

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 043549

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.05.31

(21) Номер заявки
202091502

(22) Дата подачи заявки
2018.12.19

(51) Int. Cl. *A61K 31/506* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07F 9/09 (2006.01)

(54) СТИМУЛЯТОРЫ SGC

(31) 62/607,619

(32) 2017.12.19

(33) US

(43) 2020.11.12

(86) PCT/US2018/066547

(87) WO 2019/126354 2019.06.27

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

(72) Изобретатель:

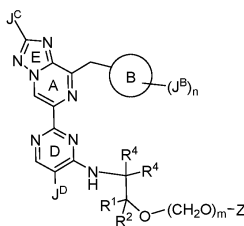
Ренни Глен Роберт, Ренхауз Пол
Аллан, Накаи Такаси, Мермериан
Ара, Камбербэтч Хелен (US)

(74) Представитель:

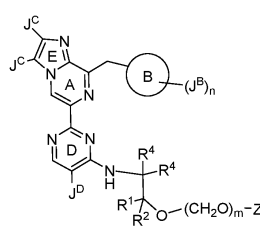
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2017197555
WO-A1-2016081668
WO-A1-2015106268

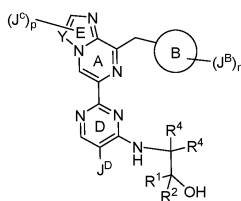
(57) Изобретение относится к стимуляторам растворимой гуанилатциклазы (sGC), фармацевтически приемлемым солям, фармацевтическим препаратам, содержащим их, а также к их пролекарствам в виде эфиров фосфорной кислоты. Соединениями являются соединения формулы IA, формулы IB и формулы II.



Формула IA



Формула IB



Формула II

B1

043549

043549

B1

Родственные заявки

Настоящее изобретение испрашивает приоритет в соответствии с § 119(e) раздела 35 Кодекса законов США по дате подачи предварительной заявки США № 62/607619, поданной 19 декабря 2017 г., содержание которой в полном объеме включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к стимуляторам растворимой гуанилатциклазы (sGC) и их фармацевтически приемлемым солям. Оно также относится к фармацевтическим препаратам, содержащим их.

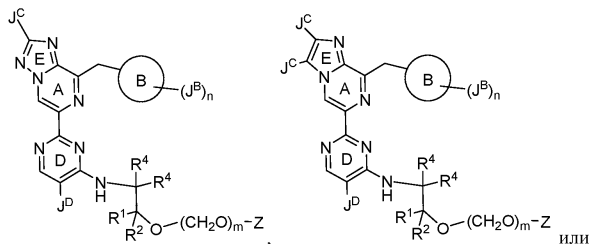
Предпосылки создания изобретения

sGC является основным рецептором NO in vivo. При связывании с sGC NO активирует ее каталитический домен и приводит к превращению гуанозин-5'-трифосфата (GTP) во вторичный посредник (мессенджер) cGMP. Повышенный уровень cGMP, в свою очередь, модулирует активность последующих эффекторов, включая протеинкиназы, фосфодиэстеразы (PDE) и ионные каналы. В организме NO синтезируется из аргинина и кислорода с помощью различных ферментов синтаза оксида азота (NOS) и путем последовательного восстановления неорганического нитрата. Экспериментальные и клинические данные указывают на то, что снижение концентрации NO, снижение биодоступности NO и/или снижение чувствительности к эндогенно продуцируемому NO способствует развитию многочисленных заболеваний. Стимуляторы sGC являются гем-зависимыми агонистами фермента sGC, которые работают синергетически с различными количествами NO для увеличения ферментативного превращения GTP в cGMP. Стимуляторы sGC четко дифференцируются и являются структурно неродственными другому классу NO-независимых, гем-независимых агонистов sGC, известных как активаторы sGC.

Терапия, которая улучшает или восстанавливает функцию sGC, дает значительные преимущества по сравнению с существующими альтернативными терапиями, которые либо нацелены на путь с участием NO-sGC, либо иным образом выигрывают от активации этого пути. Существует необходимость в разработке новых стимуляторов sGC.

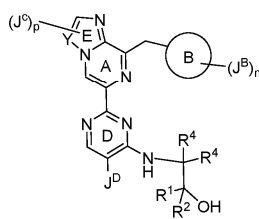
Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы IA, формулы IB и формулы II и их фармацевтически приемлемым солям:



Формула IA

Формула IB



Формула II

где: Y независимо представляет собой N или C;
 кольцо B представляет собой фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S;
 n представляет собой целое число, выбранное из 0-3; и каждый J^B независимо представляет собой галоген, -CN, C₁₋₆-алифатическую группу или -OR^B;
 причем каждый J^B, который представляет собой C₁₋₆-алифатическую группу, необязательно и независимо замещен вплоть до 3 экземплярами R³;
 каждый R^B независимо представляет собой водород или C₁₋₆-алифатическую группу; при этом указанный R^B необязательно и независимо замещен вплоть до 3 экземплярами R^{3a};
 каждый R³ и R^{3a} представляет собой, в каждом экземпляре, независимо галоген, -CN, C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил, -O(C₁₋₄алкил) или -O(C₁₋₄галогеналкил);
 Z выбран из группы, состоящей из водорода, -P(O)(OH)₂, -P(O)(OH)O⁻M⁺, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(O⁻)₂D²⁺ и -P(O)(O-Бензил)₂; где M⁺ представляет собой фармацевтически приемлемый одновалентный катион, а D²⁺ представляет собой фармацевтически приемлемый двухвалентный катион;

m равно 0 или 1;
 R^1 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил, $-C(O)NH_2$ или водород; и
 R^2 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил или водород;
оба экземпляра R^4 являются одновременно водородом, или оба экземпляра R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу;
 J^D представляет собой водород, галоген, метокси или $-CN$;
 r равно 1 или 2; и
каждый J^C независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-4} -алифатическую группу, C_{1-4} алкокси или $-CN$; причем каждая указанная C_{1-4} -алифатическая группа и каждый указанный C_{1-4} алкокси необязательно и независимо замещен(а) вплоть до 3 экземплярами C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, $-OH$ или галогена.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и по крайней мере один фармацевтически приемлемый наполнитель или носитель. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим лекарственным формам, содержащим указанные фармацевтические композиции.

Подробное описание изобретения

Теперь будет сделана подробная ссылка на некоторые варианты осуществления настоящего изобретения, примеры которых проиллюстрированы в прилагаемых структурах и формулах. Хотя настоящее изобретение будет описано в связи с пронумерованными вариантами осуществления, следует понимать, что они не предназначены для ограничения настоящего изобретения этими вариантами осуществления. Точнее, настоящее изобретение, как предполагается, охватывает все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в объем настоящего изобретения, определяемый формулой изобретения. Настоящее изобретение не ограничивается способами и материалами, описанными здесь, но включает любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые здесь описаны, которые могли бы использоваться при осуществлении на практике настоящего изобретения. В случае если одна или более из включенных литературных ссылок, патентов или аналогичных материалов отличаются или противоречат этом изобретению, в том числе, но без ограничения, определенным терминам, употреблению термина, описанным способом или т.п., это изобретение обладает преимуществом.

Определения и общая терминология.

Для целей этого раскрытия химические элементы определяются в соответствии с Периодической таблицей элементов, версии CAS и Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. 1994. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Smith, M. B. and March, J., eds. John Wiley & Sons, New York: 2001, которые в полном объеме включены сюда посредством ссылки.

Как правило, термин "замещенный" относится к замене одного или более водородных радикалов данной структуры другим указанным радикалом-заместителем, отличным от водорода (некоторыми неограничивающими примерами могут быть гидроксил, фенил или алкильный радикал). Если структура или составляющая является "необязательно замещенной", она может быть замещенной или незамещенной. Когда одно или более положений в данной химической структуре могут быть замещены или необязательно замещены одним или более одним заместителем, выбранным из указанной группы или списка, заместитель или заместители в каждом положении могут быть "независимо выбраны", чтобы быть идентичными или одинаковыми в каждом положении и для каждого экземпляра, если не указано иное. Например, если фенил замещен двумя экземплярами R^{100} , и каждый R^{100} независимо выбран из галогена и метила, это означает, что каждый экземпляр R^{100} отдельно выбран из галогена или метила; например один R^{100} может быть фтором, а другой может быть метилом, или оба могут быть хлором и т.д.

Выборы заместителей и комбинаций, предусмотренных в этом раскрытии, являются только теми, которые приводят к образованию стабильных или химически возможных соединений. Такие выборы и комбинации будут очевидны специалистам со средним уровнем компетентности в данной области техники и могут быть определены без чрезмерного экспериментирования. Используемый здесь термин "стабильные" относится к соединениям, которые практически не изменяются, когда подвергаются условиям, обеспечивающим их получение, обнаружение и, в некоторых вариантах осуществления, их регенерацию, очистку и применение для одной или более раскрытых здесь целей. Химически возможное соединение представляет собой соединение, которое может быть получено специалистом в данной области техники на основании раскрытых здесь сведений, дополненных, если необходимо, соответствующими знаниями в данной области техники.

Используемое здесь выражение "вплоть до" относится к нулю или любому целому числу, которое равно или меньше числа, следующего за этим выражением. Например, "вплоть до 3" означает любое из 0, 1, 2 или 3. Как здесь описано, указанный диапазон чисел атомов или заместителей включает в себя любое целое число. Например, группа из 1-4 атомов может иметь 1, 2, 3 или 4 атома. Когда какая-либо переменная встречается более одного раза в любом положении, ее определение в каждом случае не зависит от любого другого случая. Когда группа заменяется 0 экземплярами определенной переменной, это

означает, что группа является незамещенной.

Если только один из изомеров не изображен или не назван конкретно, подразумевается, что изображенные здесь структуры также включают все стереоизомерные (например, энантиомерные, диастереомерные, атропоизомерные и цис-транс-изомерные) формы структуры; например, конфигурации R и S для каждого асимметричного центра, конфигурации Ra и Sa для каждой асимметричной оси, конфигурации двойной связи (Z) и (E), а также цис- и транс-изомеры. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также рацематы и смеси энантиомеров, диастереомеров и цис-транс-изомеров соединений настоящего изобретения входят в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений по настоящему изобретению также входят в объем настоящего изобретения.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение может включать замену водорода дейтерием (т.е. ^2H), что может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью (например, увеличенный полупериод существования *in vivo* или сниженные требования к дозировке), и, следовательно, такая замена может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах. Соединения, помеченные дейтерием, по настоящему изобретению, как правило, могут быть получены с использованием следующих процедур, аналогичных тем, которые описаны на схемах и/или в приведенных ниже примерах, путем замены дейтерированным реагентом недейтерированного реагента.

Термин "алифатическая", как, например, в "алифатической группе" или "алифатической цепи", означает неразветвленную или разветвленную углеводородную (образованную только углеродом и водородом) цепь, которая является полностью насыщенной или содержит одну или более единиц ненасыщенности. Подходящие алифатические группы включают, но без ограничения этим, линейные или разветвленные, алкильные, алкенильные или алкинильные группы. Конкретные примеры алифатических групп включают, но без ограничения этим: метил, этил, пропил, бутил, изопропил, изобутил, винил, втор-бутил, трет-бутил, бутенил, пропаргил, ацетилен и т.п. Алифатическая группа будет представлена термином " C_{x-y} -алифатическая группа"; где x и y являются минимальным и максимальным числом атомов углерода, образующих алифатическую цепь.

Используемый здесь термин "алкил", например, в "алкильной цепи" или "алкильной группе", относится к насыщенному неразветвленному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу. C_x алкил представляет собой алкильную цепь, содержащую x атомов углерода, где x представляет собой целое число, отличное от 0. " C_{x-y} алкил", где x и y представляют собой два разных целых числа, оба отличных от 0, представляет собой алкильную цепь, содержащую число от x до y атомов углерода, включительно. Например, C_{1-6} алкил представляет собой определенный выше алкил, содержащий любое число от 1 до 6 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают, но без ограничения этим, метил (т.е. C_1 алкил), этил (т.е. C_2 алкил), н-пропил (C_3 алкил), изопропил (другой C_3 алкил), н-бутил, изобутил, s-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, гептил, октил и т.п.

Термин "алкенил" (как в "алкенильной цепи" или "алкенильной группе") относится к неразветвленному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу с по крайней мере одним участком ненасыщенности, который представляет собой двойную связь углерод-углерод в состоянии sp^2 -гибридизации, причем алкенильный радикал включает радикалы, имеющие "цис"- и "транс"-ориентации или, используя альтернативную номенклатуру, ориентации "E" и "Z". Примеры алкенилов включают, но без ограничения этим, винил, аллил и т.п. C_x алкенил представляет собой алкенильную цепь, содержащую x атомов углерода, где x представляет собой целое число, отличное от 0. Альтернативно, алкенильная группа будет представлена термином " C_{x-y} алкенил"; где x и y являются минимальным и максимальным числами атомов углерода, образующих алкенильную цепь.

Термин "алкинил" (как в "алкинильной цепи" или "алкинильной группе") относится к неразветвленному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу с по крайней мере одним участком ненасыщенности, который представляет собой тройную связь углерод-углерод в sp -гибридизации. Примеры включают, но без ограничения этим, этинил, пропилил и т.п. C_x алкинил представляет собой алкинильную цепь, содержащую x атомов углерода, где x представляет собой целое число, отличное от 0. Альтернативно алкинильная группа будет представлена термином " C_{x-y} алкинил"; где x и y являются минимальным и максимальным числом атомов углерода, образующих алкинильную цепь.

Термин "циклоалифатическое", как в "циклоалифатическом кольце" или "циклоалифатической группе", относится к кольцевой системе, образованной только атомами углерода и водорода, которая является полностью насыщенной или содержит одну или более единиц ненасыщенности, но не является ароматической. C_x циклоалифатическое представляет собой циклоалифатическое кольцо, содержащее x атомов углерода, где x представляет собой целое число, отличное от 0. Альтернативно, циклоалифатическое кольцо будет представлено термином " C_{x-y} циклоалифатическое"; где x и y являются минимальным и максимальным числом атомов углерода, образующих циклоалифатическое кольцо. Подходящие циклоалифатические группы включают, но без ограничения этим, циклоалкил, циклоалкенил и циклоалкинил. Примеры алифатических групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, норборнил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил, циклододецил и т.п. Термин "циклоалифатическое" также включает полицикличе-

ские кольцевые системы (например, бициклические, трициклические или тетрациклические). Полициклическая кольцевая система может быть мостиковой, конденсированной или спиросистемой.

"Мостиковые" кольцевые системы содержат два кольца, которые имеют два общих несоседних кольцевых атома.

"Конденсированные" кольцевые системы содержат два кольца, которые имеют два общих соседних кольцевых атома.

"Спирокольцевые" системы содержат два кольца, которые имеют один общий соседний кольцевой атом.

Используемый здесь термин "циклоалкил", как в "циклоалкильном кольце" или "циклоалкильной группе", относится к кольцевой системе, образованной только атомами углерода и водорода, которая является полностью насыщенной. Подходящие циклоалкильные группы включают, но без ограничения этим, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклогептенил, норборнил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил, циклододецил и т.п. Циклоалкильное кольцо будет представлено термином "C_{x-y}-циклоалкил"; где x и y являются минимальным и максимальным числом атомов углерода, образующих циклоалкильное кольцо. Термин "циклоалкил" также включает полициклические кольцевые системы (например, бициклические, трициклические или тетрациклические). Полициклическая кольцевая система может быть мостиковой, конденсированной или спиросистемой.

Используемый здесь термин "арил" (как в "арильном кольце" или "арильной группе") относится к кольцевой системе, образованной только атомами углерода и водорода, которая является ароматической. Термин также включает полициклические кольцевые системы (например, бициклические, трициклические, тетрациклические и т.д.). Примеры арильных колец включают, но без ограничения этим, фенил, нафтил, инденил, флуоренил и антраценил.

Термин "гетероатом" относится к одному или более из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния, включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния и включая кватернизованную форму любого основного азота.

Термин "кольцевой атом" относится к такому атому, как C, N, O или S, который является частью кольца (кольца включают, например, циклоалифатическое кольцо (например, циклоалкильное кольцо), гетероциклическое кольцо, арильное кольцо (например, фенильное кольцо) или гетероарильное кольцо.

Термин "кольцевой гетероатом" относится к атому, такому как N, O или S, который является частью гетероциклического кольца или гетероарильного кольца.

"Замещаемый кольцевой атом" представляет собой кольцевой атом углерода или азота, связанный с по крайней мере одним атомом водорода. Водород может быть необязательно заменен подходящей группой заместителей. "Заменяемый кольцевой атом" не включает кольцевые атомы углерода или азота, в случае которых структура показывает, что они уже присоединены к одной или более составляющих или заместителей, отличных от водорода, и нет доступных водородов для замещения. Когда определенное кольцо является необязательно замещенным, следует понимать, что оно может быть замещено в одном или нескольких или всех из его замещаемыми кольцевых атомов, в зависимости от допустимого числа заместителей.

Используемый здесь термин "гетероцикл" (или "гетероциклический"), как в "гетероциклической группе" или "гетероциклическом кольце", относится к кольцевой системе, в которой один или более кольцевых атомов представляют собой независимо выбранный гетероатом, причем указанное кольцо является полностью насыщенным или содержит одну или более единиц ненасыщенности, но не является ароматическим. Примеры гетероциклических колец включают, но без ограничения этим, следующие моноциклы: 2-тетрагидрофуранил, 3-тетрагидрофуранил, 2-тетрагидротииофенил, 3-тетрагидротииофенил, 2-морфолино, 3-морфолино, 4-морфолино, 2-тиоморфолино, 3-тиоморфолино, 4-тиоморфолино, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил, 3-пирролидинил, 1-тетрагидропиперазинил, 2-тетрагидропиперазинил, 3-тетрагидропиперазинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 1-пиразолинил, 3-пиразолинил, 4-пиразолинил, 5-пиразолинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил, 2-тиазолидинил, 3-тиазолидинил, 4-тиазолидинил, 1-имидазолидинил, 2-имидазолидинил, 4-имидазолидинил и 5-имидазолидинил. Примеры бициклических гетероциклических кольцевых систем включают, но без ограничения этим: 2-окса-бицикло[2.2.2]октил, 1-аза-бицикло[2.2.2]октил. Используемый здесь термин "гетероцикл" также включает полициклические кольцевые системы (например, бициклические, трициклические или тетрациклические).

Термин "гетероарил" (или "гетероароматическое"), как в "гетероарильной группе" или "гетероарильном кольце" относится к кольцу, которое является ароматическим и содержит один или более гетероатомов. Гетероарильные кольца включают, но без ограничения этим, следующие моноциклы: 2-фуранил, 3-фуранил, N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, N-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, пиридазинил (например, 3-пиридазинил), 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, тетразолил (например, 5-тетразолил), триазолил (например, 2-триазолил и 5-триазолил), 2-тиенил, 3-тиенил, пиразолил (например, 2-пиразолил), изотиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-триазолил,

1,2,3-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, пиазинил, 1,3,5-триазинил. Используемый здесь термин "гетероарил" также включает полициклические кольцевые системы (например, бициклические, трициклические или тетрациклические). Примеры бициклических гетероарильных колец включают, но без ограничения этим: индазол, пиазолопиримидин, имидазопиридин и т.д.

Используемый здесь термин "алкокси" относится к алкильной группе, которая определена ранее, присоединенной к молекуле через атом кислорода. Алкоксигруппа может быть представлена $-O-(C_{x-y} \text{ алкилом})$, где x и y представляют минимальное и максимальное число атомов углерода алкильной цепи. Примеры "алкокси" включают, но без ограничения этим, метокси ($-OMe$), этокси ($-OEt$) и т.д.

Используемый здесь термин "галоген" означает F, Cl, Br или I.

Термины "галогеналкил", "галогеналкенил", "галогеналифатическая" и "галогеналкокси" означают алкил, алкенил, алифатическую группу или алкокси, в зависимости от обстоятельств, замещенный одним или более атомами галогена. Например, C_{1-3} -галогеналкил может представлять собой, например, $-CFHCH_2CHF_2$, а C_{1-2} -галогеналкокси может представлять собой, например, $-OC(Br)HCHF_2$.

Термин "фторалкил" означает алкил, замещенный одним или более атомами фтора. Этот термин включает перфторированные алкильные группы, такие как $-CF_3$ и $-CF_2CF_3$.

Термин "фторалкокси" означает алкокси, замещенный одним или более атомами фтора. Этот термин включает перфторированные алкоксигруппы, такие как $-OCF_3$ и $-OCF_2CF_3$.

Используемый здесь термин "циано" относится к $-CN$ или $-C=N$.

Используемый здесь термин "аминогруппа" относится к $-NH_2$.

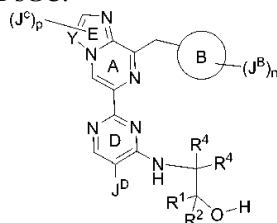
Термин "гидроксил" или "гидрокси" относится к $-OH$.

Используемый здесь термин "карбонил", используемый отдельно или в сочетании с другой группой, относится к $-C(O)-$.

Соединения по настоящему изобретению определяются здесь их химическими структурами и/или химическими названиями. Если на соединение ссылаются с использованием как химической структуры, так и химического названия, а химическая структура и химическое название вступают в противоречие, химическая структура является определяющей для отождествления соединения.

Заместители, такие как, например, R^1 , R^2 и R^3 , обычно определяются, когда они вводятся, и сохраняют это определение на всем протяжении описания и во всех независимых пунктах формулы изобретения, если не указано иное.

Когда Z не является водородом, соединения по изобретению представляют собой пролекарства в виде эфира фосфорной кислоты, и их фармацевтически приемлемые соли, соединений формулы II, которые применимы в качестве стимуляторов sGC.



Формула II.

Биологическая активность *in vivo*, проявляемая соединениями по изобретению при введении, главным образом обусловлена присутствием исходного соединения формулы II, которое является результатом расщепления пролекарства после введения.

Термин "пролекарство" относится к соединениям, которые являются предшественниками лекарственного средства, которые после введения и абсорбции высвобождают лекарственное средство *in vivo* в процессе некоторого метаболического, ферментативного, гидролитического или быстрого химического превращения. Как правило, пролекарство обладает меньшей биологической активностью, чем исходное соединение, в отношении самой мишени перед расщеплением до исходного лекарственного средства. Пролекарство может улучшать физические свойства исходного лекарственного средства и/или улучшать общую эффективность лекарственного средства, например, посредством снижения токсичности и нежелательных побочных эффектов лекарственного средства путем контроля его абсорбции, уровня в крови, метаболического распределения и поглощения клеткой. Пролекарства могут также снижать фармакокинетическую вариабельность между субъектами *in vivo*. Пролекарство может также проявлять более желательные фармацевтические свойства и, как таковое, пролекарство также может улучшать в композицию лекарственного средства или облегчать составимость лекарственного средства в композицию для определенных способов введения.

Термин "исходное лекарственное средство" или "исходное соединение" относится к биологически активному веществу, которое высвобождается в процессе метаболического, ферментативного, гидролитического или быстрого химического превращения после введения пролекарства. В некоторых вариантах осуществления исходное соединение также может быть исходным материалом, используемым для приготовления пролекарства.

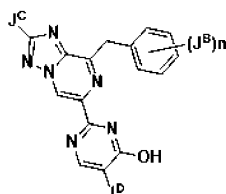
Одновалентные катионы, описанные как M^+ , включают Na^+ , K^+ или одновалентный катион органического амина, такой как первичные, вторичные и третичные амины, циклические амины, аргинин, кофеин, холин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкозамин, гистидин, изопропиламин, лизин, морфолин, пиперидин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, диизопропилэтиламин и т.п.

Двухвалентные катионы, описанные как D^{2+} , включают Ca^{2+} , Zn^{2+} , Cs^{2+} , Mg^{2+} или двухвалентный катион органического амина, такого как N, N1-добензилэтилендиамин, этилендиамин, пиперазин и т.п.

Варианты осуществления соединений.

В первом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению выбранное из:

Во втором варианте осуществления соединения по изобретению представлено следующей формулой:



где: n представляет собой целое число, выбранное из 0-3; и каждый J^B независимо представляет собой галоген, $-CN$, C_{1-6} -алифатическую группу или $-OR^B$;

причем каждый J^B , который представляет собой C_{1-6} -алифатическую группу, необязательно и независимо замещен вплоть до 3 экземплярами R^3 ;

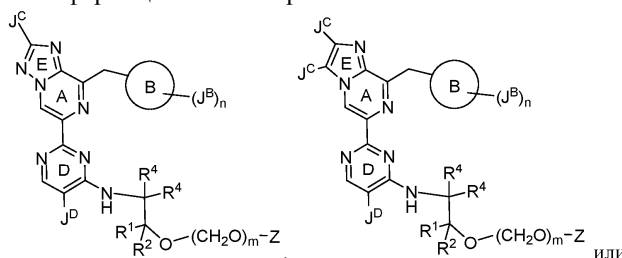
каждый R^B независимо представляет собой водород или C_{1-6} -алифатическую группу; при этом указанный R^B необязательно и независимо замещен вплоть до 3 экземплярами R^{3a} ;

каждый R^3 и R^{3a} представляет собой, в каждом экземпляре, независимо галоген, $-CN$, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, $-O(C_{1-4}$ алкил) или $-O(C_{1-4}$ галогеналкил);

J^C независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-4} -алифатическую группу, C_{1-4} алкокси или $-CN$; причем каждая указанная C_{1-4} -алифатическая группа и каждый указанный C_{1-4} алкокси необязательно и независимо замещен(а) вплоть до 3 экземплярами C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, $-OH$ или галогена; и

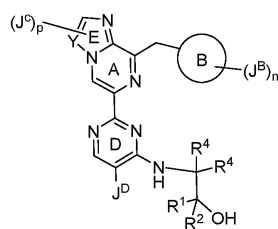
J^D представляет собой водород, хлор, фтор, метокси или $-CN$.

В третьем варианте осуществления соединения по изобретению представлено формулой IA, формулой IB или формулой II или их фармацевтически приемлемой солью:



Формула IA

Формула IB



Формула II

где: Y независимо представляет собой N или C;

кольцо B представляет собой фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S;

n представляет собой целое число, выбранное из 0-3; и каждый J^B независимо представляет собой галоген, $-CN$, C_{1-6} -алифатическую группу или $-OR^B$;

причем каждый J^B , который представляет собой C_{1-6} -алифатическую группу, необязательно и независимо замещен вплоть до 3 экземплярами R^3 ;

каждый R^B независимо представляет собой водород или C_{1-6} -алифатическую группу; при этом ука-

занный R^B необязательно и независимо замещен вплоть до 3 экземплярами R^{3a} ;

каждый R^3 и R^{3a} представляет собой, в каждом экземпляре, независимо галоген, $-CN$, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, $-O(C_{1-4}$ алкил) или $-O(C_{1-4}$ галогеналкил);

Z выбран из группы, состоящей из водорода, $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)(OH)O^+M^+$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(O^-)_2D^{2+}$ и $-P(O)(O^-)$ (бензил) $_2$; где M^+ представляет собой фармацевтически приемлемый одновалентный катион, а D^{2+} представляет собой фармацевтически приемлемый двухвалентный катион;

m равно 0 или 1;

R^1 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил, $-C(O)NH_2$ или водород; и

R^2 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил или водород;

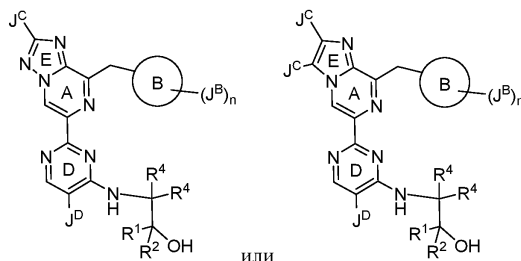
оба экземпляра R^4 являются одновременно водородом, или оба экземпляра R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу;

J^D представляет собой водород, галоген, метокси или $-CN$,

r равно 1 или 2; и

каждый J^C независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-4} -алифатическую группу, C_{1-4} алкокси или $-CN$; причем каждая указанная C_{1-4} -алифатическая группа и каждый указанный C_{1-4} алкокси необязательно и независимо замещен(а) вплоть до 3 экземплярами C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, $-OH$ или галогена.

В четвертом варианте осуществления соединение по изобретению представлено формулой IIА или формулой IIВ

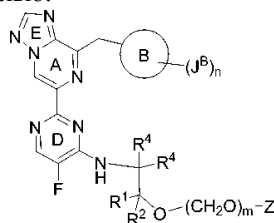


Формула IIА

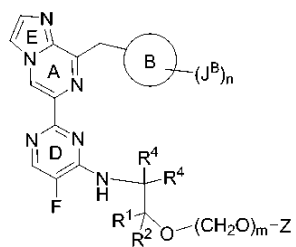
Формула IIВ

В конкретном варианте осуществления (i) J^D представляет собой водород, хлор, фтор, метокси или $-CN$; (ii) J^D представляет собой метокси; (iii) J^D представляет собой водород, хлор, фтор или $-CN$; (iv) J^D представляет собой водород, хлор или фтор; (v) J^D представляет собой фтор или водород; (vi) J^D представляет собой водород; (vii) J^D представляет собой фтор; (viii) J^D представляет собой $-CN$; или (ix) J^D представляет собой хлор. В другом конкретном варианте осуществления (i) каждый J^C независимо представляет собой водород, C_{1-2} алкил, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} фторалкокси, галоген и $-CN$, причем каждый из указанных C_{1-2} алкила и C_{1-2} алкокси необязательно и независимо замещен вплоть до 3 экземплярами C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, $-OH$ или галогена; (ii) каждый J^C независимо представляет собой водород, C_{1-2} алкил, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} фторалкокси, галоген или $-CN$; (iii) каждый J^C представляет собой водород или галоген; (iv) каждый J^C представляет собой водород; или (v) каждый J^C представляет собой фтор или хлор.

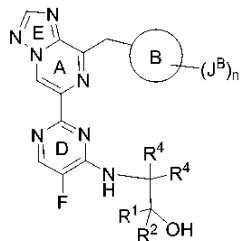
В пятом варианте осуществления соединение по изобретению представлено формулой IIIА, формулой IIIА, формулой IVА, формулой IVВ, формулой VА, формулой VВ, формулой VIА или формулой VIВ или их фармацевтически приемлемой солью:



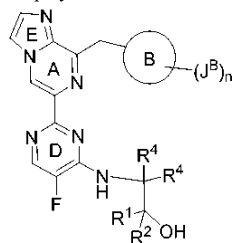
Формула IIIА



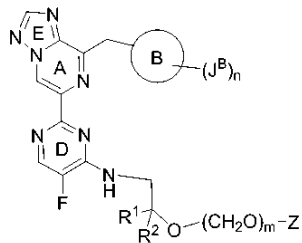
Формула IIIA



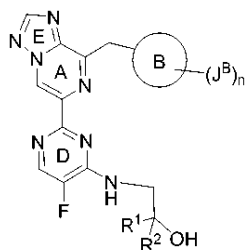
Формулой IV A



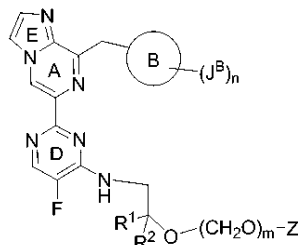
Формула IVB



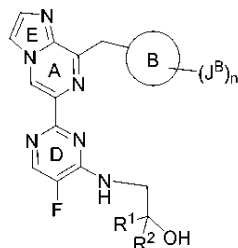
Формулой VA



Формула VIA



Формула VB



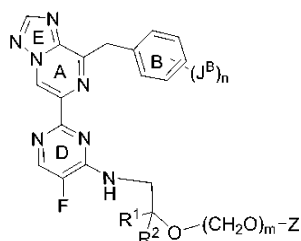
Формула VIB

причем определения переменных являются такими же, как те, что описаны выше.

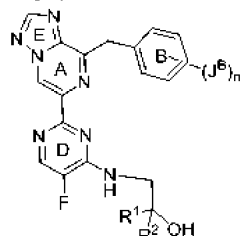
В шестом варианте осуществления для соединений формулы IA, формулы IB, формулы II, формулы IIIA, формулы IIIB, формулы IIIA, формулы IIIB, формулы IVA, формулы IVB, формулы VA, формулы VB, формулы VIA, или формула VIB или их фармацевтически приемлемой соли, (i) кольцо В представляет собой фенил; (ii) кольцо В представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S; или (iii) кольцо В представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 кольцевых атома азота.

В седьмом варианте осуществления для соединений формулы IA, формулы IB, формулы II, формулы IIIA, формулы IIIB, формулы IIIA, формулы IIIB, формулы IVA, формулы IVB, формулы VA, формулы VB, формулы VIA или формулы VIB, или их фармацевтически приемлемой соли, (i) n равно 1, 2 или 3, и каждый J^B независимо представляет собой галоген или C₁₋₆алифатическую группу; (ii) n равно 1 или 2, и каждый J^B независимо представляет собой галоген или C₁₋₆алифатическую группу; (iii) n равно 1 или 2, и каждый J^B представляет собой фтор; (iv) n равно 1; и каждый J^B представляет собой фтор.

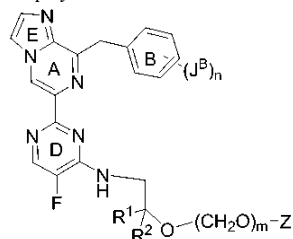
В восьмом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представлено формулой VIIA, формулой VIIA, формулой VIIB или формулой VIIIB, или его фармацевтически приемлемой солью:



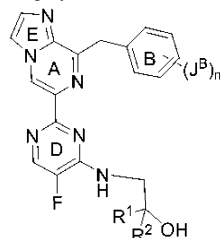
Формула VIIA



Формула VIIА



Формула VIIБ



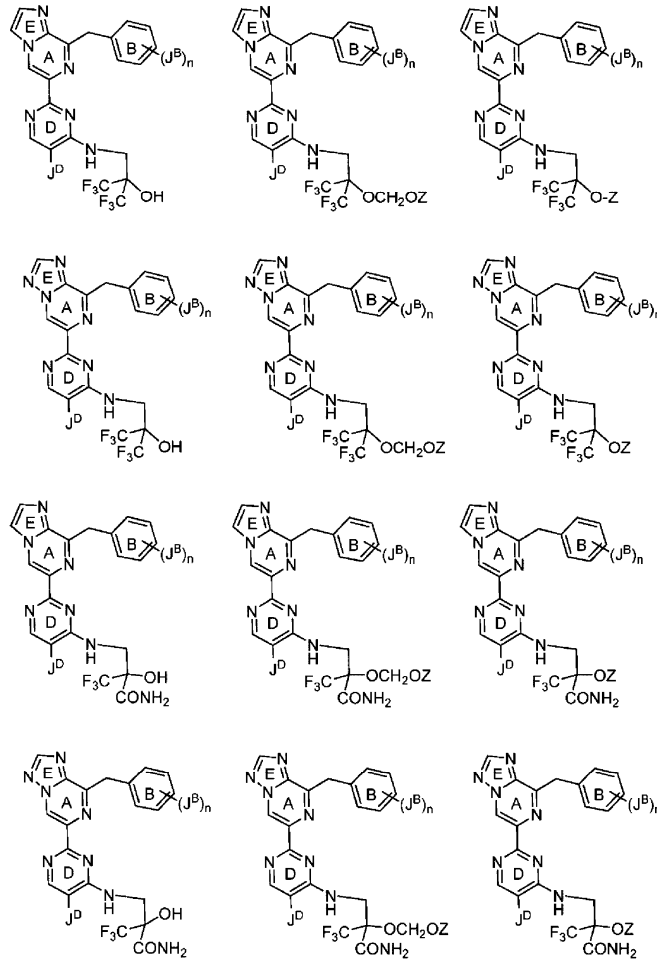
Формула VIIВ

причем переменные являются такими же, как те, что описаны выше в первом или шестом варианте осуществления.

В девятом варианте осуществления для соединений формулы IA, формулы IB, формулы II, формулы IIIA, формулы IIIB, формулы IIIA, формулы IIIB, формулы IVA, формулы IVB, формулы VA, формулы VB, формулы VIA, Формула VIB, формулы VIIA, формулы VIIБ, формулы VIIA или формулы VIIБ или их фармацевтически приемлемой соли, (i) R^1 представляет собой C_{1-2} алкил, C_{1-2} фторалкил, водород или $-C(O)NH_2$; или (ii) R^1 представляет собой C_{1-2} фторалкил или $-C(O)NH_2$. В другом конкретном варианте осуществления (i) R^2 представляет собой C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} алкил или водород; или (ii) R^2 представляет собой C_{1-2} фторалкил.

В десятом варианте осуществления для соединений формулы IA, формулы III, формулы II, формулы IIIA, формулы IIIB, формулы IIIA, формулы IIIB, формулы IVA, формулы IVB, формулы VA, формулы VB, формулы VIA, формулы VIB, формулы VIIA, формулы VIIБ, формулы VIIA или формулы VIIБ или их фармацевтически приемлемой соли, (i) R^1 представляет собой трифторметил или $-C(O)NH_2$; и R^2 представляет собой трифторметил; (ii) R^1 и R^2 оба представляют собой водород или C_{1-2} алкил; или один из R^1 и R^2 представляет собой водород, а другой представляет собой C_{1-2} фторалкил; (iii) R^1 и R^2 оба представляют собой водород; (iv) R^1 и R^2 оба представляют собой метил; или (v) один из R^1 и R^2 представляет собой водород, а другой представляет собой трифторметил.

В четырнадцатом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представлено одной из следующих формул:

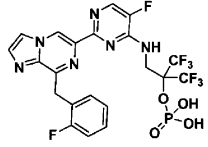
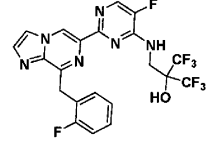
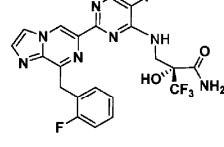
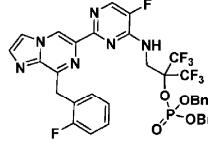
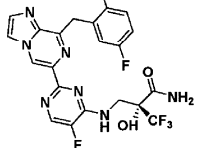
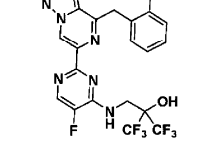
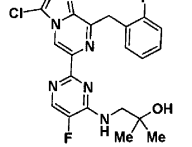
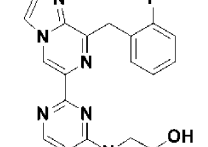
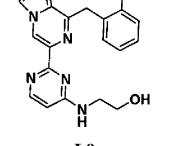
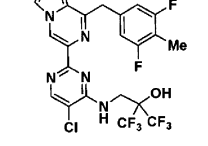
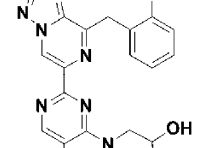
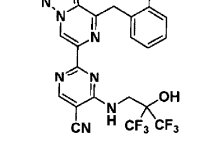
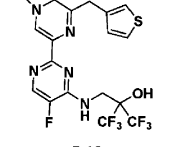
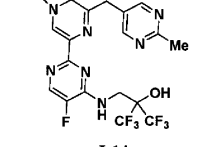
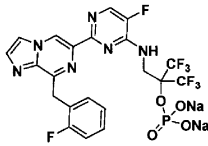
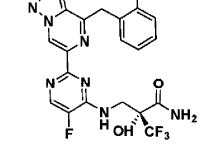


или его фармацевтически приемлемой солью, причем определения переменных являются такими же, как те, что описаны в третьем или седьмом варианте осуществления. В конкретном варианте осуществления J^D представляет собой водород или фтор. В конкретном варианте осуществления J^D представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления для соединений, описанных в третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом или четырнадцатом варианте осуществления, (i) Z представляет собой -P(O)(OH)₂; (ii) Z представляет собой -P(O)(OH)O⁺M⁺ или -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂; и M⁺ представляет собой Na⁺, K⁺, Cs⁺ или одновалентный катион органического амина; или (iii) Z представляет собой -P(O)(O⁻)₂D²⁺; и D²⁺ представляет собой Ca²⁺, Zn²⁺, Mg²⁺ или двухвалентный катион органического амина.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению выбраны из соединений, перечисленных в табл. I.

Таблица I

 <p>I-1</p>	 <p>I-2</p>
 <p>I-3</p>	 <p>I-4</p>
 <p>I-5</p>	 <p>I-6</p>
 <p>I-7</p>	 <p>I-8 <i>рацемическое</i></p>
 <p>I-9</p>	 <p>I-10</p>
 <p>I-11 <i>рацемическое</i></p>	 <p>I-12</p>
 <p>I-13</p>	 <p>I-14</p>
 <p>I-15</p>	 <p>I-16</p>

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению.

"Фармацевтически приемлемые соли" описанных здесь соединений включают соли, полученные из указанных соединений при смешивании с неорганическими или органическими кислотами или основа-

ниями. В некоторых вариантах осуществления соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений. В других вариантах осуществления соли могут быть получены из свободной формы соединения на отдельной стадии синтеза. Получение фармацевтически приемлемых солей, описанных выше, и других типичных фармацевтически приемлемых солей более полно описано Berg и др. в "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977: 66: 1-19, который в полном объеме включен сюда посредством ссылки.

Фармацевтически приемлемые соли соединения по изобретению представляют собой соли, которые могут использоваться в медицине. Однако соли, которые не являются фармацевтически приемлемыми, могут применяться при получении соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемых солей.

Когда соединение по изобретению является кислым, подходящие "фармацевтически приемлемые соли" относятся к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, включающих неорганические и органические основания. Соли, полученные из неорганических оснований, включают алюминий, аммоний, кальций, медь, трехвалентное железо, двухвалентное железо, литий, магний, трехвалентный марганец, двухвалентный марганец, калий, натрий, цинк и т.п. Конкретные варианты осуществления включают соли аммония, кальция, магния, калия и натрия. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклических аминов, аргинина, бетаина, кофеина, холина, N,N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламина, 2-диэтиламиноэтанола, 2-диметиламиноэтанола, этаноламина, этилендиамина, N-этилморфолина, N-этилпиперидина, глюкамина, глюкозамина, гистидина, гидрабамина, изопропиламина, лизина, метилглюкамина, морфолина, пиперазина, пиперидина, полиаминных смол, прокаина, пуринов, теобромина, триэтиламина, триметиламина, трипропиламина, трометамина и т.п.

Когда соединение по изобретению является основным, соли могут быть получены из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. Такие кислоты включают ацетат, уксусную кислоту, цитрат кислый, фосфат кислый, аскорбат, бензолсульфокислоту, бензолсульфонат, бензойную кислоту, бензоат, бромид, бисульфат, битартрат, камфорсульфокислоту, хлорид, цитрат, лимонную кислоту, этансульфонат, этансульфокислоту, формиат, фумарат, фумаровую кислоту, гентизинат, глюконат, глюконовую кислоту, глюкуронат, глютамат, глютаминую кислоту, бромистоводородную кислоту, соляную кислоту, йодид, изэтионную кислоту, изоникотинат, лактат, молочную кислоту, малеат, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, миндальную кислоту, метансульфокислоту, метансульфонат, слизевую кислоту, нитрат, азотную кислоту, олеат, оксалат, памоевую кислоту, памоат (т.е. 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)), пантотеновую кислоту, пантотенат, фосфат, фосфорную кислоту, сахарат, салицилат, янтарную кислоту, сукцинат, серную кислоту, сульфат, таннат, тартрат, винную кислоту, п-толуолсульфонат п-толуолсульфокислоту и т.п. Конкретные варианты осуществления включают лимонную, бромистоводородную, соляную, малеиновую, фосфорную, серную и винную кислоты.

В дополнение к соединениям, описанным здесь, их фармацевтически приемлемые соли могут также использоваться в композициях для лечения или профилактики указанных здесь заболеваний.

Фармацевтические композиции и способы введения.

Раскрытые здесь соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть составлены в виде фармацевтических композиций или "препаратов".

Типичный препарат готовят путем смешивания соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и носителя, разбавителя или наполнителя. Подходящие носители, разбавители и наполнители хорошо известны специалистам в данной области техники и включают такие материалы, как углеводы, воски, водорастворимые и/или способные к набуханию полимеры, гидрофильные или гидрофобные материалы, желатин, масла, растворители, воду и т.п. Конкретный используемый носитель, разбавитель или наполнитель будет зависеть от средств и целей, для которых составляется соединение формулы I. Растворители, как правило, выбирают исходя из растворителей, признанных специалистами в данной области техники безопасными (GRAS-обычно рассматриваемых как безопасные) для введения млекопитающему. Как правило, безопасными растворителями являются нетоксичные водные растворители, такие как вода и другие нетоксичные растворители, которые растворимы или смешиваются с водой. Подходящие водные растворители включают воду, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например, PEG400, PEG300) и т.д. и их смеси. Препараты могут также включать другие типы наполнителей, такие как один или более буферов, стабилизаторов, антиадгезинов, поверхностно-активных веществ, смачивающих агентов, смазывающих агентов, эмульгаторов, связующих веществ, суспендирующих агентов, вызывающих дезинтеграцию агентов, наполнителей, сорбентов, покрытий (например, энтеросолюбильных или с медленным высвобождением), консервантов, антиоксидантов, непрозрачных агентов, способствующих скольжению веществ, технологических добавок, красителей, подсластителей, отдушек, корригентов и других известных добавок для обеспечения превосходного представления лекарственного средства (т.е. соединения по изобретению или его фармацевтической композиции) или помощи в производстве фармацевтического продукта (т.е. лекарственного средства).

Приемлемые разбавители, носители, наполнители и стабилизаторы представляют собой те, которые являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозах и концентрациях, и включают буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как октадецилдиметилбензиламмония хлорид; гексаметония хлорид; бензалкония хлорид, бензетония хлорид; фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; катехол; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол; и м-крезол); белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глютамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатообразующие агенты, такие как EDTA; сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например, комплексы Zn-белок); и/или неионные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, PLURONICS™ или полиэтиленгликоль (PEG). Активные фармацевтические ингредиенты также могут быть заключены в микрокапсулы, приготовленные, например, с помощью методов коацервации или межфазной полимеризации, например, гидроксиметилцеллюлозные или желатиновые микрокапсулы и полиметилметацрилатные микрокапсулы, соответственно; в коллоидные системы доставки лекарственных средств (например, в липосомы, альбуминовые микросферы, микроэмульсии, наночастицы и микрокапсулы) или в макроэмульсии. Такие методы раскрыты в Remington's: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, University of the Sciences in Philadelphia, Eds., 2005 (далее "Remington").

Препараты могут быть приготовлены с использованием обычных процедур растворения и смешивания. Используемый здесь термин "терапевтически эффективное количество" означает такое количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или целебный ответ в ткани, системе, животном или человеке, искомый исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом. Терапевтически эффективное количество вводимого соединения будет зависеть от таких соображений и является минимальным количеством, необходимым для ослабления, излечения или лечения заболевания или одного или более его симптомов.

Термины "вводить", "введение" или "введение" в отношении соединения, композиции или лекарственной формы по настоящему изобретению означают введение соединения в систему субъекта или пациента, нуждающегося в лечении. Когда соединение по настоящему изобретению предоставляется в комбинации с одним или более других активных агентов, подразумевается, что "введение" и его варианты включают одновременное и/или последовательное введение соединения и других активных агентов.

Описанные здесь композиции могут вводиться системно или местно, например, перорально (включая, но без ограничения этим, твердые лекарственные формы, включая твердые или мягкие капсулы (например, желатиновые капсулы), таблетки, пилюли, порошки, сублингвальные таблетки, пастилки, лепешки и гранулы, и жидкие лекарственные формы, включая, но без ограничения этим, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, водные или масляные растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, путем ингаляции (например, с использованием аэрозоля, газа, ингалятора, распылителя или т.п.), в ухо (например, используя ушные капли), местно (например, используя кремы, гели, лекарственные формы для ингаляции, линименты, лосьоны, мази, пластыри, пасты, порошки, растворы, спреи, трансдермальные пластыри и т.д.), офтальмологически (например, с использованием глазных капель, офтальмологических гелей, офтальмологических мазей), ректально (например, используя клизмы или суппозитории), интраназально, трансбуккально, вагинально (например, используя душ, внутриматочные приспособления, вагинальные суппозитории, вагинальные кольца или таблетки и т.д.), с помощью ушных капель, через имплантированный резервуар или т.п., или парентерально в зависимости от тяжести и типа заболевания, подвергаемого лечению. Используемый здесь термин "парентеральный" включает, но без ограничения этим, подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутрисиновиальную, интрастернальную, интратекальную, внутривенную, внутрипеченочную, внутриочаговую и внутричерепную инъекцию или инфузию. Предпочтительно композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно.

Препараты соединения, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены в соответствии с любым известным в данной области техникой способом производства фармацевтических композиций.

В случае твердых лекарственных форм активное соединение смешивают с по крайней мере одним инертным фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или а) наполнителями или наполнителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, в) увлажнителями, такими как глицерин, г) вызывающими дезинтеграцию агентами, такими как агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, е) замедляющими растворение веществами, такими как парафин, е) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения, г) смачивающими веществами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые поли-

этиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. Таблетки могут быть без покрытия или могут быть покрыты оболочкой известными способами, включая микроинкапсулирование, для маскировки неприятного вкуса или для задержки дезинтеграции и адсорбции в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, для обеспечения устойчивого действия в течение более длительного периода. Например, может использоваться замедляющий материал, такой как глицерилмоностеарат или глицеридистеарат, отдельно или вместе с воском. Может использоваться водорастворимый маскирующий вкус материал, такой как гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза.

В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, маисовое масло, масло зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот с сорбитаном и их смеси. Помимо инертных разбавителей композиции для перорального применения могут также включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, корригенты и отдушки.

Композиции для перорального применения (твердые или жидкие) могут также включать наполнители и вспомогательные вещества, такие как диспергирующие или смачивающие агенты, такие как встречающийся в природе фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксидетанол), продукт конденсации этиленоксида с неполным эфиром, полученным из жирной кислоты, и ангидрида гексита (например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат); эмульгаторы и суспендирующие агенты, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, кроскармеллоза, повидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; подсластители, корригенты и отдушки; и/или один или более консервантов, таких как этил- или n-пропил-p-гидроксibenзоат, один или более красителей, один или более корригентов и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Фармацевтические композиции также могут вводиться с помощью назального аэрозоля или путем ингаляции. Такие композиции готовят в соответствии со способами, хорошо известными в области технологии приготовления фармацевтического препарата, и могут быть приготовлены в виде растворов в физиологическом растворе, с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, активаторов абсорбции для улучшения биодоступности, фторуглеродов и/или других традиционных солюбилизаторов или диспергаторов. Препараты, подходящие для внутригочного или интраназального введения, имеют размер частиц, например, в диапазоне от 0,1 до 500 микрон (включая частицы в диапазоне от 0,1 до 500 микрон с шагом в микронах, например 0,5, 1, 30, 35 микрон и т.д.), которое осуществляется путем быстрого вдыхания через носовой ход или путем вдыхания через рот для достижения альвеолярных мешочков.

Описанные здесь фармацевтические композиции также могут вводиться местно, особенно когда мишень лечения включает области или органы, легкодоступные для местного применения, включая заболевания глаз, ушей, кожи или нижних отделов кишечника. Подходящие препараты для местного применения легко приготовить для каждой из этих областей или органов. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться.

Для местного применения фармацевтические композиции могут быть приготовлены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного введения соединений по этому изобретению включают, но без ограничения этим, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, фармацевтические композиции могут быть составлены в подходящий лосьон или крем, содержащий активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но без ограничения этим, минеральное масло, сорбитмоностеарат, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Альтернативно, активные ингредиенты могут быть составлены в виде крема с использованием основы для крема "масло в воде". При желании водная фаза основы для крема может включать многоатомный спирт, т.е. спирт, имеющий две или более гидроксильных групп, такой как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин и полиэтиленгликоль (включая PEG 400) и их смеси. Препараты для местного применения могут при желании включать соединение, которое усиливает абсорбцию или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные участки. Примеры таких усилителей проникновения через кожу включают диметилсульфоксид и родственные аналоги.

Масляная фаза эмульсий, приготовленных с использованием соединения формулы I, может быть составлена из известных ингредиентов известным способом. Хотя фаза может содержать только эмуль-

гатор (иначе известный как эмульгирующее вещество), желательнее, чтобы она включала смесь по крайней мере одного эмульгатора с жиром или маслом или как с жиром, так и с маслом. Гидрофильный эмульгатор может быть включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. В некоторых вариантах осуществления эмульгатор включает как масло, так и жир. Вместе эмульгатор(ы) со стабилизатором(ами) или без него составляют так называемый эмульгирующий воск, и воск вместе с маслом и жиром составляют так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая образует масляно-дисперсную фазу препаратов в виде крема. Эмульгирующие вещества и стабилизаторы эмульсии, подходящие для использования в препарате соединения формулы I, включают Tween-60, Span™-80, цетостеариловый спирт, бензиловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат и лаурилсульфат натрия.

Кроме того, в настоящем изобретении предусматривается применение трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены путем растворения или распределения соединения в подходящей среде. Усилители абсорбции также могут быть использованы для увеличения потока соединения через кожу. Скорость можно регулировать либо предоставлением регулирующей скорости мембраны, либо диспергированием соединения в полимерной матрице или геле.

Для офтальмологического применения фармацевтические композиции могут быть составлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом, стерильном физиологическом растворе с доведением pH или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном физиологическом растворе с доведением pH, либо с консервантом, таким как хлорид бензилалкония, либо без него. Альтернативно для офтальмологических применений фармацевтические композиции могут быть составлены в виде мази, такой как вазелин. Для лечения глаз или других внешних тканей, например полости рта и кожи, препараты могут применяться в виде мази или крема для местного применения, содержащей активный ингредиент(ы) в количестве, например, от 0,075 до 20% в весовом отношении. При составлении в виде мази активные ингредиенты могут использоваться с масляной, парафиновой или смешивающейся с водой основой для мази.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть приготовлены путем смешивания описанных здесь соединений с подходящими нераздражающими наполнителями или носителями, такими как какао-масло, пчелиный воск, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и поэтому тают в прямой кишке или полости влагалища и выделяют активное соединение. Другие препараты, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде пессариев, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев.

Стерильные инъекционные формы композиций, описанных здесь, (например, для парентерального введения) могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии могут быть составлены в соответствии со способами, известными в данной области техники, с использованием подходящих диспергаторов или смачивающих агентов и суспендирующих агентов (включая те, которые описаны в предыдущем абзаце). Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентеральном разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут использоваться, находятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные жирные масла обычно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели может использоваться любое мягкое жирное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее производные в виде глицеридов, применимы при приготовлении инъекционных препаратов, так же как и натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как растительное масло, например арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных вариантах или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспергатор, такой как карбоксиметилцеллюлоза или подобные диспергаторы, которые обычно используются в рецептуре фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включающих эмульсии и суспензии. Другие обычно используемые поверхностно-активные вещества, такие как Tweens, Spans и другие эмульгаторы или усилители биодоступности, которые обычно используются при производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, также могут использоваться для целей инъекционных препаратов. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как те, которые указаны выше, и корригенты могут быть добавлены для обеспечения перорального препарата с привлекательным вкусом. Эти композиции могут быть сохранены путем добавления антиоксиданта, такого как бутилированный гидроксанизол или альфа-токоферол.

В другом аспекте соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль могут быть составлены в ветеринарную композицию, содержащую ветеринарный носитель. Ветеринарные носители представляют собой материалы, применимые для целей введения композиции, и могут быть твер-

дыми, жидкими или газообразными материалами, которые являются во всем остальном инертными, в области ветеринарии и совместимыми с активным ингредиентом. Эти ветеринарные композиции могут вводиться парентерально, перорально или любым другим желаемым путем.

Упаковка и наборы.

Фармацевтическая композиция (или препарат) для применения может быть упакована различными способами в зависимости от способа, используемого для введения лекарственного средства. Как правило, изделие для дистрибуции включает контейнер, в который помещен фармацевтический препарат в соответствующей форме. Подходящие контейнеры хорошо известны специалистам в данной области техники и включают такие материалы, как бутылки (пластиковые и стеклянные), саше, ампулы, пластиковые пакеты, металлические контейнеры цилиндрической формы и т.п. Контейнер также может включать защищенный от несанкционированного доступа блок для предотвращения несанкционированного доступа к содержимому упаковки. Кроме того, на контейнере размещена этикетка, которая описывает содержимое контейнера. Этикетка также может включать соответствующие предупреждения.

Соединения и фармацевтические препараты, описанные здесь, могут содержаться в наборе. Набор может включать одну или множество доз двух или более агентов, каждый из которых упакован или составлен индивидуально, или одну или множество доз двух или более агентов, упакованных или составленных в комбинацию. Таким образом, один или более агентов могут присутствовать в первом контейнере, и набор может необязательно включать один или более агентов во втором контейнере. Контейнер или контейнеры помещаются в упаковку, и упаковка может необязательно включать инструкции по применению или дозировке. Набор может включать дополнительные компоненты, такие как шприцы или другие средства для введения агентов, а также разбавители или другие средства для приготовления препарата. Таким образом, наборы могут содержать: а) фармацевтическую композицию, содержащую соединение, описанное здесь, и фармацевтически приемлемый носитель, среду или разбавитель; и б) контейнер или упаковку. Наборы могут необязательно включать инструкции, описывающие способ применения фармацевтических композиций в одном или нескольких из способов, описанных здесь (например, предотвращения или лечения одного или более заболеваний и нарушений, описанных здесь). Набор может необязательно содержать вторую фармацевтическую композицию, содержащую один или более дополнительных агентов, описанных здесь, для совместного терапевтического применения, фармацевтически приемлемый носитель, среду или разбавитель. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное здесь, и вторая фармацевтическая композиция, содержащаяся в наборе, могут быть необязательно объединены в одной и той же фармацевтической композиции.

Примеры

Все ссылки, приведенные в примерах, включены сюда посредством ссылки. Все используемые здесь сокращения, символы и условные обозначения соответствуют тем, которые используются в современной научной литературе. Смотрите, например, Janet S. Dodd, ed., *The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors*, 2nd Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997, который включен сюда в полном объеме посредством ссылки.

Распространенные сокращения, используемые в этом изобретении.

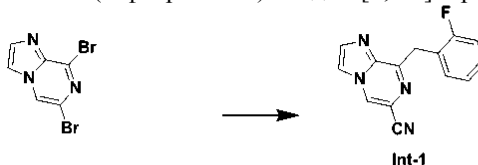
Сокращение	Слово или выражение
Ac	Ацетил
Ac ₂ O	Уксусный ангидрид
ACN	Ацетонитрил
AcOH	Уксусная кислота
app.	Видимый
Vec	трет-бутоксикарбонил

шир.	Широкий
Конц.	Концентрация
DAST	Трифторид диэтиламиносеры
DBU	1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен
DCM	Дихлорметан
DMA	<i>N, N</i> -диметилацетамид
DIEA	<i>N, N</i> -диизопропилэтиламин
DMAP	4- <i>N, N</i> -диметиламинопиридин
DMF	<i>N, N</i> -диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
DMSO-d6	Дейтерированный диметилсульфоксид
dppa	Дифенилфосфорилазид
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
dba	Дибензилиденацетон
ES+	Электрораспылительная ионизация с регистрацией положительных ионов
ES-	Электрораспылительная ионизация с регистрацией отрицательных ионов
Et	Этил
Et ₂ O	Диэтиловый эфир
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
eq.	Уравнение
эквив.	Эквивалент
FA	Муравьиная кислота
Gen.	Общий
ч	час(ы)
НЕК	Человеческая эмбриональная почка
HPLC	Жидкостная хроматография высокого разрешения
i-PA	Изопропиловый спирт
LC-MS	Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
Me	Метил

MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
MeOH-d4	Дейтерированный метанол
мин	Минуты
мл	Миллилитр
МГц	мегагерц
MS	Масс-спектрометрия
MTBE	Метил-трет-бутиловый эфир
NMP	<i>N</i> -метилпирролидинон
NMR	Ядерный магнитный резонанс
№	Номер соединения
Ph	Фенил
ч./мил.	частей на миллион
Pr	Пропил
Proc.	Процедура
Rac	Рацемическое
RP- HPLC	Жидкостная хроматография высокого разрешения с обращенной фазой
RT	Температура окружающей среды
темп.	Температура
<i>t</i> -BuOH	трет-бутанол
TFA	Трифторуксусная кислота
THF	Тetraгидрофуран
TLC	Тонкослойная хроматография
TMS-Cl	Триметилсиллилхлорид
UV	УФ-излучение

Пример 1. Синтез соединений.

Промежуточное соединение-1. 8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбонитрил (Int-1)

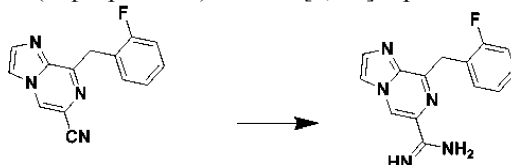


Это промежуточное соединение было синтезировано в соответствии с процедурой патентной литературы (WO 2015/187470A1). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ (ч./мил.): 9,09 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,60 (s, 2H).

Общая процедура А. Промежуточное соединение-2 (Int-2).

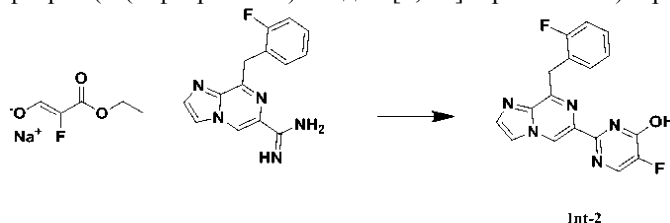
Указанное в заголовке соединение синтезировали в 2 стадии.

Стадия 1. Синтез 8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксимидамида



К раствору 8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбонитрила (1 эквив., промежуточного соединения-1) в метаноле (12 мл или 4,8 мл использовали в зависимости от партии) добавляли 0,5 М раствор метанолата натрия (5 эквив.) (примечание: каталитическое количество метанолата натрия также можно было использовать). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре добавляли гидрохлорид аммония (10 эквив.), и допускали перемешивание реакционной смеси в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли полунасыщенным NaHCO₃ (20 мл) и 1 н NaOH (2 мл) и экстрагировали 2×20 мл EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с предоставлением неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества. Его использовали на следующей стадии без добавочной очистки.

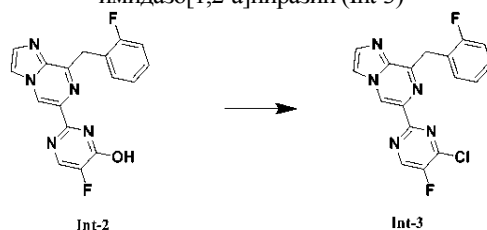
Стадия 2. Синтез 5-фтор-2-(8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)пиримидин-4-ола (Int-2)



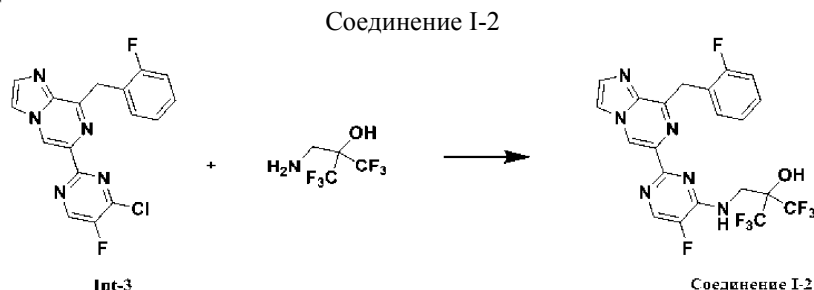
К раствору 8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксимидамида (1 эквив.) в этаноле (9 мл) добавляли натрия (Z)-3-этокси-2-фтор-3-оксопроп-1-ен-1-олат (3 эквив.). Реакционную смесь нагревали в закрытой пробирке при 80°C в течение 3 ч. После охлаждения растворитель удаляли в вакууме.

Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой, используя градиент 5-95% ацетонитрила в воде+0,1% TFA, с предоставлением указанного в заголовке соединения (16 мг, выход 19%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ (ч./мил.): 9,48 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 4,71 (s, 2H). Когда соединение получали в большем масштабе, его получали в виде не совсем белого твердого вещества (57 мг, 33% выход). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ (ч./мил.): 12,5 (шир. s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,27 (q, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,09 (t, 1H), 4,59 (s, 2H).

Промежуточное соединение-3. 6-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пирозин (Int-3)



Раствор промежуточного соединения Int-2 (1 эквив.) в POCl₃ (98 эквив.) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме с предоставлением неочищенного промежуточного соединения Int-3 в виде коричневого твердого вещества. Его использовали на следующей стадии без добавочной очистки.

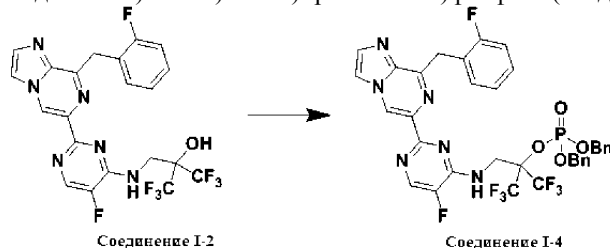


Раствор промежуточного соединения Int-3 (1 эквив.) и 2-(аминометил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (3 эквив.) в DMSO (0,5 мл) во флаконе для микроволновой обработки нагревали с помощью микроволнового излучения при 120°C в течение 2 ч. После охлаждения раствор фильтровали, и неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой, используя градиент 30-60% ацетонитрила в воде+0,1% муравьиной кислоты, с предоставлением соединения 1-2 (10,2 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ (ч./мил.) 9,43 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,38 (шир. s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,23 (шир. s, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,04 (t, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,07 (d, 2H).

Соединение I-1.

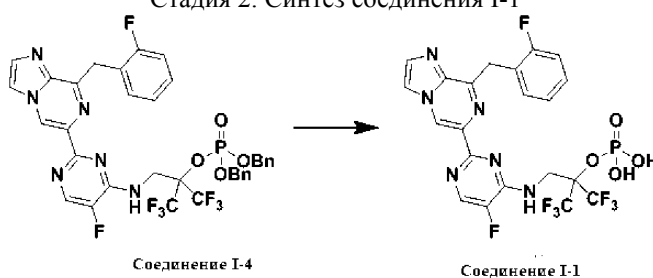
Указанное в заголовке соединение синтезировали в 2 стадии.

Стадия 1. Синтез дибензил(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(((5-фтор-2-(8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)пропан-2-ил)фосфата (соединения I-4)



К раствору 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(((5-фтор-2-(8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)пропан-2-ола (соединения 1-2) (0,48 г, 1 эквив.) в THF (9 мл) при 0°C добавляли 1M LiHMDS в THF (1,2 мл, 1,3 эквив.) по каплям в течение 5 минут. Полученный в результате желтый раствор перемешивали при 0°C в течение 20 минут. В отдельной колбе готовили раствор тетрабензилдифосфата (0,69 г, 1,4 эквив.) в THF (5 мл) и охлаждали до 0°C. Раствор алкоксида добавляли по каплям к раствору пирофосфата в течение 15 минут, и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 4 ч. Затем ее перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде желтой смолы. Его использовали на следующей стадии без добавочной очистки.

Стадия 2. Синтез соединения I-1

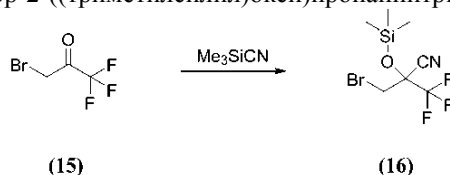


К раствору неочищенного дибензил(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(((5-фтор-2-(8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)пропан-2-ил)фосфата (соединения I-4) в этилацетате (10 мл) и THF (10 мл) добавляли 5% палладий на углеводе (1 эквив.) Реакционную смесь перемешивали под водородом из баллона в течение ночи при комнатной температуре. Смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (10 мл). Элюент концентрировали досуха с получением неочищенного желтого твердого вещества. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой, используя градиент 10-50% ацетонитрила в воде+0,1% TFA, с предоставлением соединения I-1 (18 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, оксид дейтерия) δ (ч./млн.): 8,81-9,10 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,62 (s, 2H).

Промежуточное соединение-4 (Int-4).

Это промежуточное соединение получали в четыре стадии.

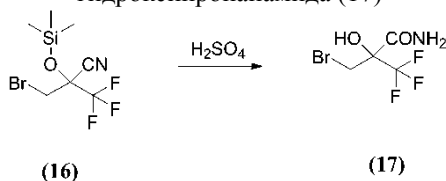
Стадия 1. Цианирование промежуточного соединения (15) с предоставлением 2-(бромметил)-3,3,3-трифтор-2-((триметилсилил)окси)пропаннитрила (16)



Триметилсиланкарбонитрил (153 г, 1,54 моль, 0,97 эквив.) и триэтиламин (4,44 мл, 3,22 г, 0,032 моль, 0,02 эквив.) добавляли в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Смесь охлаждали до 5°C. 3-бром-1,1,1-трифторпропан-2-он ((15), 304 г, 1,59 моль, 1,0 эквив.) загружали через капельную воронку в течение 35 мин, поддерживая температуру реакции от 10 до 20°C.

Смесь перемешивали при 20-30°C в течение 3 ч после добавления, чтобы получить промежуточное соединение (16) в виде густого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ (ч./млн.): 3,68 (d, J=11,14 Гц, 1H); 3,57 (d, J=11,14 Гц, 1H), 0,34-0,37 (m, 9H).

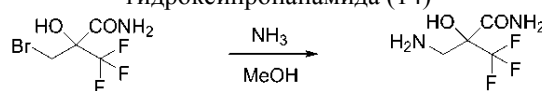
Стадия 2. Превращение нитрила (16) в амид с предоставлением 2-(бромметил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаноамида (17)



Концентрированную серную кислоту (339 мл, 6,37 моль, 4,0 эквив.) перемешивали в подходящем реакционном сосуде, снабженном механической мешалкой, цифровым термометром и капельной воронкой. Серную кислоту нагревали до 45°C. Указанное выше промежуточное соединение (16) добавляли через капельную воронку в течение 50 минут, поддерживая температуру ниже 75°C. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 2 ч, и затем давали ей остыть до комнатной температуры. ¹H ЯМР показал, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали до -15°C и разбавляли этилацетатом (1824

мл) через капельную воронку в течение 45 мин (очень экзотермически), поддерживая температуру от -15 до 5°C. Воду (1520 мл) медленно добавляли через капельную воронку в течение 1 ч 20 мин (очень экзотермически) от -10 до 0°C. Слои разделялись, и органический слой промывали 15% водным раствором хлорида натрия (1520 мл), 25% водным раствором карбоната натрия (911 мл), а затем 15% водным раствором хлорида натрия (911 мл). Органический слой фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 348 г промежуточного соединения (17) в виде светло-желтого масла. Это масло растворяли в метаноле (1200 мл) и концентрировали с получением 380 г промежуточного соединения (17) (296 г скорректированного веса, выход 79%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,61-6,94 (m, 1H); 5,92-6,26 (m, 1H); 3,93-4,00 (m, 1H); 3,68 (d, J=11,14 Гц, 1H).

Стадия 3. N-алкилирование соединения (17) с предоставлением 2-(аминометил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропаномида (14)

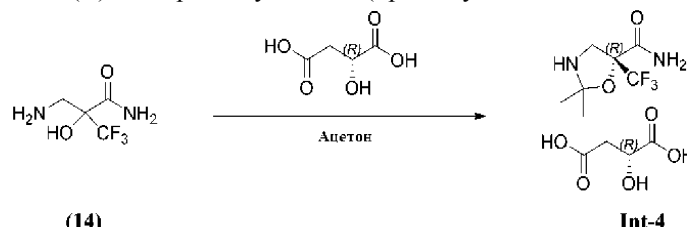


(17)

(14)

7 г раствор аммиака в метаноле (600 мл, 4,28 моль, 10 эквив.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Раствор охлаждали до 0-5°C. Затем промежуточное соединение (17) (102 г, 0,432 моль, 1 эквив.) добавляли через капельную воронку в течение 30 мин при температуре от 0 до 5°C. Реакционную смесь нагревали до 20-25°C в течение 1 ч и выдерживали в течение 72 ч. Реакция была завершена в соответствии с HPLC. Реакционную смесь охлаждали до 0-5°C, и в течение 2 мин добавляли метоксид натрия (78 мл, 5,4 М, 0,421 моль, 0,97 эквив.). Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до объема 300 мл. Добавляли 2 л этилацетата, и концентрирование продолжали при пониженном давлении до объема=700 мл для получения суспензии. 700 мл этилацетата добавляли к суспензии для доведения конечного объема до 1400 мл. Добавляли 102 мл воды и перемешивали в течение 2 мин с получением двухфазного раствора. Слои разделялись. Этилацетатный слой концентрировали при пониженном давлении до объема=600 мл. Затем этилацетатный слой нагревали до >60°C, и медленно добавляли гептан (600 мл) при температуре от 55 до 60°C. Смесь охлаждали до 15-20°C с получением суспензии. Суспензию перемешивали при 15-20°C в течение 2 ч и фильтровали. Твердые вещества сушили в вакууме при 25°C в течение 16 ч с получением амина (14) в виде белого твердого вещества (48 г, выход 64%). ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ (ч./млн.): 2,94 (d, J=13,73 Гц, 1H); 3,24 (d, J=13,58 Гц, 1H).

Стадия 4. Хиральное решение амина (14) в виде (R)-2,2-диметил-5-(трифторметил)оксазолидин-5-карбоксамид (R)-2-гидроксисукцината (промежуточного соединения-4, Int-4)

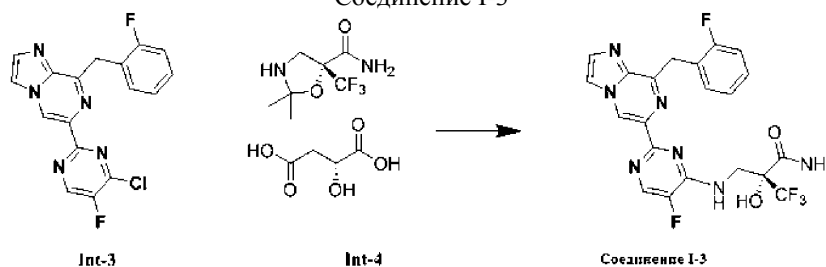


(14)

Int-4

Амин (14) (105 г, 0,608 моль, 1,0 эквив.), (D)-яблочную кислоту (82 г, 0,608 моль, 1,0 эквив.) и ацетон (1571 мл) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 16 ч. Полученную в результате суспензию фильтровали, и влажный осадок промывали ацетоном (300 мл). Влажный осадок загружали обратно в реакционный сосуд, и загружали ацетон (625 мл). Суспензию нагревали до 53°C и выдерживали в течение 6 ч. Суспензию охлаждали до 20-25°C и выдерживали в течение 16 ч. Суспензию фильтровали, и влажный осадок промывали ацетоном (200 мл). Влажный осадок сушили в вакууме при 40°C в течение 4 ч с получением 82,4 г промежуточного соединения Int-4 в виде белого твердого вещества (82,4 г, выход 39%, 97% э.и.). ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ (ч./млн.): 4,33 (шир. s, 1H); 3,61 (шир. d, J=13,58 Гц, 1H); 2,76 (шир. d, J=15,87 Гц, 1H); 2,53-2,63 (m, 1H); 2,16 (шир. c, 4H).

Соединение I-3



Int-3

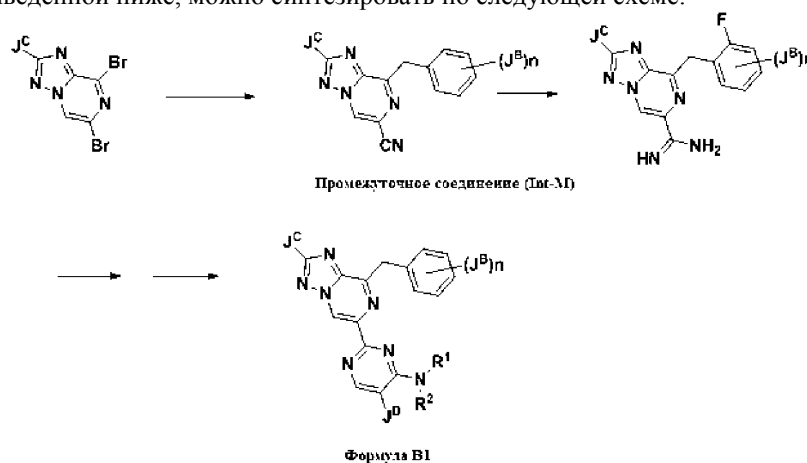
Int-4

Соединение I-3

Раствор промежуточных соединений Int-3 и Int-4 и N,N-диизопропилэтиламина (3 эквив.) в DMSO (0,4 мл) и воде (0,04 мл) нагревали с помощью микроволнового излучения при 120°C во флаконе для микроволновой обработки в течение 2ч. После охлаждения смесь фильтровали, и неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой, используя градиент 30-60% ацетонитрила в воде+0,1% муравьиной кислоты для предоставления соединения I-3 (13,1 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ (ч./мл): 9,43 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,32 (шир. с, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (шир. s., 1H), 7,60 (шир. s., 1H), 7,52 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,00 (d, 2H).

Соединение общей формулы B1.

Аналогично синтезу, приведенному выше для соединений I-1, I-2, I-3 и I-4, соединения с ядром формулы B1, приведенной ниже, можно синтезировать по следующей схеме:



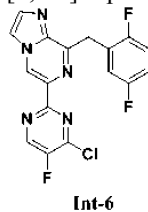
Соединения общей формулы промежуточного соединения Int-M могут быть получены в соответствии с протоколами, описанными в WO 2016081668. Промежуточное соединение Int-M затем может быть дополнительно преобразовано с использованием протоколов, аналогичных описанным выше, для обеспечения доступа к соединениям с I-1 по I-4.

Промежуточное соединение-5: 8-(2,5-дифторбензил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбонитрил (Int-5)

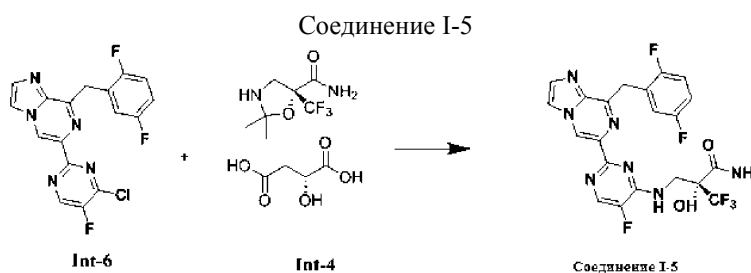


Являющееся нитрилом промежуточное соединение Int-5 получали из исходного бромида, 6,8-дибромимидазо[1,2-а]пирозина, используя 2,5-дифторбензилбромид, в соответствии с процедурой патентной литературы (WO 2015/187470A1), описанной для синтеза Int-1. MS ES⁺ m/z (мас./заряд) = 271,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 6: 6-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-8-(2,5-дифторбензил)имидазо[1,2-а]пирозин (Int-6)

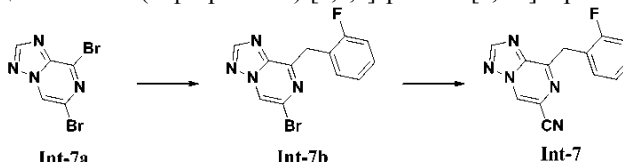


Промежуточное соединение Int-6 было получено из промежуточного соединения Int-5 в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения Int-3 из Int-1. MS ES⁺ m/z 376,3 [M+H]⁺.



Раствор промежуточных соединений Int-6 (1 эквив.), Int-4 (3 эквив.) и триэтиламина (5 эквив.) в смеси диоксан/вода в соотношении 3:1 (1,3 мл) нагревали при 90°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь уменьшали до половины ее объема, разбавляли 1 н водным раствором HCl и этилацетатом. Слои разделялись, и органический слой последовательно промывали водой, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (над сульфатом натрия) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного твердого вещества. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой, используя градиент от 30 до 60% ацетонитрила в воде (с модификацией 0,1% муравьиной кислотой) для предоставления соединения I-5 (20,0 мг, выход 29%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ (ч./мил.): 9,40 (s, 1H), 8,22-8,25 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 6,91-6,98 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,26 (d, 1H), 4,05 (d, 1H). MS ES⁺ m/z 512,2 [M+H]⁺.

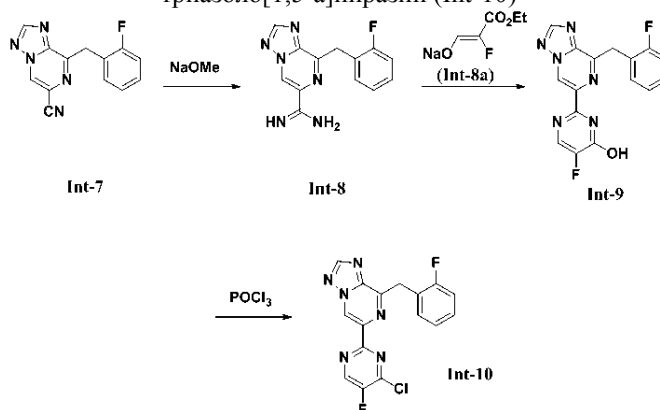
Промежуточное соединение-7: 8-(2-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозин-6-карбонитрил (Int-7)



Раствор хлорида (2-фторбензил)цинка (II) (18,0 мл, 0,5 М в TNF, 9,00 ммоль) добавляли к смеси $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,253 г, 0,360 ммоль) и коммерчески доступного промежуточного соединения Int-7a (2,00 г, 7,20 ммоль). Реакционную смесь продували азотом, герметизировали и нагревали до 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и непосредственно очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-70% этилацетата в гексанах, с получением промежуточного соединения Int-7b (1,49 г, 61%). ^1H ЯМР: (500 МГц, DMSO-d_6) δ (ч./мил.): 9,46 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 2H), 4,56 (s, 2H). MS ES⁺ m/z=307,1 [M]⁺, 309,0 [M+2]⁺.

Перемешиваемую смесь Int-7b (1,49 г, 4,85 ммоль), цианида цинка (II) (0,684 г, 5,82 ммоль), DPPF (0,538 г, 0,970 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,533 г, 0,582 ммоль) и цинка (0,162 г, 2,47 ммоль) в DMA (8 мл) нагревали при 120°C в течение 2 ч в атмосфере азота. По завершении смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли смесью этилацетат:дихлорметан:метанол (2:1:1, 100 мл), фильтровали через слой целита и концентрировали. Твердый остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-85% этилацетата в гексанах, с получением промежуточного соединения Int-7 (869 мг, 71%). ^1H ЯМР: (500 МГц, MeOH-d_4) δ (ч./мил.): 9,52 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,08-7,15 (m, 2H), 4,65 (s, 2H). MS ES⁺ m/z 254,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 10: 6-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-8-(2-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозин (Int-10)



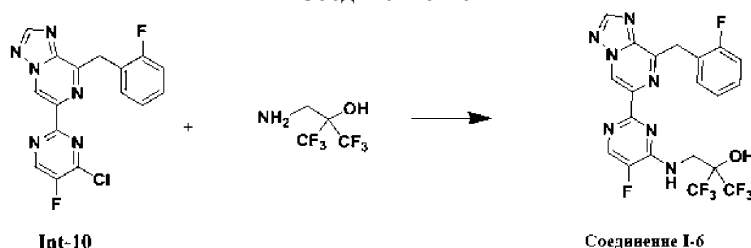
К перемешиваемому при комнатной температуре раствору промежуточного соединения Int-7 (1,64 г, 6,48 ммоль) в MeOH (33 мл) добавляли раствор метоксида натрия (4,44 мл, 25% в MeOH, 19,4 ммоль). Через 1 ч образование сложного эфира имидата подтверждали методом LC-MS. Добавляли твердый NH_4Cl (1,73 г, 32,4 ммоль), и смесь перемешивали при контроле хода реакции с помощью анализа LC-MS. По завершении полученный в результате осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с предоставлением промежуточного соединения Int-8 (1,63 г, 93%). MS ES⁺ m/z 271,1 [M+H]⁺.

К перемешиваемой смеси промежуточного соединения Int-8 (1,63 г, 6,03 ммоль) в абсолютном EtOH (27 мл) при комнатной температуре добавляли промежуточное соединение Int-8a (2,82 г, 18,1 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин, и ход реакции контролировали с помощью анализа LC-MS. По завершении добавляли водный раствор HCl (18,1 мл, 1 М), и полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, что приводило к образованию осадка. Твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме. Вторую партию извлекали из фильтрата после выдерживания в течение 30 мин. Объединенные твердые вещества сушили в высоком вакууме с получением

нием промежуточного соединения Int-9 (2,01 г, 98%). MS ES⁺ m/z 341,0 [M+H]⁺.

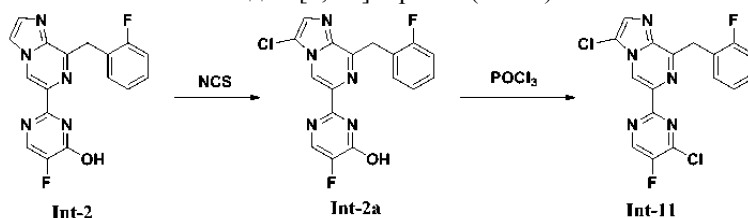
Перемешиваемую смесь POCl₃ (1,96 мл, 21,0 ммоль) и промежуточного соединения Int-9 (358 мг, 1,05 ммоль) нагревали при 80°C в течение 30 мин при контролировании хода реакции контролировали с помощью анализа LC-MS. После завершения POCl₃ выпаривали в вакууме, и остаток распределяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и дихлорметаном (40 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×40 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали для предоставления неочищенного остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-50% этилацетата в гексанах, с получением промежуточного соединения Int-10 (200 мг, 53,0%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ (ч./млн.): 9,65 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,23 7,15 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 4,66 (s, 2H). MS ES⁺ m/z 359,0 [M+H]⁺.

Соединение I-6



Раствор промежуточного соединения Int-10 (1 эквив.), 2-(аминометил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (3 эквив.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин в DMSO (0,8 мл) нагревали при 90°C в течение 1 ч, затем 70°C в течение еще 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли 1 н водным HCl до pH=3, что приводило к образованию оранжевого осадка, который отфильтровывали и высушивали. Очистку неочищенного материала осуществляли с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент от 0 до 20% раствора ацетонитрила/метанола в соотношении 7:1 в дихлорметане в течение 25 минут с последующей HPLC с обращенной фазой, используя градиент от 20 до 70% ацетонитрила в воде (с модификацией 0,1% трифторуксусной кислотой) в течение 25 минут с получением соединения I-6 (12,2 мг, выход 17%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР: (500 МГц, DMSO-d₆) δ (ч./млн.): 9,57 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,48-7,51 (t, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,14-7,18 (t, 1H), 7,07-7,10 (t, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,16 (d, 2H). MS ES⁺ m/z=520,3.

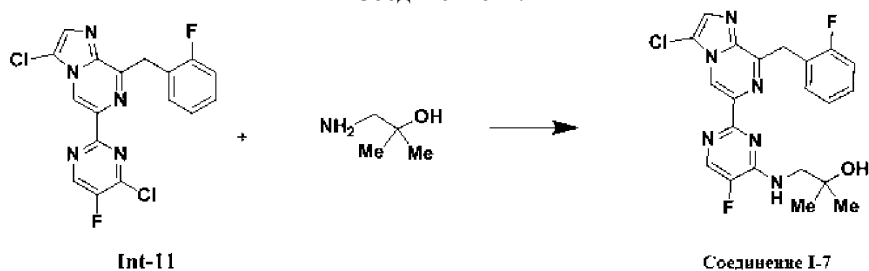
Промежуточное соединение 11: 3-хлор-6-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-8-(2-фторбензил)имидazo[1,2-a]пирозин (Int-11)



К раствору промежуточного соединения Int-2 (103 мг, 0,304 ммоль) в MeOH (5 мл) при 0°C добавляли N-хлорсукцинимид (NCS) (44,6 мг, 0,344 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды в течение 17 ч, а затем до 50°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрировали, и полученный в результате остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-20% ацетонитрила/метанола (7:1) в дихлорметане, с получением промежуточного соединения Int-2a (99,6 мг, 85%). MS ES⁺ m/z 374,2 [M+H]⁺.

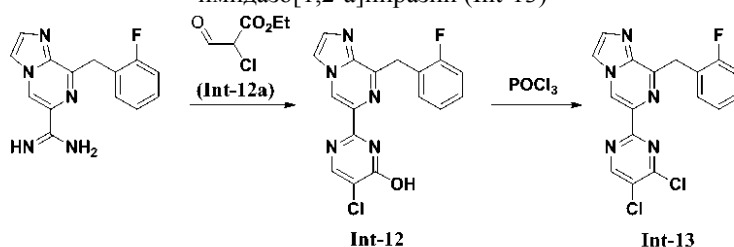
Смесь промежуточного соединения Int-2a (47,9 мг, 0,128 ммоль) в POCl₃ (0,836 мл, 8,97 ммоль) перемешивали в течение 2,5 ч при 60°C, после чего анализ с помощью LC-MS показал, что реакция завершилась. Смесь концентрировали досуха. Остаточное количество POCl₃ удаляли путем выдавливания толуолом (2×1 мл) и последующей сушки в вакууме. Полученное неочищенное вещество Int-11 использовали без очистки. MS ES⁺ m/z 392,2 [M+H]⁺.

Соединение I-7



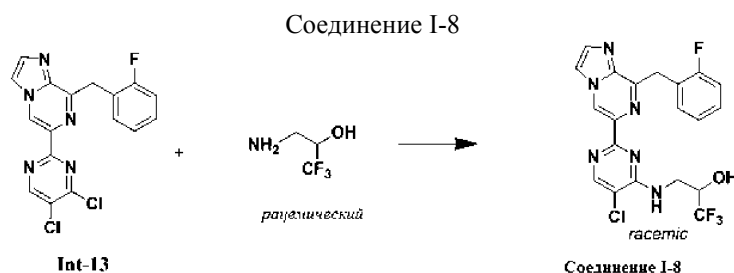
Суспензию промежуточного соединения Int-11 (1,0 эквив.), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (6,0 эквив.) и 1-амино-2-метилпропан-2-ола (1,8 эквив.) в DMSO (1,0 мл) нагревали до 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь очищали непосредственно с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент ацетонитрила/метанола в соотношении 7:1 в дихлорметане в течение 75 минут, с получением соединения I-7 (19,4 мг, выход 35%) в виде не совсем белого цвета твердого вещества. ^1H ЯМР: (500 МГц, DMSO- d_6), δ (ч./млн.): 8,90 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 4,73 (s, 1H) 4,58 (s, 2H), 3,49 (d, 2H), 1,15 (s, 6H). MS ES⁺ m/z=445,2.

Промежуточное соединение 13: 6-(4,5-дихлорпиримидин-2-ил)-8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пирозин (Int-13)



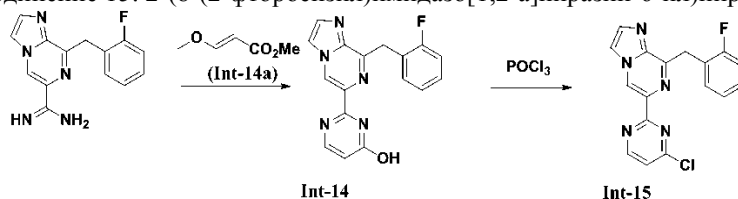
К перемешиваемой смеси 8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксимидамида (5,00 г, 18,6 ммоль) и Int-12a (4,19 г, 27,9 ммоль) в безводном MeOH (100 мл) при комнатной температуре добавляли раствор NaOMe (8,49 мл, 25 вес.% в MeOH, 37,1 ммоль) в безводном MeOH (24 мл) в течение 5 мин. Полученный в результате раствор нагревали с обратным холодильником. Через 2 ч реакция была незавершенной; соответственно, добавляли больше Int-12a (900 мг, 5,98 ммоль). После нагревания в течение еще 2 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали, и полученный в результате остаток перемешивали в H₂O (100 мл). pH доводили до 3 с помощью водного раствора HCl (2 мл, 6 M), смесь перемешивали 30 мин и фильтровали. Твердые вещества промывали H₂O (2×30 мл) и сушили в высоком вакууме с предоставлением промежуточного соединения Int-12 (5,20 г, 79%). MS ES⁺ m/z 356,2 [M+H]⁺.

Перемешиваемую смесь Int-12 (5,20 г, 14,6 ммоль) и DMAP (179 мг, 1,46 ммоль) в POCl₃ (27,0 мл, 292 ммоль) нагревали при 90°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали, и оставшийся POCl₃ азеотропно удаляли с использованием толуола (100 мл). Остаток повторно растворяли в дихлорметане (200 мл), охлаждали в ледяной бане и нейтрализовали 10% водным раствором NaHCO₃ (150 мл). Смесь разбавляли DCM (100 мл), и фазы разделялись. Органический слой промывали H₂O (50 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2×50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент 20-80% этилацетата в гексанах, с получением промежуточного соединения Int-13 (2,50 г). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ (ч./млн.): 9,18 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 6,89-7,01 (m, 2H), 4,71 (s, 2H). MS ES⁺ m/z 374,1 [M+H]⁺.



К раствору промежуточного соединения Int-13 (1,0 эквив.) и рацемического-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ола (3,0 эквив.) в смеси диоксан/вода в соотношении 3:1 (1,3 мл) добавляли триэтиламин (5,0 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь уменьшали до половины ее объема, разбавляли 1 н водным раствором HCl и этилацетатом. Слои разделялись, и органический слой последовательно промывали водой, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (над сульфатом натрия) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного твердого вещества. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой, используя градиент от 30 до 60% ацетонитрила в воде (с модификацией 0,1% муравьиной кислотой), для предоставления рацемического соединения I-8 (34,5 мг, выход 55%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ (ч./млн.): 9,35 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,17-7,24 (m, 1H), 6,99-7,02 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,33-4,41 (m, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,76 (dd, 1H). MS ES⁺ m/z=467,2

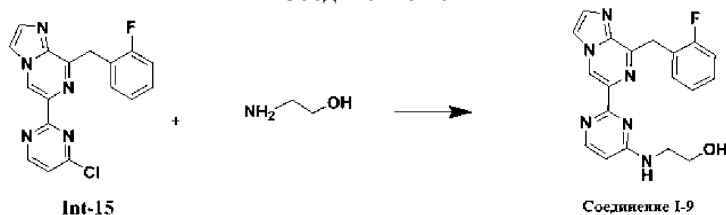
Промежуточное соединение 15: 2-(8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пиридин-4-ол (Int 15)



Раствор 8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбоксимидида (1,00 г, 3,71 ммоль), промежуточного соединения Int-14а (1,21 мл, 11,1 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (1,95 мл, 11,1 ммоль) в этаноле (14,9 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли хлорид аммония (0,6 г), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь нагревали до 80°C в течение еще 20 ч, и в это время LC-MS показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, что приводило к образованию осадка. Это твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением желтого твердого вещества (350 мг). Фильтрат концентрировали до сухого состояния, разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Слои разделялись, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили (над сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали для получения дополнительных 380 мг желаемого продукта. Твердые партии объединяли с получением Int-14 (730 мг, выход 58%) в виде темно-желтого твердого вещества. MS ES⁺ m/z 322,1 [M+H]⁺.

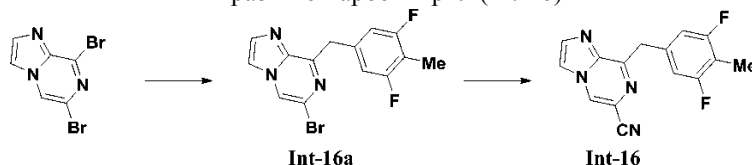
Смесь промежуточного соединения Int-14 (350 мг, 1,09 ммоль) и POCl₃ (2,00 мл, 21,8 ммоль) перемешивали при 90°C в течение 3 ч, в это время LC-MS показала полное превращение. POCl₃ удаляли в вакууме, и полученный в результате остаток распределяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (25 мл) и дихлорметаном (50 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×25 мл), и объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного Int-15 (380 мг, выход 103%). На следующей стадии он использовался без очистки. MS ES⁺ m/z 340,1 [M+H]⁺.

Соединение I-9



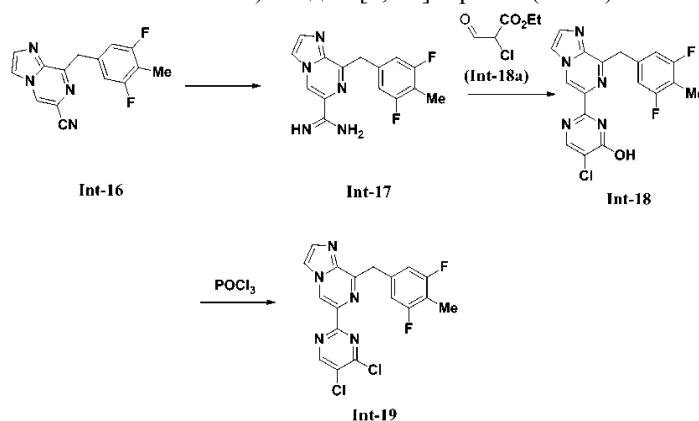
К раствору промежуточного соединения Int-15 (1,0 эквив.) и 2-аминоэтан-1-ола (3,0 эквив.) в DMSO (1 мл) добавляли триэтиламин (5,0 эквив.), нагревали до 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, что приводило к образованию осадка, который собирали. Очистка неочищенного твердого продукта достигалась с помощью HPLC с обращенной фазой, используя градиент 20-50% ацетонитрила в воде (с модификацией 0,1% муравьиной кислотой) с получением соединения I-9 в виде прозрачного стекла. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ (ч./мл): 9,58 (шир. s, 1H), 8,26 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,18-7,30 (m, 2H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,81 (шир. s, 4H). MS ES⁺ m/z 366,1 [M+H]⁺ (наблюдалось вторичное протонирование).

Промежуточное соединение 16: 8-(3,5-дифтор-4-метилбензил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбонитрил (Int-16)



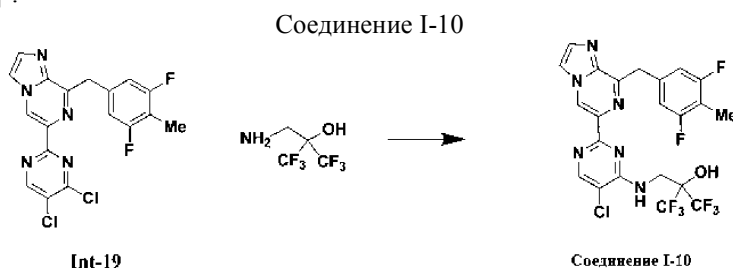
Являющееся нитрилом промежуточное соединение Int-16 получали из исходного бромида, 6,8-дибромимидазо[1,2-а]пиразина, используя 3,5-дифтор-4-метилбензилбромид, в соответствии с процедурой патентной литературы (WO 2015/187470A1), описанной для синтеза промежуточного Int-1. MS ES⁺ m/z=285,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение-19: 6-(4,5-дихлорпиримидин-2-ил)-8-(3,5-дифтор-4-метилбензил)имидазо[1,2-а]пирозин (Int-19)



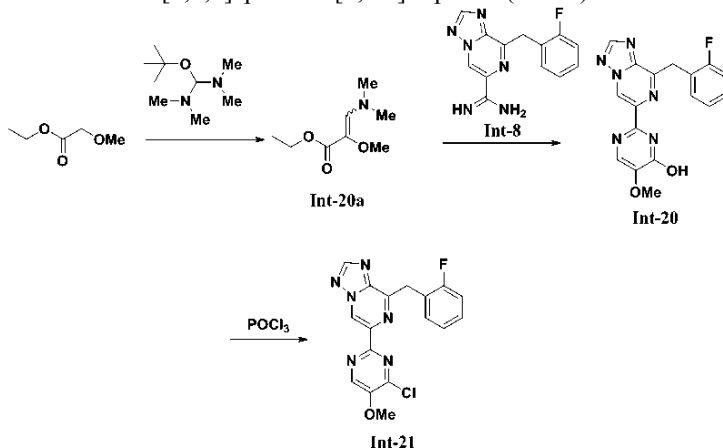
Промежуточное соединение Int-17 в виде амидина получали из Int-16, как описано для синтеза Int-2 из Int-1. MS ES⁺ m/z=302,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение Int-19 получали из Int-17, как описано в процедуре получения Int-13 из 8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоксимидаида. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ (ч./мил.): 9,88 (s, 1H), 8,79-8,90 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,06-7,20. (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 2,15 (s, 3H). MS ES⁺ m/z 406,1 [M+H]⁺.



К раствору Int-19 (1,0 эквив.) и 2-(аминометил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (3,0 эквив.) в смеси диоксан/вода в соотношении 3:1 (1,3 мл) добавляли триэтиламин (5,0 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь уменьшали до половины ее объема, разбавляли 1 н водным раствором HCl и этилацетатом. Слои разделялись, и органический слой последовательно промывали водой, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (над сульфатом натрия) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного твердого вещества. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой, используя градиент от 30 до 60% ацетонитрила в воде (с модификацией 0,1% муравьиной кислотой), с предоставлением соединения I-10 (9,7 мг, выход 14%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ (ч./мил.): 9,38 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,08 (s, 3H). MS ES⁺ m/z 567,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение-21: 6-(4-хлор-5-метоксипиримидин-2-ил)-8-(2-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозин (Int-21)



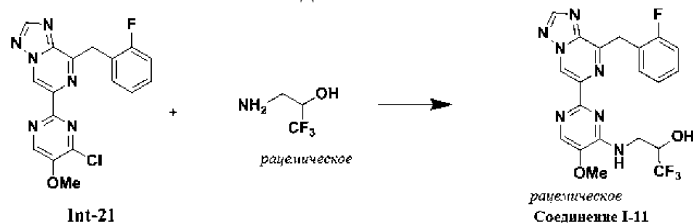
Смесь этилметоксиацетата (1,0 эквив.) и трет-бутоксис(диметиламино)метана (2,0 эквив.) нагревали при 110°C в течение 21 ч, после чего LC-MS показала превращение в продукт. Неочищенную реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент

от 0 до 60% этилацетата в гексанах в течение 30 мин, с получением этил-3-(диметиламино)-2-метоксиакрилата (Int-20a) в виде светло-желтого масла. MS ES⁺ m/z 174,0 [M+H]⁺.

Раствор промежуточных соединений Int-8 (170 мг, 0,629 ммоль), Int-20a (327 мг, 1,89 ммоль) и DBU (0,285 мл, 1,89 ммоль) в абсолютном этаноле (1,5 мл) нагревали при 90°C в течение 1 ч, после чего анализ с помощью LC-MS показал, что превращение завершено. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подкисляли до pH 2-3 с помощью 2,5 М раствора HCl в этаноле, что приводило к образованию мелкодисперсного осадка. Твердое вещество собирали и сушили с получением промежуточного соединения Int-20 (109 мг, выход 49%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ (ч./мил.): 12,30 (шир. s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). MS ES⁺ m/z 353,1 [M+H]⁺.

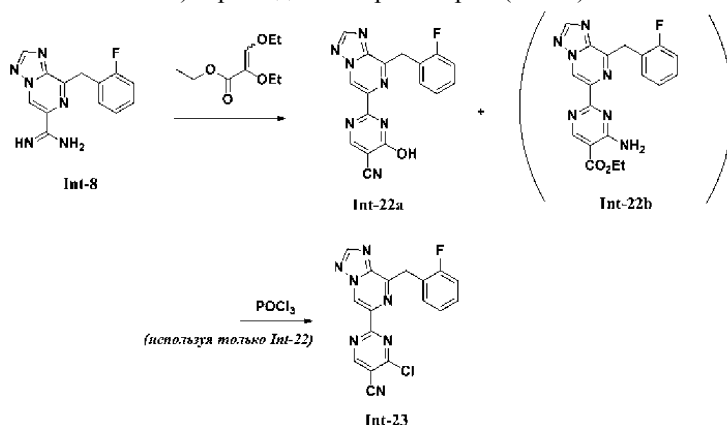
Смесь промежуточного соединения Int-20 (108,5 мг, 0,308 ммоль) в POCl₃ (574 мкл, 6,16 ммоль) нагревали до 90°C в течение одного часа, после чего анализ LC-MS показал, что превращение завершено. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры POCl₃ удаляли в вакууме, и полученный в результате остаток суспендировали в ледяной воде и нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водную смесь экстрагировали смесью дихлорметан:иoproпанол в соотношении 5:1 (3×20 мл), сушили (над сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения Int-21 (94,9 мг, выход 83%) в виде коричневого твердого вещества. Этот материал использовали на последующей стадии без очистки. MS ES⁺ m/z 371,1 [M+H]⁺.

Соединение I-11



Суспензию промежуточного соединения Int-21 (1,0 эквив.) и рацемического-3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ола (3,0 эквив.) и триэтиламина (5,0 эквив.) в смеси диоксан/вода в соотношении 3:1 (1,3 мл) нагревали при 90°C в течение 12 ч, после чего анализ LC-MS показал, что превращение завершено. Реакционную смесь разбавляли водой и доводили до pH 6-7 1,0 н водным раствором соляной кислоты, что приводило к образованию оранжевого осадка. Твердое вещество отфильтровывали и сушили. Очистку неочищенного твердого вещества осуществляли с помощью HPLC с обращенной фазой, используя градиент 10-40% ацетонитрила в воде (с модификацией 0,1% трифторуксусной кислотой) в течение 20 мин, с получением рацемического соединения I-11 (57,4 мг, выход 48%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР: (500 МГц, CD₃OD), δ (ч./мил.): 9,63 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 6,97-7,01 (m, 2H, перекрывающиеся сдвиги), 4,67 (s, 2H), 4,28-4,32 (m, 1H), 3,98-4,02 (m, 4H, перекрывающиеся сдвиги), 3,86-3,91 (m, 1H). MS ES⁺ m/z 464,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение-23: 4-хлор-2-(8-(2-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)пиримидин-5-карбонитрил (Int-23)

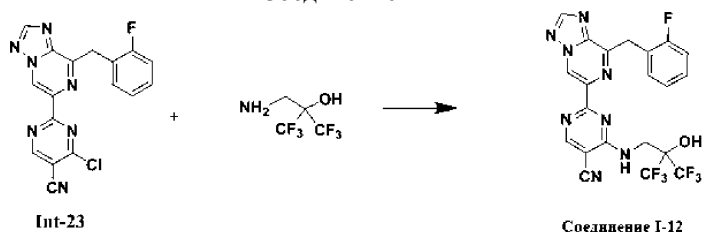


Раствор этил(этоксиметилен)цианоацетата (1,72 г, 10,2 ммоль), Int-8 (0,917 г, 3,39 ммоль) и DBU (1,53 мл, 10,2 ммоль) в этаноле (6,8 мл) нагревали до 100°C в течение 24 ч, после чего LC-MS анализ показал смесь продуктов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли путем добавления 2,5 н раствора HCl в этаноле (4,07 мл, 10,2 ммоль). Реакционную смесь концентрировали досуха, затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент от 0 до 100% раствора ацетонитрила/метанола в соотношении 7:1 в дихлорметане в течение 75 мин. Требовалась вторая очистка, используя хроматографию на силикагеле с использованием градиента от 0 до 70% раствора ацетонитрила/метанола в соотношении 7:1 в дихлорметане в течение 75 мин, с предоставлением Int-22a

(214 мг, выход 16%) в виде коричневого твердого вещества (степень чистоты 90%). Int-22b не выделяли. ^1H ЯМР (Int-22a): (500 МГц, DMSO-d_6), δ (ч./мил.): 13,43 (шир. s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,80 (шир. s, 1H), 7,44-7,53 (шир. ш, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H) 4,64 (s, 2H). MS ES^+ m/z 348,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

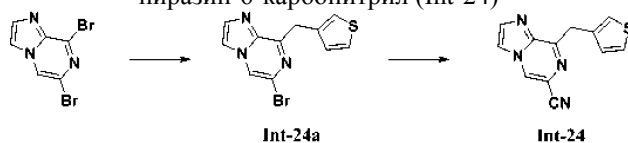
Суспензию Int-22a (211 мг, 0,608 ммоль) нагревали в POCl_3 (1,42 мл, 15,2 ммоль) при 80°C . Через 3 ч анализ LC-MS показал, что превращение завершено. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением неочищенного Int-23 (331 мг) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР: (500 МГц, DMSO-d_6), δ (ч./мил.): 9,84 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 4,67 (s, 2H). MS ES^+ m/z 366,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение I-12



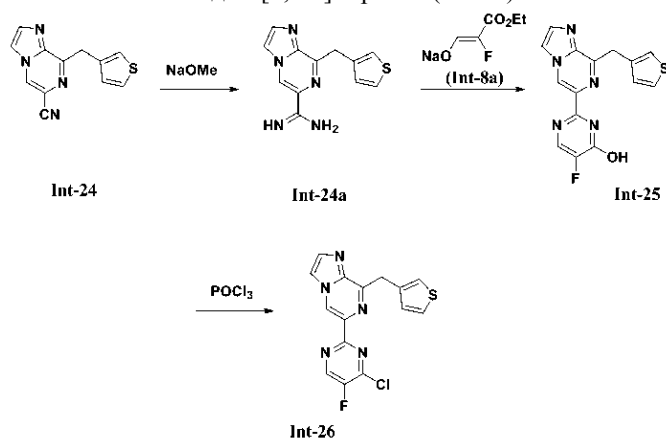
Раствор промежуточного соединения Int-23 (1,0 эквив.), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (10,0 эквив.) и 2-(аминометил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (2,5 эквив.) в диметилсульфоксиде (1,2 мл) нагревали до 95°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь очищали непосредственно с помощью HPLC с обращенной фазой, используя градиент от 20 до 60% ацетонитрила в воде (с модификацией 0,1% муравьиной кислотой) в течение 10 минут, с получением соединения I-12 (8,6 мг, выход 8%) в виде твердого вещества золотого цвета. ^1H ЯМР: (500 МГц, DMSO-d_6), δ (ч./мил.): 9,71 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,62 (шир. s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H) 4,61 (s, 2H), 4,23-4,26 (m, 2H). MS ES^+ m/z 525,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 24: 8-(тиофен-3-илметил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрил (Int-24)

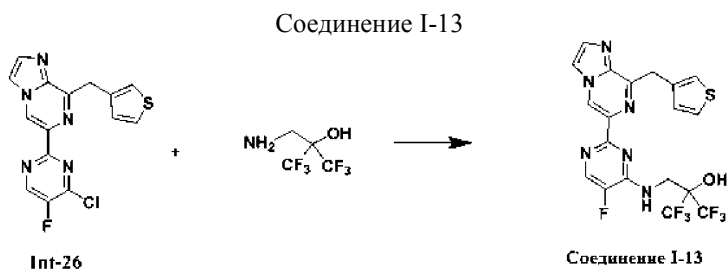


Промежуточное соединение Int-24 в виде нитрила получали из исходного бромида, 6,8-дибромимидазо[1,2-a]пиразина, используя 3-(хлорметил)тиофен, в соответствии с процедурой патентной литературы (WO 2015/187470A1), описанной для синтеза промежуточного соединения-1, а также ссылкой на J. Org. Chem. 2018, 83, 11437-11445 для получения хлорида (тиофен-3-илметил)цинка (II). Промежуточное соединение Int-24a выделяли в виде не совсем белого твердого вещества (выход 68%), а Int-24 выделяли в виде желтого твердого вещества (выход 36%). Int-24a: MS ES^+ m/z 295,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Int-24: MS ES^+ m/z 241,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение-26: 6-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-8-(тиофен-3-илметил)имидазо[1,2-a]пиразин (Int-26)

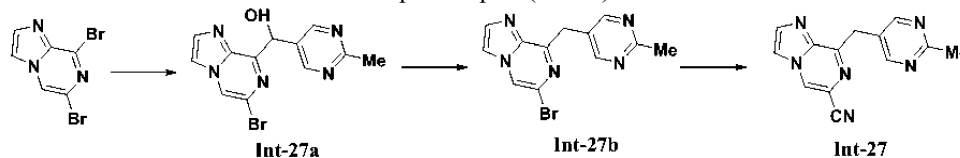


Промежуточное соединение Int-26 получали с помощью той же процедуры, которая описана для получения Int-3 из Int-1. Int 25a: MS ES^+ m/z 258,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Int 25: ^1H ЯМР: (500 МГц, DMSO-d_6), δ (ч./мил.): 12,82 (шир. s, 1H), 9,46 (шир. s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (шир. s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,43-7,46 (m, 2H, перекрывающиеся сдвиги), 7,30 (шир. s, 1H), 4,54 (s, 2H). MS ES^+ m/z 328,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Int 26: MS ES^+ m/z 346,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Раствор промежуточного соединения Int-26 (1,0 эквив.) и 2-(аминометил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (3,0 эквив.) и триэтиламина (5,0 эквив.) в смеси диоксан/вода в соотношении 2:1 (0,6 мл) нагревали при 90°C в течение 22 ч, после чего реакция была завершена. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном:изопропанолом (5:1) (3×25 мл). Объединенные органические слои сушили (над сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали до коричневого остатка. Очистку осуществляли с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент от 0 до 40% ацетонитрила/метанола в соотношении 7:1 в дихлорметане в течение 12 минут, с получением соединения I-13 (15 мг, выход 25%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР: (500 МГц, DMSO-d₆), δ (ч./млн.): 9,57 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,48-8,51 (m, 2 H, перекрывающиеся сдвиги), 8,28 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,42 (шир. s, 1H), 7,38 (шир. s, 1H), 7,26-7,27 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,08-4,09 (m, 2H). MS ES⁺ m/z 507,1 [M+H]⁺.

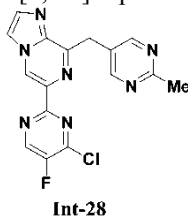
Промежуточное соединение-27: 8-((2-метилпиримидин-5-ил)метил)имидазо[1,2-а]пирозин-6-карбонитрил (Int-27)



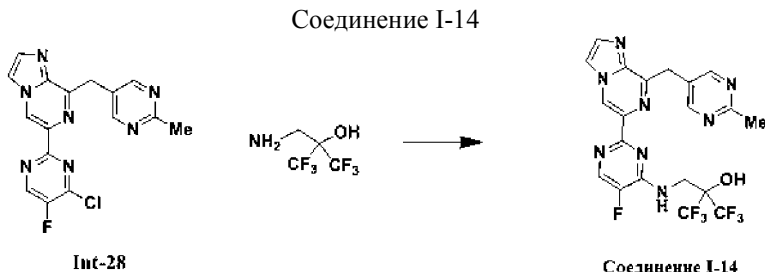
Промежуточное соединение Int-27a получают литированием исходного бромида, 6,8-дибромимидазо[1,2-а]пирозина, и гашением 2-метилпиримидин-5-карбальдегидом в соответствии с Journal of the American Chemical Society, 2003, 125, 8082-8083.

Промежуточное соединение Int-27b получают путем стандартного восстановления с использованием трифторуксусной кислоты и триэтилсилана. Превращение Int-27b в промежуточное циано-соединение Int-27 достигается с использованием процедуры, описанной для получения Int-1.

Промежуточное соединение 28: 6-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-8-(2,5-дифторбензил)имидазо[1,2-а]пирозин (Int-28)



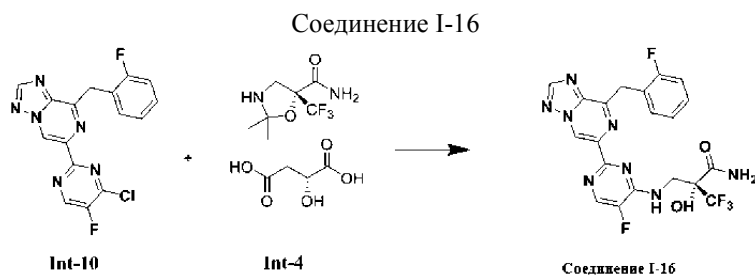
Промежуточное соединение Int-28 готовят из Int-27 в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза Int-3 из Int-1.



Соединение I-14 получают с использованием тех же условий, которые описаны для получения соединения I-2 из Int-3.

Соединение I-15.

Динариевую соль пролекарства I-1 получали, используя NaOMe и следуя процедуре, описанной в экспериментальной части J. Med. Chem. 2008, 51, 1111-1114.



Раствор промежуточного соединения Int-10 (1 эквив.), промежуточного соединения Int-4 (3 эквив.) и триэтиламина (6,0 эквив.) в смеси диоксана/вода в соотношении 1:1 (1,2 мл) нагревали при 80°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом, и полученный в результате органический слой сушили (над сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали с получением масла. Очистка неочищенного продукта достигалась с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент от 0 до 100% этилацетата в гексанах, с получением соединения I-16 (64,2 мг, выход 56%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ (ч./мл): 9,52 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,64 (видимый 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,02-7,14 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,22-4,28 (m, 2H) [2 кислых протона, не наблюдаемых из-за обмена с CDCl_3]. Соединение I-16: МС ES^+ m/z 495,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

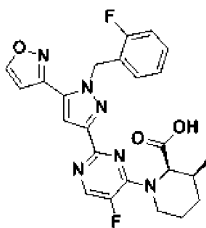
Пример 2. Измерение биологической активности с помощью клеточного анализа на основе cGMP-GloSensor в 384-луночном формате.

Для оценки активности тестируемых соединений использовали клетки человеческой эмбриональной почки (HEK293), экспрессирующие биосенсоры для cGMP GloSensor™ 40F (№ компонента: CS 182801, Promega). Люминесцентные биосенсоры (сконструированные люциферазы), которые были включены в эти клетки, обнаруживают cGMP, образуемый с помощью соединений, стимулирующими фермент sGC, и излучают люминесценцию.

Клетки, экспрессирующие cGMP-GloSensor, содержали в модифицированной Дульбекко среде Игла (DMEM), дополненной фетальной бычьей сывороткой (FBS, с конечной концентрацией - 10%) и гигромицином (200 мкг/мл). За день до анализа клетки высевали в DMEM с 10% FBS в объеме 50 мкл при плотности $1,5 \times 10^4$ клеток/лунку в планшет с 384-лунками с плоским белым дном и покрытием из поли-D-лизина (Corning каталожный № 35661). Клетки инкубировали в течение ночи при 37°C во влажной камере с 5% CO_2 . На следующий день среду удаляли, и клетки помещали в 40 мкл/лунку субстрата GloSensor™, 2 мМ (Promega каталожный № E1291). Клетки обрабатывали в течение 90 мин при 25°C для уравнивания субстрата в клетках. Тестируемые соединения и диэтилентриамин NONOат (DETA-NONOат) разбавляли до 3 мМ (20x) в бессывороточной среде, не содержащей CO_2 , и серийно разводили в 4-кратных разведениях для создания кривой зависимости от дозы в 5X количествах, из которых в лунки добавляли 10 мкл (x мкМ концентрация для раствора тестируемого соединения и 10 мкМ концентрация для раствора DETA-NONOат; где x представляет собой одну из следующих конечных концентраций): 30000; 7500; 1875; 468,75; 117,19; 29,29; 7,32; 1,83; 0,46; 0,114; 0,029 нМ.

Для кинетических исследований люминесценцию измеряли немедленно в течение 0,2 с на лунку с использованием Envision (Perkin Elmer). Для скрининга конечной точки с помощью анализа SAR данные собирали после 55 мин инкубации при комнатной температуре.

Данные приводили к контролю высокой точки с использованием следующего уравнения: $100 * (\text{об-разец} - \text{контроль высокой точки}) / (\text{контроль высокой точки} - \text{контроль низкой точки})$, где контроль низкой точки представляет собой среднее значение шестнадцати точек данных для DMSO (1%) в качестве контроля, а контроль высокой точки представляет собой среднее значение шестнадцати точек данных для соединения Y (30 мкМ), где соединение Y изображено ниже. Данные подбирались с использованием 4-параметрического соответствия ($\log(\text{агонист})$ против ответа - переменный наклон), используя программное обеспечение GraphPad Prism v.5. $n=2$ для всех соединений. Абсолютная EC_{50} была интерполирована из аппроксимации кривой и определяется как концентрация, в которой данное соединение вызывает 50% ответа в случае контроля высокой точки после приведения данных, как указано выше. Соединения, не вызывающие минимального ответа=50%, сообщаются как >30 мкМ или ND (не определено). Для соединений, тестируемых в двух повторах, или в случае n больше 2, приведенный здесь результат представляет собой среднее геометрическое нескольких полученных результатов. В табл. II обобщены результаты, полученные для выбранных соединений из табл. I, соответственно.



Соединение Y.

Таблица II
Активность цельных клеток в анализе на основе клеток GloSensor, 384-луночный формат (пример 2, соединения в табл. I)

Соединение	Абсолютная EC ₅₀ (нМ) в анализе Glo-sGC
I-2	A
I-3	A
I-5	A
I-6	B
I-7	B
I-8	B
I-9	B
I-10	C
I-11	C
I-12	B
I-15	C
I-16	B

Значения ферментативной активности sGC в клетках НЕК, определенные с помощью анализа GloSensor. (–) Определения кодов для значений ферментативной активности sGC, выраженных в виде абсолютной EC₅₀, которая определяется как концентрация, в которой данное соединение вызывает 50% ответа в случае контроля высокой точки (соединения Y) после приведения данных. EC₅₀ОП≤100 нМ=A; 100 нМ < EC₅₀ОП≤1000 нМ=B; 1000 нМ < EC₅₀ОП≤30 мкМ=C; 30 мкМ < EC₅₀ОП=D. Соединения, не вызывающие минимальный ответ, составляющий менее 50% от контроля высокой точки, были зарегистрированы как > 30 мкМ (и попадали в категорию D).

Пример 3. Изменение кровяного давления у крыс Sprague-Dawley.

Самцов крыс (с весом тела 250-350 г, поставляемых Harlan Laboratories) анестезировали кетамин/ксилазином, и заполненный гепаринизированным физиологическим раствором катетер имплантировали в правую бедренную артерию. Катетер выводили наружу между лопатками, закрывали крышкой, и животному давали возможность восстановиться в течение по крайней мере 7 дней после операции перед любым тестированием соединений. До тестирования животных содержали на нормальной диете со свободным доступом к питьевой воде с использованием 12-часового цикла свет-темнота.

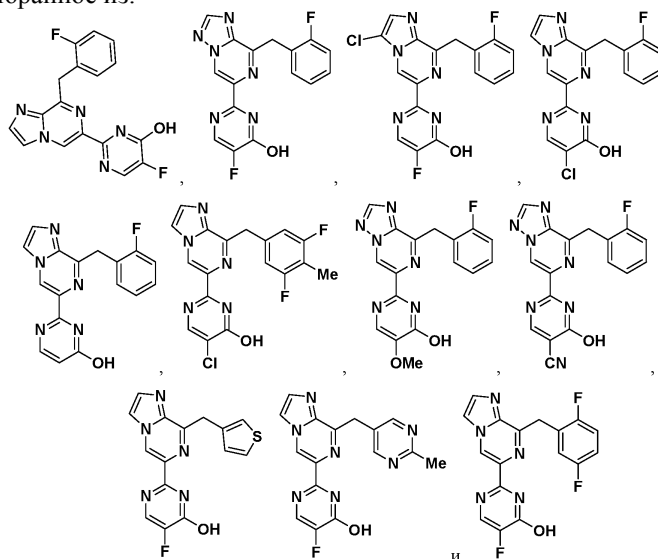
В день эксперимента под ингаляционной изофлурановой анестезией катетер открывали и подключали к соединителю (Instech Labs) и измерительному датчику давления (Harvard Apparatus). Впоследствии кровяное давление и частоту сердечных сокращений измеряли и анализировали с помощью специальной системы сбора данных (PowerLab, ADInstruments). Частота выборки данных была установлена на 1 цикл в секунду. После подключения каждой крысе давали возможность восстановиться после анестезии, и у этих находящихся в сознании, свободно перемещающихся животных определяли значения кровяного давления и частоты сердечных сокращений на исходном уровне. После определения исходного уровня либо носитель (0,5% метилцеллюлозы или 100% PEG400), либо тестируемое соединение вводили перорально PO, 10 мг/кг), и эффекты на кровяное давление и частоту сердечных сокращений контролировали в течение вплоть до 24 ч.

Натриевую соль (соединение I-15) фосфорсодержащего пролекарства (соединения I-1) соединения I-2 вводили перорально в воде в дозе 10 мг/кг для определения эффектов соединения I-2 на кровяное давление. Через один час после введения дозы 97,5% введенного соединения I-15 было превращено в соединение I-2. Через 160 мин после введения дозы соединение I-2 снижало значение MAP (среднего кровяного давления) на приблизительною мм рт.ст. ниже исходного уровня.

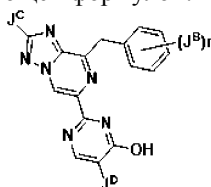
Хотя типичные варианты осуществления были изложены с целью иллюстрации, вышеприведенные описания и примеры не должны рассматриваться как ограничение объема настоящего изобретения. Соответственно, специалисту в данной области техники могут придти на ум различные модификации, адаптации и альтернативы без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из:



2. Соединение, представленное следующей формулой:



где: n представляет собой целое число, выбранное из 0-3; и каждый J^B независимо представляет собой галоген, $-CN$, C_{1-6} -алифатическую группу или $-OR^B$;

причем каждый J^B , который представляет собой C_{1-6} -алифатическую группу, необязательно и независимо замещен вплоть до 3 экземплярами R^3 ;

каждый R^B независимо представляет собой водород или C_{1-6} -алифатическую группу; при этом указанный R^B необязательно и независимо замещен вплоть до 3 экземплярами R^{3a} ;

каждый R^3 и R^{3a} представляет собой, в каждом экземпляре, независимо галоген, $-CN$, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, $-O(C_{1-4}$ алкил) или $-O(C_{1-4}$ галогеналкил);

J^C независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-4} -алифатическую группу, C_{1-4} алкокси или $-CN$; причем каждая указанная C_{1-4} -алифатическая группа и каждый указанный C_{1-4} алкокси необязательно и независимо замещен(а) вплоть до 3 экземплярами C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, $-OH$ или галогена; и

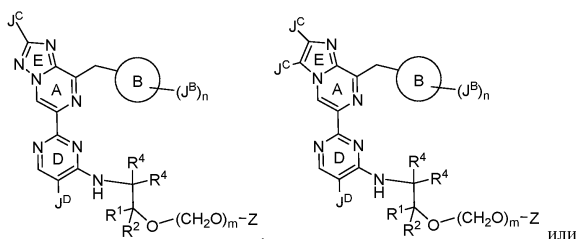
J^D представляет собой водород, хлор, фтор, метокси или $-CN$.

3. Соединение по п.2, в котором J^D представляет собой фтор.

4. Соединение по п.2 или 3, в котором (i) J^C независимо представляет собой водород, C_{1-2} алкил, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} фторалкокси, галоген и $-CN$, причем каждый из указанных C_{1-2} алкила и C_{1-2} алкокси необязательно и независимо замещен вплоть до 3 экземплярами C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, $-OH$ или галогена; (ii) J^C представляет собой водород или галоген; или (iii) J^C представляет собой водород.

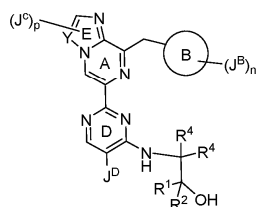
5. Соединение по любому из пп.2-4, в котором (i) n равно 1, 2 или 3, и каждый J^B независимо представляет собой галоген или C_{1-6} алифатическую группу; (ii) n равно 1 или 2, и каждый J^B независимо представляет собой галоген или C_{1-6} алифатическую группу; (iii) n равно 1 или 2, и каждый J^B представляет собой фтор; или (iv) n равно 1, и J^B представляет собой фтор.

6. Соединение формулы IA, формулы IB или формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль,



Формула IA

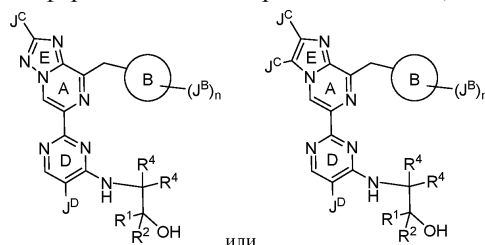
Формула IB



Формула II

где Y независимо представляет собой N или C;
 кольцо B представляет собой фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S;
 n представляет собой целое число, выбранное из 0-3; и каждый J^B независимо представляет собой галоген, -CN, C₁₋₆-алифатическую группу или -OR^B;
 причем каждый J^B, который представляет собой C₁₋₆-алифатическую группу, необязательно и независимо замещен вплоть до 3 экземплярами R³;
 каждый R^B независимо представляет собой водород или C₁₋₆-алифатическую группу; при этом указанный R^B необязательно и независимо замещен вплоть до 3 экземплярами R^{3a};
 каждый R³ и R^{3a} представляет собой, в каждом экземпляре, независимо галоген, -CN, C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил, -O(C₁₋₄алкил) или -O(C₁₋₄галогеналкил);
 Z выбран из группы, состоящей из водорода, -P(O)(OH)₂, -P(O)(OH)O⁻M⁺, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(O⁻)₂D²⁺ и -P(O)(O-бензил)₂; где M⁺ представляет собой фармацевтически приемлемый одновалентный катион, а D²⁺ представляет собой фармацевтически приемлемый двухвалентный катион;
 m равно 0 или 1;
 R¹ представляет собой C₁₋₄алкил, C₁₋₄фторалкил, -C(O)NH₂ или водород; и
 R² представляет собой C₁₋₄алкил, C₁₋₄фторалкил или водород;
 оба экземпляра R⁴ являются одновременно водородом, или оба экземпляра R⁴ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу;
 J^D представляет собой водород, галоген, метокси или -CN,
 r равно 1 или 2; и
 каждый J^C независимо представляет собой водород, галоген, C₁₋₄-алифатическую группу, C₁₋₄алкокси или -CN; причем каждая указанная C₁₋₄-алифатическая группа и каждый указанный C₁₋₄алкокси необязательно и независимо замещен(а) вплоть до 3 экземплярами C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, -OH или галогена.

7. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представлено



Формула IIIA

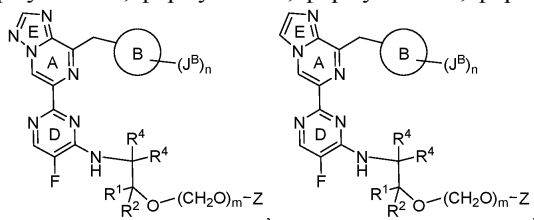
Формула IIIB

8. Соединение по п.6 или 7, в котором (i) J^D представляет собой водород, хлор, фтор, метокси или -CN; (ii) J^D представляет собой метокси; (iii) J^D представляет собой водород, хлор, фтор или -CN; (iv) J^D представляет собой водород, хлор или фтор; (v) J^D представляет собой фтор или водород; (vi) J^D представляет собой водород; (vii) J^D представляет собой фтор; (viii) J^D представляет собой -CN; или (ix) J^D представляет собой хлор.

9. Соединение по любому из пп.6-8, в котором (i) каждый J^C независимо представляет собой водо-

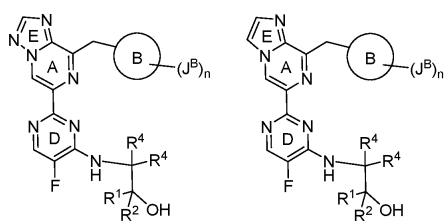
род, C_{1-2} алкил, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} фторалкокси, галоген и $-CN$, причем каждый из указанных C_{1-2} алкила и C_{1-2} алкокси необязательно и независимо замещен вплоть до 3 экземплярами C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, $-OH$ или галогена; (ii) каждый J^C независимо представляет собой водород, C_{1-2} алкил, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} фторалкокси, галоген или $-CN$; (iii) каждый J^C представляет собой водород или галоген; (iv) каждый J^C представляет собой водород; или (v) каждый J^C представляет собой фтор или хлор.

10. Соединение по любому из пп.6-9, которое представляет собой соединение формулы IIIA, формулы IIIB, формулы IVA, формулы IVB, формулы VA, формулы VIA, формулы VB или формулы VIB:



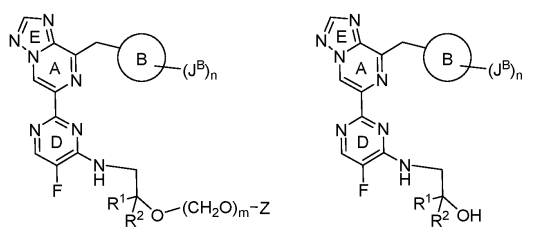
Формула IIIA

Формула IIIB



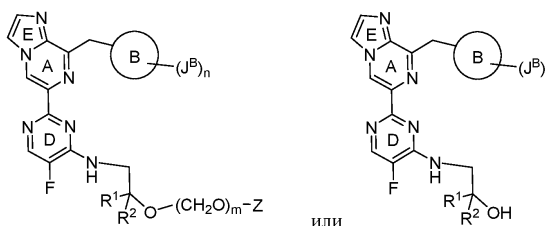
Формула IVA

Формула IVB



Формула VA

Формула VIA



Формула VB

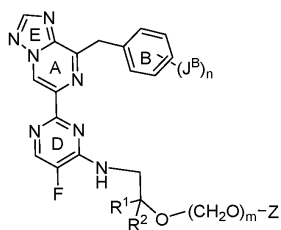
Формула VIB

или его фармацевтически приемлемую соль.

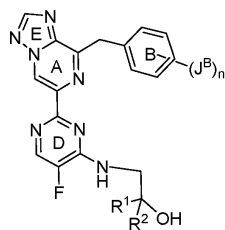
11. Соединение по любому из пп.6-10, в котором (i) кольцо В представляет собой фенил; (ii) кольцо В представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S; или (iii) кольцо В представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 кольцевых атома азота.

12. Соединение по любому из пп.6-11, в котором (i) n равно 1, 2 или 3, и каждый J^B независимо представляет собой галоген или C_{1-6} алифатическую группу; (ii) n равно 1 или 2, и каждый J^B независимо представляет собой галоген или C_{1-6} алифатическую группу; (iii) n равно 1 или 2, и каждый J^B представляет собой фтор; (iv) n равно 1; и каждый J^B представляет собой фтор.

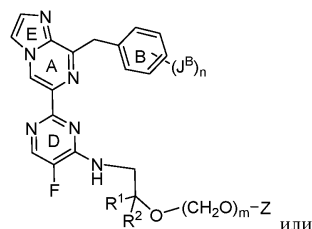
13. Соединение по п.11, которое представляет собой соединение формулы VIIA, формулы VIIA, формулы VIIB или формулы VIIB:



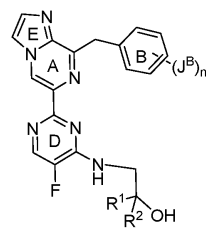
Формула VIIA



Формула VIIA



Формула VIIB



Формула VIIB

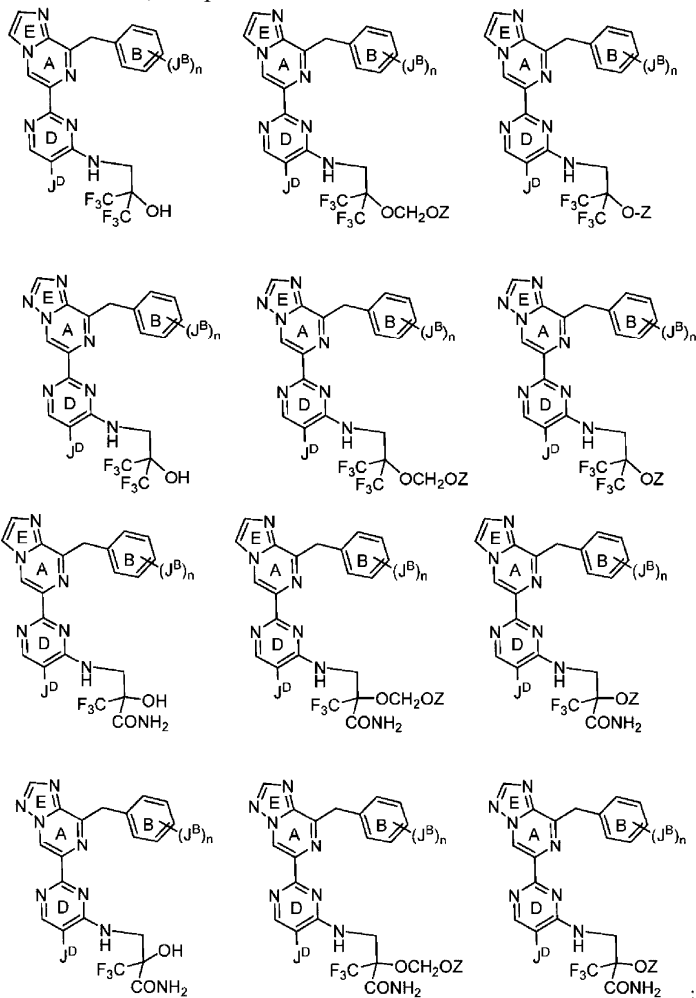
или его фармацевтически приемлемую соль.

14. Соединение по любому из пп.6-13, в котором (i) R^1 представляет собой C_{1-2} алкил, C_{1-2} фторалкил, водород или $-C(O)NH_2$; или (ii) R^1 представляет собой C_{1-2} фторалкил или $-C(O)NH_2$.

15. Соединение по любому из пп.6-14, в котором (i) R^2 представляет собой C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} алкил или водород; или (ii) R^2 представляет собой C_{1-2} фторалкил.

16. Соединение по п.14 или 15, в котором (i) R^1 представляет собой трифторметил или $-C(O)NH_2$; и R^2 представляет собой трифторметил; (ii) R^1 и R^2 оба представляют собой водород или C_{1-2} алкил; или один из R^1 и R^2 представляет собой водород, а другой представляет собой C_{1-2} фторалкил; (iii) R^1 и R^2 оба представляют собой водород; (iv) R^1 и R^2 оба представляют собой метил; или (v) один из R^1 и R^2 представляет собой водород, а другой представляет собой трифторметил.

17. Соединение по п.6 или 16, выбранное из:

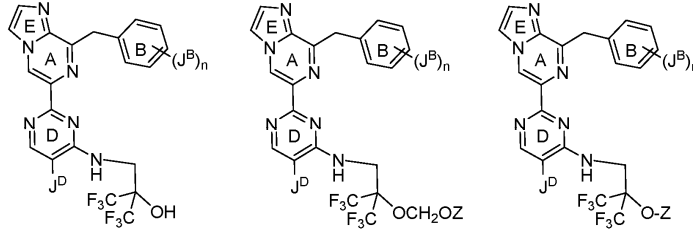


где J^D выбран из водорода или фтора.

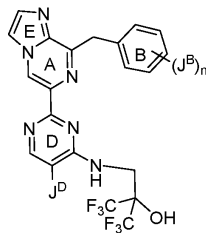
18. Соединение по п.17, в котором J^D представляет собой фтор.

19. Соединение по любому из пп.6-18, в котором (i) Z представляет собой $-P(O)(OH)_2$; (ii) Z представляет собой $-P(O)(OH)OM^+$ или $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$; и M^+ представляет собой Na^+ , K^+ , Cs^+ или одновалентный катион органического амина; или (iii) Z представляет собой $-P(O)(O^-)_2D^{2+}$; и D^{2+} представляет собой Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} или двухвалентный катион органического амина.

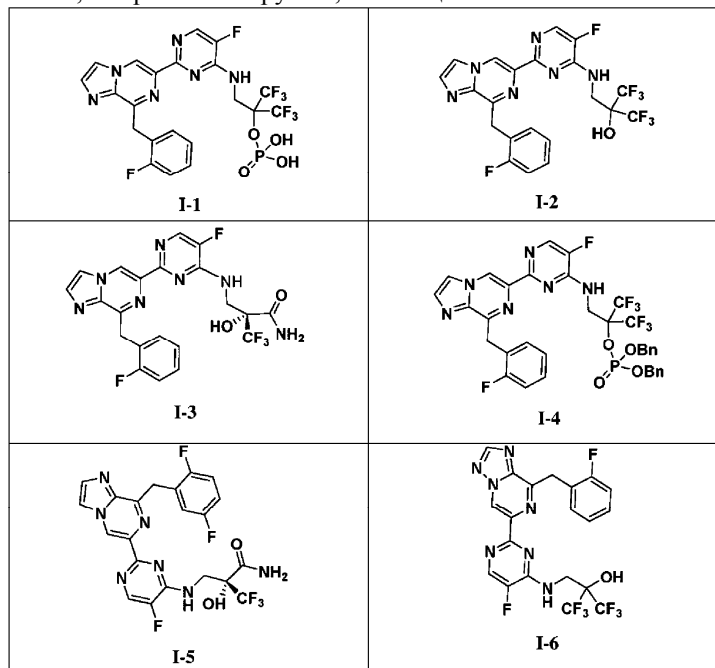
20. Соединение по п.17, выбранное из:

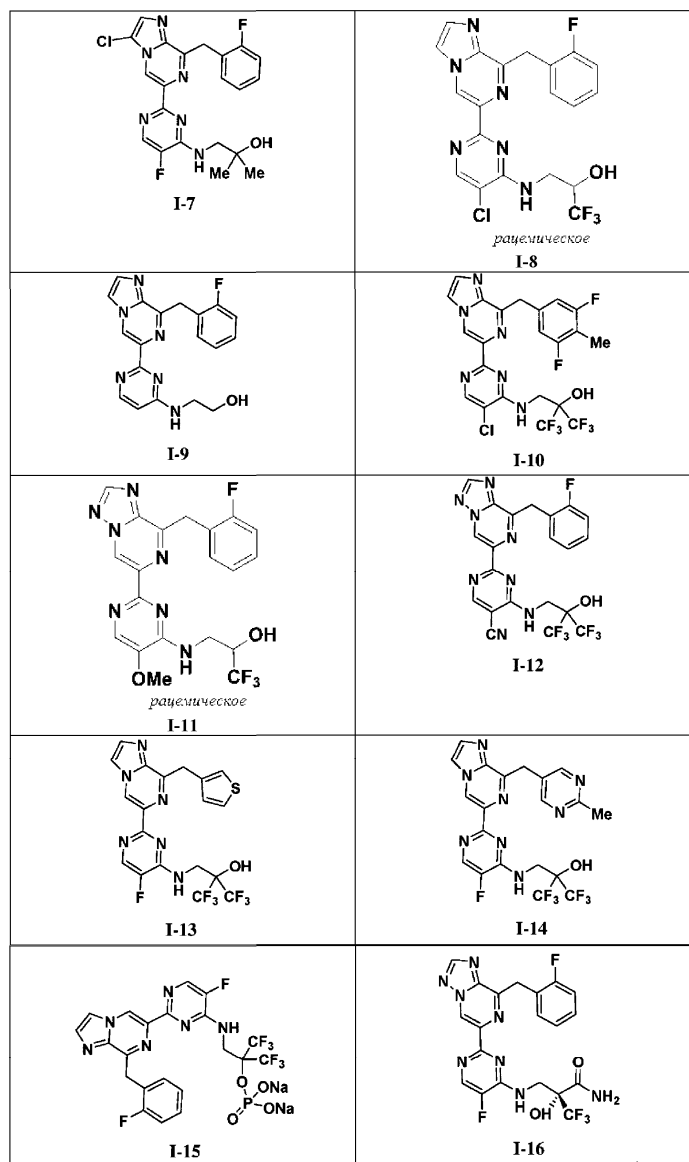


21. Соединение по п.20, представленное формулой:

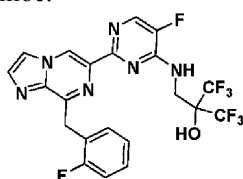


22. Соединение по п.6, выбранное из группы, состоящей из



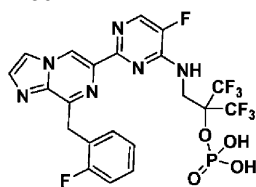


23. Соединение по п.22, представленное:



I-2

24. Соединение по п.20, представленное



I-1

25. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.6-24 и по крайней мере один фармацевтически приемлемый наполнитель или носитель.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2