой из рассматриваемых молекул. Этого можно достичь с использованием традиционных защитных групп, например, описанных в T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1981; T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1991; и T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1999 и T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 2007; все они тем самым включены посредством ссылки.

Соединения по настоящему изобретению или фармацевтически приемлемые соли указанных соединений или таутомеры и радиоактивные изотопы могут быть получены в соответствии с реакционными схемами, рассмотренными в данном описании ниже. Если не указано иное, то заместители на схемах являются такими, как определено выше. Выделение и очистка продуктов осуществляется с использованием стандартных методик, которые известны химику среднему квалификации.

Специалисту в данной области техники будет известно, что в некоторых случаях указанные на схемах I-11 соединения будут образовываться в виде смеси диастереомеров и/или энантиомеров; они могут быть разделены на различных стадиях схемы синтеза с использованием традиционных методов или комбинации таких методов, как например, но не ограничиваясь этим, кристаллизация, нормально-фазовая хроматография, обращенно-фазовая хроматография и хиральная хроматография, с получением отдельных энантиомеров по изобретению.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что различные символы, верхние и нижние индексы, используемые на схеме, в способах и примерах, применяются для удобства представления и/или для отражения порядка, в котором они вводятся на схеме, и подразумевается, что они не обязательно должны соответствовать символам, верхним или нижним индексам в прилагаемой формуле изобретения. Схемы являются репрезентативными примерами способов, полезных для синтеза соединений по настоящему изобретению. Они не ограничивают каким-либо образом объема данного изобретения.

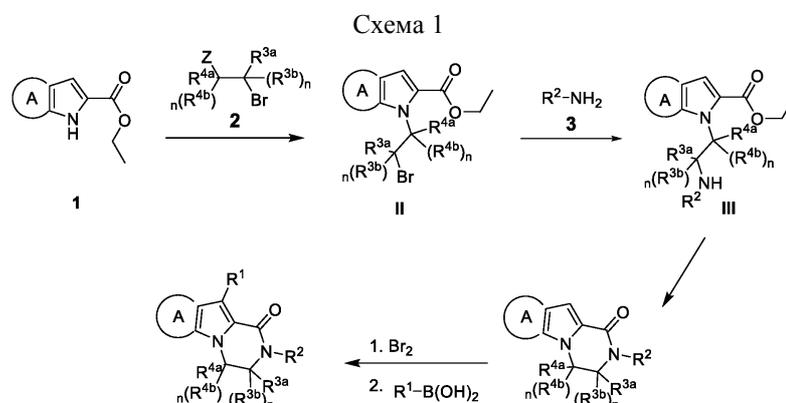
Приведенная ниже схема 1 иллюстрирует одну из последовательностей синтеза для получения соединений формулы I, показанных выше, где А представляет собой конденсированное кислородсодержащее гетероциклоалкильное, конденсированное фенильное или конденсированное гетероарильное кольцо; и пиперазинильное кольцо является насыщенным (связь между C<sub>6</sub> и C<sub>7</sub> представляет собой единую связь).

На начальной стадии синтеза, как показано, в качестве первоначального исходного вещества используют гетероциклы формулы 1. Гетероциклы формулы 1 подвергаются алкилированию под действием алкилгалогенидов в присутствии основания в качестве акцептора протонов или под действием алкилового спирта в условиях реакции Мицунобу. На стадии алкилирования Z представлен соответствующей уходящей группой, заместители  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  и n в формуле 2 должны быть представлены теми же самыми группировками, которые желателно иметь в конечном продукте или его защищенном варианте. Например, конечный продукт примера 2 может быть получен с использованием реакционной схемы 1, где каждый из заместителей  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  в формуле 2 представлен атомом водорода, а n равно 1.

Следующая стадия последовательности представляет собой  $S_N2$ -реакцию замещения галогенида формулы II амином формулы 3 в присутствии основания в качестве акцептора протонов, при температуре в диапазоне от комнатной температуры до  $60^\circ\text{C}$ , с получением аминов формулы III. При осуществлении данной стадии  $S_N2$ -реакции заместитель  $R^2$  на нуклеофиле - амине формулы 3 должен быть представлен той же самой группировкой, которую желателно иметь в конечном продукте. Например, конечный продукт примера 2 может быть получен с использованием реакционной схемы 1, где группа  $R^2$  нуклеофила - амина формулы 3 представлен циклопропиламином.

На следующей стадии возможно образование трициклической кольцевой системы формулы IV посредством добавления межмолекулярного амина к сложному этиловому эфиру формулы III в различных условиях, как например,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в ацетонитриле (ACN),  $\text{Mg}(\text{OMe})_2$  в MeOH или  $\text{CaCl}_2$  в MeOH, при температурах от комнатной температуры до  $80^\circ\text{C}$ .

На заключительной стадии схемы 1 превращение соединений формулы IV в соединения формулы I может быть осуществлено посредством электрофильного бромирования с последующим сочетанием по Сузуки. Полученный бромид подвергается сочетанию по Сузуки с бороновой кислотой формулы 4 в присутствии основания, металлического катализатора (Pd, Ni, Cu), фосфинового лиганда, при температурах от комнатной температуры до  $100^\circ\text{C}$  с получением желаемой кольцевой системы формулы I (см. ссылку de Vries J. G. Topics in Organometallic Chemistry, 2012, 42, pp. 12-20 и содержащиеся там ссылки). При проведении сочетания по Сузуки заместитель  $R^1$  в бороновой кислоте формулы 4 должен быть представлен той же самой группировкой, которую желателно иметь в конечном продукте или его защищенном варианте. Например, упомянутый выше конечный продукт примера 2 может быть получен с использованием реакционной схемы 1, при этом  $R^1$  в бороновой кислоте формулы 4 представлен 4-хлорфенилом.



Приведенная ниже схема 2 описывает альтернативную последовательность синтеза для получения соединений формулы I, где A представляет собой конденсированное кислород-содержащее гетероцикло-алкильное, конденсированное фенильное или конденсированное гетероарильное кольцо, и пиперазинильное кольцо является насыщенным (связь между  $\text{C}_6$  и  $\text{C}_7$  представляет собой одинарную связь).

На начальной стадии синтеза, как показано, в качестве первоначального исходного вещества используют гетероциклы формулы 1. Гетероциклы формулы 1 подвергаются электрофильному бромированию с последующим осуществлением сочетания по Сузуки с бороновой кислотой формулы 4 в присутствии основания, металлического катализатора (Pd, Ni, Cr), фосфинового лиганда, при температуре от комнатной температуры до  $100^\circ\text{C}$ , с получением соединений формулы V. При проведении сочетания заместитель  $R^1$  в бороновой кислоте формулы 4 должен быть представлен той же самой группировкой, которую желателно иметь в конечном продукте или его защищенном варианте.

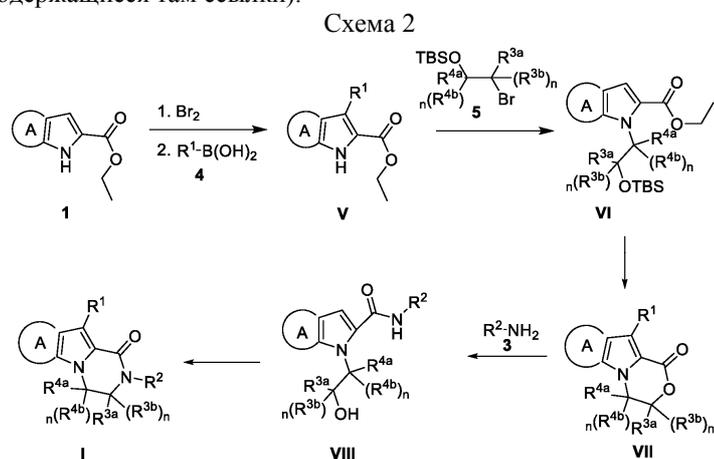
После осуществления стадии сочетания по Сузуки соединения формулы VI могут быть получены посредством алкилирования в стандартных условиях алкилгалогенидами формулы 5, функционализированными силиловым эфиром. На стадии алкилирования заместители  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  и n в формуле 5 должны быть представлены теми же самыми группировками, которые желателно иметь в конечном продукте или его защищенном варианте.

На следующей стадии может быть получен лактон формулы VII посредством удаления силильной защиты и последующего образования лактона соединений формулы VI в кислотных условиях, при тем-

пературах от комнатной температуры до 100°C.

После стадии алкилирования могут быть получены соединения формулы VIII посредством восстановления лактона до полуацетала в присутствии аминов формулы 3. В ходе данной стадии присоединения заместитель  $R^2$  амина формулы 3 должен быть представлен той же самой группировкой, которую желательно иметь в конечном продукте или его защищенном варианте.

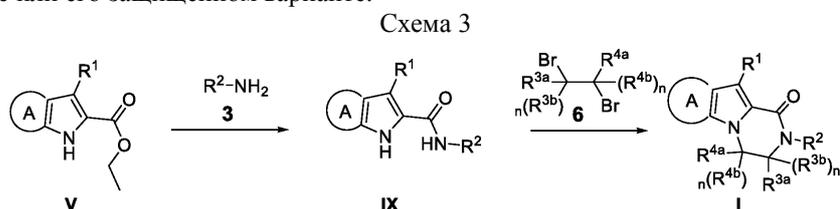
На заключительной стадии схемы 2 превращение соединений формулы VIII в соединения формулы I может быть осуществлено в стандартных условиях реакции Мицунобу (см. ссылку Mitsunobu O. Synthesis, 1981, 7, pp. 1-28 и содержащиеся там ссылки).



Приведенная ниже схема 3 описывает альтернативную последовательность синтеза для получения соединений формулы I, где А представляет собой конденсированное кислород-содержащее гетероцикло-алкильное, конденсированное фенильное или конденсированное гетероарильное кольцо, и пиперазинильное кольцо является насыщенным (связь между  $C_6$  и  $C_7$  представляет собой одинарную связь).

На начальной стадии синтеза, как показано, в качестве первоначального исходного вещества используют соединения формулы V. Соединения формулы V могут подвергаться непосредственному превращению в желаемый амид в различных условиях; некоторые из них описаны в случае синтеза соединения формулы IV на схеме 1. Альтернативно, соединения, описываемые формулой V, могут подвергаться омылению в кислотных или щелочных условиях при температурах от комнатной температуры до 80°C с образованием карбоновых кислот, которые затем можно подвергнуть реакции сочетания с аминами формулы 3 в присутствии агента амидного сочетания или дегидратирующего агента, такого как 2,4,6-триоксид 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана (ТЗР), гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния (НАТУ), дициклогексилкарбодиимид (DCC) и т.д., при температурах в диапазоне от -20 до 100°C. При осуществлении стадии сочетания заместитель  $R^2$  амина формулы 3 должен быть представлен той же самой группировкой, которую желательно иметь в конечном продукте или его защищенном варианте.

На заключительной стадии схемы 3 соединения формулы IX могут быть подвергнуты алкилированию замещенным бисгалогенидом формулы 6 в присутствии основания при температуре 100°C с образованием соединений формулы I. При осуществлении алкилирования заместители  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  и n в формуле 6 должны быть представлены теми же самыми группировками, которые желательно иметь в конечном продукте или его защищенном варианте.



Приведенная ниже схема 4 описывает возможную последовательность синтеза для получения соединений формулы Ia<sup>1</sup>, которые являются подгруппой соединений

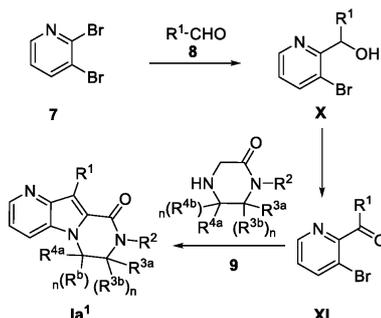
формулы I, где А представляет собой конденсированное пиридинильное кольцо, а пиперазинильное кольцо является насыщенным (связь между  $C_6$  и  $C_7$  представляет собой одинарную связь).

На начальной стадии синтеза, как показано, в качестве первоначального исходного вещества используют 2,3-дибромпиридин формулы 7. 2,3-Дибромпиридин формулы 7 подвергается реакции обмена галоген-металл в положении 2 в присутствии источника лития, такого как  $TMSCH_2Li$  и  $LiDMEA$ , с последующим присоединением полученного аниона к электрофилам, таким как альдегиды формулы 8, с получением спиртов формулы X. При осуществлении стадии присоединения аниона к электрофилу заместитель  $R^1$  альдегидов формулы 8 должен быть представлен той же самой группировкой, которую желательно иметь в конечном продукте или его защищенном варианте.

На следующей стадии могут быть получены соединения формулы XI посредством окисления спирта формулы X в стандартных условиях окисления, как например, в присутствии  $MnO_2$  в условиях окисления по Сверну или в присутствии периодианов Десса-Мартина.

На заключительной стадии схемы 4 превращение соединений формулы XI в соединения формулы Ia<sup>1</sup> осуществляют с использованием катализируемого металлами сочетания. Соединения формулы XI подвергают металл-опосредуемому, по типу реакции Бухвальда-Хартвига, сочетанию с замещенными пиперазин-2-онами формулы 9 в присутствии основания, металлического катализатора (Pd, Ni, Cu), фосфинового лиганда, при температурах от комнатной температуры до 100°C, с получением соединений формулы Ia<sup>1</sup> (см ссылку Buchwald S.L. et al., *Current Organic Synthesis*, 2011, 8(1), pp. 53-78 и содержащиеся там ссылки). При осуществлении стадии металл-опосредуемого сочетания заместители R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup> и R<sup>4b</sup> и n в пиперазин-2-онах формулы 9 должны быть представлены теми же самыми группировками, которые желательно иметь в конечном продукте или его защищенном варианте.

Схема 4



Приведенная ниже схема 5 описывает альтернативную последовательность синтеза для получения соединений формулы Ia<sup>1</sup>, которые являются подгруппой соединений формулы I, где А представляет собой конденсированное пиридиныльное кольцо, а пиперазинильное кольцо является насыщенным (связь между С<sub>6</sub> и С<sub>7</sub> представляет собой одинарную связь).

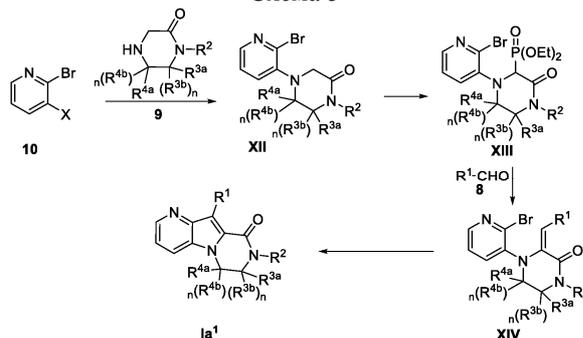
На начальной стадии синтеза, как показано, в качестве первоначального исходного вещества используют 2-бром-3-галогенпиридин формулы 10. Этот 2-бром-3-галогенпиридин формулы 10 подвергается катализируемому металлами сочетанию с замещенными пиперазин-2-онами формулы 9 в присутствии основания, металлического катализатора (Pd, Ni, Cu), фосфинового лиганда, при температуре от комнатной температуры до 100°C, с получением соединений формулы XII. В ходе этого превращения X представлен соответствующей уходящей группой, заместители R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup> и R<sup>4b</sup> и n в пиперазин-2-онах формулы 9 должны быть представлены теми же самыми группировками, которые желательно иметь в конечном продукте или его защищенном варианте.

На следующей стадии могут быть получены соединения формулы XIII из соединений формулы XII посредством добавления диэтилхлорфосфата в присутствии основания, при температурах от 0 до -78°C.

На следующей стадии могут быть образованы соединения формулы XIV посредством конденсации соединений формулы XIII и альдегидов формулы 8 с использованием реакции Хорнера-Вадсвота-Эммонса (см. ссылку Maryanoff, В.Е. et al., *Chemical Review*, 1989, 89, pp. 863-927 и содержащиеся там ссылки). В ходе реакции Хорнера-Вадсвота-Эммонса заместитель R<sup>1</sup> в альдегиде формулы 8 должен быть представлен той же самой группировкой, которую желательно иметь в конечном продукте или его защищенном варианте.

На заключительной стадии схемы 5 могут быть получены соединения формулы Ia<sup>1</sup> посредством осуществления внутримолекулярной реакции Хека для соединений формулы XIV в присутствии основания, металлического катализатора, фосфинового лиганда, при температуре от 50 до 100°C (см. ссылку de Vries J.G. *Topics in Organometallic Chemistry*, 2012, 42, pp. 3-11 и содержащиеся там ссылки).

Схема 5



Приведенная ниже схема 6 описывает последовательность синтеза для получения соединений формулы Ia<sup>2</sup>, которые являются подгруппой соединений формулы I, где А представляет собой конденсиро-

ванное в противоположном направлении пиридиновое кольцо, и пиперазинильное кольцо является насыщенным (связь между  $C_6$  и  $C_7$  представляет собой одинарную связь).

На начальной стадии синтеза, как показано, в качестве первоначального исходного вещества используется 2,3-дибромпиридин формулы 7. Этот 2,3-дибромпиридин формулы 7 подвергается реакции обмена иона металла, после чего осуществляется присоединение соответствующего аниона к альдегидам формулы 8 с получением спиртов формулы XV (см. Trecourt, F. *Tetrahedron*, 2000, 56(10), 1349-1360). В ходе реакции присоединения аниона заместитель  $R^1$  в альдегиде формулы 8 должен быть представлен той же самой группировкой, которую желателно иметь в конечном продукте или его защищенном варианте.

На следующей стадии могут быть образованы соединения формулы XVI посредством окисления спиртов формулы XV при комнатной температуре.

На заключительной стадии схемы 6 превращение соединений формулы XVI в соединения формулы Ia<sup>2</sup> происходит с использованием катализируемой металлами реакции сочетания. Соединения формулы XVI подвергаются катализируемому металлами сочетанию с пиперазин-2-онами формулы 9 в присутствии основания, металлического катализатора (Pd, Ni, Cu), фосфинового лиганда, при температурах от комнатной температуры до 100°C, с получением соединений формулы Ia<sup>2</sup>. В ходе катализируемого металлами сочетания заместители  $R^2$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  и n в пиперазин-2-онах формулы 9 должны быть представлены теми же самыми группировками, которые желателно иметь в конечном продукте или его защищенном варианте.

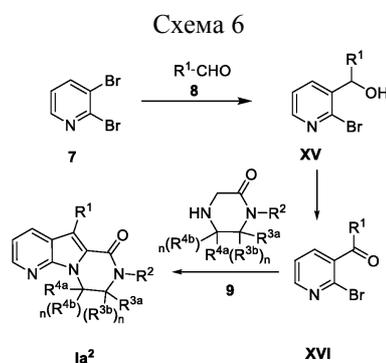


Схема 7 описывает последовательность синтеза для получения соединений формулы I, где А представляет собой конденсированное кислородсодержащее гетероциклоалкильное, фенильное или гетероарильное кольцо; пиперазинильное кольцо является насыщенным или ненасыщенным (связь между  $C_6$  и  $C_7$  представляет собой одинарную или двойную связь);  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  представляют собой атом водорода, и n равно, если связь между  $C_6$  и  $C_7$  представляет собой одинарную связь; или  $R^{3a}$  и  $R^{4a}$  представляют собой атом водорода,  $R^{3b}$  и  $R^{4b}$  отсутствуют и n равно 0, если связь между  $C_6$  и  $C_7$  представляет собой двойную связь.

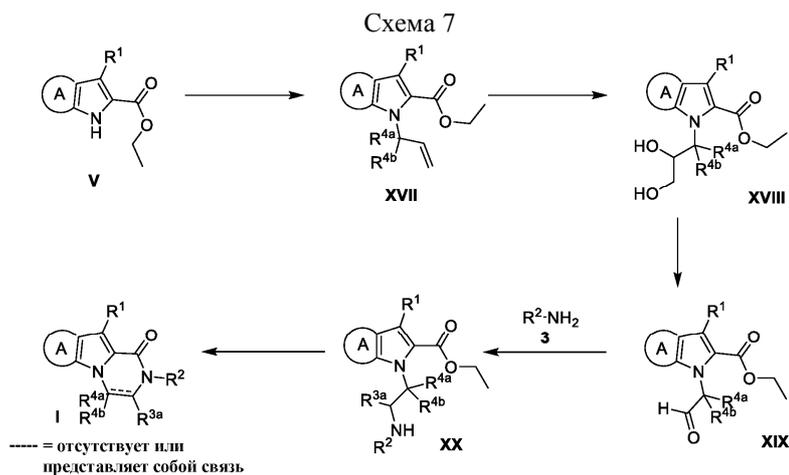
На начальной стадии синтеза, как показано, в качестве первоначального исходного вещества используются соединения формулы V. Соединения формулы V подвергаются алкилированию аллиловым спиртом в условиях реакции Мицунобу (см: *Current Organic Chemistry* (2009), 13(16), 1610-1632) или аллилгалогенидами в условиях  $S_N2$ -реакции с получением аллилпирролопиридинов формулы XVII. В ходе стадии алкилирования заместитель  $R^1$  в соединении формулы V должен быть представлен той же самой группировкой, которую желателно иметь в конечном продукте или его защищенном варианте.

На следующей стадии могут быть образованы соединения формулы XVIII из соединений формулы XVII в условиях окисления, например, в присутствии  $OsO_4$ .

После окисления алкена могут быть получены соединения формулы XIX посредством окислительного расщепления диола с использованием таких реагентов, как  $NaIO_4$  и т.д., с получением соединений формулы XVIII.

На следующей стадии могут быть образованы соединения формулы XX посредством объединения соединений формулы XIX и аминов формулы 3 в условиях восстановительного аминирования, при температуре от комнатной температуры до 80°C. При осуществлении восстановительного аминирования заместитель  $R^2$  амина формулы 3 должен быть представлен той же самой группировкой, которую желателно иметь в конечном продукте или его защищенном варианте.

На заключительной стадии схемы 7 превращение соединений формулы XX в смесь соединений формулы I может быть осуществлено посредством обработки кислотой Льюиса в полярном протонном растворителе. Затем соединения формулы I (насыщенные и ненасыщенные) могут быть разделены хроматографическими методами.



Приведенная ниже схема 8 описывает альтернативную последовательность синтеза для получения соединения формулы I (где А представляет собой конденсированное кислородсодержащее гетероцикло-алкильное, конденсированное фенильное или конденсированное гетероарильное кольцо;

пиперазинильное кольцо является ненасыщенным;

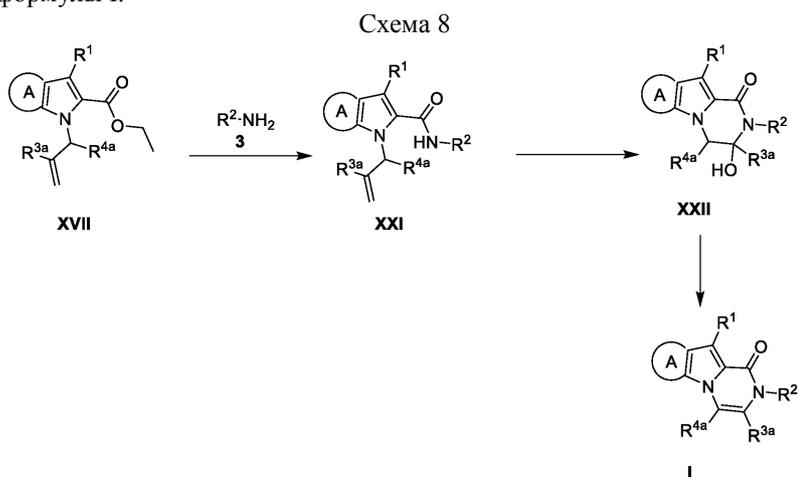
$R^{3b}$  и  $R^{4b}$  отсутствуют и

$n$  равно 0.

На начальной стадии синтеза, как показано, в качестве первоначального исходного вещества используют соединения формулы XVII (схема 7). Амид соединений формулы XVII образуется либо путем прямого превращения сложного эфира посредством обработки соответствующими аминами в присутствии кислот Льюиса, либо с использованием двухстадийного метода омыления в кислотных или щелочных условиях с получением карбоновой кислоты, которую можно смешать с аминами формулы 3 в присутствии агента амидного сочетания или дегидратирующего агента, такого как 2,4,6-триоксид 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана (ТЗР), гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния (НАТУ), дициклогексилкарбодиимид (DCC) и т.д., при температурах в диапазоне от  $-20$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , с получением соединений формулы XXI. В ходе стадии сочетания заместители  $R^1$ ,  $R^{3a}$  и  $R^{4a}$  в соединениях формулы XVII и заместитель  $R^2$  в амине формулы 3 должны быть представлены той же самой группировкой, которую желательно иметь в конечном продукте или его защищенном варианте.

После стадии амидного сочетания могут быть получены соединения формулы XXII посредством окислительного расщепления алкеновой группировки в соединениях формулы XXI.

На заключительной стадии схемы 8 получение соединений формулы I может быть осуществлено посредством отщепления молекулы воды от соединений формулы XXII в кислотных условиях с образованием соединений формулы I.

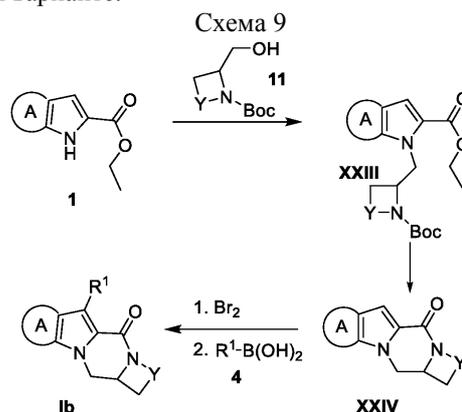


Приведенная ниже схема 9 описывает синтез конденсированных амидов формулы Ib, которые являются другой подгруппой соединений формулы I, где А представляет собой конденсированное кислородсодержащее гетероциклоалкильное, конденсированное фенильное или конденсированное гетероарильное кольцо;  $R^2$  и  $R^{3a}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют (4-6-членное) гетероциклоалкановое кольцо;  $R^{4a}$  представляет собой атом водорода; пиперазинильное кольцо является насыщенным, и Y может представлять собой  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ . На начальной стадии синтеза, как показано, в качестве первоначального исходного вещества используют соединения формулы 1. Соединения формулы 1 подвергаются алкилированию спиртами формулы 11 в

стандартных условиях реакции Мицунобу с получением соединений формулы XXIII. При осуществлении стадии реакции Мицунобу заместитель Y в молекуле спирта формулы 11 должен быть представлен той же самой группировкой, которую желательно иметь в конечном продукте или его продуктах.

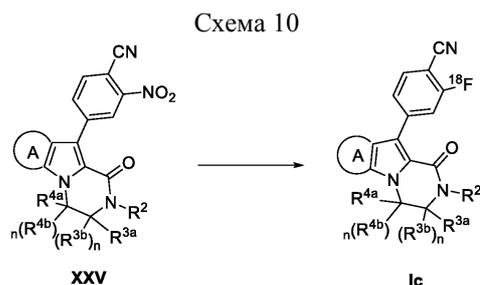
Далее с соединений формулы XXIII удаляли защиту в кислотных условиях, после чего осуществляли внутримолекулярное присоединение амина к сложному этиловому эфиру, катализируемое  $Mg(OMe)_2$ , получая конденсированные амиды формулы XXIV.

На заключительной стадии схемы 9 превращение соединений формулы XXIV в соединения формулы Ib может быть осуществлено посредством электрофильного бромирования с последующей реакцией сочетания по Сузуки. Соединения формулы XXIV подвергаются электрофильному бромированию с получением арил/гетероарилбромида, который подвергается реакции сочетания по Сузуки с бороновой кислотой формулы 4 в присутствии основания, металлического катализатора (Pd, Ni, Cu), фосфинового лиганда, при температурах от комнатной температуры до  $100^\circ C$ , с получением желаемой кольцевой системы формулы Ib. При осуществлении реакции сочетания по Сузуки заместитель  $R^1$  в бороновой кислоте формулы 4 должен быть представлен той же самой группировкой, которую желательно иметь в конечном продукте или его защищенном варианте.



Приведенная ниже схема 10 описывает последовательность синтеза для получения соединений формулы Ic, которые являются другой подгруппой соединений формулы I, где A представляет собой конденсированное кислород-содержащее гетероциклоалкильное, конденсированное фенильное или конденсированное гетероарильное кольцо; а пиперазинильное кольцо является насыщенным (связь между  $C_6$  и  $C_7$  является одинарной связью).

Исходя из соединений формулы XXV, которые могут быть получены в соответствии со схемами 1-3, после замещения нитрогруппы в соединениях формулы XXV [ $^{18}F$ ]фторид-анионом в присутствии основания, такого как  $K_2CO_3$  или KOAc, получают соединения формулы Ic.



Приведенная ниже схема 11 описывает возможную последовательность синтеза для получения соединений формулы Ia<sup>5</sup>, которые являются другой подгруппой соединений формулы I, где A представляет собой конденсированное тетрагидропирановое кольцо; а пиперазинильное кольцо является насыщенным. На начальной стадии синтеза, как показано, в качестве первоначального исходного вещества используют метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат формулы 12. Метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат формулы 12 подвергается алкилированию под действием алкилгалогенидов формулы 2 в присутствии основания в качестве акцептора протонов или под действием алкилового спирта в условиях реакции Мицунобу с образованием соединений формулы XXVI. При осуществлении стадии алкилирования Z представлен соответствующей уходящей группой, заместители  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  и n в соединениях формулы 2 должны быть представлены теми же самыми группировками, которые желательно иметь в конечном продукте или его защищенном варианте. Следующая стадия последовательности представляет собой  $S_N2$ -замещение галогенида амином в присутствии основания в качестве акцептора протонов, при температуре от комнатной температуры до  $60^\circ C$ , с получением аминов формулы XXVII. При осуществлении данной стадии  $S_N2$ -реакции заместитель  $R^2$  на нуклеофиле - амине формулы 3 должен быть представлен той же самой группировкой, которую желательно иметь в конечном продукте.

На следующей стадии может быть образован лактам формулы XXVIII посредством межмолекуляр-

ного присоединения амина к сложному метиловому эфиру в разнообразных условиях, как например,  $K_2CO_3$  в ацетонитриле (ACN),  $Mg(OMe)_2$  в MeOH или  $CaCl_2$  в MeOH, при температурах от комнатной температуры до  $80^\circ C$ .

Согласно следующей стадии схемы 11 могут быть получены соединения формулы XXIX путем формилирования соединений формулы XXVIII в присутствии  $POCl_3$  и  $N,N$ -диметилформамида.

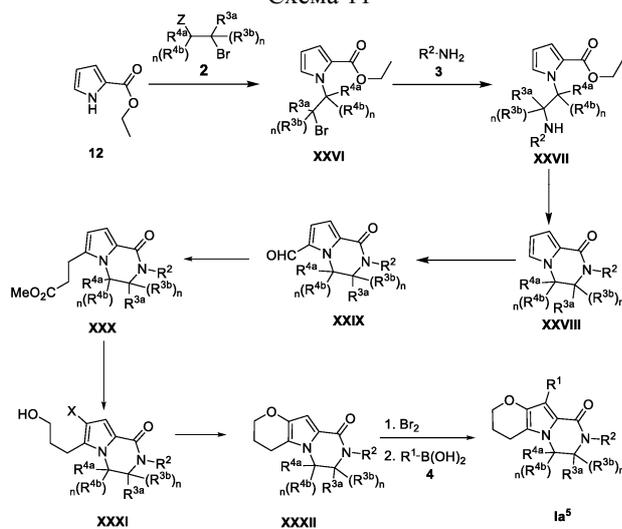
После стадии формилирования могут быть получены соединения формулы XXX с использованием реакции Хорнера-Вадсвота-Эммонса или Виттига в отношении соединений формулы XXIX с последующим восстановлением полученного алкена в присутствии металлического катализатора (Pd, Pt и т.д.) и водорода.

На следующей стадии может быть осуществлено завершение получения соединений формулы XXXI посредством электрофильного бромирования (как например, с использованием NBS (N-бромсукцинимид) или  $Br_2$ ) с последующим восстановлением сложного эфира с применением гидрида металла ( $LiBH_4$ ,  $LiAlH_4$  и т.д.).

Далее получали соединения формулы XXXII, используя внутримолекулярное замыкание кольца в соединениях формулы XXXI в присутствии основания, металлического катализатора (Cu, Pt), при температуре от  $100$  до  $120^\circ C$ .

На заключительной стадии схемы 11 превращение соединений формулы XXXII в соединения формулы  $Ia^5$  может быть осуществлено посредством электрофильного бромирования (с использованием NBS или  $Br_2$ ) с последующим сочетанием по Сузуки. Соединения формулы XXXII подвергаются электрофильному бромированию с получением гетероарилбромидов, который подвергается реакции сочетания по Сузуки с использованием бороновых кислот формулы 4 в присутствии основания, металлического катализатора (Pd, Ni, Cu), фосфинового лиганда, при температурах от комнатной температуры до  $100^\circ C$ , с получением желаемой кольцевой системы формулы  $Ia^5$  (см. ссылку de Vries J.G. Topics in Organometallic Chemistry, 2012, 42, pp. 12-20 и содержащиеся там ссылки). При осуществлении реакции сочетания по Сузуки заместитель  $R^1$  в бороновой кислоте формулы 4 должен быть представлен той же самой группировкой, которую желательно иметь в конечном продукте или его защищенном варианте.

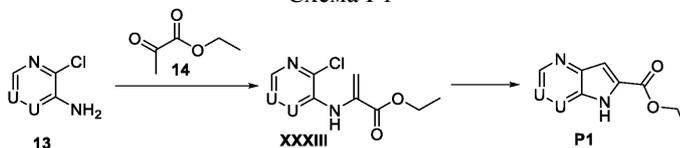
Схема 11



Приведенная ниже схема P1 описывает последовательность синтеза для получения соединений формулы P1, где U может быть либо атомом углерода, либо атомом азота. Синтез соединений формулы P1 представляет собой одну из последовательностей синтеза, используемую для получения соединений формулы 1, как описано выше на схемах 1, 2 и 9. На начальной стадии синтеза, как показано, в качестве первоначального исходного вещества используют гетероциклы формулы 13. Гетероциклы формулы 13 подвергаются конденсации с 2-оксопропаноатом формулы 14 в присутствии каталитического количества кислоты с получением соединений формулы XXXIII (см. Trecourt F. Tetrahedron, 2000, 56(10), 1349-1360).

На следующей стадии могут быть образованы соединения формулы P1 посредством осуществления внутримолекулярной реакции Хека для соединений формулы XXXIII в присутствии основания, металлического катализатора, при температурах от  $100$  до  $140^\circ C$ .

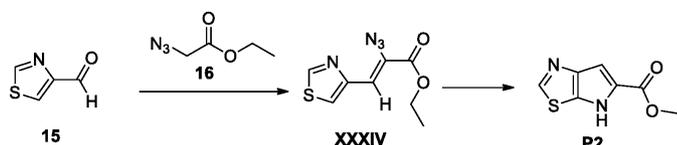
Схема P1



Приведенная ниже схема P2 описывает последовательность синтеза для получения соединений формулы P2. Синтез соединений формулы P2 представляет собой другую последовательность синтеза, используемую для получения соединений формулы 1, как описано выше на схемах 1, 2 и 9. На начальной стадии синтеза, как показано, в качестве первоначального исходного вещества используют гетероциклы формулы 15. Гетероциклы формулы 15 подвергаются конденсации с этил-2-азидоацетатом формулы 16 в присутствии основания с получением соединений формулы XXXIV.

На следующей стадии могут быть образованы соединения формулы P2 посредством проведения реакции циклизации для соединений формулы XXXIV при температурах от 100 до 140°C.

Схема P2



### Экспериментальные методики и примеры осуществления

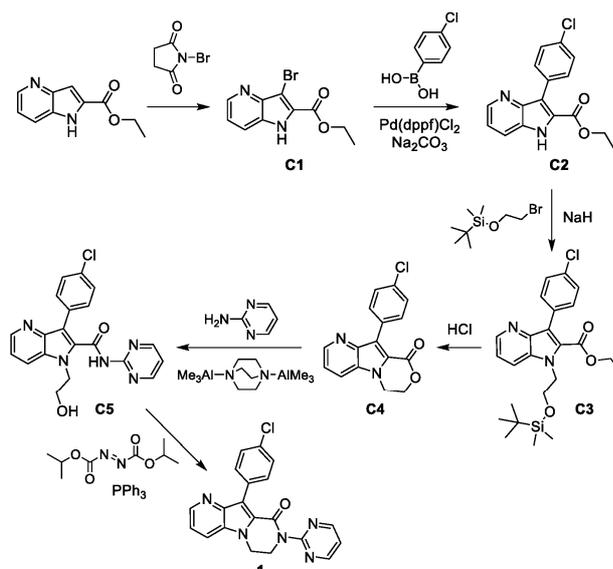
Далее показан синтез различных соединений по настоящему изобретению. Дополнительные соединения, включенные в объем данного изобретения, могут быть получены с использованием способов, проиллюстрированных в этих примерах, либо по отдельности, либо в комбинации с методами, общеизвестными в данной области техники.

Как правило, эксперименты проводили в атмосфере инертного газа (азота или аргона), в частности, в случаях использования чувствительных к кислороду или влаге реагентов или промежуточных соединений. Имеющиеся в продаже растворители и реагенты обычно использовали без дополнительной очистки. Там, где это целесообразно, использовали безводные растворители, обычно продукты AcroSeal® от

Acros Organics или продукты DriSolv® от EMD Chemicals. В других случаях, имеющиеся в продаже растворители пропускали через колонки, упакованные 4Å молекулярными ситами, пока не были достигнуты следующие стандарты контроля качества (QC), касающиеся содержания воды: а) меньше 100 мл<sup>-1</sup> для дихлорметана, толуола, N,N-диметилформамида и тетрагидрофурана; б) меньше 180 мл<sup>-1</sup> для метанола, этанола, 1,4-диоксана и диизопропиламина. В случае очень чувствительных реакций растворители дополнительно обрабатывали металлическим натрием, гидридом кальция или молекулярными ситами и подвергали дистилляции непосредственно перед применением. Обычно продукты сушили под вакуумом, после чего передавали на следующие стадии реакции или подвергали биологическому тестированию. Масс-спектрометрические данные регистрируют на оборудовании либо для жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (LCMS), с химической ионизацией при атмосферном давлении (APCI), либо газовой хроматографии/масс-спектрометрии (GCMS). Химические сдвиги для данных ядерного магнитного резонанса (ЯМР) выражают в числе частей на миллион (млн<sup>-1</sup>, δ) по отношению к остаточным пикам от применяемых дейтерированных растворителей. В некоторых примерах проводили хиральные разделения, чтобы разделить энантимеры или атропоизомеры (или атропоэнантимеры) некоторых соединений по изобретению (в некоторых примерах разделенные атропоизомеры обозначают как ENT-1 и ENT-2, согласно порядку их элюирования). В некоторых примерах измеряли оптическое вращение энантиомера или атропоизомера, используя поляриметр. Согласно обнаруженным для него данным по вращению (или данным о его удельном вращении), энантиомер или атропоизомер (или атропоэнантиомер) с правосторонним вращением обозначали как (+)-энантиомер или (+)-аттропоизомер (или (+)-аттропоэнантиомер), а энантиомер или атропоизомер (или атропоэнантиомер) с левосторонним вращением обозначали как (-)-энантиомер или (-)-аттропоизомер (или (-)-аттропоэнантиомер).

Реакции, протекающие с образованием детектируемых промежуточных соединений, как правило, сопровождалось выполнением LCMS-анализа и проводились до завершения превращения перед добавлением последующих реагентов. Что касается процедур синтеза с отсылкой к методикам из других примеров или способов, то реакционные условия (продолжительность реакции и температура) могут варьировать. В общем случае ход реакций отслеживали по тонкослойной хроматографии или масс-спектрометрии и при необходимости реакционные смеси подвергали дополнительной обработке. Процедуры очистки могут варьировать от эксперимента к эксперименту: в общем случае растворители и соотношения растворителей, используемых для элюентов/градиентов, выбирали с целью получения соответствующих значений R<sub>f</sub> или времени удерживания.

Пример 1. 10-(4-Хлорфенил)-8-(пиримидин-2-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пирозин-9(6H)-он (1)



### Стадия 1. Синтез этил-3-бром-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксилата (C1)

N-Бромсукцинимид (15,4 г; 86,5 ммоль) добавляли при 0°C к раствору этил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксилата (15,0 г; 78,9 ммоль) в дихлорметане (150 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После добавления дихлорметана (150 мл) и воды (200 мл) водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5×50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0-50% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде желтого твердого вещества. Выход: 13 г; 48 ммоль; 61%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.94 (br s, 1H), 8.65 (dd, J = 4,5; 1,1 Гц, 1H), 7.78 (dd, J = 8,4; 1,0 Гц, 1H), 7.31 (dd, J = 8,4; 4,5 Гц, 1H), 4.49 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 1.45 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

### Стадия 2. Синтез этил-3-(4-хлорфенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксилата (C2)

Этот эксперимент проводили пять раз. К смеси соединения C1 (1,08 г; 4,01 ммоль), (4-хлорфенил)бороновой кислоты (936 мг; 5,99 ммоль) и карбоната натрия (1,27 г; 12,0 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (2 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (146 мг; 200 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 часов и затем концентрировали в вакууме. Добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (градиент: 0%-30% этилацетата в петролейном эфире), получая продукт в виде желтого твердого вещества. Общий выход: 5,2 г; 17 ммоль; 85%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.25 (br s, 1H), 8.62 (dd, J = 4,5; 1,4 Гц, 1H), 7.78 (dd, J = 8,3; 1,3 Гц, 1H), 7.66 (br d, J = 8,7 Гц, 2H), 7.43 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 7.30 (dd, J = 8,3; 4,5 Гц, 1H), 4.36 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1.29 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

### Стадия 3. Синтез этил-1-(2-{{трет-бутил(диметил)силлил}окси}этил)-3-(4-хлорфенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксилата (C3)

Смесь гидрида натрия (60%-ного в минеральном масле; 1,4 г; 35 ммоль) и N,N-диметилформамида (30 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали по каплям раствором соединения C2 (7,00 г; 23,3 ммоль) в N,N-диметилформамиде (40 мл). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем охлаждали до 0°C. После добавления (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилана (11,2 г; 46,8 ммоль) реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч и затем гасили водой (150 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×150 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5×50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-10% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде желтого масла. Выход: 6,8 г; 15 ммоль, 64%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57 (dd, J = 4,4; 1,4 Гц, 1H), 7.86 (dd, J = 8,5; 1,4 Гц, 1H), 7.45 (br кваттет АВ, J<sub>АВ</sub> = 8,6 Гц, Δν<sub>АВ</sub> = 22,3 Гц, 4H), 7.26 (dd, J = 8,4; 4,5 Гц, 1H, предположительно; частично перекрыт пиком растворителя), 4.65-4.71 (m, 2H), 4.23 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3.98-4.03 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 0.73 (s, 9H), -0.20 (s, 6H).

### Стадия 4. Синтез 10-(4-хлорфенил)-6,7-дигидро-9H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,1-c][1,4]оксазин-9-она (C4)

Раствор соединения C3 (6,5 г; 14 ммоль) в 6 М водной соляной кислоте (78 мл) и тетрагидрофуране

(156 мл) нагревали при 70°C в течение 3 ч. После удаления тетрагидрофурана в вакууме водный остаток медленно выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (градиент: 0-70% этилацетата в петролейном эфире), получая продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 3,23 г; 10,8 ммоль; 77%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (dd, J = 4,5; 1,3 Гц, 1H), 7.81 (br d, J = 8,7 Гц, 2H), 7.75 (dd, J = 8,5; 1,3 Гц, 1H), 7.47 (br d, J = 8,7 Гц, 2H), 7.39 (dd, J = 8,5; 4,5 Гц, 1H), 4.79-4.84 (m, 2H), 4.40-4.45 (m, 2H).

Стадия 5. Синтез 3-(4-хлорфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-N-(пиримидин-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид (C5)

К раствору пиримидин-2-амина (72,7 мг; 0,764 ммоль) в тетрагидрофуране (9 мл) в течение 2 мин при комнатной температуре добавляли в виде трех порций бис(триметилалюминий)-1,4-диазабицикло[2.2.2]октановый аддукт (97%-ный; 202 мг; 0,764 ммоль). Эту смесь перемешивали в течение 5 мин и затем обрабатывали соединением C4 (114 мг; 0,382 ммоль) в виде одной порции. Реакционную смесь нагревали в течение 20 ч при 70°C и затем охлаждали до комнатной температуры; в этот момент добавляли дополнительно смесь пиримидин-2-амина (35 мг; 0,37 ммоль) и бис(триметилалюминий)-1,4-диазабицикло[2.2.2]октанового аддукта (97%-ного; 100 мг; 0,38 ммоль), которая была перемешана в тетрагидрофуране (2 мл) в течение 5 мин, и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение еще 3,5 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь обрабатывали 1 М водным раствором гидроксида натрия, пока она не становилась сильнощелочной; эту смесь трижды экстрагировали дихлорметаном. Водную фазу подкисляли до pH приблизительно 5-6, используя 1 М водную соляную кислоту, и после этого трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои из подкисленных экстрактов сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая продукт в виде беловатого твердого вещества. Выход: 119 мг; 0,302 ммоль; 79%. LCMS: m/z 394,1; 396,2 [M+H]<sup>+</sup>.

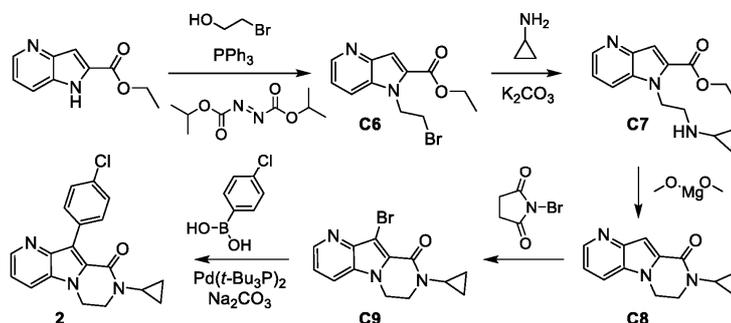
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62 (dd, J = 4,5; 1,4 Гц, 1H), 8.51 (br d, J = 4,8 Гц, 2H), 8.32 (br s, 1H), 7.86 (dd, J = 8,5; 1,4 Гц, 1H), 7.57 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 7.42 (br d, J = 8,6 Гц, 2H), 7.32 (dd, J = 8,5; 4,5 Гц, 1H), 7.02 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 4.68-4.73 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 2H).

Стадия 6. Синтез 10-(4-хлорфенил)-8-(пиримидин-2-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-a]пиазин-9(6H)-она (1)

К раствору соединения C5 (117 мг; 0,297 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,147 мл; 0,742 ммоль) и трифенилфосфин на полимерной подложке (1,6 ммоль/г; 464 мг; 0,742 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 1,5 ч ее разбавляли этилацетатом и супернатант пропускали через одноразовый шприц, снабженный фильтром Acrodisc®. Фильтрат промывали водой, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-4% метанола в дихлорметане) получали продукт в виде белой пены. Выход: 99 мг; 0,26 ммоль; 88%. LCMS: m/z 376,1; 378,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.76 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 8.66 (dd, J = 4,4; 1,4 Гц, 1H), 7.74-7.79 (m, 3H), 7.41 (br d, J = 8,8 Гц, 2H), 7.36 (dd, J = 8,4; 4,5 Гц, 1H), 7.15 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 4.57-4.62 (m, 2H), 4.49-4.54 (m, 2H).

Пример 2. 10-(4-Хлорфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2, 3'4,5]пирроло[1,2-a]пиазин-9(6H)-он (2)



Стадия 1. Синтез этил-]--(2-бромэтил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид (C6)

Раствор этил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид (23 г; 0,12 моль), 2-бромэтанол (37,9 г; 0,303 моль) и трифенилфосфина (79,4 г; 0,303 моль) в тетрагидрофуране охлаждали до 0°C. По каплям в течение 20 мин добавляли диизопропилазодикарбоксилат (61,2 г; 0,303 моль), полученную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 18 ч. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток разбавляли этилацетатом (300 мл) и экстрагировали водной соляной кислотой (1 М; 3×100 мл). Объединенные водные экстракты подщелачивали до pH 8-9, используя насыщенный водный раствор карбоната натрия, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органи-

ческие слои концентрировали в вакууме; после хроматографии на силикагеле (элюент: 5:1 петролейный эфир/этилацетат) получали продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 25 г; 84 ммоль; 70%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.59 (dd,  $J = 4,5$ ; 1,3 Гц, 1H), 7.81 (br d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.28 (dd,  $J = 8,5$ ; 4,5 Гц, 1H), 4.92 (t,  $J = 6,7$  Гц, 2H), 4.42 (q,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 3.73 (t,  $J = 6,7$  Гц, 2H), 1.44 (t,  $J = 7,2$  Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез этил-1-[2-(циклопропиламино)этил]-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксилата (C7)

Карбонат калия (17,4 г; 0,126 моль) добавляли к раствору соединения C6 (25 г; 84 ммоль) в ацетонитриле (400 мл), затем добавляли циклопропиламин (192 г; 3,36 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 60°C, после чего ее фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении, получая продукт в виде желтого полутвердого вещества (23 г). По данным LCMS-анализа присутствовали оба предполагаемых продукта C7 ( $m/z$  273,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) и C8, трициклическое соединение, образующееся в результате внутримолекулярной циклизации ( $m/z$  227,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ). Эти вещества использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. Синтез 8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-a]пиразин-9(6H)-она (C8)

Метилат магния (7,26 г; 84,1 ммоль) добавляли к раствору соединения C7 (с предыдущей стадии; 23 г; не более 84 ммоль) в метаноле (350 мл). После перемешивания реакционной смеси в течение 1 ч при 80°C твердые вещества удаляли посредством фильтрования и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. После очистки хроматографией на силикагеле (элюент: 1:1 петролейный эфир/этилацетат) получали продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 18,5 г; 81,4 ммоль; 97% за 2 стадии.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.51 (dd,  $J = 4,5$ ; 1,3 Гц, 1H), 7.59 (br d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.19 (dd,  $J = 8,5$ ; 4,5 Гц, 1H), 4.18-4.23 (m, 2H), 3.80-3.85 (m, 2H), 2.81-2.88 (m, 1H), 0.93-0.99 (m, 2H), 0.74-0.80 (m, 2H).

Стадия 4. Синтез 10-бром-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-a]пиразин-9(6H)-она (C9)

N-Бромсукцинимид (17,4 г; 97,8 ммоль) добавляли к раствору соединения C8 (18,5 г; 81,4 ммоль) в дихлорметане (400 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Затем ее концентрировали при пониженном давлении, охлаждали и обрабатывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (100 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл) и объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (элюент: 20:1 дихлорметан/метанол) получали продукт в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 17,9 г; 58,5 ммоль; 72%. LCMS:  $m/z$  307,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

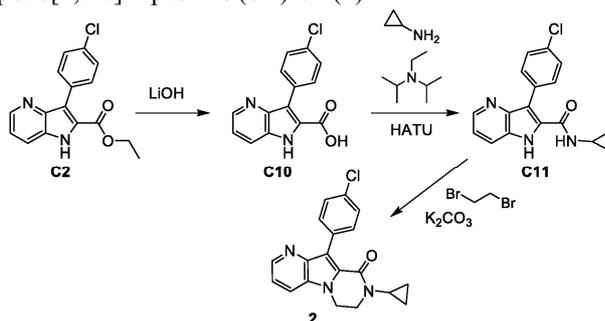
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.61 (br d,  $J = 4,5$  Гц, 1H), 7.63 (br d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7.29 (dd,  $J = 8,4$ ; 4,5 Гц, 1H, предположительно; частично скрыт пиком растворителя), 4.23-4.28 (m, 2H), 3.82-3.87 (m, 2H), 2.82-2.89 (m, 1H), 0.95-1.02 (m, 2H), 0.77-0.83 (m, 2H).

Стадия 5. Синтез 10-(4-хлорфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-a]пиразин-9(6H)-она (2)

Эту реакцию проводили четыре раза. Бис(три-tert-бутилфосфин)палладий(0) (83 мг; 0,16 ммоль) добавляли к смеси соединения C9 (500 мг; 1,63 ммоль), (4-хлорфенил)бороновой кислоты (509 мг; 3,26 ммоль), 1,4-диоксана (15 мл) и карбоната натрия (864 г; 8,15 ммоль; в виде 3 М раствора в воде). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч, затем разбавляли водой (50 мл) и этилацетатом (50 мл). После экстрагирования водного слоя этилацетатом (3×30 мл) объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки объединенных неочищенных продуктов хроматографией на силикагеле (градиент: 0%-100% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде желтого твердого вещества. Выход: 870 мг; 2,58 ммоль; 39%. LCMS:  $m/z$  337,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.60 (dd,  $J = 4,5$ ; 1,4 Гц, 1H), 7.76 (br d,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 7.67 (dd,  $J = 8,4$ ; 1,4 Гц, 1H), 7.43 (br d,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7.29 (dd,  $J = 8,4$ ; 4,5 Гц, 1H), 4.27-4.32 (m, 2H), 3.86-3.92 (m, 2H), 2.81-2.87 (m, 1H), 0.92-0.99 (m, 2H), 0.73-0.80 (m, 2H).

Альтернативный синтез соединения примера 2. 10-(4-Хлорфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-a]пиразин-9(6H)-он (2)



### Стадия 1. Синтез 3-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-карбоновой кислоты (С10)

Смесь соединения С2 (300 мг; 1,0 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (126 мг; 3,00 ммоль) в этаноле (10 мл) и воде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и подкисляли водной соляной кислотой до значения рН меньше 5. После удаления этанола в вакууме и затем лиофилизации получали продукт в виде желтого твердого вещества. Выход: 300 мг; предположительно количественный.

### Стадия 2. Синтез 3-(4-хлорфенил)-N-циклопропил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-карбоксамид (С11)

К раствору соединения С10 (200 мг; 0,73 ммоль) и гексафторфосфата O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия (НАТУ; 555 мг; 1,46 ммоль) в N,N-диметилформамиде (6 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,40 мл; 2,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли циклопропиламин (63 мг; 1,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (4×25 мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (HPLC) (колонок: Diamonsil(2) С18, 5 мкм, от ДИКМА; подвижная фаза А: 0,225%-ная муравьиная кислота в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 10%-30% В), получая продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 20 мг; 64 мкмоль; 9%. LCMS: m/z 311,9 [M+H]<sup>+</sup>.

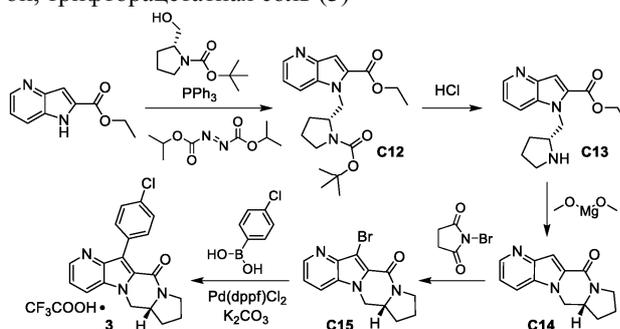
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.26 (br s, 1H), 8.48 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 8.32 (br d, J = 3,8 Гц, 1H), 7.95-8.02 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7.50 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7.32-7.39 (m, 1H), 2.78-2.87 (m, 1H), 0.66-0.73 (m, 2H), 0.44-0.50 (m, 2H).

### Стадия 3. Синтез 10-(4-хлорфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиазин-9(6H)-она (2)

Раствор соединения С11 (25 мг; 80 мкмоль), карбоната калия (98 мг; 0,71 ммоль) и 1,2-дибромэтана (0,5 мл) в ацетонитриле (2,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 4 ч. После фильтрования этой смеси фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазовой HPLC (колонок: Kromasil Eternity-5-С18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,225%-ная муравьиная кислота в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 15%-35% В), получая продукт в виде желтого твердого вещества. Выход: 9,9 мг; 29 мкмоль; 36%. LCMS: m/z 338,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.48 (br d, J = 4,3 Гц, 1H), 8.06 (br d, J = 8,3 Гц, 1H), 7.77 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 7.44 (br d, J = 8,8 Гц, 2H), 7.36 (dd, J = 8,4; 4,6 Гц, 1H), 4.35-4.41 (m, 2H), 3.78-3.83 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 1H), 0.71-0.83 (m, 4H).

### Пример 3. (6aR)-12-(4-Хлорфенил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H,11H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пирроло[1,2-d]пиазин-11-он, трифторацетатная соль (3)



### Стадия 1. Синтез этил-1-[(2R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил]метил}-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-карбоксилата (С12)

Этил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-карбоксилат (200 мг; 1,05 ммоль), трет-бутил-(2R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (529 мг; 2,63 ммоль) и трифенилфосфин (690 мг; 2,63 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (200 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям в течение 20 мин добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,521 мл; 2,63 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешиваться в течение 18 ч. Растворитель удаляли в вакууме и после очистки хроматографией на силикагеле (градиент: 0-100% этилацетата в гептане) получали продукт (500 мг), все еще содержащий загрязняющие вещества. Это вещество использовали непосредственно на следующей стадии. LCMS, m/z 374,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2. Синтез этил-1-[(2R)-пирролидин-2-илметил]-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-карбоксилата (С13)

Раствор соединения С12 (с предыдущей стадии; не более 1,05 ммоль) в диэтиловом эфире обрабатывали раствором хлористого водорода в диэтиловом эфире (4 М; 5 мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 3 суток. Проводили анализ реакционной смеси посредством LCMS и в ее составе обнаруживали главным образом соединение С13: m/z 274,2 [M+H]<sup>+</sup>. Растворитель удаляли в вакууме

ме, остаток смешивали с водой и экстрагировали этилацетатом. Водный слой подщелачивали, добавляя насыщенный водный раствор карбоната натрия, и затем экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Эти два органических слоя объединяли и сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая продукт (90 мг), который по данным ЯМР-анализа по существу представлял собой полностью циклизованное соединение С14, продукт стадии 3. Тем не менее, это вещество переносили на следующую стадию.

Стадия 3. Синтез (6aR)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H,11H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-a]пирроло[1,2-d]пиазин-11-она (С14)

Вещество с предыдущей стадии (90 мг) смешивали с раствором метилата магния в метаноле (6-10%-ным раствором; 4 мл) и реакционную смесь нагревали до температуры дефлегмации в течение 18 часов. После выпаривания растворителя при пониженном давлении добавляли воду и проводили экстракцию этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме; после хроматографии на силикагеле (градиент: 0-10% метанола в дихлорметане) получали продукт. Выход: 70 мг; 0,31 ммоль, 30% за 3 стадии. LCMS: m/z 228,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.43 (dd, J = 4,6; 1,3 Гц, 1H), 8.00 (ddd, J = 8,5; 1,2; 1,1 Гц, 1H), 7.36 (dd, J = 8,4; 4,7 Гц, 1H), 7.25 (br s, 1H), 4.85 (dd, J = 12,1; 4,5 Гц, 1H), предположительно; частично перекрыт пиком от воды), 4.19-4.29 (m, 1H), 3.87 (dd, J = 12,1; 12,1 Гц, 1H), 3.77-3.84 (m, 1H), 3.60-3.69 (m, 1H), 2.36-2.44 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 1.98-2.11 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H).

Стадия 4. Синтез (6aR)-12-бром-6a,7,8,9-тетрагидро-6H,11H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-a]пирроло[1,2-d]пиазин-11-она (С15)

Соединение С14 превращали в продукт в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения С1 в примере 1. В этом случае хроматографическую очистку осуществляли, используя 5%-ный метанол в дихлорметане в качестве элюента. Выход: 70 мг; 0,23 ммоль; 58%. LCMS: m/z 306,0; 308,0 [M+H]<sup>+</sup>.

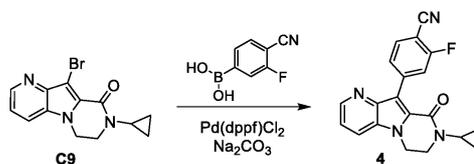
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.49 (dd, J = 4,6; 1,3 Гц, 1H), 8.02 (dd, J = 8,5; 1,3 Гц, 1H), 7.43 (dd, J = 8,5; 4,6 Гц, 1H), 4.87 (dd, J = 12,1; 4,3 Гц, 1H), 4.16-4.25 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 12,0; 12,0 Гц, 1H), 3.75-3.82 (m, 1H), 3.59-3.68 (m, 1H), 2.35-2.42 (m, 1H), 2.16-2.25 (m, 1H), 1.97-2.10 (m, 1H), 1.86-1.97 (m, 1H).

Стадия 5. Синтез (6aR)-12-(4-хлорфенил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6H,11H-пиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-a]пирроло[1,2-d]пиазин-11-она, трифторацетатной соли (3)

Соединение С15 превращали в продукт в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения С2 в примере 1. Очистку в этом случае осуществляли с применением обращенно-фазовой HPLC (колонка: Sunfire C18, 5 мкм, от Waters; подвижная фаза А: 0,05%-ная трифторуксусная кислота в воде (об./об.); подвижная фаза В: 0,05%-ная трифторуксусная кислота в ацетонитриле (об./об.); градиент: 10%-30% В), получая продукт. Выход: 33 мг; 73 мкмоль; 74%. LCMS: m/z 338,0; 340,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.48 (dd, J = 4,4; 1,4 Гц, 1H), 8.04 (br d, J = 8,4 Гц, 1H), 7.84 (br d, J = 8,6 Гц, 2H), 7.44 (br d, J = 8,7 Гц, 2H), 7.37 (dd, J = 8,4; 4,4 Гц, 1H), 4.89 (dd, J = 12,1; 3,9 Гц, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 3.87 (dd, J = 12,1; 12,0 Гц, 1H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.46-3.52 (m, 1H), 2.25-2.31 (m, 1H), 2.03-2.10 (m, 1H), 1.87-1.95 (m, 1H), 1.78-1.87 (m, 1H).

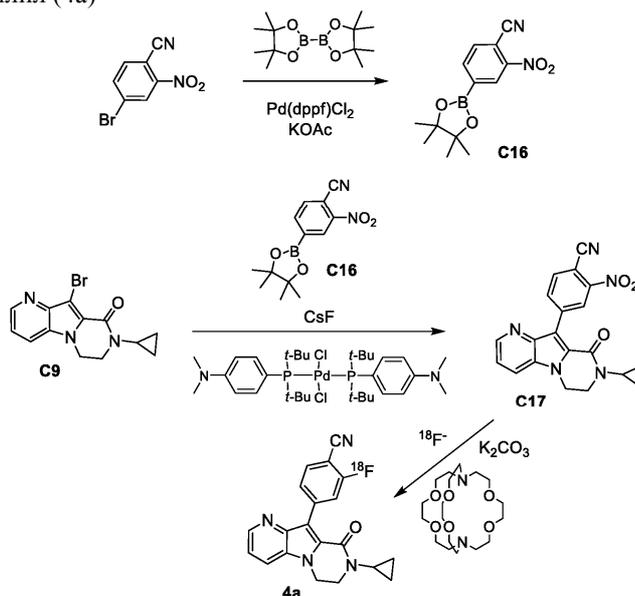
Пример 4. 4-(8-Циклопропил-9-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-a]пиазин-10-ил)-2-фторбензонитрил (4)



[1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (242 мг; 0,331 ммоль) добавляли к смеси карбоната натрия (1,04 г; 9,81 ммоль, в виде 3 М раствора в воде), соединения С9 (1,0 г; 3,3 ммоль) и (4-циано-3-фторфенил)бороновой кислоты (592 мг; 3,59 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч, после чего ее разбавляли водой (30 мл) и этилацетатом (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки хроматографией на силикагеле (градиент: 0%-75% этилацетата в петролейном эфире, затем на второй колонке с использованием 80%-ного этилацетата в гептане в качестве элюента) получали твердое вещество, которое суспендировали в диэтиловом эфире, перемешивали в течение 30 минут и собирали фильтрованием, получая продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 590 мг; 1,70 ммоль; 52%. LCMS: m/z 347,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62 (br d, J = 4,4 Гц, 1H), 7.76-7.81 (m, 2H), 7.73 (br d, J = 8,4 Гц, 1H), 7.67 (dd, J = 7,9; 7,0 Гц, 1H), 7.34 (dd, J = 8,4; 4,5 Гц, 1H), 4.30-4.36 (m, 2H), 3.90-3.95 (m, 2H), 2.83-2.90 (m, 1H), 0.96-1.02 (m, 2H), 0.75-0.81 (m, 2H).

Пример 4а. 4-(8-Циклопропил-9-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-a]пиазин-10-

ил)-2-(<sup>18</sup>F)фторбензонитрилил (4a)

Стадия 1. Синтез 2-нитро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (C16)

4-Бром-2-нитробензонитрил (800 мг; 3,52 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан (940 мг; 3,70 ммоль) и ацетат калия (1,0 г; 10 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (35 мл) и смесь дегазировали в течение 15 мин. Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (120 мг; 0,16 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. После ее охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: дихлорметан), получая продукт в виде коричневатого-желтого твердого вещества. Выход: 940 мг; 3,43 ммоль; 97%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (br s, 1H), 8.18 (dd, J = 7,6; 1,0 Гц, 1H), 7.90 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 1.38 (s, 12H).

Стадия 2. Синтез 4-(8-циклопропил-9-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-a]пиазин-10-ил)-2-нитробензонитрила (C17)

Взаимодействие соединения C9 с соединением C16 проводили, используя способ, описанный для синтеза соединения C49 в примере 13. Продукт получали в виде желтого твердого вещества. Выход: 315 мг; 0,844 ммоль; 98%. LCMS: m/z 374,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.90 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8.56 (dd, J = 4,4; 1,2 Гц, 1H), 8.36 (dd, J = 7,9; 1,6 Гц, 1H), 7.85 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7.78 (dd, J = 8,5; 1,2 Гц, 1H), 7.33 (dd, J = 8,3; 4,4 Гц, 1H), 4.33-4.40 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 2H), 2.82-2.89 (m, 1H), 0.91-0.99 (m, 2H), 0.73-0.81 (m, 2H). HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> расчит. для C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 374,1248; обнаружено 374,1246.

Стадия 3. Синтез 4-(8-циклопропил-9-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-a]пиазин-10-ил)-2-(<sup>18</sup>F)фторбензонитрила (4a)

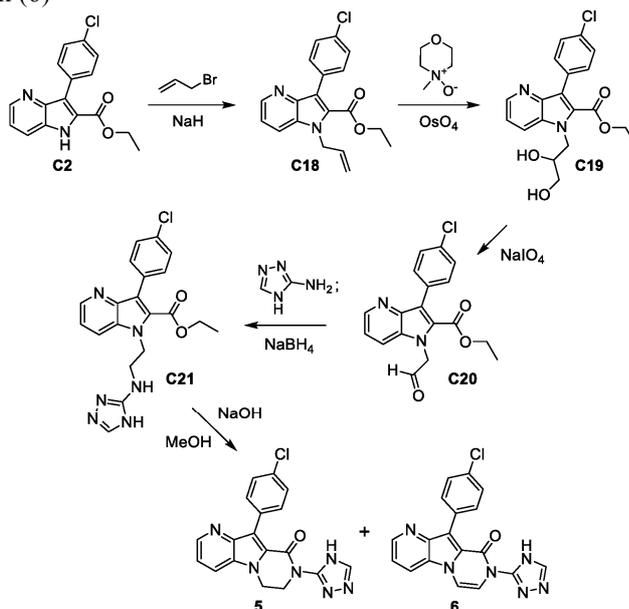
[<sup>18</sup>F]Фторид в воде получали в ядерной реакции <sup>18</sup>O(p,n)<sup>18</sup>F на циклотроне RDS-111 от СТИ. Исходное вещество для (p,n)-реакции представляло собой 97%-ный 0-18, обогащенный водой, от Nuay/Isoteflex; облучение осуществляли, направляя пучок синхротронного излучения на HP мишень 2 F-18 (объем = 2,4 мл) в течение 30 минут при 60 мкА (микроампер). Перед началом эксперимента полупрепаративную колонку для HPLC уравнивали подвижной фазой в течение 15 мин при скорости потока 3 мл/мин.

Радиоактивное вещество выгружали из мишени и доставляли напрямую в стеклянный V-образный флакон модуля для синтеза FX-FN от General Electric. [<sup>18</sup>F]фторид пропускали через картридж Chromafix PS-HCO<sub>3</sub> (Macherey-Nagel), который предварительно обрабатывали этанолом (1 мл), затем водой (1 мл), после чего воду откачивали с использованием шприца. Фторид элюировали раствором карбоната калия (3 мг; 20 мкмоль) в воде (0,5 мл), затем раствором 4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабисцикло[8.8.8]гексакозана (Куртоfix® 222; 20 мг; 53 мкмоль) в ацетонитриле (1 мл). После сушки смеси F-18/Куртоfix остаток растворяли в растворе соединения C17 (2 мг; 6 мкмоль) в безводном N,N-диметилформамиде (0,5 мл) и нагревали при 130°C в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждали до 35°C, затем разбавляли 30%-ным ацетонитрилом в 0,05 М растворе ацетата аммония (4,5 мл). Полученный светло-желтый раствор пропускали через картридж Alumina N Sep-Pak Light от Waters (предварительно обработанный водой (10 мл) в промежуточный флакон. Затем неочищенную реакционную смесь очищали полупрепаративной HPLC (колонка: Luna Phenyl-Hexyl, 10 ×250 мм, 5 мкм, от Phenomenex; элюент: 30%-ный ацетонитрил в 0,05 М водном растворе ацетата аммония; скорость потока: 6,0 мл/минута) путем автоматического заполнения петли Rheodyne объемом 5,0 мл с последующим введением в колонку. Радиоактивное вещество, соответствующее соединению 4a, элюировали в интервале от 33

до 36 мин (14000 импульсов в секунду (cps)) и сбор соединения 4а начинали при 2000 cps и заканчивали при 6000 cps. Время удерживания соединения 4а составляло 34 мин. Соответствующий этому сбору HPLC-элюат разбавляли водой (50 мл), содержащей аскорбиновую кислоту (12 мг), затем осуществляли захват в предварительно обработанном картридже Strata® C18-E (Phenomenex, 50 мг). Картридж промывали водой (3 мл), затем элюировали этанолом (0,5 мл) и физиологическим раствором (4,5 мл). Удельная радиоактивность соединения 4а в конце синтеза: 14305 Ки/ммоль; радиоактивность продукта: 289 мКи; радиохимическая чистота соединения 4а: выше 99%; химическая чистота: выше 99%.

Соединение 4а элюировали при проведении аналитической HPLC вместе с соединением из примера 4 (колонка: Phenomenex Gemini® C18, 150×4,6 мм; 4 мкм; элюент: смесь 45:55 ацетонитрил/вода; скорость потока: 1,0 мл/мин) со временем удерживания 7,8 мин.

Примеры 5 и 6. 10-(4-Хлорфенил)-8-(4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-7',8-дигидропирроло[2',3':4,5]пироло[1,2-а]пиазин-9(6Н)-он (5) и 10-(4-хлорфенил)-8-(4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пирроло[2',3':4,5]пироло[1,2-а]пиазин-9(8Н)-он (6)



Стадия 1. Синтез этил-3-(4-хлорфенил)-1-(проп-2-ен-1-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-карбоксилата (С18)

Гидрид натрия (60%-ный в минеральном масле, 150 мг; 3,75 ммоль) медленно добавляли при 0°С к раствору соединения С2 (750 мг; 2,49 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл). Через 10 минут по каплям добавляли 3-бромпроп-1-ен (99%-ный; 0,432 мл; 4,98 ммоль) и охлаждающую баню удаляли. Через 4,5 часа реакционную смесь выливали в воду (25 мл) и разбавляли этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали полунасыщенным водным раствором хлорида натрия (4×50 мл), затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле (градиент: 5%-50% этилацетата в гептане), получая продукт в виде желтого масла (900 мг). Это вещество переносили непосредственно на следующую стадию.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61 (dd, J = 4,5; 1,3 Гц, 1Н), 7.76 (dd, J = 8,5; 1,3 Гц, 1Н), 7.48 (br квартет АВ, J<sub>АВ</sub> = 8,7 Гц, Δν<sub>АВ</sub> = 33,5 Гц, 4Н), 7.30 (dd, J = 8,5; 4,5 Гц, 1Н), 5.98-6.09 (m, 1Н), 5.17-5.22 (m, 3Н), 4.99-5.06 (m, 1Н), 4.25 (q, J = 7,1 Гц, 2Н), 1.14 (t, J = 7,1 Гц, 3Н).

Стадия 2. Синтез этил-3-(4-хлорфенил)-1-(2,3-дигидроксипропил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-карбоксилата (С19)

Моногидрат N-оксида 4-метилморфолина (674 мг; 4,99 ммоль) добавляли к раствору соединения С18 (с предыдущей стадии; 900 мг; не более 2,49 ммоль) в тетрагидрофуране (35 мл). Через 20 мин к смеси добавляли тетраоксид осмия (2,5-процентный (по массе) раствор в трет-бутаноле; 0,94 мл; 75 мкмоль). Через 4,5 ч реакцию гасили, добавляя 10%-ный водный раствор тиосульфата натрия (20 мл), и смесь оставляли перемешиваться в течение 20 мин, после чего ее экстрагировали этилацетатом (4×45 мл). Объединенные органические слои промывали водным раствором тиосульфата натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 850 мг; 2,27 ммоль; 91% за 2 стадии.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.41 (dd, J = 4,6; 1,4 Гц, 1Н), 8.06 (dd, J = 8,5; 1,3 Гц, 1Н), 7.38-7.44 (m, 4Н), 7.32 (dd, J = 8,6; 4,6 Гц, 1Н), 4.73 (dd, J = 14,5; 4,1 Гц, 1Н), 4.55 (dd, J = 14,5; 7,9 Гц, 1Н), 4.20 (q, J = 7,1 Гц, 2Н), 3.99-4.05 (m, 1Н), 3.61 (dd, половина АВХ системы, J = 11,3; 4,7 Гц, 1Н), 3.55 (dd, половина

ABX системы, J = 11,3; 5,2 Гц, 1H), 1.08 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез этил-3-(4-хлорфенил)-1-(2-оксоэтил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксилата (C20)

Соединение C19 (после выполнения последовательности реакций, аналогичной описанным выше стадиям 1 и 2; не более 2,49 ммоль) растворяли в смеси 1:1 этилацетата и тетрагидрофурана (50 мл) и обрабатывали по каплям раствором периодата натрия (815 мг; 4,27 ммоль) в воде (30 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 ч, реакционную смесь обрабатывали дополнительным количеством периодата натрия (815 мг; 4,27 ммоль) и оставляли взаимодействовать до полного израсходования исходного вещества по данным LCMS-анализа. Добавляли водный раствор бисульфита натрия (10%-ного, 30 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×250 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме; после очистки хроматографией на силикагеле (градиент: 0-70% этилацетата в гептане) получали продукт в виде твердого вещества. Выход: 290 мг; 0,846 ммоль, не меньше 34%. LCMS: m/z 341,1; 343,1 [M-1].

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.79 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 4,5; 1,4 Гц, 1H), 7.63 (dd, J = 8,5; 1,3 Гц, 1H), 7.45 (br quartet AB, J<sub>AB</sub> = 8,4 Гц, Δν<sub>AB</sub> = 33 Гц, 4H), 7.30 (dd, J = 8,5; 4,5 Гц, 1H), 4.87-5.04 (m, 2H), 4.20 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 1.10 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 4. Синтез этил-3-(4-хлорфенил)-[2-(4H-1,2,4-триазол-3-иламино)этил]-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксилата (C21)

Соединение C20 (200 мг; 0,58 ммоль), 4H-1,2,4-триазол-3-амин (65,0 мг; 0,773 ммоль) и смесь 5:1 этанола и толуола (15 мл) объединяли во флаконе и нагревали при 80°C в течение 4 ч. В этот момент крышку удаляли и реакционную смесь нагревали при 100°C до выпаривания 80% растворителя. После охлаждения до комнатной температуры смесь обрабатывали боргидридом натрия (73,1 мг; 1,93 ммоль) и метанолом (10 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 18 часов. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Затем смесь распределяли между этилацетатом (100 мл) и водой (30 мл) и органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт (265 мг), который переносили на следующую стадию без очистки.

Стадия 5. Синтез 10-(4-хлорфенил)-8-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-a]пиазин-9(6H)-она (5) и 10-(4-хлорфенил)-8-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-a]пиазин-9(8H)-она (6)

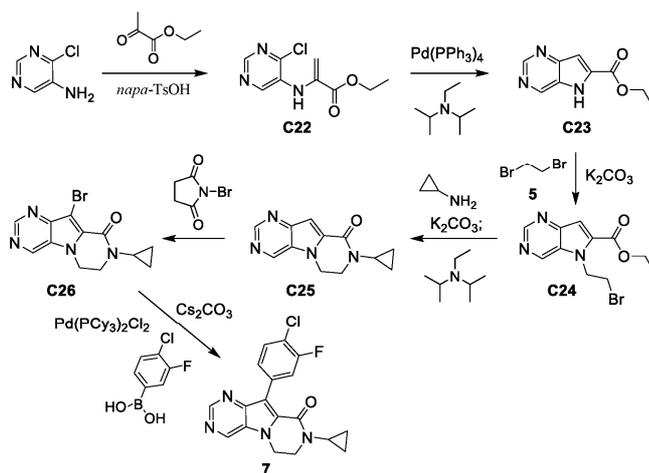
Соединение C21 (с предыдущей стадии; не более 0,58 ммоль) растворяли в метаноле (15 мл) и обрабатывали водным раствором гидроксида натрия (2 M; 2 мл). Через 6 ч выдерживания при комнатной температуре LCMS-анализ показал присутствие как ожидаемого продукта 5, так и ненасыщенного аналога 6. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (130 мл) и водой (10 мл) и органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт объединяли с продуктом, полученным в аналогичной реакции, проведенной для C21 (78 мг; не более 0,19 ммоль), получая 250 мг вещества. Одну треть от этого количества подвергали обращенно-фазовой HPLC (колонок: XBridge C18, 5 мкм, от Waters; подвижная фаза А: 0,03%-ный гидроксид аммония в воде (об./об.); подвижная фаза В: 0,03%-ный гидроксид аммония в ацетонитриле (об./об.); градиент: 20%-30% В), получая соединение 5. Выход: 4,0 мг; 11 мкмоль; 4% за две стадии. Соединение 5: LCMS, m/z 365,1; 367,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), характерные пики: δ 8.54 (d, J = 4 Гц, 1H), 8.14 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.78 (br d, J = 8,4 Гц, 2H), 7.49 (br d, J = 8 Гц, 2H), 7.44 (dd, J = 8,4; 4,4 Гц, 1H), 4.62 (br s, 2H).

Другую треть неочищенного продукта очищали, используя обращенно-фазовую HPLC (колонок: XBridge C18, 5 мкм, от Waters; подвижная фаза А: 0,03%-ный гидроксид аммония в воде (об./об.); подвижная фаза В: 0,03%-ный гидроксид аммония в ацетонитриле (об./об.); градиент: 20-30% В), получая соединение 6. Выход: 2,6 мг; 7,2 мкмоль; 3% за две стадии. Соединение 6: LCMS, m/z 363,1; 365,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.72 (dd, J = 4,4; 1 Гц, 1H), 8.64 (br d, J = 8,4 Гц, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.12 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7.80 (br d, J = 8,4 Гц, 2H), 7.56 (dd, J = 8,4; 4,4 Гц, 1H), 7.49 (br d, J = 8,4 Гц, 2H), 7.28 (br d, J = 5,7 Гц, 1H).

Пример 7. 10-(4-Хлор-3-фторфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиазино[1',2':1,5]пирроло[3,2-d]пиримидин-9(6H)-он (7)



Стадия 1. Синтез этил-2-[(4-хлорпиримидин-5-ил)амино]проп-2-еноата (C22)

Смесь 4-хлорпиримидин-5-амина (8,0 г; 62 ммоль), этил-2-оксипропаноата (14,4 г; 124 ммоль) и моногидрата *p*-толуолсульфоновой кислоты (0,90 г; 4,7 ммоль) в толуоле (100 мл) перемешивали при температуре дефлегмации в течение 3 ч, удаляя воду азеотропно с помощью ловушки Дина-Старка. После этого смесь концентрировали до небольшого объема и очищали хроматографией на силикагеле (градиент: 0%-30% этилацетата в петролейном эфире), получая продукт в виде желтого твердого вещества.

Выход: 2,1 г; 9,2 ммоль; 15%.

Стадия 2. Синтез этил-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-6-карбоксилата (C23)

Смесь соединения C22 (2,1 г; 9,2 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (3 мл) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (0,2 г; 0,2 ммоль) в пиридине (25 мл) продували несколько раз азотом и перемешивали при 140°C в течение 4 часов. После удаления растворителя в вакууме остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент: 0%-100% этилацетата в петролейном эфире), получая продукт в виде коричневого твердого вещества. Выход: 500 мг; 2,6 ммоль; 28%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.33 (br s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.05 (d, J = 0,5 Гц, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 4.50 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1.47 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез этил-5-(2-бромэтил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-6-карбоксилата (C24)

Смесь соединения C23 (400 мг; 2,1 ммоль), 1,2-дибромэтана (1,57 г; 8,36 ммоль) и карбоната калия (1,1 г; 8,0 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) нагревали при 50°C в течение 18 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры и выливания в воду (20 мл) ее концентрировали при пониженном давлении для удаления ацетонитрила. Водный остаток экстрагировали этилацетатом (3×20 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая продукт в виде коричневого твердого вещества. Выход: 350 мг; 1,2 ммоль; 57%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.12 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 5.01 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 4.46 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3.80 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 1.46 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 4. Синтез 8-циклопропил-7,8-дигидропиразино[1',2':1,5]пирроло[3,2-*d*]пиримидин-9(6H)-она (C25)

К раствору соединения C24 (300 мг; 1,0 ммоль) и циклопропиламина (3,0 г; 52 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли карбонат калия (284 мг; 2,05 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме, остаток смешивали с ацетонитрилом (15 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламином (5 мл) и перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая продукт в виде коричневого твердого вещества. Выход: 180 мг; 0,79 ммоль; 79%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.07 (s, 1H), 8.91 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 7.38 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 4.33-4.38 (m, 2H), 3.87-3.92 (m, 2H), 2.86-2.93 (m, 1H), 0.98-1.04 (m, 2H), 0.78-0.84 (m, 2H).

Стадия 5. Синтез 10-бром-8-циклопропил-7,8-дигидропиразино[1',2':1,5]пирроло[3,2-*d*]пиримидин-9(6H)-она (C26)

Соединение C25 превращали в продукт, используя способ, описанный для синтеза соединения C1 в примере 1, за исключением того, что в этом случае никакой хроматографической очистки не проводили. Продукт получали в виде коричневого твердого вещества. Выход: 500 мг; 1,6 ммоль; 91%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.15 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 4.39-4.44 (m, 2H), 3.88-3.93 (m, 2H), 2.86-2.92 (m, 1H), 0.99-1.05 (m, 2H), 0.80-0.85 (m, 2H).

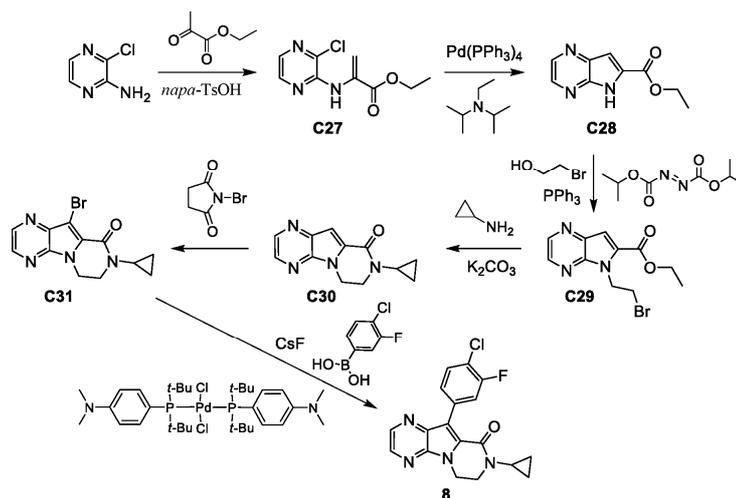
Стадия 6. Синтез 10-(4-хлор-3-фторфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиразино[1',2':1,5]пирроло[3,2-*d*]пиримидин-9(6H)-она (7)

Соединение C26 (400 мг; 1,3 ммоль), (4-хлор-3-фторфенил)бороновую кислоту (341 мг; 1,96 ммоль) и карбонат цезия (1,0 г; 3,1 ммоль) объединяли в смеси 1,4-диоксана (20 мл) и воды (2 мл) и продували

азотом в течение 2 мин. Добавляли дихлорбис(трициклогексилфосфин)палладий(II) (20 мг; 27 мкмоль) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографией (колонка: Gemini C18, 8 мкм, от Phenomenex; подвижная фаза А: водный раствор аммиака, pH 10; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 36%-56% В), получая продукт в виде желтого твердого вещества. Выход: 30 мг; 84 мкмоль; 6%. LCMS:  $m/z$  357,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.12 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.65 (dd,  $J = 10,2; 1,7$  Гц, 1H), 7.56 (br dd,  $J = 8,4; 1,5$  Гц, 1H), 7.48 (dd,  $J = 8,2; 7,8$  Гц, 1H), 4.39-4.45 (m, 2H), 3.92-3.98 (m, 2H), 2.85-2.92 (m, 1H), 0.97-1.04 (m, 2H), 0.77-0.83 (m, 2H).

Пример 8. 10-(4-Хлор-3-фторфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропирроло[1,2-а:4,5-б']дипиразин-9(6H)-он (8)



Стадия 1. Синтез этил-2-[(3-хлорпирозин-2-ил)амино]проп-2-еноата (C27)

3-Хлорпирозин-2-амин превращали в продукт, используя способ, описанный для синтеза соединения C22 в примере 7. Продукт выделяли в виде белого твердого вещества. Выход: 14,0 г; 61,5 ммоль; 77%.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.11 (br s, 1H), 8.09 (d,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 7.78 (d,  $J = 2,6$  Гц, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.87 (d,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 4.36 (q,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 1.39 (t,  $J = 7,2$  Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез этил-5H-пирроло[2,3-б]пирозин-6-карбоксилата (C28)

Соединение C27 превращали в продукт в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения C23 в примере 7. Продукт получали в виде желтого твердого вещества. Выход: 7,6 г; 40 ммоль; 83%. LCMS:  $m/z$  191,9  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  11.43 (br s, 1H), 8.63 (d,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 8.55 (d,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7.39 (d,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 4.51 (q,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 1.48 (t,  $J = 7,2$  Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез этил-5-(2-бромэтил)-5H-пирроло[2,3-б]пирозин-6-карбоксилата (C29)

Соединение C28 приводили во взаимодействие с 2-бромэтанолом, используя способ, описанный для синтеза C12 в примере 3. В этом случае хроматографию проводили с использованием градиента 10%-40% этилацетата в петролейном эфире и продукт получали в виде белого твердого вещества. Выход: 2,0 г; 6,7 ммоль; 64%.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.58 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 8.42 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.13 (t,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 4.46 (q,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 3.74 (t,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 1.46 (t,  $J = 7,2$  Гц, 3H).

Стадия 4. Синтез 8-циклопропил-7,8-дигидропирроло[1,2-а:4,5-б']дипиразин-9(6H)-она (C30)

К раствору соединения C29 (2,0 г; 6,7 ммоль) и циклопропиламина (33 мл) в ацетонитриле (100 мл) добавляли карбонат калия (2,8 г; 20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 часов. После удаления летучих веществ при пониженном давлении остаток распределяли между дихлорметаном и водой. Органическую фазу отделяли, водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×80 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 70%-100% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде желтого твердого вещества. Выход: 665 мг; 2,91 ммоль; 43%. LCMS:  $m/z$  228,9  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.53 (d,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 8.35 (d,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.40-4.45 (m, 2H), 3.84-3.89 (m, 2H), 2.87-2.94 (m, 1H), 0.97-1.04 (m, 2H), 0.78-0.84 (m, 2H).

Стадия 5. Синтез 10-бром-8-циклопропил-7,8-дигидропирроло[1,2-а:4,5-б']дипиразин-9(6H)-она (C31)

Превращение соединения C30 в продукт осуществляли посредством способа, описанного для син-

теза соединения С1 в примере 1. В этом случае для хроматографии использовали градиент 0%-9% метанола в дихлорметане, получая продукт в виде желтого твердого вещества, в котором по данным  $^1\text{H}$  ЯМР сохранялся ряд примесей. Выход: 3,0 г; 9,8 ммоль; меньше 75%.

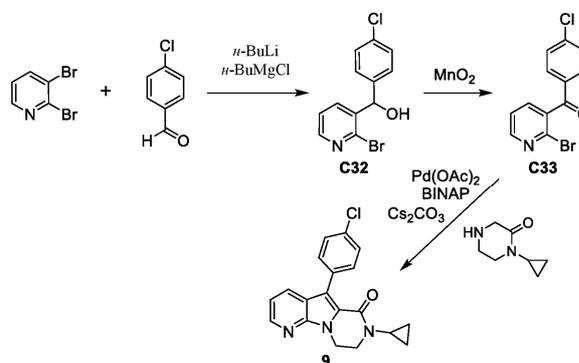
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.55 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 8.39 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 4.44-4.48 (m, 2H), 3.84-3.89 (m, 2H), 2.86-2.93 (m, 1H), 0.97-1.04 (m, 2H), 0.79-0.86 (m, 2H).

Стадия 6. Синтез 10-(4-хлор-3-фторфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропирроло[1,2-а:4,5-б']дипиразин-9(6H)-она (8)

Смесь соединения С31 (190 мг; 0,62 ммоль), (4-хлор-3-фторфенил)бороновой кислоты (220 мг; 1,26 ммоль) и фторида цезия (380 мг; 2,50 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) продували азотом в течение 2 мин. После добавления бис[ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин]дихлорпалладия(II) (22 мг; 31 мкмоль) реакционную смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток подвергали хроматографии на силикагеле (градиент: этилацетат в петролейном эфире), затем препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле (элюент: смесь 1:1 петролейный эфир/этилацетат), получая продукт в виде желтого твердого вещества. Выход: 32,2 мг; 90,2 мкмоль; 15%. LCMS:  $m/z$  356,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.57 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 8.42 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7.69 (dd,  $J = 10,4; 1,9$  Гц, 1H), 7.60 (br dd,  $J = 8,3; 1,5$  Гц, 1H), 7.47 (dd,  $J = 8,0; 7,9$  Гц, 1H), 4.46-4.52 (m, 2H), 3.87-3.93 (m, 2H), 2.85-2.92 (m, 1H), 0.96-1.02 (m, 2H), 0.76-0.83 (m, 2H).

Пример 9. 5-(4-Хлорфенил)-7-циклопропил-8,9-дигидропиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-6(7H)-он (9)



Стадия 1. Синтез (2-бромпиридин-3-ил)(4-хлорфенил)метанола (С32) н-Бутиллитий (2,5 М в гексанах; 0,56 мл; 1,4 ммоль) по каплям добавляли к раствору хлорида н-бутилмагния при  $0^\circ\text{C}$  (2,0 М в диэтиловом эфире; 0,35 мл; 0,70 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл). После перемешивания в течение 10 мин смесь охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  и по каплям обрабатывали раствором 2,3-дибромпиридина (474 мг; 2,00 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, после чего добавляли 4-хлорбензальдегид (422 мг; 3,00 ммоль); перемешивание продолжали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 10 мин, затем при  $0^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 5%-45% этилацетата в гептане) получали продукт в виде бесцветного смолообразного вещества. Выход: 0,28 г; 0,94 ммоль; 47%. LCMS:  $m/z$  297,9; 299,9; 301,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31 (ddd,  $J = 4,7; 2,0; 0,3$  Гц, 1H), 7.90 (ddd,  $J = 7,7; 2,0; 0,6$  Гц, 1H), 7.34-7.35 (m, 4H), 7.33 (ddd,  $J = 7,7; 4,7; 0,5$  Гц, 1H), 6.13 (br s, 1H).

Стадия 2. Синтез (2-бромпиридин-3-ил)(4-хлорфенил)метанола (С33)

Смесь соединения С32 (0,28 г; 0,94 ммоль) и оксида марганца(IV) (815 мг; 9,37 ммоль) в дихлорметане (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю, используя дополнительное количество дихлорметана, и фильтрат концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0-40% этилацетата в гептане) получали продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 203 мг; 0,684 ммоль; 73%. LCMS:  $m/z$  295,9; 297,9; 299,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.55 (dd,  $J = 4,8; 2,0$  Гц, 1H), 7.76 (br d,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 7.67 (dd,  $J = 7,5; 2,0$  Гц, 1H), 7.48 (br d,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 7.44 (dd,  $J = 7,5; 4,8$  Гц, 1H).

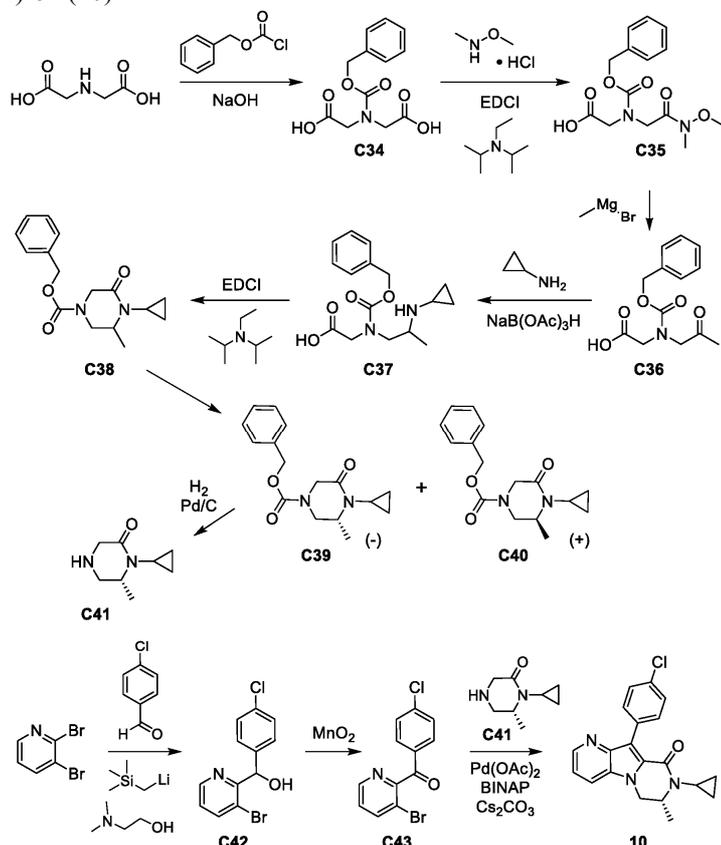
Стадия 3. Синтез 5-(4-хлорфенил)-7-циклопропил-8,9-дигидропиридо[3',2':4,5]-пирроло[1,2-а]пиразин-6(7H)-она (9)

Смесь соединения С33 (137 мг; 0,462 ммоль), 1-циклопропилпиперазин-2-она (97,9 мг; 0,554 ммоль) и карбоната цезия (903 мг; 2,77 ммоль) в толуоле (1 мл) обрабатывали смесью ацетата палладия(II) (5,2 мг; 23 мкмоль) и 1,1'-бинафталин-2,2'-диилбис(дифенилфосфана) (BINAP; 14,3 мг; 23,0 мкмоль) в толуоле (0,5 мл), все это перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали при  $120^\circ\text{C}$  в течение 16 ч, затем фильтровали. Фильтрат очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент: 10-100% этилацетата в гептане); по окончании последующей кристаллизации из

смеси этилацетат/гептан получали продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 83 мг; 0,25 ммоль, 54%. LCMS:  $m/z$  338,1; 340,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.48 (dd,  $J = 4,6; 1,5$  Гц, 1H), 8.00 (dd,  $J = 8,0; 1,5$  Гц, 1H), 7.54 (br кватрлет АВ,  $J_{AB} = 8,7$  Гц,  $\Delta\nu_{AB} = 44,1$  Гц, 4H), 7.22 (dd,  $J = 8,0; 4,6$  Гц, 1H), 4.38-4.44 (m, 2H), 3.76-3.82 (m, 2H), 2.80-2.87 (m, 1H), 0.69-0.82 (m, 4H).

Пример 10. (7R)-10-(4-Хлорфенил)-8-циклопропил-7-метил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пироло[1,2-а]пиазин-9(6H)-он (10)



Стадия 1. Синтез 2,2'-[[{(бензилокси)карбонил}имино]диуксусной кислоты (C34)

Смесь 2,2'-иминодиуксусной кислоты (150 г; 1,13 моль) и водного раствора гидроксида натрия (2 н.; 1,5 л; 3 моль) перемешивали при 0°C в течение 30 мин. После добавления по каплям бензилхлорформата (211 г; 1,24 моль) при 0°C реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь промывали этилацетатом (1 л), водный слой подкисляли до pH приблизительно 2 и экстрагировали этилацетатом (2×1 л). Эти два органических слоя объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая продукт в виде желтого смолообразного вещества. Выход: 180 г; 0,674 моль; 60%.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.07 (br s, 2H), 7.27-7.37 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 4.19 (br s, 2H), 4.13 (br s, 2H).

Стадия 2. Синтез [[{(бензилокси)карбонил}{2-[метокси(метил)амино]-2-оксоэтил}амино]уксусной кислоты (C35)

К раствору соединения C34 (180 г; 0,674 моль) в N,N-диметилформамиде (900 мл) добавляли гидроксид 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодимида (EDCI; 97 г; 0,51 моль), N,N-диизопропилэтиламин (65 г; 0,50 моль) и гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (46 г; 0,47 моль) и реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 18 ч. После удаления растворителя в вакууме, остаток растворяли в этилацетате (2 л), промывали 1 н. водной соляной кислотой и экстрагировали водным раствором бикарбоната натрия. Значение pH фазы водного раствора бикарбоната натрия подвели приблизительно до 2 с использованием водной соляной кислоты и затем экстрагировали этилацетатом (2 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая продукт в виде желтого смолообразного вещества (155 г), которое на основании изучения спектра  $^1H$  ЯМР предположительно состояло из смеси ротамеров. Это вещество переносили непосредственно на следующую стадию.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ), характерные пики:  $\delta$  7.29-7.40 (m, 5H), 5.14-5.21 (m, 2H), 3.51 и 3.81 (2 s, суммарный сигнал 3H), 3.30 и 3.21 (2 s, суммарный сигнал 3H).

### Стадия 3. Синтез N-[(бензилокси)карбонил]-N-(2-оксопропил)глицина (С36)

Бромид метилмагния (3,0 М раствор в диэтиловом эфире, 670 мл; 2,0 моль) по каплям добавляли к раствору соединения С35 (с предыдущей реакции; 155 г; не более 0,47 моль) при 0°C в тетрагидрофуране (2 л), полученную смесь оставляли медленно нагреваться до 12°C и перемешиваться при этой температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония, значение pH подводили приблизительно до 2 с использованием водной соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Органический слой подщелачивали путем добавления 1 н. водного раствора гидроксида натрия; основную водную фазу промывали этилацетатом, затем подкисляли водной соляной кислотой до pH приблизительно 2 и экстрагировали этилацетатом (2 л). Этот органический экстракт промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт (60 г) в виде красного масла, который использовали непосредственно на следующей стадии.

### Стадия 4. Синтез N-[(бензилокси)карбонил]-N-[2-(циклопропиламино)пропил]глицина (С37)

К раствору соединения С36 (60 г; не более 230 ммоль) в дихлорметане (2 л) добавляли циклопропиламин (39 г; 0,68 моль), триацетоксиборгидрид натрия (145 г; 0,684 моль) и уксусную кислоту (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при 13°C в течение 3 суток. После удаления растворителей в вакууме получали неочищенный продукт в виде оранжевого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

### Стадия 5. Синтез бензил-4-циклопропил-3-метил-5-оксопиперазин-1-карбоксилата (С38)

Гидрохлорид 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида (EDCI; 200 г; 1,04 моль) и N,N-диизопропилэтиламин (215 г; 1,66 моль) добавляли к раствору соединения С37 (с предыдущей стадии) в N,N-диметилформамиде (2 л) и реакционную смесь перемешивали при 14°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате (1,5 л), промывали последовательно 1 н. водной соляной кислотой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки хроматографией на силикагеле (градиент: 30%-100% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде желтого масла. Выход: 18 г; 62,4 ммоль, 13% за четыре стадии. LCMS, m/z 288,9 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30-7.41 (m, 5H), 5.16 (квartet AB, J<sub>AB</sub> = 12,4 Гц, Δv<sub>AB</sub> = 7,6 Гц, 2H), 4.23-4.36 (br m, 1H), 3.97 (d, J = 18,2 Гц, 1H), 3.69-3.84 (br m, 1H), 3.36-3.60 (br m, 2H), 2.60-2.69 (m, 1H), 1.21-1.33 (br m, 3H), 1.00-1.10 (m, 1H), 0.69-0.80 (m, 2H), 0.48-0.61 (br m, 1H).

### Стадия 6. Выделение бензил-(3R)-4-циклопропил-3-метил-5-оксопиперазин-1-карбоксилата (С39) и бензил-(3S)-4-циклопропил-3-метил-5-оксопиперазин-1-карбоксилата (С40)

Соединение С38 (2,60 г; 9,02 ммоль) разделяли на составляющие его энантиомеры посредством сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: Lux Cellulose-4, от Phenomenex; элюент: 3:1 двуокись углерода/метанол). Элюирующийся первым энантиомер, полученный в виде твердого вещества, демонстрировавшего отрицательное (-)-вращение, обозначали как соединение С39. Выход: 1,0 г; 3,5 ммоль; 39%. Элюирующийся вторым энантиомер, полученный в виде смолообразного вещества с положительным (+)-вращением, обозначали как соединение С40. Выход: 1,0 г; 3,5 ммоль; 39%. Абсолютную конфигурацию этим двум соединениям присваивали, как указано, на основании рентгенограммы кристаллической структуры для продукта, происходящего из С39; данные рентгеноструктурного анализа для соединения примера 10 см. ниже. С39: LCMS, m/z 289,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30-7.41 (m, 5H), 5.16 (квartet AB, J<sub>AB</sub> = 12,5 Гц, Δv<sub>AB</sub> = 7,0 Гц, 2H), 4.29 (br d, J = 18,0 Гц, 1H), 3.96 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 3.70-3.84 (br m, 1H), 3.37-3.59 (br m, 2H), 2.60-2.69 (m, 1H), 1.21-1.33 (br m, 3H), 1.00-1.10 (m, 1H), 0.69-0.80 (m, 2H), 0.48-0.61 (br m, 1H). С40: LCMS, m/z 289,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30-7.41 (m, 5H), 5.16 (квartet AB, J<sub>AB</sub> = 12,4 Гц, Δv<sub>AB</sub> = 7,0 Гц, 2H), 4.29 (br d, J = 18 Гц, 1H), 3.96 (d, J = 18,2 Гц, 1H), 3.70-3.84 (br m, 1H), 3.47-3.59 (br m, 1H), 3.42 (br d, J = 13,5 Гц, 1H), 2.60-2.68 (m, 1H), 1.22-1.32 (br m, 3H), 1.00-1.10 (m, 1H), 0.69-0.79 (m, 2H), 0.49-0.60 (br m, 1H).

### Стадия 7. Синтез (6R)-1-циклопропил-6-метилпиперазин-2-она (С41)

Палладий на угле (10%-ный, влажный, 40 мг) добавляли к раствору соединения С39 (200 мг; 0,694 ммоль) в этаноле (12 мл) и реакционную смесь гидрировали на шейкере Парра при давлении водорода 50 ф/кв.дюйм (345 кПа) в течение 18 ч, затем фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат концентрировали в вакууме, получая продукт в виде масла. Выход: 103 мг; 0,668 ммоль, 96%. LCMS: m/z 155,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.47 (квartet AB, J<sub>AB</sub> = 17,3 Гц, Δv<sub>AB</sub> = 11,6 Гц, 2H), 3.41-3.49 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 13,2; 4,6 Гц, 1H), 2.77 (dd, J = 13,0; 5,5 Гц, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 1.31 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1.02-1.11 (m, 1H), 0.66-0.76 (m, 2H), 0.53-0.62 (m, 1H).

### Стадия 8. Синтез (3-бромпиридин-2-ил)(4-хлорфенил)метанола (С42)

Это соединение синтезировали, используя способ из P.C. Gros and F. Elaachbouni, Chem. Commun.,

2008, 4813-4815. Раствор [(триметилсилил)метил]лития (1,0 М в пентане; 12,7 мл; 12,7 ммоль) по каплям добавляли к раствору 2-(диметиламино)этанола (423 мкл; 4,22 ммоль) в толуоле (14 мл) при 0°C и смесь перемешивали в течение 20 мин. Затем ее охлаждали до -30°C и обрабатывали раствором 2,3-дибромпиридина (1,0 г; 4,2 ммоль) в толуоле (6 мл). После перемешивания реакционной смеси в течение 40 мин при -30°C по каплям добавляли раствор 4-хлорбензальдегида (99%-ный; 899 мг; 6,33 ммоль) в толуоле (5 мл) и перемешивание продолжали в течение 30 мин при -30°C. В этот момент реакцию гасили, добавляя насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (25 мл) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Ее трижды экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0-40% этилацетата в гептане) получали продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 949 мг; 3,18 ммоль; 76%. LCMS: m/z 298,0; 300,0; 302,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60 (dd, J = 4,7; 1,3 Гц, 1H), 7.88 (dd, J = 8,0; 1,5 Гц, 1H), 7.26-7.32 (m, 4H), 7.20 (dd, J = 8,0; 4,7 Гц, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.27 (br s, 1H).

Стадия 9. Синтез (3-бромпиридин-2-ил)(4-хлорфенил)метанола (C43)

Соединение C42 превращали в продукт в соответствии с общей методикой для синтеза соединения C33 в примере 9, за исключением того, что никакой хроматографической очистки не проводили. Продукт получали в виде белого твердого вещества. Выход: 257 мг; 0,867 ммоль; 98%. LCMS: m/z 295,9; 297,9; 300,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (dd, J = 4,7; 1,3 Гц, 1H), 8.04 (dd, J = 8,2; 1,3 Гц, 1H), 7.80 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 7.46 (br d, J = 8,6 Гц, 2H), 7.35 (dd, J = 8,2; 4,7 Гц, 1H).

Стадия 10. Синтез (7R)-10-(4-хлорфенил)-8-циклопропил-7-метил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-a]пиазин-9(6H)-она (10)

Соединение C43 приводили во взаимодействие с соединением C41 в соответствии с общей методикой для синтеза соединения 9 в примере 9. В этом случае после хроматографии на силикагеле полученное желтое стеклообразное твердое вещество (155 мг) обрабатывали диэтиловым эфиром (1 мл) и концентрировали в вакууме; остаток смешивали с диэтиловым эфиром (1 мл) и пентаном (1 мл) и обрабатывали дополнительным количеством пентана, добавляя его порциями до тех пор, пока не прекращалось осаждение твердого вещества из раствора. Растворители удаляли в вакууме и оставшееся вещество промывали этилацетатом с получением продукта. После концентрирования при пониженном давлении получали светло-желтое твердое вещество (135 мг). Его смешивали с пентаном (1,5 мл), подвергали ультразвуковой обработке в течение 3 мин, затем оставляли стоять в течение 30 мин. После удаления пентана с помощью пипетки остаток сушили под вакуумом, получая продукт в виде почти белого твердого вещества. Выход: 115 мг; 0,327 ммоль; 57%. LCMS: m/z 352,2; 354,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62 (dd, J = 4,5; 1,4 Гц, 1H), 7.78 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 7.67 (dd, J = 8,4; 1,4 Гц, 1H), 7.44 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 7.30 (dd, J = 8,4; 4,5 Гц, 1H), 4.28 (dd, половина ABX системы, J = 12,1; 4,1 Гц, 1H), 4.22 (dd, половина ABX системы, J = 12,1; 1,7 Гц, 1H), 4.02-4.10 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1.09-1.17 (m, 1H), 0.87-0.94 (m, 1H), 0.78-0.86 (m, 1H), 0.57-0.64 (m, 1H).

Часть соединения 10 перекристаллизовывали из трет-бутил-метилового эфира и гексанов. Одну часть полученных кристаллов подвергали рентгеноструктурному анализу, которые, как было установлено, имели показанную абсолютную стереохимическую конфигурацию. Кристаллографические данные приведены ниже.

#### Рентгеноструктурный анализ монокристалла соединения из примера 10

Сбор данных проводили на дифрактометре Bruker APEX при комнатной температуре. Сбор данных заключался в получении сканограмм по углам омега и пси. Сбор данных занимал достаточно продолжительное время, при этом кристалл был небольшим и слабо дифрагировал. Было обнаружено, что кристалл оказался спаренным неизоморфным, и ввиду этого его структура была разрешена с использованием разделения доменов в ходе интегрирования.

Структуру разрешали прямыми методами, используя пакет программ SHELX в пространственной группе P1. Впоследствии структуру уточняли, используя метод наименьших квадратов в полноматричном приближении. Определяли все атомы, не являющиеся атомами водорода, и их координаты уточняли с использованием анизотропных параметров смещений. Наложение этих четырех молекул в асимметричной ячейке показывает, что они являются почти идентичными. Файлы cell\_now, platon и frame позволяют предположить, что асимметричная ячейка идентифицирована корректно, для четырех независимых молекул.

Все атомы водорода помещали в рассчитанные положения и для них допускали колебания относительно их атомов-носителей. Окончательное уточнение заключалось в использовании изотропных параметров смещений для всех атомов водорода.

Установление абсолютной конфигурации основано на изучении параметра Флэка. В этом случае параметр Флэка составляет 0,0729 с esd 0,0197, в пределах диапазона для абсолютной конфигурации.

Окончательное значение R-фактора (фактор расхожимости) составляло 4,8%. Окончательная разно-

стная карта Фурье не показала никакой пропущенной или неправильно размещенной электронной плотности.

Информация о соответствующем кристалле, сборе данных и уточнении структуры суммирована в табл. 1. Координаты атомов, длины связей, углы связей, торсионные углы и параметры смещений приведены в табл. 2-5.

#### Программное обеспечение и ссылки

SHELXTL, версия 5.1, Bruker AXS, 1997.

PLATON, A.L. Spek J. Appl. Cryst., 2003, 36, 7-13.

MERCURY C.F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler and J. van de Streek, J. Appl. Cryst., 2006, 39, 453-457.

R.W. Hooft et al., J. Appl. Cryst., 2008, 41, 96-103.

H.D. Flack, Acta Cryst., 1983, A39, 867-881.

Таблица 1. Данные о кристалле и уточнение структуры для соединения 10

Брутто-формула	$C_{20}H_{18}ClN_5O$	
Рассчитанная по формуле молекулярная масса	351,82	
Температура	298(2) К	
Длина волны	1,54178 Å	
Кристаллическая система	Триклиническая	
Пространственная группа	P1	
Размеры элементарной ячейки	$a = 9,4957(5) \text{ \AA}$	$\alpha = 111,160(3)^\circ$
	$b = 12,2095(7) \text{ \AA}$	$\beta = 91,353(3)^\circ$
	$c = 16,3038(9) \text{ \AA}$	$\gamma = 92,260(3)^\circ$
Объем	$1759,95(17) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Плотность (рассчитанная)	$1,328 \text{ Мг/м}^3$	
Коэффициент поглощения	$2,017 \text{ мм}^{-1}$	
F(000)	736	
Размер кристалла	$0,25 \times 0,08 \times 0,05 \text{ мм}^3$	

Диапазон измерений угла тета при сборе данных	2,91-54,36°	
Диапазоны индексов	-10 ≤ h ≤ 9, -12 ≤ k ≤ 11, 0 ≤ l ≤ 17	
Количество собранных рефлексов	4247	
Количество независимых рефлексов	4247 [R(int) = 0,0000]	
Полнота по тета = 54,36°	98,9%	
Поправка на поглощение	Эмпирическая	
Макс. и мин. пропускание	0,9059 и 0,6326	
Метод уточнения	Метод наименьших квадратов в полноматричном приближении для F <sup>2</sup>	
Данные / ограничения / параметры	4247 / 3 / 905	
Критерий согласия для F <sup>2</sup>	1,038	
Окончательные R-факторы [I > 2 сигма(I)]	R1 = 0,0484, wR2 = 0,1173	
R-факторы (все данные)	R1 = 0,0590, wR2 = 0,1241	
Абсолютный структурный параметр	0,07(2)	
Наибольшие диффер. пик и дырка	0,429 и -0,183 е.Å <sup>-3</sup>	

Таблица 2. Координаты атомов ( $\times 10^4$ ) и эквивалентные изотропные параметры смещений ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) для соединения 10. U(eq) определено как одна треть следа ортогонализированного тензора U<sup>11</sup>.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	2819(7)	7758(6)	1067(4)	54(2)
C(2)	2816(10)	5873(8)	971(7)	92(3)
C(3)	2645(10)	5462(8)	67(7)	89(3)
C(4)	2536(8)	6217(7)	-379(5)	71(2)

## 039714

C(5)	2627(7)	7386(6)	152(5)	54(2)
C(6)	2866(6)	9029(6)	1423(4)	52(2)
C(7)	2734(7)	9361(6)	697(4)	52(2)
C(8)	2841(7)	10521(7)	611(5)	59(2)
C(9)	1702(7)	9531(6)	-857(4)	60(2)
C(10)	2456(8)	8456(7)	-921(4)	66(2)
C(11)	2460(10)	11682(8)	-280(6)	90(3)
C(12)	3770(12)	12211(12)	-383(9)	138(5)
C(13)	2760(13)	11790(10)	-1124(7)	116(4)
C(14)	149(8)	9440(8)	-707(5)	77(2)
C(15)	2969(7)	9747(6)	2363(4)	54(2)
C(16)	2150(8)	10699(7)	2708(5)	69(2)
C(17)	2166(9)	11365(7)	3601(5)	71(2)
C(18)	3015(8)	11071(6)	4154(4)	62(2)
C(19)	3852(9)	10122(7)	3843(5)	75(2)
C(20)	3818(8)	9464(6)	2937(5)	67(2)
C(21)	5586(6)	5928(6)	8160(4)	52(2)
C(22)	5138(9)	4040(8)	7290(5)	76(2)
C(23)	5399(9)	3643(7)	7981(6)	76(2)
C(24)	5767(8)	4431(7)	8807(5)	69(2)
C(25)	5864(6)	5605(6)	8882(4)	52(2)
C(26)	5802(6)	7201(6)	8451(4)	49(2)
C(27)	6166(7)	7559(6)	9334(4)	48(2)
C(28)	6408(7)	8757(6)	10032(4)	52(2)
C(29)	7533(7)	7741(6)	10930(4)	54(2)
C(30)	6474(7)	6728(6)	10504(4)	55(2)
C(31)	7233(8)	9958(6)	11483(4)	65(2)
C(32)	8427(10)	10740(7)	11513(5)	87(3)
C(33)	8380(9)	10184(7)	12171(5)	78(2)
C(34)	9006(7)	7443(6)	10604(5)	64(2)
C(35)	5609(6)	7899(6)	7892(4)	49(2)

## 039714

C(36)	6435(7)	8917(6)	7997(5)	62(2)
C(37)	6170(8)	9578(6)	7484(5)	66(2)
C(38)	5054(8)	9268(7)	6884(4)	57(2)
C(39)	4253(8)	8265(7)	6739(4)	62(2)
C(40)	4512(7)	7591(6)	7243(4)	57(2)
C(41)	450(6)	8270(6)	6292(5)	57(2)
C(42)	64(9)	10131(9)	7121(6)	92(3)
C(43)	254(9)	10515(8)	6433(7)	88(3)
C(44)	565(8)	9732(7)	5628(5)	72(2)
C(45)	687(7)	8585(7)	5561(5)	59(2)
C(46)	604(6)	6999(7)	6011(4)	58(2)
C(47)	914(6)	6657(6)	5134(4)	53(2)
C(48)	1088(7)	5460(7)	4467(4)	58(2)
C(49)	2132(7)	6486(6)	3549(4)	55(2)
C(50)	1170(7)	7477(6)	3961(4)	59(2)
C(51)	1900(8)	4282(7)	3051(5)	70(2)
C(52)	756(12)	3406(9)	2572(6)	104(3)
C(53)	1654(11)	3987(8)	2101(5)	98(3)
C(54)	3658(8)	6818(8)	3878(6)	79(2)
C(55)	468(6)	6309(6)	6583(4)	57(2)
C(56)	1320(7)	5393(7)	6514(5)	64(2)
C(57)	1140(8)	4721(7)	7017(5)	68(2)
C(58)	106(9)	4950(8)	7622(5)	70(2)
C(59)	-746(8)	5875(8)	7715(5)	73(2)
C(60)	-564(7)	6568(7)	7218(4)	60(2)
C(61)	7319(6)	6558(6)	3410(4)	51(2)
C(62)	7332(8)	8464(8)	3511(6)	73(2)
C(63)	7243(8)	8859(7)	4421(5)	71(2)
C(64)	7181(7)	8088(6)	4848(5)	59(2)
C(65)	7209(6)	6900(6)	4314(4)	48(2)
C(66)	7323(7)	5319(6)	3047(4)	55(2)

## 039714

C(67)	7220(7)	4967(6)	3750(4)	52(2)
C(68)	7314(7)	3788(7)	3824(4)	56(2)
C(69)	6304(6)	4683(6)	5271(4)	52(2)
C(70)	7057(7)	5842(6)	5386(4)	54(2)
C(71)	7187(7)	2650(6)	4755(4)	59(2)
C(72)	8594(9)	2202(7)	4767(6)	80(2)
C(73)	7825(10)	2666(8)	5592(6)	84(2)
C(74)	4747(7)	4639(7)	5044(5)	72(2)
C(75)	7429(8)	4579(6)	2102(4)	59(2)
C(76)	6651(9)	3514(7)	1707(5)	71(2)
C(77)	6872(9)	2797(7)	847(5)	77(2)
C(78)	7815(9)	3178(7)	379(4)	69(2)
C(79)	8561(9)	4217(7)	732(5)	74(2)
C(80)	8367(8)	4937(6)	1586(4)	63(2)
CI(01)	3045(3)	11885(2)	5266(1)	93(1)
CI(02)	4685(3)	10170(2)	6283(1)	98(1)
CI(03)	8100(3)	2264(2)	-718(1)	103(1)
CI(04)	-200(3)	4067(2)	8219(2)	103(1)
N(1)	2891(7)	7008(6)	1502(4)	76(2)
N(2)	2559(5)	8372(5)	-63(3)	54(1)
N(3)	2431(6)	10554(5)	-181(3)	58(1)
N(4)	5237(6)	5150(6)	7352(3)	63(2)
N(5)	6246(5)	6603(5)	9589(3)	51(1)
N(6)	7041(6)	8805(4)	10786(3)	52(1)
N(7)	140(6)	9025(7)	7089(4)	74(2)
N(8)	975(5)	7622(5)	4871(4)	56(1)
N(9)	1583(6)	5426(5)	3682(3)	56(1)
N(10)	7372(6)	7338(6)	2994(4)	65(2)
N(11)	7132(5)	5928(5)	4522(3)	49(1)
N(12)	7051(5)	3738(5)	4626(3)	51(1)
O(1)	3294(6)	11398(5)	1227(3)	82(2)
O(2)	6008(5)	9626(4)	9901(3)	68(1)
O(3)	783(6)	4578(5)	4620(3)	81(2)
O(4)	7650(6)	2929(5)	3214(3)	80(2)

Таблица 3. Длины связей [Å] и углы [°] для соединения 10

C(1)-N(1)	1,348(9)	C(21)-N(4)	1,342(8)
C(1)-C(5)	1,398(9)	C(21)-C(25)	1,392(9)
C(1)-C(6)	1,445(10)	C(21)-C(26)	1,457(9)
C(2)-N(1)	1,341(11)	C(22)-N(4)	1,322(10)
C(2)-C(3)	1,377(13)	C(22)-C(23)	1,400(12)
C(3)-C(4)	1,370(12)	C(23)-C(24)	1,370(11)
C(4)-C(5)	1,374(10)	C(24)-C(25)	1,394(10)
C(5)-N(2)	1,374(8)	C(25)-N(5)	1,370(8)
C(6)-C(7)	1,388(9)	C(26)-C(27)	1,377(9)
C(6)-C(15)	1,463(9)	C(26)-C(35)	1,469(9)
C(7)-N(2)	1,384(8)	C(27)-N(5)	1,376(8)
C(7)-C(8)	1,473(10)	C(27)-C(28)	1,499(9)
C(8)-O(1)	1,228(8)	C(28)-O(2)	1,228(8)
C(8)-N(3)	1,354(9)	C(28)-N(6)	1,337(8)
C(9)-N(3)	1,468(9)	C(29)-N(6)	1,492(8)
C(9)-C(10)	1,491(10)	C(29)-C(30)	1,507(9)
C(9)-C(14)	1,507(10)	C(29)-C(34)	1,519(9)
C(10)-N(2)	1,440(8)	C(30)-N(5)	1,455(8)
C(11)-C(12)	1,420(14)	C(31)-C(32)	1,442(11)
C(11)-N(3)	1,444(10)	C(31)-N(6)	1,456(8)
C(11)-C(13)	1,461(12)	C(31)-C(33)	1,488(11)
C(12)-C(13)	1,449(14)	C(32)-C(33)	1,463(11)
C(15)-C(20)	1,366(9)	C(35)-C(36)	1,397(9)
C(15)-C(16)	1,376(10)	C(35)-C(40)	1,405(9)
C(16)-C(17)	1,387(10)	C(36)-C(37)	1,380(10)
C(17)-C(18)	1,347(10)	C(37)-C(38)	1,369(10)
C(18)-C(19)	1,378(11)	C(38)-C(39)	1,357(10)
C(18)-Cl(01)	1,723(7)	C(38)-Cl(02)	1,758(7)
C(19)-C(20)	1,401(10)	C(39)-C(40)	1,380(10)
		C(41)-N(7)	1,341(9)
		C(41)-C(45)	1,398(10)

C(41)-C(46)	1,466(10)
C(42)-N(7)	1,337(11)
C(42)-C(43)	1,376(13)
C(43)-C(44)	1,364(11)
C(44)-C(45)	1,375(11)
C(45)-N(8)	1,345(9)
C(46)-C(47)	1,380(9)
C(46)-C(55)	1,470(10)
C(47)-N(8)	1,391(8)
C(47)-C(48)	1,492(10)
C(48)-O(3)	1,216(8)
C(48)-N(9)	1,361(8)
C(49)-N(9)	1,466(8)
C(49)-C(50)	1,510(10)
C(49)-C(54)	1,519(10)
C(50)-N(8)	1,447(8)
C(51)-N(9)	1,452(9)
C(51)-C(53)	1,469(11)
C(51)-C(52)	1,483(12)
C(52)-C(53)	1,482(13)
C(55)-C(56)	1,379(10)
C(55)-C(60)	1,403(9)
C(56)-C(57)	1,361(10)
C(57)-C(58)	1,372(10)
C(58)-C(59)	1,381(11)
C(58)-Cl(04)	1,716(8)
C(59)-C(60)	1,377(11)
C(61)-N(10)	1,354(8)
C(61)-C(65)	1,387(9)
C(61)-C(66)	1,413(10)
C(62)-N(10)	1,330(9)

C(62)-C(63)	1,390(11)
C(63)-C(64)	1,358(10)
C(64)-C(65)	1,398(10)
C(65)-N(11)	1,347(8)
C(66)-C(67)	1,366(9)
C(66)-C(75)	1,485(9)
C(67)-N(11)	1,385(8)
C(67)-C(68)	1,492(10)
C(68)-O(4)	1,216(8)
C(68)-N(12)	1,360(8)
C(69)-N(12)	1,472(8)
C(69)-C(70)	1,507(9)
C(69)-C(74)	1,509(10)
C(70)-N(11)	1,452(8)
C(71)-N(12)	1,428(8)
C(71)-C(72)	1,466(10)
C(71)-C(73)	1,474(11)
C(72)-C(73)	1,481(11)
C(75)-C(76)	1,396(10)
C(75)-C(80)	1,401(10)
C(76)-C(77)	1,386(10)
C(77)-C(78)	1,362(11)
C(78)-C(79)	1,351(11)
C(78)-Cl(03)	1,766(7)
C(79)-C(80)	1,374(10)
N(1)-C(1)-C(5)	123,1(7)
N(1)-C(1)-C(6)	128,6(6)
C(5)-C(1)-C(6)	108,3(6)
N(1)-C(2)-C(3)	125,5(8)
C(4)-C(3)-C(2)	121,4(8)
C(3)-C(4)-C(5)	114,1(8)

N(2)-C(5)-C(4)	130,0(7)	C(18)-C(19)-C(20)	119,2(7)
N(2)-C(5)-C(1)	107,6(6)	C(15)-C(20)-C(19)	121,1(7)
C(4)-C(5)-C(1)	122,3(7)	N(4)-C(21)-C(25)	123,4(6)
C(7)-C(6)-C(1)	105,2(6)	N(4)-C(21)-C(26)	128,9(6)
C(7)-C(6)-C(15)	130,1(6)	C(25)-C(21)-C(26)	107,7(5)
C(1)-C(6)-C(15)	124,6(6)	N(4)-C(22)-C(23)	125,3(7)
N(2)-C(7)-C(6)	109,8(6)	C(24)-C(23)-C(22)	120,2(7)
N(2)-C(7)-C(8)	118,2(6)	C(23)-C(24)-C(25)	115,1(7)
C(6)-C(7)-C(8)	131,8(6)	N(5)-C(25)-C(21)	108,1(6)
O(1)-C(8)-N(3)	122,7(6)	N(5)-C(25)-C(24)	130,6(7)
O(1)-C(8)-C(7)	121,0(6)	C(21)-C(25)-C(24)	121,2(6)
N(3)-C(8)-C(7)	116,3(6)	C(27)-C(26)-C(21)	104,9(5)
N(3)-C(9)-C(10)	108,8(5)	C(27)-C(26)-C(35)	129,9(6)
N(3)-C(9)-C(14)	112,5(6)	C(21)-C(26)-C(35)	125,2(6)
C(10)-C(9)-C(14)	113,7(6)	N(5)-C(27)-C(26)	110,5(6)
N(2)-C(10)-C(9)	109,1(5)	N(5)-C(27)-C(28)	117,6(5)
C(12)-C(11)-N(3)	119,5(9)	C(26)-C(27)-C(28)	131,8(6)
C(12)-C(11)-C(13)	60,4(7)	O(2)-C(28)-N(6)	123,5(6)
N(3)-C(11)-C(13)	121,1(8)	O(2)-C(28)-C(27)	120,1(6)
C(11)-C(12)-C(13)	61,2(7)	N(6)-C(28)-C(27)	116,4(6)
C(12)-C(13)-C(11)	58,4(7)	N(6)-C(29)-C(30)	109,1(5)
C(20)-C(15)-C(16)	117,4(6)	N(6)-C(29)-C(34)	112,2(5)
C(20)-C(15)-C(6)	121,6(6)	C(30)-C(29)-C(34)	111,8(6)
C(16)-C(15)-C(6)	120,9(6)	N(5)-C(30)-C(29)	108,1(5)
C(15)-C(16)-C(17)	122,6(7)	C(32)-C(31)-N(6)	121,3(6)
C(18)-C(17)-C(16)	118,9(7)	C(32)-C(31)-C(33)	59,9(6)
C(17)-C(18)-C(19)	120,8(6)	N(6)-C(31)-C(33)	120,0(6)
C(17)-C(18)- Cl(01)	119,6(6)	C(31)-C(32)-C(33)	61,6(6)
C(19)-C(18)- Cl(01)	119,6(6)	C(32)-C(33)-C(31)	58,5(5)
		C(36)-C(35)-C(40)	116,6(6)
		C(36)-C(35)-C(26)	122,9(6)

C(40)-C(35)-C(26)	120,3(6)	N(8)-C(50)-C(49)	109,7(6)
C(37)-C(36)-C(35)	120,9(6)	N(9)-C(51)-C(53)	121,3(7)
C(38)-C(37)-C(36)	120,3(7)	N(9)-C(51)-C(52)	121,1(7)
C(39)-C(38)-C(37)	120,7(6)	C(53)-C(51)-C(52)	60,3(6)
C(39)-C(38)- CI(02)	120,0(6)	C(53)-C(52)-C(51)	59,4(6)
C(37)-C(38)- CI(02)	119,3(6)	C(51)-C(53)-C(52)	60,3(6)
C(38)-C(39)-C(40)	119,5(6)	C(56)-C(55)-C(60)	118,0(7)
C(39)-C(40)-C(35)	121,8(7)	C(56)-C(55)-C(46)	122,2(6)
N(7)-C(41)-C(45)	124,5(7)	C(60)-C(55)-C(46)	119,8(6)
N(7)-C(41)-C(46)	128,4(7)	C(57)-C(56)-C(55)	121,7(6)
C(45)-C(41)-C(46)	107,1(6)	C(56)-C(57)-C(58)	120,5(8)
N(7)-C(42)-C(43)	126,3(8)	C(57)-C(58)-C(59)	119,0(7)
C(44)-C(43)-C(42)	119,6(8)	C(57)-C(58)- CI(04)	121,2(7)
C(43)-C(44)-C(45)	116,6(8)	C(59)-C(58)- CI(04)	119,7(6)
N(8)-C(45)-C(44)	130,9(7)	C(60)-C(59)-C(58)	121,1(6)
N(8)-C(45)-C(41)	109,3(6)	C(59)-C(60)-C(55)	119,7(7)
C(44)-C(45)-C(41)	119,8(7)	N(10)-C(61)-C(65)	122,6(6)
C(47)-C(46)-C(41)	104,4(6)	N(10)-C(61)-C(66)	129,0(6)
C(47)-C(46)-C(55)	130,5(7)	C(65)-C(61)-C(66)	108,4(6)
C(41)-C(46)-C(55)	125,0(6)	N(10)-C(62)-C(63)	124,3(7)
C(46)-C(47)-N(8)	110,6(6)	C(64)-C(63)-C(62)	120,8(7)
C(46)-C(47)-C(48)	130,1(7)	C(63)-C(64)-C(65)	115,7(6)
N(8)-C(47)-C(48)	119,2(6)	N(11)-C(65)-C(61)	108,6(6)
O(3)-C(48)-N(9)	122,8(6)	N(11)-C(65)-C(64)	130,5(6)
O(3)-C(48)-C(47)	121,4(6)	C(61)-C(65)-C(64)	121,0(6)
N(9)-C(48)-C(47)	115,7(6)	C(67)-C(66)-C(61)	105,0(6)
N(9)-C(49)-C(50)	109,4(5)	C(67)-C(66)-C(75)	128,4(6)
N(9)-C(49)-C(54)	112,8(6)	C(61)-C(66)-C(75)	126,6(6)
C(50)-C(49)-C(54)	112,3(6)	C(66)-C(67)-N(11)	110,6(6)

C(66)-C(67)-C(68)	131,7(6)	C(8)-N(3)-C(9)	121,1(6)
N(11)-C(67)-C(68)	117,5(5)	C(11)-N(3)-C(9)	119,7(6)
O(4)-C(68)-N(12)	121,6(6)	C(22)-N(4)-C(21)	114,9(6)
O(4)-C(68)-C(67)	122,4(6)	C(25)-N(5)-C(27)	108,8(5)
N(12)-C(68)-C(67)	116,0(6)	C(25)-N(5)-C(30)	128,2(5)
N(12)-C(69)-C(70)	108,4(5)	C(27)-N(5)-C(30)	122,3(5)
N(12)-C(69)-C(74)	113,0(6)	C(28)-N(6)-C(31)	117,0(5)
C(70)-C(69)-C(74)	113,7(6)	C(28)-N(6)-C(29)	122,8(5)
N(11)-C(70)-C(69)	107,7(5)	C(31)-N(6)-C(29)	120,2(5)
N(12)-C(71)-C(72)	119,1(6)	C(42)-N(7)-C(41)	113,1(7)
N(12)-C(71)-C(73)	118,8(6)	C(45)-N(8)-C(47)	108,6(5)
C(72)-C(71)-C(73)	60,5(5)	C(45)-N(8)-C(50)	130,0(6)
C(71)-C(72)-C(73)	60,0(5)	C(47)-N(8)-C(50)	121,1(5)
C(71)-C(73)-C(72)	59,5(5)	C(48)-N(9)-C(51)	117,2(5)
C(76)-C(75)-C(80)	118,0(6)	C(48)-N(9)-C(49)	122,0(5)
C(76)-C(75)-C(66)	122,5(6)	C(51)-N(9)-C(49)	118,9(5)
C(80)-C(75)-C(66)	119,5(7)	C(62)-N(10)-C(61)	115,6(6)
C(77)-C(76)-C(75)	120,8(7)	C(65)-N(11)-C(67)	107,5(5)
C(78)-C(77)-C(76)	118,7(7)	C(65)-N(11)-C(70)	128,8(5)
C(79)-C(78)-C(77)	122,2(7)	C(67)-N(11)-C(70)	123,6(5)
C(79)-C(78)- Cl(03)	119,1(6)	C(68)-N(12)-C(71)	119,0(6)
C(77)-C(78)- Cl(03)	118,7(7)	C(68)-N(12)-C(69)	119,9(5)
C(78)-C(79)-C(80)	120,1(7)	C(71)-N(12)-C(69)	119,4(5)
C(79)-C(80)-C(75)	120,1(7)		
C(2)-N(1)-C(1)	113,6(7)		
C(5)-N(2)-C(7)	109,1(5)		
C(5)-N(2)-C(10)	128,9(6)		
C(7)-N(2)-C(10)	121,7(6)		
C(8)-N(3)-C(11)	118,0(6)		

Для создания эквивалентных атомов использовали преобразования симметрии.

Таблица 4. Анизотропные параметры смещений ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для соединения 10.  
 Показатель степени фактора анизотропного смещения принимает вид:  
 $-2\pi^2[h^2a^*U^{11} + \dots + 2hkab^*U^{12}]$ .

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
C(1)	63(4)	55(5)	47(4)	19(4)	17(3)	8(3)
C(2)	129(8)	59(7)	96(7)	36(6)	44(6)	11(5)
C(3)	111(7)	48(5)	98(7)	14(5)	37(5)	3(4)
C(4)	83(5)	47(5)	72(5)	7(5)	17(4)	8(4)
C(5)	55(4)	46(5)	60(5)	16(4)	17(3)	12(3)
C(6)	56(4)	56(5)	46(4)	19(4)	9(3)	8(3)
C(7)	67(4)	52(5)	36(4)	13(4)	6(3)	5(3)
C(8)	70(5)	56(5)	54(5)	23(4)	13(4)	11(4)
C(9)	66(5)	78(5)	37(4)	23(4)	0(3)	10(4)
C(10)	71(5)	79(6)	41(4)	10(4)	16(3)	14(4)
C(11)	105(7)	91(7)	81(6)	42(5)	-5(5)	-3(5)
C(12)	110(8)	150(11)	192(13)	114(10)	-43(8)	-37(8)
C(13)	170(10)	103(8)	99(8)	71(6)	-11(7)	-24(7)
C(14)	65(5)	87(6)	77(5)	28(4)	2(4)	11(4)
C(15)	66(4)	59(5)	42(4)	23(4)	6(3)	8(3)
C(16)	81(5)	81(6)	40(4)	15(4)	5(3)	15(4)
C(17)	89(5)	72(5)	51(5)	20(4)	12(4)	19(4)
C(18)	90(5)	57(5)	38(4)	19(4)	3(4)	-14(4)
C(19)	101(6)	73(6)	61(5)	40(5)	-10(4)	1(5)
C(20)	89(5)	59(5)	53(5)	20(4)	-1(4)	7(4)
C(21)	49(4)	67(5)	38(4)	15(4)	16(3)	4(3)
C(22)	93(6)	57(6)	57(5)	-3(4)	10(4)	-11(4)
C(23)	96(6)	46(5)	68(5)	2(4)	14(4)	-15(4)
C(24)	76(5)	60(5)	63(5)	13(4)	13(4)	-3(4)
C(25)	48(4)	46(5)	53(4)	8(4)	10(3)	0(3)
C(26)	52(4)	54(4)	42(4)	18(3)	11(3)	4(3)

## 039714

C(27)	59(4)	52(4)	42(4)	26(3)	6(3)	6(3)
C(28)	64(4)	55(5)	37(4)	15(4)	3(3)	5(3)
C(29)	70(4)	55(4)	39(4)	23(3)	2(3)	0(3)
C(30)	62(4)	61(4)	47(4)	27(3)	10(3)	4(3)
C(31)	84(5)	47(4)	50(4)	2(4)	7(4)	-1(4)
C(32)	137(8)	57(5)	55(5)	4(4)	21(5)	-3(5)
C(33)	115(7)	65(5)	47(4)	13(4)	-6(4)	1(4)
C(34)	60(4)	60(5)	78(5)	34(4)	0(4)	4(3)
C(35)	47(4)	54(4)	43(4)	15(3)	13(3)	10(3)
C(36)	50(4)	73(5)	61(5)	25(4)	-6(3)	-3(3)
C(37)	77(5)	58(5)	71(5)	35(4)	1(4)	3(4)
C(38)	62(4)	76(5)	41(4)	27(4)	14(3)	20(4)
C(39)	64(4)	89(6)	32(4)	22(4)	0(3)	10(4)
C(40)	56(4)	68(5)	39(4)	10(4)	1(3)	-6(3)
C(41)	50(4)	65(5)	49(5)	12(4)	1(3)	-2(3)
C(42)	89(6)	81(8)	85(7)	4(6)	6(5)	12(5)
C(43)	91(6)	65(6)	99(7)	21(6)	6(5)	8(4)
C(44)	75(5)	67(6)	68(5)	18(5)	12(4)	4(4)
C(45)	58(4)	59(5)	57(5)	17(4)	5(3)	-2(3)
C(46)	48(4)	80(6)	40(4)	16(4)	2(3)	-6(3)
C(47)	53(4)	60(5)	44(4)	17(4)	5(3)	-7(3)
C(48)	65(5)	62(5)	48(4)	22(4)	6(3)	-10(3)
C(49)	59(4)	68(5)	43(4)	24(4)	9(3)	4(3)
C(50)	60(4)	69(5)	49(4)	22(4)	8(3)	-2(3)
C(51)	86(5)	64(5)	56(5)	17(4)	6(4)	-6(4)
C(52)	126(8)	90(7)	90(7)	25(6)	-1(6)	5(6)
C(53)	144(8)	84(6)	56(5)	11(5)	29(5)	7(6)
C(54)	61(5)	94(6)	92(6)	46(5)	-2(4)	-2(4)
C(55)	48(4)	75(5)	42(4)	16(4)	2(3)	-2(4)
C(56)	52(4)	86(5)	56(4)	30(4)	12(3)	-3(4)
C(57)	68(5)	82(5)	54(4)	25(4)	10(4)	2(4)

039714

C(58)	78(5)	89(6)	45(4)	28(4)	4(4)	-17(5)
C(59)	53(4)	113(7)	50(5)	27(5)	10(3)	-4(4)
C(60)	53(4)	84(5)	41(4)	22(4)	7(3)	1(3)
C(61)	52(4)	57(5)	52(4)	28(4)	8(3)	3(3)
C(62)	85(5)	73(6)	78(6)	44(5)	19(4)	8(4)
C(63)	86(5)	55(5)	75(6)	24(4)	20(4)	9(4)
C(64)	60(4)	62(5)	54(4)	21(4)	14(3)	3(3)
C(65)	45(4)	60(5)	43(4)	21(4)	13(3)	5(3)
C(66)	72(5)	60(5)	37(4)	21(4)	9(3)	4(3)
C(67)	59(4)	59(5)	41(4)	20(4)	10(3)	2(3)
C(68)	72(5)	65(5)	36(4)	24(4)	9(3)	-2(4)
C(69)	61(4)	60(4)	44(4)	28(3)	19(3)	12(3)
C(70)	62(4)	57(4)	40(4)	16(3)	9(3)	-3(3)
C(71)	70(5)	57(5)	60(5)	34(4)	3(3)	-6(3)
C(72)	89(6)	68(5)	94(6)	42(5)	20(5)	14(4)
C(73)	123(7)	70(6)	69(5)	36(5)	14(5)	12(5)
C(74)	64(5)	74(5)	89(6)	43(5)	17(4)	-5(4)
C(75)	79(5)	54(5)	47(4)	21(4)	11(3)	21(4)
C(76)	94(6)	67(5)	57(5)	27(4)	1(4)	-10(4)
C(77)	119(7)	67(5)	44(5)	18(4)	-6(4)	0(4)
C(78)	121(6)	59(5)	36(4)	23(4)	18(4)	27(5)
C(79)	99(6)	72(6)	62(5)	33(5)	29(4)	26(5)
C(80)	93(5)	57(5)	39(4)	17(4)	18(4)	9(4)
Cl(01)	151(2)	75(1)	49(1)	20(1)	-1(1)	-27(1)
Cl(02)	132(2)	105(2)	72(1)	48(1)	3(1)	32(1)
Cl(03)	170(2)	84(2)	49(1)	13(1)	24(1)	41(1)
Cl(04)	129(2)	108(2)	88(2)	55(1)	17(1)	-20(1)
N(1)	95(5)	64(5)	78(4)	33(4)	32(3)	10(3)
N(2)	67(4)	50(4)	41(4)	10(3)	9(2)	11(3)
N(3)	76(4)	60(4)	44(4)	25(3)	2(3)	4(3)
N(4)	74(4)	62(4)	40(4)	4(3)	15(3)	-6(3)
N(5)	58(3)	53(4)	41(3)	17(3)	6(2)	3(3)
N(6)	70(3)	47(3)	39(3)	16(3)	3(3)	3(2)
N(7)	73(4)	84(5)	53(4)	11(4)	4(3)	5(3)
N(8)	64(3)	51(4)	52(4)	18(3)	11(3)	-5(3)
N(9)	75(4)	48(4)	46(3)	17(3)	16(3)	-5(3)
N(10)	78(4)	63(5)	60(4)	27(4)	16(3)	10(3)
N(11)	61(3)	53(4)	33(3)	17(3)	10(2)	-5(2)
N(12)	64(3)	54(4)	42(3)	26(3)	11(2)	2(3)
O(1)	125(5)	54(3)	58(3)	13(3)	-2(3)	3(3)
O(2)	92(3)	54(3)	56(3)	18(3)	-4(2)	16(3)
O(3)	120(4)	61(3)	63(3)	26(3)	13(3)	-30(3)
O(4)	137(5)	57(3)	45(3)	16(3)	28(3)	13(3)

Таблица 5. Координаты атомов водорода ( $\times 10^4$ ) и изотропные параметры смещений ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для соединения 10

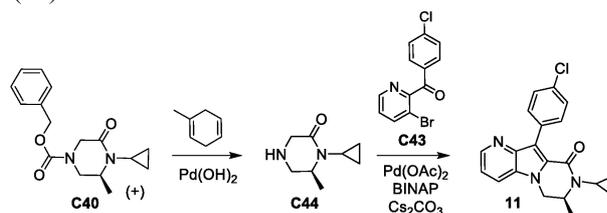
	x	y	z	U(eq)
H(076)	2885	5316	1235	110
H(085)	2602	4656	-246	106
H(053)	2411	5961	-988	85
H(088)	1790	9639	-1421	72
H(05A)	1944	7764	-1330	80
H(05B)	3392	8500	-1136	80
H(062)	1786	12231	71	108
H(1A)	4607	11770	-413	166
H(1B)	3917	13055	-86	166
H(09A)	2960	11081	-1612	139
H(09B)	2268	12369	-1284	139
H(08C)	21	9305	-168	115
H(08D)	-295	8798	-1188	115
H(08E)	-270	10159	-669	115

039714

H(070)	1562	10904	2328	83
H(079)	1600	12005	3814	85
H(066)	4432	9920	4228	90
H(052)	4383	8824	2724	80
H(077)	4873	3477	6742	91
H(060)	5323	2842	7880	91
H(064)	5939	4199	9283	82
H(017)	7563	7907	11565	64
H(04A)	6827	6010	10538	65
H(04B)	5593	6879	10805	65
H(059)	6358	10347	11693	78
H(08F)	8274	11575	11709	105
H(08G)	9104	10468	11055	105
H(07D)	8184	10671	12770	93
H(07E)	9016	9561	12116	93
H(06A)	8994	7234	9977	96
H(06B)	9309	6794	10751	96
H(06C)	9645	8114	10877	96
H(063)	7174	9152	8418	74
H(073)	6751	10237	7547	79
H(083)	3535	8034	6304	74
H(041)	3946	6915	7150	68
H(098)	-137	10695	7660	110
H(092)	170	11304	6517	105
H(074)	690	9962	5148	86
H(049)	2100	6318	2914	66
H(03A)	1578	8201	3929	71
H(03B)	265	7303	3641	71
H(057)	2736	3945	3210	84
H(09F)	895	2585	2471	125
H(09G)	-210	3637	2670	125

H(09H)	2339	3519	1710	118
H(09I)	1234	4570	1909	118
H(07A)	3720	7022	4505	118
H(07B)	3987	7478	3735	118
H(07C)	4229	6163	3602	118
H(065)	2036	5229	6114	77
H(097)	1723	4102	6950	81
H(081)	-1454	6032	8120	87
H(036)	-1123	7206	7302	72
H(067)	7365	9023	3247	88
H(095)	7226	9661	4742	86
H(038)	7124	8334	5456	70
H(056)	6394	4573	5836	62
H(02A)	6546	6486	5775	65
H(02B)	7998	5879	5642	65
H(082)	6421	2053	4493	71
H(08A)	9395	2673	4696	95
H(08B)	8685	1359	4509	95
H(07F)	7444	2107	5837	101
H(07G)	8155	3421	6024	101
H(09C)	4617	4742	4491	108
H(09D)	4308	5254	5496	108
H(09E)	4327	3891	5000	108
H(080)	5976	3283	2024	86
H(099)	6387	2070	594	93
H(096)	9207	4445	396	89
H(072)	8860	5663	1822	76

Пример 11. (7S)-10-(4-Хлорфенил)-8-циклопропил-7-метил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пироло[1,2-а]пиазин-9(6H)-он (11)



Стадия 1. Синтез (6S)-1-циклопропил-6-метилпиперазин-2-она (C44)

1-Метилциклогекса-1,4-диен (1 мл) добавляли к раствору соединения C40 (255 мг; 0,884 ммоль) в этаноле (4 мл) и смесь нагревали до 50°C. Добавляли в виде одной порции гидроксид палладия на угле (25 мг; 0,18 ммоль) и нагревание продолжали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю и осадок на фильтре трижды промывали этанолом; объединенные фильтраты концентрировали в вакууме, получая продукт в виде масла. Выход: 150 мг; предположительно количественный.

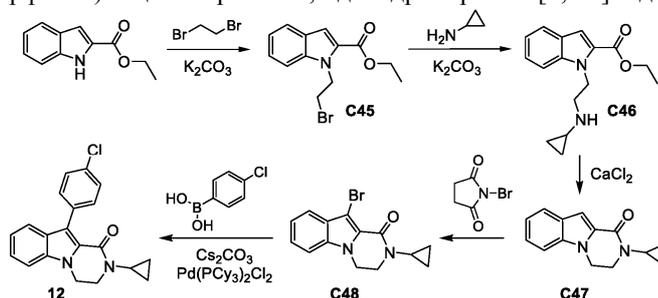
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.46-3.57 (m, 3H), 3.19 (dd, J = 13,0; 4,5 Гц, 1H), 2.81 (dd, J = 13,1; 5,9 Гц, 1H), 2.56-2.64 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 1.03-1.12 (m, 1H), 0.67-0.79 (m, 2H), 0.55-0.64 (m, 1H).

Стадия 2. Синтез (7S)-10-(4-хлорфенил)-8-циклопропил-7-метил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пироло[1,2-а]пиазин-9(6H)-она (11)

Соединение C44 приводили во взаимодействие с соединением C43 в соответствии с общей методикой для синтеза 9 в примере 9; продукт получали в виде белого твердого вещества. Выход: 123 мг; 0,350 ммоль; 39%. LCMS: m/z 352,2; 354,1 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63 (dd,  $J = 4,6$ ; 1,4 Гц, 1H), 7.78 (br d,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 7.70 (dd,  $J = 8,4$ ; 1,4 Гц, 1H), 7.44 (br d,  $J = 8,7$  Гц, 2H), 7.32 (dd,  $J = 8,4$ ; 4,6 Гц, 1H), 4.29 (dd, половина АВХ системы,  $J = 12,1$ ; 4,0 Гц, 1H), 4.23 (dd, половина АВХ системы,  $J = 12,1$ ; 1,6 Гц, 1H), 4.02-4.10 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 1H), 1.39 (d,  $J = 6,7$  Гц, 3H), 1.09-1.18 (m, 1H), 0.78-0.94 (m, 2H), 0.57-0.65 (m, 1H).

Пример 12. 10-(4-Хлорфенил)-2-циклопропил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-он (12)



Стадия 1. Синтез этил-1-(2-бромэтил)-1H-индол-2-карбоксилата (C45)

Этил-1H-индол-2-карбоксилат (4,12 г; 21,8 ммоль), 1,2-дибромэтан (4,51 г; 24,0 ммоль) и карбонат калия (4,51 г; 32,6 ммоль) объединяли с *N,N*-диметилформамидом (100 мл) и нагревали при 100°C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления *N,N*-диметилформамида и остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме; после хроматографии на силикагеле (градиент: 5%-9% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 544 мг; 1,84 ммоль; 8%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69 (br d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.46 (br d, половина квартета АВ,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 1H), 4.93 (t,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 4.40 (q,  $J = 7$  Гц, 2H), 3.70 (t,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 1.43 (t,  $J = 7,0$  Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез этил-1-[2-(циклопропиламино)этил]-1H-индол-2-карбоксилата (C46)

К суспензии соединения C45 (544 мг; 1,84 ммоль) и карбоната калия (381 мг; 2,76 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли циклопропиламин (4,2 г; 73,6 ммоль) и реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 60°C в течение 18 ч, затем при 80°C в течение 4 ч. После удаления растворителя в вакууме остаток разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 250 мг; 0,92 ммоль; 50%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 (d,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7.47 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.16 (dd,  $J = 7,5$ ; 7,5 Гц, 1H), 4.70 (t,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 4.38 (q,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 3.11 (t,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 2.13-2.20 (m, 1H), 1.42 (t,  $J = 7,2$  Гц, 3H), 0.40-0.47 (m, 2H), 0.29-0.35 (m, 2H).

Стадия 3. Синтез 2-циклопропил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (C47)

К раствору соединения C46 (100 мг; 0,37 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли хлорид кальция (41 мг; 0,37 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 суток. Смесь объединяли с идентичной реакционной смесью, приготовленной из расчета 100 мг соединения C46, и концентрировали в вакууме, получая остаток, который затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая продукт в виде беловатого твердого вещества. Выход: 160 мг; 0,707 ммоль; 96%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.66 (d,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7.52 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.10 (dd,  $J = 7,4$ ; 7,4 Гц, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.26-4.30 (m, 2H), 3.73-3.77 (m, 2H), 2.81-2.88 (m, 1H), 0.78-0.84 (m, 2H), 0.70-0.76 (m, 2H).

Стадия 4. Синтез 10-бром-2-циклопропил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (C48)

К раствору соединения C47 (200 мг; 0,88 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при -50°C добавляли *N*-бромсукцинимид (180 мг; 1,01 ммоль). Через 5 мин смесь промывали водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 200 мг; 0,655 ммоль; 74%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H, предположительно; частично скрыт пиком растворителя), 4.22-4.27 (m, 2H), 3.79-3.84 (m, 2H), 2.81-2.87 (m, 1H), 0.94-1.01 (m, 2H), 0.76-0.82 (m, 2H).

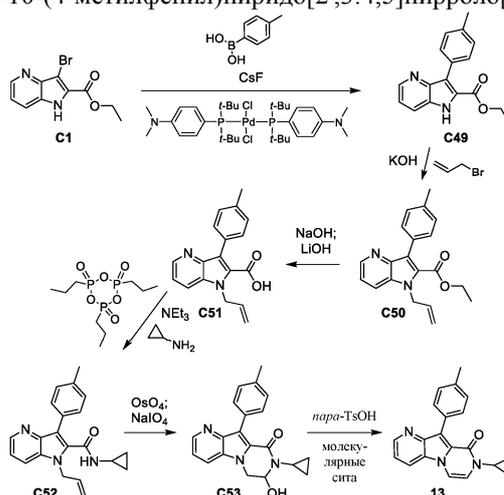
Стадия 5. Синтез 10-(4-хлорфенил)-2-циклопропил-3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2H)-она (12)

Смесь соединения C48 (100 мг; 0,33 ммоль), (4-хлорфенил)бороновой кислоты (52 мг; 0,33 ммоль) и карбоната цезия (210 мг; 0,644 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (0,5 мл) продували азотом в течение 2

мин. Добавляли в виде одной порции дихлорбис(трициклогексилфосфин)палладий(II) (36 мг; 49 мкмоль), реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией; дополнительную очистку осуществляли с использованием обращенно-фазовой HPLC (колонка: Phenomenex Gemini C18, 5 мкм; подвижная фаза А: аммиак в воде, pH 10; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 50%-70% В), получая продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 13,5 мг; 40,1 мкмоль; 12%. LCMS: m/z 336,9 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7.59 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 7.42 (br d, J = 8,3 Гц, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 7,3; 7,3 Гц, 1H), 4.26-4.32 (m, 2H), 3.83-3.89 (m, 2H), 2.77-2.84 (m, 1H), 0.90-0.97 (m, 2H), 0.71-0.78 (m, 2H).

Пример 13. 8-Циклопропил-10-(4-метилфенил)пирроло[2',3:4,5]пирроло[1,2-а]пиазин-9(8H)-он (13)



Стадия 1. Синтез этил-3-(4-метилфенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксилата (C49).

Проводили дегазацию толуола (10 мл) посредством вакуумирования, после чего сосуд заполняли азотом. По окончании каждого из последующих добавлений соединения C1 (138 мг; 0,513 ммоль) и (4-метилфенил)бороновой кислоты (140 мг; 1,03 ммоль) осуществляли такую же процедуру дегазации. Вносили водный раствор фторида цезия (1,0 М; 2,56 мл; 2,56 ммоль), после чего добавляли раствор бис[дитрет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин]дихлорпалладия(II) (45,3 мг; 64 мкмоль) в 1,2-дихлорэтане и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч. После удаления растворителя в вакууме и очистки хроматографией на силикагеле (элюент: 30%-ный этилацетат в гептане) получали продукт в виде желтого твердого вещества. Выход: 137 мг; 0,489 ммоль; 95%. LCMS: m/z 281,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.81 (br s, 1H), 8.60 (br d, J = 4,4 Гц, 1H), 7.68 (br d, J = 8,4 Гц, 1H), 7.59 (br d, J = 7,9 Гц, 2H), 7.23 (dd, J = 8,5; 4,5 Гц, 1H), 7.21 (br d, J = 7,6 Гц, 2H), 4.33 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез этил-3-(4-метилфенил)-1-(проп-2-ен-1-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксилата (C50)

Измельченный безводный гидроксид калия (109 мг; 1,94 ммоль) обрабатывали диметилсульфоксидом (1,0 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Эту смесь добавляли к раствору соединения C49 (136 мг; 0,485 ммоль) в диметилсульфоксиде (1,0 мл) и для того, чтобы осуществить перенос полностью, использовали дополнительное количество диметилсульфоксида (0,5 мл). Затем добавляли 3-бромпроп-1-ен (82 мкл; 0,97 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, после чего ее осторожно нейтрализовали, добавляя 1 н. водную соляную кислоту. Полученную смесь распределяли между водой и этилацетатом; органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая продукт в виде желтого масла. Выход: 155 мг; 0,484 ммоль; 100%. LCMS: m/z 321,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (br d, J = 4,5 Гц, 1H), 7.71 (br d, J = 8,4 Гц, 1H), 7.44 (br d, J = 7,9 Гц, 2H), 7.22-7.27 (m, 3H), 5.96-6.07 (m, 1H), 5.14-5.19 (m, 3H), 5.01 (d, J = 16,6 Гц, 1H), 4.22 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.11 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез 3-(4-метилфенил)-1-(проп-2-ен-1-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (C51)

Смесь соединения C50 (155 мг; 0,484 ммоль), циклопропиламина (98%-ного; 0,346 мл; 4,83 ммоль) и хлорида кальция (53,7 мг; 0,484 ммоль) в метаноле (5 мл) нагревали при 50°C в течение 18 ч, затем при 65°C в течение 5 ч в сосуде для работы под давлением. По данным LCMS основным компонентом был не предполагаемый амид, а сложный метиловый эфир исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в этаноле (5 мл) и воде (6 мл), обрабатывали водным раствором гидроксида натрия (12 н.; 80 мкл; 0,96 ммоль) и нагревали до 70°C

в течение 7 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, затем суспендировали в смеси этанола, тетрагидрофурана и воды (1:1:1; 6 мл). Добавляли гидроксид лития (58 мг; 2,4 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 18 ч. После удаления летучих веществ при пониженном давлении водный остаток нейтрализовали 6 н. водной соляной кислотой; дважды экстрагировали смесью 3:1 хлороформа и 2-пропанола и объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая продукт в виде твердого вещества. Выход: 105 мг; 0,359 ммоль; 74%. LCMS: m/z 293,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD), характерные пики: δ 8.32 (dd, J = 4,9; 1,2 Гц, 1H), 8.06 (dd, J = 8,3; 1,1 Гц, 1H), 7.52 (br d, J = 8,1 Гц, 2H), 7.32 (dd, J = 8,3; 5,0 Гц, 1H), 7.16 (br d, J = 7,9 Гц, 2H), 5.97-6.08 (m, 1H), 2.32 (br s, 3H).

Стадия 4. Синтез N-циклопропил-3-(4-метилфенил)-1-(проп-2-ен-1-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид (C52)

Триэтиламин (0,249 мл; 1,80 ммоль) и циклопропиламин (0,124 мл; 1,80 ммоль) добавляли к суспензии соединения C51 (105 мг; 0,359 ммоль) в этилацетате (4 мл), которую затем обрабатывали 2,4,6-триоксидом 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана (ТЗР, приблизительно 50%-ным раствором в этилацетате; 0,7 мл; 1 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 20 мин, после чего ее гасили, добавляя насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали через слой силикагеля толщиной 1/2 дюйма (1,27 см) и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (элюент: 40%-ный этилацетат в гептане) получали продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 53 мг; 0,16 ммоль; 45%. LCMS: m/z 332,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.55 (br d, J = 4,3 Гц, 1H), 7.71 (br d, J = 8,2 Гц, 1H), 7.48 (br d, J = 7,9 Гц, 2H), 7.30 (br d, J = 7,8 Гц, 2H), 7.22 (dd, J = 8,4; 4,5 Гц, 1H), 5.99-6.10 (m, 1H), 5.86 (br s, 1H), 5.14-5.19 (m, 3H), 5.04 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 2.69-2.77 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 0.69-0.76 (m, 2H), 0.26-0.32 (m, 2H).

Стадия 5. Синтез 8-циклопропил-7-гидрокси-10-(4-метилфенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-a]пиазин-9(6H)-она (C53)

Тетраоксид осмия (2,5-процентный (по массе) раствор в трет-бутаноле; 0,8 мл; 60 мкмоль) добавляли к раствору соединения C52 (53 мг; 0,16 ммоль) в ацетоне (5 мл) и воде (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли периодат натрия (110 мг; 0,51 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 2 ч, после чего добавляли водный раствор тиосульфата натрия. Смесь распределяли между дихлорметаном и водой; водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток пропускали через набивку силикагеля, элюируя дихлорметаном и этилацетатом, и элюент концентрировали при пониженном давлении, получая продукт в виде светло-персикового твердого вещества, которое далее использовали без дополнительной очистки. Выход: 22 мг; 66 мкмоль; 41%. LCMS: m/z 334,1 [M+H]<sup>+</sup>.

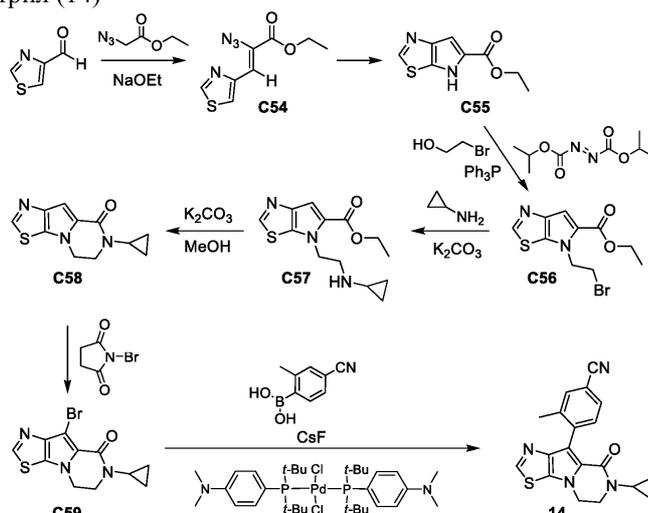
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD), характерные пики: δ 8.42 (br d, J = 4,4 Гц, 1H), 8.03 (br d, J = 8,4 Гц, 1H), 7.54 (br d, J = 8,0 Гц, 2H), 7.41 (dd, J = 8,5; 4,5 Гц, 1H), 7.25 (br d, J = 8 Гц, 2H), 5.48-5.50 (m, 1H), 4.63 (dd, J = 13,1; 1,7 Гц, 1H), 4.26 (dd, J = 13; 3 Гц, 1H), 2.85-2.91 (m, 1H), 2.41 (s, 3H).

Стадия 6. Синтез 8-циклопропил-10-(4-метилфенил)пиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-a]пиазин-9(8H)-она (13)

К раствору соединения C53 (22 мг; 66 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли измельченные молекулярные сита, затем моногидрат n-толуолсульфоновой кислоты (13,1 мг; 69,0 мкмоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Затем ее фильтровали через диатомовую землю, промывая дополнительно дихлорметаном, и объединенные фильтраты концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле (элюенты: этилацетат, затем смесь 1:1 этилацетат/метанол). Это вещество распределяли между дихлорметаном и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия; после концентрирования органического слоя при пониженном давлении получали продукт в виде флуоресцирующего желтого твердого вещества. Выход: 16 мг; 51 мкмоль; 77%. LCMS: m/z 316,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.74 (dd, J = 4,5; 1,2 Гц, 1H), 7.97 (dd, J = 8,5; 1,1 Гц, 1H), 7.72 (br d, J = 8,0 Гц, 2H), 7.33 (dd, J = 8,5; 4,5 Гц, 1H), 7.30 (br d, J = 7,9 Гц, 2H), 7.22 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 6.56 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 3.17-3.24 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.05-1.11 (m, 2H), 0.85-0.91 (m, 2H).

Пример 14. 4-(7-Циклопропил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]тиазоло[4',5':4,5]пирроло[1,2-а]пиазин-9-ил)-3-метилбензонитрил (14)



Стадия 1. Синтез этил-2-азидо-3-(1,3-тиазол-4-ил)проп-2-еноата (C54)

К раствору этилата натрия (полученного из металлического натрия (7,36 г; 320 ммоль) и этанола (120 мл) при 0°C медленно добавляли раствор 1,3-тиазол-4-карбальдегида (9,13 г; 80,7 ммоль) и этилазидоацетата (20,64 г; 159,8 ммоль) в этаноле (120 мл) в течение 1,5 ч. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при 10°C, охлаждали до -40°C и обрабатывали раствором хлорида аммония (8,4 г; 160 ммоль) в воде (100 мл). Полученную смесь выливали в ледяную воду и осадок собирали фильтрованием, получая продукт в виде беловатого твердого вещества. Выход: 3,94 г; 17,6 ммоль; 22%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8.24 (br d, J = 2,0 Гц, 1H), 7.27 (br s, 1H), 4.38 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 1.40 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез этил-4H-пирроло[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоксилата (C55)

Раствор соединения C54 (2,0 г; 8,9 ммоль) в ксилоле (200 мл) нагревали при температуре дефлегмации в течение 20 мин, затем концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 10%-30% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 0,83 г; 4,2 ммоль; 47%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.40 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.40 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 1.41 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез этил-4-(2-бромэтил)-4H-пирроло[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоксилата (C56)

Соединение C55 превращали в продукт, используя способ, описанный для синтеза соединения C12 в примере 3, за исключением того, что вместо трет-бутил-(2R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата использовали 2-бромэтанол.

Хроматографию в этом случае проводили, используя градиент 5%-16% этилацетата в петролейном эфире. Продукт выделяли в виде белого твердого вещества. Выход: 7,0 г; 23 ммоль; 92%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.84 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 4.35 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3.80 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 1.41 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 4. Синтез этил-4-[2-(циклопропиламино)этил]-4H-пирроло[3,2-d][1,3]тиазол-5-карбоксилата (C57)

Соединение C56 превращали в продукт в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения C46 в примере 12. Очистку осуществляли посредством хроматографии на силикагеле (градиент: 10%-50% этилацетата в петролейном эфире), получая продукт в виде бесцветного масла. Выход: 6,34 г; 22,7 ммоль; 99%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.52 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.59 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 4.34 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3.16 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 2.12-2.18 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 0.39-0.45 (m, 2H), 0.25-0.30 (m, 2H).

Стадия 5. Синтез 7-циклопропил-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[4'5':4,5]пирроло[1,2-а]пиазин-8(5H)-она (C58)

Карбонат калия (3,13 г; 22,6 ммоль) добавляли к раствору соединения C57 (6,34 г; 22,7 ммоль) в метаноле (200 мл) и реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 18 часов. После концентрирования смеси в вакууме остаток экстрагировали дихлорметаном (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (300 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. После хроматографии на силикагеле (градиент: 50%-80% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде желтого твердого вещества. Выход: 3,5 г; 15 ммоль; 66%. LCMS: m/z 233,8 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.52 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.16-4.22 (m, 2H), 3.79-3.84 (m, 2H), 2.78-2.84

(m, 1H), 0.92-0.99 (m, 2H), 0.72-0.78 (m, 2H).

Стадия 6. Синтез 9-бром-7-циклопропил-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[4',5':4,5]-пирроло[1,2-а]пиазин-8(5H)-она (C59)

N-Бромсукцинимид (420 мг; 2,36 ммоль) добавляли к раствору соединения C58 (500 мг; 2,14 ммоль) в дихлорметане (21 мл) при 0°C. Через 20 минут выдерживания при 0°C реакцию смесь обрабатывали водой и проводили разделение слоев. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая продукт в виде светлого рыжеватого-коричневого твердого вещества. Выход: 670 мг; 2,1 ммоль, 98%. LCMS: m/z 312,0; 314,0 [M+H]<sup>+</sup>.

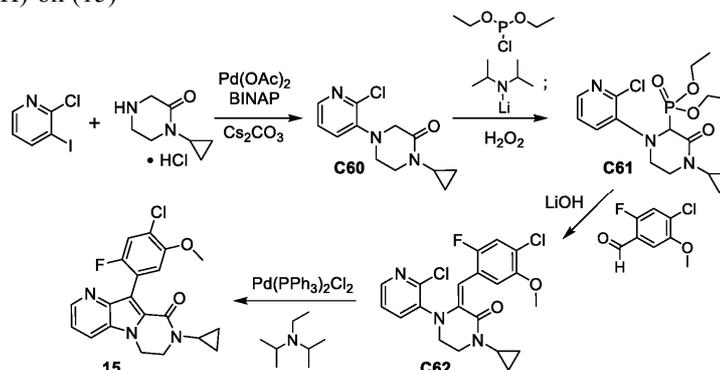
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57 (s, 1H), 4.17-4.21 (m, 2H), 3.78-3.83 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 1H), 0.93-0.99 (m, 2H), 0.73-0.79 (m, 2H).

Стадия 7. Синтез 4-(7-циклопропил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]тиазоло[4',5':4,5]пирроло[1,2-а]пиазин-9-ил)-3-метилбензонитрила (14)

Соединение C59 приводили во взаимодействие с (4-циано-2-метилфенил)бороновой кислотой, используя способ, описанный для синтеза соединения C49 в примере 13, за исключением того, что реакции давали возможность протекать в течение 48 ч. В этом случае хроматографию на силикагеле проводили с использованием этилацетата в качестве элюента; вещество, выделенное в результате хроматографии, суспендировали в диэтиловом эфире в течение 30 мин и затем собирали фильтрованием, получая продукт в виде твердого вещества. Выход: 3,0 мг; 8,6 мкмоль; 11%. LCMS: m/z 349,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.54 (s, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 4.25-4.29 (m, 2H), 3.84-3.90 (m, 2H), 2.72-2.78 (m, 1H), 2.31 (br s, 3H), 0.88-0.95 (m, 2H), 0.68-0.74 (m, 2H).

Пример 15. 10-(4-Хлор-2-фтор-5-метоксифенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиродо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиазин-9(6H)-он (15)



Стадия 1. Синтез 4-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-циклопропилпиперазин-2-она (C60)

1,1'-Бинафталин-2,2'-диилбис(дифенилфосфан) (BINAP; 2,5 г; 4,0 ммоль) и ацетат палладия(II) (1,0 г; 4,5 ммоль) добавляли к смеси гидрохлорида 1-циклопропилпиперазин-2-она (12,6 г; 71,3 ммоль), 2-хлор-3-иодпиридина (20,5 г; 85,6 ммоль) и карбоната цезия (139 г; 427 ммоль) в толуоле (500 мл). После нескольких продуваний азотом реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут и затем при 120°C в течение 18 ч. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (2×200 мл); объединенные фильтраты концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (градиент: 50%-100% этилацетата в петролейном эфире), получая продукт в виде коричневого твердого вещества. Выход: 7,3 г; 29,0 ммоль; 41%. LCMS: m/z 251,9 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.07 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 7.58 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7.38 (dd, J = 8,0; 4,6 Гц, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.46-3.52 (m, 2H), 3.37-3.42 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 2H), 0.73-0.80 (m, 2H).

Стадия 2. Синтез диэтил-[1-(2-хлорпиридин-3-ил)-4-циклопропил-3-оксопиперазин-2-ил]фосфоната (C61)

n-Бутиллитий (2,5 М в гексанах; 8,4 мл; 21 ммоль) добавляли к раствору диизопропиламина (2,94 мл; 21,0 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) при -78°C. После перемешивания этой смеси в течение 10 мин по каплям добавляли раствор соединения C60 (2,52 г; 10,0 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и перемешивание продолжали при -78°C в течение еще 10 мин. Затем добавляли диэтилхлорфосфит (3,16 мл; 22,0 ммоль) и температуру реакционной смеси поддерживали при -78°C в течение 30 мин, после чего смесь нагревали до комнатной температуры, обрабатывали лимонной кислотой (10%-ным водным раствором; 20 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли перекись водорода (30%-ный раствор в воде; 3,4 мл; 30 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Затем к охлажденной реакционной смеси добавляли сульфит натрия (3,78 г; 30 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (элюенты: этилацетат, затем 5%-ный метанол в этилацетате) получали бледно-желтое масло (3,68 г), которое по данным LCMS и <sup>1</sup>H ЯМР-анализа оценено как смесь желаемого продукта и фосфата его енольной формы.

LCMS:  $m/z$  388,2 и 524,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ), характерные пики:  $\delta$  [8.13 (br dd,  $J = 4,6$ ; 1,6 Гц) и 8.06 (dd,  $J = 4,6$ ; 1,7 Гц), суммарный сигнал 1H], [7.49 (dd,  $J = 7,9$ ; 1,8 Гц) и 7.39 (br dd,  $J = 7,9$ ; 1,6 Гц), суммарный сигнал 1H], [7.21 (br dd,  $J = 7,9$ ; 4,6 Гц) и 7.15 (dd,  $J = 7,9$ ; 4,6 Гц), суммарный сигнал 1H].

Это вещество объединяли с продуктами нескольких аналогичных реакций с использованием соединения С60 (всего соединения С60: 7,81 г; 31,0 ммоль) для гидролиза фосфата енольной формы: объединенные продукты нагревали при температуре дефлегмации в этаноле в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме и очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент: 0-10% метанола в этилацетате). Выделенное вещество (11 г) по-прежнему содержало фосфат енольной формы, поэтому его растворяли в этаноле (30 мл) и нагревали при температуре дефлегмации в течение еще 4 часов. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток кристаллизовали из смеси гептан/этилацетат, получая продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 7,0 г; 18 ммоль; 58%. LCMS:  $m/z$  388,2; 390,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.13 (dd,  $J = 4,6$ ; 1,7 Гц, 1H), 7.39 (dd,  $J = 8,0$ ; 1,7 Гц, 1H), 7.22 (dd,  $J = 7,9$ ; 4,6 Гц, 1H), 4.62 (dd,  $J = 22,8$ ; 1,5 Гц, 1H), 4.13-4.27 (m, 3H), 3.98-4.08 (m, 2H), 3.26-3.45 (m, 3H), 2.79-2.86 (m, 1H), 1.33 (br t,  $J = 7,1$  Гц, 3H), 1.13 (br t,  $J = 7,1$  Гц, 3H), 0.82-0.95 (m, 2H), 0.71-0.78 (m, 1H), 0.63-0.71 (m, 1H).

Стадия 3. Синтез 3-(4-хлор-2-фтор-5-метоксибензилиден)-4-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-циклопропилпиперазин-2-она (С62)

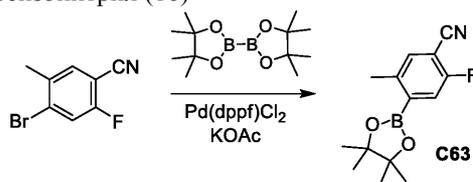
Моногидрат гидроксида лития (16,8 мг; 0,400 ммоль) добавляли к смеси 4-хлор-2-фтор-5-метоксибензальдегида (20,7 мг; 0,110 ммоль) и соединения С61 (38,8 мг; 0,100 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл) и этаноле (50 мкл). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 5 ч ее разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме, получая продукт. Выход: 34 мг; 80 мкмоль; 80%. LCMS:  $m/z$  422,1; 424,1; 426,0  $[M+H]^+$ .

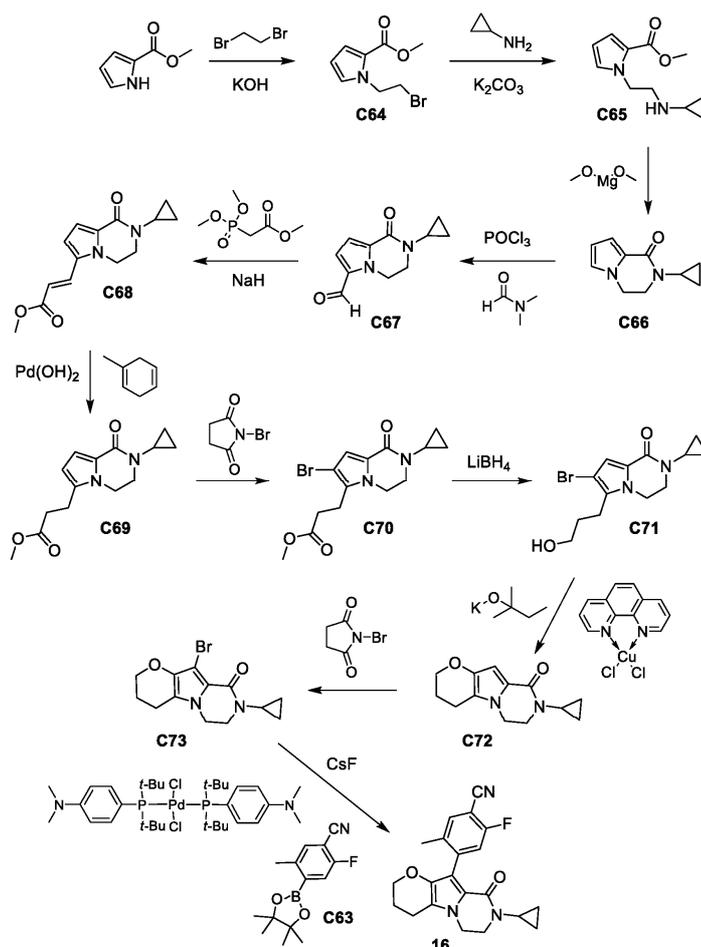
Стадия 4. Синтез 10-(4-хлор-2-фтор-5-метоксифенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропирроло[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиазин-9 (6H)-она (15)

Смесь соединения С62 (42,2 мг; 99,9 мкмоль), дихлорбис(трифенилфосфин)палладия(II) (7,0 мг; 10 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламина (87 мкл; 0,50 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) перемешивали при 120°C в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме. После очистки обращенно-фазовой HPLC (колонка: XBridge C18, 5 мкм, от Waters; подвижная фаза А: 0,03%-ный гидроксид аммония в воде (об./об.); подвижная фаза В: 0,03%-ный гидроксид аммония в ацетонитриле (об./об.); градиент: 30%-100% В) получали продукт. Выход: 9,5 мг; 25 мкмоль; 25%. LCMS:  $m/z$  386,2; 388,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (600 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.46 (dd,  $J = 4,3$ ; 1,2 Гц, 1H), 8.07 (dd,  $J = 8,5$ ; 1,0 Гц, 1H), 7.43 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 7.36 (dd,  $J = 8,4$ ; 4,4 Гц, 1H), 7.23 (d,  $J = 6,4$  Гц, 1H), 4.40 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (br s, 2H), 2.81-2.87 (m, 1H), 0.70-0.82 (m, 4H).

Пример 16. 4-(8-Циклопропил-9-оксо-3,4,6,7,8,9-гексагидро-2H-пирано[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиазин-10-ил)-2-фтор-5-метилбензонитрил (16)





Стадия 1. Синтез 2-фтор-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (C63)

4-Бром-2-фтор-5-метилбензонитрил превращали в продукт в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения C16 в примере 4а. Продукт получали в виде белого твердого вещества. Выход: 281 мг; 1,08 ммоль; 45%. GCMS: *m/z* 261 [M<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 7.38 (br d, *J* = 5,9 Гц, 1H), 2.51 (br s, 3H), 1.36 (s, 12H).

Стадия 2. Синтез метил-1-(2-бромэтил)-1H-пиррол-2-карбоксилата (C64)

Гидроксид калия (11,2 г; 200 ммоль) добавляли в виде одной порции к раствору метил-1H-пиррол-2-карбоксилата (5,0 г; 40 ммоль) в диметилсульфоксиде (40 мл) и смесь перемешивали в течение 1,25 часа, в этот момент приблизительно половина гидроксида калия растворялась. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и с помощью шприца добавляли в течение 3-5 мин 1,2-дибромэтан (37,5 г; 200 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешиваться в течение 18 ч. Затем ее распределяли между диэтиловым эфиром (150 мл) и водой (100 мл); органический слой дважды промывали полунасыщенным водным раствором хлорида натрия, один раз промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0-60% этилацетата в гептане) получали продукт в виде бесцветного масла. Выход: 7,05 г; 30,4 ммоль; 76%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.00 (dd, *J* = 4,0; 1,8 Гц, 1H), 6.93 (br dd, *J* = 2,6; 1,8 Гц, 1H), 6.16 (dd, *J* = 4,0; 2,6 Гц, 1H), 4.67 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H).

Стадия 3. Синтез метил-1-[2-(циклопропиламино)этил]-1H-пиррол-2-карбоксилата (C65)

Соединение C64 превращали в продукт, используя способ, описанный для синтеза соединения C7 в примере 2. Продукт получали в виде светло-желтого масла. Выход: 6,30 г; 30,2 ммоль; 99%. LCMS: *m/z* 209,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.97 (dd, *J* = 4,0; 1,8 Гц, 1H), 6.89-6.91 (m, 1H), 6.14 (dd, *J* = 4,0; 2,5 Гц, 1H), 4.45 (t, *J* = 6,3 Гц, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.07 (t, *J* = 6,3 Гц, 2H), 2.10-2.16 (m, 1H), 0.42-0.47 (m, 2H), 0.31-0.36 (m, 2H).

Стадия 4. Синтез 2-циклопропил-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-[(2H)-она (C66)

Соединение C65 превращали в продукт, используя способ, описанный для синтеза соединения C8 в примере 2. Продукт получали в виде белого твердого вещества. Выход: 3,23 г; 18,3 ммоль; 61%. LCMS: *m/z* 177,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.93 (dd, J = 3,9; 1,6 Гц, 1H), 6.70 (dd, J = 2,5; 1,6 Гц, 1H), 6.21 (dd, J = 3,8; 2,5 Гц, 1H), 4.06-4.11 (m, 2H), 3.66-3.70 (m, 2H), 2.72-2.78 (m, 1H), 0.87-0.93 (m, 2H), 0.68-0.73 (m, 2H).

Стадия 5. Синтез 2-циклопропил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-карбальдегида (С67)

Оксихлорид фосфора (1,43 мл; 15,6 ммоль) по каплям добавляли к смеси N,N-диметилформамида (98%-ного; 1,23 мл; 15,5 ммоль) и 1,2-дихлорэтана (15 мл) при 0°C. Через 20 мин с помощью шприца добавляли раствор соединения С66 (2,49 г; 14,1 ммоль) в 1,2-дихлорэтана (10 мл) и реакционную смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение 3,5 ч. К реакционной смеси добавляли воду, затем pH смеси подвели до 9, используя 1 М водный раствор гидроксида натрия и небольшое количество насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Водный слой дважды экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0-100% этилацетата в гептане) получали продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 1,18 г; 5,78 ммоль; 41%. LCMS: m/z 205,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.67 (s, 1H), 6.95 (квartet AB, верхняя половина уширена, J<sub>AB</sub> = 4,2 Гц, Δν<sub>AB</sub> = 6,4 Гц, 2H), 4.57-4.61 (m, 2H), 3.69-3.73 (m, 2H), 2.77-2.83 (m, 1H), 0.91-0.97 (m, 2H), 0.72-0.77 (m, 2H).

Стадия 6. Синтез метил-(2E)-3-(2-циклопропил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидропирроло-[1,2-а]пиазин-6-ил)проп-2-еноата (С68)

Метил(диметоксифосфорил)ацетат (98%-ный; 1,05 мл; 7,14 ммоль) по каплям добавляли в течение 3-4 минут к суспензии гидрида натрия (60%-ной в минеральном масле; 285 мг; 7,13 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при 0°C. Для облегчения перемешивания добавляли дополнительное количество тетрагидрофурана (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, после чего добавляли раствор соединения С67 (1,12 г; 5,47 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешиваться в течение 18 ч. После удаления растворителя в вакууме остаток распределяли между водой и дихлорметаном. Водный слой дважды экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0-4% метанола в дихлорметане) получали продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 1,21 г; 4,65 ммоль; 85%. LCMS: m/z 261,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51 (br d, J = 15,7 Гц, 1H), 6.97 (dd, J = 4,2; 0,6 Гц, 1H), 6.67 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 6.29 (d, J = 15,7 Гц, 1H), 4.12-4.16 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.71-3.75 (m, 2H), 2.74-2.80 (m, 1H), 0.90-0.96 (m, 2H), 0.70-0.75 (m, 2H).

Стадия 7. Синтез метил-3-(2-циклопропил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-ил)пропаноата (С69)

Соединение С68 превращали в продукт в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения С44 в примере 11. Продукт получали в виде серого твердого вещества, часть которого переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

Стадия 8. Синтез метил-3-(7-бром-2-циклопропил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-ил)пропаноата (С70)

Соединение С69 превращали в продукт, используя способ, описанный для синтеза соединения С1 в примере 1. Продукт получали в виде белого твердого вещества. Выход: 618 мг; 1,81 ммоль; 79%. LCMS: m/z 341,0; 343,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.91 (s, 1H), 4.06-4.11 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.63-3.67 (m, 2H), 2.90 (dd, J = 7,2; 7,1 Гц, 2H), 2.17-2.77 (m, 1H), 2.64 (dd, J = 7,3; 7,0 Гц, 2H), 0.87-0.93 (m, 2H), 0.67-0.72 (m, 2H).

Стадия 9. Синтез 7-бром-2-циклопропил-6-(3-гидроксипропил)-3,4-дигидропирроло-[1,2-а]пиазин-1(2H)-она (С71)

Раствор боргидрида лития в тетрагидрофуране (2 М; 1,12 мл; 2,24 ммоль) добавляли к раствору соединения С70 (586 мг; 1,72 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл). Реакционную смесь нагревали до температуры дефлегмации в течение 2 ч, перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и затем гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Смесь трижды экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0-4% метанола в метилхлориде) получали продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 429 мг; 1,37 ммоль; 80%. LCMS: m/z 313,1; 315,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.92 (s, 1H), 3.99-4.04 (m, 2H), 3.61-3.68 (m, 4H), 2.70-2.78 (m, 3H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.51 (br t, J = 5 Гц, 1H), 0.87-0.93 (m, 2H), 0.67-0.72 (m, 2H).

Стадия 10. Синтез 8-циклопропил-3,4,7,8-тетрагидро-2H-пирано[2',3':4,5]пирроло-[1,2-а]пиазин-9(6H)-она (С72)

Раствор 2-метилбутан-2-оата калия (приблизительно 1,7 М в толуоле; 0,44 мл; 0,75 ммоль) добавляли с помощью шприца к смеси соединения С71 (79 мг; 0,25 ммоль) и дихлор (1,10-

фенантролин)меди(II) (9 мг; 0,03 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Через этот раствор барботировали аргон в течение 2 мин, после чего реакционную смесь нагревали при 100°C в микроволновом реакторе в течение 18 ч. Затем ее разбавляли водой и этилацетатом и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0-100% этилацетата в гептане) получали продукт. Выход: 17 мг; 73 мкмоль; 29%. LCMS: m/z 233,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.46 (s, 1H), 4.06-4.10 (m, 2H), 3.82-3.87 (m, 2H), 3.63-3.67 (m, 2H), 2.69-2.75 (m, 1H), 2.60 (dd, J = 6,5; 6,5 Гц, 2H), 1.99-2.06 (m, 2H), 0.85-0.91 (m, 2H), 0.65-0.70 (m, 2H).

Стадия 11. Синтез 10-бром-8-циклопропил-3,4,7,8-тетрагидро-2H-пирано-[2',3':4,5]пирроло[1,2-a]пиазин-9(6H)-она (C73)

N-Бромсукцинимид (13 мг; 73 мкмоль) добавляли к раствору соединения C72 (17 мг; 73 мкмоль) в дихлорметане (1 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Затем смесь промывали 0,5 М водным раствором гидроксида натрия и концентрировали в вакууме, получая продукт в виде желтого масла. Выход: 22 мг; 71 мкмоль; 97%. LCMS: m/z 311,1; 313,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.13-4.17 (m, 2H), 3.83-3.87 (m, 2H), 3.62-3.67 (m, 2H), 2.68-2.74 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 6,5; 6,4 Гц, 2H), 2.02-2.08 (m, 2H), 0.85-0.91 (m, 2H), 0.66-0.71 (m, 2H).

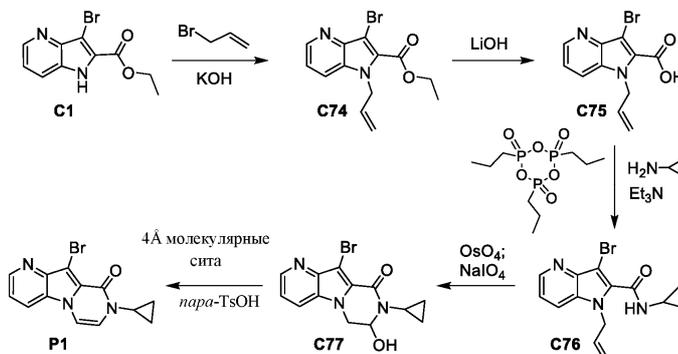
Стадия 12. Синтез 4-(8-циклопропил-9-оксо-3,4,6,7,8,9-гексагидро-2H-пирано[2',3':4,5]пирроло[1,2-a]пиазин-10-ил)-2-фтор-5-метилбензонитрила (16)

Раствор фторида цезия (53 мг; 0,35 ммоль) в воде (0,40 мл) добавляли к смеси соединения C63 (42,3 мг; 0,162 ммоль) и соединения C73 (36 мг; 0,12 ммоль) в толуоле (2 мл); затем добавляли бис[ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин]дихлорпалладий(II) (8,5 мг; 12 мкмоль). Реакционную колбу вакуумировали и трижды наполняли азотом, после чего реакционную смесь нагревали в течение 18 ч при 80°C. Растворитель удаляли в вакууме и остаток распределяли между водой и дихлорметаном. Водный слой дважды экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. После очистки обращенно-фазовой HPLC (колонка: Sunfire C18, 5 мкм, от Waters; подвижная фаза А: 0,05%-ная трифторуксусная кислота в воде (об./об.); подвижная фаза В: 0,05%-ная трифторуксусная кислота в ацетонитриле (об./об.); градиент: 30-100% В) получали продукт. Выход: 17 мг; 46 мкмоль; 38%. LCMS: m/z 366,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.70 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3.98-4.01 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 5,8; 5,8 Гц, 2H), 3.56-3.64 (m, 2H), 2.62-2.67 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.92-1.97 (m, 2H), 0.67-0.71 (m, 2H), 0.56-0.60 (m, 2H).

#### Подготовительные примеры

Подготовительный пример P1. 10-Бром-8-циклопропилпиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-a]пиазин-9(8H)-он (P1)



Стадия 1. Синтез этил-3-бром-1-(проп-2-ен-1-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксилата (C74)

Соединение C1 превращали в продукт, используя способ, описанный для синтеза соединения C50 в примере 13. Если по данным LCMS-анализа делали заключение о завершении реакции, то добавляли воду и реакционную смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 3-15% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 2,7 г; 8,7 ммоль; 79%. LCMS: m/z 308,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. Синтез 3-бром-1-(проп-2-ен-1-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (C75)

Гидроксид лития (0,42 г; 17,5 ммоль) добавляли к раствору соединения C74 (2,7 г; 8,7 ммоль) в смеси тетрагидрофурана, этанола и воды (в соотношении 1:1:1; 45 мл) и

реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После удаления растворителей в вакууме получали продукт в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. Выход: 1,7 г; 6,0 ммоль; 69%.

Стадия 3. Синтез 3-бром-N-циклопропил-1-(проп-2-ен-1-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид (C76)

Соединение C75 превращали в продукт, используя способ, описанный для синтеза соединения C52 в примере 13, за исключением того, что реакции давали возможность протекать в течение 24 часов. Продукт получали в виде серого твердого вещества. Выход: 2,81 г; 8,78 ммоль; 80%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (dd, J = 4,5; 1,2 Гц, 1H), 7.71 (dd, J = 8,4; 1,1 Гц, 1H), 7.28 (dd, J = 8,4; 4,4 Гц, 1H, предположительно; частично скрыт пиком растворителя), 6.95 (br s, 1H), 5.94-6.05 (m, 1H), 5.21 (br d, J = 5,1 Гц, 2H), 5.15 (br d, J = 10,4 Гц, 1H), 4.97 (br d, J = 17,1 Гц, 1H), 2.92-3.00 (m, 1H), 0.91-0.98 (m, 2H), 0.70-0.76 (m, 2H).

Стадия 4. Синтез 10-бром-8-циклопропил-7-гидрокси-7,8-дигидропиридо-[2',3':4,5]пирроло[1,2-a]пиазин-9(6H)-она (C77)

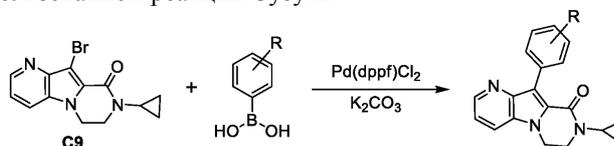
Соединение C76 превращали в продукт, используя способ, описанный для синтеза соединения C53 в примере 13. Продукт получали в виде белого твердого вещества. Выход: 3,4 г; 11 ммоль, 69%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.52 (dd, J = 4,4; 1,2 Гц, 1H), 8.10 (dd, J = 8,5; 1,2 Гц, 1H), 7.40 (dd, J = 8,5; 4,5 Гц, 1H), 6.69 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 5.32-5.37 (m, 1H), 4.58 (dd, J = 13,0; 1,4 Гц, 1H), 4.19 (dd, J = 12,9; 2,5 Гц, 1H), 2.80-2.87 (m, 1H), 0.90-0.98 (m, 1H), 0.70-0.80 (m, 3H).

Стадия 5. Синтез 10-бром-8-циклопропилпиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-a]пиазин-9(8H)-она (P1)

К раствору соединения C77 (1,0 г; 3,1 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (619 мг; 3,25 ммоль) и 4Å молекулярные сита (7,9 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 18 часов ее фильтровали через диатомовую землю и фильтровальную набивку промывали дихлорметаном; объединенные фильтраты последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 10%-50% этилацетата в петролейном эфире) получали продукт в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,56 г; 1,8 ммоль; 58%. LCMS: m/z 304,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.79 (br d, J = 4,4 Гц, 1H), 7.95 (br d, J = 8,5 Гц, 1H), 7.37 (dd, J = 8,5; 4,5 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 6.57 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 3.18-3.26 (m, 1H), 1.10-1.17 (m, 2H), 0.90-0.96 (m, 2H).

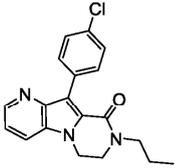
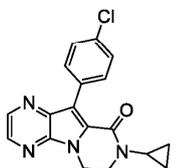
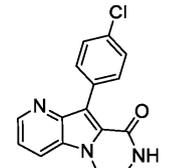
Способ А. Синтез 8-циклопропил-10-(замещенный фенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-a]пиазин-9(6H)-онов с использованием реакции Сузуки

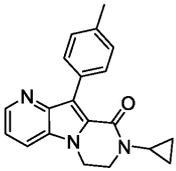
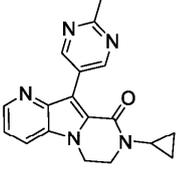
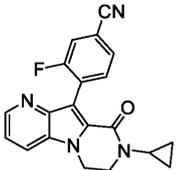
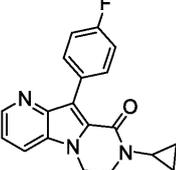


Суспензию соединения C9 (61 мг; 0,20 ммоль) в дегазированном 1,4-диоксане (0,8 мл) добавляли во флакон, содержащий соответственно замещенную фенилбороновую кислоту (0,3 ммоль). Добавляли водный раствор карбоната калия (3 М; 0,2 мл; 0,6 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) дихлорметановый комплекс (8 мг; 0,01 ммоль), реакционную смесь дегазировали, используя два цикла вакуумирования, после чего сосуд заполняли азотом. Реакционную смесь нагревали со встряхиванием при 70°C в течение 20 ч, затем распределяли между водой (1,5 мл) и этилацетатом (2,5 мл). Органический слой загружали на картридж SCX-2 для твердофазной экстракции (Silicycle, 6 мл; 1 г). Экстракцию водного слоя проводили еще дважды и органические слои загружали в тот же картридж. Картридж промывали метанолом (5 мл) и затем раствором триэтиламина в метаноле (1 М; 7,2 мл); основной элюат собирали и концентрировали в вакууме. Продукты очищали обращенно-фазовой HPLC (колонка: Waters XBridge C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,03% гидроксида аммония в воде (об./об.); подвижная фаза В: 0,03% гидроксида аммония в ацетонитриле (об./об.); градиент: от 10 до 100% В).

Используя методологию, описанную выше для примеров 1-16, синтезировали соединения примеров 17-77. См. табл. 6 и 7 для конкретных используемых способов, а также данные определения характеристик для соединений этих примеров.

Таблица 6. Способ синтеза и физико-химические данные для соединений из примеров 17-29

Номер примера	Структура	Способ синтеза: номер примера; источник не имеющих в продаже исходных веществ	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ), δ (млн <sup>-1</sup> ); LCMS, <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> для обнаруженного иона
17		Альтернативный синтез соединения примера 2; C10	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.48 (dd, <i>J</i> = 4,4; 1,1 Гц, 1H), 8.06 (br d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7.77 (br d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 7.44 (br d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 8,5; 4,5 Гц, 1H), 4.40-4.45 (m, 2H), 3.84-3.90 (m, 2H), 3.44-3.50 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 2H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7,3 Гц, 3H); 340,0
18		Пример 8; C29	8.58 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7.79 (br d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 7.45 (br d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 4.47-4.51 (m, 2H), 3.88-3.93 (m, 2H), 2.85-2.91 (m, 1H), 0.96-1.02 (m, 2H), 0.77-0.82 (m, 2H); 338,9
19		C2 <sup>1</sup>	8.63 (br d, <i>J</i> = 4,5 Гц, 1H), 7.81 (br d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7.71 (br d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7.44 (br d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 8,5; 4,4 Гц, 1H), 6.30 (br s, 1H), 4.32-4.37 (m, 2H), 3.83-3.89 (m, 2H); 298,0

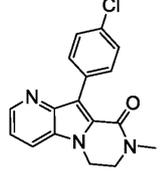
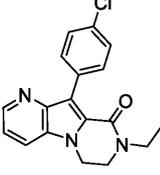
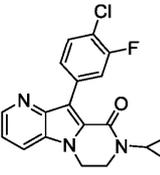
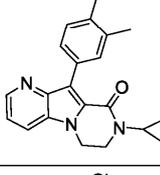
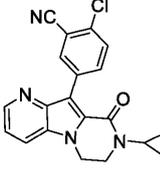
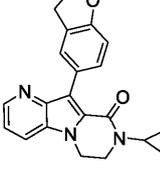
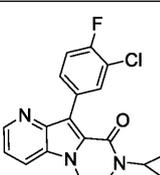
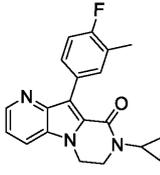
20		Пример 8; C9	8.55 (dd, J = 4,5; 1,4 Гц, 1H), 7.68 (br d, J = 8,1 Гц, 2H), 7.57 (dd, J = 8,4; 1,4 Гц, 1H), 7.26 (br d, J = 8 Гц, 2H), 7.20 (dd, J = 8,4; 4,5 Гц, 1H), 4.13-4.18 (m, 2H), 3.74-3.79 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.86-0.92 (m, 2H), 0.68-0.74 (m, 2H); 318,2
21		Пример 8; C9 <sup>2</sup>	9.08 (s, 2H), 8.61 (dd, J = 4,4; 1,2 Гц, 1H), 7.71 (dd, J = 8,4; 1,2 Гц, 1H), 7.33 (dd, J = 8,5; 4,5 Гц, 1H), 4.30-4.35 (m, 2H), 3.89-3.94 (m, 2H), 2.83-2.89 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 0.94-1.01 (m, 2H), 0.75-0.81 (m, 2H); 319,9
22		Пример 2; C9	8.61 (br d, J = 4,5 Гц, 1H), 7.79 (br dd, J = 7,6; 7,3 Гц, 1H), 7.72 (br d, J = 8,4 Гц, 1H), 7.56 (dd, J = 8,0; 1,3 Гц, 1H), 7.47 (dd, J = 9,2; 1,2 Гц, 1H), 7.33 (dd, J = 8,4; 4,5 Гц, 1H), 4.22-4.44 (br m, 2H), 3.81-4.06 (br m, 2H), 2.81-2.88 (m, 1H), 0.96 (br s, 2H), 0.77 (br s, 2H); 346,9
23		Пример 3; C9	8.60 (dd, J = 4,5; 1,5 Гц, 1H), 7.80 (br dd, J = 8,9; 5,6 Гц, 2H), 7.66 (dd, J = 8,4; 1,5 Гц, 1H), 7.28 (dd, J = 8,4; 4,4 Гц, 1H), 7.15 (br dd, J = 8,9; 8,9 Гц, 2H), 4.25-4.30 (m, 2H), 3.85-3.90 (m, 2H), 2.81-2.87 (m, 1H), 0.92-0.98 (m, 2H), 0.73-0.79 (m, 2H); 322,2

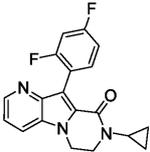
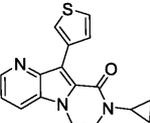
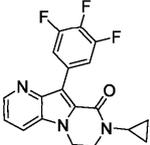
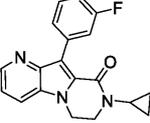
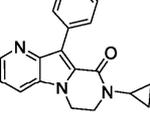
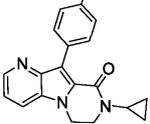
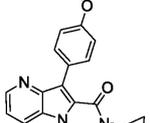
24		Пример 8; C9 <sup>2</sup>	8.59 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 8,4; 4,5 Гц, 1H), 4.25-4.30 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.85-3.90 (m, 2H), 2.82-2.89 (m, 1H), 0.93-1.00 (m, 2H), 0.73-0.80 (m, 2H); 370,1
25		Пример 7; C26	9.12 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.74 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 7.45 (br d, J = 8,7 Гц, 2H), 4.39-4.44 (m, 2H), 3.92-3.97 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 1H), 0.96-1.03 (m, 2H), 0.77-0.82 (m, 2H); 339,1
26		Пример 8; C9 <sup>2</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ 9.13 (dd, J = 2,1; 0,8 Гц, 1H), 8.54 (dd, J = 4,4; 1,4 Гц, 1H), 8.42 (dd, J = 8,1; 2,2 Гц, 1H), 8.13 (dd, J = 8,4; 1,4 Гц, 1H), 8.09 (dd, J = 8,1; 0,9 Гц, 1H), 7.43 (dd, J = 8,5; 4,5 Гц, 1H), 4.40-4.45 (m, 2H), 3.82-3.86 (m, 2H), 2.86-2.92 (m, 1H), 0.74-0.85 (m, 4H); 330,2
27		Пример 8; C57	8.55 (s, 1H), 7.93 (br d, J = 8 Гц, 2H), 7.39 (br d, J = 8 Гц, 2H), 4.18-4.23 (m, 2H), 3.81-3.87 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 1H), 0.90-0.97 (m, 2H), 0.70-0.76 (m, 2H); 344,1
28		Пример 8; C57, C63	8.55 (s, 1H), 7.50 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H, предположительно; частично скрыт пиком растворителя), 4.25-4.30 (m, 2H), 3.84-3.91 (m, 2H), 2.72-2.79 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 0.88-0.96 (m, 2H), 0.69-0.75 (m, 2H); 367,1
29		Пример 16; C73	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ 7.36 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7.05 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3.96-4.00 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 5,9; 5,8 Гц, 2H), 3.54-3.62 (m, 2H), 2.61-2.66 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.91-1.96 (m, 2H), 0.66-0.70 (m, 2H), 0.55-0.59 (m, 2H); 375,1; 377,1

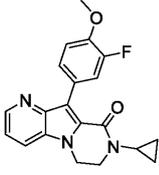
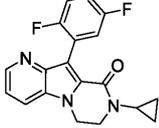
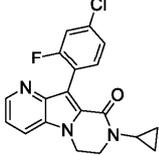
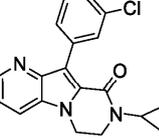
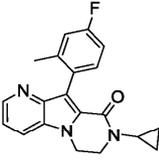
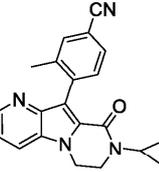
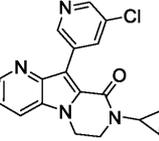
1. Соединение C2 подвергали реакции Мицунобу с трет-бутил-(2-гидроксиэтил)карбаматом, получая этил-1-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил}-3-(4-хлорфенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксилат. После опосредуемого кислотой удаления трет-бутоксикарбонильной группы получали этил-1-(2-аминоэтил)-3-(4-хлорфенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксилат, который циклизовали до соединения примера 19, используя триэтиламин и хлорид кальция в метаноле при 50°C.

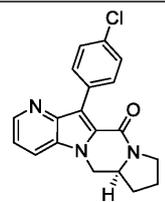
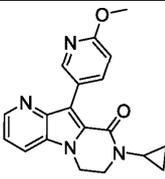
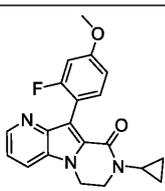
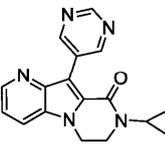
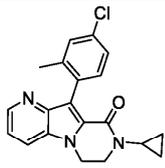
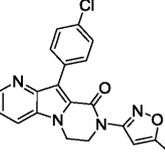
2. В этом случае использовали 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил-содержащее производное, а не бороновую кислоту.

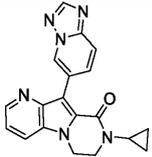
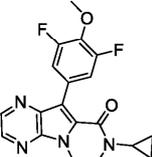
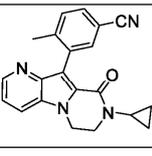
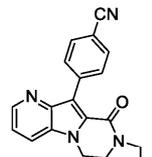
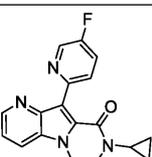
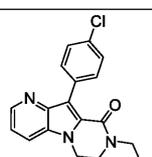
Таблица 7. Способ синтеза и физико-химические данные для соединений из примеров 30-77

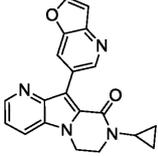
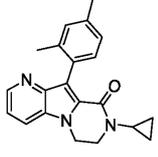
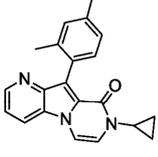
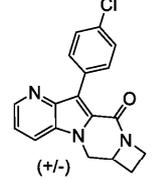
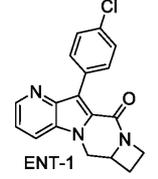
Номер примера	Структура	Способ синтеза: номер примера; источник не имеющихся в продаже исходных вещества	LCMS, $m/z$ $[M+H]^+$ для обнаруженного иона
30		Альтернативный синтез для соединения примера 2; <b>C2</b> <sup>1</sup>	311,9
31		Примечание 2	326,0; 328,0
32		Пример 3; <b>C9</b>	356,1; 358,1
33		Способ А; <b>C9</b>	332,2
34		Способ А; <b>C9</b>	363,2; 365,1
35		Способ А; <b>C9</b>	346,2
36		Способ А; <b>C9</b>	356,1; 358,1
37		Способ А; <b>C9</b>	336,2

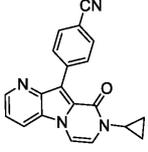
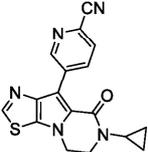
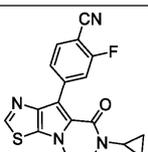
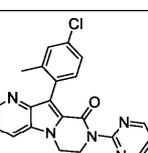
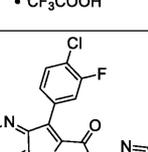
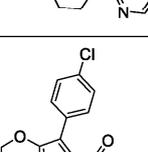
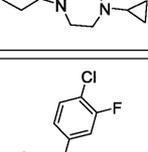
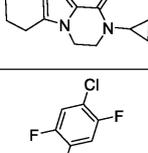
38		Способ А; С9	340,2
39		Способ А; С9	310,2
40		Способ А; С9	358,1
41		Способ А; С9	322,2
42		Способ А; С9	304,2
43		Способ А; С9	329,2
44		Способ А; С9	334,2

45		Способ А; С9	352,2
46		Способ А; С9	340,2
47		Способ А; С9	356,1; 358,1
48		Способ А; С9	338,2; 340,1
49		Способ А; С9	336,2
50		Способ А; С9 <sup>3</sup>	343,2
51		Способ А; С9	339,1; 341,1

52		Пример 3	338,0; 340,0
53		Пример 3; C9	335,2
54		Пример 3; C9	352,1
55		Пример 3; C9 <sup>3</sup>	306,1
56		Пример 3; C9	352,1; 354,1
57		Примеры 5 и 6; C2 <sup>4</sup>	379,0; 381,0

58		Пример 8; C9 <sup>5</sup>	345,1
59		Пример 7; C29 <sup>6</sup>	371,0
60		Пример 8; C9 <sup>3</sup>	343,1
61		Пример 3	329,2
62		Пример 15; C59	323,1
63		Пример 3 <sup>7</sup>	354,2

64		Пример 15; C59	345,1
65		Пример 8; C9	332,2
66		Пример 13; C1	330,2
67	 (+/-)	Пример 3	323,8
68	 ENT-1	Пример 67 <sup>8</sup>	324,1; 326,2
69	 ENT-2	Пример 67 <sup>8</sup>	324,1; 326,1

70		Пример 8; P1	327,1
71		Пример 8; C57 <sup>3</sup>	336,1
72		Пример 8; C57	353,3
73	 • CF <sub>3</sub> COOH	Пример 8; C1 <sup>9</sup>	390,2; 392,1
74		Пример 8 <sup>10</sup>	394,1; 396,1
75		Пример 16; C73	343,1; 345,1
76		Пример 16; C73	361,2; 363,2
77		Пример 16; C73	379,1; 381,1

1. 3-(4-Хлорфенил)-N-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид получали посредством взаимодействия соединения С2 с метиламином при повышенной температуре.

2. В результате опосредуемого хлоридом кальция взаимодействия (см. M.W. Bundesmann et al., Tetrahedron Lett, 2010, 51, 3879-3882) этил-1H-пирроло[3,2-й]пиридин-2-карбоксилата с 2-(этиламино)этанолом получали N-этил-N-(2-гидроксиэтил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид, который подвергали внутримолекулярной реакции Мицунобу с трифенилфосфином и диизопропилазодикарбоксилатом, получая 8-этил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-a]пиазин-9(6H)-он. Это соединение приводили во взаимодействие с 1-бром-4-хлорбензолом в присутствии ацетата серебра, ацетата палладия(II), ацетата меди(II), трифенилфосфина и карбоната калия при повышенной температуре, получая соединение примера 31.

3. В этом случае использовали 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил-содержащее производное, а не бороновую кислоту.

4. В этом случае промежуточный этил-3-(4-хлорфенил)-1-{2-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)амино]этил}-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксилат получали с использованием реакции Мицунобу

бу для взаимодействия соединения С2 с 2-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)амино]этанолом.

5. Необходимый 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин получали из 6-бром[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина при взаимодействии с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксабороланом, опосредуемом [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладием(II).

6. Необходимый 2-(3,5-дифтор-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан получали из 5-бром-1,3-дифтор-2-метоксибензола при взаимодействии с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксабороланом, опосредуемом [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладием(II).

7. 6а,7,9,10-Тетрагидро-6Н,12Н-пиридо[2',3':4',5']пирроло[1',2':4,5]пиазино[2,1-с][1,4]оксазин-12-он синтезировали в реакции между 1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-карбоновой кислотой и морфолин-3-илметанолом, опосредуемой гексафторфосфатом О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония, с получением [3-(гидроксиметил)морфолин-4-ил] (1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-ил)метанона, после чего проводили внутримолекулярную реакцию Мицунобу.

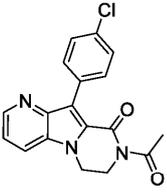
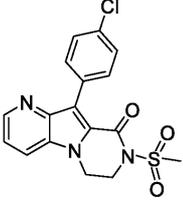
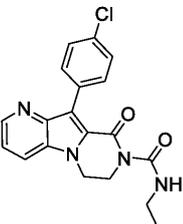
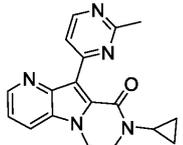
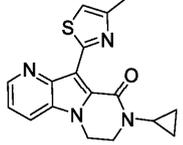
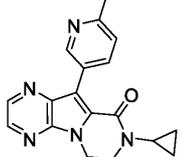
8. Рацемическое соединение из примера 67 разделяли на составляющие его атропоэнантиомеры посредством сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: Chiralpak AS-H от Chiral Technologies, 5 мкм; элюент: смесь 3:1 двуокись углерода/2-пропанол). Элюирующийся первым атропоэнантиомер (ENT-1) обозначали как соединение примера 68, а элюирующийся вторым атропоэнантиомер (ENT-2), как соединение примера 69.

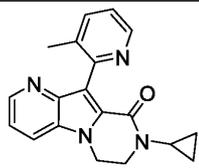
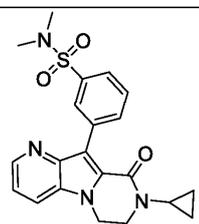
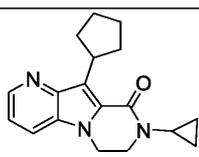
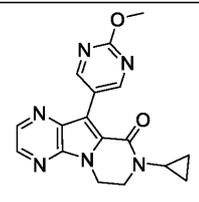
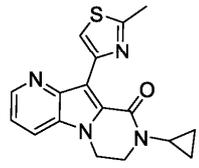
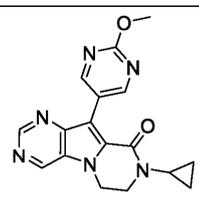
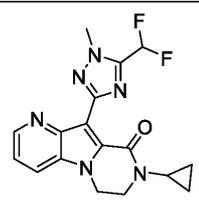
9. Соединение С1 преобразовывали в 10-бром-6,7-дигидро-9Н-пиридо[2',3':4,5]пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-9-он, используя химические превращения, описанные в примере 1. После раскрытия лактонного цикла с применением пиримидин-2-амин, как описано в примере 1, получали 3-бром-1-(2-гидроксиэтил)-N-(пиримидин-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-2-карбоксамид, который циклизовали, используя реакцию Мицунобу и получая необходимый 10-бром-8-(пиримидин-2-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиазин-9(6Н)-он.

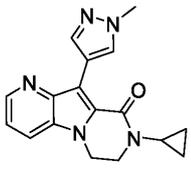
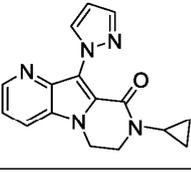
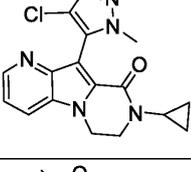
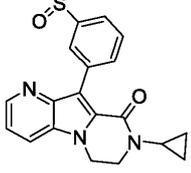
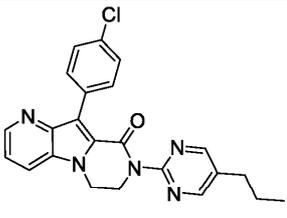
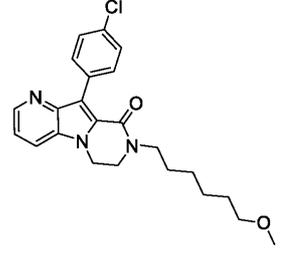
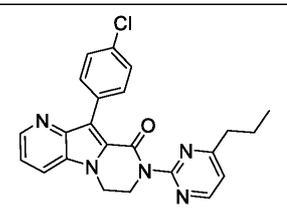
10. 10-Бром-8-(пиримидин-2-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиазин-9(6Н)-он получали так, как описано в примечании 9.

Соединения, приведенные в табл. 8, получали, используя способы, аналогичные способам, описанным для соединений 1-77, или они могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники.

Таблица 8. Физико-химические данные для соединений из примеров 78-97

Номер примера	Структура	LCMS, $m/z$ $[M+H]^+$ для обнаруженного иона
78		340,1; 342,1
79		376,1; 378,1
80		369,1; 371,1
81		320,1
82		325
83		320,2

84		319,1
85		411
86		296,2
87		337
88		325
89		337,2
90		359,1

91		308,3
92		294,1
93		342,1; 344,0
94		382,1
95		418,3; 420,3
96		412,1; 414,2
97		418,3; 420,3

Аффинность связывания соединений по настоящему изобретению с PDE4A, PDE4B, PDE4C и PDE4D определяли, используя следующие биологические анализы.

#### Биологические анализы

Последовательность, кодирующую PDE4A3 человека (аминокислоты 2-825 из последовательности с номером доступа NP\_001104779), клонировали в бакуловирусный экспрессирующий вектор pFastBac (Invitrogen), конструкция которого включала в себя N-концевую His6-метку и C-концевую FLAG-метку для облегчения очистки аффинной хроматографией. Выделяли рекомбинантную бакмиду и использовали для трансфекции клеток насекомых для генерирования вирусного штамма. Чтобы получить необходимую для очистки клеточную массу, клетки насекомых инфицировали вирусным штаммом и собирали через 72 ч после инфицирования. Массу клеток насекомых подвергали лизированию и супернатант после центрифугирования адсорбировали из объема на Ni-NTA-агарозе (GE Healthcare) и элюировали 250 мМ имидазолом. Этот элюат разбавляли FLAG-буфером (50 мМ трис-HCl, pH 7,5, 100 мМ NaCl, 5% глицерина, 1 мМ ТСЕР (трис(2-карбоксиэтил)фосфин) с ингибиторами протеаз) и адсорбировали из объема на

анти-FLAG M2 агарозе (Sigma) в течение ночи при 4°C. Агарозу помещали в колонку, промывали буфером и элюировали буфером, содержащим Flag-пептид в концентрации 250 мкг/мл. Фракции анализировали, используя SDS-PAGE (электрофорез в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия) с окрашиванием кумасси синим, и объединяли с учетом чистоты. Объединенные фракции хроматографировали на колонке с S200 (120 мл; GE Healthcare) в буфере, содержащем 50 мМ трис-HCL, pH 7,5, 150 мМ NaCl, 10% глицерина, 2 мМ ТСЕР с ингибиторами протеаз. Фракции, содержащие PDE4A3, анализировали посредством SDS-PAGE с окрашиванием кумасси синим, объединяли с учетом чистоты, подвергали диализу против буфера, содержащего 50 мМ трис-HCL, pH 7,5, 100 мМ NaCl, 20% глицерина, 2 мМ ТСЕР, замораживали и хранили при -80°C.

Последовательность, кодирующую PDE4B1 человека (аминокислоты 122-736 из последовательности с номером доступа Q07343), с мутациями, приводящими к аминокислотным заменам S134E, S654A, S659A и S661A, клонировали в бакуловирусный экспрессирующий вектор pFastBac (Invitrogen), конструкция которого для облегчения очистки аффинной хроматографией включала в себя N-концевую His6-метку, за которой следовал сайт расщепления тромбином. Выделяли рекомбинантную бакмиду и использовали для трансфекции клеток насекомых для генерирования вирусного штамма. Чтобы получить необходимую для очистки клеточную массу, клетки насекомых инфицировали вирусным штаммом и собирали через 72 ч после инфицирования, как описано в Seeger T.F. et al., Brain Research, 985 (2003), 113-126. Массу клеток насекомых подвергали лизированию и супернатант после центрифугирования хроматографировали на Ni-NTA-агарозе (Qiagen), как описано в Seeger T.F. et al., Brain Research, 985 (2003), 113-126. Элюированные с Ni-NTA-агарозы фракции, содержащие PDE4, объединяли, разбавляли Q-буфером А (20 мМ трис-HCL, pH 8, 5% глицерина, 1 мМ ТСЕР) для уменьшения концентрации NaCl приблизительно до 100 мМ и загружали на колонку Source 15Q (GE Healthcare). После промывки смесью Q-буфер А/10% буфера В до базовой линии проводили элюирование PDE4D, используя градиент от 10% до 60% буфера В (20 мМ трис-HCL, pH 8, 1 М NaCl, 5% глицерина, 1 мМ ТСЕР). Фракции, содержащие PDE4D, анализировали посредством SDS-PAGE с окрашиванием кумасси синим, объединяли с учетом чистоты, замораживали и хранили при -80°C.

Последовательность, кодирующую PDE4C1 человека (аминокислоты 2-712 из последовательности с номером доступа NP\_000914.2), клонировали в бакуловирусный экспрессирующий вектор pFastBac (Invitrogen), конструкция которого включала в себя N-концевую His6-метку и C-концевую FLAG-метку для облегчения очистки аффинной хроматографией. Выделяли рекомбинантную бакмиду и использовали для трансфекции клеток насекомых для генерирования вирусного штамма. Чтобы получить необходимую для очистки клеточную массу, клетки насекомых инфицировали вирусным штаммом и собирали через 72 часа после инфицирования. Массу клеток насекомых подвергали лизированию и супернатант после центрифугирования адсорбировали из объема на Ni-NTA-агарозе (GE Healthcare) и элюировали 250 мМ имидазолом. Этот элюат разбавляли FLAG-буфером (50 мМ трис-HCL, pH 7,5, 100 мМ NaCl, 5% глицерина, 1 мМ ТСЕР с ингибиторами протеаз) и адсорбировали из объема на анти-FLAG M2 агарозе (Sigma) в течение ночи при 4°C. Агарозу помещали в колонку, промывали буфером и элюировали буфером, содержащим Flag-пептид в концентрации 250 мкг/мл. Фракции анализировали, используя SDS-PAGE с окрашиванием кумасси синим, и объединяли с учетом чистоты. Объединенные фракции хроматографировали на колонке с S200 (120 мл; GE Healthcare) в буфере, содержащем 50 мМ трис-HCL, pH 7,5, 150 мМ NaCl, 10% глицерина, 2 мМ ТСЕР с ингибиторами протеаз. Фракции, содержащие PDE4C1, анализировали посредством SDS-PAGE с окрашиванием кумасси синим, объединяли с учетом чистоты, подвергали диализу против буфера, содержащего 50 мМ трис-HCL, pH 7,5, 100 мМ NaCl, 20% глицерина, 2 мМ ТСЕР, замораживали и хранили при -80°C.

Часть последовательности, кодирующей PDE4D3 человека (аминокислоты 50-672 из последовательности с номером доступа Q08499-2), клонировали в бакуловирусный экспрессирующий вектор pFastBac (Invitrogen), конструкция которого для облегчения очистки аффинной хроматографией включала в себя C-концевую His6-метку, как описано в Seeger T.F. et al., Brain Research, 985 (2003), 113-126. Выделяли рекомбинантную бакмиду и использовали для трансфекции клеток насекомых для генерирования вирусного штамма. Чтобы получить необходимую для очистки клеточную массу, клетки насекомых инфицировали и собирали через 72 ч после инфицирования. Массу клеток насекомых подвергали лизированию и супернатант после центрифугирования хроматографировали на Ni-NTA-агарозе (Qiagen), как описано в Seeger T.F. et al., Brain Research, 985 (2003), 113-126. Элюированные с Ni-NTA-агарозы фракции, содержащие PDE4, объединяли, разбавляли Q-буфером А (50 мМ трис-HCL, pH 8,4% глицерина, 100 мМ NaCl, 1 мМ ТСЕР, ингибиторы протеаз, не содержащим EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота) (Roche)) для уменьшения концентрации NaCl приблизительно до 200 мМ и загружали на колонку с Q Сефарозой (GE Healthcare). После промывки Q-буфером до базовой линии проводили элюирование PDE4D, используя градиент от 10 до 60% буфера В (50 мМ трис-HCL, pH 8, 1 М NaCl, 4% глицерина, 1 мМ ТСЕР). Фракции, содержащие PDE4D, анализировали посредством SDS-PAGE с окрашиванием кумасси синим, объединяли с учетом чистоты, замораживали и хранили при -80°C.

В анализах PDE4A3, PDE4B1, PDE4C1 и PDE4D3 для измерения ингибирования ферментативной активности рекомбинантных PDE4A1, PDE4B3, PDE4C1 и PDE4D3 человека под действием соединений

in vitro применяют технологию сцинтилляционного анализа сближения (SPA). Анализы PDE4A1, PDE4B3, PDE4C1 и PDE4D3 проводят в параллель с использованием идентичных параметров, за исключением концентрации фермента (80 пМ PDE4A3, 40 пМ PDE4B3, 40 пМ PDE4C1 и 10 пМ PDE4D). Анализы проводят в 384-луночном формате в 50 мкл буфера для анализа (50 мМ трис, pH 7,5; 1,3 мМ MgCl<sub>2</sub>; 0,01% Triton), содержащего PDE4A3, PDE4B1, PDE4C1 и PDE4D в количестве, достаточном для превращения приблизительно 20% субстрата (1 мкМ цАМФ, состоящего из 20 нМ <sup>3</sup>H-цАМФ + 980 мкМ нерадиоактивного цАМФ), и ингибиторы в диапазоне концентраций. Реакционные смеси инкубируют в течение 30 мин при 25°C. Добавление 20 мкл SPA-гранул с силикатом иттрия в концентрации 8 мг/мл (Perkin Elmer) приводит к остановке реакции. Планшеты герметично закрывают (TopSeal, Perkin Elmer) и гранулы оставляют отстаиваться в течение 8 ч, после чего снимают показания на счетчике MicroBeta Trilux в течение ночи.

Таблица 9. Биологические данные для соединений из примеров 1-77

Номер примера	FL (полно- размерн.)	FL PDE4B	FL PDE4C	FL PDE4D	Название по IUPAC (Международный союз по теоретической и прикладной химии)
	PDE4A человека; IC <sub>50</sub> (нМ) <sup>a</sup>	человека; IC <sub>50</sub> (нМ) <sup>a</sup>	человека; IC <sub>50</sub> (нМ) <sup>a</sup>	человека; IC <sub>50</sub> (нМ) <sup>a</sup>	
<b>1</b>	18,8 <sup>b</sup>	16,1 <sup>b</sup>	182 <sup>b</sup>	1230 <sup>b</sup>	10-(4-Хлорфенил)-8-(пиримидин-2-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-α]пиазин-9(6H)-он
<b>2</b>	<0,99	<0,42	4	75,3	10-(4-Хлорфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-α]пиазин-9(6H)-он

3	ND	1,38	ND	150	(6 <i>aR</i> )-12-(4-Хлорфенил)-6 <i>a</i> ,7,8,9-тетрагидро-6 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -пиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пирроло[1,2- <i>d</i> ]пиазин-11-он, трифторацетатная соль
4	4,66	<0,81 <sup>b</sup>	17,0	36,3 <sup>b</sup>	4-(8-Циклопропил-9-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-10-ил)-2-фторбензонитрил
5	ND	5,87	ND	476	10-(4-Хлорфенил)-8-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
6	ND	8,32	ND	2670	10-(4-Хлорфенил)-8-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)пиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(8 <i>H</i> )-он
7	14,3	2,53	71,4	159	10-(4-Хлор-3-фторфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиазино[1',2':1,5]пирроло[3,2- <i>d</i> ]пиримидин-9(6 <i>H</i> )-он
8	1,19	<1,27	13,9	88,5	10-(4-Хлор-3-фторфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропирроло[1,2- <i>α</i> :4,5- <i>b</i> ]дипиазин-9(6 <i>H</i> )-он
9	129	298 <sup>b</sup>	127	8190 <sup>b</sup>	5-(4-Хлорфенил)-7-циклопропил-8,9-дигидропиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-6(7 <i>H</i> )-он

10	15,5	12,2 <sup>b</sup>	28,2	768 <sup>b</sup>	(7R)-10-(4-Хлорфенил)-8-циклопропил-7-метил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиразин-9(6 <i>H</i> )-он
11	<0,3	<0,52 <sup>b</sup>	<0,57	28,7 <sup>b</sup>	(7S)-10-(4-Хлорфенил)-8-циклопропил-7-метил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиразин-9(6 <i>H</i> )-он
12	12,0	19,2 <sup>b</sup>	23,5	3090 <sup>b</sup>	10-(4-Хлорфенил)-2-циклопропил-3,4-дигидропиразино[1,2- <i>a</i> ]индол-1(2 <i>H</i> )-он
13	1,86	2,70	6,59	182 <sup>b</sup>	8-Циклопропил-10-(4-метилфенил)пиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиразин-9(8 <i>H</i> )-он
14	18,5	19,3	79,0	2090	4-(7-Циклопропил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]тиазоло[4',5':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиразин-9-ил)-3-метилбензонитрил
15	ND	6,87	ND	442	10-(4-Хлор-2-фтор-5-метоксифенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиразин-9(6 <i>H</i> )-он
16	1,57	1,78	15,2	45,5	4-(8-Циклопропил-9-оксо-3,4,6,7,8,9-гексагидро-2 <i>H</i> -пирано[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиразин-10-ил)-2-фтор-5-метилбензонитрил
17	ND	1,00	ND	81,0	10-(4-Хлорфенил)-8-пропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиразин-9(6 <i>H</i> )-он

18	4,12	10,2	24,4	345	10-(4-Хлорфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропирроло[1,2- <i>a</i> :4,5- <i>b'</i> ]дипиразин-9(6 <i>H</i> )-он
19	ND	18,5	ND	1600	10-(4-Хлорфенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиразин-9(6 <i>H</i> )-он
20	2,52	4,88	11,5	465	8-Циклопропил-10-(4-метилфенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиразин-9(6 <i>H</i> )-он
21	8,60	75,9	132	4340	8-Циклопропил-10-(2-метилпиримидин-5-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиразин-9(6 <i>H</i> )-он
22	7,47	11,3 <sup>b</sup>	20,2	872 <sup>b</sup>	4-(8-Циклопропил-9-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиразин-10-ил)-3-фторбензонитрил
23	13,0 <sup>c</sup>	3,13	82,0 <sup>c</sup>	321	8-Циклопропил-10-(4-фторфенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиразин-9(6 <i>H</i> )-он
24	4,48	2,94 <sup>b</sup>	24,5	125 <sup>b</sup>	8-Циклопропил-10-(3,5-дифтор-4-метоксифенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиразин-9(6 <i>H</i> )-он
25	25,0 <sup>c</sup>	48,2	100 <sup>c</sup>	1780	10-(4-Хлорфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиразино[1',2':1,5]пирроло[3,2- <i>a</i> ]пиримидин-9(6 <i>H</i> )-он

26	8,15	2,98 <sup>b</sup>	14,8	138 <sup>b</sup>	5-(8-Циклопропил-9-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>α</i> ]пиазин-10-ил)пиадин-2-карбонитрил
27	2,28	3,04 <sup>b</sup>	9,03	434 <sup>b</sup>	9-(4-Хлорфенил)-7-циклопропил-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[4',5':4,5]пирроло[1,2- <i>α</i> ]пиазин-8(5 <i>H</i> )-он
28	3,92	2,14	21,0	85,7	4-(7-Циклопропил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]тиазоло[4',5':4,5]пирроло[1,2- <i>α</i> ]пиазин-9-ил)-2-фтор-5-метилбензонитрил
29	1,00	1,00	2,45	12,7	10-(4-Хлор-5-фтор-2-метилфенил)-8-циклопропил-3,4,7,8-тетрагидро-2 <i>H</i> -пиано[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>α</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
30	ND	27,9	ND	803	10-(4-Хлорфенил)-8-метил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>α</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
31	ND	2,43	ND	87,9	10-(4-Хлорфенил)-8-этил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>α</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
32	<0,45	<0,70	1,44	9,07	10-(4-Хлор-3-фторфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>α</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
33	4,93	6,09	11,2	497	8-Циклопропил-10-(3,4-диметилфенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>α</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он

34	0,98	<0,64	2,88	23,3	2-Хлор-5-(8-циклопропил-9-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиразин-10-ил)бензонитрил
35	2,08	4,15	5,52	141	8-Циклопропил-10-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиразин-9(6 <i>H</i> )-он
36	<0,67	<1,10	3,48	28,1	10-(3-Хлор-4-фторфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиразин-9(6 <i>H</i> )-он
37	2,52	3,76	3,30	98,7	8-Циклопропил-10-(4-фтор-3-метилфенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиразин-9(6 <i>H</i> )-он
38	5,59	10,9	21,0	569	8-Циклопропил-10-(2,4-дифторфенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиразин-9(6 <i>H</i> )-он
39	ND	78,7	ND	1720	8-Циклопропил-10-(тиофен-3-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиразин-9(6 <i>H</i> )-он
40	<0,41	<0,67	4,36	17,2	8-Циклопропил-10-(3,4,5-трифторфенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиразин-9(6 <i>H</i> )-он

41	1,26	2,38	9,22	130	8-Циклопропил-10-(3-фторфенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
42	12,2	23,3	54,1	1050	8-Циклопропил-10-фенил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
43	ND	26,5	ND	1470	4-(8-Циклопропил-9-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-10-ил)бензонитрил
44	33,0°	6,37	86,0°	212	8-Циклопропил-10-(4-метоксифенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
45	1,59	5,81	7,88	281	8-Циклопропил-10-(3-фтор-4-метоксифенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
46	2,29	4,04	6,98	203	8-Циклопропил-10-(2,5-дифторфенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
47	2,00	1,14	2,88	142	10-(4-Хлор-2-фторфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
48	1,00	<0,72	3,16	19,8	10-(3-Хлорфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он

49	2,71	5,79	9,39	395	8-Циклопропил-10-(4-фтор-2-метилфенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
50	2,99	6,90	9,62	356 <sup>b</sup>	4-(8-Циклопропил-9-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-10-ил)-3-метилбензонитрил
51	86,7	26,1	694	2010	10-(5-Хлорпиадин-3-ил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
52	ND	12,4	ND	1110	(6 <i>aS</i> )-12-(4-Хлорфенил)-6 <i>a</i> ,7,8,9-тетрагидро-6 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -пиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пирроло[1,2- <i>d</i> ]пиазин-11-он
53	ND	6,54	ND	426	8-Циклопропил-10-(6-метоксипиадин-3-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
54	21,2	54,6	35,8	3770	8-Циклопропил-10-(2-фтор-4-метоксифенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
55	222	111 <sup>b</sup>	500	3700 <sup>b</sup>	8-Циклопропил-10-(пиаимидин-5-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
56	ND	5,52	ND	253	10-(4-Хлор-2-метилфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он

57	3,49	3,81 <sup>b</sup>	10,8	38,3 <sup>b</sup>	10-(4-Хлорфенил)-8-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>α</i> ]пиразин-9(6 <i>H</i> )-он
58	12,6	24,0	62,6	624 <sup>b</sup>	8-Циклопропил-10-([1,2,4]триазоло[1,5- <i>α</i> ]пиридин-6-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>α</i> ]пиразин-9(6 <i>H</i> )-он
59	12,6	9,73	87,7	290	8-Циклопропил-10-(3,5-дифтор-4-метоксифенил)-7,8-дигидропирроло[1,2- <i>α</i> :4,5- <i>b</i> ]дипиразин-9(6 <i>H</i> )-он
60	11,8	11,2	99,0	397	3-(8-Циклопропил-9-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>α</i> ]пиразин-10-ил)-4-метилбензонитрил
61	35,1	39,0 <sup>b</sup>	60,3	1640 <sup>b</sup>	4-(11-Оксо-6а,7,8,9-тетрагидро-6 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -пиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>α</i> ]пирроло[1,2- <i>α</i> ]пиразин-12-ил)бензонитрил
62	ND	332	ND	>30000	8-Циклопропил-10-(5-фторпиридин-2-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>α</i> ]пиразин-9(6 <i>H</i> )-он
63	219	32,1	731	1350	13-(4-Хлорфенил)-6а,7,9,10-тетрагидро-6 <i>H</i> ,12 <i>H</i> -пиридо[2'',3''':4',5']пирроло[1',2':4,5]пиразино[2,1- <i>c</i> ][1,4]оксазин-12-он

64	3,56	11,5	37,5	458	8-Циклопропил-10-(фуро[3,2- <i>b</i> ]пиридин-6-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
65	5,65	6,70	13,8	481	8-Циклопропил-10-(2,4-диметилфенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
66	5,42	6,87	16,7	460	8-Циклопропил-10-(2,4-диметилфенил)пиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(8 <i>H</i> )-он
67	ND	4,93	ND	862	11-(4-Хлорфенил)-6,6а,7,8-тетрагидро-10 <i>H</i> -азето[1,2- <i>a</i> ]пиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>d</i> ]пиазин-10-он
68	26,0 <sup>c</sup>	18,5	26,0 <sup>c</sup>	538	11-(4-Хлорфенил)-6,6а,7,8-тетрагидро-10 <i>H</i> -азето[1,2- <i>a</i> ]пиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>d</i> ]пиазин-10-он, ENT-1
69	8,87	16,3 <sup>b</sup>	24,3	689 <sup>b</sup>	11-(4-Хлорфенил)-6,6а,7,8-тетрагидро-10 <i>H</i> -азето[1,2- <i>a</i> ]пиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>d</i> ]пиазин-10-он, ENT-2
70	2,80	2,67	8,55	108	4-(8-Циклопропил-9-оксо-8,9-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-10-ил)бензонитрил
71	27,6	43,5	52,5	1070	5-(7-Циклопропил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]тиазоло[4',5':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9-ил)пиридин-2-карбонитрил

72	3,53	4,36	15,1	90,4	4-(7-Циклопропил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]тиазоло[4',5':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9-ил)-2-фторбензонитрил
73	7,66	25,2	122	700	10-(4-Хлор-2-метилфенил)-8-(пиримидин-2-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он, трифторацетат соль
74	19,0 <sup>c</sup>	27,0 <sup>c</sup>	52,0 <sup>c</sup>	660 <sup>c</sup>	10-(4-Хлор-3-фторфенил)-8-(пиримидин-2-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
75	1,26	3,99	11,7	286	10-(4-Хлорфенил)-8-циклопропил-3,4,7,8-тетрагидро-2 <i>H</i> -пирано[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
76	<0,31	<0,55	2,00	21,6	10-(4-Хлор-3-фторфенил)-8-циклопропил-3,4,7,8-тетрагидро-2 <i>H</i> -пирано[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
77	1,00	0,84	5,94	56,2	10-(4-Хлор-2,5-дифторфенил)-8-циклопропил-3,4,7,8-тетрагидро-2 <i>H</i> -пирано[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он

а) Значения представляют собой среднее геометрическое из 2-9 определений, если не указано иное.

б) Значение представляет собой среднее геометрическое не менее чем из 10 определений.

с) Значение относится к однократному определению. ND. Значение не определяли.

Биологические данные для соединений из примеров 78-97 показаны в приведенной ниже табл. 10.

Номер примера	FL	FL	FL	FL	Название по IUPAC
	PDE4A человека; IC <sub>50</sub> (нМ) <sup>a</sup>	PDE4B человека; IC <sub>50</sub> (нМ) <sup>a</sup>	PDE4C человека; IC <sub>50</sub> (нМ) <sup>a</sup>	PDE4D человека; IC <sub>50</sub> (нМ) <sup>a</sup>	
78	ND	59,5	ND	30,6	8-Ацетил-10-(4-хлорфенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
79	104	212	173	120	10-(4-Хлорфенил)-8-(метилсульфонил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
80	44,0	66,2	106	42,8	10-(4-Хлорфенил)- <i>N</i> -этил-9-оксо-6,7-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-8(9 <i>H</i> )-карбоксамид
81	>30000 <sup>b</sup>	>30000	29688 <sup>b</sup>	>30000	8-Циклопропил-10-(2-метилпиримидин-4-ил)-7,8-дигидропиридо [2',3':4,5] пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
82	11100 <sup>b</sup>	18500	4820 <sup>b</sup>	>30000	8-Циклопропил-10-(4-метилтиазол-2-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>a</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
83	ND	15400	ND	>29700	8-Циклопропил-10-(6-метилпиридин-3-ил)-7,8-дигидропирроло[1,2- <i>a</i> :4,5- <i>b</i> ]дипиазин-9(6 <i>H</i> )-он

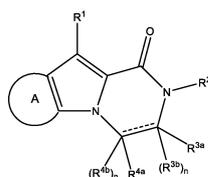
84	15500 <sup>b</sup>	>25800	>30000 <sup>b</sup>	>30000	8-Циклопропил-10-(3-метилпиридин-2-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>α</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
85	254 <sup>b</sup>	437	4960 <sup>b</sup>	724	3-(8-Циклопропил-9-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>α</i> ]пиазин-10-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензолсульфонамид
86	2,52	2,63	18,1	29	10-Циклопентил-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>α</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
87	ND	2640	ND	>28700	8-Циклопропил-10-(2-метоксипиримидин-5-ил)-7,8-дигидропирроло[1,2- <i>α</i> :4,5- <i>b'</i> ]дипиазин-9(6 <i>H</i> )-он
88	8080 <sup>b</sup>	11000	8420 <sup>b</sup>	16100	8-Циклопропил-10-(2-метилтиазол-4-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>α</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он
89	ND	2960	ND	>30000	8-Циклопропил-10-(2-метоксипиримидин-5-ил)-7,8-дигидропиазино[1',2':1,5]пирроло[3,2- <i>α'</i> ]пиримидин-9(6 <i>H</i> )-он
90	>30000 <sup>b</sup>	>30000	ND	>30000	8-Циклопропил-10-(5-(дифторметил)-1-метил-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>α</i> ]пиазин-9(6 <i>H</i> )-он

91	889	2760	2360	4450	8-Циклопропил-10-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>α</i> ]пиразин-9(6 <i>H</i> )-он
92	ND	15300	ND	>29900	8-Циклопропил-10-(1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>α</i> ]пиразин-9(6 <i>H</i> )-он
93	24000 <sup>b</sup>	>24700	6970 <sup>b</sup>	>30000	10-(4-Хлор-1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>α</i> ]пиразин-9(6 <i>H</i> )-он
94	720 <sup>b</sup>	467	1050 <sup>b</sup>	858	8-Циклопропил-10-(3-(метилсульфонил)фенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>α</i> ]пиразин-9(6 <i>H</i> )-он
95	345	1890	649	1920	10-(4-Хлорфенил)-8-(5-пропилпиримидин-2-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>α</i> ]пиразин-9(6 <i>H</i> )-он
96	87,5	98,4	52,8	137	10-(4-Хлорфенил)-8-(6-метоксигексил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>α</i> ]пиразин-9(6 <i>H</i> )-он
97	287	1040	526	1130	10-(4-Хлорфенил)-8-(4-пропилпиримидин-2-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2- <i>α</i> ]пиразин-9(6 <i>H</i> )-он

- а) Значения представляют собой среднее геометрическое из 2-9 определений, если не указано иное.  
 б) Значение относится к однократному определению. ND. Значение не определяли.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### 1. Соединение формулы I



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой конденсированное 4-8-членное гетероциклоалкильное кольцо, в котором один из кольцевых атомов представляет собой кислород, а остальные кольцевые атомы представляют собой углерод, конденсированное фенильное кольцо или конденсированное 5-6-членное гетероарильное кольцо, в котором по меньшей мере один из кольцевых атомов представляет собой азот, при этом остальные кольцевые атомы независимо выбраны из углерода, азота, кислорода и серы, где 4-8-членное гетероциклоалкильное кольцо и 5-6-членное гетероарильное кольцо возможно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила;

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкила, циклогексанила, циклопентенила, 4-10-членного гетероциклоалкила, в котором 1-3 кольцевых атома выбраны из азота, кислорода и серы, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила и 5-10-членного гетероарила, в котором 1-3 кольцевых атома выбраны из азота, кислорода и серы, и, где это химически допустимо, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкильные, циклогексанильная, циклопентенильная, 4-10-членные гетероциклоалкильные, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арильные и 5-10-членные гетероарильные группировки возможно замещены одной-тремя группами R<sup>9</sup>, при условии, что когда R<sup>1</sup> представляет собой возможно замещенный пиридин, кольцо А не является конденсированным фенильным кольцом;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_{15})$ алкил-OR<sup>5</sup>, -C(=O)-R<sup>5</sup>, -C(=O)-OR<sup>5</sup>, -C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -(SO<sub>2</sub>)R<sup>5</sup>,  $(C_3-C_8)$ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, в котором по меньшей мере один из кольцевых атомов выбран из азота, кислорода и серы,  $(C_6-C_{10})$ арила и 5-6-членного гетероарила, в котором по меньшей мере один из кольцевых атомов выбран из азота, кислорода и серы, и, где это химически допустимо,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_3-C_8)$ циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил,  $(C_6-C_{10})$ арил и 5-6-членный гетероарил возможно замещены 1-3 группами R<sup>8</sup>, при условии, что когда кольцо А представляет собой конденсированное фенильное кольцо или конденсированное пиримидинильное кольцо, R<sup>2</sup> не является водородом;

R<sup>3a</sup> выбран из группы, состоящей из водорода и  $(C_1-C_6)$ алкила, возможно замещенного одним гидроксилем; или

R<sup>2</sup> и R<sup>3a</sup> вместе с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, при этом один из указанных атомов углерода возможно заменен азотом, кислородом или серой;

R<sup>3b</sup> представляет собой водород или

R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $(C_3-C_6)$ циклоалкил;

R<sup>4a</sup> представляет собой водород или  $(C_1-C_6)$ алкил;

R<sup>4b</sup> представляет собой водород;

каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода и  $(C_1-C_6)$ алкила;

R<sup>7</sup> представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил;

R<sup>8</sup> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, циано, гидрокси,  $(C_1-C_6)$ алкилтио,  $(C_1-C_6)$ алкила и  $(C_1-C_6)$ алкокси;

R<sup>9</sup> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси,  $(C_1-C_6)$ алкила, галоген $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_6)$ алкилтио,  $(C_1-C_6)$ алкокси, галоген $(C_1-C_6)$ алкокси, -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-R<sup>5</sup>, -C(=O)-OR<sup>5</sup>, -(SO<sub>2</sub>)R<sup>7</sup> и -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>);

----- отсутствует (образуется одинарная связь) или обозначает связь (образуется двойная связь) и

n представляет собой целое число, выбранное из 0 или 1, при условии, что

когда ----- присутствует и образуется двойная связь, тогда n равно 0, а когда ----- отсутствует и образуется одинарная связь, тогда n равно 1.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой:

1) конденсированное 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, выбранное из группы, состоящей из оксетанила, дигидрофуранила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила, каждый из которых возможно замещен 1-3 галогенами или  $(C_1-C_6)$ алкилами;

2) конденсированное фенильное кольцо или

3) конденсированное 5-6-членное гетероарильное кольцо, выбранное из группы, состоящей из пиридинила, пиразинила, пиримидинила, пиридазинила, триазолила, имидазолила, изоксазолила, изотиазолила, 1,2,3-оксадиазолила, 1,2,4-оксадиазолила, 1,2,5-оксадиазолила, 1,3,4-оксадиазолила, оксазолила, тиазолила и пиразолила, каждый из которых возможно замещен 1-3 галогенами или  $(C_1-C_6)$ алкилами.

3. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой тетрагидропиранил, возможно замещенный 1-3 галогенами или  $(C_1-C_6)$ алкилами.

4. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А выбрано из группы, состоящей из пиридинильного кольца, пиримидинильного кольца, пиразинильного и тиазолильного кольца, каждое из которых возможно замещено 1-3 галогенами или  $(C_1-C_6)$ алкилами.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R<sup>8</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси,  $(C_1-C_6)$ алкила и  $(C_1-C_6)$ алкокси.

6. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из:

1) циклогексенила, циклогексаденила и циклопентенила или  $(C_3-C_6)$ циклоалкила, выбранного из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила, каждый из которых возможно замещен одной-тремя группами R<sup>9</sup>;

2) замещенного 4-10-членного гетероциклоалкила, выбранного из группы, состоящей из азетидинила, дигидрофуранила, дигидроотиофенила, тетрагидроотиофенила, тетрагидрофуранила, тетрагидротриазинила, тетрагидропиразолила, тетрагидрооксазинила, тетрагидропиримидинила, октагидробензофуранила, октагидробензимидазолила, октагидробензотиазолила, имидазолидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, оксазолидинила, тиазолидинила, пиразолидинила, тиоморфолинила, тетрагидропиранила, тетрагидротиазинила, тетрагидротиадиазинила, тетрагидрооксазолила, морфолинила, оксетанила, тетрагидродиазинила, оксазинила, оксатиазинила, хинуклидинила, хроманила, изохроманила, дигидробензодиоксинила, бензодиоксолила, бензоксазинила, индолинила, дигидробензофуранила, тетрагидрохинолила, изохромила, дигидро-1H-изоиндолила, 2-азабицикло[2.2.1]гептанонила, 3-азабицикло[3.1.0]гексанила, 3-азабицикло[4.1.0]гептанонила, тетрагидрофуран-2-ила, тетрагидрофуран-3-ила, имидазолин-1-ила, имидазолин-2-ила, имидазолин-4-ила, пирролидин-1-ила, пирролидин-2-ила, пирролидин-3-ила, пиперидин-1-ила, пиперидин-2-ила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пиперазин-1-ила,

пиперазин-2-ила, 1,3-оксазолидин-3-ила, 1,4-оксазепан-1-ила, изотиазолидинила, 1,3-тиазолидин-3-ила, 1,2-пирозолидин-2-ила, 1,2-тетрагидротиазин-2-ила, 1,3-тиазинан-3-ила, 1,2-тетрагидродиазин-2-ила, 1,3-тетрагидродиазин-1-ила, 1,4-оксазин-4-ила, оксазолидинонила, 2-оксопиперидинила, каждый из которых возможно замещен одной-тремя группами  $R^9$ ;

3)  $(C_6-C_{10})$ арила, выбранного из фенила или нафтила, каждый из которых возможно замещен одной-тремя группами  $R^9$ ; и

4) 5-10-членного гетероарила, выбранного из группы, состоящей из пиридинила, пиразинила, пиримидинила, пиридазинила, триазолила, имидазолила, фуранила, изоксазолила, изотиазолила, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, 1,3,4-оксадиазолила, оксазолила, тиофенила, тиазолила, пиразолила, индолила, индазолила, бензофуранила, бензимидазолила, бензотиенила, бензоксадиазолила, бензотиазолила, изобензотиофуранила, бензотиофуранила, бензизоксазолила, бензоксазолила, бензодиоксила, фуранопиридинила, пуридила, имидазопиридинила, имидазопиримидинила, пирролопиридинила, пиразолопиридинила, пиразолопиримидинила, тиенопиридинила, триазолопиримидинила, триазолопиридинила, антранилила, хинолинила, изохинолинила, циннолинила, хиназолинила, оксохроманила и 1,4-бензоксазинила, каждый из которых возможно замещен одной-тремя группами  $R^9$ .

7. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой фенил, возможно замещенный одной-тремя группами  $R^9$ , независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $-N(R^5)(R^6)$ ,  $-(SO_2)R^7$  и  $-S(=O_2)N(R^5)(R^6)$ , где каждый из  $R^5$  и  $R^6$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода и  $(C_1-C_6)$ алкила, и  $R^7$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил.

8. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой 5-10-членный гетероарил, и данный гетероарил выбран из группы, состоящей из оксазолила, пиразолила, тиофенила, тиазолила, триазолила, пиридинила, пиримидинила, триазолопиридинила и фуропиридинила, каждый из которых возможно замещен одной-тремя группами  $R^9$ , независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид,  $(C_1-C_6)$ алкила, галоген $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_6)$ алкокси, галоген $(C_1-C_6)$ алкокси,  $-N(R^5)(R^6)$ ,  $-(SO_2)R^7$  и  $-S(=O_2)N(R^5)(R^6)$ , где каждый из  $R^5$  и  $R^6$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода и  $(C_1-C_6)$ алкила, и  $R^7$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил.

9. Соединение по любому из пп.6-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^9$  независимо выбран из фтора, хлора, циано,  $(C_1-C_6)$ алкила, галоген $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_6)$ алкокси или галоген $(C_1-C_6)$ алкокси.

10. Соединение по п.9 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^9$  выбран из:

1)  $(C_1-C_6)$ алкила, выбранного из метила, этила или пропила, и данные метил, этил и пропил возможно замещены одним-тремя атомами фтора; и

2)  $(C_1-C_6)$ алкокси, выбранного из метокси, этокси или пропокси, и данные метокси, этокси и пропокси возможно замещены одним-тремя атомами фтора.

11. Соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_3-C_8)$ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила, при этом  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_3-C_8)$ циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил возможно замещены 1-3 группами  $R^8$ , независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид,  $(C_1-C_6)$ алкила и  $(C_1-C_6)$ алкокси.

12. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой водород.

13. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, выбранный из метила, этила или пропила, каждый из которых возможно замещен 1-3 группами  $R^8$ , независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид,  $(C_1-C_6)$ алкила и  $(C_1-C_6)$ алкокси.

14. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой  $(C_3-C_8)$ циклоалкил, выбранный из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила или циклооктила, каждый из которых возможно замещен 1-3 группами  $R^8$ , независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид,  $(C_1-C_6)$ алкила и  $(C_1-C_6)$ алкокси.

15. Соединение по п.14 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой циклопропил.

16. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой 5-6-членный гетероарил и данный гетероарил выбран из группы, состоящей из оксазолила, пиразолила, тиофенила, тиазолила, триазолила, пиридинила и пиримидинила, каждый из которых возможно замещен 1-3 группами  $R^8$ , независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $(C_1-C_6)$ алкила и  $(C_1-C_6)$ алкокси.

17. Соединение по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из  $R^{3a}$  и  $R^{4a}$  представляет собой водород или  $(C_1-C_6)$ алкил.

18. Соединение по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  и  $R^{3a}$  вместе с атомами азота и углерода, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, выбранное из группы, состоящей из азетидинила, пирролидинила и морфолинила.

19. Соединение, выбранное из группы, состоящей из  
 10-(4-хлорфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9(6Н)-она;  
 10-(4-хлор-2-фторфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9(6Н)-она;  
 4-(7-циклопропил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]тиазоло[4',5':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9-ил)-3-метилбензонитрила;  
 (6aS)-12-(4-хлорфенил)-6a,7,8,9-тетрагидро-6Н,11Н-пиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пирроло[1,2-d]пиразин-11-она;  
 10-(4-хлорфенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9(6Н)-она;  
 4-(8-циклопропил-9-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-10-ил)-3-фторбензонитрила;  
 8-циклопропил-10-(4-фтор-2-метилфенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9(6Н)-она;  
 8-циклопропил-10-(6-метоксипиридин-3-ил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9(6Н)-она;  
 (7S)-10-(4-хлорфенил)-8-циклопропил-7-метил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9(6Н)-она;  
 4-(8-циклопропил-9-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-10-ил)-3-метилбензонитрила;  
 5-(8-циклопропил-9-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-10-ил)пиридин-2-карбонитрила;  
 10-(4-хлор-2-метилфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9(6Н)-она;  
 4-(7-циклопропил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]тиазоло[4',5':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9-ил)-2-фтор-5-метилбензонитрила и  
 8-циклопропил-10-(3-фтор-4-метоксифенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9(6Н)-она;  
 или его фармацевтически приемлемая соль.
20. 4-(7-Циклопропил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]тиазоло[4',5':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9-ил)-3-метилбензонитрил или его фармацевтически приемлемая соль.
21. 4-(8-Циклопропил-9-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-10-ил)-3-фторбензонитрил или его фармацевтически приемлемая соль.
22. (7S)-10-(4-Хлорфенил)-8-циклопропил-7-метил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9(6Н)-он или его фармацевтически приемлемая соль.
23. 4-(7-Циклопропил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]тиазоло[4',5':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9-ил)-2-фтор-5-метилбензонитрил или его фармацевтически приемлемая соль.
24. 10-(4-Хлор-2-метилфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9(6Н)-он или его фармацевтически приемлемая соль.
25. 8-Циклопропил-10-(3-фтор-4-метоксифенил)-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9(6Н)-он или его фармацевтически приемлемая соль.
26. 10-(4-Хлор-2-фторфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9(6Н)-он или его фармацевтически приемлемая соль.
27. 10-(4-Хлорфенил)-8-циклопропил-7,8-дигидропиридо[2',3':4,5]пирроло[1,2-а]пиразин-9(6Н)-он или его фармацевтически приемлемая соль.
28. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении PDE4 (фосфодиэстеразы 4), содержащая соединение формулы I по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.
29. Способ лечения заболевания или состояния, опосредованного изоформой PDE4B (фосфодиэстеразы 4B) у пациента, включающий введение указанному пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-27 или фармацевтической композиции по п.28, при этом указанное заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из шизофрении, депрессии, тревоги, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, рассеянного склероза, хронической обструктивной болезни легких, воспаления, инсульта, астмы, сосудистого заболевания головного мозга, аллергического конъюнктивита, психоза, псориазического артрита, травматического повреждения головного мозга, эпилепсии, аутоиммунных и воспалительных заболеваний и поведенческих расстройств вследствие лекарственной зависимости и злоупотребления лекарственными средствами.

