

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043897**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.07.03

(51) Int. Cl. **C07D 473/06** (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01)

(21) Номер заявки
202092010

(22) Дата подачи заявки
2019.03.05

(54) АНТАГОНИСТЫ АДЕНОЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **62/638,737; 62/688,088**

(32) **2018.03.05; 2018.06.21**

(33) **US**

(43) **2021.02.24**

(86) **PCT/US2019/020810**

(87) **WO 2019/173380 2019.09.12**

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

(72) Изобретатель:
Лю Цзивэнь, Элзейн Элфатих (US)

(74) Представитель:
**Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Лебедев В.В.,
Джермакян Р.В., Пармонова К.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Костюшенкова М.Ю., Глухарёва А.О.,
Лыу Т.Н. (RU)**

(56) **US-A1-20110160162**

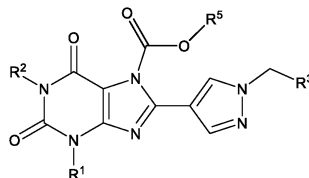
US-A-20030139428

WO-A2-2009118759

BASU, S. et al., "Design and synthesis of novel xanthine derivatives as potent and selective A2B adenosine receptor antagonists for the treatment of chronic inflammatory airway diseases", European JourNaI of MediciNaI Chemistry, 2017, Vol. 134, pp. 218-229 See abstract; and tables 2-4

BASU, S. et al., "A2B adenosine receptor antagonists: design, synthesis and biological evaluation of novel xanthine derivatives", European JourNaI of MediciNaI Chemistry, 2017, Vol. 127, pp. 986-996 See abstract; and tables 2-4

(57) В изобретении раскрыты соединения общей формулы (III) и их фармацевтически приемлемые соли, их фармацевтические составы и их применение для модулирования A_{2B}аденозиновых рецепторов.



Формула (III)

B1**043897****043897****B1**

Ссылка

Согласно изобретению испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/638737, поданной 5 марта 2018 года, и предварительной заявке на патент США № 62/688088, поданной 21 июня 2018 года, каждая из которых включена в данное изобретение посредством ссылки.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

В данном изобретении описаны соединения, способы получения таких соединений, фармацевтические композиции и лекарственные препараты, содержащие такие соединения, и способы применения таких соединений в лечении состояний, заболеваний или нарушений, на которые будет оказывать благоприятное воздействие модуляция активности A_{2B} аденозинового рецептора.

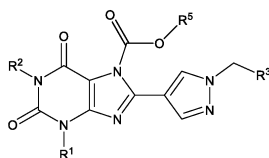
Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Аденозин, эндогенный нуклеозид, повсеместно присутствует внутри и снаружи живых клеток. Он играет разнообразные физиологические роли, поддерживая гомеостаз клеток, тканей и органов. Аденозин может проявлять свои биологические эффекты, взаимодействуя с семейством аденозиновых рецепторов, известных как A_1 , A_{2A} , A_{2B} и A_3 аденозиновые рецепторы. A_1 аденозиновые рецепторы опосредуют механизмы защиты тканей, в особенности, в случае защиты тканей сердечной мышцы. A_{2A} аденозиновые рецепторы модулируют вазодилатацию коронарных сосудов и противораковый иммунитет. A_{2B} аденозиновые рецепторы играют роль в путях передачи сигналов.

Некоторые антагонисты A_{2B} аденозиновых рецепторов являются относительно нерастворимыми в водной среде, и/или составы с ними сложно получать с применением традиционных фармацевтических вспомогательных веществ, и, следовательно, может представлять сложность получение составов таким образом, чтобы обеспечить воспроизводимые уровни соединения в плазме крови у млекопитающих, в частности, у людей. Существует потребность в улучшении биологической доступности антагонистов A_{2B} аденозиновых рецепторов.

Сущность изобретения

В соответствии с одним аспектом в данном изобретении описано соединение, представленное формулой (A):



формула (III)

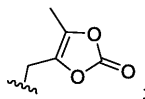
или его фармацевтически приемлемая соль, причем:

R^1 и R^2 каждый независимо представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил;

R^3 представляет собой фенил, замещенный C_1 - C_4 фторалкилом;

R^5 представляет собой R^7 ;

R^7 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил, $-(CH_2CH_2O)_2-CH_3$, $-CHR^{10}-OR^{11}$ или



каждый R^{10} является независимо выбранным из водорода и C_1 - C_6 алкила;

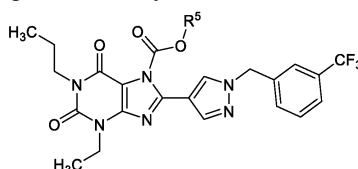
R^{11} представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил, $-C(=O)R^{12}$ или $-P(=O)(OH)_2$;

R^{12} представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_{10} циклоалкил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 и R^2 каждый является независимо выбранным из этила, н-пропила, н-бутила, изобутила или трет-бутила.

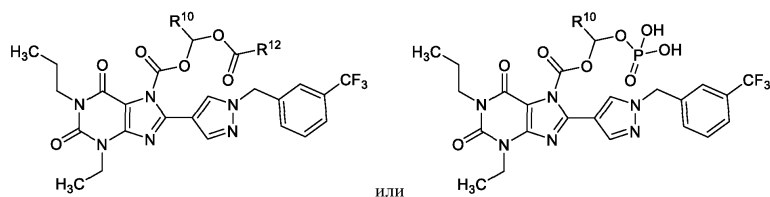
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение имеет следующую структуру:



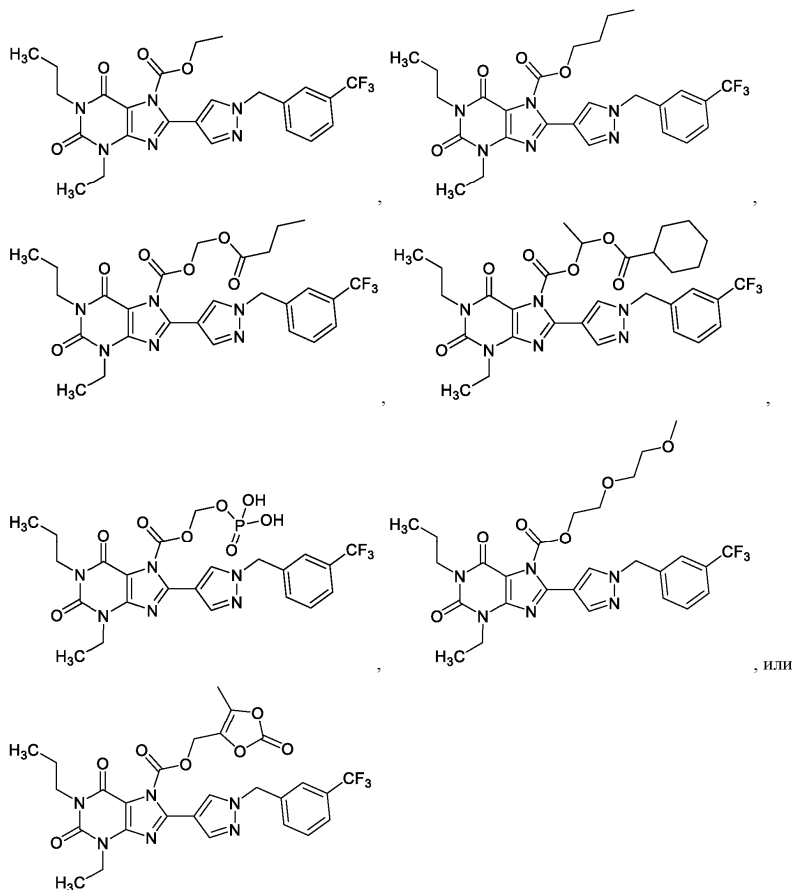
или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение имеет одну из следующих структур:



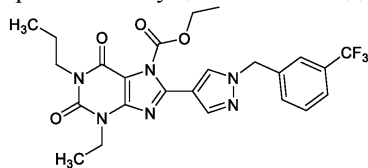
или его фармацевтически приемлемая соль.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение имеет одну из следующих структур:



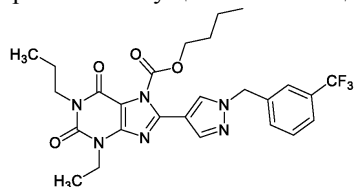
или его фармацевтически приемлемая соль.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение имеет следующую структуру:



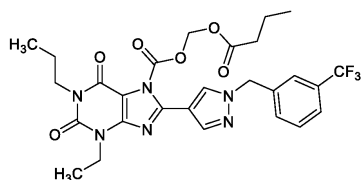
или его фармацевтически приемлемая соль.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение имеет следующую структуру:



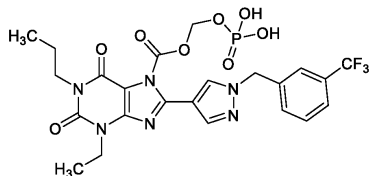
или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение имеет следующую структуру:



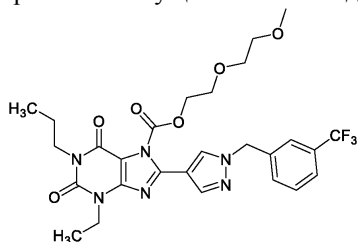
или его фармацевтически приемлемая соль.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение имеет следующую структуру:



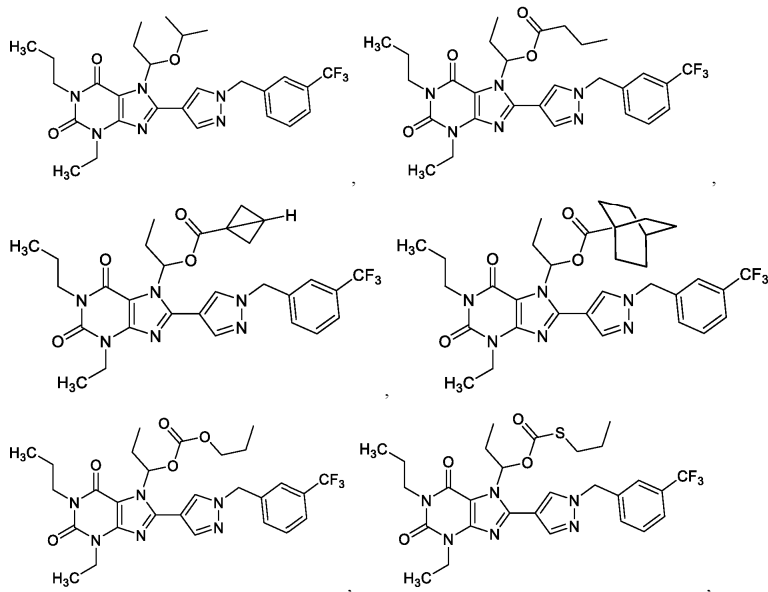
или его фармацевтически приемлемая соль.

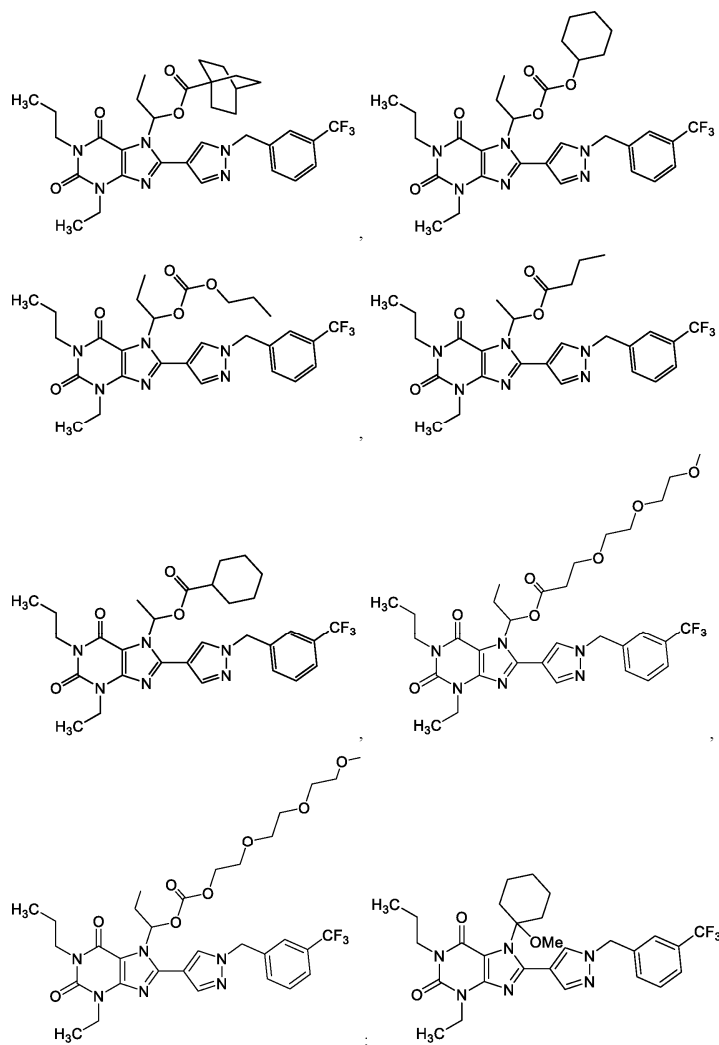
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение имеет следующую структуру:



или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения имеет одну из следующих структур:





В данном изобретении также описан фармацевтический состав, содержащий соединение, представляющее собой любое из соединений, раскрытых в данном изобретении, или или их фармацевтически

приемлемую соль; и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция составлена для введения млекопитающему посредством перорального введения, внутривенного введения или подкожного введения.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция имеет форму таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, суспензии, дисперсии, раствора или эмульсии.

В соответствии с одним аспектом в данном изобретении описано применение соединения, описанного в данном изобретении, или любой его фармацевтически приемлемой соли, для модулирования A_{2B} аденозинового рецептора.

В данном изобретении предусмотрена любая комбинация групп, описанных выше для различных переменных. В данном описании группы и их заместители выбраны специалистом в данной области техники для обеспечения стабильных фрагментов и соединений. Другие объекты, признаки и преимущества соединений, применений и композиций, описанных в данном изобретении, станут очевидными из следующего подробного описания. Тем не менее, следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя и указывают на конкретные варианты осуществления, представлены только с целью иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в рамках идеи и объема настоящего раскрытия будут очевидны специалистам в данной области техники из данного подробного описания.

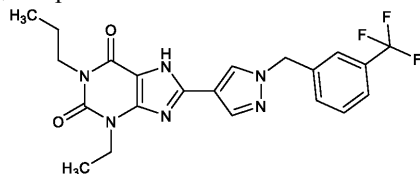
Подробное описание настоящего изобретения

В данном изобретении раскрыты соединения, композиции, составы и способы, относящиеся к антагонистам A_{2B} аденозиновых рецепторов. Например, соединения, композиции и/или составы, раскрытые в данном изобретении, можно применять в способе лечения состояния у субъекта, нуждающегося в этом. Состояние может представлять собой сердечно-сосудистые заболевания, фиброз, неврологическое расстройство, расстройство с гиперчувствительностью I типа, хроническое и острое заболевание печени, заболевание легких, заболевание почек, сахарный диабет, ожирение и/или рак. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления заболевание или нарушение представляет собой рак.

В любом из вышеупомянутых аспектов присутствуют дополнительные варианты осуществления, в соответствии с которыми эффективное количество соединения, описанного в данном изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли: (a) системно вводят млекопитающему; и/или (b) вводят перорально млекопитающему; и/или (c) внутривенно вводят млекопитающему; и/или (d) вводят млекопитающему посредством инъекции.

В любом из вышеупомянутых аспектов присутствуют дополнительные варианты осуществления, предусматривающие отдельные введения эффективного количества соединения, в том числе дополнительные варианты осуществления, в соответствии с которыми соединение вводят млекопитающему один раз в сутки или соединение вводят млекопитающему несколько раз в течение одних суток. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение вводят согласно непрерывному режиму дозирования. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение вводят согласно непрерывному ежесуточному режиму дозирования.

8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-3-этил-1H-пурин-2,6(3H,7H)дион (соединение 1) является антагонистом A_{2B} аденозинового рецептора, который представляет собой ксантин, незамещенный в положении 7. Он может быть относительно нерастворимым в водных средах, и составы с ним сложно получать с применением традиционных фармацевтических вспомогательных веществ, и, следовательно, может представлять сложность получение составов таким образом, чтобы обеспечить воспроизводимые в ходе оценки уровни соединения в плазме крови у млекопитающих, в частности, у людей. Соответственно, новые пролекарства антагониста A_{2B} аденозинового рецептора можно разработать для улучшения состава, фармакокинетического профиля и/или биологической доступности антагониста A_{2B} аденозинового рецептора.



соединение 1

В некоторых случаях пролекарства могут подвергаться гидролизу эстеразой (например, в желудочно-кишечном тракте и/или в крови) и превращаться в соединение 1 в водном растворе. В некоторых случаях кислотно-лабильные пролекарства могут превращаться в соединение 1 в кислой среде (например, в желудке). В некоторых случаях пролекарства, которые являются стабильными в кислой среде и/или стабильными в отношении гидролиза эстеразой, могут не являться хорошим пролекарством-кандидатом для соединения 1.

В соответствии с одним аспектом соединения, композиции и/или составы, раскрытые в данном изобретении, можно применять для лечения рака. Например, на эндотелиальных клетках аденозин связывается с A_{2B} аденозиновыми рецепторами, тем самым стимулируя ангиогенез. На Т-клетках стимуляция A_{2B} аденозинового рецептора может приводить к активации изоформы протеинкиназы A (PKA) I

типа, что может затруднять активацию Т-клеток вследствие ингибирования киназ Lck и Fyn, расположенных на пути передачи сигнала перед Т-клеточным антигенным рецептором (TCR). Проместастатический транскрипционный фактор Fra-1 также может индуцировать экспрессию A_{2B} аденозинового рецептора на раковых клетках, и, следовательно, антагонист A_{2B} аденозинового рецептора может ингибировать метастазирование экспрессирующих Fra-1 клеток. Активация передачи сигнала с участием A_{2B} аденозинового рецептора может нарушать презентирование антигена, а также может ингибировать активацию передатчика сигнала и активатора транскрипции 1 (STAT1). Разнообразие передачи сигнала с участием A_{2B} аденозинового рецептора и его биологических активностей может делать его привлекательной мишенью в случае рака для стимуляции противоопухолевого иммунитета и подавления метастазирования опухолевых клеток.

В соответствии с еще одним аспектом соединения, композиции и/или составы, раскрытые в данном изобретении, можно применять для лечения фиброза. Широко употребляемый антагонист аденозиновых рецепторов, кофеин, может блокировать развитие фиброза печени, эффект, который может объяснить эпидемиологические данные о том, что употребление кофе может дозозависимым образом снижать вероятность смерти от заболевания печени. A_{2B} аденозиновые рецепторы также могут играть роль в патогенезе интерстициального фиброза. Аденозин, действующий в A_{2B} аденозиновых рецепторах, может стимулировать опосредуемый звездчатыми клетками печени фиброз в печени вследствие повышения выработки коллагена I и III посредством путей, зависящих от двух отдельных митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) - регулируемой внеклеточным сигналом киназы 1/2 (ERK1/2) и p38МАРК, соответственно. Чрезмерная активация A_{2B} аденозиновых рецепторов может быть вовлечена в фиброз печени, легких и сердца. Соответственно, A_{2B} аденозиновые рецепторы могут представлять собой хорошую терапевтическую мишень в случае фиброза печени, легких, сердца и/или кожи.

В соответствии с еще одним аспектом соединения, композиции и/или составы, раскрытые в данном изобретении, можно применять для лечения сахарного диабета и/или ожирения. Нечувствительность к инсулину может усугублять сахарный диабет и/или ожирение. Чувствительность к инсулину может снижаться вследствие взаимодействия аденозина с A_{2B} аденозиновыми рецепторами. Таким образом, блокирование A_{2B} аденозиновых рецепторов у индивидов с сахарным диабетом и/или ожирением может оказывать благоприятное воздействие на пациентов с этими нарушениями.

В соответствии с еще одним аспектом соединения, композиции и/или составы, раскрытые в данном изобретении, можно применять для лечения неврологических расстройств, таких как деменция и болезнь Альцгеймера. Воздействие аденозина на A_{2B} аденозиновые рецепторы может чрезмерно стимулировать мозговой интерлейкин 6 (IL-6)-цитокин, ассоциированный с деменциями и болезнью Альцгеймера. Таким образом, ингибирование связывания аденозина с A_{2B} аденозиновыми рецепторами может ослаблять те неврологические расстройства, которые вызваны воздействием IL-6.

В соответствии с еще одним аспектом соединения, композиции и/или составы, раскрытые в данном изобретении, можно применять для лечения расстройств с гиперчувствительностью I типа, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), астма, сезонный аллергический ринит и атопическая экзема. Эти типы расстройств с гиперчувствительностью I типа могут стимулироваться тучными клетками, связывающимися с A_{2B} аденозиновыми рецепторами. Таким образом, блокирование A_{2B} аденозиновых рецепторов может обеспечивать благоприятное терапевтическое воздействие в отношении таких нарушений.

Определения.

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном изобретении, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту в области техники, к которой относится настоящее раскрытие. Несмотря на то что любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном изобретении, можно применять в практическом применении или исследовании составов или стандартных доз в данном изобретении, ниже будут описаны некоторые способы и материалы. Если не упомянуто иное, методики, используемые или рассматриваемые в данном изобретении, представляют собой стандартные методы. Материалы, способы и примеры являются только иллюстративными, а не ограничивающими.

Заглавия разделов, используемые в данном изобретении, предназначены для только организационных целей, и их не следует толковать как ограничивающие описанный объект изобретения.

Подробности одного или более вариантов осуществления настоящего изобретения изложены в данном изобретении в прилагаемых чертежах, пунктах формулы изобретения и описании. Другие признаки, объекты и преимущества вариантов осуществления настоящего изобретения, раскрытых и рассматриваемых в данном изобретении, можно комбинировать с любым другим вариантом осуществления, если это явно не исключено.

Открытые термины, например, "содержат", "содержащий", "включают в себя", "в том числе" и т.п., означают "содержащий" и не являются ограничивающими.

Формы в единственном числе, используемые в контексте данного изобретения, включают в себя соответствующие формы во множественном числе, если контекст явно не предписывает иное. Если не указано иное, некоторыми вариантами осуществления в данном изобретении предусмотрены числовые

диапазоны. В случае, когда представлен числовой диапазон, если не указано иное, диапазон может включать в себя конечные точки диапазона. Если не указано иное, числовые диапазоны могут включать в себя все значения и поддиапазоны в них, как если бы они были специально записаны.

Термин "около" применительно к упоминаемому числовому значению может включать в себя диапазон значений плюс или минус 10% от этого значения. Например, величина "около 10" включает в себя величины от 9 до 11, в том числе упоминаемые числа 9, 10 и 11. Термин "около" применительно к упоминаемому числовому значению также может включать в себя диапазон значений плюс или минус 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1% от этого значения. Термин "пролекарство" относится к любому соединению, которое становится активной формой лекарственного средства (например, соединение I) при введении субъекту, например, после метаболического преобразования пролекарства.

Пролекарства часто являются полезными, поскольку в некоторых ситуациях их проще вводить, чем исходное лекарственное средство. Например, они являются биологически доступными при пероральном введении, тогда как исходное лекарственное средство таковым не является. В качестве дополнения или альтернативы, пролекарство также характеризуется улучшенной растворимостью в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления структура пролекарства повышает эффективную растворимость в воде. В соответствии с определенными вариантами осуществления после введения *in vivo* пролекарство подвергается химическому превращению в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму соединения. В соответствии с определенными вариантами осуществления пролекарство метаболизируется под действием ферментов за одну или более стадий или процессов в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму соединения.

Пролекарства соединения I, описанного в данном изобретении, включают в себя, без ограничения, соединения, в которых атом азота включен в алкилкарбамат, (ацилокси)алкилкарбамат, ацилоксиалкиловый сложный эфир, алкоксикарбонилалкиловый сложный эфир, алкиловый сложный эфир, ариловый сложный эфир, сложный эфир фосфорной кислоты, сложный эфир сахара, простой эфир, N-ацилоксиалкоксикарбонил, N-ацилоксиалкил, систему на основе соли дигидропиридинпиридиния (окислительно-восстановительные системы), (фосфорилокси)метилкарбамат, (ацилокси)алкилкарбамат и т.п.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пролекарства соединения I образованы посредством N-ацилоксиалкилирования, N-гидроксиалкилирования, N-(фосфорилокси)алкилирования, N-ацилоксиалкилирования, N-гидроксиалкилирования, N-(фосфорилокси)алкилирования, N-ацилирования (амидов и карбаматов), N-(оксодиоксоленил)метилования и т.п.

Термин "фармацевтически приемлемый" компонент представляет собой такой компонент, который является подходящим для применения у людей и/или животных без неоправданных неблагоприятных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение и аллергическая реакция), соизмеримо с обоснованным соотношением польза/риск.

Термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество", используемый в контексте данного изобретения, относится к достаточному количеству вводимого средства или соединения, которое будет в некоторой мере облегчать один или более из симптомов заболевания или состояния, лечение которого осуществляют. Результат включает в себя снижение, и/или облегчение, и/или ослабление признаков, симптомов или причин заболевания, замедление развития заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, "эффективное количество" для терапевтических применений представляет собой количество соединения, раскрытого в данном изобретении, которое требуется для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Соответствующее "эффективное" количество в любом отдельном случае необязательно определяют с применением методик, таких как исследование с увеличением доз.

Термин "осуществление лечения" или "лечение" охватывает введение по меньшей мере одного соединения, раскрытого в данном изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли субъекту-млекопитающему, в особенности, субъекту-человеку, нуждающемуся в таком введении, и включает в себя (i) задержку развития клинических симптомов заболевания, такого как рак, (ii) обеспечение ослабления клинических симптомов заболевания, такого как рак, и/или (iii) профилактическое лечение для предупреждения появления дополнительных симптомов заболевания, такого как рак.

Термин "субъект" относится к млекопитающему, которое являлось или будет являться объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Предполагается, что термин "млекопитающее" имеет свое стандартное значение и охватывает, например, людей, собак, кошек, овец и коров. Способы, описанные в данном изобретении, могут быть полезными как в терапии у людей, так и в ветеринарных применениях. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления млекопитающее представляет собой человека.

Термин "производное" можно использовать взаимозаменяемо с термином "аналог". Соединение 1 может представлять собой производное или аналог, если 1, 2, 3, 4 или 5 атомов в соединении 1 заменены на другой атом или функциональную группу (например, amino, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил или замещенный или незамещенный циклоалкил) с образованием соединений согласно настоящему раскрытию.

Термин "сольват" может включать в себя, без ограничения, сольват, который сохраняет одну или более из активностей и/или свойств соединения и который не является нежелательным. Примеры сольватов включают в себя, без ограничения, соединение в комбинации с водой, изопропанолом, этанолом, метанолом, DMSO, этилацетатом, уксусной кислотой, этаноламином или их комбинациями.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к форме терапевтически активного средства, которая состоит из катионной формы терапевтически активного средства в комбинации с подходящим анионом или, в соответствии с альтернативными вариантами осуществления, из анионной формы терапевтически активного средства в комбинации с подходящим катионом. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Фармацевтические соли, как правило, являются более растворимыми и быстрее растворяются в желудочном и кишечном соке, чем неионные молекулы, и поэтому являются полезными в твердых лекарственных формах. Более того, поскольку их растворимость часто зависит от pH, представляется возможным избирательное растворение в той или иной части пищеварительного тракта, и этой способностью управлять как одним аспектом свойств замедленного и пролонгированного высвобождения. Кроме того, поскольку образующая соль молекула может пребывать в равновесии с нейтральной формой, можно регулировать прохождение через биологические мембраны.

Термин "соль" может включать в себя, без ограничения, соли, которые сохраняют одну или более из активностей и свойств свободных кислот и оснований и которые не являются нежелательными. Иллюстративные примеры солей включают в себя, без ограничения, сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, ксилолсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, у-гидроксibuтираты, гликолаты, тартраты, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и соли миндальной кислоты. Следует понимать, что ссылка на фармацевтически приемлемую соль включает в себя формы с присоединенными молекулами растворителя.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и образованы в ходе процесса выделения или очистки соединения с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Гидраты образуются, когда растворитель представляет собой воду, или алкоголяты образуются, когда растворитель представляет собой спирт. Сольваты соединений, описанных в данном изобретении, удобно получать или образовывать в ходе процессов, описанных в данном изобретении. Кроме того, соединения, представленные в данном изобретении, необязательно, существуют в несольватированных, а также сольватированных формах.

Если не указано иное, во всех случаях, когда в структуре, раскрытой или проиллюстрированной в данном изобретении, присутствует стереоцентр, в каждом случае стереоцентр может иметь R- или S-конфигурацию.

Если это необходимо, отдельные стереоизомеры получают с помощью таких способов, как стереоселективный синтез и/или разделение стереоизомеров с помощью колонок для хиральной хроматографии.

В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения, описанные в данном изобретении, получают в виде их отдельных стереоизомеров посредством обеспечения реакции рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим средством с образованием пары диастереоизомерных соединений/солей, разделения диастереомеров и выделения оптически чистых энантиомеров.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления разделение энантиомеров осуществляют с применением ковалентных диастереомерных производных соединений, описанных в данном изобретении.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления диастереомеры разделяют с помощью методик выделения/разделения, основывающихся на различиях в растворимости.

В соответствии с другими вариантами осуществления разделение стереоизомеров осуществляют с помощью хроматографии или посредством образования диастереомерных солей и разделения с помощью перекристаллизации или хроматографии или с помощью любой их комбинации. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стереоизомеры получают с помощью стереоселективного синтеза.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения, описанные в данном изобретении, имеют изотопную метку (например, радиоактивный изотоп) или имеют другую метку, выявляемую с помощью других средств.

Соединения, описанные в данном изобретении, включают в себя имеющие изотопную метку соединения, которые являются идентичными перечисленным в различных формулах и структурах, представленным в данном изобретении, за исключением того, что один или более атомов заменены на атом, имеющий атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживающегося в естественных условиях. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения согласно настоящему изобретению, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора и хлора, такие как, например, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl .

В соответствии с одним аспектом имеющие изотопную метку соединения, описанные в данном изобретении, например, те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , являются полезными в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях.

В соответствии с одним аспектом замещение изотопами, такими как дейтерий, придает определенные терапевтические преимущества, являющиеся результатом большей метаболической стабильности, такие как, например, повышенный период полувыведения *in vivo* или уменьшенные требования по дозировке.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления один или более атомов водорода в соединениях, описанных в данном изобретении, заменены на дейтерий.

Термин "амино" относится к функциональным группам, которые содержат основной атом азота с неподеленной парой электронов. Например, амино может включать в себя радикал —NH_2 , $\text{—N}^{\text{R}'}$ или $\text{—N}^{\text{R}'}_{\text{R}'}$, причем каждый R' независимо представляет собой H , галоген, алкил, арил, арилалкил, циклоалкил или ацил.

В контексте данного изобретения $\text{C}_1\text{—C}_x$ включает в себя $\text{C}_1\text{—C}_2$, $\text{C}_1\text{—C}_3$. . . $\text{C}_1\text{—C}_x$. Только в качестве примера, группа, обозначенная " $\text{C}_1\text{—C}_4$ ", указывает на то, что во фрагменте присутствуют от одного до четырех атомов углерода, т.е. группы, содержащие 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода или 4 атома углерода. Следовательно, только в качестве примера, " $\text{C}_1\text{—C}_4$ алкил" указывает на то, что в алкильной группе присутствуют от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкильная группа является выбранной из метила, этила, пропила, изо-пропила, н-бутила, изо-бутила, втор-бутила и трет-бутила.

"Алкильная" группа относится к алифатической углеводородной группе. Алкильная группа представляет собой разветвленную или линейную цепь. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления "алкильная" группа имеет от 1 до 10 атомов углерода, т.е. $\text{C}_1\text{—C}_{10}$ алкил. Во всех случаях, когда он представлен в данном изобретении, числовой диапазон, такой как "1-10", относится к каждому целому числу в заданном диапазоне; например, "1-10 атомов углерода" означает, что алкильная группа состоит из 1, 2, 3, 4, 5, 6 атомов углерода и т.д. вплоть до и включая 10 атомов углерода, хотя данное определение также охватывает случаи употребления термина "алкил", когда числовой диапазон не обозначен.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкил представляет собой $\text{C}_1\text{—C}_6$ алкил.

В соответствии с одним аспектом алкил представляет собой метил, этил, пропил, изо-пропил, н-бутил, изо-бутил, втор-бутил или трет-бутил. В качестве альтернативы, алкил включает в себя, без ограничения, метил, этил, пропан-1-ил, пропан-2-ил, бутан-1-ил, бутан-2-ил, 2-метил-пропан-1-ил, 2-метил-пропан-2-ил и т.п. Типичные алкильные группы включают в себя, без ограничения, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, третичный бутил, пентил, неопентил или гексил.

Термин "низший алкил" может относиться к монадикалу из разветвленных или неразветвленных насыщенных углеводородных цепей, имеющих 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, такому как метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изо-бутил, трет-бутил, н-гексил и т.п.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, если алкил является ненасыщенным, то алкил представляет собой алкенил или алкинил.

Термин "алкенил" относится к типу алкильной группы, в которой присутствует по меньшей мере одна углерод-углеродная двойная связь.

В соответствии с одним вариантом осуществления алкенильная группа имеет формулу —C(R)=CR_2 , в которой R относится к остальным частям алкенильной группы, которые может быть одинаковыми или отличающимися.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R представляет собой H или алкил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкенил является выбранным из этенила (т.е. винила), пропенила (т.е. аллила), бутенила, пентенила, пентадиенила и т.п. Неограничивающие примеры алкенильной группы включают в себя —CH=CH_2 , $\text{—C(CH}_3\text{)=CH}_2$, —CH=CHCH_3 , $\text{—C(CH}_3\text{)=CHCH}_3$ и $\text{—CH}_2\text{CH=CH}_2$. В качестве альтернативы, алкенил включает в себя, без ограничения, этенил, проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил (аллил), бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метил-проп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил и т.п.

Термин "алкинил" относится к типу алкильной группы, в которой присутствует по меньшей мере одна углерод-углеродная тройная связь.

В соответствии с одним вариантом осуществления алкинильная группа имеет формулу $\text{—C}\equiv\text{C—R}$, в которой R относится к остальным частям алкинильной группы.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R представляет собой H или алкил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкинил является выбранным из этинила, пропинила, бутинила, пентинила, гексинила и т.п. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают в себя $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-C\equiv CCH_2CH_3$, $-CH_2C\equiv CH$. В качестве альтернативы, алкинил включает в себя, без ограничения, этинил, проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил, бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил и т.п.

"Алкокси" группа относится к (алкил)О-группе, в которой алкил является таким, как определено в данном изобретении.

Термин "фторалкил" относится к алкилу, в котором один или более атомов водорода заменены атомом фтора.

В соответствии с одним аспектом фторалкил представляет собой C_1 - C_6 фторалкил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фторалкил является выбранным из трифторметила, дифторметила, фторметила, 2,2,2-трифторэтила, 1-фторметил-2-фторэтила и т.п.

"Фторалкокси" группа относится к (фторалкил)О-группе, в которой фторалкил является таким, как определено в данном изобретении.

Термин "галоген" или "галогенид" относится к фтору, хлору, бром или йоду.

Термин "гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или более скелетных атомов в алкиле являются выбранными из атома, отличного от углерода, например, кислорода, азота (например, $-NH-$, $-N(алкил)-$), серы ($-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$), фосфора ($-PH-$, $-P(O)_2-$) или их комбинаций (например, $-O-P(O)_2-$). Гетероалкил прикреплен к остальной части молекулы на атоме углерода гетероалкила.

В соответствии с одним аспектом гетероалкил представляет собой C_1 - C_6 гетероалкил. Используемый в контексте данного изобретения термин "арил" относится к ароматическому кольцу, в котором каждый из атомов, образующих кольцо, представляет собой атом углерода. Типичные арильные группы включают в себя, без ограничения, фенил, нафтил, флуоренил, инданил, инденил и т.п.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления арил представляет собой фенил или нафтил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления арил представляет собой фенил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления арил представляет собой C_6 - C_{10} арил.

Термин "гетероарил" относится к арильной группе, которая включает в себя один или более гетероатомов в кольце, выбранных из азота, кислорода и серы. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают в себя моноциклические гетероарилы и бициклические гетероарилы. Моноциклические гетероарилы включают в себя пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, пиридазинил, триазинил, оксадиазолил, тиадиазолил и фуразанил. Бициклические гетероарилы включают в себя индолизин, индол, бензофуран, бензотиофен, индазол, бензимидазол, пурин, хинолизин, хинолин, изохинолин, циннолин, фталазин, хиназолин, хиноксалин, 1,8-нафтиридин и птеридин.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарил содержит 0-4 атома N в кольце.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарил содержит 1-4 атома N в кольце.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарил содержит 0-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарил содержит 1-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарил представляет собой C_1 - C_9 гетероарил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления моноциклический гетероарил представляет собой C_1 - C_5 гетероарил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления моноциклический гетероарил представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления бициклический гетероарил представляет собой C_6 - C_9 гетероарил.

Термин "арилалкил" относится к алкилу, который замещен арильной группой. Типичные арилалкильные группы включают в себя, без ограничения, бензил, 2-фенилэтан-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил и т.п.

Термин "гетероарилалкил" относится к алкилу, который замещен гетероарильной группой. Термин "циклоалкил" относится к моноциклическому или полициклическому алифатическому неароматическому радикалу, в котором каждый из атомов, образующих кольцо (т.е. скелетных атомов), представляет собой атом углерода.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления циклоалкилы являются моноциклическими, бициклическими (спироциклическими, конденсированными или мостиковыми) или полициклическими. Циклоалкильные группы включают в себя группы, имеющие от 3 до 10 атомов кольца (т.е. C_3 -

C₁₀)циклоалкил).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления циклоалкил представляет собой (CC₃-C₆)циклоалкил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления циклоалкильные группы являются выбранными из циклопропила, циклобутила, цикlopентила, цикlopентенила, циклогексила, циклогексенила, циклогептила, циклооктила, спиро[2.2]пентила, норборнила и бицикло[1.1.1]пентила.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления циклоалкил представляет собой C₃-C₆циклоалкил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления циклоалкил представляет собой моноциклический циклоалкил. Моноциклические циклоалкилы включают в себя, без ограничения, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкилы включают в себя, например, адамантил, норборнил (т.е. бицикло[2.2.1]гептанит), норборненил, декалин, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанит и т.п.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления циклоалкил является частично ненасыщенным ("циклоалкенил", в том числе, без ограничения, циклобут-1-ен-1-ил, циклобут-1-ен-3-ил, циклобута-1,3-диен-1-ил и т.п.).

"Гетероциклоалкильная" или "гетероалициклическая" группа относится к циклоалкильной группе, которая включает в себя по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклоалкил конденсирован с арилом или гетероарилем.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклоалкил представляет собой оксазолидинонил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, пиперидин-2-онил, пирролидин-2,5-дитионил, пирролидин-2,5-дионил, пирролидинонил, имидазолидинил, имидазолидин-2-онил или тиазолидин-2-онил. Термин "гетероалициклический" также включает в себя все кольцевые формы углеводов, в том числе, без ограничения, моносахариды, дисахариды и олигосахариды.

В соответствии с одним аспектом гетероциклоалкил представляет собой C₂-C₁₀гетероциклоалкил.

В соответствии с еще одним аспектом гетероциклоалкил представляет собой C₄-C₁₀гетероциклоалкил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклоалкил содержит 0-2 атома N в кольце.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклоалкил содержит 0-2 атома N, 0-2 атома O и 0-1 атом S в кольце.

Термин "ацил" может относиться к -C(O)R', в которой R' представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, арил или замещенный арил.

Термин "замещенный" может относиться к группе, в которой каждый из одного или более атомов водорода независимо заменен на одинаковый или отличающийся заместитель(заместители). Типичные заместители включают в себя, а представляют собой

Термин "замещенный" или "необязательно замещенный" означает, что упоминаемая группа является необязательно замещенной одной или более дополнительными группами, отдельно и независимо выбранными из D, галогена, -CN, -NH₂, -NH(алкил), -N(алкил)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(алкил), -C(=O)N(алкил)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(алкил), -S(=O)₂N(алкил)₂, алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления необязательные заместители являются независимо выбранными из галогена, алкила, гетероалкила, арила, гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила или ацила.

В соответствии с некоторыми другими вариантами осуществления необязательные заместители являются независимо выбранными из D, галогена, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄алкил), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄алкил), -C(=O)N(C₁-C₄алкил)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(C₁-C₄алкил), -S(=O)₂N(C₁-C₄алкил)₂, C₁-C₄алкила, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₄фторалкила, C₁-C₄гетероалкила, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄фторалкокси, -SC₁-C₄алкила, -S(=O)C₁-C₄алкила и -S(=O)₂C₁-C₄алкила.

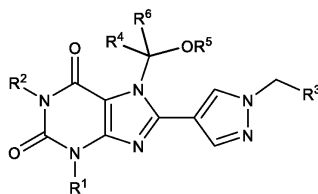
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления необязательные заместители являются независимо выбранными из D, галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃ и -OCF₃.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления замещенные группы замещены одной или двумя из предыдущих групп. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления необязательный заместитель на алифатическом атоме углерода (ациклическом или циклическом) включает в себя оксо (=O).

Пролекарства.

В соответствии с одним аспектом в данном изобретении описано соединение, представленное фор-

мулой (А):



формула (А)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем:

каждый из R^1 и R^2 является независимо выбранным из водорода и замещенного или незамещенного алкила;

R^3 является выбранным из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного гетероарила, причем, если R^3 является замещенным, то R^3 является замещенным одной или более группами, выбранными из галогена, $-CN$, $-OH$, C_1 - C_4 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 фторалкокси и замещенного или незамещенного C_1 - C_4 гетероалкила;

R^4 представляет собой замещенный или незамещенный алкил;

R^6 представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил;

или R^4 и R^6 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они прикреплены, образуют карбонил ($C=O$);

или R^4 и R^6 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они прикреплены, образуют кольцо, которое представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, причем, если кольцо является замещенным, то оно является замещенным одним или более R^{15} ; R^{15} представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный гетероарил, $-алкил-(замещенный или незамещенный фенил)$, $-алкил-(замещенный или незамещенный гетероарил)$, $-C(=O)R^{16}$, $-C(=O)-OR^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$;

каждый R^{16} является независимо выбранным из водорода и замещенного или незамещенного алкила;

R^5 представляет собой водород, R^7 , $-C(=O)R^7$, $-C(=O)-OR^7$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-C(=O)-SR^7$ или $-P(=O)(OR^9)_2$;

или R^4 и R^5 , взятые вместе с атомами, к которым они прикреплены, образуют замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил;

R^7 представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный гетероарил, $-алкил-(замещенный или незамещенный фенил)$, $-алкил-(замещенный или незамещенный гетероарил)$, $-алкил-(замещенный или незамещенный циклоалкил)$, $-алкил-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил)$, $-(C(R^{10})_2O)_m-R^{11}$, $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$ или $-(C(R^{10})_2)_p-OR^{11}$;

R^8 представляет собой водород или алкил; или

R^7 и R^8 , взятые вместе с атомом азота, к которому они прикреплены, образуют

замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил;

каждый R^9 является независимо выбранным из водорода и алкила;

каждый R^{10} является независимо выбранным из водорода и алкила;

R^{11} представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)-OR^{12}$, $-C(=O)N(R^{12})(R^8)$, $-C(=O)-SR^{12}$ или $-P(=O)(OR^9)_2$;

R^{12} представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный гетероарил, $-алкил-(замещенный или незамещенный фенил)$ или $-алкил-(замещенный или незамещенный гетероарил)$;

m составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

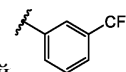
p составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

причем "замещенный" означает, что упоминаемая группа является замещенной одной или более дополнительными группами, отдельно и независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(алкил)$, $-N(алкил)_2$, $-OH$, $-CO_2H$, $-CO_2алкила$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(алкил)$, $-C(=O)N(алкил)_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(алкил)$, $-S(=O)_2N(алкил)_2$, алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления m составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления m составляет 1, 2, 3, 4 или 5.

- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления m составляет 1, 2, 3 или 4.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления m составляет 1, 2 или 3.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления m составляет 1 или 2.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления m составляет 1.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления m составляет 2, 3, 4, 5 или 6.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n составляет 1, 2, 3, 4 или 5.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n составляет 1, 2, 3 или 4.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n составляет 1, 2 или 3.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n составляет 1 или 2.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n составляет 2 или 3.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n составляет 1.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n составляет 2.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n составляет 3.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n составляет 2, 3, 4, 5 или 6.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления p составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления p составляет 1, 2, 3, 4 или 5.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления p составляет 1, 2, 3 или 4.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления p составляет 1, 2 или 3.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления p составляет 1 или 2.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления p составляет 1.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления p составляет 2, 3, 4, 5 или 6.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый из R^1 и R^2 является независимо выбранным из замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый из R^1 и R^2 является независимо выбранным из незамещенного C_1 - C_3 алкила.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 представляет собой этил.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^2 представляет собой n -пропил.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 представляет собой этил, и R^2 представляет собой n -пропил.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 является выбранным из замещенного или незамещенного фенила.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой замещенный фенил.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой фенил, замещенный одной или более группами, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_4 алкила или C_1 - C_4 фторалкила.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой фенил, замещенный одной или более группами, независимо выбранными из C_1 - C_4 фторалкила.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 является выбранным из фенила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями $-CF_3$.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 является выбранным из фенила, замещенного одним заместителем $-CF_3$.



- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый из R^1 и R^2 является независимо выбранным из замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила; R^3 является выбранным из замещенного или незамещенного фенила.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый из R^1 и R^2 является независимо выбранным из метила, этила, n -пропила, изо-пропила, n -бутила, изо-бутила, трет-бутила, n -пентила, трет-пентила, неопентила, изопентила, втор-пентила, 3-пентила, n -гексила, изогексила, 3-метилпентила, 2,3-диметилбутила и неогексила.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 представляет собой этил; R^2 представляет собой n -пропил; и R^3 представляет собой 3-(трифторметил)фенил.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил, и R^6 является выбранным из водорода и C_1 - C_6 алкила.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 и R^6 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они прикреплены, образуют карбонил ($C=O$).
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 представляет собой метил, этил или n -пропил, и R^6 является выбранным из водорода, метила, этила и n -пропила.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 представляет собой метил или этил.
- В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^6 представляет собой водород.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 представляет собой метил или этил, и R^6 представляет собой водород.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^5 представляет собой R^7 .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^5 представляет собой $-(C=O)R^7$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R⁵ представляет собой -(C=O)-OR⁷.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^5 представляет собой R^7 ; R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный бициклический C_5 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2 - C_8 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный бициклический C_5 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил, $-CH_2-$ (замещенный или незамещенный фенил), $-CH_2-$ (замещенный или незамещенный гетероарил), $-CH_2-$ (замещенный или незамещенный C_2 - C_8 гетероциклоалкил), $-CH(R^{10})O-R^{11}$, $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$ или $-(C(R^{10})_2)_p-OR^{11}$; каждый R^{10} является независимо выбранным из водорода и метила; R^{11} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)-OR^{12}$, $-C(=O)N(R^{12})(R^8)$, $-C(=O)-SR^{12}$ или $-P(=O)(OR^9)_2$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, $-CH_2$ -(замещенный или незамещенный фенил), $-CH_2$ -(замещенный или незамещенный гетероарил), $-CH_2$ -(замещенный или незамещенный C_2 - C_8 гетероциклоалкил), $-CH(R^{10})O-R^{11}$ или $-(CH_2CH_2O)_nR^{11}$; R^{10} представляет собой водород и метил; R^{11} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)-OR^{12}$, $C(=O)N(R^{12})(R^8)$, $-C(=O)-SR^{12}$ или $-P(=O)(OH)_2$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R¹ представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил или н-пентил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой $-\text{CH}(R^{10})\text{O}-R^{11}$, причем R^{11} представляет собой $-\text{C}(=\text{O})R^{12}$, и при этом R^{12} представляет собой незамещенный алкил, незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{12} представляет собой метил, этил, н-пропил, н-бутил или н-пентил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{12} представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой $-\text{CH}(R^{10})\text{O}-R^{11}$, причем R^{11} представляет собой $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^9)_2$.

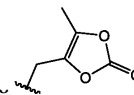
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R⁹ представляет собой водород.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, причем R^{11} представляет собой незамещенный алкил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} представляет собой метил, этил, н-пропил, н-бутил или н-пентил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой $-\text{CH}_2-$ (замещенный или незамещенный C_7 - C_8 гетероциклоалкил).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой $-CH_2-$ (замещенный C_5-C_6 гетероциклоалкил).



В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R⁷ представляет собой

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R⁷ представляет собой замещенный или незамещенный C₃-C₁₀ циклоалкил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R⁷ представляет собой незамещенный C₃-C₁₀ циклоалкил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R⁷ представляет собой моноциклический C₃-C₁₀ циклоалкил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой циклогексил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой спироциклический C_3 - C_{10} циклоалкил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой адамантил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 представляет собой метил или этил; R^5 представляет собой водород, R^7 , $-C(=O)R^7$, $-C(=O)-OR^7$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-C(=O)-SR^7$ или $-P(=O)(OR^9)_2$.

R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный бициклический C_5 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2 - C_8 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный бициклический C_5 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил, $-CH_2$ -(замещенный или незамещенный фенил), $-CH_2$ -(замещенный или незамещенный гетероарил), $-CH_2$ -(замещенный или незамещенный C_2 - C_8 гетероциклоалкил), $-CH(R^{10})O-R^{11}$, $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$ или $-(C(R^{10})_2)_p-OR^{11}$; каждый R^{10} является независимо выбранным из водорода и метила; R^{11} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)-OR^{12}$, $-C(=O)N(R^{12})(R^8)$, $-C(=O)-SR^{12}$ или $-P(=O)(OR^9)_2$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^5 представляет собой R^7 , $-C(=O)R^7$, $-C(=O)-OR^7$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-C(=O)-SR^7$ или $-P(=O)(OH)_2$; R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклогексил, замещенный или незамещенный циклопентил, замещенный или незамещенный бицикло[1.1.1]пентанил, замещенный или незамещенный бицикло[2.2.1]гептанил, замещенный или незамещенный бицикло[2.2.2]октанил, замещенный или незамещенный бицикло[3.2.1]октанил, замещенный или незамещенный бицикло[3.3.0]октанил, замещенный или незамещенный бицикло[4.3.0]нонанил или замещенный или незамещенный декалинил, замещенный или незамещенный оксетанил, замещенный или незамещенный тетрагидропиранил, замещенный или незамещенный азетидинил, замещенный или незамещенный пирролидинил, замещенный или незамещенный пиперидинил, замещенный или незамещенный морфолинил, замещенный или незамещенный тиоморфолинил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил, $-CH_2$ -(замещенный или незамещенный фенил), $-CH_2$ -(замещенный или незамещенный гетероарил), $-CH_2$ -(замещенный или незамещенный C_2 - C_8 гетероциклоалкил), $-CH(R^{10})O-R^{11}$, $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$ или $-(C(R^{10})_2)_p-OR^{11}$; каждый R^{10} является независимо выбранным из водорода и метила; R^{11} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)-OR^{12}$, $-C(=O)N(R^{12})(R^8)$, $-C(=O)-SR^{12}$ или $-P(=O)(OR^9)_2$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^5 представляет собой R^7 , причем R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил или н-пентил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^5 представляет собой $-C(=O)R^7$, причем R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил или н-пентил.

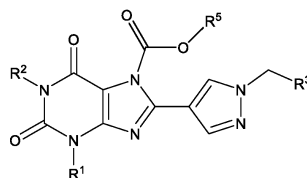
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, бицикло[1.1.1]пентанил, s бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, бицикло[3.2.1]октанил, бицикло[3.3.0]октанил или бицикло [4.3.0]нонанил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^5 представляет собой $-C(=O)-OR^7$, причем R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил или н-пентил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, бицикло[1.1.1]пентанил, s бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, бицикло[3.2.1]октанил, бицикло [3.3.0] октанил или бицикло [4.3.0]нонанил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение имеет следующую структуру с формулой (III):



формула (III)

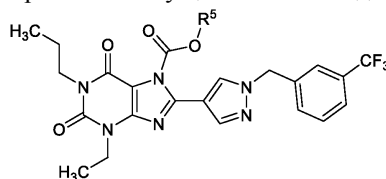
или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый из R^1 и R^2 является независимо выбранным из замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила; R^3 является выбранным из замещенного или незамещенного фенила.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый из R^1 и R^2 является независимо выбранным из метила, этила, н-пропила, изо-пропила, н-бутила, изо-бутила, трет-бутила, н-пентила, трет-пентила, неопентила, изопентила, втор-пентила, 3-пентила, н-гексила, изогексила, 3-метилпентила, 2,3-диметилбутила и неогексила.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 представляет собой этил; R^2 представляет собой *n*-пропил; и R^3 представляет собой 3-(трифторметил)фенил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение имеет следующую структуру:

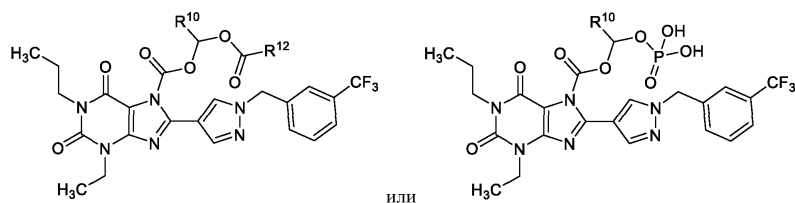


или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^5 представляет собой R^7 ; R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный бициклический C_5 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2 - C_8 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный бициклический C_5 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил, $-\text{CH}_2$ -(замещенный или незамещенный фенил), $-\text{CH}_2$ -(замещенный или незамещенный гетероарил), $-\text{CH}_2$ -(замещенный или незамещенный C_2 - C_8 гетероциклоалкил), $-\text{CH}(\text{R}^{10})\text{O}-\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{R}^{11}$ или $-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_p-\text{OR}^{11}$; каждый R^{10} является независимо выбранным из водорода и метила; R^{11} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^8)$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{SR}^{12}$ или $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^9)_2$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, $-\text{CH}_2$ -(замещенный или незамещенный фенил), $-\text{CH}_2$ -(замещенный или незамещенный гетероарил), $-\text{CH}_2$ -(замещенный или незамещенный C_2 - C_8 гетероциклоалкил), $-\text{CH}(\text{R}^{10})\text{O}-\text{R}^{11}$ или $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{R}^{11}$; R^{10} представляет собой водород и метил; R^{11} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^8)$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{SR}^{12}$ или $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение имеет одну из следующих структур:



или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение имеет одну из следующих структур:



или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение имеет следующую структуру с формулой (I):



или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый из R^1 и R^2 является независимо выбранным из замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила; R^3 является выбранным из замещенного или незамещенного фенила.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 представляет собой этил; R^2 представляет собой *n*-пропил; и R^3 представляет собой 3-(трифторметил)фенил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение имеет следующую структуру:



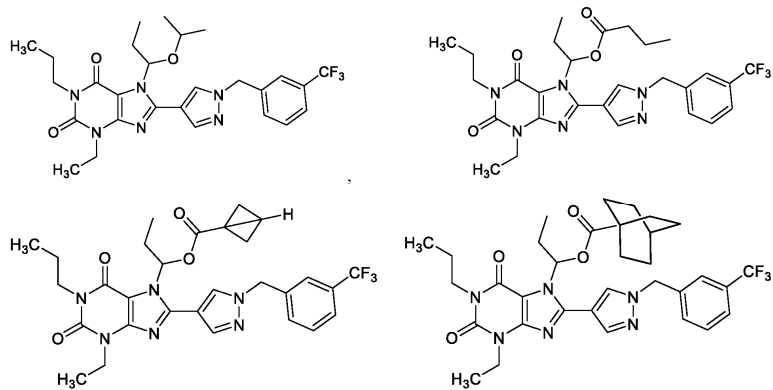
или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

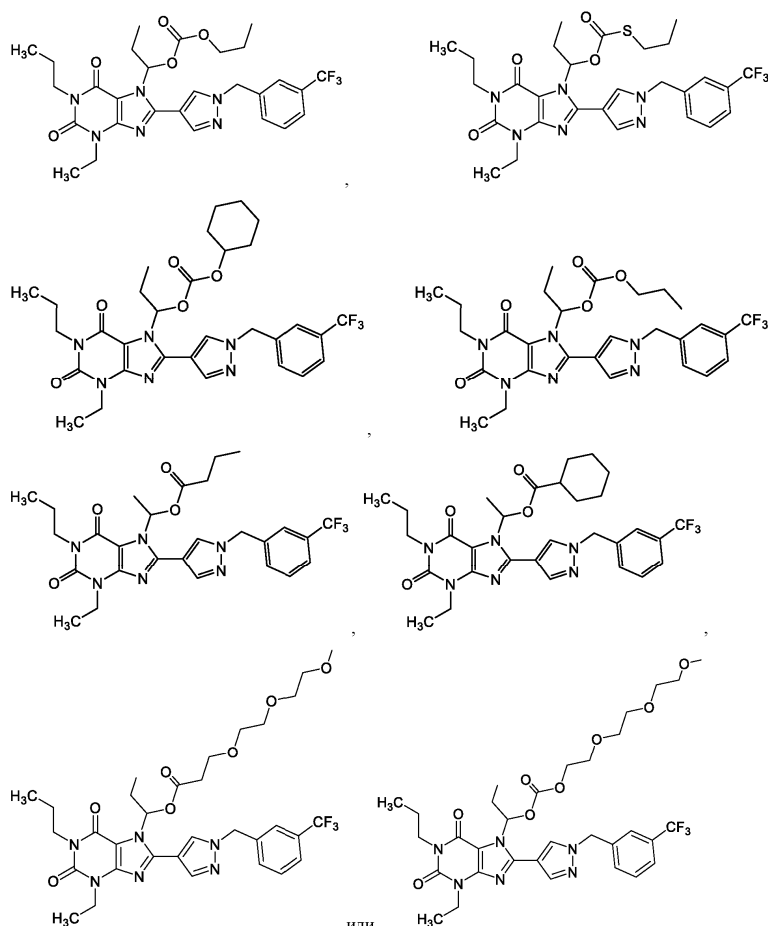
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 представляет собой метил или этил; R^5 представляет собой водород, R^7 , $-C(=O)R^7$, $-C(=O)-OR^7$, $-C(=O)N(R^7)(R^8)$, $-C(=O)-SR^7$ или $-P(=O)(OR^9)_2$; R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный бициклический C_5 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2 - C_8 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный бициклический C_5 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил, $-CH_2$ -(замещенный или незамещенный фенил), $-CH_2$ -(замещенный или незамещенный гетероарил), $-CH_2$ -(замещенный или незамещенный C_2 - C_8 гетероциклоалкил), $-CH(R^{10})O-R^{11}$, $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$ или $-(C(R^{10})_2)_p-OR^{11}$; каждый R^{10} является независимо выбранным из водорода и метила; R^{11} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, $-C(=O)R^{12}$.

$-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^8)$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{SR}^{12}$ или $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^9)_2$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^5 представляет собой R^7 , $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{SR}^7$ или $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$; R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклогексил, замещенный или незамещенный циклопентил, замещенный или незамещенный бицикло[1.1.1]пентанил, замещенный или незамещенный бицикло[2.2.1]гептанил, замещенный или незамещенный бицикло[2.2.2]октанил, замещенный или незамещенный бицикло[3.2.1]октанил, замещенный или незамещенный бицикло[3.3.0]октанил, замещенный или незамещенный бицикло[4.3.0]нонанил или замещенный или незамещенный декалинил, замещенный или незамещенный оксетанил, замещенный или незамещенный тетрагидропиранил, замещенный или незамещенный азетидинил, замещенный или незамещенный пирролидинил, замещенный или незамещенный пиперидинил, замещенный или незамещенный морфолинил, замещенный или незамещенный тиоморфолинил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил, $-\text{CH}_2$ -(замещенный или незамещенный фенил), $-\text{CH}_2$ -(замещенный или незамещенный гетероарил), $-\text{CH}_2$ -(замещенный или незамещенный C_2 - C_8 гетероциклоалкил), $-\text{CH}(\text{R}^{10})\text{O}-\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{R}^{11}$ или $-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_p-\text{OR}^{11}$; каждый R^{10} является независимо выбранным из водорода и метила; R^{11} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^8)$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{SR}^{12}$ или $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^9)_2$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение имеет одну из следующих структур:

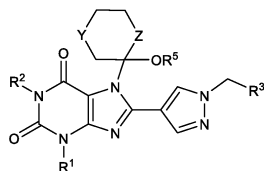




или

или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение имеет следующую структуру с формулой (II):



формула (II).

причем:

Y является выбранным из $-\text{CH}_2-$, O, S, $-\text{NR}^{15}$ - и $-\text{S}(\text{O})_2-$;

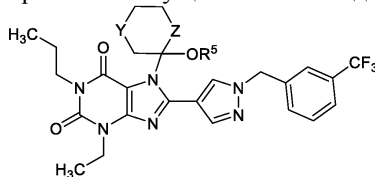
Z представляет собой O или S;

или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый из R^1 и R^2 является независимо выбранным из замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила; R^3 является выбранным из замещенного или незамещенного фенила.

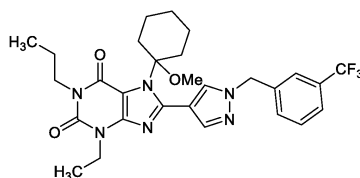
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 представляет собой этил; R^2 представляет собой n-пропил; и R^3 представляет собой 3-(трифторметил)фенил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение имеет следующую структуру:



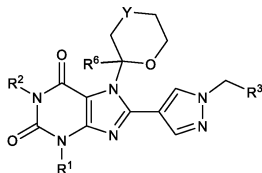
или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение имеет следующую структуру:



или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения имеет следующую структуру с формулой (IIa):



формула (IIa),

причем: Y является выбранным из $-\text{CH}_2-$, O, S, $-\text{NR}^{15}$ и $-\text{S}(\text{O})_2-$;

или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый из R^1 и R^2 является независимо выбранным из замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила; R^3 является выбранным из замещенного или незамещенного фенила.

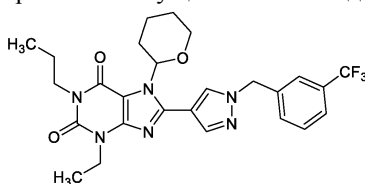
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления "замещенный" означает, что упоминаемая группа является замещенной одной или более дополнительными группами, отдельно и независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{алкил})_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{алкила}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{алкил})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{алкил})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{алкил})$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{алкил})_2$, алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона.

В соответствии с некоторыми другими вариантами осуществления "замещенный" означает, что упоминаемая группа является замещенной одной или более дополнительными группами, отдельно и независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{алкил})_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{алкила}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{алкил})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{алкил})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{алкил})$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{алкил})_2$, алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси и гетероциклоалкила.

В соответствии с другими вариантами осуществления "замещенный" означает, что упоминаемая группа является замещенной одной или более дополнительными группами, отдельно и независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{алкил})_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{алкила}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{алкил})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{алкил})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{алкил})$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{алкил})_2$, алкила, фторалкила, алкокси и фторалкокси.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 представляет собой этил; R^2 представляет собой н-пропил; и R^3 представляет собой 3-(трифторметил)фенил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения имеет следующую структуру:

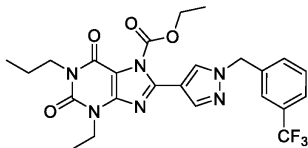
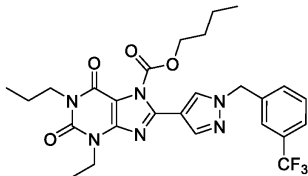
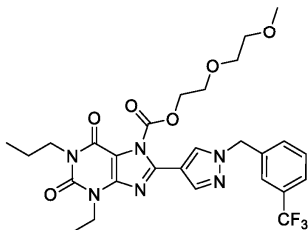
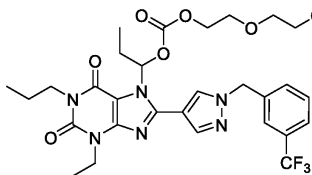
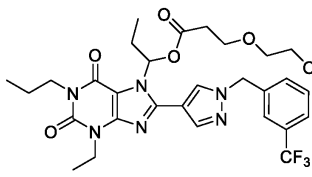


или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

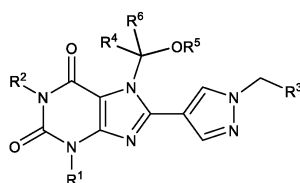
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения с формулой (A) включают в себя описанные в табл.1.

Таблица 1

Соединение	Структура	Название
A		(бутилокси)метил-3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-карбоксилат
B		(фосфоноокси)метил-3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-карбоксилат
F		1-(3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)пропил-гексаноат
G		циклогексил-(1-(3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)пропил)-карбонат
H		1-(3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)пропил-пропил-карбонат
I		1-(3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)этил-бутират
K		1-(3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)этил-циклогексанкарбоксилат
M		1-(3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)пропил-бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат

O		этил-3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-карбоксилат
P		бутил-3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-карбоксилат
Q		2-(2-метоксиэтокси)этил 3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-карбоксилат
S		1-(3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)пропил 2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этил карбонат
T		1-(3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)пропил-3-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)пропаноат

В соответствии с еще одним аспектом в данном изобретении описано соединение, представленное формулой (B):



формула (B)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем:

каждый из R^1 и R^2 является независимо выбранным из водорода и замещенного или незамещенного алкила;

R^3 является выбранным из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного гетероарила, причем, если R^3 является замещенным, то R^3 является замещенным одной или более группами, выбранными из галогена, -CN, -OH, C_1 - C_4 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 фторалкокси и замещенного или незамещенного C_1 - C_4 гетероалкила;

R^4 представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил;

R^6 представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил;

или R^4 и R^6 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они прикреплены, образуют карбонил ($C=O$);

или R^4 и R^6 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они прикреплены, образуют кольцо, которое представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, причем, если кольцо является замещенным, то оно является замещенным одним или более R^{15} ;

R^{15} представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный гетероарил, -алкил-(замещенный или незамещенный фенил), -алкил-(замещенный или незамещенный гетероа-

рил), $-C(=O)R^{16}$, $-C(=O)-OR^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$;

каждый R^{16} является независимо выбранным из водорода и замещенного или незамещенного алкила;

R^5 представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный гетероарил, -алкил-(замещенный или незамещенный фенил), -алкил-(замещенный или незамещенный гетероарил), -алкил-(замещенный или незамещенный циклоалкил), -алкил-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), $-(C(R^{10})_2O)_m-R^{11}$, $-C(=O)-(C(R^{10})_2O)_m-R^{11}$, $-C(=O)-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, $-C(=O)-R^a$ или $-C(=O)-OR^7$;

R^a представляет собой замещенный или незамещенный бициклический циклоалкил, замещенный или незамещенный бициклический гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный бициклический гетероарил, (замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, содержащий по меньшей мере один атом O в кольце), замещенный или незамещенный азетидинил, замещенный или незамещенный пиперидинил, замещенный или незамещенный азапепил, замещенный или незамещенный 5-членный гетероарил, замещенный или незамещенный пиридин-2-ил, замещенный или незамещенный пиридин-4-ил, замещенный или незамещенный пиримидинил, замещенный или незамещенный пирозинил, замещенный или незамещенный пиридазинил, замещенный или незамещенный триазинил; или

R^4 и R^5 , взятые вместе с атомами, к которым они прикреплены, образуют замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил;

R^7 представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный гетероарил, -алкил-(замещенный или незамещенный фенил), -алкил-(замещенный или незамещенный гетероарил), -алкил-(замещенный или незамещенный циклоалкил), -алкил-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), $-(C(R^{10})_2O)_m-R^{11}$, $-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$ или $-(C(R^{10})_2)_p-OR^{11}$;

каждый R^9 является независимо выбранным из водорода и алкила;

каждый R^{10} является независимо выбранным из водорода и алкила;

R^{11} представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)-OR^{12}$, $-C(=O)N(R^{12})(R^8)$, $-C(=O)-SR^{12}$ или $-P(=O)(OR^9)_2$;

R^{12} представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный гетероарил, -алкил-(замещенный или незамещенный фенил) или -алкил-(замещенный или незамещенный гетероарил);

m составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

p составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

причем "замещенный" означает, что упоминаемая группа является замещенной одной или более дополнительными группами, отдельно и независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-NH$ (алкил), $-N$ (алкил) $_2$, $-OH$, $-CO_2H$, $-CO_2$ алкила, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (алкил), $-C(=O)N$ (алкил) $_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH$ (алкил), $-S(=O)_2N$ (алкил) $_2$, алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления m составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления m составляет 1, 2, 3, 4 или 5.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления m составляет 1, 2, 3 или 4.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления m составляет 1, 2 или 3.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления m составляет 1 или 2.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления m составляет 1.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления m составляет 2, 3, 4, 5 или 6.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n составляет 1, 2, 3, 4 или 5.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n составляет 1, 2, 3 или 4.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n составляет 1, 2 или 3.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n составляет 1 или 2.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n составляет 2 или 3.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n составляет 1.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n составляет 2.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n составляет 3.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления n составляет 2, 3, 4, 5 или 6.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления p составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления p составляет 1, 2, 3, 4 или 5.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления p составляет 1, 2, 3 или 4.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления p составляет 1, 2 или 3.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления p составляет 1 или 2.

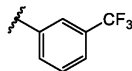
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления p составляет 1.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления p составляет 2, 3, 4, 5 или 6.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^4 представляет собой водород; R^6 представляет собой водород; R^5 представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный гетероарил, -алкил-(замещенный или незамещенный фенил), -алкил-(замещенный или незамещенный гетероарил), -алкил-(замещенный или незамещенный циклоалкил), -алкил-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил), $-(C(R^{10})_2O)_m-R^{11}$, $-C(=O)-(C(R^{10})_2O)_m-R^{11}$, $-C(=O)-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, $-C(=O)-R^a$ или $-C(=O)-OR^7$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый из R^1 и R^2 является независимо выбранным из замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый из R^1 и R^2 является независимо выбранным из незамещенного C_1 - C_3 алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 представляет собой этил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^2 представляет собой n -пропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 представляет собой этил, и R^2 представляет собой n -пропил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 является выбранным из замещенного или незамещенного фенила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой замещенный фенил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой фенил, замещенный одной или более группами, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_4 алкила или C_1 - C_4 фторалкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой фенил, замещенный одной или более группами, независимо выбранными из C_1 - C_4 фторалкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 является выбранным из фенила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями $-CF_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 является выбранным из фенила, замещенного одним заместителем $-CF_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^3 представляет собой



антатами осуществления R^3 представляет собой

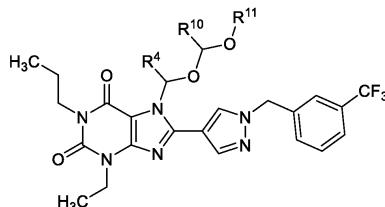
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый из R^1 и R^2 является независимо выбранным из замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила; R^3 является выбранным из замещенного или незамещенного фенила.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый из R^1 и R^2 является независимо выбранным из замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила; R^3 является выбранным из замещенного или незамещенного фенила.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый из R^1 и R^2 является независимо выбранным из метила, этила, n -пропила, изо-пропила, n -бутила, изо-бутила, трет-бутила, n -пентила, трет-пентила, неопентила, изопентила, втор-пентила, 3-пентила, n -гексила, изогексила, 3-метилпентила, 2,3-диметилбутила и неогексила.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 представляет собой этил; R^2 представляет собой n -пропил; и R^3 представляет собой 3-(трифторметил)фенил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение имеет следующую структуру:



или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

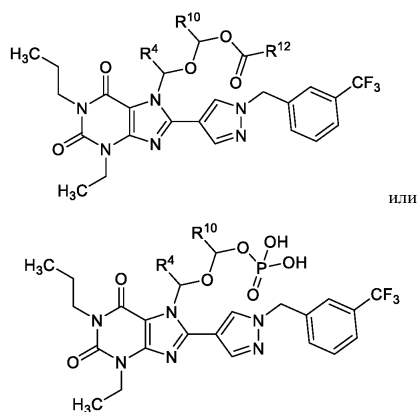
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)-OR^{12}$, $-C(=O)N(R^{12})(R^8)$ или $-P(=O)(OR^9)_2$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} представляет собой замещенный или незамещенный алкил, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)-OR^{12}$ или $-P(=O)(OR^9)_2$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} представляет собой $-C(=O)R^{12}$ или $-P(=O)(OR^9)_2$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{11} представляет собой $-C(=O)R^{12}$ или $-P(=O)(OH)_2$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение имеет одну из следующих структур:



или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

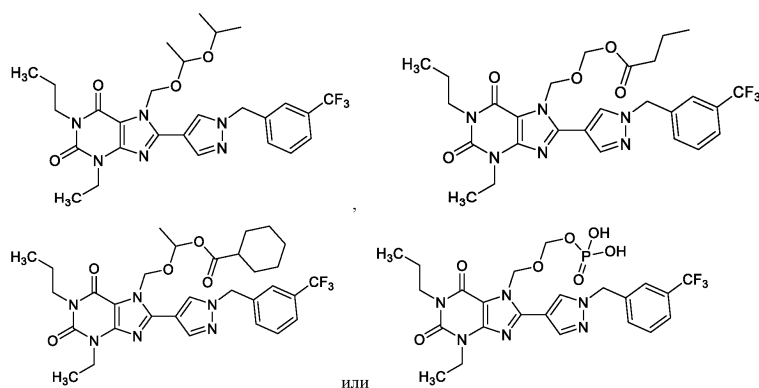
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{12} представляет собой замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{12} представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{12} представляет собой незамещенный C_1 - C_3 алкил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^{12} представляет собой незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил.

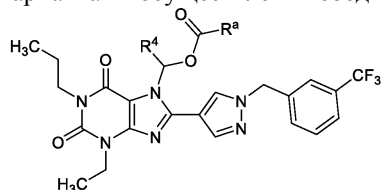
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение имеет одну из следующих структур:



или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^5 представляет собой $-C(=O)-C(R^{10})_2O)_m-R^{11}$, $-C(=O)-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$, $-C(=O)-R^a$ или $-C(=O)-OR^7$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение имеет следующую структуру:



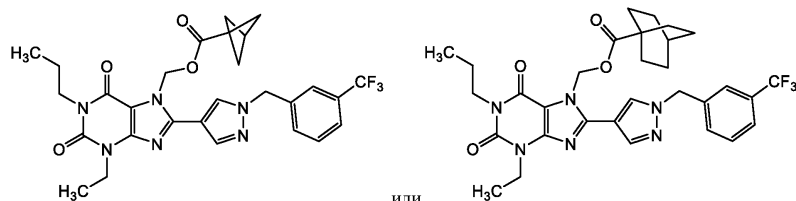
или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^a представляет собой замещенный или незамещенный бициклический циклоалкил, который представляет собой конденсированный бициклический циклоалкил, мостиковый бициклический циклоалкил или спиро-бициклический циклоалкил; или R^a представляет собой замещенный или незамещенный бициклический гетероциклоалкил, который представляет собой конденсированный бициклический гетероциклоалкил, мостиковый бициклический гетероциклоалкил или спиро-бициклический гетероциклоалкил; или R^a представляет собой замещенный или незамещенный бициклический гетероарил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^a представляет собой замещенный или незамещенный бицикло[1.1.1]пентанил, замещенный или незамещенный бицикло[2.2.1]гептанил, замещенный или незамещенный бицикло[2.2.2]октанил, замещенный или незамещенный бицикло[3.2.1]октанил, замещенный или незамещенный бицикло[3.3.0]октанил, замещенный или незамещенный бицикло[4.3.0]нонанил или замещенный или незамещенный декалинил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение имеет одну из следующих

структур:



или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

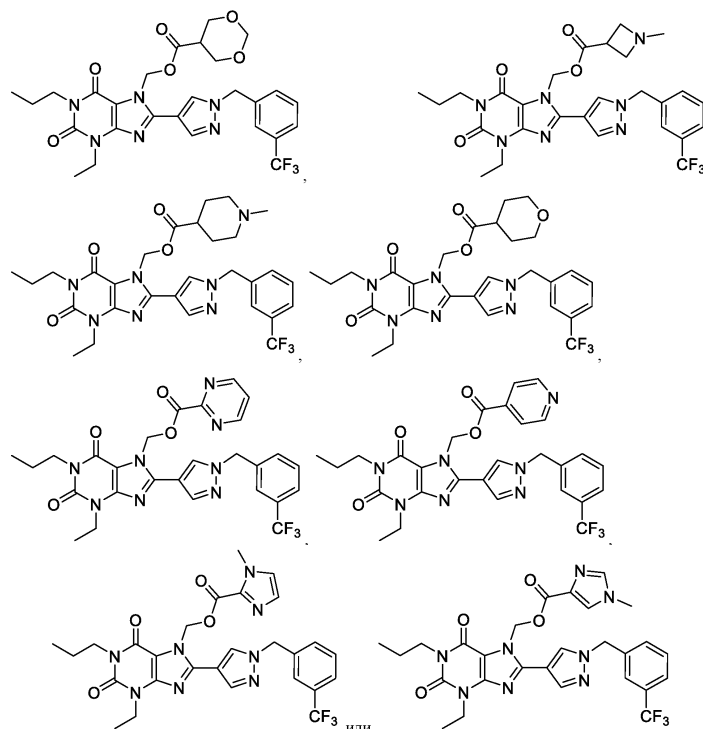
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^a представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, содержащий по меньшей мере один атом О в кольце, замещенный или незамещенный азетидинил, замещенный или незамещенный пиперидинил, замещенный или незамещенный азапенил, замещенный или незамещенный 5-членный гетероарил, замещенный или незамещенный пиридин-2-ил, замещенный или незамещенный пиридин-4-ил, замещенный или незамещенный пиримидинил, замещенный или незамещенный пиразинил, замещенный или незамещенный пиридазинил, замещенный или незамещенный триазинил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^a представляет собой замещенный или незамещенный тетрагидрофуранил, замещенный или незамещенный тетрагидропиранил, замещенный или незамещенный тетрагидродioxанил, замещенный или незамещенный азетидинил, замещенный или незамещенный пиперидинил, замещенный или незамещенный азапенил, замещенный или незамещенный пирролил, замещенный или незамещенный имидазолил, замещенный или незамещенный пиразолил, замещенный или незамещенный триазолил, замещенный или незамещенный тетразолил, замещенный или незамещенный оксазолил, замещенный или незамещенный изоксазолил, замещенный или незамещенный тиазолил, замещенный или незамещенный изотиазолил, замещенный или незамещенный пиридин-2-ил, замещенный или незамещенный пиридин-4-ил, замещенный или незамещенный пиримидинил, замещенный или незамещенный пиразинил, замещенный или незамещенный пиридазинил, замещенный или незамещенный триазинил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^a представляет собой замещенный или незамещенный тетрагидродioxанил, замещенный или незамещенный азетидинил, замещенный или незамещенный пиперидинил, замещенный или незамещенный имидазолил, замещенный или незамещенный пиридин-2-ил, замещенный или незамещенный пиридин-4-ил или замещенный или незамещенный пиридинил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^a представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, содержащий по меньшей мере один атом О в кольце, который представляет собой замещенный или незамещенный тетрагидрофуранил, замещенный или незамещенный дигидрофуранил, замещенный или незамещенный оксазолидинонил, замещенный или незамещенный тетрагидропиранил, замещенный или незамещенный дигидропиранил, замещенный или незамещенный тетрагидропиранил, замещенный или незамещенный морфолинил, замещенный или незамещенный оксетанил, замещенный или незамещенный оксепанил, замещенный или незамещенный оксазепинил или замещенный или незамещенный диоксанил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^a представляет собой замещенный или незамещенный 5-членный гетероарил, который представляет собой замещенный или незамещенный фуранил, замещенный или незамещенный тиенил, замещенный или незамещенный пирролил, замещенный или незамещенный оксазолил, замещенный или незамещенный тиазолил, замещенный или незамещенный имидазолил, замещенный или незамещенный пиразолил, замещенный или незамещенный триазолил, замещенный или незамещенный тетразолил, замещенный или незамещенный изоксазолил, замещенный или незамещенный изотиазолил, замещенный или незамещенный оксадиазолил или замещенный или незамещенный тиадиазолил.

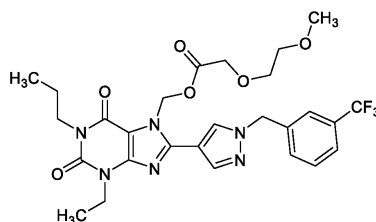
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения имеет одну из следующих структур:



или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 представляет собой этил; R^2 представляет собой н-пропил; R^3 представляет собой 3-(трифторметил)фенил; и R^5 представляет собой $-C(=O)-(C(R^{10})_2O)_m-R^{11}$, $-C(=O)-(CH_2CH_2O)_n-R^{11}$ или $-C(=O)-OR^7$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение имеет одну из следующих структур:

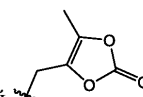


или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 представляет собой этил; R^2 представляет собой н-пропил; R^3 представляет собой 3-(трифторметил)фенил; R^5 представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_{10} гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный гетероарил, -алкил-(замещенный или незамещенный фенил), -алкил-(замещенный или незамещенный гетероарил), -алкил-(замещенный или незамещенный циклоалкил), -алкил-(замещенный или незамещенный гетероциклоалкил).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^5 представляет собой $-CH_2$ -(замещенный или незамещенный C_2 - C_8 гетероциклоалкил).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^5 представляет собой $-CH_2$ -(замещенный C_5 - C_6 гетероциклоалкил).



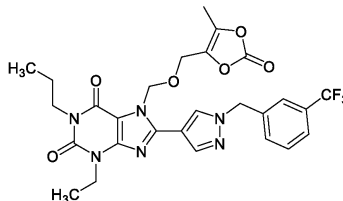
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^5 представляет собой

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления "замещенный" означает, что упоминаемая группа является замещенной одной или более дополнительными группами, отдельно и независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-NH$ (алкил), $-N$ (алкил) $_2$, $-OH$, $-CO_2H$, $-CO_2$ алкила, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (алкил), $-C(=O)N$ (алкил) $_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH$ (алкил), $-S(=O)_2N$ (алкил) $_2$, алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона.

В соответствии с некоторыми другими вариантами осуществления "замещенный" означает, что упоминаемая группа является замещенной одной или более дополнительными группами, отдельно и независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-NH$ (алкил), $-N$ (алкил) $_2$, $-OH$, $-CO_2H$, $-CO_2$ алкила, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (алкил), $-C(=O)N$ (алкил) $_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH$ (алкил), $-S(=O)_2N$ (алкил) $_2$, алки-

ла, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси и гетероциклоалкила.

В соответствии с другими вариантами осуществления "замещенный" означает, что упоминаемая группа является замещенной одной или более дополнительными группами, отдельно и независимо выбранными из галогена, -CN, -NH₂, -NH(алкил), -N(алкил)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(алкил), -C(=O)N(алкил)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(алкил), -S(=O)₂N(алкил)₂, алкила, фторалкила, алкокси и фторалкокси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение имеет следующую структуру:



или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения с формулой (В) включают в себя представленные в табл.2.

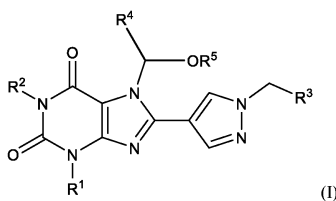
Таблица 2

Соединение	Структура	Название
C		((3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)метокси)метил-бутират

D		((3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)метокси)метил-дигидрофосфат
E		(3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)метил-бутират
J		(3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)метил-циклогексанкарбоксилат
L		(3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)метил-бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат
N		((3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)метокси)метил-циклогексанкарбоксилат
R		3-этил-7-(((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси)метил)-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион

U		(3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)метил-1,3-диоксан-5-карбоксилат
V		(3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)метил-1-метилазетидин-3-карбоксилат
AA		(3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)метил-1-метилпиперидин-4-карбоксилат
BB		(3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)метил-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилат
CC		(3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)метил-пиримидин-2-карбоксилат
DD		(3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)метил-изоникотинат
EE		(3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)метил-никотинат
FF		(3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)метил-1-метил-1H-имидазол-2-карбоксилат
GG		(3-этил-2,6-диоксо-1-пропил-8-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидро-7H-пурин-7-ил)метил-1-метил-1H-имидазол-4-карбоксилат

В соответствии с одним аспектом настоящим раскрытием предусмотрено соединение, представленное формулой (I):



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем:

каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^5 является независимо выбранным из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного ацила; и

R^4 является выбранным из замещенного или незамещенного C_2 - C_{10} алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного ацила.

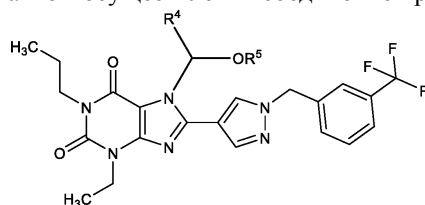
В соответствии с одним вариантом осуществления каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой низший алкил.

В соответствии с одним вариантом осуществления R^1 представляет собой этил.

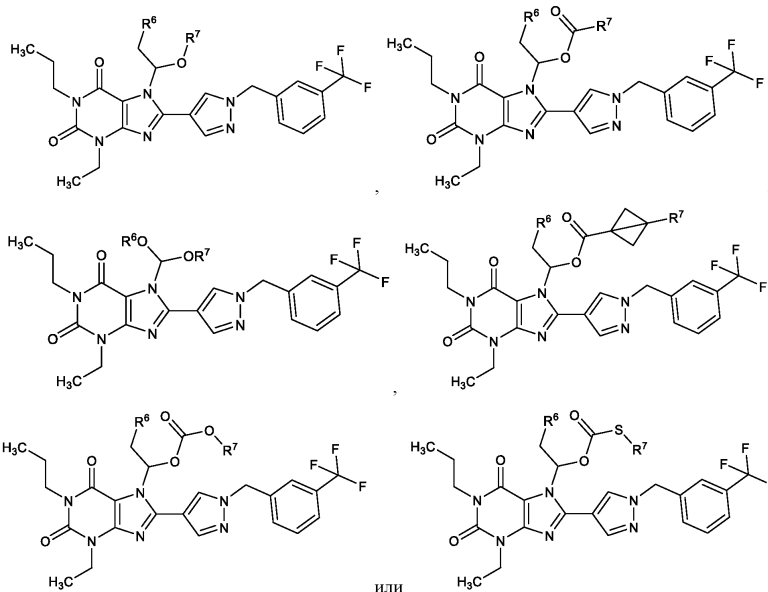
В соответствии с одним вариантом осуществления R^2 представляет собой н-пропил.

В соответствии с одним вариантом осуществления R^3 представляет собой 3-(трифторметил)фенил.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединение представлено следующим образом:



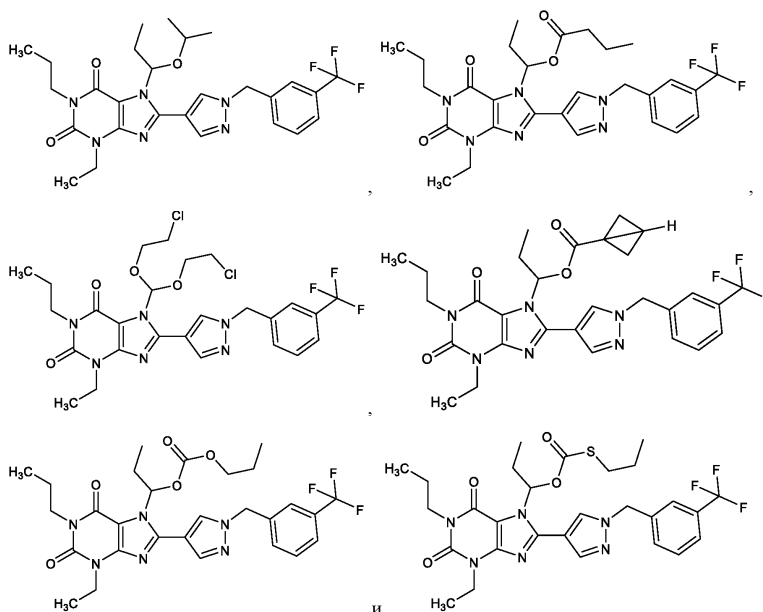
В соответствии с одним вариантом осуществления соединение представлено следующим образом:



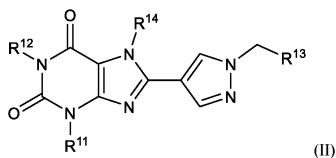
причем: каждый из R^6 и R^7 является независимо выбранным из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного ацила.

В соответствии с одним вариантом осуществления каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой водород или низший алкил.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления соединение является выбранным из группы, состоящей из



В соответствии с одним аспектом настоящим раскрытием предусмотрено соединение с формулой (II):



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем:

каждый из R^{11} , R^{12} и R^{13} является независимо выбранным из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного ацила; и

R^{14} представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил.

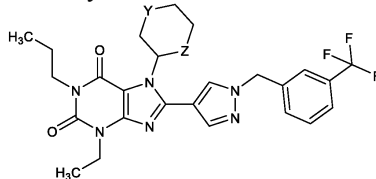
В соответствии с одним вариантом осуществления каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой низший алкил.

В соответствии с одним вариантом осуществления R^{11} представляет собой этил.

В соответствии с одним вариантом осуществления R^{12} представляет собой н-пропил.

В соответствии с одним вариантом осуществления R^{13} представляет собой 3-(трифторметил)фенил.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединения представлено следующим образом:

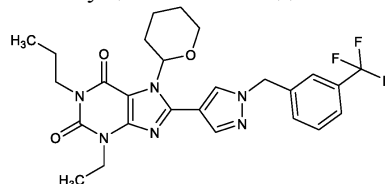


причем: Y является выбранным из O, S, замещенного или незамещенного $-CH_2-$, $-NR^{15}-$, $-S(O)_2-$ и связи;

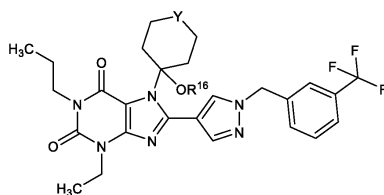
Z представляет собой O или S; и

R^{15} является выбранным из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного ацила.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединения представлено следующим образом:

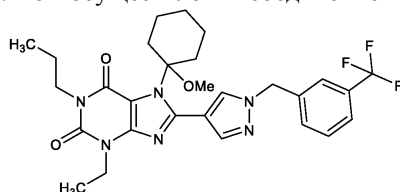


В соответствии с одним вариантом осуществления соединения представлено следующим образом:

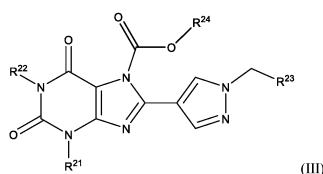


причем: Y является выбранным из O, S, замещенного или незамещенного $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{17}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ и связи; и каждый из R^{16} и R^{17} является независимо выбранным из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного ацила.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединение представлено следующим образом:



В соответствии с одним аспектом настоящим раскрытием предусмотрено соединение с формулой (III):



(III)

или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем:

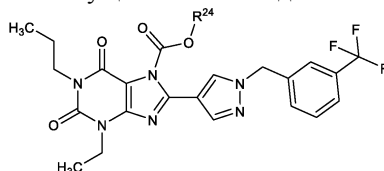
каждый из R^{21} , R^{22} , R^{23} и R^{24} является независимо выбранным из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного ацила.

В соответствии с одним вариантом осуществления каждый из R^{21} и R^{22} независимо представляет собой низший алкил. В соответствии с одним вариантом осуществления R^{21} представляет собой этил.

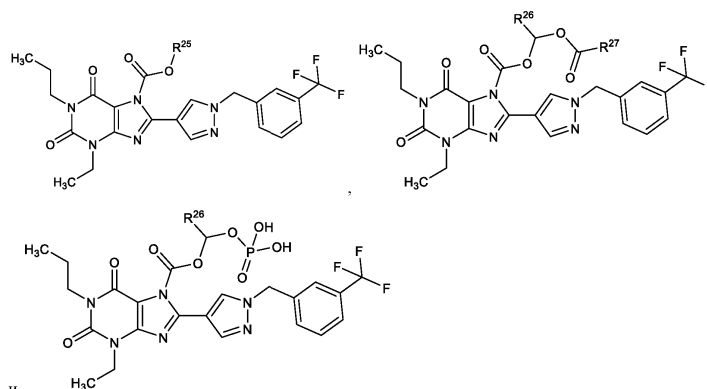
В соответствии с одним вариантом осуществления R^{22} представляет собой n-пропил.

В соответствии с одним вариантом осуществления R^{23} представляет собой 3-(трифторметил)фенил.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединение представлено следующим образом:



В соответствии с одним вариантом осуществления соединения является выбранным из группы, состоящей из

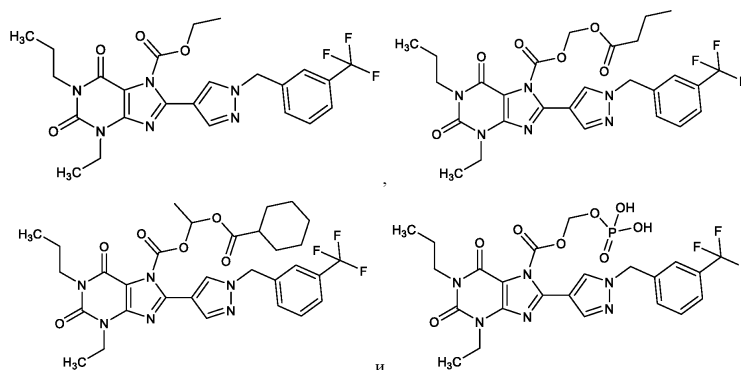


причем: каждый из R^{25} , R^{26} и R^{27} является независимо выбранным из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного ацила.

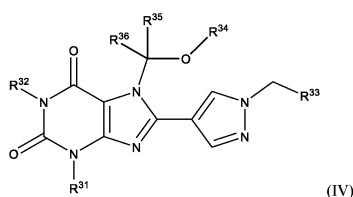
В соответствии с одним вариантом осуществления каждый из R^{25} , R^{26} и R^{27} независимо представляет собой водород или низший алкил.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединения является выбранным из группы, со-

стоящей из



В соответствии с одним аспектом настоящим раскрытием предусмотрено соединение с формулой (IV):



(IV)

или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем:

каждый из R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} и R^{36} независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил и замещенный или незамещенный ацил.

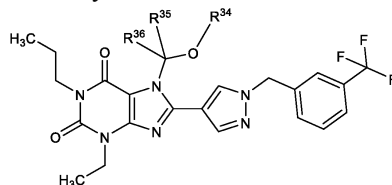
В соответствии с одним вариантом осуществления каждый из R^{31} и R^{32} независимо представляет собой низший алкил.

В соответствии с одним вариантом осуществления R^{31} представляет собой этил.

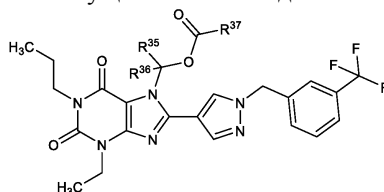
В соответствии с одним вариантом осуществления R^{32} представляет собой n-пропил.

В соответствии с одним вариантом осуществления R^{33} представляет собой 3-(трифторметил)фенил.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединение представлено следующим образом:



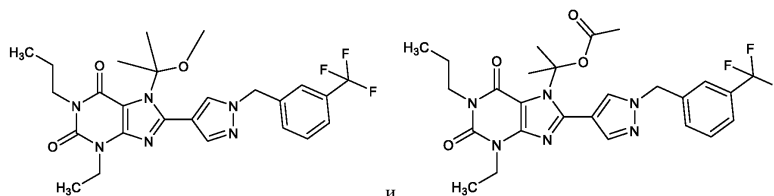
В соответствии с одним вариантом осуществления соединение представлено следующим образом:



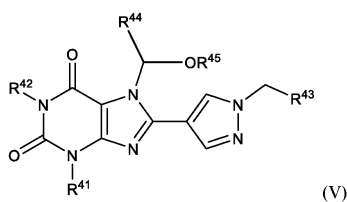
причем: R^{37} является выбранным из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного ацила.

В соответствии с одним вариантом осуществления каждый из R^{35} , R^{36} и R^{37} независимо представляет собой водород или низший алкил.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединение является выбранным из группы, состоящей из



В соответствии с одним аспектом настоящим раскрытием предусмотрено соединение с формулой (V):



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем:

каждый из R^{41} , R^{42} , R^{43} и R^{44} является независимо выбранным из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного ацила; и

R^{45} является выбранным из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила и замещенного или незамещенного циклоалкила.

В соответствии с одним вариантом осуществления каждый из R^{41} и R^{42} является независимо выбранным из низшего алкила.

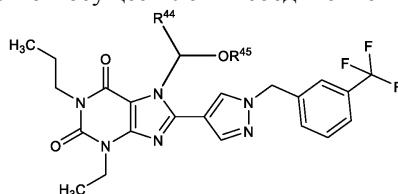
В соответствии с одним вариантом осуществления R^{41} представляет собой этил.

В соответствии с одним вариантом осуществления R^{42} представляет собой н-пропил.

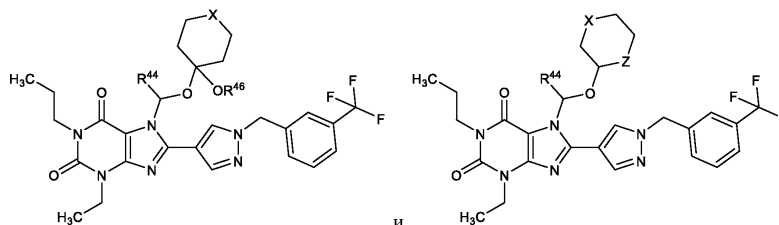
В соответствии с одним вариантом осуществления R^{43} представляет собой 3-(трифторметил)фенил.

В соответствии с одним вариантом осуществления, если R^{45} не представляет собой $-C(O)R^{47}$ или $-P(O)(OR^{47})_2$, то R^{47} является выбранным из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного ацила.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединения представлено следующим образом:



В соответствии с одним вариантом осуществления соединения является выбранным из группы, состоящей из



причем: R^{46} является выбранным из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного ацила;

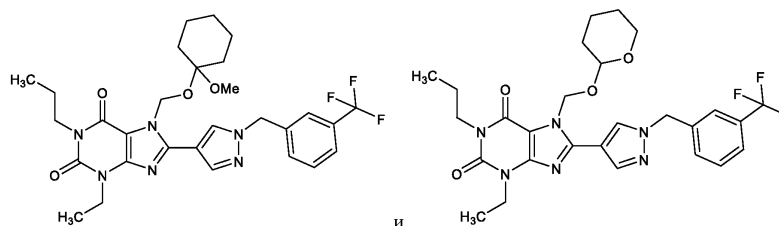
X является выбранным из O, S, замещенного или незамещенного $-CH_2-$, $-NR^{48}-$, $-S(O)_2-$ и связи;

Z представляет собой O или S; и

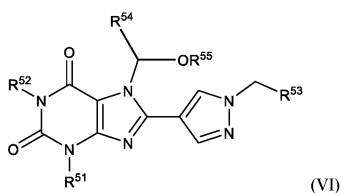
R^{48} является выбранным из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного ацила.

В соответствии с одним вариантом осуществления каждый из R^{44} и R^{46} независимо представляет собой водород или низший алкил.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединения является выбранным из группы, состоящей из



В соответствии с одним аспектом настоящим раскрытием предусмотрено соединение с формулой (VI):



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем:

каждый из R^{51} , R^{52} , R^{53} и R^{55} является независимо выбранным из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного ацила; и

R^{54} представляет собой водород или метил.

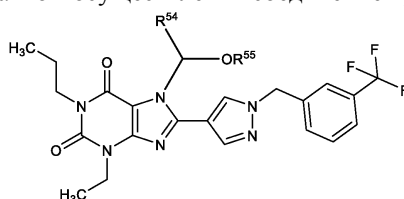
В соответствии с одним вариантом осуществления каждый из R^{51} и R^{52} независимо представляет собой низший алкил.

В соответствии с одним вариантом осуществления R^{51} представляет собой этил.

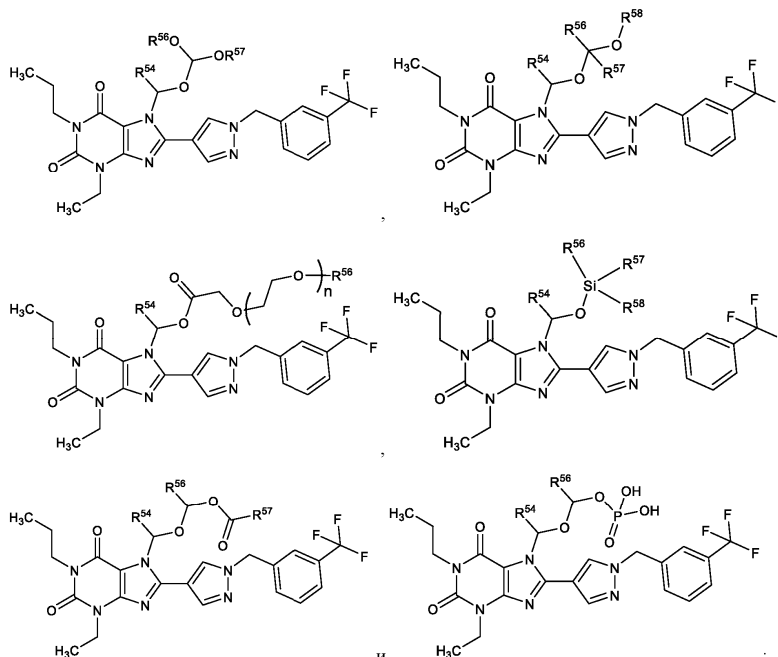
В соответствии с одним вариантом осуществления R^{52} представляет собой н-пропил.

В соответствии с одним вариантом осуществления R^{53} представляет собой 3-(трифторметил)фенил.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединения представлено следующим образом:



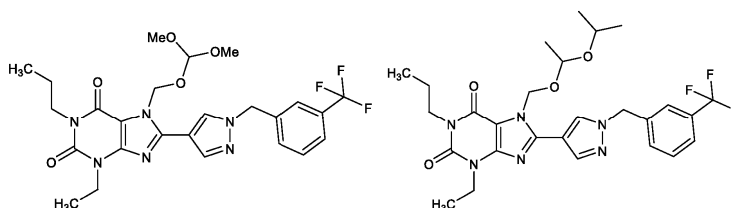
В соответствии с одним вариантом осуществления соединения является выбранным из группы, состоящей из:

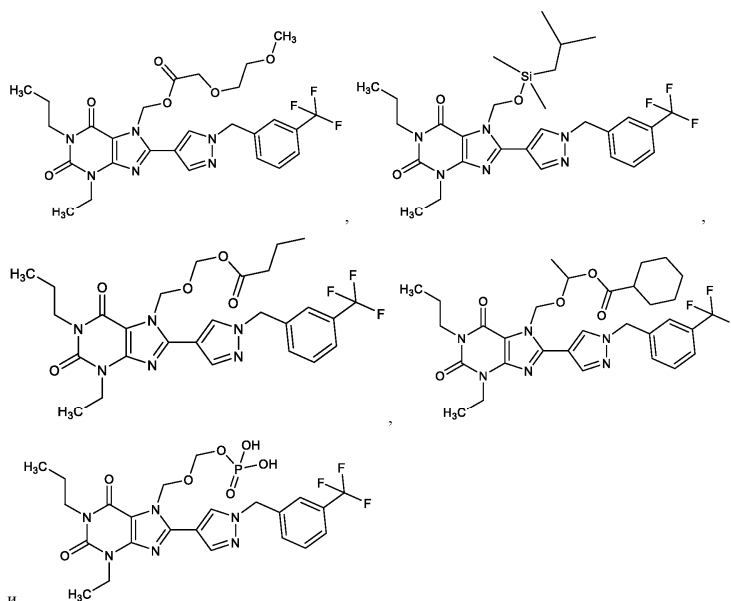


причем: каждый из R^{56} , R^{57} и R^{58} является независимо выбранным из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного ацила.

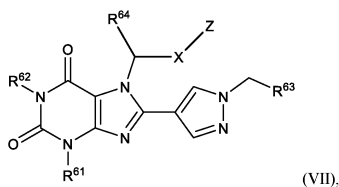
В соответствии с одним вариантом осуществления каждый из R^{56} , R^{57} и R^{58} независимо представляет собой водород или низший алкил.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединения является выбранным из группы, состоящей из:





В соответствии с одним аспектом настоящим раскрытием предусмотрено соединение с формулой (VII):



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем:
 X является выбранным из O, S, замещенного или незамещенного $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{65}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ и связи;
 Z представляет собой $-\text{SO}_2\text{OH}$ или $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$; и
 каждый из R^{61} , R^{62} , R^{63} , R^{64} и R^{65} является независимо выбранным из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного ацила.

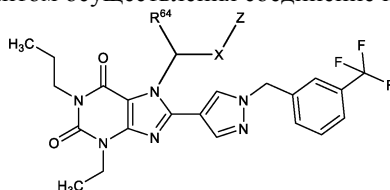
В соответствии с одним вариантом осуществления каждый из R^{61} и R^{62} независимо представляет собой низший алкил.

В соответствии с одним вариантом осуществления R^{61} представляет собой этил.

В соответствии с одним вариантом осуществления R^{62} представляет собой н-пропил.

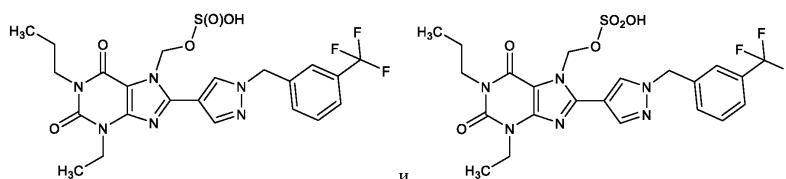
В соответствии с одним вариантом осуществления R^{63} представляет собой 3-(трифторметил)фенил.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединения представлено следующим образом:

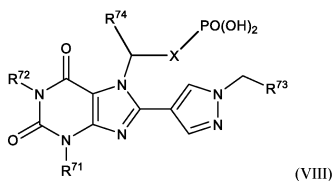


В соответствии с одним вариантом осуществления R^{64} представляет собой водород или низший алкил.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединения является выбранным из группы, состоящей из



В соответствии с одним аспектом настоящим раскрытием предусмотрено соединение с формулой (VIII):



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем:

X является выбранным из S, замещенного или незамещенного $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{75}-$ и $-\text{S}(\text{O})_2-$; и каждый из R^{71} , R^{72} , R^{73} , R^{74} и R^{75} является независимо выбранным из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного ацила.

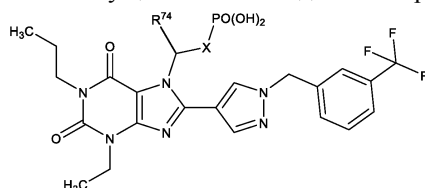
В соответствии с одним вариантом осуществления каждый из R^{71} и R^{72} независимо представляет собой низший алкил.

В соответствии с одним вариантом осуществления R^{71} представляет собой этил.

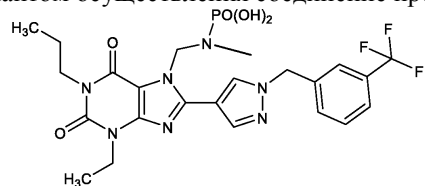
В соответствии с одним вариантом осуществления R^{72} представляет собой n-пропил.

В соответствии с одним вариантом осуществления R^{73} представляет собой 3-(трифторметил)фенил.

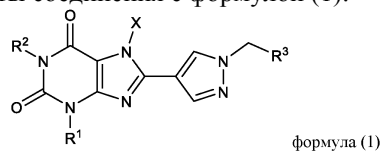
В соответствии с одним вариантом осуществления соединение представлено следующим образом:



В соответствии с одним вариантом осуществления R^{74} представляет собой водород или низший алкил. В соответствии с одним вариантом осуществления соединение представлено следующим образом:



В данном изобретении раскрыты соединения с формулой (1):



или любая их фармацевтически приемлемая соль или сольват,

причем: каждый из R^1 , R^2 и R^3 независимо представляет собой H, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный арил;

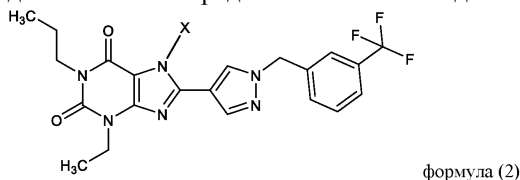
X представляет собой H, amino, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный ацил.

В некоторых случаях R^1 представляет незамещенный алкил, предпочтительно, этил.

В некоторых случаях R^2 представляет собой незамещенный алкил, предпочтительно, пропил.

В некоторых случаях R^3 представляет собой замещенный арил, предпочтительно, 3-(трифторметил)фенил.

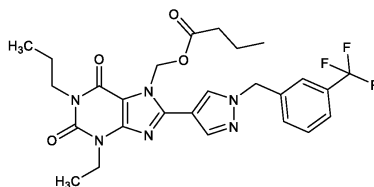
В некоторых случаях соединение может представлять собой соединение с формулой (2):



или любую его фармацевтически приемлемую соль или сольват,

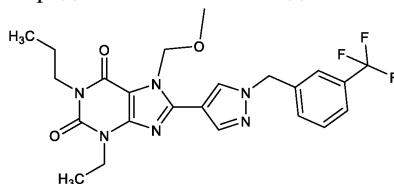
причем X представляет собой H, amino, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный ацил.

В одном примере пролекарство представляет собой соединение



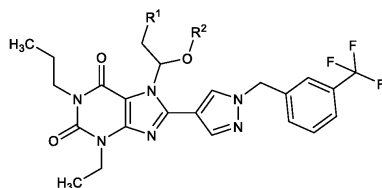
или любую его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В одном примере пролекарство представляет собой соединение



или любую его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В некоторых случаях в данном изобретении раскрыты соединения с формулой (3):

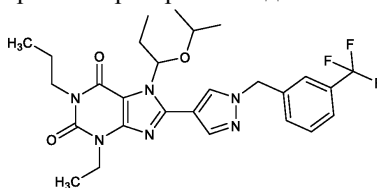


формула (3)

или любая их фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем:

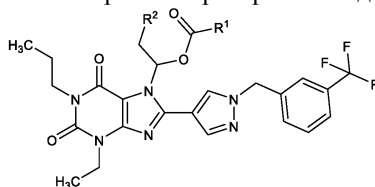
каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой amino, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный ацил.

В одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

В некоторых случаях в данном изобретении раскрыты соединения с формулой (4):

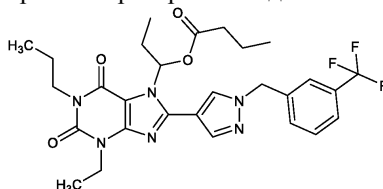


формула (4)

или любая их фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем:

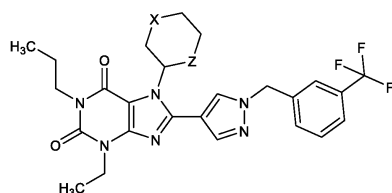
каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой amino, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный ацил.

В одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

В некоторых случаях в данном изобретении раскрыты соединения с формулой (5):



формула (5)

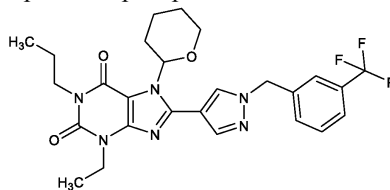
или любая их фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем:

X представляет собой O, S, замещенный или незамещенный $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}'-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ или связь;

Z представляет собой O или S; и

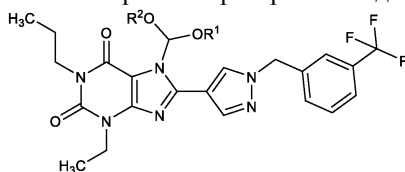
R' представляет собой водород, amino, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный ацил.

В одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

В некоторых случаях в данном изобретении раскрыты соединения с формулой (6):

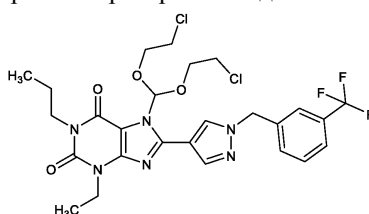


формула (6)

или любая их фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем:

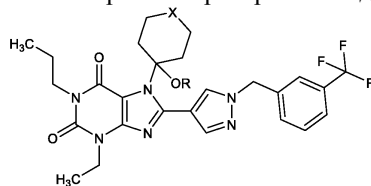
каждый из R¹ и R² независимо представляет собой водород, amino, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный ацил.

В одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

В некоторых случаях в данном изобретении раскрыты соединения с формулой (7):

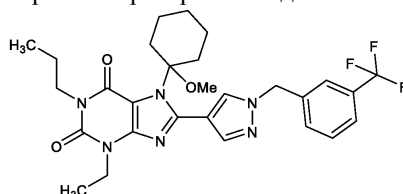


формула (7)

или любая их фармацевтически приемлемая соль или сольват,

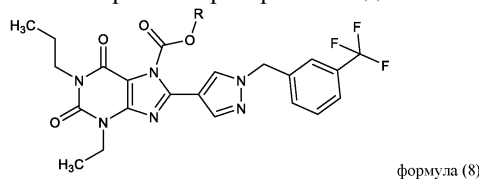
причем: X представляет собой O, S, замещенный или незамещенный $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}'-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ или связь; и каждый из R и R' независимо представляет собой водород, amino, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный ацил.

В одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

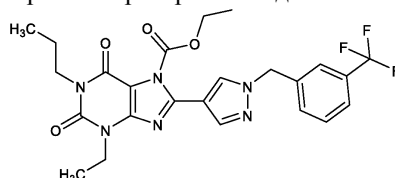
В некоторых случаях в данном изобретении раскрыты соединения с формулой (8):



формула (8)

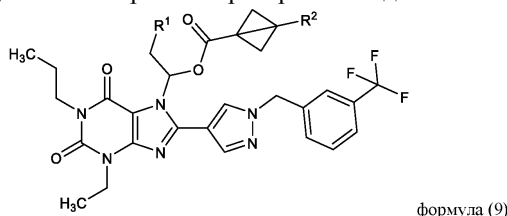
или любая их фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем: R представляет собой водород, amino, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный ацил.

В одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

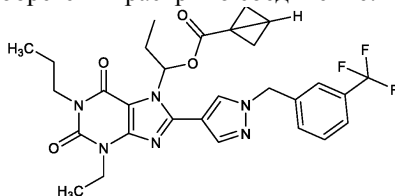
В некоторых случаях в данном изобретении раскрыты соединения с формулой (9):



формула (9)

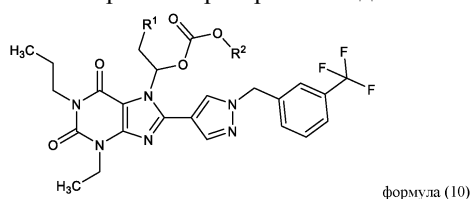
или любая их фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем: каждый из R¹ и R² независимо представляет собой водород, amino, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный ацил.

В одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

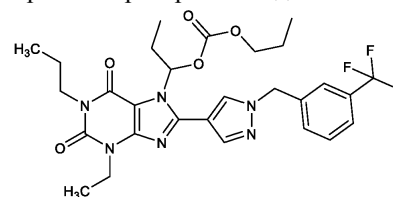
В некоторых случаях в данном изобретении раскрыты соединения с формулой (10):



формула (10)

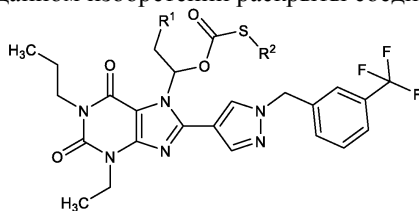
или любая их фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем: каждый из R¹ и R² независимо представляет собой водород, amino, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный ацил.

В одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

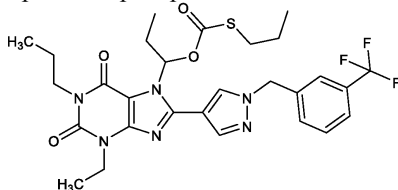
В некоторых случаях в данном изобретении раскрыты соединения с формулой (11):



формула (11)

или любая их фармацевтически приемлемая соль или сольват,
причем: каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, amino, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный ацил.

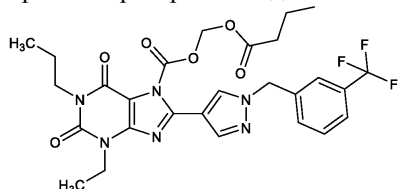
В одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



формула (12)

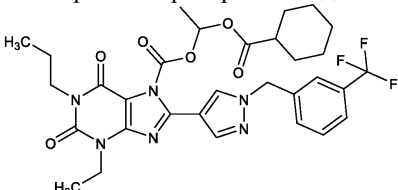
или любая их фармацевтически приемлемая соль или сольват,
причем: каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, amino, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный ацил.

В одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



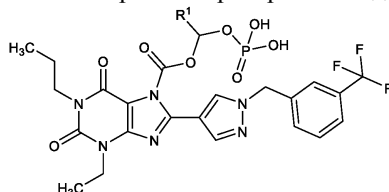
или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

В еще одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

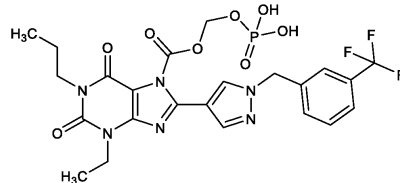
В некоторых случаях в данном изобретении раскрыты соединения с формулой (13):



формула (13)

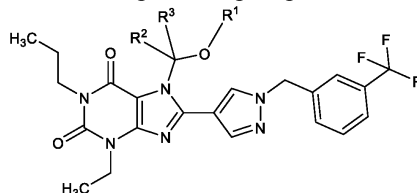
или любая их фармацевтически приемлемая соль или сольват,
причем: R^1 представляет собой водород, amino, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный ацил.

В одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

В некоторых случаях в данном изобретении раскрыты соединения с формулой (14):

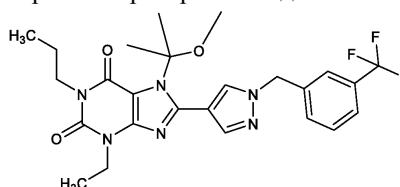


формула (14)

или любая их фармацевтически приемлемая соль или сольват,

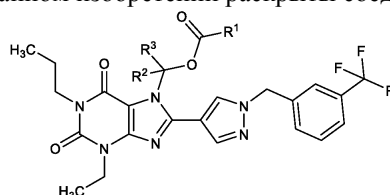
причем: каждый из R^1 , R^2 и R^3 независимо представляет собой водород, amino, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный ацил.

В одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

В некоторых случаях в данном изобретении раскрыты соединения с формулой (15):

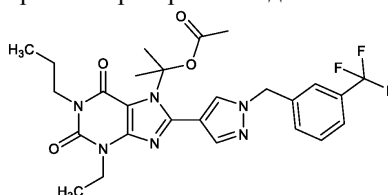


формула (15)

или любая их фармацевтически приемлемая соль или сольват,

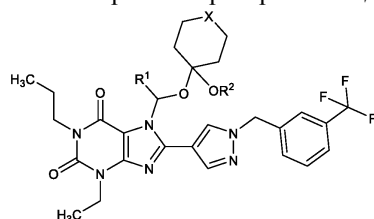
причем: каждый из R^1 , R^2 и R^3 независимо представляет собой водород, amino, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный ацил.

В одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

В некоторых случаях в данном изобретении раскрыты соединения с формулой (16):

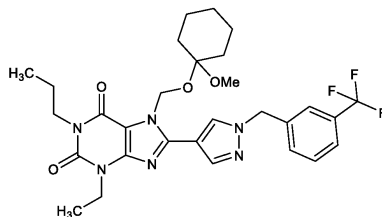


формула (16)

или любая их фармацевтически приемлемая соль или сольват,

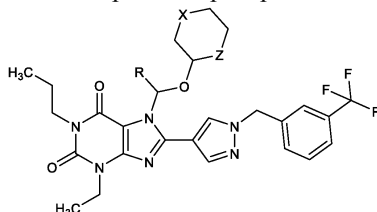
причем: X представляет собой O, S, замещенный или незамещенный $-CH_2-$, $-NR^1-$, $-S(O)_2-$ или связь; и каждый из R^1 , R^2 и R^3 независимо представляет собой водород, amino, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный ацил. В одном примере в

данном изобретении раскрыто соединение:



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

В некоторых случаях в данном изобретении раскрыты соединения с формулой (17):



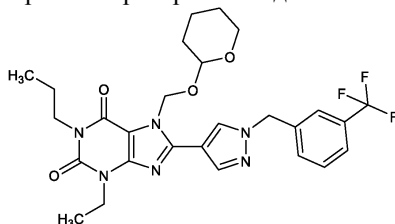
формула (17)

или любая их фармацевтически приемлемая соль или сольват,

причем: X представляет собой O, S, замещенный или незамещенный $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}'-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ или связь;
Z представляет собой O или S; и

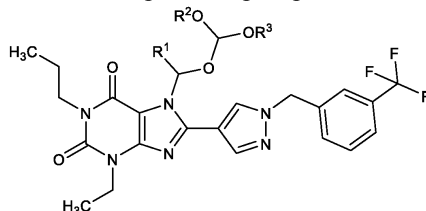
R представляет собой водород, amino, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный ацил.

В одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

В некоторых случаях в данном изобретении раскрыты соединения с формулой (18):

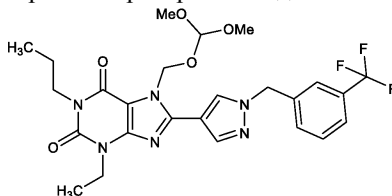


формула (18)

или любая их фармацевтически приемлемая соль или сольват,

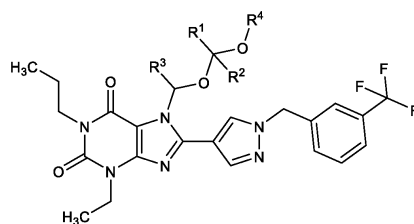
причем: каждый из R^1 , R^2 и R^3 независимо представляет собой водород, amino, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный ацил.

В одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

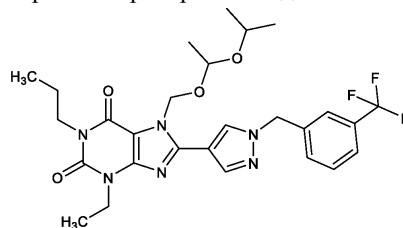
В некоторых случаях в данном изобретении раскрыты соединения с формулой (19):



формула (19)

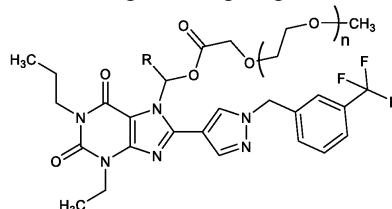
или любая их фармацевтически приемлемая соль или сольват,
 причем: каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, amino, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный ацил.

В одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

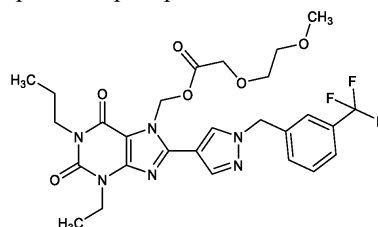
В некоторых случаях в данном изобретении раскрыты соединения с формулой (20):



формула (20)

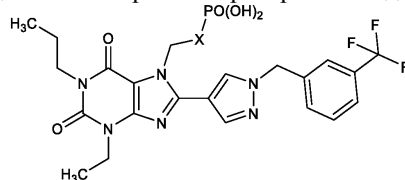
или любая их фармацевтически приемлемая соль или сольват,
 причем: R представляет собой водород, amino, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный ацил; и n составляет любое значение из 1-5.

В одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

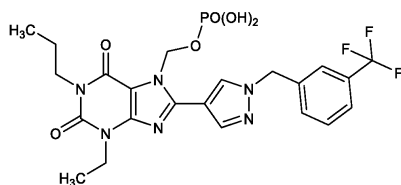
В некоторых случаях в данном изобретении раскрыты соединения с формулой (21):



формула (21)

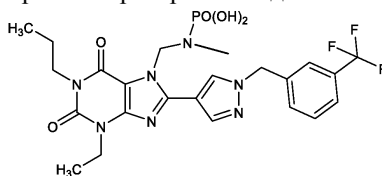
или любая их фармацевтически приемлемая соль или сольват,
 причем: X представляет собой O, S, замещенный или незамещенный $-CH_2-$, $-NR'$ или $-S(O)_2-$; и
 R' представляет собой водород, amino, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный ацил.

В одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



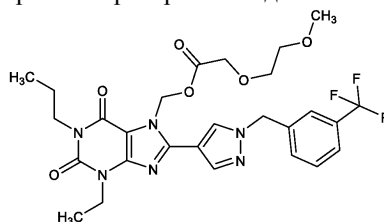
или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

В одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



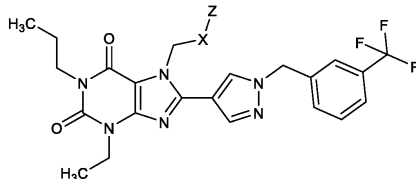
или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

В одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

В некоторых случаях в данном изобретении раскрыты соединения с формулой (22):



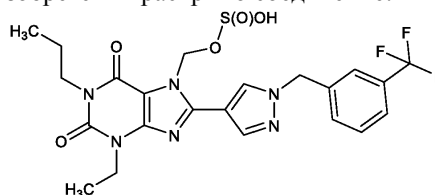
формула (22)

или любая их фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем:

X представляет собой O, S, замещенный или незамещенный $-CH_2-$, $-NR'$, $-S(O)_2-$ или связь; Z представляет собой $-SO_2OH$ или $-S(O)OH$; и

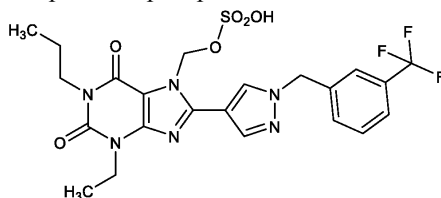
R' представляет собой водород, amino, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный ариалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный ацил.

В одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



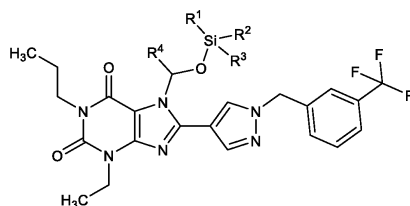
или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

В одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

В некоторых случаях в данном изобретении раскрыты соединения с формулой (23):



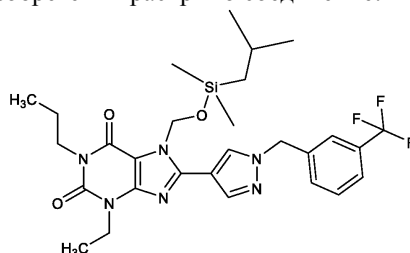
формула (23)

или любая их фармацевтически приемлемая соль или сольват,

причем:

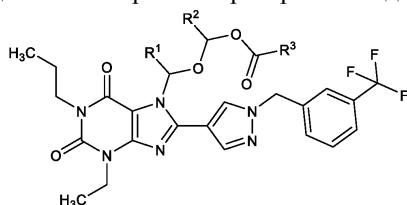
каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляет собой водород, amino, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный ацил.

В одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

В некоторых случаях в данном изобретении раскрыты соединения с формулой (24):



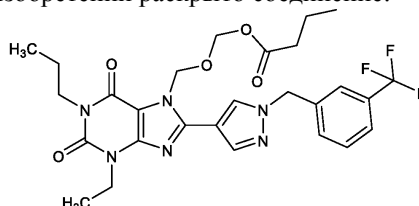
формула (24)

или любая их фармацевтически приемлемая соль или сольват,

причем:

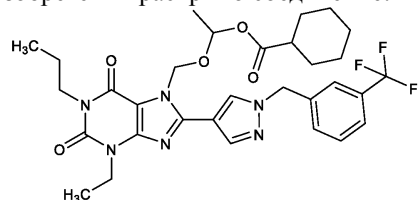
каждый из R^1 , R^2 и R^3 независимо представляет собой водород, amino, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный ацил.

В одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



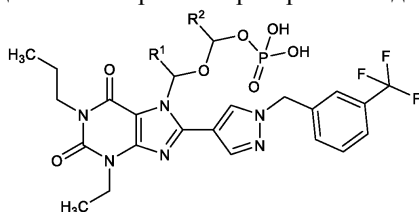
или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

В одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



или любая его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

В некоторых случаях в данном изобретении раскрыты соединения с формулой (25):

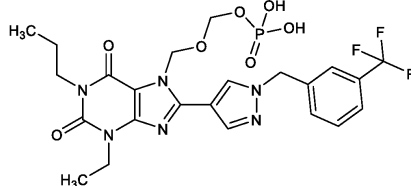


формула (25)

или любая их фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем:

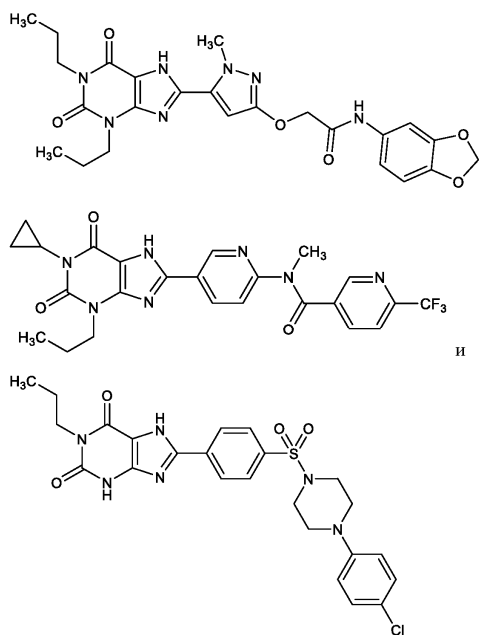
каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, amino, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный ацил.

В одном примере в данном изобретении раскрыто соединение:



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

В некоторых случаях в данном изобретении также раскрыты соединения, выбранные из группы, состоящей из:



или любая их фармацевтически приемлемая соль или сольват. Пролекарства этих антагонистов A_{2B} аденозиновых рецепторов могут быть сконструированы и синтезированы аналогично пролекарствам соединения 1 посредством замещения ксантина в положении 7.

Фармацевтические композиции.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанные в данном изобретении, составлены в фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции составляют традиционным способом с применением одного или более фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые применяют в качестве фармацевтической продукции. Соответствующий состав зависит от выбранного пути введения. Краткое описание фармацевтических композиций, описанный в данном изобретении, представлено, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и в Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), причем все источники включены в данное изобретение посредством ссылки для такого раскрытия. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанные в данном изобретении, вводят либо отдельно, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями в фармацевтической композиции. Введение соединений и композиций, описанных в данном изобретении, можно осуществлять любым способом, который обеспечивает возможность доставки соединений в место действия. Фармацевтические композиции, включающие соединение, описанное в данном изобретении, могут принимать любую физическую форму, которая является фармацевтически приемлемой. Фармацевтические композиции для перорального введения являются особенно предпочтительными. Например, такие фармацевтические композиции включают в себя, без ограничения, таблетки, пастилки, пастилки для рассасывания, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, или сиропы, или эликсиры.

Для получения фармацевтических композиций можно следовать известным способам получения составов, применяемые в фармацевтической науке. Предусмотрены все из обычных типов композиций, в том числе, без ограничения, таблетки, жевательные таблетки, капсулы и растворы.

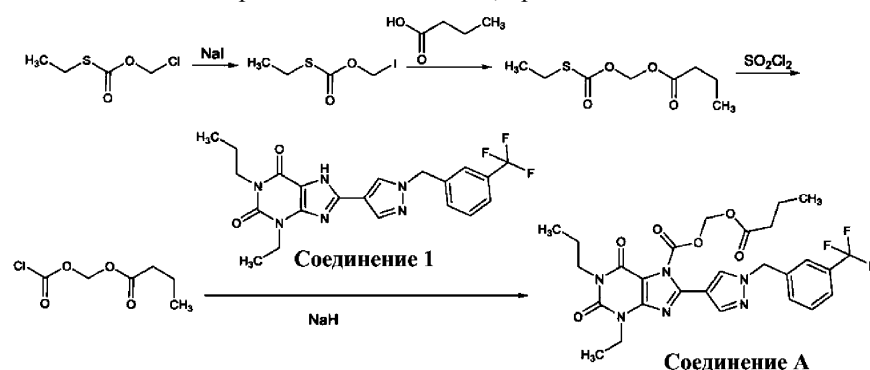
Капсулы можно получать посредством смешивания соединения, описанного в данном изобретении, с подходящим разбавителем и заполнения соответствующего количества смеси в капсулы. Таблетки можно получать посредством прямого прессования, влажного гранулирования или сухого гранулирования. В их составы обычно включены разбавители, связующие, смазывающие средства и разрыхлители, а также соединение, описанное в данном изобретении, в качестве активного терапевтического средства. Смазывающее средство в составе таблеток может помочь предотвратить прилипание таблетки и пуансонов к матрице. Разрыхлители для таблеток представляют собой вещества, которые набухают при замачивании, разрушая таблетку и высвобождая соединение. Кишечнорастворимые составы часто применяют для защиты активного ингредиента от сильнокислого содержимого желудка и для задержки распада и абсорбции в желудочно-кишечном тракте. Такие составы получают посредством нанесения на твердую лекарственную форму покрытия в виде пленки из полимера, который является нерастворимым в кислых средах и растворимым в основных средах. Таблетки часто покрывают сахаром в качестве ароматизатора и уплотняющего материала.

Примеры

Следующие примеры представлены только для иллюстративных целей и не ограничивают объем пунктов формулы изобретения, представленной в данном изобретении.

Пример 1. Синтез иллюстративного соединения А.

Соединение А можно синтезировать согласно схеме, представленной ниже.



Стадия 1. О-(хлорметил)-S-этил-карбонотиоат, йодид натрия и 18-краун-6 растворяют в толуоле и нагревают до около 100°C в течение около 5 ч с получением на выходе S-этил-О-(йодметил)карбонотиоата.

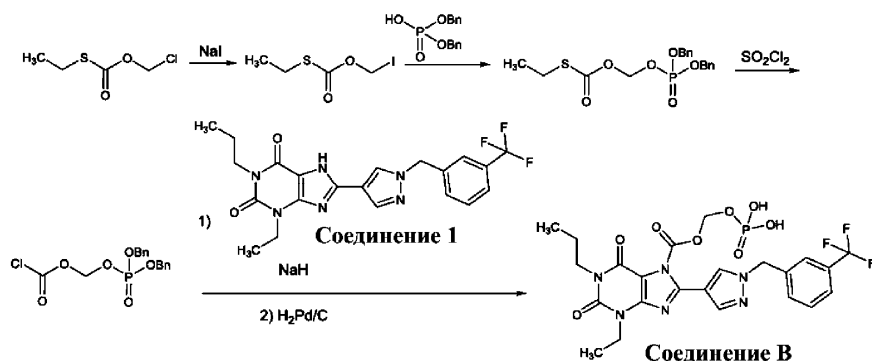
Стадия 2. Н-масляную кислоту и бисульфат тетрабутиламмония, карбонат натрия добавляют к раствору хлор(хлорметокси)метана в смеси метилен-хлорид/вода при комнатной температуре и перемешивают в течение ночи с получением твердого вещества (((этилтио)карбонил)окси)метилбутирата.

Стадия 3. Серную кислоту добавляют по каплям в раствор (((этилтио)карбонил)окси)метилбутирата при температуре около -30°C. Реакционной смеси позволяют подогреться до комнатной температуры (кт) и перемешивают в течение около 2 ч с получением на выходе раствора ((хлоркарбонил)окси)метилбутирата.

Стадия 4. ((Хлоркарбонил)окси)метилбутират добавляют к раствору соединения 1 и гидрида натрия в DMF при комнатной температуре и обеспечивают перемешивание в течение около 3 ч с получением на выходе соединения А.

Пример 2. Синтез иллюстративного соединения В.

Соединение В можно синтезировать согласно схеме, представленной ниже.



Стадия 1. О-(хлорметил)-S-этил-карбонотиоат, йодид натрия и 18-краун-6 растворяют в толуоле и нагревают до 100°C в течение 5 ч с образованием S-этил-O-(йодметил)карбонотиоата.

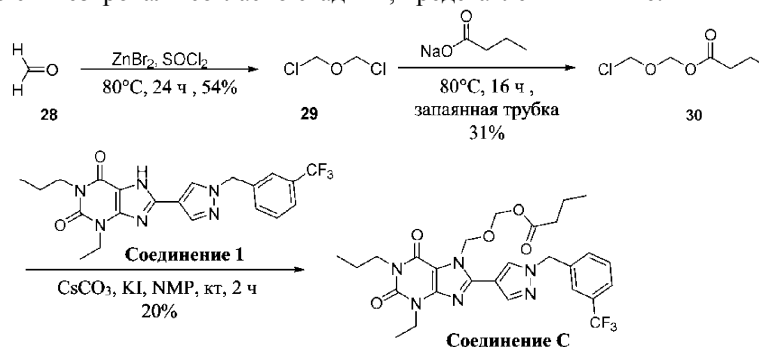
Стадия 2. Обеспечивают реакцию S-этил-O-(йодметил)карбонотиоата и дибензил-гидрофосфата с образованием O-(((бис(бензилокси)фосфорил)окси)метил)-S-этил-карбонотиоата.

Стадия 3. Серную кислоту добавляют к раствору O-(((бис(бензилокси)фосфорил)окси)метил)-S-этил-карбонотиоата при температуре -30°C, и позволяют подогреться до комнатной температуры, и перемешивают в течение 2 ч с получением ((бис(бензилокси)фосфорил)окси)метил-карбонохлоридата.

Стадия 4. К раствору ((бис(бензилокси)фосфорил)окси)метил-карбонохлоридата и соединения 1 в DMF добавляют гидрид натрия при комнатной температуре. Раствор перемешивают в течение 3 ч. Pd/C в DMSO добавляют в атмосфере H₂ при комнатной температуре и обеспечивают перемешивание реакционной смеси в течение 5 ч с получением соединения В.

Пример 3. Синтез иллюстративного соединения С.

Соединение С синтезировали согласно стадиям, представленным ниже.



К раствору соединения 28 (50,0 г, 1650 ммоль, 1,0 экв.) и тионилхлорида (63,0 мл, 849,9 ммоль, 0,5151 экв.) добавляли бромид цинка (4,58 г, 19,99 ммоль, 0,01212 экв.) в атмосфере азота. Полученную в результате смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 24 ч. Протекание реакции в реакционной смеси отслеживали с помощью ¹H ЯМР. По завершении реакции полученную в результате смесь подвергали выделению с помощью перегонки (температура кипения 103-104°C) с получением смеси слегка желтого масла и белого твердого вещества. Смесь фильтровали с получением соединения 29 (51,645 г, 54%) в виде слегка желтого масла. К раствору соединения 29 (10,0 г, 87,72 ммоль, 3,0 экв.) в гексане (50 мл) добавляли бутират натрия (3,2 г, 29,24 ммоль, 1,0 экв.) в запаянной трубке. Полученную в результате смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 16 ч. Протекание реакции в реакционной смеси отслеживали с помощью ¹H ЯМР. По завершении реакции полученную в результате смесь фильтровали и фильтрат разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 30 (1,5 г, 31%).

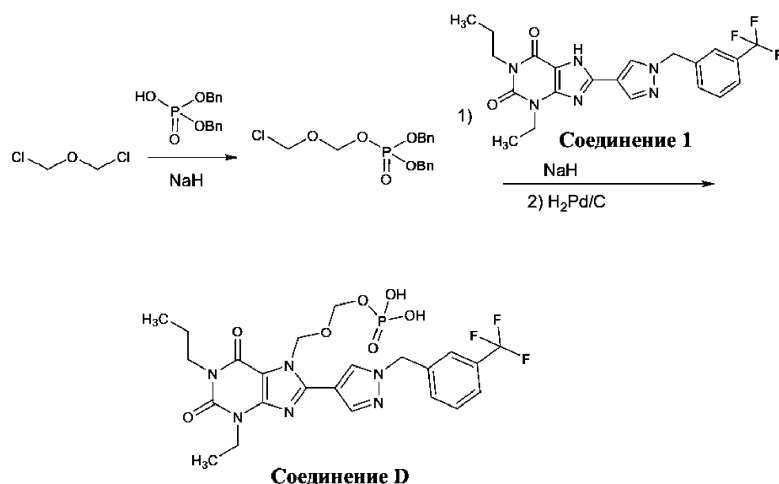
¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 5,51 (d, J=0,6 Гц, 2H), 5,42 (d, J=0,6 Гц, 2H), 2,36 (td, J=7,4, 0,6 Гц, 2H), 1,75-1,61 (m, 2H), 0,97 (td, J=7,4, 0,6 Гц, 3H).

Смесь соединения 30 (1,1 г, 6,63 ммоль, 1,2 экв.), соединения 1 (2,5 г, 5,52 ммоль, 1,0 экв.), карбоната цезия (2,7 г, 8,28 ммоль, 1,5 экв.) и йодида калия (1,1 г, 6,63 ммоль, 1,2 экв.) в 1-метил-2-пирролидиноне (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Протекание реакции в реакционной смеси отслеживали с помощью TLC (тонкослойная хроматография). По завершении реакции смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Желаемое соединение С получали в виде белого твердого вещества, 648 мг, с выходом 20%.

LC-MS: 577,25 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,12-8,04 (m, 2H), 7,59 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,55-7,40 (m, 3H), 5,91 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,18 (d, J=7,1 Гц, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,16 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,68 (dd, J=15,1, 7,4 Гц, 2H), 1,53-1,46 (m, 2H), 1,34 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0,95 (t, J=7,4 Гц, 3H), 0,84 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 4. Синтез иллюстративного соединения D.

Соединение D можно синтезировать согласно схеме, представленной ниже.

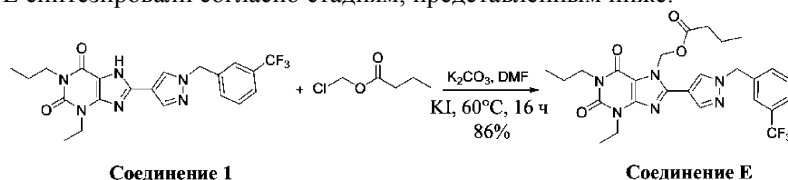


Стадия 1. Хлор(хлорметокси)метан и дибензил-гидрофосфат перемешивают в растворе с получением дибензил((хлорметокси)метил)фосфата.

Стадия 2. Гидрид натрия добавляют к раствору дибензил((хлорметокси)метил)фосфата и соединения 1 в DMF при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают в течение около 3 ч. Добавляют Pd/C в DMSO и перемешивают в атмосфере H₂ при комнатной температуре в течение около 5 ч с получением соединения D.

Пример 5. Синтез иллюстративного соединения E.

Соединение E синтезировали согласно стадиям, представленным ниже.

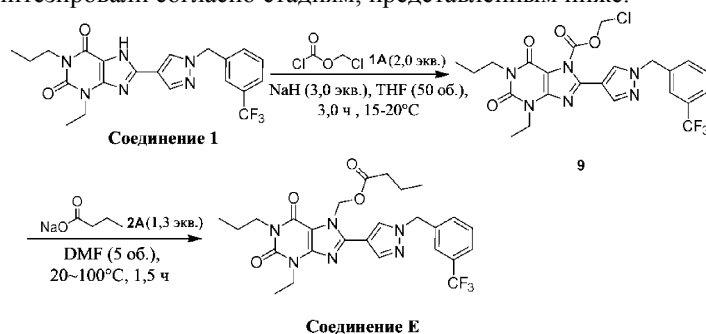


К раствору соединения 1 (400 мг, 0,897 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли K₂CO₃ (371 мг, 2,69 ммоль, 3,0 экв.) и KI (15 мг, 0,0897 ммоль, 0,1 экв.) с последующим добавлением хлорметилбутирата (366 мг, 2,69 ммоль, 3,0 экв.) и смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 16 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием смеси 30% этилацетат/гексан с получением соединения E (420 мг, 86%) в виде белого твердого вещества.

LCMS: [M+1]=547,45; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,96 (d, J=2,1 Гц, 2H), 7,63-7,44 (m, 4H), 6,33 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,17 (d, J=7,1 Гц, 2H), 4,01-3,90 (m, 2H), 2,30 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,72-1,57 (m, 4H), 1,34 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0,92 (dt, J=19,0, 7,5 Гц, 6H).

Пример 6. Альтернативный синтез иллюстративного соединения E.

Соединение E синтезировали согласно стадиям, представленным ниже.



К раствору соединения 1 (100 г, 224 ммоль, 1,00 экв.) в сухом тетрагидрофуране (5,00 л) добавляли NaH (26,9 г, 672 ммоль, чистота 60%, 3,00 экв.) при температуре 15°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре 15-20°C. Соединение 1A (57,8 г, 448 ммоль, 2,00 экв.) добавляли по каплям при температуре 15-20°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. LCMS (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия) и TLC (тонкослойная хроматография) демонстрировали, что осталось ~13% соединения 1, и выявляли ~80% желаемого соединения 9. Реакционные смеси от двенадцати реакций объединяли для выделения продукта реакции. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка (1,2 кг). Остаток поглощали в метил-трет-бутиловый простой эфир (6,00 л) и смесь перемешивали при температуре 15°C в течение 3

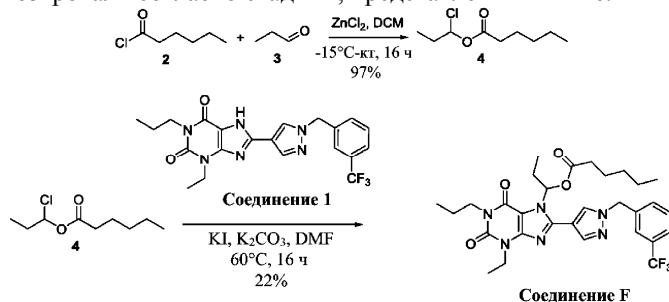
ч, затем смесь фильтровали и осадок на фильтре высушивали с получением соединения 9 (950 г, 1,76 моля, выход 65,6%) в виде белого твердого вещества.

LCMS: (Время удержания (Rt) продукта=1,498 мин, M+1=539,1) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,23 (d, J=10,8 Гц, 2H), 7,62 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,46-7,56 (m, 3H), 5,96 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,21 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,95-3,99 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 2H), 1,37 (t, J=6,8 Гц, 3H), 0,97 (t, J=7,2 Гц, 3H). К смеси соединения 9 (50,0 г, 92,8 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (250 мл) добавляли соединение 2А (13,3 г, 121 ммоль, 1,30 экв.) одной порцией при температуре 20°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 100°C (внутренняя температура) в течение 1,5 ч. LCMS демонстрировала, что реакция завершилась. Реакционные смеси от девятинадцати реакций объединяли для выделения продукта реакции. Смесь охлаждали до 20°C и суспензию фильтровали. Фильтрат очищали с применением обращенно-фазовой HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография). Водную фазу (~20,0 л) концентрировали в вакууме при температуре 45°C и экстрагировали этилацетатом (5,00 л×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (3,00 л), сушили с безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме при температуре 45°C. Изопропиловый простой эфир (4,00 л) добавляли к остатку и перемешивали в течение 6 ч при температуре 60°C. Смесь охлаждали до 15°C и смесь фильтровали. Осадок на фильтре собирали и сушили при 45°C с получением соединения E (417 г, 697 ммоль, выход 39,6%, чистота 98,8%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,98 (s, 2H), 7,62 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,47-7,56 (m, 3H), 6,35 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,18 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,96-4,00 (m, 2H), 2,33 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,62-1,70 (m, 4H), 1,35 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,96 (t, J=7,6 Гц, 3H), 0,91 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Пример 7. Синтез иллюстративного соединения F.

Соединение F синтезировали согласно стадиям, представленным ниже.



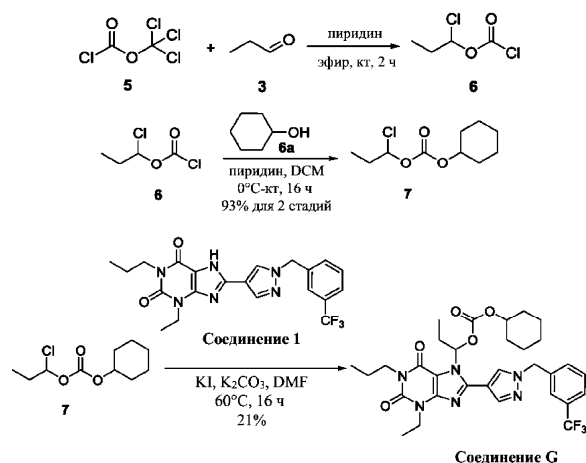
К раствору соединения 2 (1 г, 7,46 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли ZnCl_2 (20 мг, 0,149 ммоль, 0,02 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин смесь охлаждали до -15°C. Затем соединение 3 (433 мг, 7,46 ммоль, 1,0 экв.) добавляли по каплям в течение 15 мин. Смеси позволяли подогреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Протекание реакции в реакционной смеси отслеживали с помощью TLC. Смесь разводили водой и экстрагировали DCM. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 4 (1,4 г, 97%).

К раствору соединения 1 (808 мг, 1,81 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (750 мг, 5,44 ммоль, 3,0 экв.) и KI (30 мг, 0,181 ммоль, 0,1 экв.) с последующим добавлением соединения 4 (1,044 г, 5,44 ммоль, 3,0 экв.) и смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Протекание реакции в реакционной смеси отслеживали с помощью TLC. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием смеси 30% этилацетат/гексан с получением соединения F (237 мг, 22%) в виде белого твердого вещества.

LCMS: $[\text{M}+1]=603,45$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,96 (d, J=2,1 Гц, 2H), 7,63-7,44 (m, 4H), 6,33 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,17 (d, J=7,1 Гц, 2H), 4,01-3,90 (m, 2H), 2,30 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,72-1,57 (m, 4H), 1,34 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0,92 (dt, J=19,0, 7,5 Гц, 6H).

Пример 8. Синтез иллюстративного соединения G.

Соединение G синтезировали согласно стадиям, представленным ниже.



Смесь соединения 5 (2 г, 10,20 ммоль, 1,0 экв.), соединения 3 (947 мг, 16,33 ммоль, 1,6 экв.) и пиридина (81 мг, 1,02 ммоль, 0,1 экв.) в диэтиловом простом эфире (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Протекание реакции в реакционной смеси отслеживали с помощью TLC. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 6, которое сразу использовали для следующей стадии.

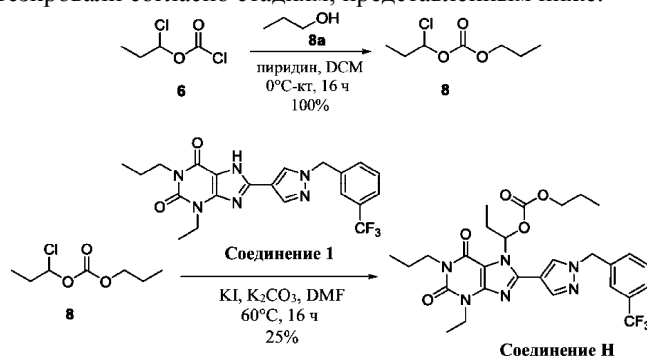
К смеси неочищенного соединения 6 с предыдущей стадии в DCM (20 мл) последовательно добавляли пиридин (1,6 г, 20,40 ммоль, 2,0 экв.) и раствор соединения 6a (1,07 г, 10,71 ммоль, 1,05 экв.) в DCM (10 мл). Смеси позволяли подогреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Протекание реакции в реакционной смеси отслеживали с помощью TLC. Смесь разводили 1 н HCl и экстрагировали DCM. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 7 (2,1 г, 93%).

К раствору соединения 1 (1,06 г, 2,38 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (20 мл) добавляли KI (395 мг, 0,238 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания в течение 15 мин добавляли K₂CO₃ (983 мг, 7,13 ммоль, 3,0 экв.) и соединение 7 (2,1 г, 9,50 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 16 ч. Протекание реакции в реакционной смеси отслеживали с помощью TLC. Смесь разводили водой и экстрагировали DCM. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением соединения G (316 мг, 21%) в виде белого твердого вещества.

LCMS: [M+1]=631,55; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,11 (s, 2H), 7,67-7,40 (m, 4H), 5,42 (s, 2H), 5,29 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,16 (d, J=6,9 Гц, 2H), 3,97 (dd, J=14,5, 7,0 Гц, 2H), 2,14 (s, 2H), 1,88 (s, 1H), 1,68 (dd, J=14,7, 7,3 Гц, 5H), 1,49 (s, 1H), 1,41 (d, J=9,6 Гц, 1H), 1,33 (t, J=6,9 Гц, 4H), 1,25-1,14 (m, 3H), 0,94 (t, J=7,3 Гц, 3H), 0,83 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 9. Синтез иллюстративного соединения Н.

Соединение Н синтезировали согласно стадиям, представленным ниже.



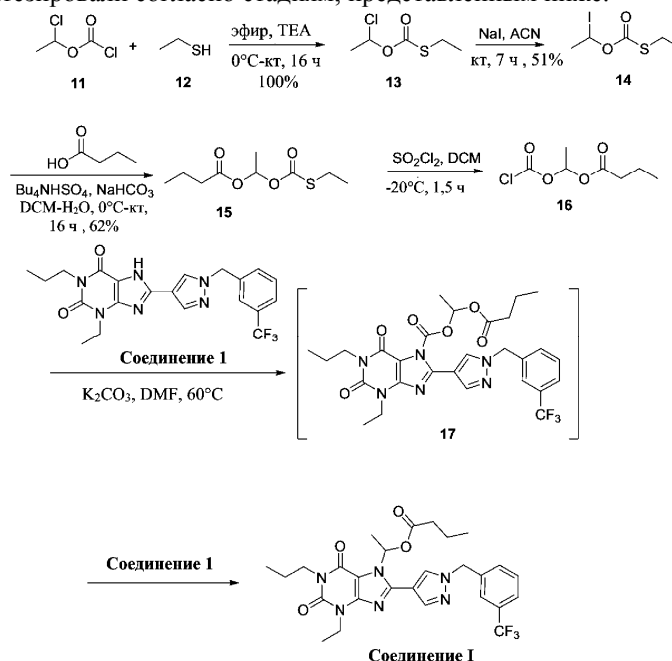
К смеси неочищенного соединения 6 (1,5 г, 9,62 ммоль, 1,0 экв.) с предыдущей стадии в DCM (20 мл) последовательно добавляли пиридин (1,52 г, 19,23 ммоль, 2,0 экв.) и раствор соединения 8a (606 мг, 10,10 ммоль, 1,05 экв.) в DCM (5 мл). Смеси позволяли подогреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Протекание реакции в реакционной смеси отслеживали с помощью TLC. Смесь разводили 1 н HCl и экстрагировали DCM. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 8 (2,1 г, 100%). К раствору соединения 1 (1,36 г, 2,92 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (20 мл) добавляли KI (48 мг, 0,292 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания в течение 15 мин добавляли K₂CO₃ (1,2 г, 8,76 ммоль, 3,0 экв.) и соединение 8 (2,1 г, 11,67 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 16 ч. Протекание реакции в реакционной смеси отслеживали с помощью TLC. Смесь разводили водой и экстрагировали DCM. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали

при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением соединения Н (462 мг, 25%) в виде бесцветного масла.

LCMS: $[M+1]=592,50$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,10 (s, 2H), 7,58-7,46 (m, 4H), 5,42 (s, 2H), 4,17-3,92 (m, 7H), 2,21-2,13 (m, 2H), 1,69-1,58 (m, 4H), 1,35 (m, 3H), 0,87-0,82 (m, 9H).

Пример 10. Синтез иллюстративного соединения I.

Соединение I синтезировали согласно стадиям, представленным ниже.



Раствор соединения 11 (2,17 г, 34,97 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламина (3,54 г, 34,97 ммоль, 1,0 экв.) в эфире (10 мл) охлаждали до 0°C и раствор соединения 12 (5,0 г, 34,97 ммоль, 1,0 экв.) в эфире (60 мл) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, и подогревали до комнатной температуры, и перемешивали в течение 16 ч. Протекание реакции в реакционной смеси отслеживали с помощью ^1H ЯМР. По завершению реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 13 (6,2 г, 100%) в виде зеленого масла.

К раствору соединения 13 (5,0 г, 29,76 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (50 мл) добавляли йодид натрия (22,3 г, 148,8 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч. Протекание реакции в реакционной смеси отслеживали с помощью ^1H ЯМР. По завершении реакции смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя-ацетонитрила. Остаток разводили этилацетатом и экстрагировали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 14 (4,0 г, 51%).

Раствор масляной кислоты (21,0 г, 238,5 ммоль, 2,0 экв.) в дихлорметане (200 мл/100 мл) охлаждали до 0°C и добавляли раствор гидросульфата тетрабутиламмония (81,0 г, 238,5 ммоль, 2,0 экв.) и бикарбоната натрия (40,1 г, 476,9 ммоль, 4,0 экв.). Полученный в результате раствор подогревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор соединения 14 (32,0 г, 119,2 ммоль, 1,0 экв.) затем добавляли при этой температуре и смесь перемешивали в течение 16 ч. Протекание реакции в реакционной смеси отслеживали с помощью TLC. По завершении реакции смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-1% этилацетата в петролейном эфире). Желаемое соединение 15 получали в виде желтого масла, 17,0 г, с выходом 62%.

LCMS: 221,25 $[M+1]$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,93 (q, $J=5,5$ Гц, 1H), 2,89-2,80 (m, 2H), 2,29 (td, $J=7,3$, 3,0 Гц, 2H), 1,64 (dd, $J=14,8$, 7,4 Гц, 2H), 1,48 (d, $J=5,5$ Гц, 3H), 1,34-1,27 (m, 3H), 0,93 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

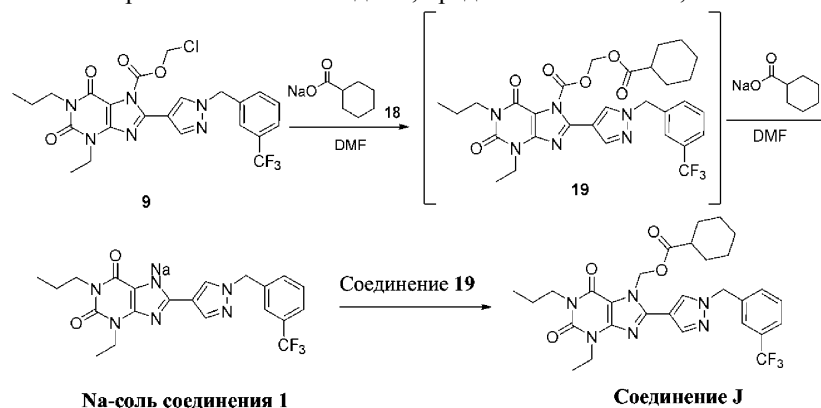
К перемешиваемому раствору соединения 15 (0,5 г, 2,27 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли сульфурилхлорид (0,60 г, 4,52 ммоль) при температуре -25°C и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1,5 часа. Растворитель удаляли с получением соединения 16 (0,52 г). Соединение 16 являлось достаточно чистым для дальнейшего применения. К перемешиваемому раствору соединения 1 (0,5 г, 1,12 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли K_2CO_3 (0,31 г, 2,24 ммоль) с последующим добавлением соединения 16 (0,65 г, 3,36 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение ночи. Реакцию отслеживали с применением LCMS. LCMS продемонстрировала почти ~5% превращение. Реакционную смесь разводили этилацетатом и добавляли воду. Органический слой отделяли и водный слой промывали этилацетатом (15×2). Объединенный органический слой сушили над сульфатом

натрия, концентрировали. К твердому остатку добавляли смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:1 и твердое соединение 1 фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с использованием препаративной HPLC при элюировании 10-100% ACN (0,1% TFA) и водой (0,1% TFA) с получением соединения I (35 мг, 5%).

LC-MS: 561,3 (M+1). ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,08 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,64-7,49 (m, 4H), 7,34 (q, J=6,4 Гц, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,17 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,02-3,97 (m, 2H), 2,33-2,22 (m, 2H), 1,87 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,73-1,44 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,34 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,96 (t, J=7,4 Гц, 3H), 0,85 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 11. Синтез иллюстративного соединения J.

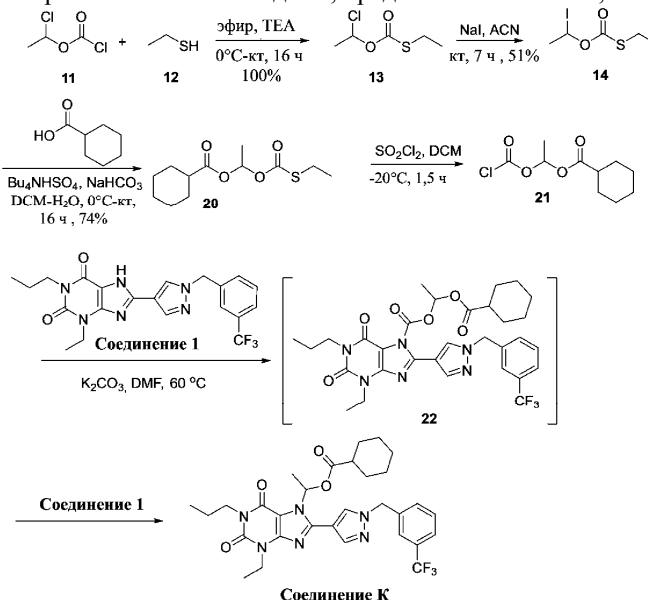
Соединение J синтезировали согласно стадиям, представленным ниже, аналогично примеру 9.



Смесь соединений 9 (0,3 г, 0,55 ммоль) и 18 (0,08 г, 0,71 ммоль) нагревали до 80°C в DMF в течение 1 часа. LCMS демонстрировала полное превращение соединения J. Полагают, что в реакционной смеси образуется промежуточное соединение 19, которое дополнительно реагирует с соединением 18 с образованием натриевой соли соединения 1. Натриевая соль соединения 1 дополнительно реагирует с промежуточным соединением 19 с образованием соединения J. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с использованием HPLC с элюированием 10-100% ACN (0,1% TFA) и водой (0,1% TFA) с получением соединения J (140 мг, 43%). LC-MS: 587,3 (M+1). ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,97 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,72-7,42 (m, 4H), 6,33 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,18 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,03-3,90 (m, 2H), 2,39-2,27 (m, 1H), 1,85-1,69 (m, 8H), 1,36 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,30-1,14 (m, 4H), 0,96 (t, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 12. Синтез иллюстративного соединения K.

Соединение K синтезировали согласно стадиям, представленным ниже, аналогично примеру 10.



Раствор циклогексилкарбоновой кислоты (2,6 г, 29,85 ммоль, 2,0 экв.) в дихлорметане (30 мл/15 мл) охлаждали до 0°C и добавляли раствор гидросульфата тетрабутиламмония (10,1 г, 29,85 ммоль, 2,0 экв.) и бикарбоната натрия (5,0 г, 59,70 ммоль, 4,0 экв.). Полученный в результате раствор подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли раствор соединения 14 (4,0 г, 14,93 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Протекание реакции в реакционной смеси отслеживали с помощью TLC. По завершении реакции смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при понижен-

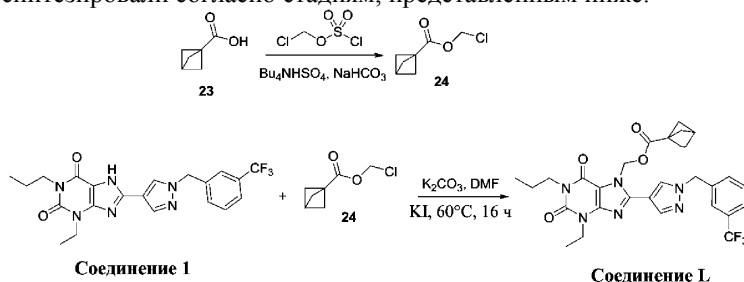
ном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-1% этилацетата в петролейном эфире). Желаемое соединение 20 получали в виде бесцветного масла, 2,98 г, с выходом 74%.

LC-MS: 283,05 $[M+23]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 6,91 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 2,85 (qd, $J=7,4$, 3,5 Гц, 2H), 2,33-2,24 (m, 1H), 1,88 (d, $J=10,9$ Гц, 2H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,47 (d, $J=5,5$ Гц, 3H), 1,43 (d, $J=12,5$ Гц, 2H), 1,29 (dd, $J=11,5$, 4,2 Гц, 4H), 1,25-1,20 (m, 3H).

К перемешиваемому раствору соединения 20 (0,5 г, 2,27 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли сульфурилхлорид (0,60 г, 4,52 ммоль) при температуре $-25^\circ C$ и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1,5 ч. Растворитель удаляли с получением соединения 21 (0,52 г). Соединение 21 являлось достаточно чистым для дальнейшего применения. К перемешиваемому раствору соединения 1 (0,5 г, 1,12 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли K_2CO_3 (0,31 г, 2,24 ммоль) с последующим добавлением соединения 21 (0,65 г, 3,36 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре $60^\circ C$. Реакцию отслеживали с использованием LCMS. LCMS продемонстрировала почти ~10-15% превращение. Реакционную смесь развели этилацетатом и добавляли воду. Органический слой отделяли и водный слой промывали этилацетатом (15 мл $\times$ 2). Органический слой объединяли с жидкостью, полученной в результате промываний этилацетатом, и сушили над сульфатом натрия перед высушиванием раствора в вакууме. К твердому остатку добавляли смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:1 и твердое соединение 1 удаляли с помощью фильтрования. Фильтрат концентрировали и очищали с использованием препаративной HPLC при элюировании 10-100% ACN (0,1% TFA) и водой (0,1% TFA) с получением соединения К (72 мг, 10%). LC-MS: 601,3 (M+1). 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,10 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,67-7,43 (m, 4H), 7,24 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,17 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,13-3,97 (m, 2H), 2,36-2,24 (m, 1H), 1,89 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,83-1,62 (m, 8H), 1,34 (t, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,27-1,09 (m, 4H), 0,96 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Пример 13. Синтез иллюстративного соединения L.

Соединение L синтезировали согласно стадиям, представленным ниже.



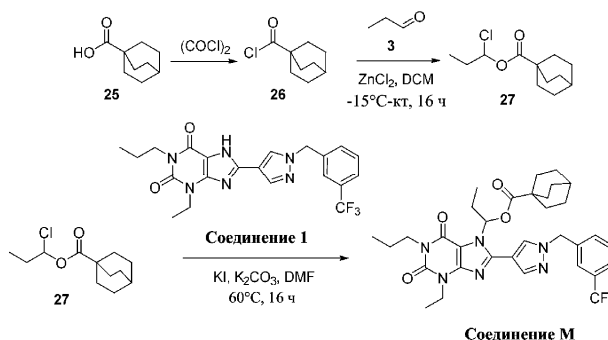
К смеси кислоты 23 (150 мг, 1,34 ммоль), гидросульфата тетрабутиламмония (45,4 мг, 0,1 экв.) и $NaHCO_3$ (566 мг, 5 экв.) в DCM:H₂O (1:1, 6,6 мл) добавляли раствор хлорметил-хлорсульфата (222 мг, 1 экв.) в DCM (1,1 мл) при температуре $0^\circ C$. Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь развели DCM, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь развели в DCM и пропускали через небольшое количество силикагеля (использовали пипетку) с элюированием DCM. После концентрирования 125 мг соединения 24 получали в виде бесцветного масла.

Соединение 24 (117 мг, 1,5 экв.) объединяли с соединением 1 (215 мг, 0,49 ммоль), K_2CO_3 (206 мг, 3 экв.) и безводным DMF (8,1 мл). Реакционную смесь нагревали до $60^\circ C$ в течение 14 ч, фильтровали через целит и концентрировали. Очистка с помощью FCC (SiO_2 : 30-50% EtOAc/гексаны) обеспечивала 134 мг желаемого продукта (чистота около 93%). Твердое вещество очищали с помощью препаративной HPLC (H₂O/CH₃CN в 0,1% муравьиной кислоте, 10-100, 20 мл/мин., 30 мин). После лиофилизации 92 мг соединения L получали в виде белого твердого вещества (чистота 96%).

LCMS: $[M+H]^+=571$. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7,97 (s, 2H), 7,62 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,46-7,56 (m, 3H), 6,32 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,18 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,97 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,40 (s, 1H), 2,04 (s, 6H), 1,62-1,75 (m, 2H), 1,35 (t, $J=6,9$ Гц, 3H), 0,95 (t, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 14. Синтез иллюстративного соединения M.

Соединение M синтезировали согласно стадиям, представленным ниже.



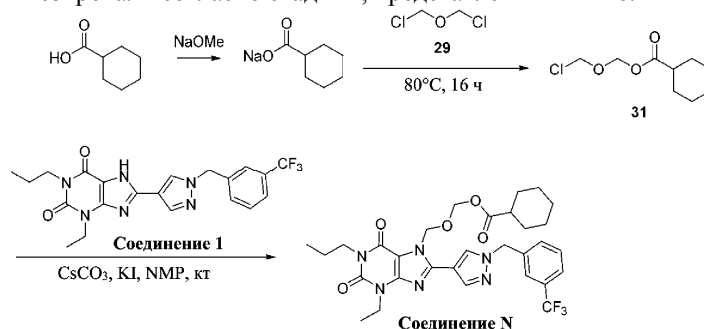
К раствору соединения 25 (548 мг, 3,56 ммоль) в безводном Et₂O (17 мл) добавляли оксалилхлорид (0,61 мл, 2 экв.) при комнатной температуре с последующим добавлением 3 капель DMF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и концентрировали. Неочищенное соединение 26 растворяли в безводном DCM (11 мл), добавляли безводный ZnCl₂ (10,3 мг, 0,02 экв.), охлаждали до -15°C и пропаналь (0,26 мл, 1 экв.) добавляли по каплям. Смесь подогрели до комнатной температуры, перемешивали в течение ночи и концентрировали. Неочищенную смесь развели в DCM и пропускали через небольшое количество силикагеля (использовали пипетку) с элюированием DCM. После концентрирования 714 мг соединения 27 получали в виде белого твердого вещества.

Соединение 27 (704 мг, 2 экв.) объединяли с соединением 1 (680 мг, 1,52 ммоль), K₂CO₃ (640 мг, 3 экв.), NaI (46,6 мг, 0,15 экв.) и безводным DMF (25 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 14 ч, фильтровали через целит и концентрировали. HPLC продемонстрировала около 30% превращение. Очистка с помощью FCC (SiO₂: 20-30% EtOAc/гексаны) обеспечивала 210 мг желаемого продукта соединения М (чистота 99%).

LCMS: [M+H]⁺=641. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,13 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,45-7,54 (m, 3H), 6,94 (bs, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,16 (q, J=6,9 Гц, 2H), 3,99 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,19 (m, 2H), 1,62-1,75 (m, 6H), 1,56-1,62 (m, 2H), 1,48-1,55 (m, 6H), 1,33 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0,95 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,87 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 15. Синтез иллюстративного соединения N.

Соединение N синтезировали согласно стадиям, представленным ниже.



Циклогексанкарбоновую кислоту (1,31 г, 10,23 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и к нему добавляли NaOMe (2,34 мг, 10,23 ммоль, 25 мас. %) по каплям при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме и твердое вещество сушили в вакууме с получением циклогексанкарбоксилата натрия (1,46 г, выход 95%) в виде белого твердого вещества.

Соединение 29 (0,5 М в гексане, 3,1 экв.) и циклогексанкарбоксилат натрия (1,0 экв.) загружали в запаянную реакционную пробирку и нагревали до 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и сушили в вакууме. Остаток очищали с использованием колонки для флэш-хроматографии в 0-20% EtOAc/гексан. 28,5 мг (выход 24%) соединения 31 получали в виде бесцветного масла.

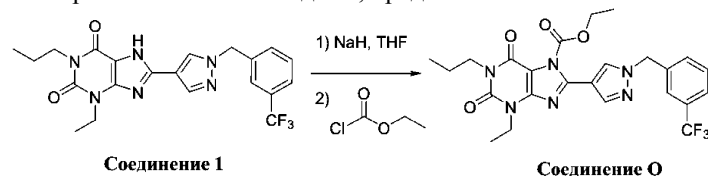
¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 5,50 (d, J=1,2 Гц, 2H), 5,41 (d, J=1,2 Гц, 2H), 2,36 (dddd, J=11,4, 10,2, 4,4, 3,2 Гц, 1H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,70-1,38 (m, 4H), 1,38-1,30 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 2H).

Соединение 31 (1,2-2,5 экв.) и соединение 1 (1,0 экв.) растворяли в безводном NMP (0,4 М), в который добавляли CS₂CO₃ (1,5 экв.), KI (1,2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и протекание реакции отслеживали с помощью LCMS. Затем реакционную смесь развели EtOAc и органическую фазу промывали водой (3×). Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с использованием колонки для флэш-хроматографии в 0-80% EtOAc/гексан с получением соединения N в виде бесцветного масла.

LCMS (M+1)⁺: 617; ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,10 (d, J=3,7 Гц, 2H), 7,64-7,41 (m, 4H), 5,92 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,19 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,07-3,89 (m, 2H), 2,12 (td, J=7,0, 3,2 Гц, 1H), 1,85-1,47 (m, 8H), 1,35 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,20 (ddd, J=18,4, 10,6, 4,7 Гц, 4H), 0,96 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 16. Синтез иллюстративного соединения O.

Соединение О синтезировали согласно стадиям, представленным ниже.

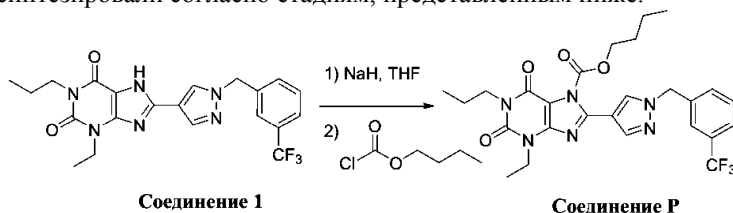


К раствору соединения 1 (400 мг, 0,89 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли гидрид натрия (60%, 286 мг, 7,14 ммоль, 8,0 экв.) при температуре 0°C. Смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до 0°C и этил-карбонхлоридат (386 мг, 3,57 ммоль, 4,0 экв.) добавляли по каплям. Полученную в результате смесь перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение ночи. Протекание реакции в реакционной смеси отслеживали с помощью TLC. По завершению смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-25% этилацетата в петролейном эфире). Желаемое соединение О получали в виде белого твердого вещества, 354 мг, с выходом 76%.

LC-MS: 519,25 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,19 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,54-7,42 (m, 3H), 5,39 (s, 2H), 4,49 (d, J=7,1 Гц, 2H), 4,18 (d, J=7,1 Гц, 2H), 4,00-3,92 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,40 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,35 (d, J=7,1 Гц, 3H), 0,94 (s, 3H).

Пример 17. Синтез иллюстративного соединения Р.

Соединение Р синтезировали согласно стадиям, представленным ниже.

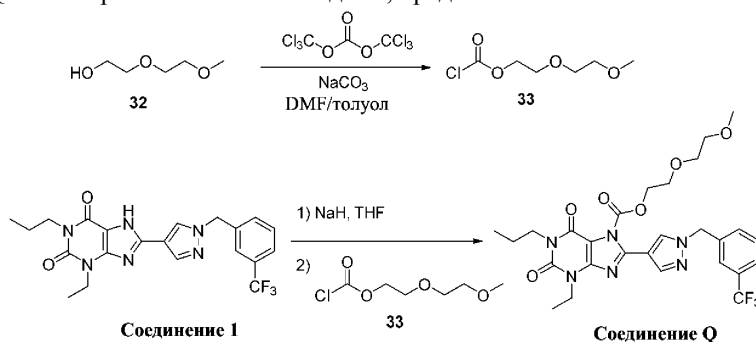


К раствору соединения 1 (500 мг, 1,12 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли 60% гидрид натрия (357 мг, 8,93 ммоль, 8,0 экв.) при температуре 0°C. Смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до 0°C и бутил-карбонхлоридат (610 мг, 4,47 ммоль, 4,0 экв.) добавляли по каплям. Полученную в результате смесь перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение ночи. Протекание реакции в реакционной смеси отслеживали с помощью TLC. По завершению смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-25% этилацетата в петролейном эфире). Желаемое соединение Р получали в виде белого твердого вещества, 340 мг, с выходом 55%.

LC-MS: 547,30 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,19 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,42 (d, J=6,9 Гц, 2H), 4,18 (d, J=7,0 Гц, 2H), 3,98-3,93 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 5H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,43-1,37 (m, 1H), 1,33 (d, J=7,1 Гц, 1H), 0,93 (dt, J=11,2, 7,4 Гц, 7H).

Пример 18. Синтез иллюстративного соединения О.

Соединение Q синтезировали согласно стадиям, представленным ниже.



Смесь бис(трихлорметил)карбоната (5,0 г, 16,65 ммоль, 0,5 экв.), карбоната натрия (3,5 г, 33,29 ммоль, 1,0 экв.) и диметилформамида (0,1 мл) в толуоле (50 мл) охлаждали до температуры 0°C и перемешивали в течение 0,5 ч в атмосфере азота. Затем раствор соединения 32 (4,0 г, 33,29 ммоль, 1,0 экв.) добавляли по каплям. Смесь перемешивали в течение дополнительных 4 ч при температуре 0°C, протекание реакции отслеживали с помощью ¹H ЯМР. По завершении смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 33 (4,0 г, 66%).

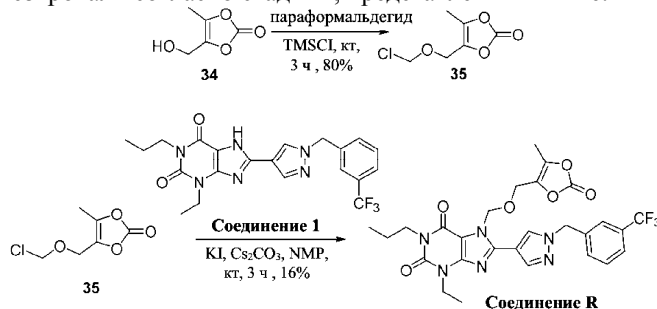
К раствору соединения 1 (615 мг, 1,37 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли 60% гидрид натрия (440 мг, 10,99 ммоль, 8,0 экв.) при температуре 0°C. Смесь подогревали до комнатной

температуры и перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до 0°C и соединение 33 (1,0 г, 5,49 ммоль, 4,0 экв.) добавляли по каплям. Полученную в результате смесь перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение ночи. Протекание реакции в реакционной смеси отслеживали с помощью TLC. По завершению смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-25% этилацетата в петролейном эфире). Желаемое соединение Q получали в виде бесцветного масла, 45 мг, с выходом 4%.

LC-MS: 593,50 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,21 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,50 (ddd, J=25,4, 21,3, 7,6 Гц, 4H), 5,40 (s, 2H), 4,58 (dd, J=5,5, 3,7 Гц, 2H), 4,17 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,97-3,91 (m, 2H), 3,83 (dd, J=5,5, 3,7 Гц, 2H), 3,61 (dd, J=5,6, 3,5 Гц, 2H), 3,49 (dd, J=5,6, 3,5 Гц, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,65 (dd, J=15,1, 7,4 Гц, 2H), 1,33 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0,93 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 19. Синтез иллюстративного соединения R.

Соединение R синтезировали согласно стадиям, представленным ниже.



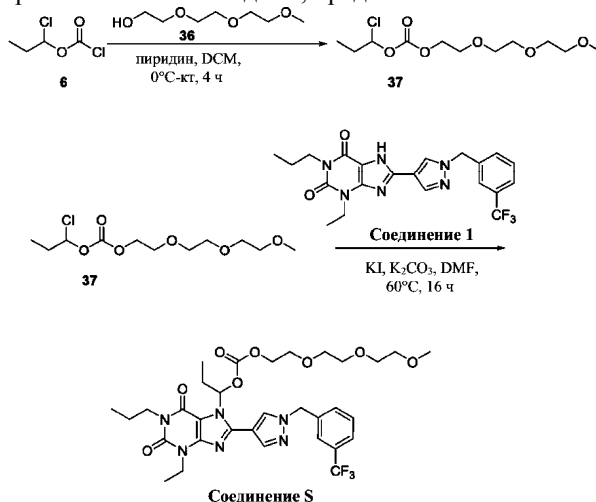
Смесь параформальдегида (231 мг, 7,69 ммоль, 2,0 экв.) и соединения 34 (500 мг, 3,85 ммоль, 1,0 экв.) в хлортриметилсилане (5 мл) в запаянной трубке перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, протекание реакции отслеживали с помощью TLC. По завершению смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 35 (550 мг, 80%), которое сразу использовали для следующей стадии.

К раствору соединения 1 (554 мг, 1,24 ммоль, 1,0 экв.) в 1-метил-2-пирролидиноне (5 мл) добавляли йодид калия (102 мг, 0,62 ммоль, 0,5 экв.). После перемешивания в течение 15 мин добавляли карбонат цезия (1,0 г, 3,09 ммоль, 2,5 экв.) и соединение 35 (550 мг, 3,09 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, течение реакции отслеживали с помощью TLC. Смесь разводили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением соединения R (120 мг, 16%) в виде бесцветного масла.

LC-MS: 589,35 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,13 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,60 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,52 (d, J=11,7 Гц, 2H), 7,45 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,80 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,20 (q, J=7,0 Гц, 3H), 3,99-3,94 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,67 (dd, J=15,1, 7,5 Гц, 2H), 1,35 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Пример 20. Синтез иллюстративного соединения S.

Соединение S синтезировали согласно стадиям, представленным ниже.



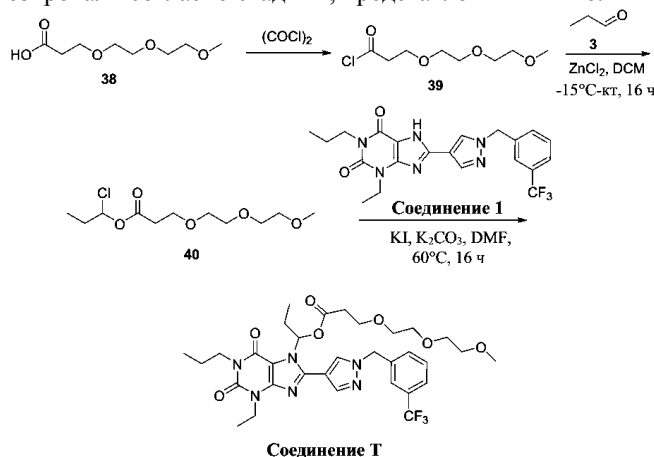
К соединению 6 добавляли пиридин (4,8 г, 61,22 ммоль, 2,0 экв.) и раствор соединения 36 (5,3 г, 32,14 ммоль, 1,05 экв.) в дихлорметане (50 мл) при температуре 0°C. Смеси позволяли подогреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Протекание реакции в реакционной смеси отслеживали с помощью ¹H ЯМР. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 37 (6,0 г, 69%).

К раствору соединения 1 (394 мг, 0,880 ммоль, 1,0 экв.) в диметилформамиде (5 мл) добавляли йодид калия (15 мг, 0,088 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания в течение 15 мин добавляли карбонат калия (364 мг, 2,64 ммоль, 3,0 экв.) и соединение 37 (1,0 г, 3,52 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 16 ч и протекание реакции отслеживали с помощью TLC. Смесь разводили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Желаемое соединение S получали в виде бесцветного масла, 53 мг, с выходом 8%.

LC-MS: 695,55 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,10 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,61-7,45 (m, 4H), 5,43 (s, 1H), 4,34-4,12 (m, 4H), 4,01-3,93 (m, 2H), 3,67-3,50 (m, 10H), 3,34 (s, 3H), 2,63 (s, 2H), 2,18 (s, 2H), 1,67 (dd, $J=15,1, 7,5$ Гц, 2H), 1,33 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,94 (t, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,83 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Пример 21. Синтез иллюстративного соединения Т.

Соединение Т синтезировали согласно стадиям, представленным ниже.



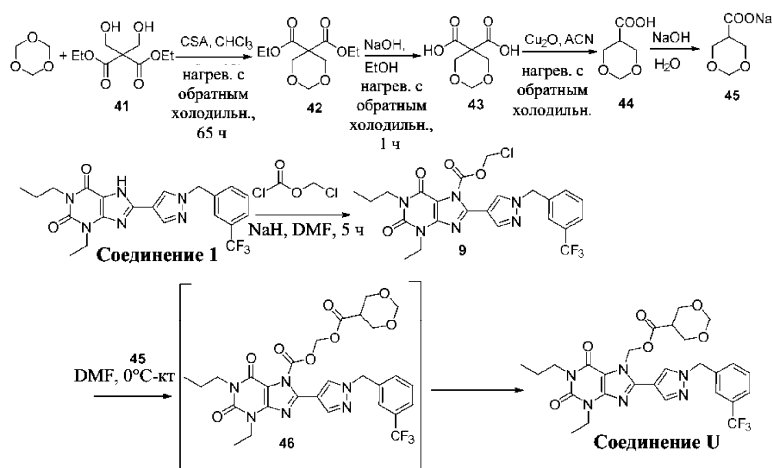
К раствору 3-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]пропановой кислоты (соединение 38) (947 мг, 4,92 ммоль) в безводном DCM (24 мл) добавляли оксалилхлорид (0,85 мл, 2 экв.) при комнатной температуре с последующим добавлением 3 капель DMF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в безводном DCM (16 мл), добавляли безводный ZnCl_2 (37 мг, 0,05 экв.), охлаждали до -15°C и пропаналь (0,42 мл, 1,2 экв.) добавляли по каплям. Смесь подогревали до комнатной температуры, перемешивали в течение ночи и концентрировали. Неочищенную смесь растворяли в DCM и пропускали через небольшое количество силикагеля с элюированием DCM. После концентрирования 1,14 г соединения 40 получали в виде светло-желтого масла.

Соединение 40 (974 мг, 1,5 экв.) объединяли с соединением 1 (1,08 г, 2,42 ммоль), CS_2CO_3 (2,36 г, 3 экв.), KI (406 мг, 1 экв.) и безводным DMF (18 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, фильтровали через целит и концентрировали. HPLC продемонстрировала около 3% продукта. Неочищенный продукт (твердое вещество) обрабатывали DCM несколько раз (в сумме около 4 перетираний) до тех пор, пока на оставшемся твердом веществе не наблюдался минимальный продукт. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью FCC (SiO_2 : 30-50% MeOH/DCM) с получением смеси, содержащей около 30% продукта и 70% соединения 1. Окончательная очистка с помощью препаративной HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, содержащая 0,1% муравьиную кислоту, 20-100, 30 мин, 20 мл/мин.) с последующим концентрированием обеспечивала 40,3 мг желаемого продукта-соединения Т в виде желтого масла.

LCMS: $[M+H]^+=679$. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,12 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,61 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,49-7,55 (m, 3H), 7,18 (bs, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,17 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,71 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,48-3,58 (m, 8H), 3,34 (s, 3H), 2,56-2,68 (m, 2H), 2,19-2,38 (m, 2H), 1,62-1,75 (m, 2H), 1,34 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,96 (t, $J=7,5$ Гц, 3H), 0,84 (t, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 22. Синтез иллюстративного соединения U.

Соединение U синтезировали согласно стадиям, представленным ниже:



К смеси 1,3,5-триоксана (2 г, 22,2 ммоль) и соединения 41 (44,4 ммоль) в CHCl_3 (80 мл) добавляли CSA (22,2 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 65 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали 0,5 н NaOH. Органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии с получением соединения 42.

К смеси соединения 42 (1,3 г, 5,60 ммоль) и KOH (0,72 г, 11,2 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли CSA. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Растворитель удаляли. К остатку добавляли воду и смесь экстрагировали с использованием этилацетата. Водный слой отделяли, подкисляли до pH 2 с использованием HCl и экстрагировали с использованием этилацетата, сушили над MgSO_4 и выпаривали до высыхания с получением соединения 43 (0,9 г). Соединение 43 использовали без дополнительной очистки. К раствору соединения 43 (0,8 г, 4,54 ммоль) в ACN (15 мл) добавляли Cu_2O (100 мг) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Растворитель удаляли и остаток обрабатывали водой. pH реакционной смеси доводили до 2 с использованием концентрированной HCl, затем экстрагировали с использованием диэтилового эфира. Слой эфира сушили над MgSO_4 и выпаривали до высыхания с получением соединения 44.

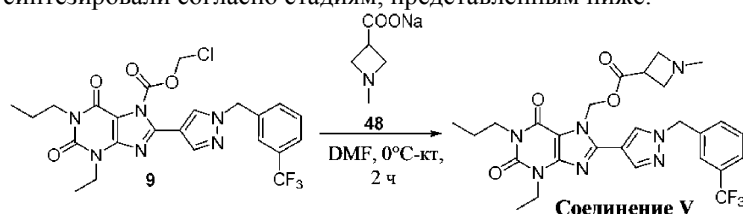
К перемешиваемому раствору соединения 1 (0,3 г, 0,67 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли NaH (0,05 г, 2,01 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Через 30 мин реакционную смесь охлаждали до 0°C . Добавляли соединение хлорметил-карбоноксидат (0,15 г, 1,34 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли дополнительный NaH (0,05 г, 2,01 ммоль) и хлорметил-карбоноксидат (0,15 г, 1,34 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь гасили с использованием водного NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом, сушили над MgSO_4 и выпаривали до высыхания. Остаток очищали с использованием флэш-хроматографии с элюированием от 0 до 60% этилацетата в гексане с получением соединения 9 (110 г, 30%).

К перемешиваемому раствору соединения 9 (0,04 г, 0,09 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли соединение 45 (0,024 г, 1,18 ммоль) при температуре 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 4 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали с использованием HPLC [0-100% ACN (0,1% TFA) и вода (0,1% TFA)] с получением соединения U.

LC-MS: 590,85 (M+1). ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,06 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,65-7,46 (m, 4H), 6,38 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,82 (t, J=5,4 Гц, 2H), 4,27-4,16 (m, 4H), 4,04-3,93 (m, 4H), 2,82-2,68 (m, 1H), 1,72-1,69 (m, 2H), 1,36 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0,96 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 23. Синтез иллюстративного соединения V.

Соединение V синтезировали согласно стадиям, представленным ниже.



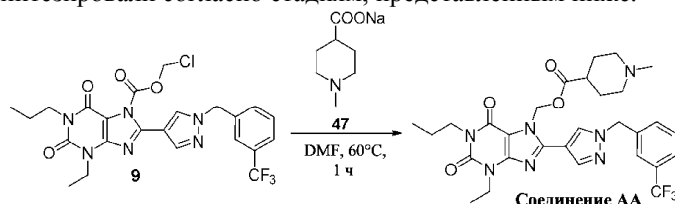
К перемешиваемому раствору соединения 9 (0,05 г, 0,09 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли соединение 48 (0,024 г, 1,18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. LCMS демонстрировала желаемую массу вместе с соединением 1. Реакционную смесь гасили с использованием водного NH_4Cl и экстрагировали с использованием этилацетата. Органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с использованием препаративной HPLC [элюирование 0-100% ACN (0,1% TFA) и водой (0,1% TFA)] с получением соединения V.

LC-MS: 573,95 (M+1). ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,02 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67-7,43 (m, 4H),

6,36 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,18 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,01-3,91 (m, 2H), 3,52-3,41 (m, 2H), 3,31-3,24 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,35 (t, J=7,2 Гц, 3), 0,95 (m, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 24. Синтез иллюстративного соединения AA.

Соединение AA синтезировали согласно стадиям, представленным ниже.

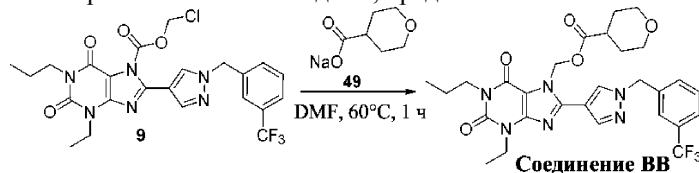


Смесь соединения 9 (0,065 г, 0,12 ммоль) и соединения 47 (0,054 г, 0,36 ммоль) нагревали до температуры 60°C в DMF в течение 1 ч. Растворитель удаляли и соединение очищали с использованием препаративной HPLC с элюированием 0-100% ACN (0,1% TFA) и водой (0,1% TFA) с получением соединения AA.

LC-MS: 602 (M+1). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,96 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69-7,42 (m, 4H), 6,34 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,17 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,04-3,91 (m, 2H), 2,81-2,69 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,98-1,62 (m, 8H), 1,34 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,94 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 25. Синтез иллюстративного соединения BB.

Соединение BB синтезировали согласно стадиям, представленным ниже:

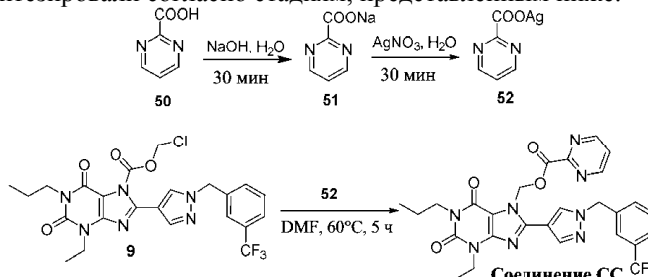


Смесь соединения 9 (0,15 г, 0,27 ммоль) и соединения 49 (0,25 г, 1,39 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин и нагревали до 60°C в DMF в течение 30 мин. LCMS продемонстрировала полное превращение. Растворитель удаляли и соединение очищали с использованием препаративной HPLC с элюированием 0-100% ACN (0,1 % TFA) и водой (0,1 % TFA) с получением соединения BB.

LC-MS: 588,8 (M+1). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,96 (dd, J=6,4, 0,7 Гц, 2H), 7,67-7,45 (m, 5H), 6,36 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,18 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,02-3,86 (m, 5H), 3,41-3,33 (m, 3H), 2,60-2,55 (m, 1H), 1,82-1,61 (m, 8H), 1,36 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0,96 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 26. Синтез иллюстративного соединения CC.

Соединение CC синтезировали согласно стадиям, представленным ниже.

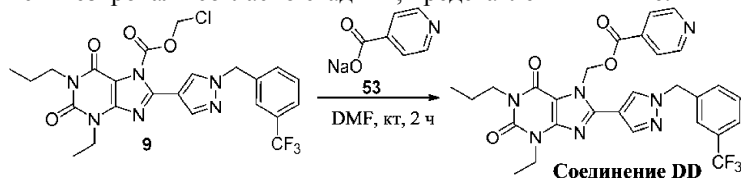


Водный раствор гидроксида натрия добавляли к раствору соединения 50 с получением соединения 51. К соединению 51 (0,2 г, 1,36 ммоль) в воде добавляли AgNO₃ (0,26 г, 1,52 ммоль) по каплям при температуре 0°C и реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1 ч. Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме с получением соединения 52 (0,3 г).

Смесь соединений 9 (0,05 г, 0,09 ммоль) и 52 (0,03 г, 0,18 ммоль) перемешивали в DMF в течение 2 ч при комнатной температуре. LCMS продемонстрировала полное превращение. Растворитель удаляли и соединение очищали с использованием препаративной HPLC с элюированием 0-100% ACN (0,1% TFA) и водой (0,1% TFA) с получением соединения CC. LC-MS: 582,85 (M+1). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,96 (d, J=4,9 Гц, 2H), 8,09 (d, J=3,0 Гц, 2H), 7,65-7,35 (m, 5H), 6,65 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,19 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,99-3,93 (m, 2H), 1,74-1,59 (m, 2H), 1,35 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0,94 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 27. Синтез иллюстративного соединения DD.

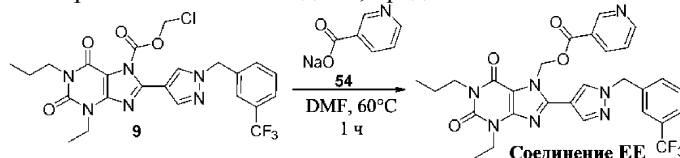
Соединение DD синтезировали согласно стадиям, представленным ниже.



Смесь соединений 9 (0,05 г, 0,09 ммоль) и 53 (0,03 г, 0,18 ммоль) в DMF перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. LCMS продемонстрировала полное превращение. Растворитель удаляли и соединение очищали с использованием препаративной HPLC с элюированием 0-100% ACN (0,1% TFA) и водой (0,1% TFA) с получением соединения DD. LC-MS: 581,9 (M+1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,78 (s, 2H), 8,01 (d, J=2,0 Гц, 2H), 7,82 (d, J=5,1 Гц, 2H), 7,61-7,47 (m, 4H), 6,62 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,19 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,01-3,93 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,36 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,95 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 28. Синтез иллюстративного соединения EE.

Соединение EE синтезировали согласно стадиям, представленным ниже.

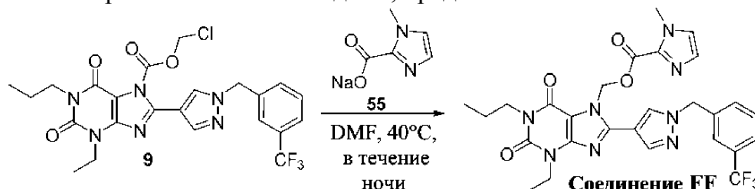


Смесь соединений 9 (0,15 г, 0,28 ммоль) и 54 (0,12 г, 0,84 ммоль) нагревали до 60°C в DMF в течение 1 ч. LCMS продемонстрировала полное превращение. Растворитель удаляли и соединение очищали с использованием препаративной HPLC с элюированием 0-100% ACN (0,1% TFA) и водой (0,1% TFA) с получением соединения EE.

LC-MS: 581,8 (M+1). ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,19 (s, 1H), 8,82 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,33 (dd, J=8,1, 2,1 Гц, 1H), 8,06-7,98 (m, 2H), 7,61-7,44 (m, 5H), 6,62 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,20 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,04-3,91 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,36 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,94 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 29. Синтез иллюстративного соединения FF.

Соединение FF синтезировали согласно стадиям, представленным ниже.

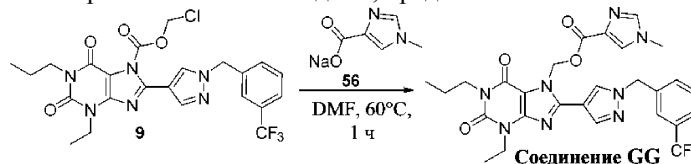


Смесь соединений 9 (0,2 г, 0,37 ммоль) и 55 (0,11 г, 0,74 ммоль) в DMF нагревали до 40°C в течение 12 ч. LCMS продемонстрировала желаемую массу. Растворитель удаляли и соединение очищали вначале с использованием колоночной флэш-хроматографии, а затем с помощью препаративной HPLC с элюированием 0-100% ACN (0,1% TFA) и водой (0,1% TFA) с получением соединения FF.

LC-MS: 584,9 (M+1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,32 (s, 1H), 8,04 (d, J=11,9 Гц, 1H), 7,57-7,47 (m, 4H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,99-3,92 (s, 3H), 3,99-3,94 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 2H), 1,34 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0,94 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 30. Синтез иллюстративного соединения GG.

Соединение GG синтезировали согласно стадиям, представленным ниже.



Смесь соединений 9 (0,2 г, 0,37 ммоль) и 56 (0,11 г, 0,74 ммоль) в DMF нагревали до температуры 60°C в течение 1 ч. LCMS продемонстрировала полное превращение. Растворитель удаляли и соединение очищали с использованием препаративной HPLC с элюированием 0-100% ACN (0,1% TFA) и водой (0,1% TFA) с получением соединения GG.

LC-MS: 584,9 (M+1). ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,25 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61-7,45 (m, 4H), 6,55 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,19 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,99-3,92 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,35 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,93 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 31. Фармакокинетические свойства.

Исследования фармакокинетических свойств осуществляли на крысах линии Спраг-Дуули. Иллюстративные соединения вводили перорально посредством принудительного скармливания в группах из трех крыс при использовании одной пероральной дозы 5 мг/кг. Каждую пероральную дозу готовили в виде суспензии в 0,5% метилцеллюлозе в воде. Образцы крови периодически получали от каждой крысы через 0, 15, 30 мин, а затем через 1, 2, 4, 8 и 24 ч после введения дозы.

Концентрации вводимого соединения и соответствующего метаболита (соединение 1) в плазме крови крыс определяли с помощью метода HPLC с тандемной масс-спектрометрией (LC/MS/MS). 50 мкл РРТ плазмы крови в виде ISTD в смеси MeOH/ацетонитрил (1:1, объем/объем). 200 мкл 5 нг/мл терфенадина и буспилона добавляли в смесь MeOH/ацетонитрил (1:1, объем/объем) и хорошо смешивали. 5 мкл MeOH добавляли во все образцы и перемешивали на вихревой мешалке в течение 1 мин и центрифуги-

ровали при 4000 об./мин в течение 15 мин. Супернатант 3-кратно разводили водой (с 0,1% FA) и впрыскивали для анализа методом LC/MS/MS.

Соединение	Соединение с формулой (A) или (B)	Соединение 1
Матрица	Плазма	Плазма
Стандартный диапазон	1-1000 нг/мл	10-10000 нг/мл
Регрессия	Линейная	Линейная
Взвешивание	1 / (x * x)	1 / (x * x)
LLOQ	1 нг/мл	10 нг/мл
Внутренний стандарт	5 нг/мл терфенадина и буспилона в смеси MeOH/ацетонитрил (1:1, объем/объем)	5 нг/мл терфенадина и буспилона в смеси MeOH/ацетонитрил (1:1, объем/объем)

Количественное определение соединений осуществляли с помощью масс-спектрометрии с применением режима мониторинга множественных реакций (MRM), отслеживая превращения, специфические для каждого иллюстративного соединения, и 447,34>405,20 для соединения 1. Предел количественного определения в анализе составлял 10 нг/мл для соединения 1.

Анализ фармакокинетических свойств.

Некомпаратментные фармакокинетические параметры определяли с использованием коммерческой программы WinNonLin Professional, версия 8.0 (Pharsight, Маунтин-Вью, Калифорния, США). Концентрацию в плазме крови на уровне ниже порога выявления принимали за ноль для расчета средних значений и фармакокинетических параметров.

Для перорального введения определяли t1/2 (часы), tmax (часы), Cmax (нг/мл), AUClast (ч*нг/мл), AUCInf (ч*нг/мл), AUC Extr (%), MRTInf (час), соотношение Cmax (исходное лекарственное средство/пролекарство), соотношение AUClast (исходное лекарственное средство/пролекарство).

В табл. 3 представлены иллюстративные данные AUC_{last} для типичных соединений с формулой (A).

Таблица 3

Соединение	AUC (час*нг/мл)
I	α
J	α
F	β
M	γ
G	γ
H	β
O	β
P	β
S	β

α=AUC является большей или равной 90000 ч*нг/мл; β=AUC является меньшей 90000 ч*нг/мл и большей или равной 30000 ч*нг/мл; γ=AUC является меньшей 30000 ч*нг/мл и большей 10000 ч*нг/мл.

В табл. 4 представлены иллюстративные данные AUC_{last} для типичных соединений с формулой (B).

Таблица 4

Соединение	AUC (час*нг/мл)
C	α
E	α или β
L	β
N	α
J	β

α=AUC является большей или равной 90000 час*нг/мл; β=AUC является меньшей 90000 ч*нг/мл и большей или равной 30000 ч*нг/мл; γ=AUC является меньшей 30000 ч*нг/мл и большей 10000 ч*нг/мл.

В табл. 5 представлены иллюстративные данные AUC_{last} для соединения 1.

Таблица 5

Соединение	AUC (час*нг/мл)
I	γ

α=AUC является большей или равной 90000 ч*нг/мл; β=AUC является меньшей 90000 ч*нг/мл и большей или равной 30000 ч*нг/мл; γ=AUC является меньшей 30000 ч*нг/мл.

Пример 32. Раствор для перорального приема.

Для получения фармацевтической композиции для пероральной доставки достаточное количество соединения, описанного в данном изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли добавляют в воду (с необязательным(необязательными) солюбилизатором(солюбилизаторами), необязатель-

ным(необязательными) буфером(буферами) и вспомогательными веществами, корректирующими вкус лекарственного средства) для обеспечения раствора в концентрации 0,1-20 мг/мл.

Пример 33. Таблетка для перорального приема.

Таблетку получают посредством смешивания 20-50% по массе соединения, описанного в данном изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, 20-50% по массе микрокристаллической целлюлозы, 1-10% по массе гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения и 1-10% по массе стеарата магния или других подходящих вспомогательных веществ. Таблетки получают с помощью прямого прессования. Общую массу прессованных таблеток поддерживают на уровне 100-500 мг.

Пример 34. Капсула для перорального приема.

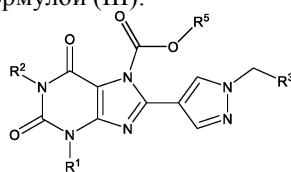
Для получения фармацевтической композиции для пероральной доставки 10-500 мг соединения, описанного в данном изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли смешивают с крахмалом или другой подходящей порошковой смесью. Смесью включают в лекарственную единицу для перорального приема, такую как твердая желатиновая капсула, которая является подходящей для перорального введения.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления 1-500 мг соединения, описанного в данном изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли помещают в капсулу 4 размера или капсулу 1 размера (из гипромеллозы или твердого желатина) и капсулу закрывают.

Несмотря на то что в данном изобретении были показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены только в качестве примера. Многочисленные варианты, изменения и замены будут выполнены специалистом в данной области техники без отступления от настоящего изобретения. Следует понимать, что различные альтернативы вариантам осуществления настоящего изобретения, описанным в данном изобретении, можно использовать в практическом осуществлении настоящего изобретения. Предполагается, что следующие пункты формулы изобретения определяют объем настоящего изобретения, и что способы и структуры в рамках объема этих пунктов формулы и их эквиваленты включены в него.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (III):



Формула (III)

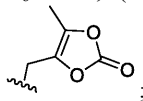
или его фармацевтически приемлемая соль; причем:

R^1 и R^2 каждый независимо представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил;

R^3 представляет собой фенил, замещенный C_1 - C_4 фторалкилом;

R^5 представляет собой R^7 ;

R^7 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил, $-(CH_2CH_2O)_2-CH_3$, $-CHR^{10}-OR^{11}$ или



каждый R^{10} является независимо выбранным из водорода и C_1 - C_6 алкила;

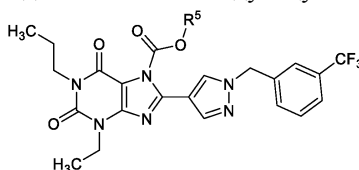
R^{11} представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил, $-C(=O)R^{12}$ или $-P(=O)(OH)_2$;

R^{12} представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_{10} циклоалкил.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем:

R^1 и R^2 каждый является независимо выбранным из этила, н-пропила, н-бутила, изобутила или трет-бутила.

3. Соединение по п.1, причем соединение имеет следующую структуру:

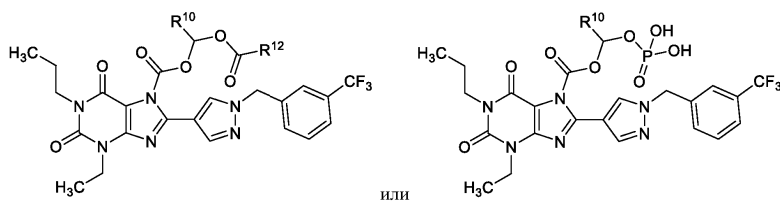


или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, причем:

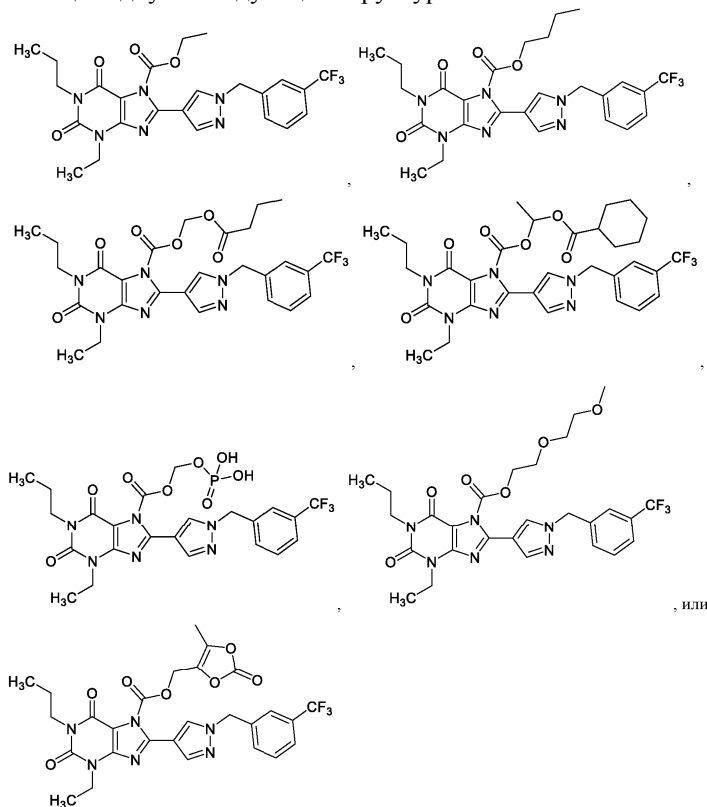
R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

5. Соединение по п.1, причем соединение имеет одну из следующих структур:



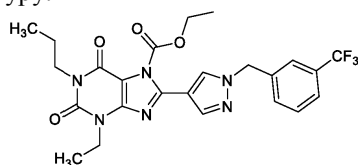
или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение, имеющее одну из следующих структур:



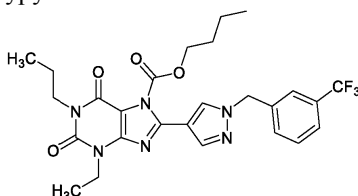
или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение, имеющее структуру:



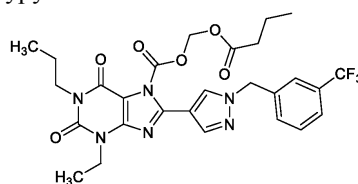
или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение, имеющее структуру:



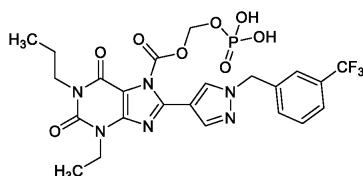
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение, имеющее структуру:



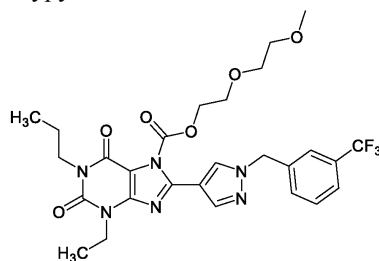
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение, имеющее структуру:



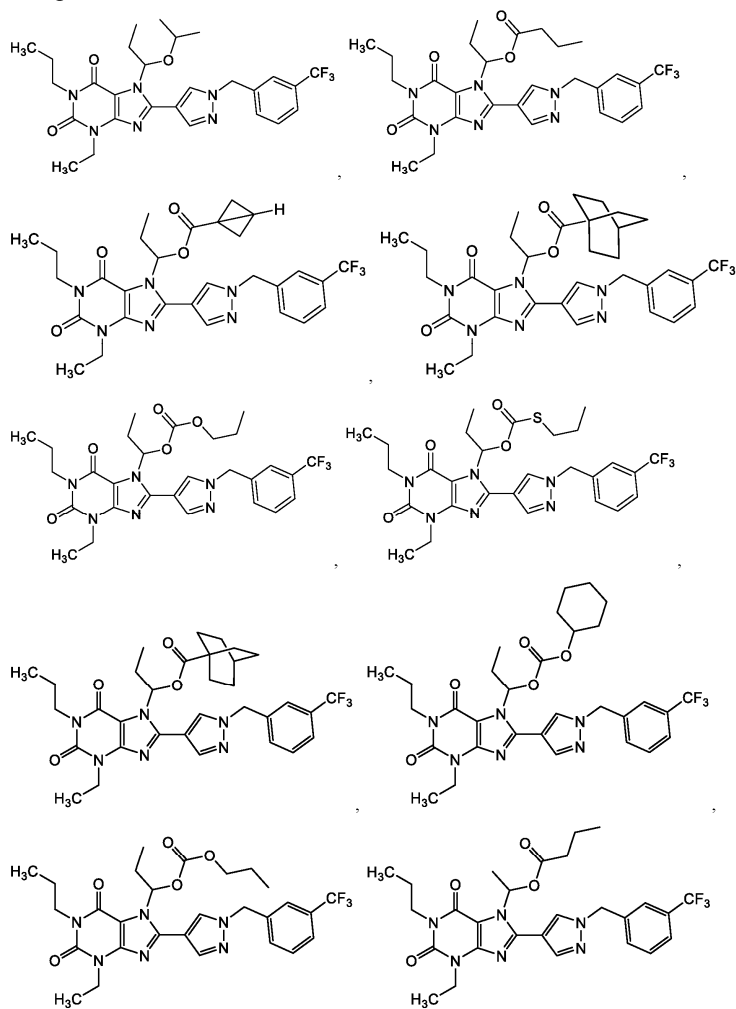
или его фармацевтически приемлемая соль.

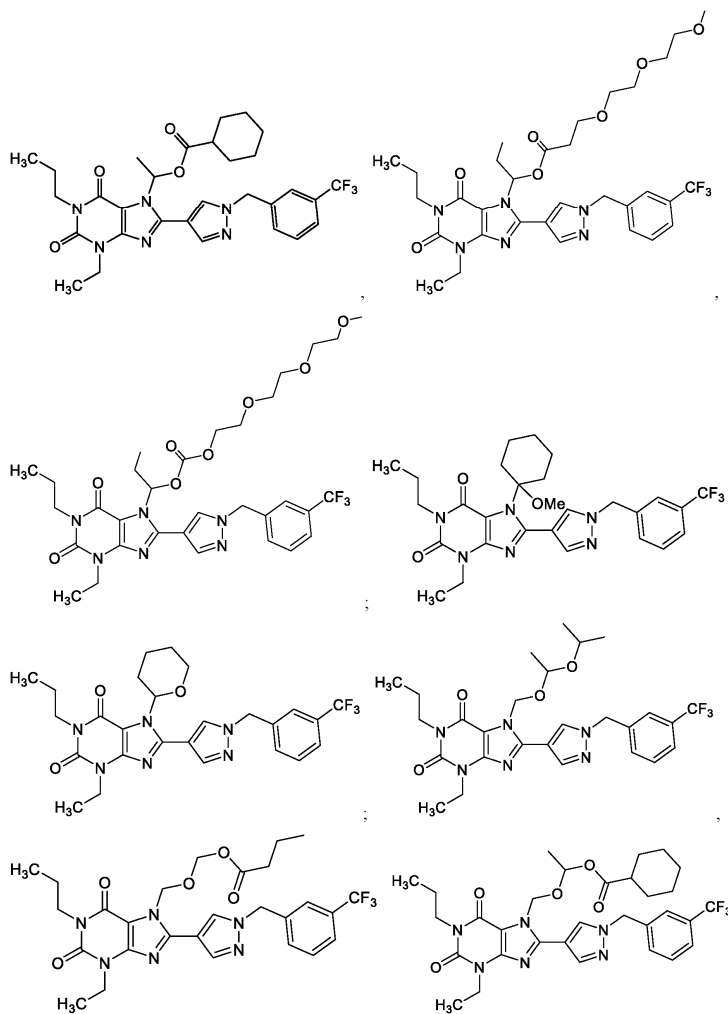
11. Соединение, имеющее структуру:

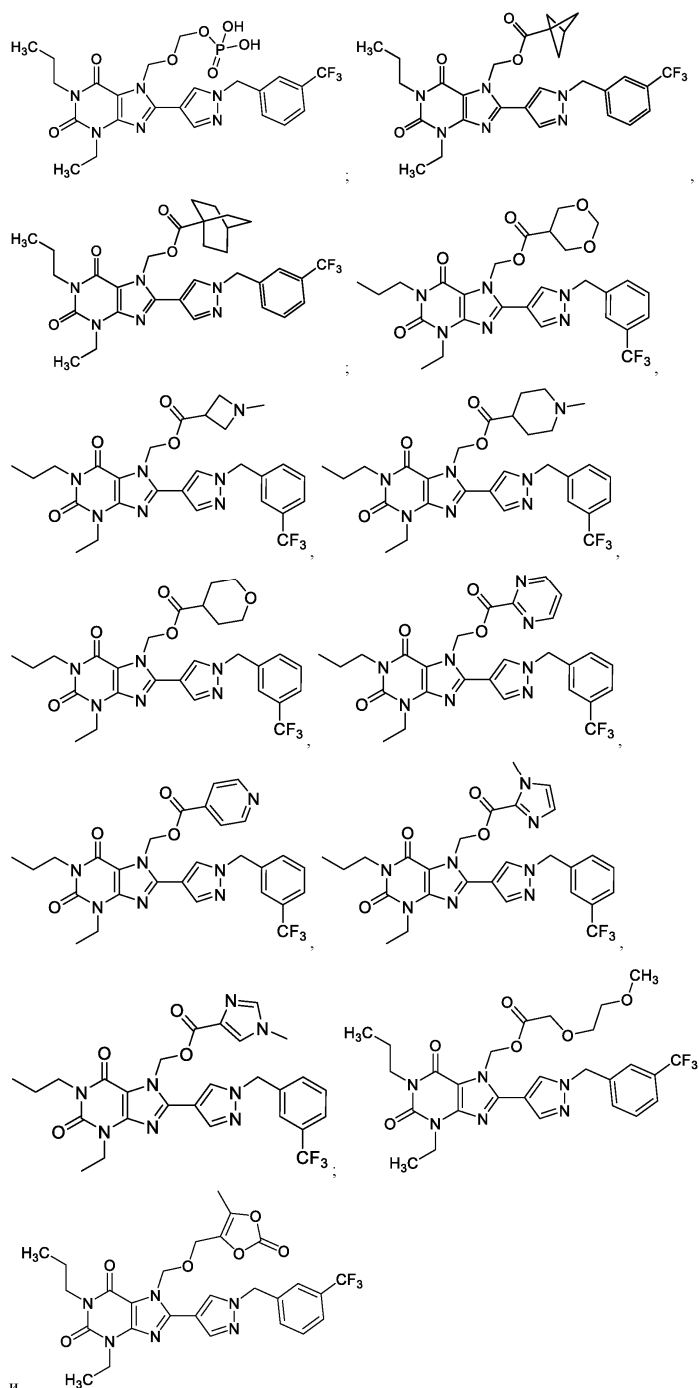


или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение, выбранное из







или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Фармацевтический состав, содержащий соединение по любому из пп.1-12, или его любую фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

14. Применение соединения по любому из пп.1-12, или его любой фармацевтически приемлемой соли, или состава по п.13 для модулирования A_{2B} аденозинового рецептора.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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