

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291407 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.01(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2020.11.09(54) СОЕДИНЕНИЯ-ИНГИБИТОРЫ PDE-5 И/ИЛИ PDE-6, ЯВЛЯЮЩИЕСЯ ДОНОРАМИ
ОКСИДА АЗОТА

(31) 10-2019-0143747

(72) Изобретатель:

(32) 2019.11.11

Ли Юн-Сук, Квон Сун-Ук, Ким Кён-Сун, Ким Чжон-Гын, Ким Чжон-А, Мун Ан-На, Парк Сун-Ён, Бан Чжун-Су, Сонг Дон-Кын, Чжун Чжу-Ён, Ли Су-Чжин (KR)

(33) KR

(86) PCT/IB2020/000950

(87) WO 2021/094830 2021.05.20

(88) 2021.06.24

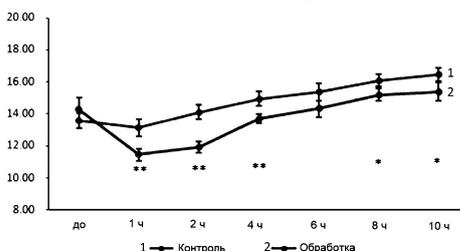
(71) Заявитель:

ИЛДОНГ ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (KR)

(74) Представитель:

Костюшенкова М.Ю., Христофоров А.А., Угрюмов В.М., Прищепный С.В., Гизатуллина Е.М., Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф., Джермакян Р.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям-ингибиторам фосфодиэстеразы 5 (PDE-5) и/или фосфодиэстеразы 6 (PDE-6) и к композициям, содержащим упомянутые соединения. Согласно некоторым вариантам осуществления упомянутые соединения представляют собой соединения-ингибиторы PDE-5 и/или PDE-6, являющиеся донорами оксида азота (NO), которые содержат заместитель-донор оксида азота, присоединенный к бензолсульфонамидной группе. Указанные соединения могут обеспечивать двойную функциональную активность, увеличивая активность протеинкиназы G (PKG) путем ингибирования PDE-5 и PDE-6 и/или стимулируя гуанилатциклазу (sGC) путем отдачи оксида азота (NO) заместителем-донором. Настоящее изобретение также относится к способам применения упомянутых соединений и композиций для ингибирования PDE-5 и/или PDE-6 и увеличения активности протеинкиназы G (PKG). Указанные соединения и композиции находят свое применение в терапевтических целях, включая лечение целого ряда глазных заболеваний. Например, заявленные соединения могут быть использованы в качестве терапевтического средства при глаукоме, возрастной макулярной дегенерации (AMD), диабетической ретинопатии (DR), ксерофтальмии, катаракте или увеите.



A1

202291407

202291407

A1

**СОЕДИНЕНИЯ-ИНГИБИТОРЫ PDE-5 И/ИЛИ PDE-6, ЯВЛЯЮЩИЕСЯ
ДОНОРАМИ ОКСИДА АЗОТА**

ОПИСАНИЕ

Перекрестная ссылка на родственную заявку

[0001] По данной заявке испрашивается приоритет в соответствии с заявкой на выдачу патента Кореи № 10-2019-0143747, поданной 11 ноября 2019 года, которая включена во всей своей полноте в настоящий документ посредством ссылки.

Введение

[0002] Зрение относится к чувству восприятия посредством глаз, и строение глаза и процессы передачи зрительной информации крайне важны. Передняя поверхность глаза состоит из конъюнктивы и роговицы, и в границах склеры, которая окружает глазное яблоко, находятся радужная оболочка глаза, цилиарные тела, хрусталик, стекловидное тело и сетчатка. Свет, который проходит через роговицу, преломляется хрусталиком, затем проходит через стекловидное тело и формирует изображение на сетчатке, которое передается в головной мозг по зрительному нерву. Люди распознают объекты посредством физиологического процесса передачи зрительной информации от глаз к головному мозгу. Старение вызывает различные дегенеративные изменения в глазном яблоке. Например сообщается, что 90% случаев макулярной дегенерации представляют собой сухую возрастную макулярную дегенерацию, которая вызывает атрофию фоторецепторов в сетчатке. Иллюстративные дегенеративные глазные заболевания включают в себя макулярную дегенерацию, глаукому и катаракту. Кроме того, с увеличением продолжительности времени, проведенного за экраном компьютера, и использования смартфонов, распространенность глазных состояний, таких как ксерофтальмия, постоянно возрастает.

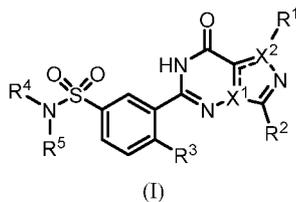
[0003] Многие заболевания требуют для лечения проведение инвазивных офтальмологических хирургических операций или хирургических операций высокой сложности, таких как лазерные хирургические операции. Глазные заболевания могут быть сложны с точки зрения коррекции в том случае, если глаз был поврежден, и за исключением глазных капель при ксерофтальмии, большинство терапевтических средств при глазных заболеваниях вводятся в инъекционной форме. Такие инъекции могут

вызывать боль или реакцию гиперчувствительности вокруг места инъекции, и по причине такого неприятного способа введения комплаентность пациента является низкой. Поэтому, при лечении глазных заболеваний для пациентов желательно снизить тяжесть лекарственного введения и улучшить комплаентность. Кроме того, для лечения и облегчения симптомов глазных заболеваний, из-за которых осложняется восстановление, желательно определить новые терапевтические мишени.

Краткое изложение сущности изобретения

[0004] Настоящее изобретение относится к соединениям-ингибиторам фосфодиэстеразы 5 (PDE-5) и/или фосфодиэстеразы 6 (PDE-6) и к композициям, содержащим упомянутые соединения. Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутые соединения представляют собой соединения-ингибиторы PDE-5 и/или PDE-6, являющиеся донорами оксида азота (NO), которые содержат заместитель-донор оксида азота, присоединенный к бензолсульфонамидной группе. Указанные соединения могут обеспечивать двойную функциональную активность, увеличивая активность протеинкиназы G (PKG) путем ингибирования PDE-5 и PDE-6 и/или стимулируя гуанилатциклазу (sGC) путем отдачи оксида азота (NO) заместителем-донором. Настоящее раскрытие также относится к способам применения упомянутых соединений и композиций для ингибирования PDE-5 и/или PDE-6 и увеличения активности протеинкиназы G (PKG). Указанные соединения и композиции находят свое применение в терапевтических целях, включая лечение целого ряда глазных заболеваний. Например, заявленные соединения могут быть использованы в качестве терапевтического средства при глаукоме, возрастной макулярной дегенерации (AMD), диабетической ретинопатии (DR), ксерофтальмии, катаракте или увеите. Также предусмотрены способы получения упомянутых соединений и композиций, и синтетических предшественников упомянутых соединений.

[0005] Согласно первому аспекту, настоящее изобретение относится к соединению-ингибитору PDE-5 и/или PDE-6 формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату, пролекарству или стереоизомеру, где:

X^1 и X^2 независимо выбраны из N и C, и по меньшей мере один из X^1 и X^2 представляет собой N;

R^1 представляет собой H или необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил;

R^2 представляет собой необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил;

R^3 представляет собой необязательно замещенный (C₁-C₅)алкокси;

R^4 представляет собой -H или необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил, и R^5 представляет собой 4-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое замещено одним или несколькими R^6 ,

или R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, циклически связаны с формированием 4-членного гетероцикла, который замещен одним или несколькими R^6 ; и

каждый R^6 независимо выбран из -O-NO₂, -OH, необязательно замещенного (C₁-C₅)алкила, необязательно замещенного (C₁-C₁₀)алкилена, необязательно замещенного (C₂-C₁₀)алкенила, необязательно замещенного (C₂-C₁₀)алкинила, необязательно замещенного (C₁-C₅)алкокси, необязательно замещенного (C₃-C₅)гетероцикла, необязательно замещенного (C₁-C₅)алкил-(C₃-C₅)гетероцикл-, необязательно замещенного (C₃-C₅)гетероцикл-(C₁-C₅)алкил-, необязательно замещенного (C₁-C₅)алкил-Z¹-(C₁-C₅)алкил-, необязательно замещенного (C₁-C₅)алкил-Z¹-(C₁-C₅)алкокси-, необязательно замещенного (C₁-C₁₀)алкил-NR¹-, необязательно замещенного (C₁-C₁₀)алкил-Z¹-(C₁-C₅)алкил-NR¹-, необязательно замещенного (C₁-C₁₀)алкокси-Z¹-(C₁-C₅)алкил-NR¹-, замещенного (C₁-C₅)алкил-(C₃-C₅)гетероцикл-(C₁-C₅)алкил-, замещенного неразветвленного линкера и замещенного разветвленного линкера, где Z¹ представляет собой -CO₂-, -O-, -OCO-, -CONH-, -NHCO- или -NH-, и заместители каждого R^6 независимо выбраны из -O-NO₂, -ONO, -OH, -NH₂, -COOH, галогена, (C₁-C₃)алкокси и (C₁-C₃)алкила.

[0006] Следует понимать, что все вариации солей, сольватов, гидратов, пролекарств и/или стереоизомеров соединений формулы (I)-(IIIb) подразумеваются как подлежащие охвату настоящим раскрытием. Также подразумевается, что настоящее раскрытие охватывает соединения формулы (I)-(IIIb) или их соль (например, фармацевтически приемлемую соль), включая отдельный стереоизомер, смесь стереоизомеров и/или изотопно-меченую форму соединений формулы (I)-(IIIb), например, описанные в любом из представленных в настоящем документе вариантов осуществления.

[0007] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I), по меньшей мере один R^6 замещен -O-NO₂, -ONO, -OH или -NH₂.

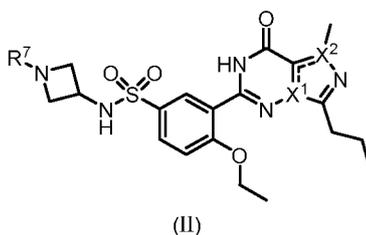
[0008] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение-ингибитор PDE-5 и/или PDE-6 представляет собой соединение-ингибитор PDE-5 и/или PDE-6, являющееся донором NO, и по меньшей мере один R⁶ замещен -O-NO₂.

[0009] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I), по меньшей мере один R⁶ замещен -OH или -NH₂.

[0010] Согласно некоторым вариантам осуществления, R⁴ представляет собой -H, и R⁵ представляет собой замещенный азетидин.

[0011] Согласно некоторым вариантам осуществления, R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, циклически связаны с формированием замещенного азетидина.

[0012] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, где:

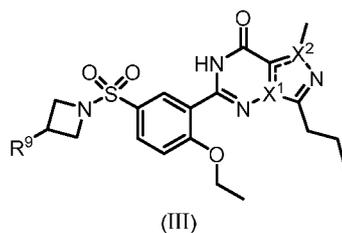
R⁷ выбран из -H, R⁷⁰ и R⁷¹-Z²-R⁷²;

R⁷⁰, R⁷¹ и R⁷² независимо выбраны из необязательно замещенного (C₁-C₅)алкила, необязательно замещенного (C₁-C₁₀)алкилена, необязательно замещенного (C₂-C₁₀)алкенила, необязательно замещенного (C₂-C₁₀)алкинила и необязательно замещенного (C₁-C₅)алкокси, где необязательный заместитель выбран из -OH, -NH₂ и -O-NO₂; и

Z² представляет собой -CO₂-, -O-, -OCO-, -CONH-, -NHCO- или -NH-.

[0013] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (II), Z² представляет собой -CO₂-, -OCO-, -O-, -CONH- или -NH-.

[0014] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (III):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер где:

R^9 выбран из $-O-NO_2$, $-NR^{10}R^{11}$, $-OR^{12}$, R^{90} и $R^{91}-Z^3-R^{92}$;

R^{90} , R^{91} и R^{92} независимо выбраны из необязательно замещенного (C_1-C_5)алкила, необязательно замещенного (C_1-C_{10})алкилена, необязательно замещенного (C_2-C_{10})алкенила, необязательно замещенного (C_2-C_{10})алкинила, необязательно замещенного (C_1-C_5)алкокси, необязательно замещенного (C_3-C_5)гетероцикл-(C_1-C_5)алкил- и необязательно замещенного (C_1-C_5)алкил-(C_3-C_5)гетероцикл-(C_1-C_5)алкил-, где необязательный заместитель выбран из $-OH$, $-NH_2$ и $-O-NO_2$;

Z^3 представляет собой $-CO_2-$, $-O-$, $-OCO-$, $-CONH-$, $-NHCO-$ или $-NH-$; и

R^{10} , R^{11} и R^{12} независимо представляют собой $-H$, необязательно замещенный (C_1-C_5)алкил или необязательно замещенный (C_1-C_5)алкил- Z^1 -(C_1-C_5)алкил-, где необязательный заместитель выбран из $-OH$, $-NH_2$ и $-O-NO_2$;

или R^{10} и R^{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, циклически связаны с формированием необязательно замещенного гетероцикла, где необязательный заместитель выбран из $-OH$, $-O-NO_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$ и $-CH_2O-NO_2$.

[0015] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (I)-(III), X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой C.

[0016] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (I)-(III), X^1 представляет собой C, и X^2 представляет собой N.

[0017] Согласно второму аспекту, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей описанные в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемую соль (например, соединения формулы (I)-(III)) и фармацевтически приемлемое вспомогательное средство.

[0018] Согласно третьему аспекту, настоящее изобретение относится к способу модулирования сигнального пути PKG путем ингибирования PDE-5 и/или PDE-6, включающему в себя приведение образца, содержащего PDE-5 и/или PDE-6, в контакт с эффективным количеством описанных в настоящем документе соединений или его фармацевтически приемлемой соли (например, соединения формулы (I)-(III)).

Краткое описание чертежей

[0019] Указанные и другие характерные черты, аспекты и преимущества настоящего изобретения станут более понятны с приведением последующего описания и прилагаемых чертежей, где:

[0020] На ФИГ. 1 отражены результаты исследования по снижению внутриглазного давления (IOP) с использованием препарата латанопростен бунод (0,024%) у кроликов с

нормальным внутриглазным давлением в различные моменты времени после инстилляций офтальмологических растворов. В левый глаз тестируемых животных в каждой группе дозированно вводили несущий раствор в количестве 50 мкл/глаз (контроль), тогда как в правый глаз вводили тот же объем раствора тестируемого соединения (обработка).

[0021] На ФИГ. 2 отражены результаты исследования по снижению ИОР с использованием препарата латанопрост (0,005%) у кроликов с нормальным внутриглазным давлением в различные моменты времени после инстилляций офтальмологических растворов (растворы в группах контроля в левый глаз и растворы в группах обработки в правый глаз).

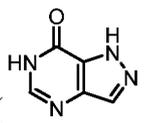
[0022] На ФИГ. 3 отражены результаты исследования по снижению ИОР с использованием иллюстративного соединения 18 (10 мг/мл) у кроликов в различные моменты времени после инстилляций офтальмологических растворов (растворы в группах контроля в левый глаз и растворы в группах обработки в правый глаз).

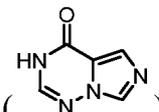
[0023] На ФИГ. 4 отражены полученные в тестируемой группе 4 результаты исследования по снижению ИОР с использованием иллюстративного соединения 18 (20 мг/мл) у кроликов в различные моменты времени после инстилляций офтальмологических растворов (растворы в группах контроля в левый глаз и растворы в группах обработки в правый глаз).

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Соединения-ингибиторы PDE-5 и/или PDE-6

[0024] Как обобщенно представлено выше, настоящее изобретение относится к бензолсульфонамид-содержащим соединениям и композициям для применения с целью ингибирования PDE-5 и/или PDE-6 и увеличения активности PKG. Соединения могут включать в себя бензолсульфонамидную группу, присоединенную к конденсированному гетероарилу, такому как бициклическая базовая структура 1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-

d]пиримидин-7-она () или конденсированная бициклическая базовая структура

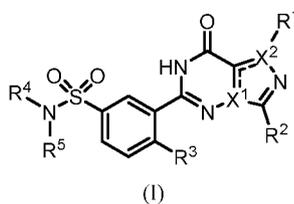
имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она ().

[0025] В соединениях-ингибиторах PDE-5 и/или PDE-6 согласно настоящему раскрытию, соединения на базе 1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она могут быть замещены по 5-положению базовой структуры замещенной бензолсульфонамидной

группой, и соединения на базе имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она могут быть замещены по 2-положению базовой структуры замещенной бензолсульфонамидной группой. Согласно различным вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, бензолсульфонамидная группа может быть необязательно дополнительно замещена по азоту. Соединения, содержащие такие замещенные бензолсульфонамидные группы, присоединенные к конденсированным бициклическим базовым структурам 1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она и имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она, описанным в настоящем документе, могут обладать целевыми видами биологической активности (например, описанными в настоящем документе) и обнаруживать целый ряд применений в терапевтических целях. Бензолсульфонамидная группа может быть дополнительно замещена (например, по азоту) замещающей группой, содержащей, например, одно или несколько из азетидинового гетероциклического кольца и/или короткой неразветвленной цепи (например, алкильной или алкоксиалкильной цепи).

[0026] Соединения-ингибиторы PDE-5 и/или PDE-6 могут дополнительно содержать заместитель $-O-NO_2$ с получением соединения-ингибитора PDE-5 и/или PDE-6, являющегося донором NO. Аспекты настоящего раскрытия включают в себя двойное действие соединений-ингибиторов PDE-5 и/или PDE-6, являющихся донором NO, которые способны к стимуляции гуанилатциклазы (sGC) (например, путем отдачи оксида азота (NO)) и ингибированию PDE-5 и/или PDE-6. Согласно некоторым вариантам осуществления, двойное действие соединения обеспечивает целевой синергический эффект при активации сигнального пути PKG. Соединения, содержащие заместитель $-O-NO_2$, могут отдавать оксид азота (NO, также известный как окись азота) и становиться после этого группой $-OH$. Полученные замещенные $-OH$ соединения также могут обладать способностью ингибировать активность PDE-5 и/или PDE-6.

[0027] Согласно первому аспекту, настоящее изобретение относится к соединению-ингибитору PDE-5 и/или PDE-6 формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату, пролекарству или стереоизомеру, где:

X^1 и X^2 независимо выбраны из N и C, и по меньшей мере один из X^1 и X^2 представляет собой N;

R^1 представляет собой $-H$ или необязательно замещенный (C_1-C_5)алкил;

R^2 представляет собой необязательно замещенный (C_1-C_5)алкил;

R^3 представляет собой необязательно замещенный (C_1-C_5)алкокси;

R^4 представляет собой -H или необязательно замещенный (C_1-C_5)алкил, и R^5 представляет собой 4-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое замещено одним или несколькими R^6 ,

или R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, циклически связаны с формированием 4-членного гетероцикла, который замещен одним или несколькими R^6 ; и

каждый R^6 независимо выбран из -OH, -O-NO₂, необязательно замещенного (C_1-C_5)алкила, необязательно замещенного (C_1-C_{10})алкилена, необязательно замещенного (C_2-C_{10})алкенила, необязательно замещенного (C_2-C_{10})алкинила, необязательно замещенного (C_1-C_5)алкокси, необязательно замещенного (C_3-C_5)гетероцикла, необязательно замещенного (C_1-C_5)алкил-(C_3-C_5)гетероцикл-, необязательно замещенного (C_3-C_5)гетероцикл-(C_1-C_5)алкил-, необязательно замещенного (C_1-C_5)алкил- Z^1 -(C_1-C_5)алкил-, необязательно замещенного (C_1-C_5)алкил- Z^1 -(C_1-C_5)алкокси-, необязательно замещенного (C_1-C_{10})алкил-NR¹-, необязательно замещенного (C_1-C_{10})алкил- Z^1 -(C_1-C_5)алкил-NR¹-, необязательно замещенного (C_1-C_{10})алкокси- Z^1 -(C_1-C_5)алкил-NR¹-, замещенного (C_1-C_5)алкил-(C_3-C_5)гетероцикл-(C_1-C_5)алкил-, замещенного неразветвленного линкера и замещенного разветвленного линкера, где Z^1 представляет собой -CO₂-, -O-, -OCO-, -CONH-, -NHCO- или -NH-, и заместители каждого R^6 независимо выбраны из -O-NO₂, -ONO, -OH, -NH₂, -COOH, галогена, (C_1-C_3)алкокси и (C_1-C_3)алкила.

[0028] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение-ингибитор PDE-5 и/или PDE-6 представляет собой соединение-ингибитор PDE-5 и/или PDE-6, являющееся донором NO. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I), по меньшей мере один R^6 замещен -O-NO₂.

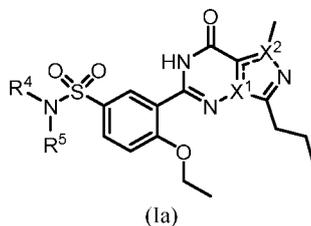
[0029] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I), по меньшей мере один R^6 замещен -O-NO₂, -O-NO, -OH или -NH₂. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I), по меньшей мере один R^6 замещен -OH или -NH₂.

[0030] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (I), R^1 представляет собой (C_1-C_5)алкил. Согласно другому варианту осуществления, R^1 представляет собой метил.

[0031] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (I), R^2 представляет собой n-пропил.

[0032] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (I), R^3 представляет собой этокси.

[0033] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia):

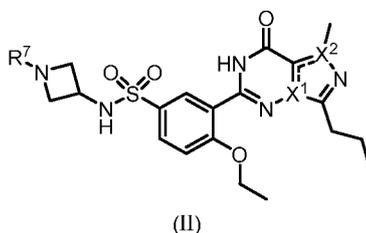


[0034] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (I)-(Ia), R^5 представляет собой замещенный азетидин. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^5 представляет собой замещенный азетидин-3-ил. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^5 представляет собой N-замещенный азетидин-3-ил. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^5 представляет собой азетидин, замещенный необязательно замещенным (C_1-C_5) алкилом, необязательно замещенным (C_1-C_{10}) алкиленом, необязательно замещенным (C_2-C_{10}) алкенилом, необязательно замещенным (C_2-C_{10}) алкинилом или необязательно замещенным (C_1-C_5) алкокси. Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (I)-(Ia), R^4 представляет собой -H. Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (I)-(Ia), R^4 представляет собой (C_1-C_3) алкил.

[0035] Согласно некоторым вариантам осуществления, X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой C.

[0036] Согласно некоторым вариантам осуществления, X^1 представляет собой C, и X^2 представляет собой N.

[0037] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II):



где:

R^7 выбран из -H, R^{70} и $R^{71}-Z^2-R^{72}$;

R^{70} , R^{71} и R^{72} независимо выбраны из необязательно замещенного (C_1-C_5) алкила, необязательно замещенного (C_1-C_{10}) алкилена, необязательно замещенного $(C_2-$

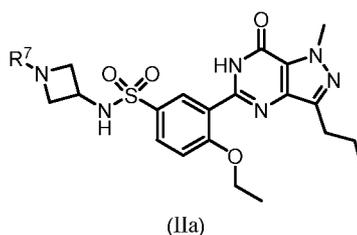
C₁₀)алкенила, необязательно замещенного (C₂-C₁₀)алкинила и необязательно замещенного (C₁-C₅)алкокси, где необязательный заместитель выбран из -OH, -NH₂ и -O-NO₂; и

Z² представляет собой -CO₂-, -O-, -OCO-, -CONH-, -NHCO- или -NH-.

[0038] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (I)-(II), X¹ представляет собой N, и X² представляет собой C.

[0039] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (I)-(II), X¹ представляет собой C, и X² представляет собой N.

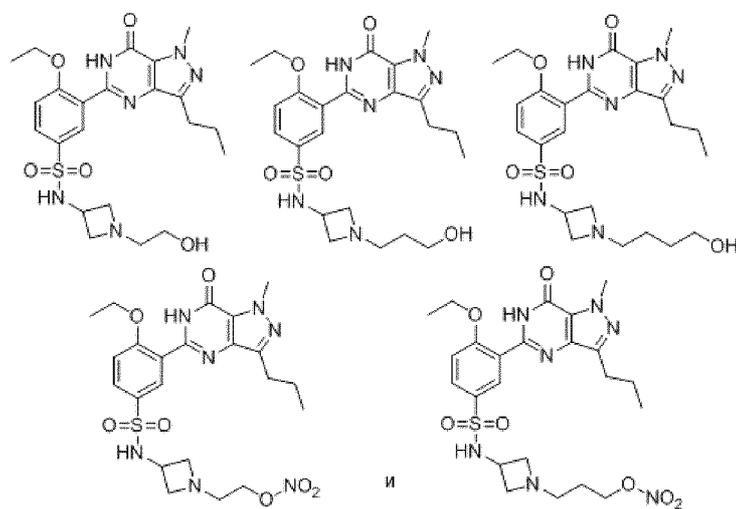
[0040] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (II), соединение соответствует формуле (IIa):



[0041] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (IIa), R⁷ представляет собой R⁷⁰. Согласно некоторым вариантам осуществления, R⁷⁰ представляет собой замещенный (C₁-C₅)алкил (например, замещенный (C₂-C₅)алкил).

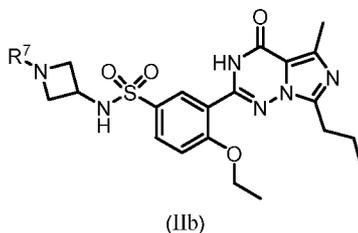
[0042] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (IIa), R⁷ представляет собой R⁸Oⁿ, где R⁸ представляет собой -H или -NO₂, и n равен 1, 2, 3, 4 или 5. Согласно некоторым вариантам осуществления, R⁸ представляет собой -H. Согласно некоторым вариантам осуществления, R⁸ представляет собой -NO₂. Согласно некоторым вариантам осуществления, n равен 2. Согласно некоторым вариантам осуществления, n равен 3. Согласно некоторым вариантам осуществления, n равен 4.

[0043] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (IIa), соединение выбрано из:



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера.

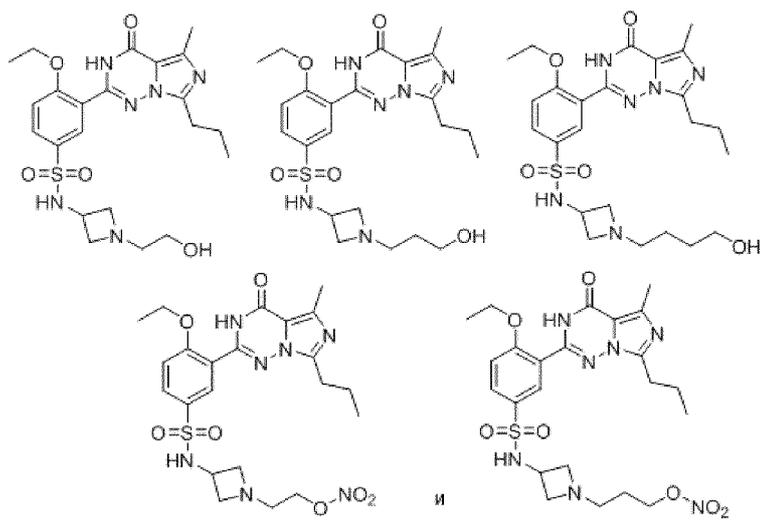
[0044] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (II), соединение соответствует формуле (IIb):



[0045] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (IIb), R⁷ представляет собой R⁷⁰. Согласно некоторым вариантам осуществления, R⁷⁰ представляет собой замещенный (C₁-C₅)алкил (например, замещенный (C₂-C₅)алкил).

[0046] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IIb), R⁷ представляет собой R⁸O(CH₂)_n, R⁸ представляет собой -H или -NO₂, и n равен 1, 2, 3, 4 или 5. Согласно некоторым вариантам осуществления, R⁸ представляет собой -H. Согласно некоторым вариантам осуществления, R⁸ представляет собой -NO₂. Согласно некоторым вариантам осуществления, n равен 2. Согласно некоторым вариантам осуществления, n равен 3. Согласно некоторым вариантам осуществления, n равен 4.

[0047] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (IIb), соединение выбрано из:

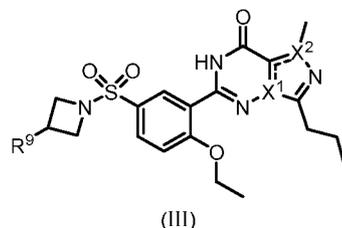


или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера.

[0048] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (I)-(Ia), R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, циклически связаны с формированием замещенного азетидина. Согласно некоторым вариантам осуществления, R⁴ и R⁵

циклически связаны с получением азетидина, замещенного (например, в 3-положении) необязательно замещенным (C₁-C₅)алкилом, необязательно замещенным (C₁-C₁₀)алкиленом, необязательно замещенным (C₂-C₁₀)алкенилом, необязательно замещенным (C₂-C₁₀)алкинилом или необязательно замещенным (C₁-C₅)алкокси.

[0049] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (I)-(Ia), соединение соответствует формуле (III):



где:

R⁹ выбран из -O-NO₂, -NR¹⁰R¹¹, -OR¹², R⁹⁰ и R⁹¹-Z³-R⁹²;

R⁹⁰, R⁹¹ и R⁹² независимо выбраны из необязательно замещенного (C₁-C₅)алкила, необязательно замещенного (C₁-C₁₀)алкилена, необязательно замещенного (C₂-C₁₀)алкенила, необязательно замещенного (C₂-C₁₀)алкинила, необязательно замещенного (C₁-C₅)алкокси, необязательно замещенного (C₃-C₅)гетероцикл-(C₁-C₅)алкила и необязательно замещенного (C₁-C₅)алкил-(C₃-C₅)гетероцикл-(C₁-C₅)алкила, где необязательный заместитель выбран из -OH, -NH₂ и -O-NO₂;

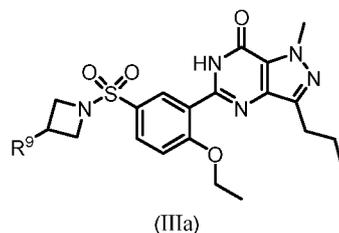
Z³ представляет собой -CO₂-, -O-, -OCO-, -CONH-, -NHCO- или -NH-; и

R¹⁰, R¹¹ и R¹² независимо представляют собой H, необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил или необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил-Z¹-(C₁-C₅)алкил, где необязательный заместитель выбран из -OH, -NH₂ и -O-NO₂;

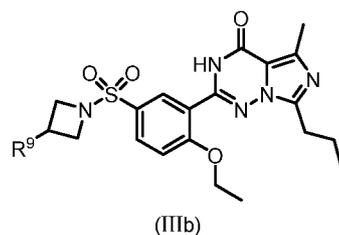
или R¹⁰ и R¹¹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, циклически связаны с формированием необязательно замещенного гетероцикла, где необязательный заместитель выбран из -OH, -O-NO₂, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH и -CH₂-O-NO₂.

[0050] Согласно некоторым вариантам осуществления, Z³ представляет собой -CO₂-, -O-, -OCO-, -CONH- или -NH-.

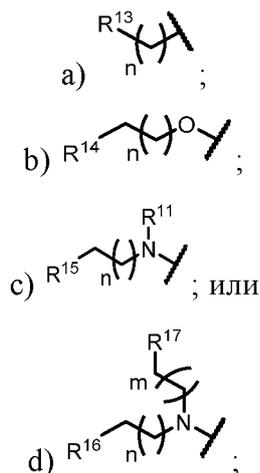
[0051] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (IIIa):



[0052] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (IIIb):



[0053] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (IIIa)-(IIIb), R^9 представляет собой



и где:

R^{11} представляет собой -H или метил;

R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} независимо выбраны из -OH, -NH₂ и -O-NO₂; и

n и m независимо выбраны из 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

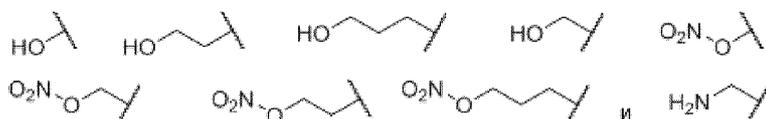
[0054] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (IIIa)-(IIIb), R^9

представляет собой . Согласно некоторым вариантам осуществления, R^{13} представляет собой -OH или -O-NO₂. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^{13} представляет собой -NH₂. Согласно некоторым вариантам осуществления, n равен 0 – 4, как например 0 – 3. Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (IIIa)-(IIIb),

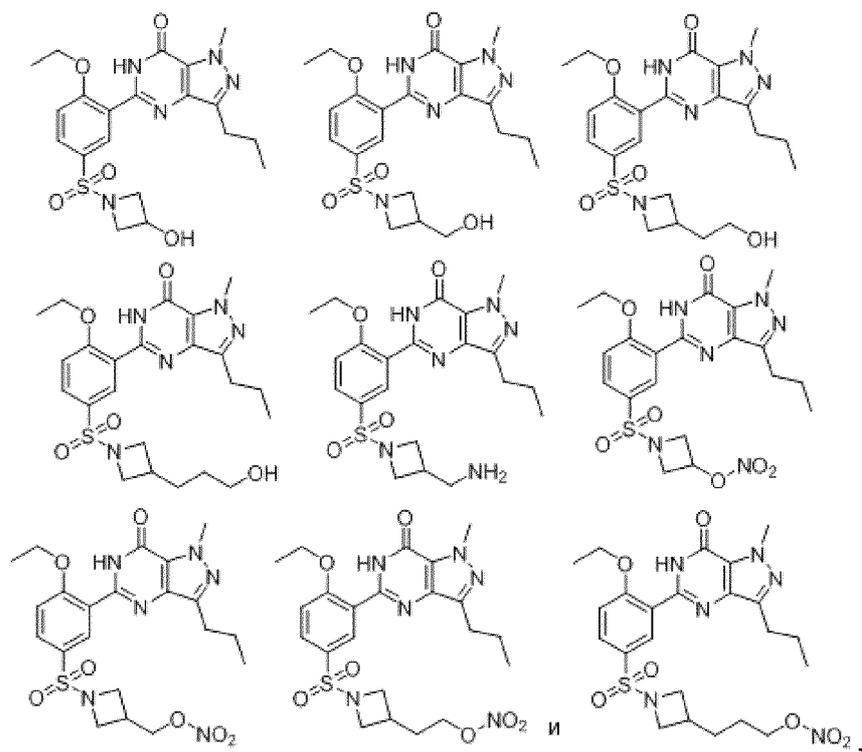
R^9 представляет собой .

[0055] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (IIIa)-(IIIb), R^9

представляет собой , выбранный из:

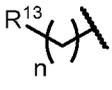


[0056] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (Ша), соединение выбрано из:

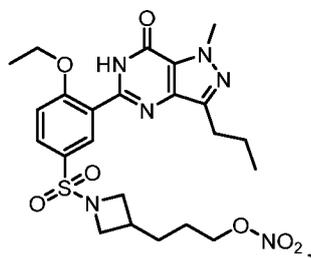


или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера.

[0057] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (Ша), R⁹ представляет

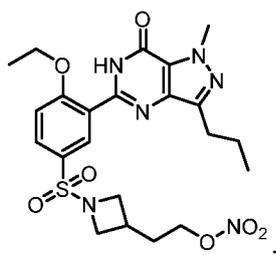
собой , R¹³ представляет собой -OH или -O-NO₂, и n равен 0 – 4, как например 0 – 3.

[0058] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение формулы (Ша) имеет структуру:



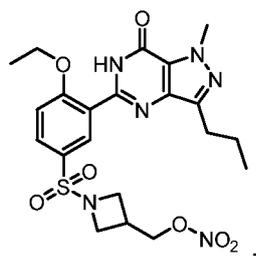
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер.

[0059] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение формулы (Ша) имеет структуру:



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер.

[0060] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение формулы (IIIa) имеет структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер.

[0061] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (IIIb), R^9 представляет

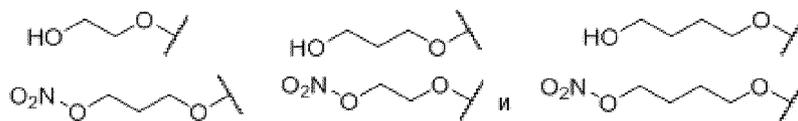
собой $\begin{matrix} R^{13} \\ | \\ \text{---} \\ | \\ n \end{matrix}$, R^{13} представляет собой -ОН или -O-NO₂, и n равен 0–4, как например 0 – 3.

[0062] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (IIIa)-(IIIb), R^9

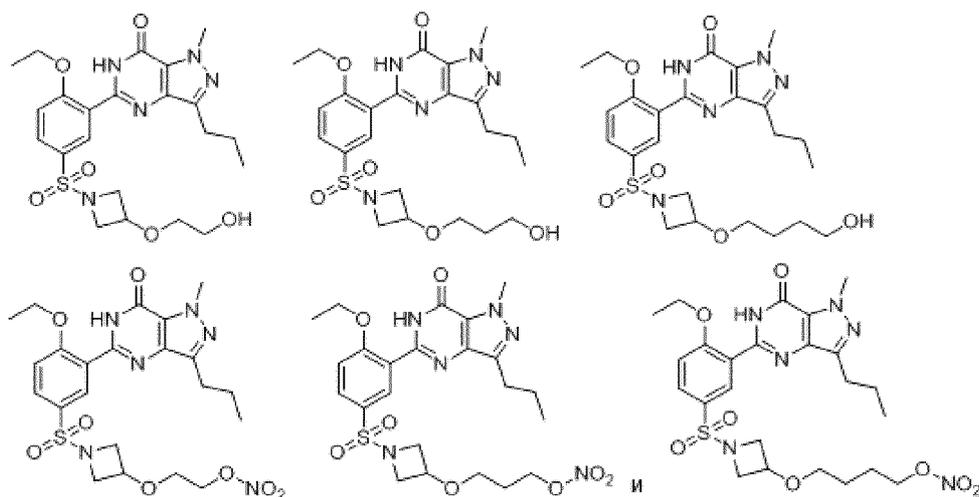
представляет собой $\begin{matrix} \text{---} \\ | \\ \text{---} \\ | \\ n \end{matrix}$. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^{14} представляет собой -ОН или -O-NO₂. Согласно некоторым вариантам осуществления, n равен 1 – 5, как например 1 – 4.

[0063] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (IIIa)-(IIIb), R^9

представляет собой $\begin{matrix} \text{---} \\ | \\ \text{---} \\ | \\ n \end{matrix}$, выбранный из:



[0064] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (IIIa), соединение выбрано из:



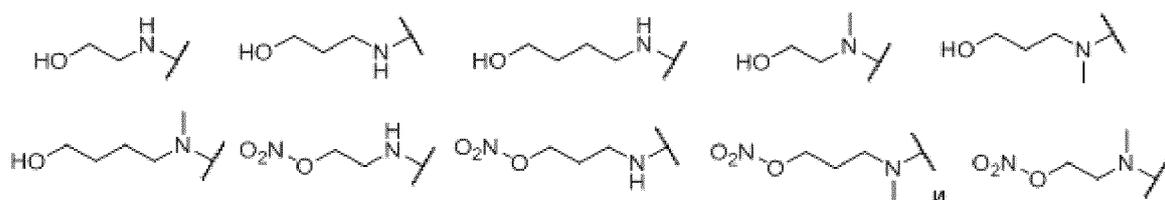
или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера.

[0065] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (Ша)-(Шб), R^9

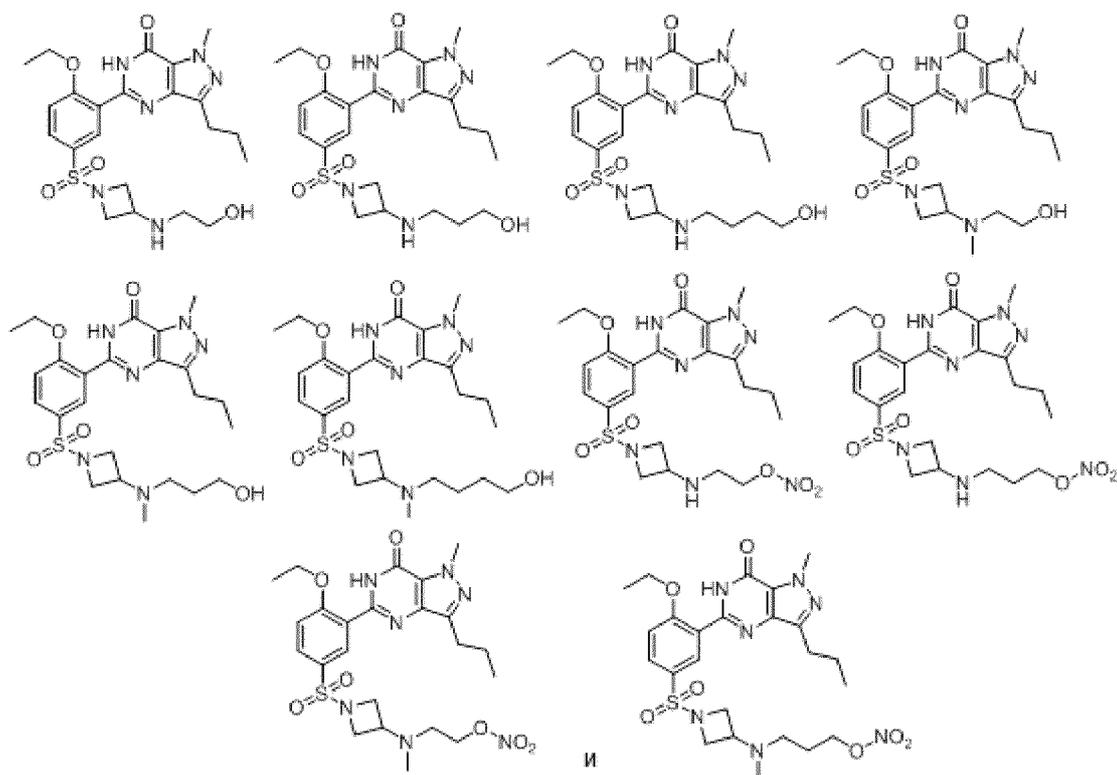
представляет собой $R^{15}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^{15} представляет собой -OH или -O-NO₂. Согласно некоторым вариантам осуществления, n равен 1 – 5, как например 1 – 4. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^{11} представляет собой -H. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^{11} представляет собой метил.

[0066] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (Ша)-(Шб), R^9

представляет собой $R^{15}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11})_2$, выбранный из:

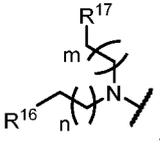


[0067] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (Ша), соединение выбрано из:

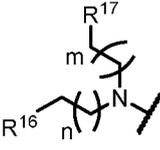


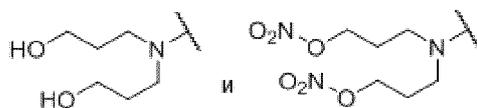
или его фармацевтически приемлемая соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера.

[0068] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (Ша)-(Шб), R^9

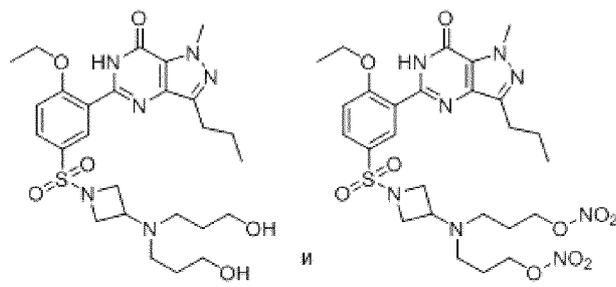
представляет собой . Согласно некоторым вариантам осуществления, R^{16} и R^{17} независимо представляют собой -ОН или -O-NO₂. Согласно некоторым вариантам осуществления, n и m независимо представляют собой 2 – 5, как например 2 – 4. Согласно некоторым вариантам осуществления, каждый R^{16} и R^{17} представляют собой -ОН или -O-NO₂. Согласно некоторым вариантам осуществления, каждый n и m равен 2 – 5, как пример 2 – 4.

[0069] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (Ша)-(Шб), R^9

представляет собой , выбранный из:

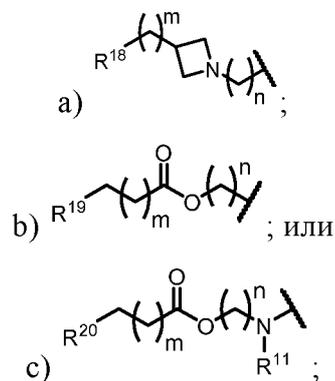


[0070] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (Ша), соединение выбрано из:



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера.

[0071] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (Ша)-(Шб), R^9 представляет собой

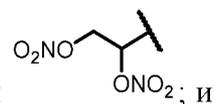


где:

R^{11} представляет собой -H или метил;

R^{18} выбран из -OH, -NH₂ и -O-NO₂;

R^{19} и R^{20} независимо выбраны из -OH, -NH₂, -O-NO₂ и



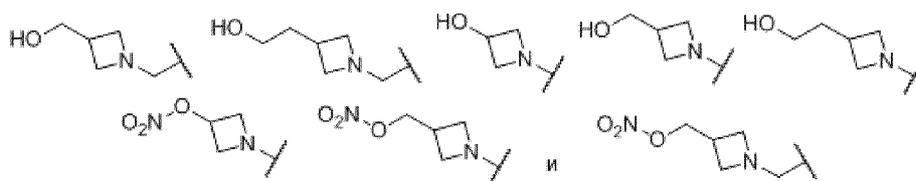
n и m независимо выбраны из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

[0072] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (Ша)-(Шб), R^9

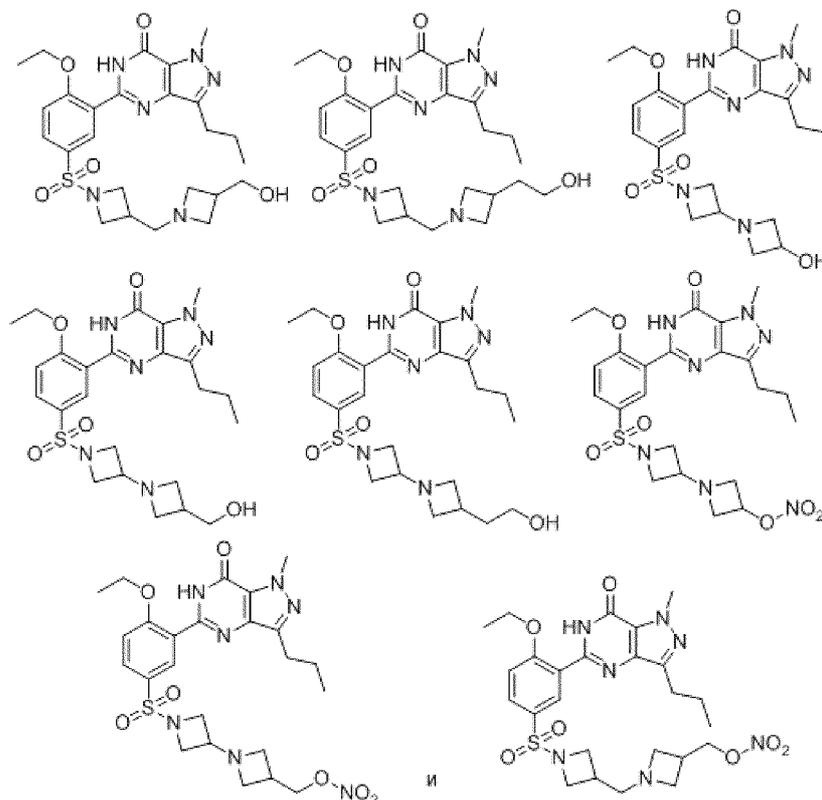
представляет собой . Согласно некоторым вариантам осуществления, R^{18} выбран из -OH и -O-NO₂. Согласно некоторым вариантам осуществления, n равен 0 – 2, как например 0 или 1. Согласно некоторым вариантам осуществления, m равен 0 – 3, как например 0 – 2, например, 0, 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления, n равен 0 – 2, и m равен 0 – 3, как например 0 – 2.

[0073] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (Ша)-(Шб), R^9

представляет собой , выбранный из:

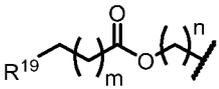


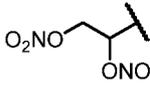
[0074] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (Ша), соединение выбрано из:



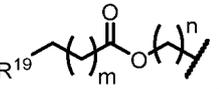
или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера.

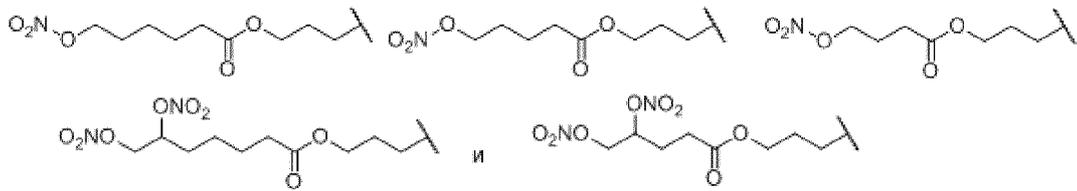
[0075] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (Ша)-(Шб), R^9

представляет собой . Согласно некоторым вариантам осуществления, R^{19}

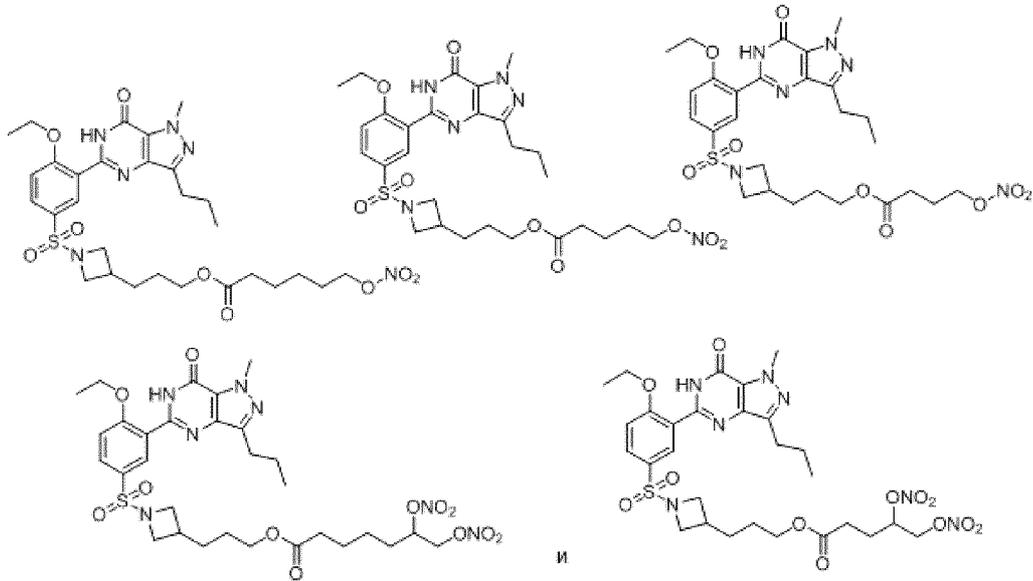
выбран из -OH, -O-NO₂ и . Согласно некоторым вариантам осуществления, n равен 0 – 4, как например 1 – 3. Согласно некоторым вариантам осуществления, m равен 0 – 4, как например 1 – 4. Согласно некоторым вариантам осуществления, n равен 0 – 4, и m равен 0 – 4.

[0076] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (Ша)-(Шб), R^9

представляет собой , выбранный из:

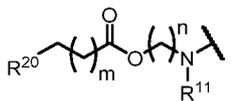


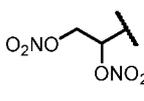
[0077] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (Ша), соединение выбрано из:



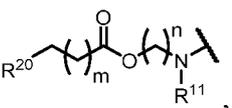
или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера.

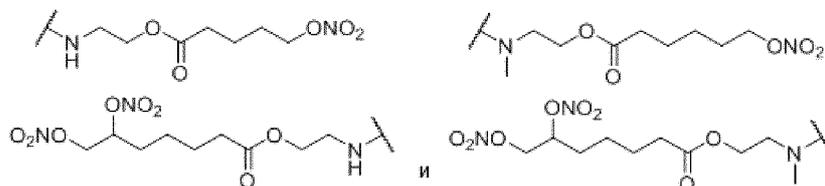
[0078] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (Ша)-(Шб), R^9

представляет собой . Согласно некоторым вариантам осуществления, R^{20}

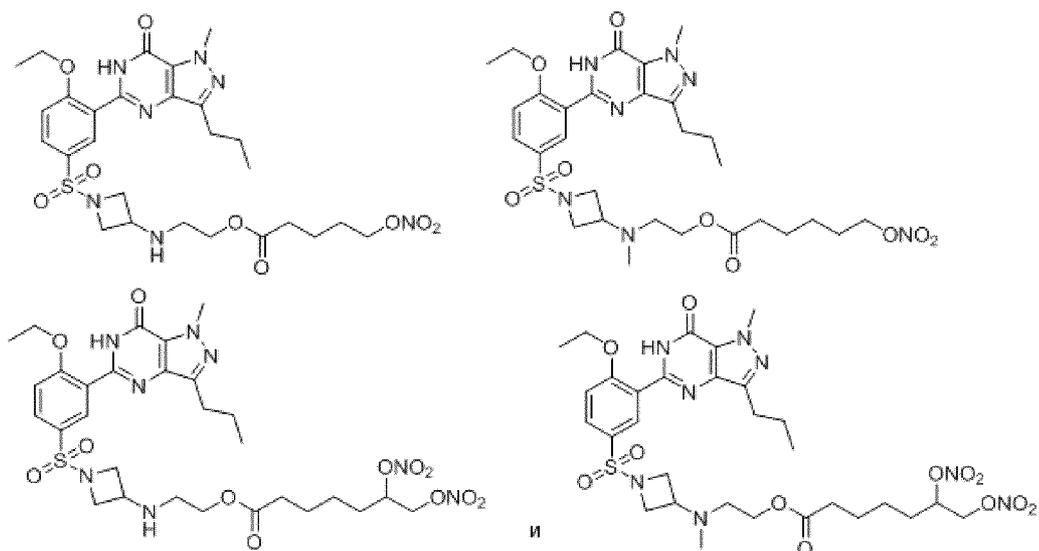
выбран из -OH, -O-NO₂ и . Согласно некоторым вариантам осуществления, n равен 2 – 6, как например 2 – 4. Согласно некоторым вариантам осуществления, m равен 0 – 5, как например 1 – 4. Согласно некоторым вариантам осуществления, p равен 2 – 4, и t равен 0 – 5. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^{11} представляет собой -H. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^{11} представляет собой метил.

[0079] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (Ша)-(Шб), R^9

представляет собой , выбранный из:



[0080] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (IIIa), соединение выбрано из:



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера. Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (IIIa)-(IIIb), R^9

представляет собой $\begin{matrix} R^{13} \\ | \\ \text{---} \\ | \\ n \end{matrix}$ или $\begin{matrix} R^{11} \\ | \\ \text{---} \\ | \\ n \end{matrix}$;

где:

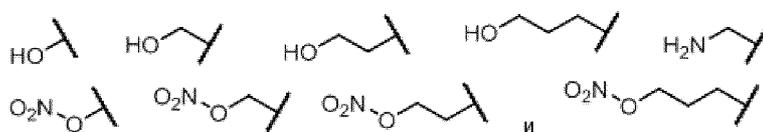
R^{11} представляет собой -H или метил;

R^{13} и R^{15} независимо выбраны из -OH, -NH₂ и -O-NO₂; и

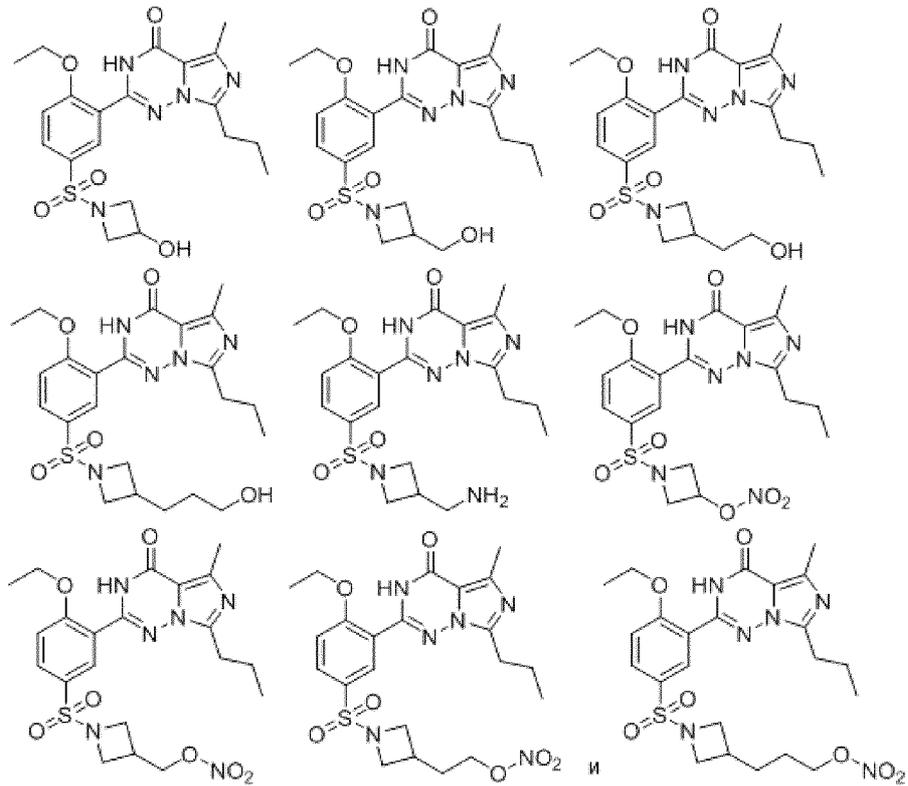
n и m независимо выбраны из 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

[0081] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (IIIb), R^9 представляет

собой $\begin{matrix} R^{13} \\ | \\ \text{---} \\ | \\ n \end{matrix}$, выбранный из:



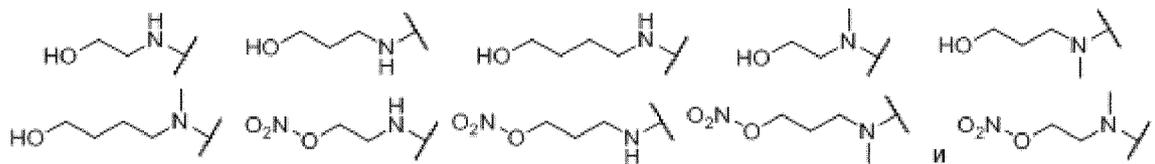
[0082] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (IIIb), соединение выбрано из:



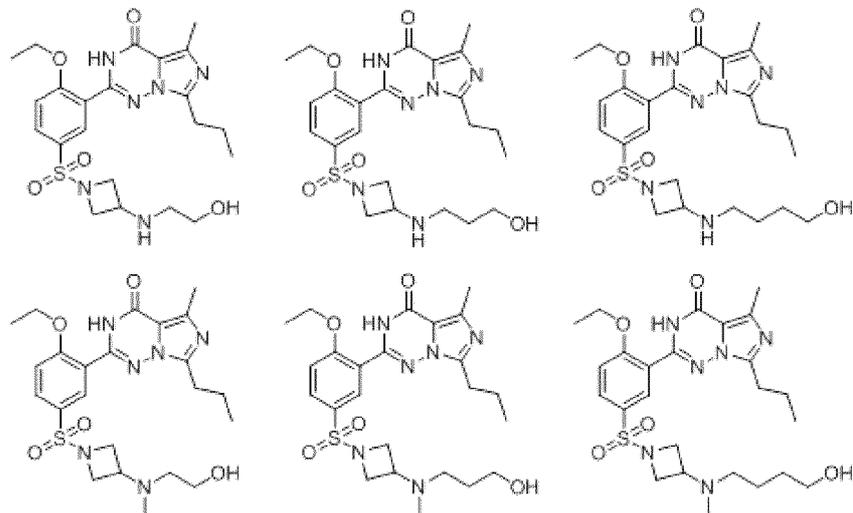
или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера.

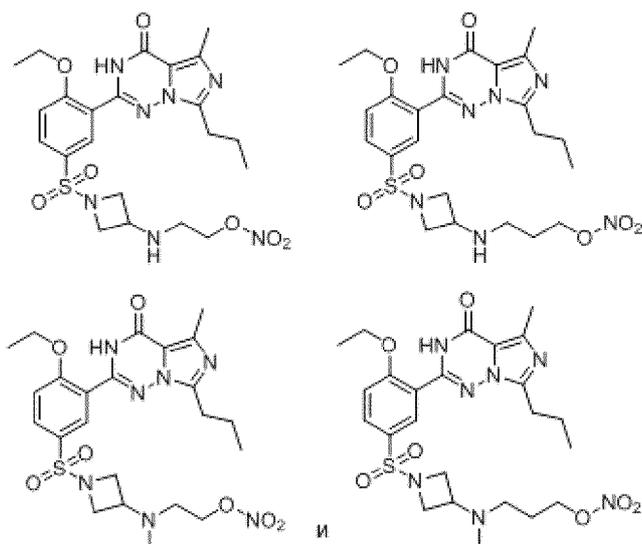
[0083] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (IIIb), R⁹ представляет

собой $R^{15}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(R^{11})-\text{Y}$, выбранный из:



[0084] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (IIIb), соединение выбрано из:





или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера.

[0085] Следует понимать, что все вариации солей, сольватов, гидратов, пролекарств и/или стереоизомеров соединений, описанных в настоящем документе и представленных в Таблице 1, подразумеваются как подлежащие охвату настоящим раскрытием.

[0086] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение представлено структурой одного из соединений, представленных в Таблице 1. Подразумевается, что настоящее раскрытие охватывает любое из соединений, представленных в Таблице 1, или его соль, сольват, гидрат, пролекарство, отдельный стереоизомер, смесь стереоизомеров и/или изотопно-меченую форму.

Таблица 1 – Соединения			
Соед. №	Структура	Соед. №	Структура
1		2	
3		4	

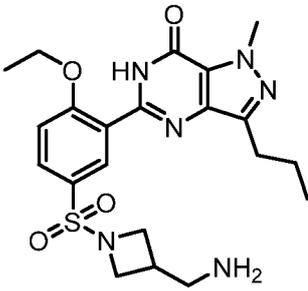
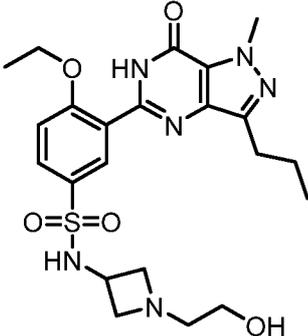
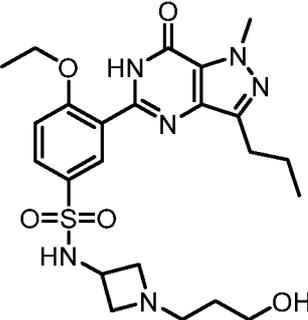
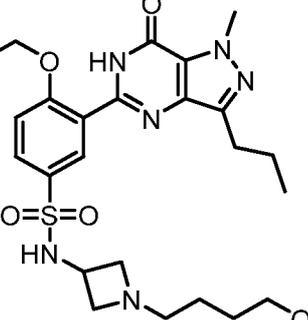
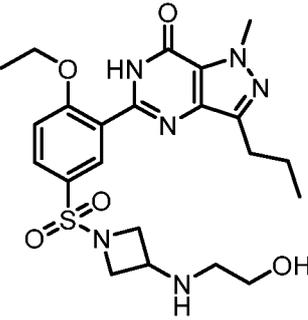
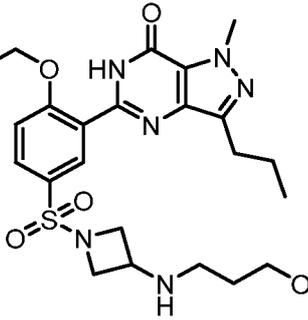
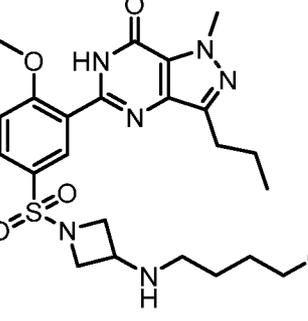
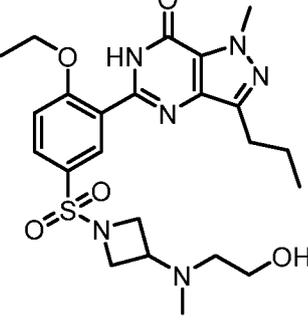
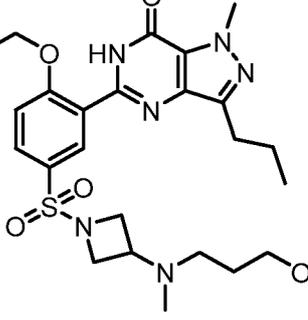
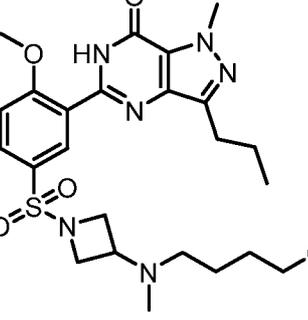
Таблица 1 – Соединения			
Соед. №	Структура	Соед. №	Структура
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

Таблица 1 – Соединения			
Соед. №	Структура	Соед. №	Структура
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

Таблица 1 – Соединения			
Соед. №	Структура	Соед. №	Структура
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

Таблица 1 – Соединения			
Соед. №	Структура	Соед. №	Структура
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	

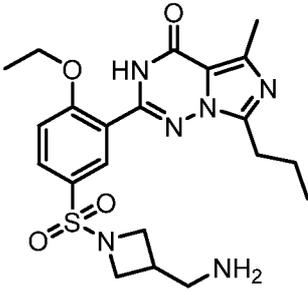
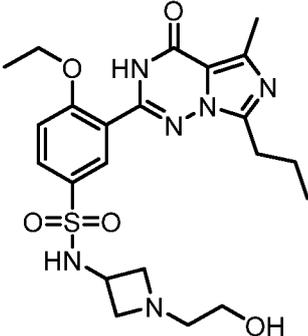
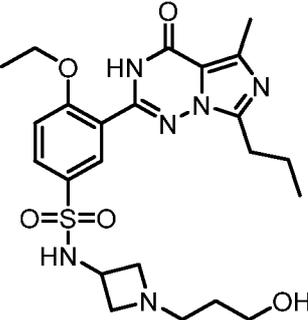
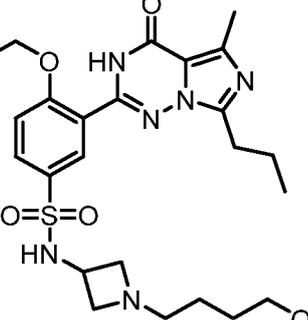
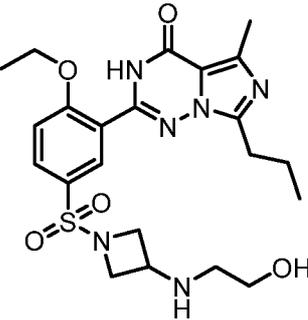
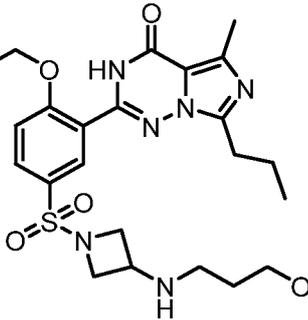
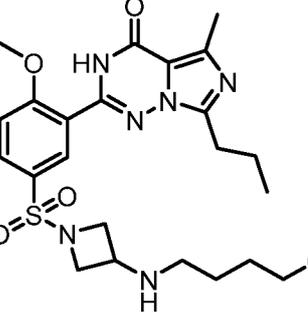
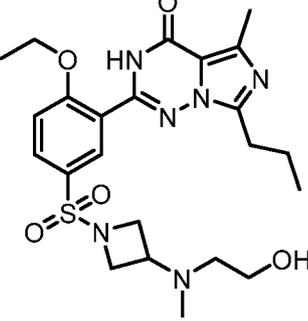
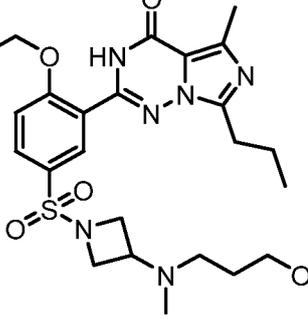
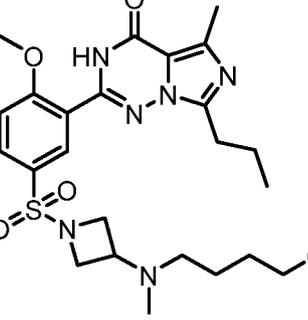
Таблица 1 – Соединения			
Соед. №	Структура	Соед. №	Структура
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	

Таблица 1 – Соединения			
Соед. №	Структура	Соед. №	Структура
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

Таблица 1 – Соединения			
Соед. №	Структура	Соед. №	Структура
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	

Таблица 1 – Соединения			
Соед. №	Структура	Соед. №	Структура
75			

Изотопно-меченые аналоги

[0087] Настоящее раскрытие также охватывает изотопно-меченые соединения, которые идентичны соединениям, описанным в настоящем документе, за исключением того, что один или несколько атомов замещены атомом, характеризующимся атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе («изотопологи»). Соединения согласно настоящему раскрытию также могут содержать не встречающееся в природе процентное содержание атомных изотопов для одного или нескольких атомов, которые входят в состав таких соединений. Примеры изотопов, которые могут быть включены в состав соединений, описанных в настоящем документе, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H («D»), ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно. Например, соединение, описанное в настоящем документе, может содержать один или несколько атомов H, замещенных дейтерием.

[0088] Как правило подразумевается, что ссылка на какой-либо определенный элемент, такой как водород или H, или его описание включают в себя все изотопы данного элемента. Например, если определено, что группа R включают в себя водород или H, то она также включает в себя дейтерий и тритий. Таким образом, соединения, содержащие радиоактивные изотопы, такие как тритий, ^{14}C , ^{32}P и ^{35}S , подпадают под объем технологии согласно настоящему изобретению. Исходя из раскрытия, представленного в настоящем документе, методики введения таких меток в соединения согласно настоящей технологии будут совершенно очевидны специалистам в данной области техники.

[0089] Если не указано иное, то подразумевается, что описанные в настоящем документе соединения включают в себя соединения, которые отличаются лишь присутствием одного или нескольких изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, характеризующиеся структурой согласно настоящему раскрытию за исключением замены

водорода дейтерием или тритием или замены углерода ^{13}C - или ^{14}C -обогащенным углеродом подпадают под объем настоящего раскрытия.

[0090] Согласно некоторым вариантам осуществления, определенные изотопно-меченые соединения, такие как соединения, меченые ^3H и ^{14}C , могут быть применимы при анализе распределения в тканях соединения и/или субстрата. Меченые тритием (^3H) и углеродом-14 (^{14}C) соединения могут быть особенно предпочтительны по причине простоты их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, могут наделять определенными терапевтическими преимуществами, являющимися результатом большей метаболической стабильности, увеличенным временем полувыведения *in vivo* или сниженными требованиями к дозировке, а потому могут быть предпочтительны в некоторых обстоятельствах. Изотопно-меченые соединения, как правило, могут быть получены путем следования методикам, аналогичным описанным в настоящем документе, например, в разделе «Примеры», но путем замены изотопно-немеченого реагента изотопно-меченым реагентом.

[0091] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения, раскрытые в настоящем документе, являются дейтерированными аналогами любых соединений или их соли, описанных в настоящем документе. Дейтерированный аналог соединения формулы (I)-(IIIb) представляет собой соединение, в котором один или несколько атомов водорода замещены дейтерием. Согласно некоторым вариантам осуществления, дейтерированный аналог представляет собой соединение формулы (I), которое содержит дейтерированную группу R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 или R^6 .

[0092] Замещенные дейтерием соединения синтезируют с использованием различных способов, таких как описанные в документах: Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; and Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32.

[0093] Дейтерированные исходные вещества являются легко доступными и, будучи подвергнутыми способам синтеза, описанным в настоящем документе, обеспечивают синтез дейтерий-содержащих соединений. Большое число дейтерий-содержащих реагентов и структурных элементов являются коммерчески доступными от поставщиков химических товаров, таких как Aldrich Chemical Co.

Фторированные аналоги

[0094] Согласно некоторым вариантам осуществления, раскрытые в настоящем документе соединения являются фторированными аналогами любых соединений или их соли, описанных в настоящем документе. Фторированный аналог соединения формулы (I)-(III) представляет собой соединение, в котором один или несколько атомов водорода или заместителей замещены атомом фтора. Согласно некоторым вариантам осуществления, фторированный аналог представляет собой соединение формулы (I), которое содержит фторированную группу R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 или R^6 . Согласно некоторым вариантам осуществления фторированного аналога соединения формулы (I), атом водорода алифатической или ароматической C-H связи замещен атомом фтора. Согласно некоторым вариантам осуществления фторированного аналога соединения формулы (I), по меньшей мере один атом водорода необязательно замещенного арила или необязательно замещенного гетероарила замещен атомом фтора. Согласно некоторым вариантам осуществления фторированного аналога соединения формулы (I), гидроксильный заместитель (-OH) или аминозаместитель (-NH₂) замещен атомом фтора. Согласно некоторым вариантам осуществления фторированного аналога соединения, соединение содержит один или несколько заместителей, независимо выбранных из -F, -CF₃, -CF₂CF₃, -CHF₂, -OCF₃, -OCHF₂ и -OCF₂CF₃.

Изомеры

[0095] Подразумевается, что используемый в настоящем документе термин «соединение» включает в себя все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы описанных структур.

[0096] Описанные в настоящем документе соединения могут содержать асимметрические центры, геометрические центры (например, двойную связь) или и то и другое. Если не указана конкретная стереохимия или изомерная форма, то предусмотрены все хиральные, диастереоизомерные, рацемические формы и все геометрические изомерные формы структуры. Согласно некоторым вариантам осуществления, описанные в настоящем документе соединения содержат один или несколько хиральных атомов. Следует понимать, что если абсолютная стереохимия точно не указана, то каждый хиральный центр может независимо характеризоваться R-конфигурацией или S-конфигурацией или их смесью. Поэтому, описанные в настоящем документе соединения включают в себя обогащенные или разделенные оптические изомеры по некоторым или всем асимметрическим атомам, очевидным из описания. Рацемические смеси R-энантиомера и S-энантиомера, и энантимерно-обогащенные смеси стереоизомеров,

состоящие из R- и S-энантиомеров, а также отдельные оптические изомеры, могут быть выделены или синтезированы таким образом, чтобы быть по существу свободными от их партнеров по энантиомерной или диастереоизомерной паре, и все указанные стереоизомеры подпадают под объем технологии согласно настоящему изобретению.

[0097] Соединения согласно настоящему раскрытию, содержащие асимметрически замещенный атом, могут быть выделены в оптически активной или рацемической формах. В данной области техники хорошо известно, как получить оптически активные формы, например, путем оптического расщепления рацемических форм, путем синтеза из оптически активных исходных веществ или посредством применения хиральных вспомогательных реагентов.

[0098] Геометрические изомеры, являющиеся результатом перегруппировки заместителей вокруг углерод-углеродной двойной связи или перегруппировки заместителей вокруг циклоалкильного или гетероциклического кольца, также могут существовать у соединений согласно настоящему раскрытию. Геометрические изомеры олефинов, C=N двойных связей или других типов двойных связей могут присутствовать у соединений, описанных в настоящем документе, и все такие стабильные изомеры включены в настоящее раскрытие. Более определенно, *цис* и *транс* геометрические изомеры соединений согласно настоящему раскрытию также могут существовать и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде разделенных изомерных форм.

[0099] Соединения согласно настоящему раскрытию также включают в себя таутомерные формы. Таутомерные формы являются результатом обмена местами одинарной связи и смежной двойной связи с одновременной миграцией протона. Таутомерные формы включают в себя прототропные таутомеры, которые являются изомерными состояниями протонирования, обладающими одними и теми же эмпирической формулой и суммарным зарядом. Примеры прототропных таутомеров включают в себя пары кетон – енол, пары амид – имидокислота, пары лактам – лактим, пары амид – имидокислота, пары енамин – имин и циклические формы, в которых протон может занимать два или более положений в гетероциклической системе, например, 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н-изоиндол, и 1Н- и 2Н-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или стерически «замкнуты» в одну форму соответствующим замещением.

Соли и другие формы

[00100] Согласно некоторым вариантам осуществления, описанные в настоящем документе соединения присутствуют в форме соли. Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения предусмотрены в форме фармацевтически приемлемой соли.

[00101] Соединения, включенные в композиции согласно настоящему раскрытию, которые являются основными по природе, способны формировать широкий ряд солей с различными неорганическим или органическими кислотами. Кислоты, которые могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей таких основных соединений, представляют собой кислоты, которые формируют нетоксичные кислотно-аддитивные соли, т.е. соли, содержащие фармацевтически приемлемые анионы, включая без ограничения хлоридные, 2,2,2-трифторацетатные (TFA), и формиатные соли.

[00102] Соединения, содержащие функциональную аминогруппу или азот-содержащую гетероарильную группу, могут быть основными по природе и могут взаимодействовать с целым рядом неорганических и органических кислот с формированием соответствующих фармацевтически приемлемых солей. Неорганические кислоты, обычно используемые для получения таких солей, включают в себя хлористоводородную кислоту и родственные неорганические кислоты. Органические кислоты, обычно используемые для получения таких солей, включают в себя муравьиную кислоту и родственные органические кислоты. Поэтому такие фармацевтически приемлемые соли включают в себя хлориды и родственные соли.

[00103] Другие примеры солей включают в себя анионы соединений согласно настоящему раскрытию, составленные с подходящим катионом, таким как N^+ , NH_4^+ и NW_4^+ (где W может представлять собой C_1 - C_8 алкильную группу), и т.п. Для терапевтического применения, соли соединений согласно настоящему раскрытию могут быть фармацевтически приемлемыми. Тем не менее, соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут находить применение, например, при получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения.

[00104] Соединения, включенные в композиции согласно настоящему раскрытию, которые являются кислыми по природе, способны формировать соли оснований с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают в себя соли щелочных металлов или щелочно-земельных металлов и, в частности, соли кальция, магния, натрия, лития, цинка, калия и железа.

[00105] Соединения, которые содержат основной или кислый фрагмент, также могут формировать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами.

Соединения согласно настоящему раскрытию могут одновременно содержать и кислые, и основные группы, например, одну аминогруппу и одну карбоксикислотную группу. В таком случае, соединение может существовать в виде кислотно-аддитивной соли, цвиттер-иона или соли основания.

[00106] Соединения, описанные в настоящем документе, могут присутствовать в различных формах, включая кристаллическую, порошкообразную или аморфную формы указанных соединений, фармацевтически приемлемые соли, включая, например, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты, гидраты, несольватированные полиморфы (включая ангидраты), конформационные полиморфы и аморфные формы соединений, а также в виде их смесей.

[00107] Соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в виде сольватов, в особенности гидратов, и если не указано иное, то предусмотрены все такие сольваты и гидраты. Гидраты могут формироваться в процессе производства соединений или содержащих соединения композиций, или гидраты могут формироваться с течением времени вследствие гигроскопичной природы соединений. Соединения согласно настоящей технологии также могут существовать в виде органических сольватов, в том числе включая сольваты с диметилформамидом (DMF), эфиром и спиртом. Идентификация и получение любого конкретного сольвата находится в рамках квалификации среднего специалиста в области органического синтеза или медицинской химии.

[00108] Согласно некоторым вариантам осуществления, описанные в настоящем документе соединения присутствуют в форме сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления, описанные в настоящем документе соединения присутствуют в форме гидрата, если компонентом-растворителем сольвата является вода.

Пролекарства

[00109] Согласно некоторым вариантам осуществления, описанные в настоящем документе соединения присутствуют в форме пролекарства. Могут быть получены любые удобные формы пролекарств заявленных соединений, например, в соответствии со стратегиями и способами, раскрытыми в документе Rautio *et al.* ("Prodrugs: design and clinical applications", *Nature Reviews Drug Discovery* 7, 255-270 (February 2008)).

Синтез соединений

[00110] Соединения согласно настоящему раскрытию могут быть синтезированы в соответствии со стандартными способами, известными из уровня техники [см., например,

Morrison and Boyd in "Organic Chemistry", 6th edition, Prentice Hall (1992)]. Некоторые соединения и/или промежуточные соединения согласно настоящему раскрытию могут быть коммерчески доступными, известными из литературы или легко получаемыми специалистом в данной области техники с использованием стандартных методик. Некоторые соединения согласно настоящему раскрытию могут быть синтезированы с использованием схем, примеров или промежуточных соединений, описанных в настоящем документе. Если синтез соединения, промежуточного соединения или их варианта полностью не описан, то специалисты в данной области техники смогут понять, что для получения представленных соединений или промежуточных соединений или их вариантов продолжительность реакции, число эквивалентов реагентов и/или температура могут быть модифицированы относительно реакций, описанных в настоящем документе, и что для получения таких соединений, промежуточных соединений или вариантов могут быть необходимы или желательны различные методики выделения продуктов и/или очистки.

[00111] Точная структура синтезированных соединений может быть подтверждена способами, известными специалистам в данной области техники, например, методом спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или масс-спектрометрии.

Композиции

[00112] Соединения согласно настоящему раскрытию могут быть включены в состав композиции, которая содержит одно или несколько таких соединений и по меньшей мере одно вспомогательное вещество (например, фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество). Такие композиции могут включать в себя соединение-ингибитор PDE-5 и/или PDE-6 или соединение-ингибитор PDE-5 и/или PDE-6, являющееся донором NO (например, описанные в настоящем документе).

[00113] Соединения, описанные в настоящем документе, могут находить свое применение в фармацевтических композициях для введения нуждающемуся в этом субъекту при лечении целого ряда заболеваний, при которых требуется ингибирование PDE-5 и/или PDE-6. Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения согласно настоящему раскрытию могут быть включены в состав фармацевтических композиций.

[00114] Соответственно, согласно второму аспекту, настоящее раскрытие относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, его фармацевтически приемлемую соль или его пролекарство и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Выражение «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество»

относится к любому ингредиенту, отличному от описанных в этом документе соединений согласно настоящему изобретению (например, к несущей среде, способной суспендировать или растворять активное соединение или любые другие подходящие фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества или добавки), и являющемуся по существу нетоксичным и не вызывающим воспаление у пациента. Вспомогательные вещества могут включать в себя, например: антиадгезивные средства, антиоксиданты, связующие вещества, покровные вещества, добавки для прессования, разрыхлители, красители (окрашивающие вещества), смягчающие средства, эмульгаторы, наполнители (разбавители), пленкообразующие или покровные средства, вкусоароматизаторы, ароматические добавки, глиданты (противослеживающие средства), лубриканты, консерванты, печатные краски, сорбенты, средства, облегчающие дозирование или диспергирование, подсластители и гидратную воду. Согласно некоторым вариантам осуществления, фармацевтическая композиция содержит соединение, описанное в настоящем документе, его фармацевтически приемлемую соль или его пролекарство в терапевтически эффективном количестве.

[00115] Фармацевтическая композиция может быть составлена в соответствии с любыми подходящими способами, и может быть приготовлена в виде различных форм для перорального введения, таких как таблетки, пилюли, порошки, капсулы, сиропы, эмульсии и микроэмульсии, или в виде форм для отличного от перорального введения, таких как глазные капли или препараты для внутримышечного, внутривенного или подкожного введения. Согласно одному примеру, фармацевтическую композицию может вводиться в глаза в форме глазных капель. Согласно одному примеру, фармацевтическая композиция может представлять собой офтальмологическую композицию, такую как композиция в виде глазных капель.

[00116] Согласно некоторым вариантам осуществления, фармацевтические композиции составляют для пероральной доставки. В том случае, когда фармацевтическую композицию приготавливают в форме для перорального введения, примеры добавок или носителей, которые могут быть использованы, включают в себя целлюлозу, силикат кальция, кукурузный крахмал, лактозу, сахарозу, декстрозу, фосфат кальция, стеарат магния, стеариновую кислоту, стеарат, тальк, поверхностно-активное вещество, средство, способствующее суспендированию, эмульгатор и разбавитель. Примеры добавок или носителей, которые могут быть использованы в том случае, когда фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению приготавливают в виде инъекционной формы, включают в себя воду, солевой раствор, водный раствор глюкозы, раствор псевдосахара, спирт, гликоль, простой эфир (например, полиэтиленгликоль 400), масло,

жирную кислоту, сложный эфир жирной кислоты, глицерид, поверхностно-активные вещества, средства, способствующие суспендированию, и эмульгаторы.

[00117] Согласно некоторым вариантам осуществления, фармацевтические композиции составляют для парентерального введения нуждающемуся в этом субъекту. Согласно некоторым парентеральным вариантам осуществления, фармацевтические композиции составляют для внутривенного введения нуждающемуся в этом субъекту. Согласно некоторым парентеральным вариантам осуществления, фармацевтические композиции составляют для подкожного введения нуждающемуся в этом субъекту.

[00118] Согласно некоторым вариантам осуществления, фармацевтические композиции составляют для офтальмологического введения. Согласно некоторым вариантам осуществления, фармацевтические композиции составляют для местного введения.

[00119] Согласно третьему аспекту, настоящее раскрытие относится к офтальмологической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, и физиологически совместимую офтальмологическую несущую среду.

[00120] Согласно некоторым вариантам осуществления офтальмологической композиции, указанная композиция представляет собой водный раствор. Согласно некоторым вариантам осуществления, офтальмологическая композиция представляет собой композицию в виде глазных капель.

[00121] Согласно одному примеру, в композицию в виде глазных капель может быть включен анионный полимер, такой как гиалуроновая кислота и карбоксиметилцеллюлоза или их фармацевтически приемлемые соли, или другие вещества, которые в глазных каплях играют роль увлажнителя и лубриканта. В дополнение к указанным веществам, также могут быть включены фармацевтически приемлемые носители. Примеры таких фармацевтически приемлемых носителей включают в себя изотонические средства, буферы, стабилизаторы, модуляторы pH и растворители. Изотонические средства играют роль регуляции тоничности глазных капель, и обычным выбором могут служить хлорид натрия или хлорид калия. Буферы выполняют функцию регуляции кислотности или основности глазных капель. Буферы, обычно используемые при приготовлении глазных капель, включают в себя аминокaproновую кислоту, двузамещенный фосфорнокислый натрий и однозамещенный фосфорнокислый натрий. Стабилизаторы выполняют функцию стабилизации глазных капель, и обычные стабилизаторы, которые могут быть использованы, включают в себя динатрия эдетат и/или натрия перборат. Регуляторы pH регулируют значение pH в композиции в виде глазных капель, и примеры включают в себя хлористоводородную кислоту и/или гидроксид натрия. В качестве растворителя

может быть использована стерилизованная дистиллированная вода или стерильная вода для инъекций. Композиция в виде глазных капель может находиться в форме жидкости, геля или мази. Согласно одному примеру, композиция в виде глазных капель, может находиться в форме жидкости. При необходимости, композиция в виде глазных капель может включать в себя консерванты и противомикробные средства.

[00122] Согласно некоторым вариантам осуществления, офтальмологические композиции составляют для офтальмологического введения. Согласно некоторым вариантам осуществления, офтальмологические композиции составляют для местного введения.

Способы увеличения активности протеинкиназы G (PKG)

[00123] Аспекты настоящего раскрытия включают в себя способы увеличения или потенцирования активности PKG в биологической системе или образце путем приведения в контакт с соединениями, которые проявляют двойную функциональную активность путем: i) ингибирования PDE-5 и PDE-6 с увеличением активности протеинкиназы G (PKG), и ii) активации растворимой гуанилатциклазы (sGC) посредством передачи оксида азота (NO) от заместителя-донора оксида азота (NO) соединения. Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение представляет собой cGMP-зависимый активатор PKG, который содержит заместитель-донор NO и одновременно ингибирует как PDE-5, так и PDE-6.

[00124] Согласно определенным вариантам осуществления, биологическая система или образец находятся *in vitro*. Согласно другому варианту осуществления, биологическая система или образец находятся *in vivo*. Согласно некоторым условиям, образец представляет собой клеточный образец.

[00125] Также предусмотрены способы применения соединений, у которых отсутствует заместитель-донор NO, и которые проявляют сильную ингибирующую активность в отношении PDE-5 и/или PDE-6. Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения проявляют требуемую активность путем одновременного ингибирования как PDE-5, так и PDE-6.

[00126] «Протеинкиназа G (PKG)» представляет собой специфический серин/треониновый белок, который активируется cGMP, и который также называют cGMP-зависимой протеинкиназой. В клетках cGMP синтезируется гуанилатциклазой (GC) и разрушается фосфодиэстеразами PDE. Кроме того, в органах тела человека существует 11 типов PDE, причем фосфодиэстеразы 2, 3 и 4 специфичны к cAMP, тогда как фосфодиэстеразы 5 и 6, как сообщается, действуют специфично в отношении cGMP.

[00127] Растворимая гуанилатциклаза (sGC) представляет собой рецептор оксида азота (NO) и может быть активирована композицией-донором NO с увеличением циклического гуанозинмонофосфата (сGMP), который в свою очередь увеличивает активность протеинкиназы G (PKG). Оксид азота представляет собой физиологический трансммиттер и играет ключевую роль в регулировании внутриглазного давления в здоровых глазах и обладает вазодилатирующими свойствами. Оксид азота (NO) относится к соединению, в котором азот окислен. По сути, оксид азота представляет собой свободный радикал и содержит неспаренные электроны (указаны посредством точки в $\cdot\text{NO}$) в химической структуре. Оксид азота играет важную роль в регуляции артериального давления, нейротрансмиссии и поддержании гомеостаза в иммунных процессах. Например, оксид азота может увеличивать концентрацию гуанилатциклазы (GC). Растворимая гуанилатциклаза (sGC) представляет собой рецептор оксида азота (NO), обнаруживаемый в цитоплазме. Растворимая гуанилатциклаза (sGC) активируется лекарством-донором оксида азота (NO) с увеличением концентрации сGMP, и соответственно увеличивается активность протеинкиназы G (PKG). Кроме того, оксид азота обладает вазодилатирующими свойствами, благодаря которым он используется в качестве терапевтического средства при сердечно-сосудистых заболеваниях, и является физиологическим сигнальным трансммиттером, который играет роль в регуляции внутриглазного давления в здоровых глазах.

[00128] Фосфодиэстераза 5 (PDE-5) и фосфодиэстераза 6 (PDE-6) представляют собой фосфодиэстеразы и характеризуются 45–48 % гомологией последовательности оснований. В отличие от других фосфодиэстераз PDE-6 широко распространена в клетках-колбочках сетчатки и играет ключевую роль в передаче зрительных сигналов. Ингибирование PDE-5 и/или PDE-6 супрессирует расщепление сGMP и активирует фермент гуанилатциклазу (GC), что может затем приводить к увеличению активности PKG вместе с увеличением концентрации сGMP. Увеличение активности PKG может затем индуцировать фосфорилирование множества биологически важных мишеней, расслабление гладкой мускулатуры и усиление кровотока.

[00129] Настоящее раскрытие относится к соединениям, обладающим мощной ингибирующей активностью в отношении PDE-5 и PDE-6. Указанные соединения могут быть оценены с использованием целого ряда методов анализа. Например, в таблице 3 примера 5 экспериментального раздела представлены значения IC_{50} , полученные путем анализа ингибирования PDE-5A1 и PDE-6C *in vitro* иллюстративными соединениями в сравнении с соединениями силденафил и варденафил. Силденафил обладает более низкой селективностью в отношении PDE-6 в сравнении с PDE-5.

[00130] Аспекты согласно настоящему раскрытию включают в себя способы ингибирования PDE-5 и/или PDE-6 с использованием соединений-ингибиторов PDE-5 и/или PDE-6, описанных в настоящем документе. Такие способы могут включать в себя способы ингибирования PDE-5 и/или PDE-6 в биологических системах путем приведения таких систем в контакт с соединениями-ингибиторами PDE-5 и/или PDE-6 (например, с соединениями-ингибиторами PDE-5 и/или PDE-6, характеризующимися структурами в соответствии с любыми структурами Таблицы 1, или их фармацевтически приемлемой солью). Биологические системы могут включать в себя без ограничения клетки, ткани, органы, физиологические жидкости, организмы, субъектов, отличные от млекопитающих, и субъектов-млекопитающих (например, людей).

[00131] Согласно некоторым вариантам осуществления, способ ингибирования PDE-5 и/или PDE-6 включает в себя приведение биологической системы или образца, содержащего PDE-5 и/или PDE-6, в контакт с эффективным количеством любого из соединений или их фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, или с фармацевтической композицией, описанной в настоящем документе, для ингибирования PDE-5 и/или PDE-6. Согласно определенным вариантам осуществления, биологическая система или образец находится *in vitro*. Согласно другому варианту осуществления, биологическая система или образец находится *in vivo*.

[00132] Ингибиторы PDE-5 и/или PDE-6 могут ингибировать ферментативную активность PDE-5 и/или PDE-6 в образце, например, согласно оценке методом анализа ингибирования ферментативной активности PDE-5 и/или PDE-6, описанным в примере 5. В соответствии с указанным способом, ингибиторы PDE-5 и/или PDE-6 могут характеризоваться значениями IC_{50} для ингибирования PDE-5 и/или PDE-6 (например, согласно оценке методом анализа в примере 12) менее чем 1000 нМ, как например 200 нМ или менее или 20 нМ или менее. Биологические системы могут включать в себя субъектов (например, субъектов-людей).

[00133] Согласно некоторым вариантам осуществления способа, ингибиторы PDE-5 и/или PDE-6 (например, соединение формулы (I)) демонстрируют двойную функциональную активность. Согласно некоторым вариантам осуществления, двойная функциональная активность соединений, описанных в настоящем документе, заключается в ингибировании PDE-5 и/или PDE-6 и выполнении функции донора оксида азота (NO).

[00134] Согласно некоторым вариантам осуществления, настоящее раскрытие относится к способам ингибирования активности PDE-5 и/или PDE-6 у субъекта. В некоторых случаях, процент ингибирования активности PDE-5 и/или PDE-6 у субъекта может составлять, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по

меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере, 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или по меньшей мере 99,9%. В некоторых случаях, указанный уровень ингибирования и/или максимальное ингибирование активности PDE-5 и/или PDE-6 может быть достигнуто в течение приблизительно от 1 часа после введения приблизительно до 3 часов после введения, в течение приблизительно от 2 часов после введения приблизительно до 4 часов после введения, в течение приблизительно от 3 часов после введения приблизительно до 10 часов после введения, в течение приблизительно от 5 часов после введения приблизительно до 20 часов после введения, или в течение приблизительно от 12 часов после введения приблизительно до 24 часов после введения. Ингибирование активности PDE-5 и/или PDE-6 может длиться в течение периода времени, равного по меньшей мере 1 суткам, по меньшей мере 2 суткам, по меньшей мере 3 суткам, по меньшей мере 4 суткам, по меньшей мере 5 суткам, по меньшей мере 6 суткам, по меньшей мере 7 суткам, по меньшей мере 2 неделям, по меньшей мере 3 неделям, по меньшей мере 4 неделям, по меньшей мере 8 неделям, по меньшей мере 3 месяцам, по меньшей мере 6 месяцам или по меньшей мере 1 году. В некоторых случаях, указанный уровень ингибирования может быть достигнут посредством ежесуточного введения. Такое ежесуточное введение может включать в себя введение в течение по меньшей мере 2 суток, по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 4 суток, по меньшей мере 5 суток, по меньшей мере 6 суток, по меньшей мере 7 суток, по меньшей мере 2 недель, по меньшей мере 3 недель, по меньшей мере 4 недель, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 1 года или по меньшей мере 5 лет. В некоторых случаях, соединения или композиции согласно настоящему раскрытию могут вводиться субъектам в течение всей жизни указанных субъектов.

[00135] Согласно одному примеру, соединение может в равной степени и одновременно ингибировать PDE-5 и PDE-6. В некоторых случаях, исходя из значений IC_{50} , соединение обладает существенной степенью ингибирующей активности в отношении фермента PDE-6 по сравнению со степенью активности в отношении PDE-5, например, относительная ингибирующая активность, при которой PDE-6 ингибируется с кратностью от 0,4 до 3,0 раз по сравнению с PDE-5. Например, соединение может ингибировать PDE-6 с 0,5-4,0-кратным уровнем активности по сравнению с активностью соединения в отношении PDE-5. Согласно некоторым вариантам осуществления, ингибирование PDE-6 соединениями, описанными в настоящем документе, может быть 0,4-3,0-кратным по сравнению с PDE-5. Например, описанные в настоящем документе соединения могут ингибировать PDE-6 с

кратностью от 0,5 до 4,0 раз по сравнению с PDE-5. В некоторых случаях, соединения, которые обладают высокой относительной ингибирующей активностью в отношении PDE-6 в сравнении с PDE-5, находят свое применение в лечении глазных заболеваний. В отличие от других фосфодиэстераз, PDE-6 широко распространена в клетках-колбочках сетчатки и может быть ассоциирована с глазными заболеваниями.

[00136] Согласно некоторым вариантам осуществления, настоящее раскрытие относится к способам модулирования протеинкиназы G (PKG) или PKG-ассоциированной активности у субъекта. В некоторых случаях процент модулирования PKG или PKG-ассоциированной активности у субъекта может составлять по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или по меньшей мере 99,9%.

[00137] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения согласно настоящему раскрытию могут использоваться в методах анализа для оценки ингибирования PDE-5 и/или PDE-6 и/или модулирования PKG или PKG-ассоциированной биологической активности. Некоторые методы анализа могут включать в себя диагностические методы анализа. В некоторых случаях соединения могут быть использованы в способах поиска новых лекарств. Согласно некоторым вариантам осуществления, способы согласно настоящему раскрытию включают в себя использование соединений-ингибиторов PDE-5 и/или PDE-6 согласно настоящему раскрытию для оценки ингибирования PDE-5 и/или PDE-6 другими соединениями. Такие способы могут включать в себя конъюгирование соединений-ингибиторов PDE-5 и/или PDE-6 с одной или несколькими определяемыми метками (например, флуоресцентными красителями) и измерение диссоциации PDE-5 и/или PDE-6 (посредством детекции определяемой метки) в присутствии других соединений. Определяемые метки могут включать в себя флуоресцентные соединения.

Терапевтические показания

[00138] Аспекты настоящего раскрытия включают в себя способы лечения представляющих интерес терапевтических показаний с использованием соединений и/или композиций, раскрытых в настоящем документе. Термин «терапевтическое показание» относится к любому симптому, состоянию, нарушению или заболеванию, которое можно облегчить, стабилизировать, улучшить, вылечить или иным образом разрешить посредством некоторой формы лечения или другого терапевтического вмешательства (например, путем введения ингибитора PDE-5 и/или PDE-6). Терапевтические показания,

ассоциированные с PDE-5 и/или PDE-6 и/или с биологической активностью и/или дисфункцией PKG, в настоящем документе называются «PDE-5 и/или PDE-6-связанные показания». Согласно некоторым вариантам осуществления, способы согласно настоящему раскрытию могут включать в себя лечение PDE-5 и/или PDE-6-связанных показаний путем введения соединений и/или композиций, раскрытых в настоящем документе (например, соединений-ингибиторов PDE-5 и/или PDE-6).

[00139] Термины «лечить», «лечение», и т. п., относятся к ослаблению или облегчению патологических процессов. В контексте настоящего раскрытия, поскольку оно относится к любому из других состояний, перечисленных ниже в настоящем документе, термины «лечить», «лечение», и т. п., означают ослабление или облегчение, по меньшей мере, одного симптома, ассоциированного с таким состоянием, или замедление или инверсию прогрессирования или предполагаемого прогрессирования указанного заболевания.

Глазные заболевания

[00140] Настоящее раскрытие относится к способу лечения или предупреждения глазного заболевания у субъекта с использованием заявленных соединений в качестве терапевтических средств и композиций, содержащих указанные соединения.

[00141] В соответствии с одним примером, соединения и композиции согласно настоящему раскрытию могут в дополнение к ингибированию PDE-5 одновременно ингибировать PDE-6, который экспрессируется в сетчатке на высоком уровне, проявляя превосходный терапевтический эффект в отношении глазного заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения и композиции согласно одному примеру могут в дополнение к ингибированию PDE-5 и PDE-6 содержать заместитель, являющийся донором оксида азота (NO), который активирует являющуюся рецептором оксида азота (NO) растворимую гуанилатциклазу (sGC) с увеличением cGMP и, в свою очередь, увеличивает активность протеинкиназы G (PKG), проявляя превосходный терапевтический эффект в отношении глазного заболевания.

[00142] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения и композиции согласно настоящему раскрытию эффективны при снижении внутриглазного давления (IOP) у исследуемых субъектов при дозированном введении в различных концентрациях. В примере 8 описаны исследования по снижению внутриглазного давления (IOP) с использованием иллюстративного соединения 18 в сравнении с контрольными соединениями в модели кроликов с нормальным внутриглазным давлением, что указывает на то, что соединения согласно настоящему раскрытию эффективны при снижении внутриглазного давления (IOP). Согласно другому варианту осуществления, соединения и

композиции согласно настоящему раскрытию способны существенно снижать ИОР у тестируемых субъектов после их введения.

[00143] Глазные заболевания, которые являются предметом предупреждения или терапии с использованием соединений и фармацевтических композиций, представляют собой связанные с глазами заболевания и включают в себя без ограничения такие заболевания, как глаукома, возрастная макулярная дегенерация (AMD), диабетическая ретинопатия (DR), ксерофтальмия, катаракта, увеит, ишемическая ретинопатия, нейропатия зрительного нерва, диабетический макулярный отек (DME), сенильная катаракта, конъюнктивит, синдром Стивенсона-Джонсона, синдром Шегрена, синдром сухого глаза, травма и травма глаза, обусловленная офтальмологической хирургической операцией (офтальмологическая хирургическая операция относится ко всем хирургическим операциям, которые предусматривают рассечение глазного яблока, включая хирургическую операцию при глаукоме, хирургическую операцию при катаракте, хирургическую операцию на сетчатке, хирургическую операцию LASIK и хирургическую операцию LASEK). Представляющими интерес глазными заболеваниями могут являться заболевания или состояния, сопутствующие возрастным изменениям, диабету, воспалению или злокачественной опухоли, и т. п., оксидативный стресс пигментного эпителия сетчатки, индуцированное гипоксией повреждение и заболевания, ассоциированные со сниженным или повышенным внутриглазным кровотоком. Согласно одному примеру, глазное заболевание может представлять собой без ограничения глаукому, возрастную макулярную дегенерацию (AMD), диабетическую ретинопатию (DR), ксерофтальмию, катаракту или увеит.

[00144] «Глаукома» представляет собой типичное глазное заболевание, которое обусловлено неспособностью регулировать внутриглазное давление, которое, в отсутствие подходящего лечения, повреждает зрительный нерв, вызывая потерю зрения и необратимую слепоту. В зависимости от наличия или отсутствия давления на угол передней камеры глазного яблока, глаукому подразделяют на первичную открыто-угольную глаукому или закрыто-угольную глаукому. Несмотря на то, что диапазон нормального давления внутри глазного яблока считается равным от 10 до 21 мм. рт. ст., в реальных случаях глаукома прогрессирует и вызывает повреждение зрительного нерва даже при значениях давления менее 21 мм. рт. ст. Прозрачная жидкость, которая обеспечивает глаз питательными веществами, называется внутриглазной жидкостью, продуцируемой цилиарным телом и удаляемой посредством решетчатой структуры. Если прохождение через решетчатую структуру нарушено, то внутриглазное давление повышается и вызывает глаукому.

[00145] «Возрастная макулярная дегенерация (AMD)» представляет собой заболевание при котором с развитием старения макула, которая представляет собой часть глаза, где формируются изображения объектов, подвергается дегенерации и обуславливает ухудшение зрения. Возрастную макулярную дегенерацию подразделяют на неэкссудативную AMD (сухую) и экссудативную или неоваскулярную AMD (влажную). Неэкссудативная AMD возникает при функциональных аномалиях в пигментном эпителии сетчатки вследствие старения фоторецепторов. Функциональные аномалии в пигментном эпителии сетчатки обуславливают изменения проницаемости мембраны Бруха, вызывая накопление остатка бурого жира в сетчатке и формирование друзы, которая препятствует передаче питательных веществ от хориоида к сетчатке и вызывает секрецию фактора роста сосудов с формированием новых аномальных кровеносных сосудов в хориоиде.

[00146] «Диабетическая ретинопатия (DR)» представляет собой осложнение диабета, которое возникает при повреждении капилляров в сетчатке. Основными классами диабетической ретинопатии являются непролиферативная диабетическая ретинопатия и пролиферативная диабетическая ретинопатия. Непролиферативная диабетическая ретинопатия проявляется в виде кровотечения и отека макулы, который находится в центре сетчатки, и преобразуется в пролиферативную форму при отсутствии лечения. Проллиферативная диабетическая ретинопатия подразумевает образование новых аномальных кровеносных сосудов, вызывая кровотечения, которые заполняют стекловидное тело кровью и снижают зрение. Фиброзная ткань нарастает в стекловидном теле, вызывая отслоение сетчатки, и т. п., и практически полную потерю зрения.

[00147] «Ксерофтальмия» представляет собой заболевание, которое возникает при возникновении аномалий в слезной пленке, вызванные дисбалансом по причине нехватки слез или их избыточного испарения. Ксерофтальмия представляет собой синдром с ощущением инородного тела или раздражения, и т. п., в связи с нестабильностью слезной пленки, вызванной нехваткой слез или избыточным испарением слез со слезной пленки. Более конкретно, ксерофтальмия предусматривает случаи, при которых секреция слез снижена, и случаи синдрома Стивенсона-Джонсона или пемфигоида, сопровождающих заболевания глазного яблока и вспомогательных органов глаз, а именно аномалии, воспаление или кожные заболевания век, и дефицит витамина А и синдром Шегрена, которые представляют собой случаи, сопутствующие системному заболеванию. Также охватываются случаи, при которых поверхность глазного яблока, которая находится в пространстве между веками, повреждена, вызывая раздражение, ощущение инородного тела и сухость, при которых в случае тяжелого повреждения роговицы воспаление возникает на поверхности глазного яблока. Если повреждение прогрессирует, то в глазах

возникает кровоподтек. Что касается осложнений, то умеренное нарушение зрения может сопровождаться язвами роговицы, перфорацией роговицы и вторичной бактериальной инфекцией. Нарушение зрения становится тяжелым, когда возникает рубцевание и ангиогенез роговицы.

[00148] Термины «индивидуум» и «субъект» используются взаимозаменяемо и относятся к субъекту, нуждающемуся в лечении заболевания. Более конкретно, к ним относятся человек или отличный от человека примат, мышь, собака, кошка, лошадь, корова, кролик, крыса или другое млекопитающее.

[00149] Согласно некоторым вариантам осуществления, способ дополнительно включает в себя идентификацию субъекта, страдающего от глазного заболевания или имеющего риск его развития.

[00150] Согласно некоторым вариантам осуществления, способ дополнительно включает в себя идентификацию первичного заболевания или состояния, ассоциированного с глазным заболеванием.

[00151] Согласно некоторым вариантам осуществления, способ включает в себя введение в глаз субъекта терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе.

[00152] Согласно некоторым вариантам осуществления, способ включает в себя введение в глаз субъекта терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции (например, офтальмологической композиции), включающую в себя соединение, описанное в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления, офтальмологическая композиция представляет собой композицию в виде глазных капель.

[00153] Рекомендуемая доза и частота введения композиции глазных капель согласно одному примеру может составлять 1 – 3 капли за одно введение при 5 – 6 введениях в сутки, адаптированных подходящим образом в соответствии с симптомами. Доза введения для конкретных пациентов может варьировать в зависимости от массы тела пациента, возраста, пола, состояния здоровья, интервалов введения, количества введений и тяжести заболевания.

[00154] Согласно некоторым вариантам осуществления, один или несколько симптомов глазного заболевания уменьшаются или смягчаются у субъекта после введения офтальмологической композиции.

[00155] Согласно некоторым вариантам осуществления, офтальмологическую композицию вводят местно в глаз ежедневно или по мере необходимости. Согласно другому варианту осуществления, офтальмологическую композицию вводят местно в глаз один раз в сутки. Согласно другому варианту осуществления, офтальмологический

раствор вводят местно в глаз два раза или несколько раз в сутки. Согласно определенным вариантам осуществления, офтальмологическая композиция представляет собой раствор.

[00156] Согласно некоторым вариантам осуществления, способ включает в себя пероральное введение исследуемого соединения или композиции. В зависимости от цели вводимую дозу можно вводить перорально или неперорально в количестве, эффективном для предупреждения или лечения конкретного индивидуума или пациента. При пероральном введении соединение может вводиться в количестве от 0,01 до 1000 мг, более конкретно на 1 кг массы тела вводится от 0,1 до 300 мг активного средства, и при непероральном введении соединение может вводиться в количестве от 0,01 до 100 мг, более конкретно на 1 кг массы тела вводится от 0,1 до 50 мг активного ингредиента. Доза может вводиться однократно или посредством множества введений. Вводимую дозу для конкретного индивидуума или пациента следует определять на основании различных связанных факторов, таких как масса тела, возраст, пол, состояние здоровья, рацион питания, интервалы введения, способ введения и тяжесть заболевания, и она может быть соответствующим образом увеличена или снижена экспертом. Приведенные выше вводимые дозы не предусматривают ограничение объема настоящего изобретения каким-либо образом. Врач или ветеринар, являющийся средним специалистом в данной области техники, может легко определить и предписать эффективную необходимую дозу фармацевтической композиции. Например, начиная с уровней, меньших чем необходимые для целевого терапевтического эффекта, врач или ветеринар может постепенно повышать дозу соединения согласно настоящему изобретению в фармацевтической композиции до тех пор, пока предполагаемый эффект не будет достигнут.

[00157] Соединения и композиции согласно настоящему раскрытию могут вводиться отдельно, в сочетании с соединением согласно другому примеру настоящего раскрытия, или путем одновременного, отдельного или последовательного совместного введения по меньшей мере вместе с одним другим терапевтическим средством, например, с другими фармацевтически активными ингредиентами, такими как средства для терапии глазных заболеваний, антибиотики, противовоспалительные средства и противомикробные средства.

Определения

[00158] Если не определено иное, то все технические и научные термины, использованные в настоящем документе, характеризуются тем же значением, что и обычно понимаемое средним специалистом в области техники, к которому относится настоящее раскрытие.

[00159] Следует понимать, что приведенные в настоящем документе определения не предназначены быть взаимоисключающими. Соответственно, некоторые химические фрагменты могут подпадать под определение более чем одного термина.

[00160] Обозначение «-----» относится к ковалентной связи, которая представляет собой одинарную или двойную связь.

[00161] Подразумевается, что термин «C_x-C_y», используемый в сочетании с химическим фрагментом, таким как алкил, алкенил или алкинил, включает в себя группы, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи. Например, термин «C₁-C₆ алкил» относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включая неразветвленные алкильные и разветвленные алкильные группы, которые содержат от 1 до 6 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления, термин «(C_x-C_y)алкилен» относится к замещенной или незамещенной алкиленовой цепи, содержащей от x до y атомов углерода в алкиленовой цепи. Например, «(C_x-C_y)алкилен» может быть выбран из метилена, этилена, пропилена, бутилена, пентилена и гексилена, любой из которых является необязательно замещенным.

[00162] Термин «алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. Согласно некоторым вариантам осуществления, используемый в настоящем документе алкил содержит 1 – 20 атомов углерода ((C₁-C₂₀)алкил), 1 – 10 атомов углерода ((C₁-C₁₀)алкил), 1 – 8 атомов углерода ((C₁-C₈)алкил), 1 – 6 атомов углерода ((C₁-C₆)алкил), 1 – 5 атомов углерода ((C₁-C₅)алкил) или 1 – 3 атомов углерода ((C₁-C₃)алкил). Примеры включают в себя ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, н-пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. Если алкильный остаток, содержащий определенное число атомов углерода, поименован, то могут охватываться все геометрические изомеры, содержащие указанное число атомов углерода. Например, «бутил» может включать в себя н-бутил, *втор*-бутил, изобутил и трет-бутил, и «пропил» может включать в себя н-пропил и изопропил. Если в настоящем раскрытии конкретно не указано иное, то алкильная цепь необязательно замещена одним или несколькими заместителями, такими как заместители, описанные в настоящем документе.

[00163] Термин «алкокси» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе, присоединенной к атому кислорода (алкил-О-). Согласно некоторым вариантам осуществления, используемый в настоящем документе алкокси содержит 1 – 20 атомов углерода ((C₁-C₂₀)алкокси), 1 – 10 атомов углерода ((C₁-C₁₀)алкокси), 1 – 8 атомов углерода ((C₁-C₈)алкокси), 1 – 6 атомов углерода ((C₁-C₆)алкокси), 1 – 5 атомов углерода ((C₁-C₅)алкокси) или 1 – 3 атомов углерода ((C₁-C₃)алкокси). Примеры включают в себя

ограничения метокси, этокси, н-пропокси и бутокси. Если алкокси-остаток, содержащий определенное число атомов углерода, поименован, то могут охватываться все геометрические изомеры, содержащие указанное число атомов углерода, такие как изопропокси, изобутокси и трет-бутокси. Если в настоящем раскрытии конкретно не определено иное, то алкокси-цепь необязательно замещена одним или несколькими заместителями, такими как заместители, описанные в настоящем документе.

[00164] Термин «алкилен» относится к неразветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей оставшуюся часть молекулы к радикальной группе, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащей элементов ненасыщенности, и предпочтительно содержащей 1 – 20 атомов углерода ((C₁-C₂₀)алкилен), 1 – 10 атомов углерода ((C₁-C₁₀)алкилен), 1 – 6 атомов углерода ((C₁-C₆)алкилен) или 1 – 5 атомов углерода ((C₁-C₅)алкилен). Примеры включают в себя ограничения метилен, этилен, пропилен, бутилен, и т. п. Алкиленовая цепь присоединена к оставшейся части молекулы посредством одинарной связи и к радикальной группе посредством одинарной связи. Присоединение алкиленовой цепи к оставшейся части молекулы и к радикальной группе осуществляется через концевые атомы углерода, соответственно. Если в настоящем раскрытии конкретно не определено иное, то алкиленовая цепь необязательно замещена одним или несколькими заместителями, такими как заместители, описанные в настоящем документе. Примеры включают в себя метилен (–CH₂–), этилен (–CH₂CH₂–), пропилен (–CH₂CH₂CH₂–), 2-метилпропилен (–CH₂–CH(CH₃)–CH₂–), гексилен (–(CH₂)₆–) и т. п.

[00165] Термин «алкенил» относится к алифатической углеводородной группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, включая неразветвленные, разветвленные и циклические алкенильные группы. Согласно некоторым вариантам осуществления, алкенильная группа содержит 2 – 10 атомов углерода (C₂₋₁₀ алкенил). Согласно другому варианту осуществления, алкенильная группа содержит 2 – 4 атомов углерода в цепи (C₂₋₄ алкенил). Иллюстративные алкенильные группы включают в себя без ограничения этенил, пропенил, н-бутенил, изобутенил, 3-метилбут-2-енил, н-пентенил, гептенил, октенил, циклогексилбутенил и деценил. Алкилалкенил представляет собой определенную в настоящем документе алкильную группу, присоединенную к определенной в настоящем документе алкенильной группе. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной по доступным атомам углерода одной или несколькими группами, определенными выше в настоящем документе для алкила.

[00166] Термин «алкинил» относится к неразветвленным или разветвленным одновалентным углеводородным группам, содержащим 2 – 6 атомов углерода, и предпочтительно 2 – 3 атома углерода, и содержащим по меньшей мере 1 и предпочтительно 1 – 2 элемента ацетиленовой ($C\equiv C-$) ненасыщенности. Примеры таких алкинильных групп включают в себя без ограничения ацетиленил ($C\equiv CH$) и пропаргил ($CH_2C\equiv CH$).

[00167] Термин «арил» относится к моноциклической или полициклической группе, содержащей по меньшей мере одно углеводородное ароматическое кольцо, где все кольцевые атомы по меньшей мере одного углеводородного ароматического кольца представляют собой атомы углерода. Арил может включать в себя группы с единственным ароматическим кольцом (например, фенил) и множественными конденсированными ароматическими кольцами (например, нафтил, антрил). Арил может дополнительно включать в себя группы с одним или несколькими ароматическими углеводородными кольцами, конденсированными с одним или несколькими неароматическими углеводородными кольцами (например, флуоренил; 2,3-дигидро-1H-инден; 1,2,3,4-тетрагидронафталин). Согласно определенным вариантам осуществления, арил включает в себя группы ароматическим углеводородным кольцом, конденсированным с неароматическим кольцом, где неароматическое кольцо содержит по меньшей мере один кольцевой гетероатом, независимо выбранный из группы, состоящей из N, O и S. Например, согласно некоторым вариантам осуществления, арил включает в себя группы с фенильным кольцом, конденсированным с неароматическим кольцом, где неароматическое кольцо содержит по меньшей мере один кольцевой гетероатом, независимо выбранный из группы, состоящей из N, O и S (например, хроман; тioxроман; 2,3-дигидробензофуран; индолин). Согласно некоторым вариантам осуществления, используемый в настоящем документе арил содержит 6 – 14 атомов углерода ((C_6-C_{14}) арил) или 6 – 10 атомов углерода ((C_6-C_{10}) арил). Если арил содержит конденсированные кольца, то арил может присоединяться к одному или нескольким заместителям или фрагментам формул, описанных в настоящем документе, посредством любого атома конденсированного кольца с разрешенной валентностью.

[00168] Термин «циклоалкил» относится к моноциклическому или полициклическому насыщенному углеводороду. Согласно некоторым вариантам осуществления, циклоалкил содержит 3 – 20 атомов углерода ((C_3-C_{20}) циклоалкил), 3 – 8 атомов углерода ((C_3-C_8) циклоалкил), 3 – 6 атомов углерода ((C_3-C_6) циклоалкил) или 3 – 5 атомов углерода ((C_3-C_5) циклоалкил). Согласно некоторым вариантам осуществления, циклоалкил содержит 3 – 8 атомов углерода с единственным или несколькими кольцами, включая

конденсированные, связанные мостиковой связью и спироциклические системы. Примеры подходящей циклоалкильной группы включают в себя без ограничения адамантил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклооктил, октагидропенталенил, октагидро-1Н-инден, декагидронафталин, кубан, бицикло[3.1.0]гексан и бицикло[1.1.1]пентан, и т. п.

[00169] Термин «карбоцикл» относится к насыщенной, ненасыщенной или ароматической кольцевой системе, в которой каждый атом кольцевой системы представляет собой атом углерода. Карбоцикл включает в себя 3-10-членные моноциклические кольца, 6-12-членные бициклические кольца и 6-12-членные кольца, связанные мостиковой связью. Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Согласно иллюстративному варианту осуществления, ароматическое кольцо, например, фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном или циклогексенном. Бициклический карбоцикл включает в себя любую комбинацию насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец с разрешенной валентностью. Бициклический карбоцикл включает в себя любую комбинацию размера колец, такую как 4-5-конденсированные кольцевые системы, 5-5-конденсированные кольцевые системы, 5-6-конденсированные кольцевые системы, 6-6-конденсированные кольцевые системы, 5-7-конденсированные кольцевые системы, 6-7-конденсированные кольцевые системы, 5-8-конденсированные кольцевые системы и 6-8-конденсированные кольцевые системы. Иллюстративные карбоциклы включают в себя циклопентил, циклогексил, циклогексенил, адамантил, фенил, инданил и нафтил.

[00170] Термин «гетероцикл» относится к насыщенному, ненасыщенному или ароматическому кольцу, содержащему один или несколько гетероатомов. Иллюстративные гетероатомы включают в себя атомы N, O, Si, P, B и S. Гетероциклы включают в себя 3-10-членные моноциклические кольца, 6-12-членные бициклические кольца и 6-12-членные кольца, связанные мостиковой связью. Бициклический гетероцикл включает в себя любую комбинацию насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец с разрешенной валентностью. Согласно иллюстративному варианту осуществления, ароматическое кольцо, например, пиридил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном морфолином, пиперидином или циклогексенном. Бициклический гетероцикл включает в себя любую комбинацию размера колец, такую как 4-5-конденсированные кольцевые системы, 5-5-конденсированные кольцевые системы, 5-6-конденсированные кольцевые системы, 6-6-конденсированные кольцевые системы, 5-7-конденсированные кольцевые

системы, 6-7-конденсированные кольцевые системы, 5-8-конденсированные кольцевые системы и 6-8-конденсированные кольцевые системы.

[00171] Термин «гетероарил» относится к ароматической группе из 4 – 10 атомов углерода и 1 – 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, в составе кольца. Такие гетероарильные группы могут содержать единственное кольцо (т. е., пиридинил или фурил) или множественные конденсированные кольца (т. е., индолизинил или бензотиенил), где конденсированные кольца могут быть или не быть ароматическими и/или содержать гетероатом при условии, что присоединение осуществляется посредством атома ароматической гетероарильной группы. Согласно одному варианту осуществления, кольцевой(ые) атом(ы) азота и/или серы гетероарильной группы необязательно окислены с получением N-оксида ($N \rightarrow O$), сульфонильного или сульфонильного фрагментов. Предпочтительные гетероарилы включают в себя 5- или 6-членные гетероарилы, такие как пиридинил, пирролил, индолил, тиофенил и фуранил.

[00172] Термин «гетероалкил» относится к алкильному заместителю, в котором один или несколько из атомов углерода и любые присоединенные атомы водорода независимо заменены одинаковыми или разными гетероатомными группами. Например, 1, 2 или 3 атомов углерода могут быть независимо заменены одинаковым или разными гетероатомными заместителями.

[00173] Термин «замещенный» относится к фрагментам, содержащим заместители, замещающие атом водорода на одном или нескольких атомах углерода или возможных для замещения гетероатомах, например, NH или NH_2 , соединения. Следует понимать, что «замещение» или «замещенный» включает в себя не выраженное в явном виде при условии, что такое замещение находится в соответствии с разрешенной валентностью замещаемого атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению. Например, стабильные соединения включают в себя без ограничения соединения, которые не претерпевают спонтанной трансформации, как например путем перегруппировки, циклизации, элиминации, и т. д. Согласно определенным вариантам осуществления, термин «замещенный» относится к фрагментам, содержащим заместители, замещающие два атома водорода на одном и том же атоме углерода, как например замещение двух атомов водорода на одном атоме углерода оксо, имино или тиоксо группой. Подразумевается, что термин «замещенный» включает в себя все разрешенные заместители органических соединений. В широком аспекте, разрешенные заместители включают в себя ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Разрешенные заместители могут быть единственными или

множественными и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений.

[00174] Специалистам в данной области техники следует понимать, что при необходимости заместители могут быть сами замещены. Предполагается, что будучи специально не указанными как «незамещенные», ссылки на представленные настоящим документе химические фрагменты включают в себя замещенные варианты. Например, если не указано иное, то ссылка «гетероарильную» группу или фрагмент безоговорочно включает в себя как замещенный, так и незамещенный варианты.

[00175] При рассмотрении характерных черт соединения, выражение «необязательно замещенный» может использоваться взаимозаменяемо с выражением «замещенный или незамещенный» и относится к случаю, когда отличный от атома водорода заместитель может присутствовать или не присутствовать на указанном атоме или группе, а потому описание включает в себя структуры, в которых отличный от атома водорода заместитель присутствует, и структуры, в которых отличный от атома водорода заместитель не присутствует. Например, «необязательно замещенный алкил» охватывает как «алкил», так и «замещенный алкил», определенные в настоящем документе. Применительно к любой группе, содержащей один или несколько заместителей, специалистам в данной области техники следует понимать, что такие группы не предполагают включения какого-либо заместителя или паттерна заместителей, которые являются стерически непригодны, синтетически невыполнимы и/или характеризуются собственной неустойчивостью.

[00176] Специалистам в данной области техники также следует понимать, что при использовании выражение «необязательно замещенный» любая часть последующего термин может быть замещена.

[00177] Термины «линкер», «линкерная связь» и «линкерная группа» используются взаимозаменяемо и относятся к связывающему фрагменту, который ковалентно связывает два или более заместителей. Связывающий фрагмент может соединять две группы, причем линкер может быть неразветвленным, разветвленным, циклическим или единственным атомом. Согласно некоторым вариантам осуществления, линкер является двухвалентным. Согласно некоторым вариантам осуществления, линкер является разветвленным линкером. Согласно некоторым вариантам осуществления, два или более заместителей, которые ковалентно связаны линкерным фрагментом, являются необязательно замещенными алкильными или алкокси группами. Согласно некоторым вариантам осуществления, линкеры выбраны из $-\text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{NHCO}-$ и $-\text{NH}-$.

[00178] Согласно некоторым вариантам осуществления, заместители могут включать в себя любые заместители, описанные в настоящем документе, например: галоген, гидроксильная группа, оксо ($=O$), тиоксо ($=S$), циано ($-CN$), нитро ($-NO_2$), имино ($=N-H$), оксимо ($=N-OH$), гидразино ($=N-NH_2$), $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равен 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равен 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равен 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равен 1 или 2). Согласно другому иллюстративному варианту осуществления, заместители включают в себя алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, аралкенил, аралкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил и гетероарилалкил, каждый из которых может быть необязательно замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеном, галогеналкилом, галогеналкенилом, галогеналкинилом, оксо, тиоксо, циано, нитро, имино, оксимо, гидразином, $-R^bOR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равен 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равен 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равен 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равен 1 или 2); и где каждый R^a , R^b и R^c независимо выбраны из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, гетероарила и гетероарилалкила; и где каждый R^a , R^b и R^c , при разрешенной валентности, может быть необязательно замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеном, галогеналкилом, галогеналкенилом, галогеналкинилом, оксо, тиоксо, циано, нитро, имино, оксимо, гидразином, $-R^bOR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равен 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равен 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равен 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равен 1 или 2).

[00179] Термин «изомеры» относится к двум или более соединениям, содержащим одинаковое число и типы атомов, групп или компонентов, но характеризующимся различным структурным расположением и связанностью атомов.

[00180] Термин «таутомер» относится к одному из двух или более структурных изомеров, которые легко преобразуются из одной изомерной формы в другую и которые существуют в равновесии.

[00181] Термин «стереоизомер» относится к соединению, образованному теми же самыми атомами, связанными теми же связями, но характеризующемуся трехмерными структурами, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее изобретение предусматривает различные стереоизомеры и их смеси и включает в себя «энантиомеры»,

которые относятся к двум стереоизомерам, чьи молекулы представляют собой неналагающиеся зеркальные отображения друг друга.

[00182] Отдельные энантиомеры и стереоизомеры соединений согласно настоящему раскрытию могут быть синтетически получены из коммерчески доступных исходных веществ, которые содержат асимметрические или стереогенные центры, или путем получения рацемических смесей с последующим оптическим расщеплением способами, хорошо известными специалистам в данной области техники. Указанные способы оптического расщепления иллюстрируются (1) присоединением смеси энантиомеров к хиральному вспомогательному реагенту, разделением полученной реакционной смеси диастереоизомеров путем перекристаллизации или хроматографии, и освобождением оптически чистого продукта от вспомогательного реагента, (2) формированием соли с использованием оптически активного расщепляющего агента, (3) прямым разделением смеси оптических энантиомеров на хиральных жидкостных хроматографических колонках, или (4) кинетическим оптическим расщеплением с использованием стереоселективных химических или ферментативных реагентов. Рацемические смеси могут быть также оптически расщеплены на их соответствующие энантиомеры хорошо известными способами, такими как газовая хроматография на хиральной фазе или кристаллизация соединения из хирального растворителя. Стереоселективные способы синтеза, химическая или ферментативная реакция, в которой единственный реагент формирует неравную смесь стереоизомеров в процессе создания нового стереоцентра или в процессе трансформации ранее существующего стереоцентра, хорошо известны в данной области техники. Стереоселективные способы синтеза охватывают как энантиоселективные, так и диастереоселективные трансформации (см., например, Carreira and Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009).

[00183] Обозначение = означает связь, которая может представлять собой одинарную, двойную или тройную связи, описанные в настоящем документе. Заместители вокруг углерод-углеродной двойной связи обозначаются как отвечающие «Z» или «E» конфигурации, где термины «Z» и «E» используются в соответствии со стандартами ИЮПАК. Если не указано иное, то структуры с изображенными двойными связями охватывают как «E», так и «Z» изомеры.

[00184] В качестве альтернативы, заместители вокруг углерод-углеродной двойной связи могут обозначаться как «цис» или «транс», где «цис» представляет собой заместители по одну сторону относительно двойной связи, и «транс» представляет собой заместители по разные стороны относительно двойной связи. Расположение заместителей вокруг карбоциклического кольца также может обозначаться как «цис» или «транс». Термин

«цис» представляет собой заместители по одну сторону относительно плоскости кольца, и термин «транс» представляет собой заместители по разные стороны относительно плоскости кольца. Смеси соединения, где заместители расположены как по одну, так и по разные стороны относительно плоскости кольца обозначают как «цис/транс».

[00185] Формы единственного числа «a», «an» и «the» и сходные объекты ссылки в контексте описания элементов следует истолковывать как охватывающие как формы единственного числа, так формы множественного числа, если в настоящем документе не указано иное, или если контекст явно не диктует обратное. Описание в настоящем документе диапазонов значений служит исключительно цели сокращенного способа приведения ссылок индивидуально в отношении каждого отдельного значения, попадающего в указанный диапазон, включая верхнюю и нижнюю границу диапазона, если в настоящем документе не указано иное, и каждое отдельное значение включено настоящее раскрытие, как если бы оно было индивидуально приведено в настоящем документе. Если в настоящем документе не указано иное, или если контекст явно не диктует обратное, то все способы, описанные в настоящем документе, могут быть осуществлены в любом подходящем порядке. Если не указано иное, то использование абсолютно все примеров или вводных слов перед перечислением примеров (т. е., «такой как»), представленных в настоящем документе, предназначено исключительно с целью лучшего толкования вариантов осуществления и не должно представлять собой ограничение объема формулы изобретения.

[00186] Если не указано иное, то согласно некоторым вариантам осуществления, в случае использования термина «приблизительно» перед количественным значением, настоящее раскрытие также включает в себя само конкретно указанное количественное значение. Если не указано или не предполагается иное, то используемый в настоящем документе термин «приблизительно» относится к отклонению на $\pm 10\%$ от номинального значения. Если не указано или из контекста не понимается иное, то в том случае, когда применительно к количеству компонента или вещества в композиции приведено процентное содержание, указанное процентное содержание следует понимать как приведенное в процентах по массе.

[00187] Если не указано или из контекста не понимается иное, то в том случае, когда приводится молекулярная масса, но не абсолютное значение, например, полимера, то молекулярную массу следует понимать как среднюю молекулярную массу.

[00188] Следует понимать, что порядок стадий или порядок осуществления определенных действий является несущественным при условии, что настоящее раскрытие остается

возможным к выполнению. Более того, две или более стадий или действий могут осуществляться одновременно.

[00189] Обозначение тире («—»), которое на расположено между двумя буквами или символами относится к точке связывания или присоединения заместителя. Например, -NH_2 присоединяется посредством атома азота.

[00190] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, которая является приемлемой для введения субъекту. Следует понимать, что такие соли с противоионами будут обладать приемлемой безопасностью для млекопитающих при данной схеме дозирования. Такие соли также могут быть получены из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и из фармацевтически приемлемых неорганических или органических кислот, и могут содержать органические и неорганические противоионы. Нейтральные формы соединений, описанных в настоящем документе, могут быть преобразованы до соответствующих солевых форм путем приведения соединения в контакт с основанием или кислотой и выделения полученных солей.

[00191] Термины «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество», «фармацевтически приемлемый разбавитель», «фармацевтически приемлемый носитель» и «фармацевтически приемлемый адъювант» используются взаимозаменяемо и относятся к вспомогательному веществу, разбавителю, носителю или адъюванту, которые применимы для приготовления фармацевтической композиции, и которые в общем случае безопасны, нетоксичны и не являются нежелательными ни с биологической, ни с какой-либо иной точки зрения, и включают в себя вспомогательное вещество, разбавитель, носитель и адъювант, приемлемый для ветеринарного применения, а также для медицинского фармацевтического применения. Фраза «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» включает в себя как одно, так и несколько таких вспомогательных веществ, разбавителей, носителей и/или адъювантов.

[00192] Подразумевается, что термин «фармацевтическая композиция» охватывает композиции, подходящей для введения субъекту, такому как млекопитающее, в особенности человеку. Как правило, «фармацевтическая композиция» является стерильной и предпочтительно свободной от контаминантов, которые способны вызывать у субъекта нежелательный ответ (т.е., соединение(я) в фармацевтической композиции имеет(ют) фармацевтическую степень чистоты). Фармацевтические композиции могут быть составлены для введения нуждающимся в этом субъектам или пациентам посредством целого ряда различных путей введения включая пероральный, буккальный,

ректальный, парентеральный, интраперитонеальный, интрадермальный, интратрахеальный, внутримышечный, подкожный, и т. п.

[00193] Представленный в настоящем документе текст относится к различным вариантам осуществления соединений, композиций и способов согласно настоящему изобретению. Подразумевается, что различные описанные варианты осуществления относятся к целому ряду иллюстративных примеров и не должны истолковываться как описания альтернативных соединений. Точнее, следует отметить, что описания различных вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, могут характеризоваться перекрывающимся объемом. Варианты осуществления, рассмотренные в настоящем документе, являются лишь иллюстративными и не призваны ограничивать объем технологии согласно настоящему изобретению.

Примеры

[00194] Последующие примеры предложены для иллюстрации настоящего раскрытия и никоим образом не должны истолковываться как ограничивающие объем технологии согласно настоящему изобретению. Любые способы, которые являются функционально эквивалентными, подпадают под объем технологии согласно настоящему изобретению. Из последующего описания и прилагаемых чертежей специалистам в данной области техники станут очевидны различные модификации технологии согласно настоящему изобретению в дополнение к описанным в настоящем документе. Такие модификации подпадают под объем приложенной формулы изобретения.

[00195] Если не указано иное, то все температуры приведены в градусах Цельсия. Были предприняты усилия для обеспечения точного представления применительно к использованным численным значениям (например, количества, температуры, и т.д.), но следует предусмотреть возможность некоторых экспериментальных ошибок и отклонений.

[00196] Если сокращение не определено, то оно характеризуется общепринятым значением.

Общие способы синтеза

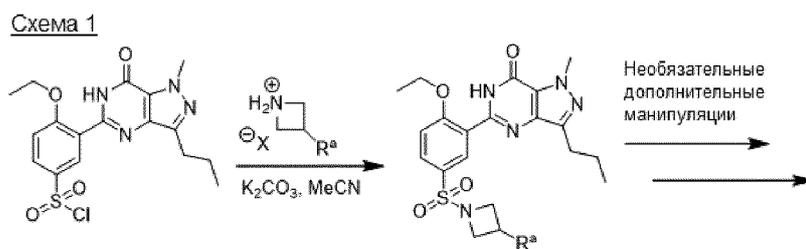
[00197] Конечные соединения подтверждали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (HPLC/MS) и определяли соответствующей чистоте >90 масс.%. Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ^1H и ^{13}C регистрировали в CDCl_3 (остаточный сигнал внутреннего стандарта $\text{CHCl}_3 = \delta 7.26$), диметилсульфоксид

(DMSO)-d₆ (остаточный сигнал внутреннего стандарта CD₃SOCD₂H = δ 2.50), метанол-d₄ (остаточный сигнал внутреннего стандарта CD₂HOD = δ 3.20) или ацетон-d₆ (остаточный сигнал внутреннего стандарта CD₃COCD₂H = δ 2.05). Полученные химические сдвиги (δ) приводили в миллионных долях (м. д.), и константы связывания (J) приводили в Герцах (Гц). Спиновые мультиплетности приводили в виде с = синглет, ушир. с = уширенный синглет, ушир. м = уширенный мультиплет, д = дублет, т = триплет, кв = квартет, п = пентуплет, дд = дублет дублета, ддд = дублет дублета дублета, дтт = дублет триплета, тд = триплет дублета, ттт = триплет триплета, и м = мультиплет.

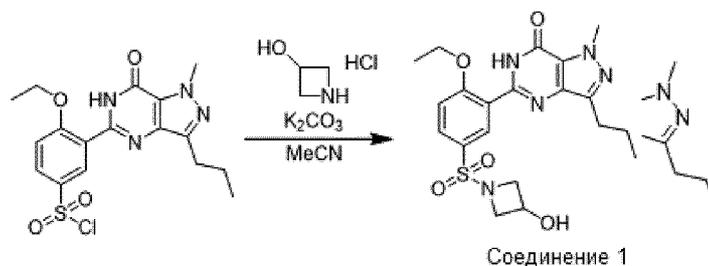
[00198] HPLC-MS анализ проводили с использованием градиентного элюирования. Жидкостную хроматографию среднего давления (MPLC) проводили на колонках с силикагелем как в прямофазном, так и в обращенно-фазовом варианте.

Пример 1 – Получение замещенных дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидиновых соединений, связанных с азетидином

Общая схема 1



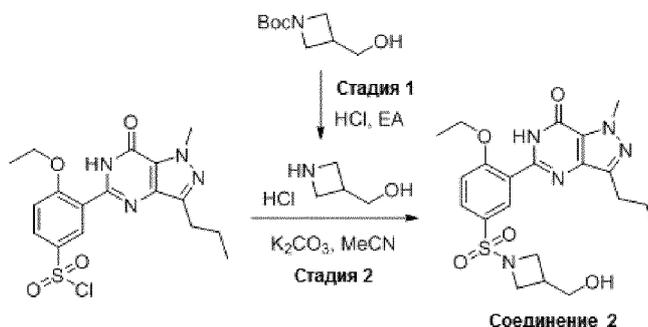
Синтез соединения 1



[00199] К раствору 4-этоксис-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонилхлорида (350 мг, 851,84 мкмоль) и азетидин-3-ола гидрохлорида (139,98 мг, 1,28 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли K₂CO₃ (353,19 мг, 2,56 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 1, 5-(2-этоксис-5-((3-гидроксиазетидин-1-ил)сульфонил)-фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (350 мг, выход 91,81%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,23 (с, 1H), 7,92-7,88 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 5,77 (д, 1H), 4,31-4,20 (м, 3H), 4,16 (с, 3H), 3,90-3,86 (м, 2H),

3,38-3,35 (м, 2H), 2,78 (т, 2H), 1,77-1,71 (м, 2H), 1,34 (т, 3H), 0,93 (т, 3H); MS: (m/z) = 448,3 (M+1, ESI+); HRMS: 448,1652.

Синтез соединения 2



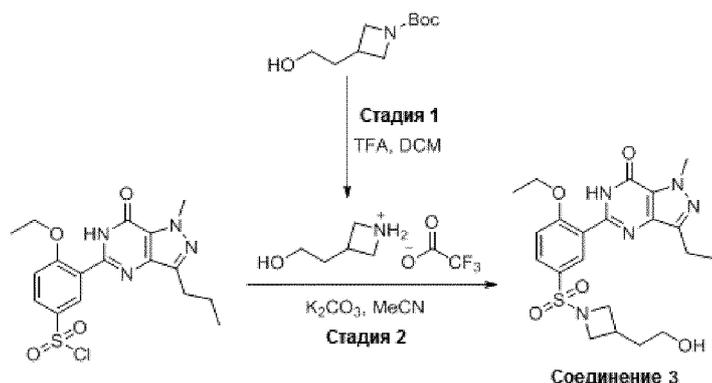
Стадия 1:

[00200] Смесь *трет*-бутил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилата (300 мг, 1,60 ммоль) растворяли в 3М HCl в EA (3М, 5 мл), перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в условиях пониженного давления с получением азетидин-3-илметанола гидрохлорида (195 мг, выход 98,48%) в виде бесцветного масла. MS: m/z = 88,13 (M+1, ESI+).

Стадия 2:

[00201] К раствору 4-этоксис-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонилхлорида (432,22 мг, 1,05 ммоль) и азетидин-3-илметанола гидрохлорида (195 мг, 1,58 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли K₂CO₃ (436,15 мг, 3,16 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 2, 5-(2-этоксис-5-((3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (125 мг, выход 25,75%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,23 (с, 1H), 7,93-7,89 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 4,68 (т, 1H), 4,22 (м, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,72 (т, 2H), 3,47-3,44 (м, 2H), 3,31-3,28 (м, 3H), 2,79 (т, 2H), 1,77-1,71 (м, 2H), 1,34 (т, 3H), 0,93 (т, 3H); MS: m/z = 462,3 (M+1, ESI+); HRMS: 462,1805.

Синтез соединения 3



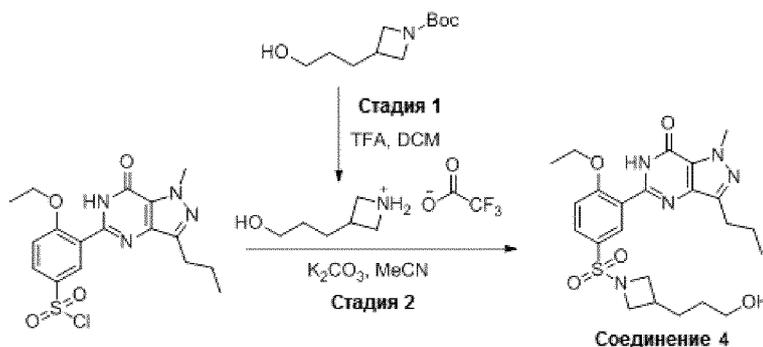
Стадия 1:

[00202] К суспензии *трет*-бутил-3-(2-гидроксиэтил)азетидин-1-карбоксилата (2,0 г, 9,94 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (TFA) (5,67 г, 49,69 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Полученный раствор упаривали с получением 2-(азетидин-3-ил)этан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (2,0 г, выход 93,98%) в виде желтого масла. MS: $m/z = 102,4$ (M+1, ESI+).

Стадия 2:

[00203] К раствору 4-этоксифенил-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонилхлорида (600,00 мг, 1,46 ммоль) и 2-(азетидин-3-ил)этан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (375,29 мг, 1,75 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли K₂CO₃ (605,46 мг, 4,38 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 3, 5-(2-этоксифенил)-5-((3-(2-гидроксиэтил)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (380 мг, выход 54,72%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,25 (с, 1H), 7,92-7,88 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 4,37 (ушир. с, 1H), 4,24 (кв, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,80 (т, 2H), 3,38-3,34 (м, 2H), 3,29-3,26 (м, 2H), 2,78 (т, 2H), 2,49-2,46 (м, 1H), 1,77-1,71 (м, 2H), 1,43 (кв, 2H), 1,35 (т, 3H), 0,93 (т, 3H); MS: $m/z = 476,2$ (M+1, ESI+); HRMS: 476,1963.

Синтез соединения 4



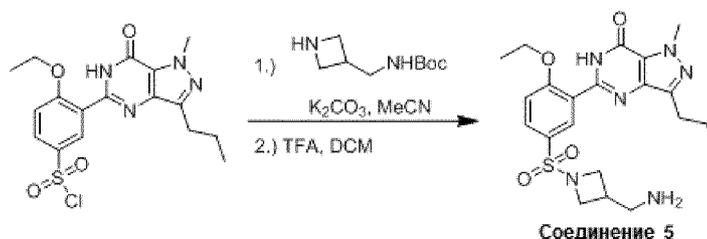
Стадия 1:

[00204] К раствору *трет*-бутил-3-(3-гидроксипропил)азетидин-1-карбоксилата (382 мг, 1,70 ммоль) в дихлорметане (DCM) (10 мл) добавляли TFA (2,17 г, 19,04 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Полученный раствор упаривали с получением 3-(азетидин-3-ил)пропан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (218 мг, неочищ.) в виде желтого масла. MS: $m/z = 116,1$ (M+1, ESI+).

Стадия 2:

[00205] К раствору 4-этоксифенилсульфонилхлорида (500 мг, 1,22 ммоль) и 3-(азетидин-3-ил)пропан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (140 мг, 1,83 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли K₂CO₃ (505 мг, 3,65 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 4, 5-(2-этоксифенилсульфонил)азетидин-1-ил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-7-она (450 мг, выход 75,5%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,13 (ушир. с, 1H), 7,92-7,89 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 4,23 (кв, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,79 (т, 2H), 3,32-3,27 (м, 4H), 2,78 (т, 2H), 2,41-2,34 (м, 1H), 1,77-1,69 (м, 2H), 1,36-1,19 (м, 7H), 0,93 (т, 3H); MS: m/z = 490,3 (M+1, ESI+); HRMS: 490,2120.

Синтез соединения 5



Стадия 1:

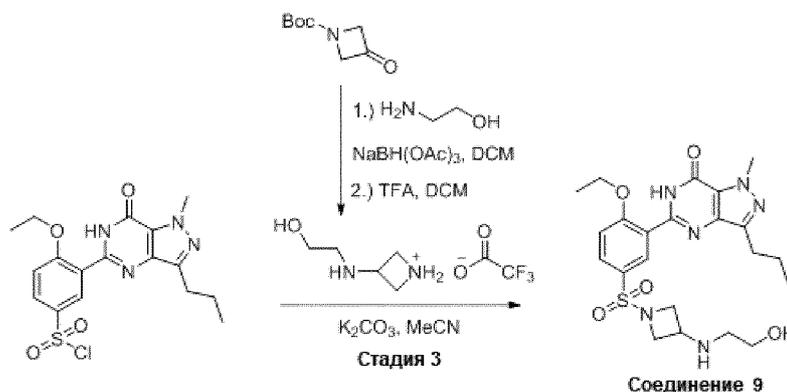
[00206] К раствору 4-этоксифенилсульфонилхлорида (492 мг, 1,20 ммоль) и *tert*-бутил(азетидин-3-илметил)карбамата (186 мг, 999 мкмоль) в MeCN (10 мл) добавляли K₂CO₃ (414 мг, 3,00 ммоль), полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением *tert*-бутил-((1-((4-этоксифенилсульфонил)азетидин-3-ил)метил)карбамата (400 мг, выход 71,44%) в виде белого твердого вещества. MS: m/z = 561,2(M+1, ESI+).

Стадия 2:

[00207] К смеси *tert*-бутил-((1-((4-этоксифенилсульфонил)азетидин-3-ил)метил)карбамата (400 мг, 713 мкмоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (411 мг, 3,61 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением 5-(5-((3-(аминометил)азетидин-1-ил)сульфонил)-2-этоксифенил)-1-метил-3-пропил-1,6-

дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (207 мг, выход 63,00%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,92-7,89 (м, 2H), 7,41-7,39 (д, 1H), 5,62 (ушир. с, 2H), 4,22 (кв, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,72 (т, 2H), 3,45-3,42 (м, 2H), 2,78 (т, 2H), 2,50-2,49 (м, 2H), 2,39-2,34 (м, 1H), 1,77-1,69 (м, 2H), 1,35 (т, 3H), 0,93 (т, 3H); MS: m/z = 462,1 (M+1, ESI+); HRMS: 461,1965.

Синтез соединения 9



Стадия 1:

[00208] К раствору *tert*-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (4,00 г, 23,37 ммоль) и 2-аминоэтан-1-ола (1,86 г, 30,38 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (7,43 г, 35,05 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали DCM (20 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением *tert*-бутил-3-((2-гидроксиэтил)амино)азетидин-1-карбоксилата (4,00 г, выход 79%) в виде желтого масла. MS: m/z = 217,2 (M+1, ESI+).

Стадия 2:

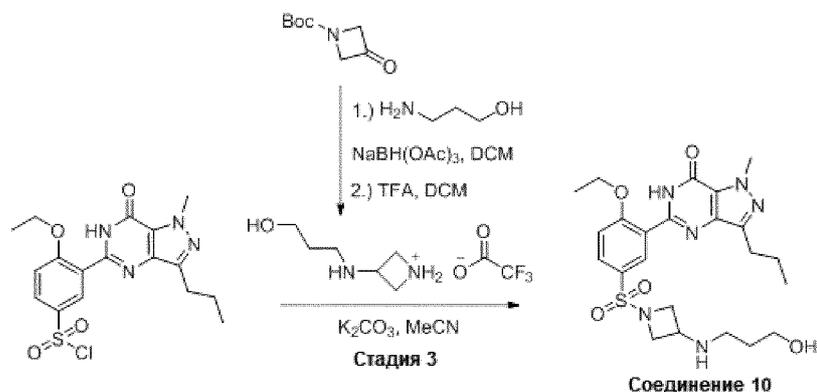
[00209] К раствору *tert*-бутил-3-((2-гидроксиэтил)амино)азетидин-1-карбоксилата (4,00 г, 18,49 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли TFA (21,09 г, 184,95 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали в условиях пониженного давления с получением 2-(азетидин-3-иламино)этан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (2,15 г, неочищ.) в виде бесцветного масла. MS: m/z = 117,3 (M+1, ESI+).

Стадия 3:

[00210] К раствору 4-этоксигидро-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонилхлорида (700 мг, 1,70 ммоль) и 2-(азетидин-3-иламино)этан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (836 мг, 7,20 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли K_2CO_3 (2,35 г, 17,04 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 9, 5-(2-этоксигидро-3-((2-гидроксиэтил)-

амино)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (500 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,21 (ушир. с, 1H), 7,93-7,89 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 4,44 (ушир. с, 1H), 4,22 (кв, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,83-3,82 (м, 2H), 3,40-3,32 (м, 6H), 2,78 (т, 2H), 2,39 (т, 2H), 1,77-1,71 (м, 2H), 1,35 (т, 3H), 0,94 (т, 3H); MS: $m/z = 491,1$ ($\text{M}+1$, ESI+); HRMS: 491,2072.

Синтез соединения 10



Стадия 1:

[00211] К раствору *трет*-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (2,5 г, 14,60 ммоль) и 3-аминопропан-1-ола (1,10 г, 14,60 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4,64 г, 21,91 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (200 мл) и экстрагировали DCM (50 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением *трет*-бутил-3-((3-гидроксипропил)амино)азетидин-1-карбоксилата (3,0 г, выход 89,20%) в виде желтого масла. MS: $m/z = 231,2$ ($\text{M}+1$, ESI+). ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,23-4,04 (м, 2H), 3,90-3,76 (м, 2H), 3,67-3,62 (м, 2H), 3,32-3,28 (м, 1H), 2,89-2,81 (м, 2H), 1,84-1,76 (м, 2H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 2:

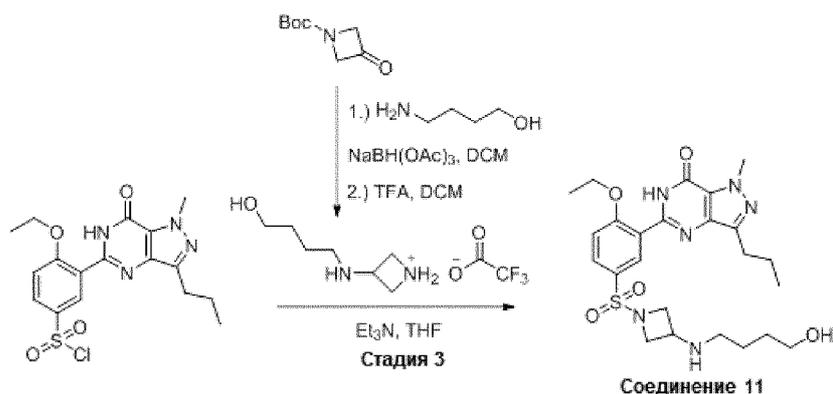
[00212] К раствору *трет*-бутил-3-((3-гидроксипропил)амино)азетидин-1-карбоксилата (3,0 г, 13,03 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли TFA (7,43 г, 65,13 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор упаривали с получением 3-(азетидин-3-иламино)пропан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (2,8 г, выход 88,38%) в виде желтого масла. MS: $m/z = 131,2$ ($\text{M}+1$, ESI+).

Стадия 3:

[00213] К раствору 4-этоксифенил-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонилхлорида (500 мг, 1,22 ммоль) и 3-(азетидин-3-иламино)пропан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (355 мг, 1,46 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли K_2CO_3 (505 мг, 3,65 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в

течение 2 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 10, 5-(2-этокси-5-((3-((3-гидроксипропил)амино)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (300 мг, выход 48,86%) в виде белого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,22 (ушир. с, 1H), 7,93-7,88 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 4,34 (ушир. с, 1H), 4,24 (кв, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,83-3,80 (м, 2H), 3,41-3,34 (м, 5H), 2,78 (т, 2H), 2,34 (т, 2H), 2,05 (ушир. с, 1H), 1,77-1,71 (м, 2H), 1,43-1,38 (м, 2H), 1,35 (т, 3H), 0,93 (т, 3H); MS: $m/z = 505,3$ ($\text{M}+1$, ESI+); HRMS: 505,2228.

Синтез соединения 11



Стадия 1:

[00214] К раствору *tert*-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (2,0 г, 11,68 ммоль) и 4-аминобутан-1-ола (1,25 г, 14,02 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3,71 г, 17,52 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (200 мл) и экстрагировали DCM (50 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением *tert*-бутил-3-((4-гидоксибутил)амино)азетидин-1-карбоксилата (2,3 г, выход 80,58%) в виде желтого масла. MS: $m/z = 245,3$ ($\text{M}+1$, ESI+).

Стадия 2:

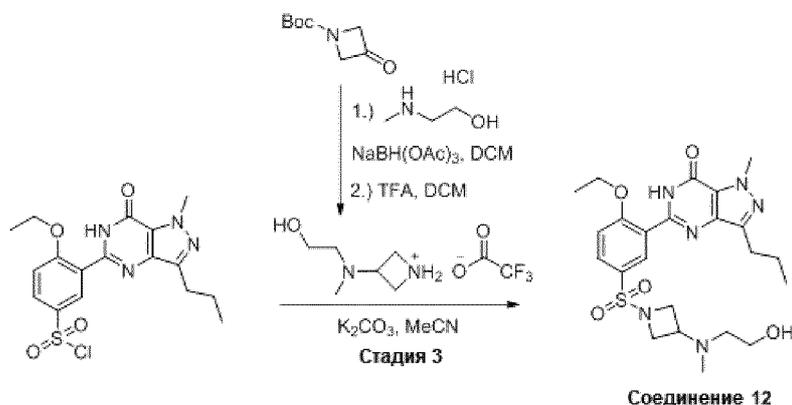
[00215] К раствору *tert*-бутил-3-((4-гидоксибутил)амино)азетидин-1-карбоксилата (2,3 г, 9,41 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (5 мл), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор упаривали с получением 4-(азетидин-3-иламино)бутан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (1,3 г, выход 95,76%) в виде желтого масла. MS: $m/z = 145,3$ ($\text{M}+1$, ESI+).

Стадия 3:

[00216] К раствору 4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонилхлорида (500 мг, 1,22 ммоль) и 4-(азетидин-3-иламино)бутан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (351 мг, 2,43 ммоль) в тетрагидрофуране (THF)

(10 мл) добавляли TEA (369 мг, 3,65 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 11, 5-(2-этокси-5-((3-((4-гидроксибутил)амино)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (550 мг, выход 87,15%) в виде белого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,92-7,88 (м, 2H), 7,39 (д, 1H), 4,23 (кв, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,81-3,80 (м, 2H), 3,41-3,31 (м, 5H), 2,77 (т, 2H), 2,29-2,26 (м, 2H), 2,05 (ушир. с, 1H), 1,77-1,71 (м, 2H), 1,36-1,28 (м, 7H), 0,93 (т, 3H); MS: $m/z = 519,3$ (M+1, ESI+); HRMS: 519,2383.

Синтез соединения 12



Стадия 1:

[00217] К раствору 2-(метиламино)этан-1-ола гидрохлорида (830 мг, 11,05 ммоль) и *трет*-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (2,08 г, 12,16 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3,51 г, 16,58 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (200 мл) и экстрагировали DCM (50 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением *трет*-бутил-3-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)азетидин-1-карбоксилата (2 г, выход 78,74%) в виде белого твердого вещества. MS: $m/z = 231,3$ (M+1, ESI+).

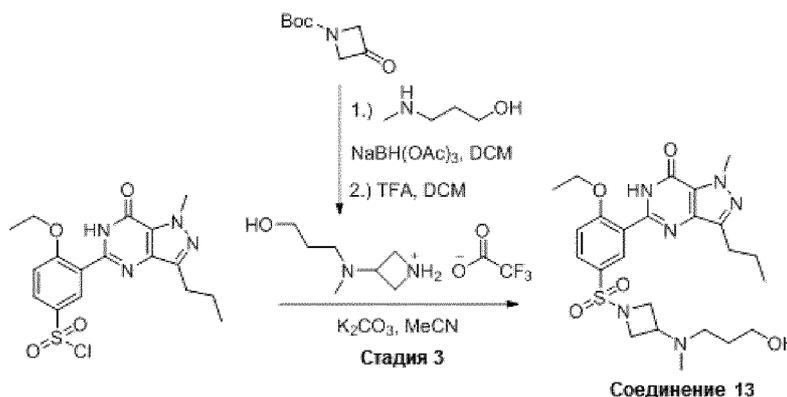
Стадия 2:

[00218] К раствору *трет*-бутил-3-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)азетидин-1-карбоксилата (2 г, 8,68 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли TFA (9,90 г, 86,84 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор упаривали с получением 2-(азетидин-3-ил(метил)амино)этан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (1 г, выход 88,45%) в виде желтого масла. MS: $m/z = 131,3$ (M+1, ESI+).

Стадия 3:

[00219] К раствору 4-этоксифенилсульфонилхлорида (316 мг, 768 мкмоль) и 2-(азетидин-3-ил(метил)амино)этан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (100 мг, 768 мкмоль) в MeCN (6 мл) добавляли K₂CO₃ (318 мг, 2,30 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением 5-(2-этоксифенилсульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (85 мг, выход 22,38%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,96 (ушир. с, 1H), 7,94-7,90 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 4,42 (ушир. с, 1H), 4,24-4,20 (м, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,75 (т, 2H), 3,49 (т, 2H), 3,35-3,34 (м, 2H), 3,25-3,21 (м, 1H), 2,78 (т, 2H), 2,20 (т, 2H), 1,95 (с, 3H), 1,77-1,71 (м, 2H), 1,35 (т, 3H), 0,93 (т, 3H); MS: m/z = 505,4 (M+1, ESI+); HRMS: 505,2229.

Синтез соединения 13



Стадия 1:

[00220] К раствору 3-(метиламино)пропан-1-ола (2 г, 22,44 ммоль) и *трет*-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (3,84 г, 22,44 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли NaBH(OAc)₃ (4,76 г, 22,44 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (200 мл) и экстрагировали DCM (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением *трет*-бутил-3-((3-гидроксипропил)(метил)амино)азетидин-1-карбоксилата (5 г, выход 91,20%) в виде белого твердого вещества. MS: m/z = 245,3 (M+1, ESI+).

Стадия 2:

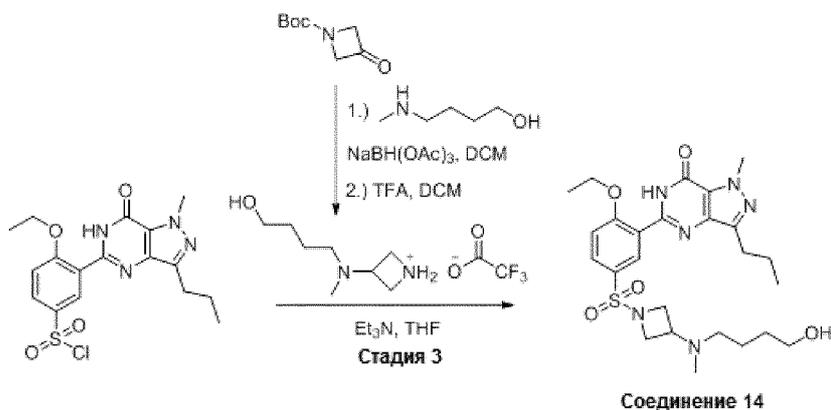
[00221] К раствору *трет*-бутил-3-((3-гидроксипропил)(метил)амино)азетидин-1-карбоксилата (5 г, 20,46 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли TFA (2,32 г, 20,46 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор

упаривали с получением 3-(азетидин-3-ил(метил)амино)пропан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (2 г, выход 67,77%) в виде желтого масла. MS: $m/z = 145,3$ (M+1, ESI+).

Стадия 3:

[00222] К раствору 4-этоксифенил-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонилхлорида (712 мг, 1,73 ммоль) и 3-(азетидин-3-ил(метил)амино)пропан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (500 мг, 3,47 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли K_2CO_3 (958 мг, 6,93 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 13, 5-(2-этоксифенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (110 мг, выход 12,24%) в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12,25 (с, 1H), 7,95-7,90 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 4,37 (ушир. с, 1H), 4,24 (кв, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,77 (т, 2H), 3,48 (т, 2H), 3,31-3,28 (м, 2H), 3,14-3,10 (м, 1H), 2,78 (т, 2H), 2,11 (т, 2H), 1,88 (с, 3H), 1,77-1,72 (м, 2H), 1,44-1,34 (м, 5H), 0,94 (т, 3H); MS: $m/z = 519,3$ (M+1, ESI+); HRMS: 519,2381.

Синтез соединения 14



Стадия 1:

[00223] К раствору 4-(метиламино)бутан-1-ола гидрохлорида (400 мг, 3,88 ммоль) и *трет*-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (664 мг, 3,88 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли $NaBH(OAc)_3$ (1,23 г, 5,82 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (200 мл) и экстрагировали DCM (50 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением *трет*-бутил-3-((4-гидроксибутил)(метил)амино)азетидин-1-карбоксилата (700 мг, выход 69,88%) в виде белого твердого вещества. MS: $m/z = 259,2$ (M+1, ESI+).

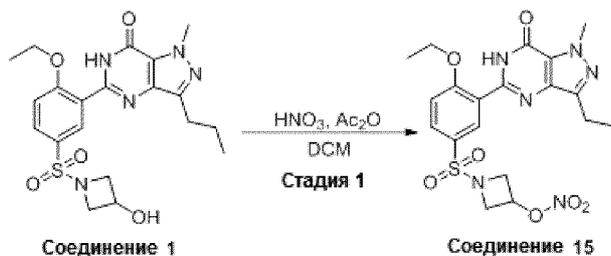
Стадия 2:

[00224] К раствору *трет*-бутил-3-((4-гидроксibuтил)(метил)амино)азетидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,94 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли TFA (2,21 г, 19,35 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор упаривали с получением 4-(азетидин-3-ил(метил)амино)бутан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (260 мг, выход 84,90%) в виде желтого масла. MS: $m/z = 159,2$ (M+1, ESI+).

Стадия 3:

[00225] К раствору 4-этоксис-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонилхлорида (300 мг, 730 мкмоль) и 4-(азетидин-3-ил(метил)амино)бутан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (116 мг, 730 мкмоль) в THF (6 мл) добавляли TEA (369 мг, 3,65 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 14, 5-(2-этоксис-5-((3-((4-гидроксibuтил)(метил)амино)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (135 мг, выход 34,71%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,24 (с, 1H), 7,97-7,92 (м, 2H), 7,42 (д, 1H), 4,44 (ушир. с, 1H), 4,25 (кв, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,91-3,90 (м, 5H), 3,38-3,35 (м, 3H), 2,81-2,77 (м, 4H), 2,41-2,40 (м, 2H), 1,78-1,72 (м, 2H), 1,49-1,48 (м, 2H), 1,37-1,34 (м, 5H), 0,94 (т, 3H); MS: $m/z = 533,3$ (M+1, ESI+); HRMS: 533,2539.

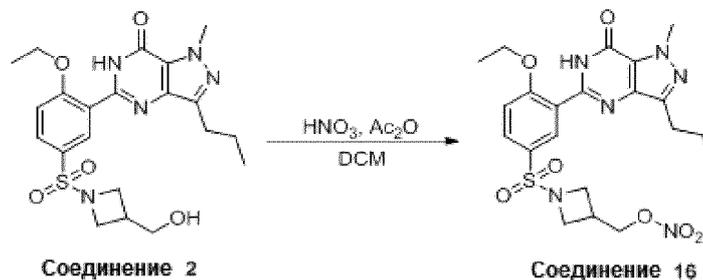
Синтез соединения 15



[00226] К раствору соединения 1, 5-(2-этоксис-5-((3-гидроксиазетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (180 мг, 402 мкмоль), в DCM (10 мл) добавляли HNO₃ (117 мг, 1,21 ммоль) и Ac₂O (213 мг, 2,01 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 15, 1-((4-этоксис-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)-сульфонил)азетидин-3-илнитрата (75 мг, выход 37,8%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,27 (с, 1H), 7,97-7,94 (м, 2H), 7,42-7,40 (м, 1H), 5,43-5,37

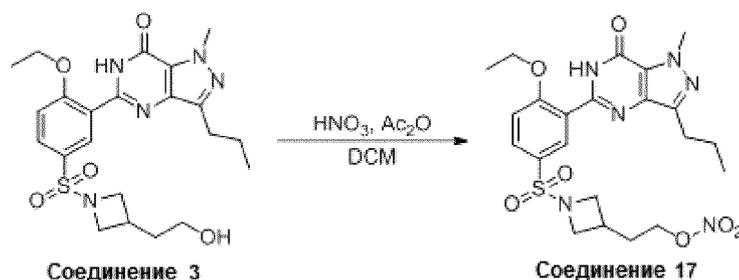
(м, 1H), 4,24 (кв, 2H), 4,17-4,13 (м, 5H), 3,91-3,88 (м, 2H), 2,77 (т, 2H), 1,76-1,69 (м, 2H), 1,34 (т, 3H), 0,93 (т, 3H); MS: m/z = 493,1 (M+1, ESI+); HRMS: 493,1503.

Синтез соединения 16



[00227] К раствору соединения 2, 5-(2-этокси-5-((3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (461 мг, 999 мкмоль), в DCM (10 мл) добавляли HNO₃ (189 мг, 3 ммоль) и Ac₂O (318 мг, 3 ммоль), полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 16, (1-((4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)сульфонил)азетидин-3-ил)метилнитрата (220 мг, выход 43,31%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,16 (ушир. с, 1H), 7,94-7,91 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 4,50 (д, 2H), 4,24 (кв, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,82 (т, 2H), 3,61-3,57 (м, 2H), 2,81-2,76 (м, 3H), 1,76-1,71 (м, 2H), 1,35 (т, 3H), 0,93 (т, 3H); MS: m/z = 507,1 (M+1, ESI+); HRMS: 507,1659.

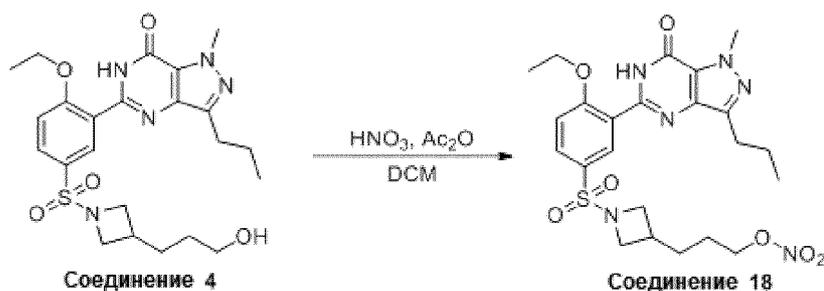
Синтез соединения 17



[00228] К раствору соединения 3, 5-(2-этокси-5-((3-(2-гидроксиэтил)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (210 мг, 442 мкмоль) в DCM (8 мл) добавляли HNO₃ (83 мг, 1,32 ммоль) и Ac₂O (140 мг, 1,32 ммоль), полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением

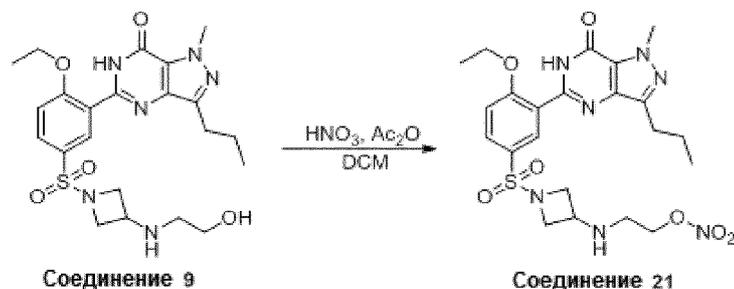
соединения 17, 2-(1-((4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)сульфонил)азетидин-3-ил)этилнитрата (110 мг, выход 47,85%) в виде белого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,24 (с, 1H), 7,92-7,89 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 4,42-4,39 (м, 2H), 4,22 (кв, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,81 (т, 2H), 3,40 (т, 2H), 2,77 (т, 2H), 2,61-2,54 (м, 1H), 1,76-1,72 (м, 4H), 1,34 (т, 3H), 0,93 (т, 3H); MS: $m/z = 521,4$ (M+1, ESI+); HRMS: 521,1815.

Синтез соединения 18



[00229] К раствору соединения 4, 5-(2-этокси-5-((3-(3-гидроксипропил)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (260 мг, 531 мкмоль), в DCM (10 мл) добавляли HNO_3 (154 мг, 1,59 ммоль) и Ac_2O (102 мг, 1,59 ммоль), полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 18, 3-(1-((4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)сульфонил)азетидин-3-ил)пропилнитрата (80 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,23 (с, 1H), 7,93-7,89 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 4,42 (т, 2H), 4,22 (кв, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,79 (т, 2H), 3,36-3,32 (м, 2H), 2,77 (т, 2H), 2,44-2,37 (м, 1H), 1,79-1,69 (м, 2H), 1,54-1,47 (м, 2H), 1,41-1,33 (м, 5H), 0,93 (т, 3H); MS: $m/z = 535,3$ (M+1, ESI+); HRMS: 535,1972.

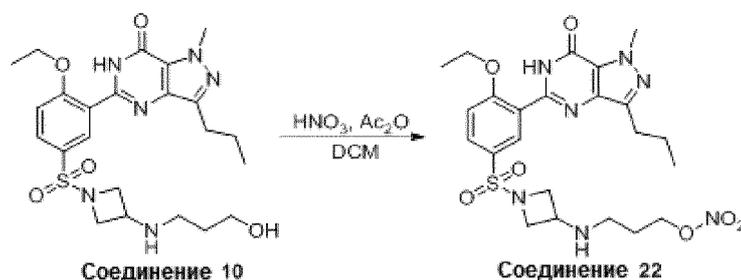
Синтез соединения 21



[00230] К раствору 5-(2-этокси-5-((3-((2-гидроксиэтил)амино)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (250 мг, 509 мкмоль) в DCM (10 мл) добавляли HNO_3 (142 мг, 1,53 ммоль) и Ac_2O (156 мг, 1,53 ммоль),

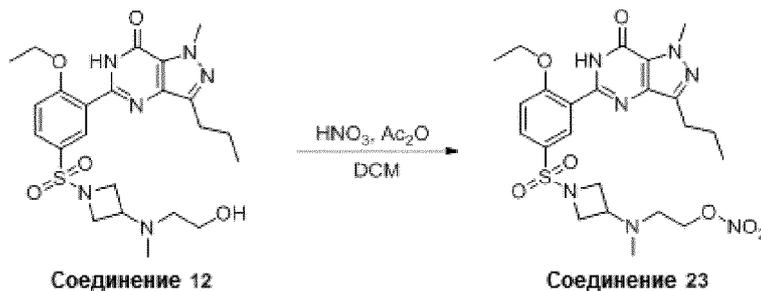
реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 21, 2-((1-((4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)сульфонил)азетидин-3-ил)амино)этилнитрата (80 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,21 (ушир. с, 1H), 7,94-7,90 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 4,47-4,45 (м, 2H), 4,26-4,21 (м, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,84-3,82 (м, 2H), 3,45-3,43 (м, 3H), 3,33 (ушир. с, 1H), 2,80-2,71 (м, 4H), 1,77-1,72 (м, 2H), 1,35 (т, 3H), 0,94 (т, 3H); MS: m/z = 536,2 (M+1, ESI+); HRMS: 536,1923.

Синтез соединения 22



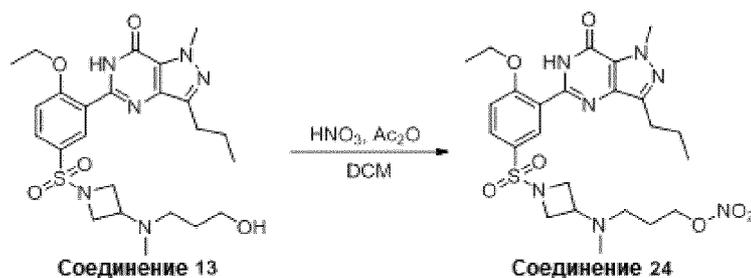
[00231] К раствору 5-(2-этокси-5-((3-((3-гидроксипропил)амино)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (180 мг, 357 мкмоль) в DCM (8 мл) добавляли HNO₃ (104 мг, 1,07 ммоль) и Ac₂O (113 мг, 1,07 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 22, 3-((1-((4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)сульфонил)азетидин-3-ил)амино)пропилнитрата (53 мг, выход 27,03%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,27 (ушир. с, 1H), 7,99-7,95 (м, 2H), 7,45 (д, 1H), 4,53 (т, 2H), 4,29 (кв, 2H), 4,22 (с, 3H), 3,88-3,86 (м, 2H), 3,47-3,42 (м, 3H), 2,83 (т, 2H), 2,46-2,43 (м, 3H), 1,82-1,71 (м, 4H), 1,40 (т, 3H), 0,99 (т, 3H); MS: m/z = 550,3 (M+1, ESI+); HRMS: 550,2081.

Синтез соединения 23



[00232] К раствору 5-(2-этоксифенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-7-она (400 мг, 817 мкмоль) в DCM (10 мл) добавляли HNO₃ (257 мг, 4,09 ммоль) и Ac₂O (433 мг, 4,09 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 23, 2-((1-((4-этоксифенил)сульфонил)азетидин-3-ил)(метил)амино)этилнитрата (35 мг, выход 8,01%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,44 (ушир. с, 1H), 7,96-7,91 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 4,48-4,46 (м, 2H), 4,24-4,21 (м, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,79-3,76 (м, 2H), 3,53-3,49 (м, 2H), 3,33-3,28 (м, 2H), 2,78 (т, 2H), 2,51-2,50 (м, 1H), 2,00 (с, 3H), 1,77-1,72 (м, 2H), 1,36 (т, 3H), 0,94 (т, 3H); MS: *m/z* = 550,3 (M+1, ESI+); HRMS: 550,2076.

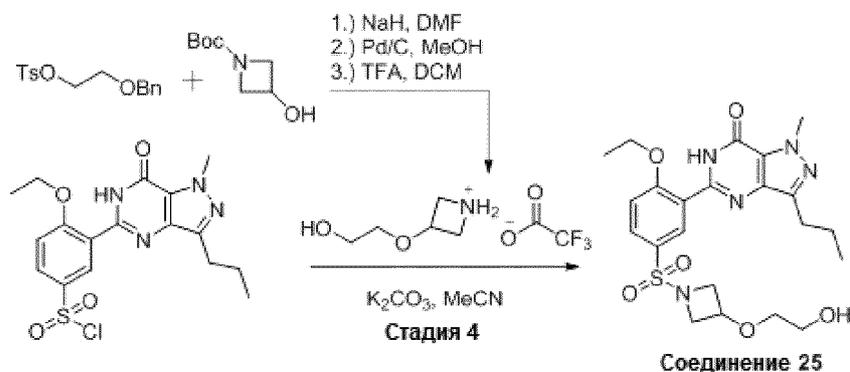
Синтез соединения 24



[00233] К раствору 5-(2-этоксифенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-7-она (400 мг, 771 мкмоль) в DCM (20 мл) добавляли HNO₃ (583 мг, 9,26 ммоль) и Ac₂O (236 мг, 2,31 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 24, 3-((1-((4-этоксифенил)сульфонил)азетидин-3-ил)(метил)амино)пропилнитрата (100 мг, выход 23%) в

виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,24 (ушир. с, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,41 (д, 1H), 4,40 (т, 2H), 4,24 (кв, 2H), 4,17 (т, 3H), 3,80 (т, 2H), 3,47 (т, 2H), 3,17-3,14 (м, 1H), 2,78 (т, 2H), 2,51 (т, 2H), 1,91 (с, 3H), 1,78-1,65 (м, 4H), 1,36 (т, 3H), 0,94 (т, 3H); MS: $m/z = 564,3$ ($\text{M}+1$, ESI+); HRMS: 564,2233

Синтез соединения 25



Стадия 1:

[00234] К раствору *трет*-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (1,13 г, 6,53 ммоль) в DMF (20 мл) при 0°C порциями добавляли NaH (203,65 мг, 8,49 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем, добавляли 2-(бензилокси)этил-4-метилбензолсульфонат (2 г, 6,53 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор гасили добавлением насыщенного NH_4Cl (50 мл), экстрагировали EA (50 мл \times 3), промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением *трет*-бутил-3-(2-(бензилокси)этокси)азетидин-1-карбоксилата (1,3 г, выход 64,79%) в виде желтого масла. MS: $m/z = 330,2$ ($\text{M}+23$, ESI+).

Стадия 2:

[00235] К раствору *трет*-бутил-3-(2-(бензилокси)этокси)азетидин-1-карбоксилата (1,3 г, 4,23 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (300 мг), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере H_2 . Полученный раствор фильтровали и упаривали с получением *трет*-бутил-3-(2-гидроксиэтокси)азетидин-1-карбоксилата (700 мг, выход 76,18%) в виде желтого масла. MS: $m/z = 218,2$ ($\text{M}+23$, ESI+). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4,65 (т, 1H), 4,24 (тт, 1H), 4,03-3,93 (м, 2H), 3,65 (дд, 2H), 3,48 (кв, 2H), 3,36 (дд, 2H), 1,37 (с, 9H).

Стадия 3:

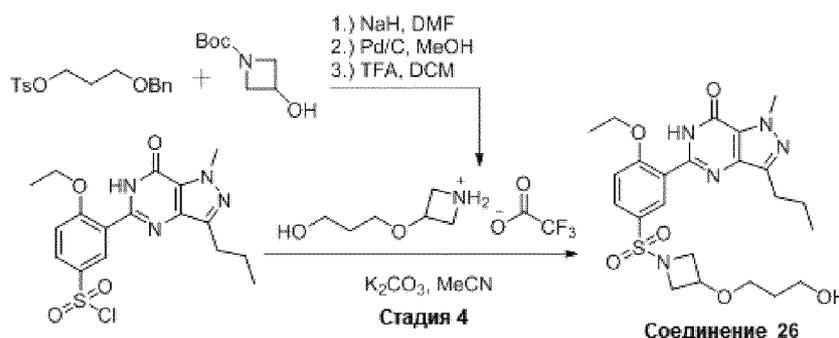
[00236] К раствору *трет*-бутил-3-(2-гидроксиэтокси)азетидин-1-карбоксилата (700 мг, 3,22 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (1,84 г, 16,11 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Полученный раствор упаривали с получением 2-

(азетидин-3-илокси)этан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (650 мг, выход 87,65%) в виде желтого масла. MS: $m/z = 118,3$ (M+1, ESI+).

Стадия 4:

[00237] К раствору 4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонилхлорида (572,62 мг, 1,39 ммоль) и 2-(азетидин-3-илокси)этан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (400 мг, 1,74 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли K_2CO_3 (720,57 мг, 5,21 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Полученный раствор упаривали и очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 25, 5-(2-этокси-5-((3-(2-гидроксиэтокси)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (500 мг, выход 58,41%) в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,14 (ушир. с, 1H), 7,92-7,87 (м, 2H), 7,39 (д, 1H), 4,24-4,16 (м, 6H), 3,92 (т, 2H), 3,50-3,47 (м, 2H), 3,41-3,38 (м, 2H), 3,31-3,29 (м, 2H), 2,77 (т, 2H), 1,77-1,71 (м, 2H), 1,34 (т, 3H), 0,94 (т, 3H); MS: $m/z = 492,3$ (M+1, ESI+); HRMS: 492,1913.

Синтез соединения 26



Стадия 1:

[00238] К раствору *tert*-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (703 мг, 4,06 ммоль) в DMF (20 мл) при 0°C порциями добавляли NaH (243,42 мг, 6,09 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем, добавляли 3-(бензилокси)пропил-4-метилбензолсульфонат (1,3 г, 4,06 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор гасили добавлением насыщенного NH_4Cl (50 мл), экстрагировали EA (50 мл \times 3), промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением *tert*-бутил-3-(3-(бензилокси)пропокси)азетидин-1-карбоксилата (0,9 г, выход 69,01%) в виде желтого масла. MS: $m/z = 322,2$ (M+1, ESI+).

Стадия 2:

[00239] К раствору *tert*-бутил-3-(3-(бензилокси)пропокси)азетидин-1-карбоксилата (900 мг, 2,80 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (400 мг), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере H_2 . Полученный раствор фильтровали

и упаривали с получением *трет*-бутил-3-(3-гидроксипропки)азетидин-1-карбоксилата (500 мг, выход 77,20%) в виде желтого масла. MS: $m/z = 272,1$ ($M+41$, ESI+).

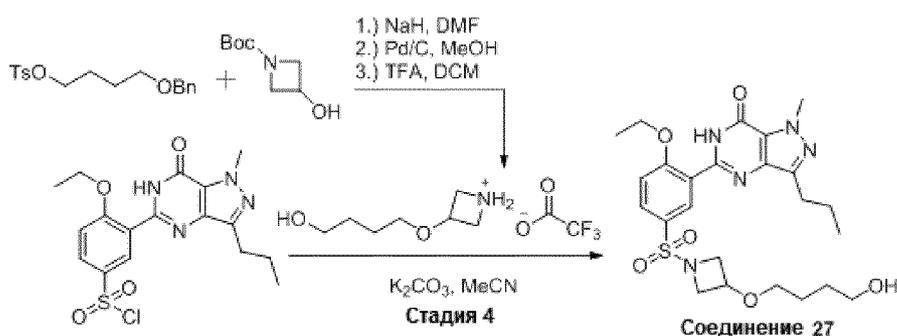
Стадия 3:

[00240] К раствору *трет*-бутил-3-(3-гидроксипропки)азетидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,16 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (2,46 г, 21,62 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор упаривали с получением 3-(азетидин-3-илокси)пропан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (240 мг, выход 84,64%) в виде желтого масла. MS: $m/z = 132,3$ ($M+1$, ESI+).

Стадия 4:

[00241] К раствору 4-этоксипропан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (500 мг, 1,22 ммоль) и 3-(азетидин-3-илокси)пропан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (240 мг, 1,83 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли K_2CO_3 (2,52 г, 18,25 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Полученный раствор упаривали и очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 26, 5-(2-этоксипропан-1-илокси)пропан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (400 мг, выход 65,01%) в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,91-7,88 (м, 2H), 7,39 (д, 1H), 4,24-4,08 (м, 6H), 3,95-3,91 (м, 2H), 3,48-3,45 (м, 2H), 3,31-3,27 (м, 4H), 2,79-2,73 (м, 2H), 1,76-1,71 (м, 2H), 1,53-1,50 (м, 2H), 1,35-1,32 (м, 3H), 0,93 (т, 3H); MS: $m/z = 506,1$ ($M+1$, ESI+); HRMS: 506,2071.

Синтез соединения 27



Стадия 1:

[00242] К раствору *трет*-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (800 мг, 4,62 ммоль) в DMF (20 мл) при 0°C порциями добавляли NaH (276 мг, 6,91 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем, добавляли 4-(бензилокси)бутил-4-метилбензолсульфонат (1,54 г, 4,60 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор гасили добавлением насыщенного NH_4Cl (50 мл), экстрагировали EA (50 мл \times 3), промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением

трет-бутил-3-(4-(бензилокси)бутокс)азетидин-1-карбоксилата (1,1 г, выход 71,21%) в виде желтого масла. MS: $m/z = 358,1$ ($M+23$, ESI+).

Стадия 2:

[00243] К раствору *трет*-бутил-3-(4-(бензилокси)бутокс)азетидин-1-карбоксилата (1,1 г, 3,28 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (400 мг), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере H₂. Полученный раствор фильтровали и упаривали с получением *трет*-бутил-3-(4-гидроксibuтокс)азетидин-1-карбоксилата (800 мг, выход 91,16%) в виде желтого масла. MS: $m/z = 268,2$ ($M+23$, ESI+).

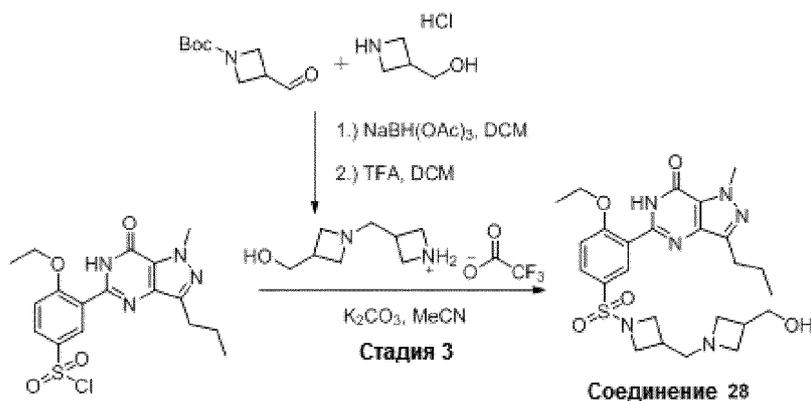
Стадия 3:

[00244] К раствору *трет*-бутил-3-(4-гидроксibuтокс)азетидин-1-карбоксилата (800 мг, 3,26 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли TFA (3,72 г, 32,61 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор упаривали с получением 4-(азетидин-3-илокс)бутан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (370 мг, выход 78,14%) в виде желтого масла. MS: $m/z = 146,1$ ($M+1$, ESI+).

Стадия 4:

[00245] К раствору 4-этоксi-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонилхлорида (500 мг, 1,22 ммоль) и 4-(азетидин-3-илокс)бутан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (265 мг, 1,83 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли K₂CO₃ (2,52 г, 18,25 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Полученный раствор упаривали и очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 27, 5-(2-этоксi-5-((3-(4-гидроксibuтокс)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (580 мг, выход 91,72%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,23 (ушир. с, 1H), 7,91-7,87 (м, 2H), 7,39 (д, 1H), 4,44 (ушир. с, 1H), 4,22 (кв, 2H), 4,17 (с, 3H), 4,15-4,08 (м, 1H), 3,93 (т, 2H), 3,46-3,43 (м, 2H), 3,31-3,28 (м, 2H), 3,21 (т, 2H), 2,76 (т, 2H), 1,76-1,69 (м, 2H), 1,40-1,26 (м, 7H), 0,93 (т, 3H); MS: $m/z = 520,2$ ($M+1$, ESI+); HRMS: 520,2227.

Синтез соединения 28



Стадия 1:

[00246] К раствору *трет*-бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилата (380 мг, 2,05 ммоль) и азетидин-3-илметанола гидрохлорида (233 мг, 2,67 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (521 мг, 2,46 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали DCM (20 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением *трет*-бутил-3-((3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (400 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества. MS: $m/z = 257,3$ (M+1, ESI+).

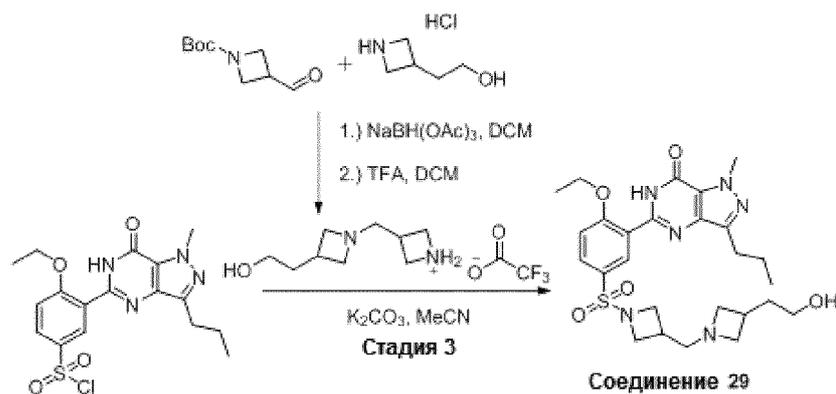
Стадия 2:

[00247] К раствору *трет*-бутил-3-((3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (400 мг, 1,56 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1,78 г, 15,6 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали в условиях пониженного давления с получением (1-(азетидин-3-илметил)азетидин-3-ил)метанола 2,2,2-трифторацетата (273 мг, неочищ.) в виде бесцветного масла. MS: $m/z = 157,4$ (M+1, ESI+).

Стадия 3:

[00248] К раствору 4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонилхлорида (600 мг, 1,46 ммоль) и (1-(азетидин-3-илметил)азетидин-3-ил)метанола 2,2,2-трифторацетата (273 мг, 1,75 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли K_2CO_3 (2,02 г, 14,6 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 28, 5-(2-этокси-5-((3-((3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (400 мг, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,17 (ушир. с, 1H), 7,93-7,89 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 4,52 (ушир. с, 1H), 4,25 (кв, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,74 (т, 2H), 3,38 (д, 2H), 3,35-3,32 (м, 2H), 3,05 (т, 2H), 2,79 (т, 2H), 2,71 (т, 2H), 2,37-2,32 (м, 2H), 2,24 (д, 2H), 1,77-1,72 (м, 2H), 1,35 (т, 3H), 0,94 (т, 3H); MS: $m/z = 531,3$ (M+1, ESI+); HRMS: 531,2388.

Синтез соединения 29



Стадия 1:

[00249] К раствору *tert*-бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилата (350 мг, 1,89 ммоль) и 2-(азетидин-3-ил)этан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (248 мг, 2,46 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли NaBH(OAc)₃ (480 мг, 2,27 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением *tert*-бутил-3-((3-(2-гидроксиэтил)азетидин-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (285 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества. MS: m/z = 271,3 (M+1, ESI+).

Стадия 2:

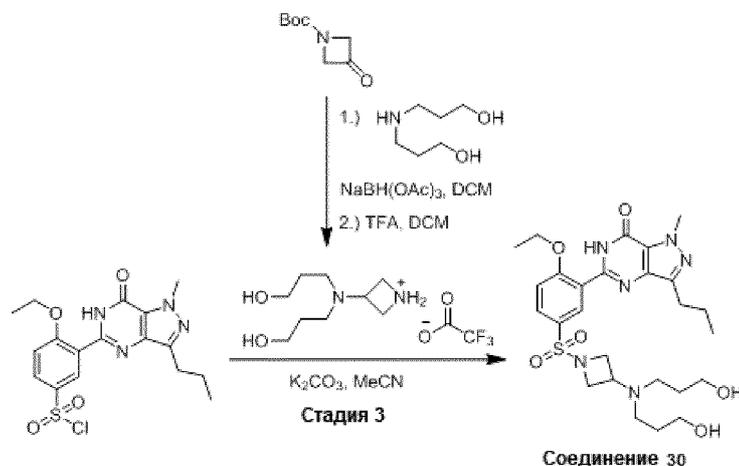
[00250] К раствору *tert*-бутил-3-((3-(2-гидроксиэтил)азетидин-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (280 мг, 1,04 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1,18 г, 10,36 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали в условиях пониженного давления с получением 2-(1-(азетидин-3-илметил)азетидин-3-ил)этан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (199 мг, неочищ.) в виде бесцветного масла. MS: m/z = 171,4 (M+1, ESI+).

Стадия 3:

[00251] К раствору 4-этоксифенилсульфонилхлорида (400 мг, 974 мкмоль) и 2-(1-(азетидин-3-илметил)азетидин-3-ил)этан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (199 мг, 1,17 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли K₂CO₃ (1,34 г, 9,73 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 29, 5-(2-этоксифенилсульфонил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (190 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,22 (ушир. с, 1H), 7,93-7,88

(м, 2H), 7,41 (д, 1H), 4,37 (ушир. с, 1H), 4,24 (кв, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,74 (т, 2H), 3,36-3,32 (м, 2H), 3,26 (т, 2H), 3,18 (т, 2H), 2,78 (т, 2H), 2,57 (т, 2H), 2,35-2,22 (м, 4H), 1,77-1,72 (м, 2H), 1,54 (кв, 2H), 1,35 (т, 3H), 0,94 (т, 3H); MS: $m/z = 545,4$ (M+1, ESI+); HRMS: 545,2544.

Синтез соединения 30



Стадия 1:

[00252] Смесь *трет*-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (5,78 г, 33,79 ммоль) и 3,3'-азандиилбис(пропан-1-ола) (1,8 г, 13,51 ммоль) в DCM (40 мл) перемешивали при 25°C в течение 3 ч, затем к полученному выше раствору добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (5,73 г, 27,03 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 72 ч. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали DCM (20 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением *трет*-бутил-3-(бис(3-гидроксипропил)амино)-азетидин-1-карбоксилата (370 мг, выход 7,70%) в виде желтого масла. MS: $m/z = 289,3$ (M+1, ESI+).

Стадия 2:

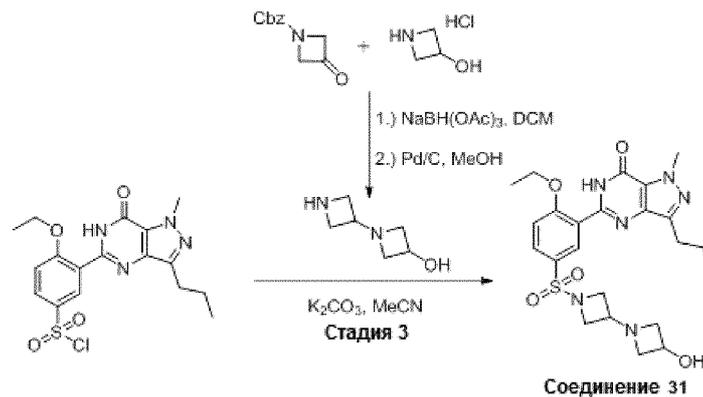
[00253] К раствору *трет*-бутил-3-(бис(3-гидроксипропил)амино)азетидин-1-карбоксилата (370 мг, 1,28 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли TFA (1,46 г, 12,83 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали в условиях пониженного давления с получением 3,3'-(азетидин-3-илазандиил)бис(пропан-1-ола) 2,2,2-трифторацетата (170 мг, неочищ.) в виде бесцветного масла. MS: $m/z = 189,3$ (M+1, ESI+).

Стадия 3:

[00254] К раствору 4-этоксипропан-3-ил(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонилхлорида (550 мг, 1,34 ммоль) и 3,3'-(азетидин-3-илазандиил)бис(пропан-1-ол) 2,2,2-трифторацетата (252 мг, 1,34 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли K_2CO_3 (1,85 г, 13,39 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток

очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 30, 5-(5-((3-(бис(3-гидроксипропил)амино)азетидин-1-ил)сульфонил)-2-этоксифенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-7-она (400 мг, выход 53,11%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,21 (ушир. с, 1H), 7,93-7,90 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 4,36 (ушир. с, 2H), 4,26-4,21 (м, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,80-3,76 (м, 2H), 3,53-3,41 (м, 3H), 3,29-3,26 (м, 4H), 2,78 (т, 2H), 2,25-2,21 (м, 4H), 1,77-1,71 (м, 2H), 1,37-1,34 (м, 7H), 0,94 (т, 3H); MS: *m/z* = 563,2 (M+1, ESI+); HRMS: 563,2649.

Синтез соединения 31



Стадия 1:

[00255] К раствору бензил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (2,5 г, 12,18 ммоль) и азетидин-3-ола гидрохлорида (1,20 г, 10,96 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли NaBH(OAc)₃ (3,87 г, 18,27 ммоль), реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением бензил-3-гидрокси-[1,3'-биазетидин]-1'-карбоксилата (1,8 г, выход 56,33%) в виде желтого масла. MS: *m/z* = 263,2 (M+1, ESI+). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,38-7,30 (м, 5H), 5,30 (с, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,53-4,47 (м, 1H), 4,11-4,04 (м, 2H), 3,92-3,86 (м, 2H), 3,79-3,59 (м, 5H).

Стадия 2:

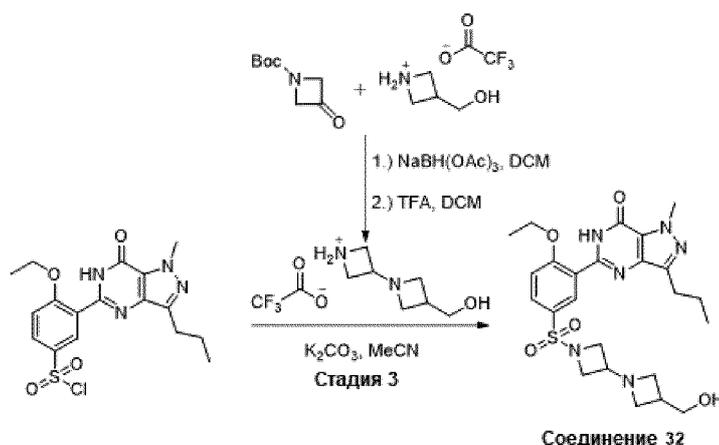
[00256] К раствору бензил-3-гидрокси-[1,3'-биазетидин]-1'-карбоксилата (1,8 г, 6,86 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли Pd/C (500 мг) и перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере H₂. Фильтровали и концентрировали с получением [1,3'-биазетидин]-3-ола (700 мг, выход 79,61%) в виде желтого масла. MS: *m/z* = 129,3 (M+1, ESI+).

Стадия 3:

[00257] К раствору 4-этоксифенилсульфонилхлорида (770 мг, 1,87 ммоль) и [1,3'-биазетидин]-3-ола (300 мг, 2,34 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли K₂CO₃ (970 мг, 7,02 ммоль),

реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 31, 5-(2-этокси-5-((3-гидрокси-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (480 мг, выход 40,80%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,25 (ушир. с, 1H), 7,92-7,88 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 5,32 (ушир. с, 1H), 4,25-4,20 (м, 2H), 4,17 (с, 3H), 4,10-4,07 (м, 1H), 3,71 (т, 2H), 3,49-3,46 (м, 2H), 3,31-3,25 (м, 3H), 2,77 (т, 2H), 2,63-2,61 (м, 2H), 1,77-1,72 (м, 2H), 1,35 (т, 3H), 0,94 (т, 3H); MS: m/z = 503,2 (M+1, ESI+); HRMS: 503,2073.

Синтез соединения 32



Стадия 1:

[00258] К раствору *трет*-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (1,5 г, 8,76 ммоль) и азетидин-3-илметанола 2,2,2-трифторацетата (332 мг, 3,81 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли NaBH(OAc)₃ (1,86 г, 8,76 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением *трет*-бутил-3-(гидроксиметил)-[1,3'-биазетидин]-1'-карбоксилата (1,1 г, выход 51,81%) в виде желтого масла. MS: m/z = 243,3 (M+1, ESI+). ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 4,16-4,04 (м, 3H), 3,96-3,86 (м, 2H), 3,85-3,78 (м, 2H), 3,74-3,62 (м, 4H), 2,96-2,78 (м, 1H), 1,43 (с, 9H).

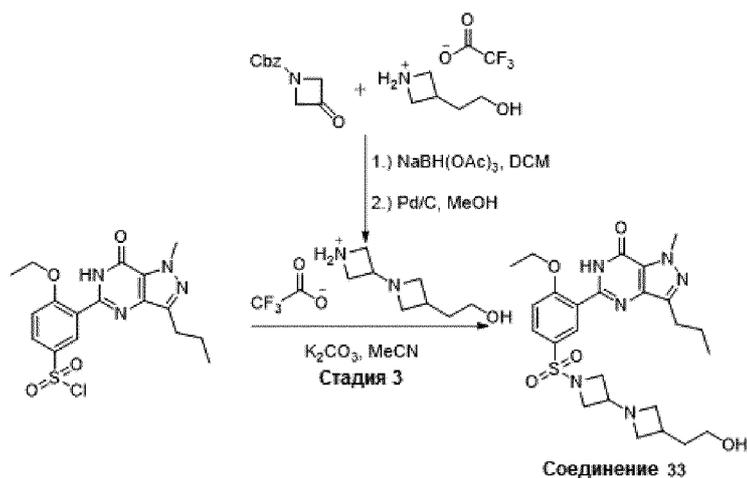
Стадия 2:

[00259] К раствору *трет*-бутил-3-(гидроксиметил)-[1,3'-биазетидин]-1'-карбоксилата (1,1 г, 4,54 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли TFA (2,59 г, 22,70 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор упаривали с получением [1,3'-биазетидин]-3-илметанола 2,2,2-трифторацетата (950 мг, выход 82%) в виде желтого масла. MS: m/z = 143,3 (M+1, ESI+).

Стадия 3:

[00260] К раствору 4-этоксифенилсульфонилхлорида (500 мг, 1,22 ммоль) и [1,3'-биазетидин]-3-илметанола 2,2,2-трифторацетата (373 мг, 1,46 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли K₂CO₃ (505 мг, 3,65 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 32, 5-(2-этоксифенилсульфонил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (300 мг, выход 47,72%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,26 (ушир. с, 1H), 7,94-7,90 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 4,58 (ушир. с, 1H), 4,24 (кв, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,70 (т, 2H), 3,51-3,47 (м, 2H), 3,79-3,75 (м, 2H), 3,28-3,25 (м, 1H), 3,00 (т, 2H), 2,78 (т, 2H), 2,67 (т, 2H), 2,35-2,32 (м, 1H), 1,77-1,72 (м, 2H), 1,35 (т, 3H), 0,94 (т, 3H); MS: m/z = 517,4 (M+1, ESI+); HRMS: 517,2230.

Синтез соединения 33



Стадия 1:

[00261] К раствору бензил-3-оксаазетидин-1-карбоксилата (1,5 г, 7,31 ммоль) и 2-(азетидин-3-ил)этан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (1,25 г, 5,85 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли NaBH(OAc)₃ (1,86 г, 8,77 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением бензил-3-(2-гидроксиэтил)-[1,3'-биазетидин]-1'-карбоксилата (1,0 г, выход 47,12%) в виде желтого масла. MS: m/z = 291,3 (M+1, ESI+). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,38-7,31 (м, 5H), 5,09 (с, 2H), 4,10-4,05 (м, 2H), 3,92-3,89 (м, 2H), 3,74-3,58 (м, 7H), 2,84-2,75 (м, 1H), 1,85-1,80 (м, 2H).

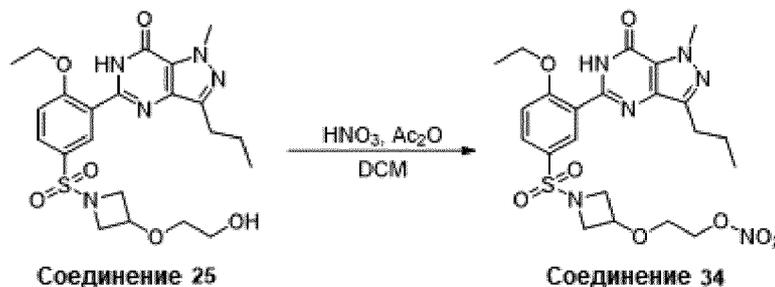
Стадия 2:

[00262] К раствору бензил-3-(2-гидроксиэтил)-[1,3'-биазетидин]-1'-карбоксилата (1,0 г, 3,44 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (300 мг) и перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере H₂. Фильтровали и концентрировали с получением 2-([1,3'-биазетидин]-3-ил)этан-1-ола (450 мг, выход 83,64%) в виде желтого масла. MS: m/z = 157,2 (M+1, ESI+).

Стадия 3:

[00263] К раствору 4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонилхлорида (630 мг, 1,54 ммоль) и 2-([1,3'-биазетидин]-3-ил)этан-1-ола (300 мг, 1,92 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли K₂CO₃ (796 мг, 5,76 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 33, 5-(2-этокси-5-((3-(2-гидроксиэтил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (410 мг, выход 40,24%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,28 (ушир. с, 1H), 7,95-7,89 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 4,39 (ушир. с, 1H), 4,24 (кв, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,70 (т, 2H), 3,47-3,44 (м, 2H), 3,28-3,24 (м, 3H), 3,06 (т, 2H), 2,78 (т, 2H), 2,49-2,46 (м, 2H), 2,32-2,27 (м, 1H), 1,77-1,70 (м, 2H), 1,52-1,47 (м, 2H), 1,35 (т, 3H), 0,94 (т, 3H); MS: m/z = 531,2 (M+1, ESI+); HRMS: 531,2387.

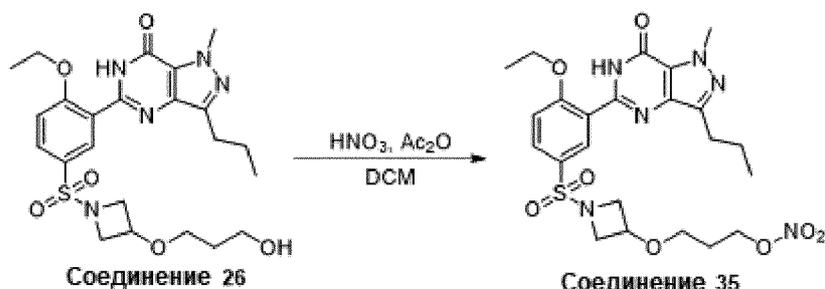
Синтез соединения 34



[00264] К раствору соединения 25, 5-(2-этокси-5-((3-(2-гидроксиэтокси)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (250 мг, 508 мкмоль), в DCM (10 мл) добавляли HNO₃ (141 мг, 1,52 ммоль) и Ac₂O (161 мг, 1,52 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 34, 2-(((1-((4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)сульфонил)азетидин-3-ил)окси)этил)нитрата (120 мг, выход 43,98%) в виде

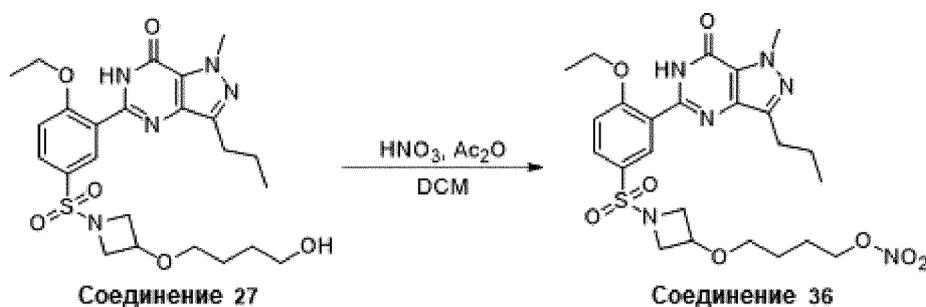
белого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,24 (ушир. с, 1H), 7,92-7,87 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 4,59-4,56 (м, 2H), 4,24-4,19 (м, 3H), 4,17 (с, 3H), 3,95-3,92 (м, 2H), 3,62-3,60 (м, 2H), 3,54-3,50 (м, 2H), 2,78 (т, 2H), 1,79-1,70 (м, 2H), 1,35 (т, 3H), 0,94 (т, 3H); MS: $m/z = 537,1$ ($M+1$, ESI+); HRMS: 537,1766.

Синтез соединения 35



[00265] К раствору соединения 26, 5-(2-этокси-5-((3-(3-гидроксипропкси)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-7-она (200 мг, 407 мкмоль), в DCM (20 мл) добавляли HNO_3 (77 мг, 1,22 ммоль) и Ac_2O (125 мг, 1,22 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 35, 3-((1-((4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-5-ил)фенил)сульфонил)азетидин-3-ил)окси)пропилнитрата (140 мг, выход 62,5%), в виде белого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,02 (ушир. с, 1H), 7,94-7,90 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 4,45 (т, 2H), 4,24 (кв, 2H), 4,16 (с, 3H), 4,14-4,12 (м, 1H), 3,96-3,93 (м, 2H), 3,51-3,47 (м, 2H), 3,34-3,32 (м, 2H), 2,78 (т, 2H), 1,84-1,70 (м, 4H), 1,35 (т, 3H), 0,93 (т, 3H); MS: $m/z = 551,3$ ($M+1$, ESI+); HRMS: 551,1920.

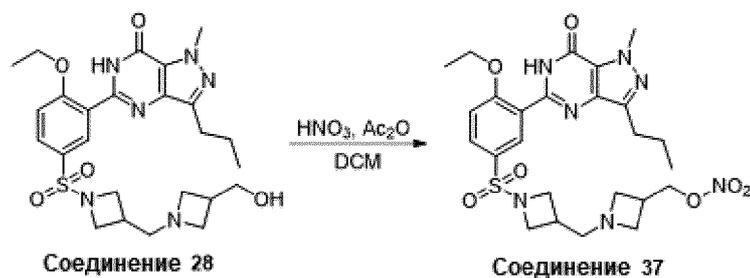
Синтез соединения 36



[00266] К раствору соединения 27, 5-(2-этокси-5-((3-(4-гидроксибутокси)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-7-она (400 мг, 791 мкмоль), в DCM (20 мл) добавляли HNO_3 (150 мг, 2,37 ммоль) и Ac_2O (242 мг, 2,37 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл \times 3). Объединенные

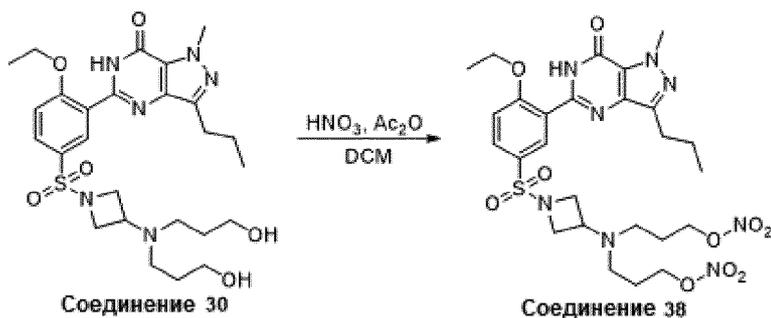
органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 36, 4-((1-((4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)сульфонил)азетидин-3-ил)окси)бутилнитрата (220 мг, выход 39,4%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,95 (ушир. с, 1H), 7,94-7,89 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 4,44 (т, 2H), 4,23 (кв, 2H), 4,16 (с, 3H), 4,14-4,11 (м, 1H), 3,96-3,93 (м, 2H), 3,49-3,46 (м, 2H), 3,26 (т, 2H), 2,77 (т, 2H), 1,77-1,71 (м, 2H), 1,59-1,54 (м, 2H), 1,49-1,44 (м, 2H), 1,34 (т, 3H), 0,93 (т, 3H); MS: $m/z = 565,1$ ($M+1$, ESI^+); HRMS: 565,2078.

Синтез соединения 37



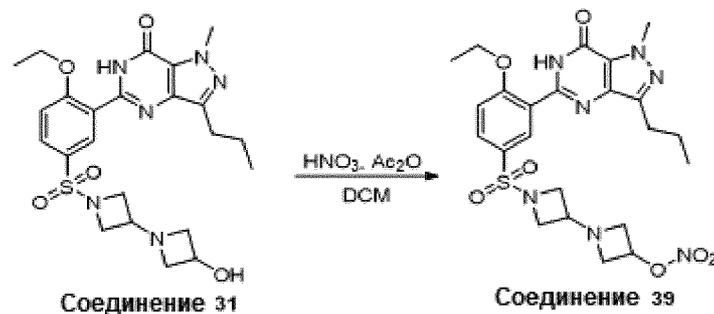
[00267] К раствору соединения 28, 5-(2-этокси-5-(((3-((3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (300 мг, 565 мкмоль), в DCM (10 мл) добавляли HNO_3 (164 мг, 1,70 ммоль) и Ac_2O (173 мг, 1,70 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 37, (1-((1-((4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)сульфонил)азетидин-3-ил)метил)азетидин-3-ил)метилнитрата (80 мг, выход 28%), в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,24 (ушир. с, 1H), 7,92-7,87 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 4,56 (д, 2H), 4,24 (кв, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,74 (т, 2H), 3,36-3,33 (м, 2H), 3,15 (т, 2H), 2,83-2,75 (м, 4H), 2,65-2,59 (м, 1H), 2,40-2,32 (м, 1H), 2,29-2,27 (м, 2H), 1,79-1,69 (м, 2H), 1,35 (т, 3H), 0,93 (т, 3H); MS: $m/z = 576,5$ ($M+1$, ESI^+); HRMS: 576,2238.

Синтез соединения 38



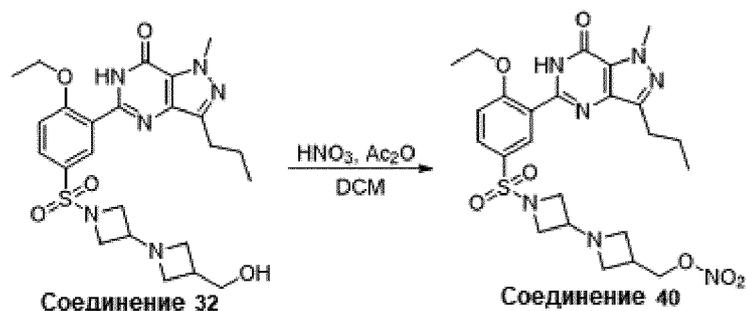
[00268] К раствору соединения 30, 5-(5-((3-(бис(3-гидроксипропил)амино)азетидин-1-ил)сульфонил)-2-этоксифенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (200 мг, 355 мкмоль), в DCM (10 мл) добавляли HNO₃ (224 мг, 3,55 ммоль) и As₂O (363 мг, 3,55 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 38, ((1-((4-этоксифенил)сульфонил)азетидин-3-ил)азандиил)бис(пропан-3,1-диил)-динитрата (150 мг, выход 64,66%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,23 (ушир. с, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,92 (дд, 2H), 7,40 (д, 1H), 4,40-4,37 (м, 4H), 4,25-4,20 (м, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,82-3,80 (м, 2H), 3,49-3,46 (м, 3H), 2,77 (т, 2H), 2,30-2,26 (м, 4H), 1,77-1,62 (м, 6H), 1,36 (т, 3H), 0,93 (т, 3H); MS: m/z = 653,3 (M+1, ESI+); HRMS: 653,2347.

Синтез соединения 39



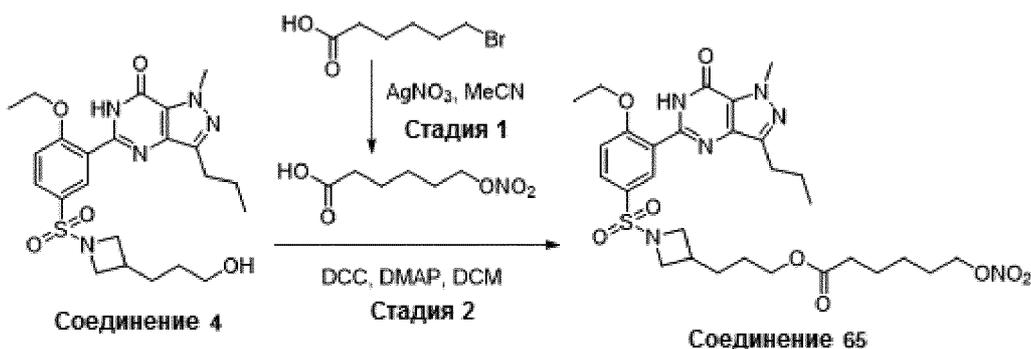
[00269] К раствору соединения 31, 5-(2-этоксифенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (310 мг, 617 мкмоль), в DCM (10 мл) добавляли HNO₃ (117 мг, 1,85 ммоль) и As₂O (196 мг, 1,85 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 39, 1'-((4-этоксифенил)сульфонил)-[1,3'-биазетидин]-3-илнитрата (76 мг, выход 22,50%), в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,25 (ушир. с, 1H), 7,94-7,90 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 5,29-5,27 (м, 1H), 4,25-4,20 (м, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,75-3,72 (м, 2H), 3,51-3,36 (м, 5H), 3,07-3,04 (м, 2H), 2,78 (т, 2H), 1,77-1,72 (м, 2H), 1,35 (т, 3H), 0,93 (т, 3H); MS: m/z = 548,2 (M+1, ESI+); HRMS: 548,1923.

Синтез соединения 40



[00270] К раствору соединения 32, 5-(2-этокси-5-((3-(гидроксиметил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (200 мг, 387 мкмоль), в DCM (8 мл) добавляли HNO_3 (73 мг, 1,16 ммоль) и Ac_2O (123 мг, 1,16 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 40, (1'-((4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)сульфонил)-[1,3'-биазетидин]-3-ил)метилнитрата (55 мг, выход 25,30%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,28 (ушир. с, 1H), 7,93-7,90 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 4,55 (д, 2H), 4,25-4,17 (м, 5H), 3,71 (т, 2H), 3,51-3,48 (м, 2H), 3,31-3,28 (м, 1H), 3,08 (т, 2H), 2,79-2,73 (м, 4H), 2,65-2,60 (м, 1H), 1,77-1,69 (м, 2H), 1,35 (т, 3H), 0,95-0,91 (м, 3H); MS: $m/z = 562,2$ ($\text{M}+1$, ESI+); HRMS: 562,2081.

Синтез соединения 65



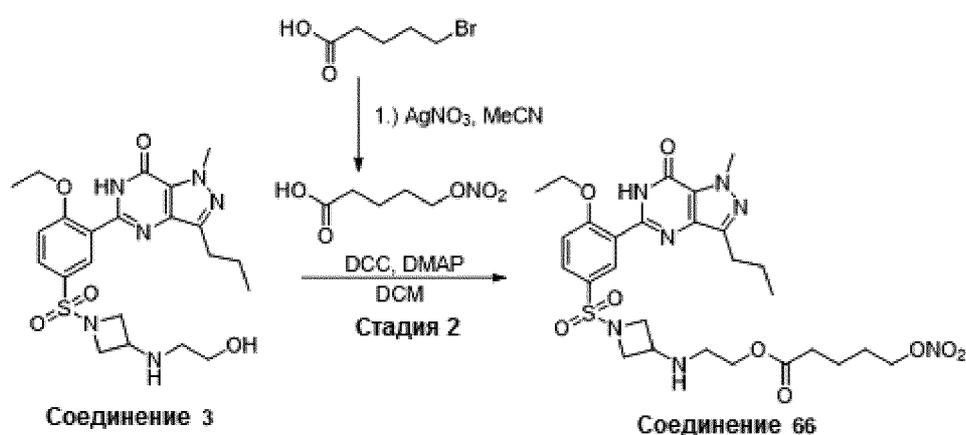
Стадия 1:

[00271] К раствору 6-бромгексановой кислоты (4 г, 20,51 ммоль) в MeCN (150 мл) добавляли AgNO_3 (13,93 г, 82,03 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, фильтрат упаривали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом колоночной хроматографии с получением 6-(нитроокси)гексановой кислоты (2,8 г, выход 77,07%) в виде светло-желтого масла. MS: $m/z = 178,1$ ($\text{M}+1$, ESI+)

Стадия 2:

[00272] К раствору соединения 4, 5-(2-этокси-5-((3-(3-гидроксипропил)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (200 мг, 408,51 мкмоль), и 6-(нитроокси)гексановой кислоты (109 мг, 613 мкмоль) в DCM (15 мл) добавляли DCC (101 мг, 490 мкмоль) и DMAP (50 мг, 409 мкмоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл × 2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 65, 3-(1-((4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)сульфонил)азетидин-3-ил)пропил-6-(нитроокси)гексаноата (120 мг, выход 45,28%), в виде белого твердого вещества. MS: m/z = 649,3(M+1, ESI+). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,24 (ушир. с, 1H), 7,93-7,89 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 4,47 (т, 2H), 4,24 (кв, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,90 (т, 2H), 3,80 (т, 2H), 3,34-3,31 (м, 1H), 2,77 (т, 2H), 2,42-2,35 (м, 1H), 2,23 (т, 2H), 1,79-1,69 (м, 2H), 1,65-1,57 (м, 2H), 1,52-1,47 (м, 2H), 1,45-1,23 (м, 10H), 0,93 (т, 3H); MS: m/z = 649,3 (M+1, ESI+); HRMS: 649,2654.

Синтез соединения 66



Стадия 1:

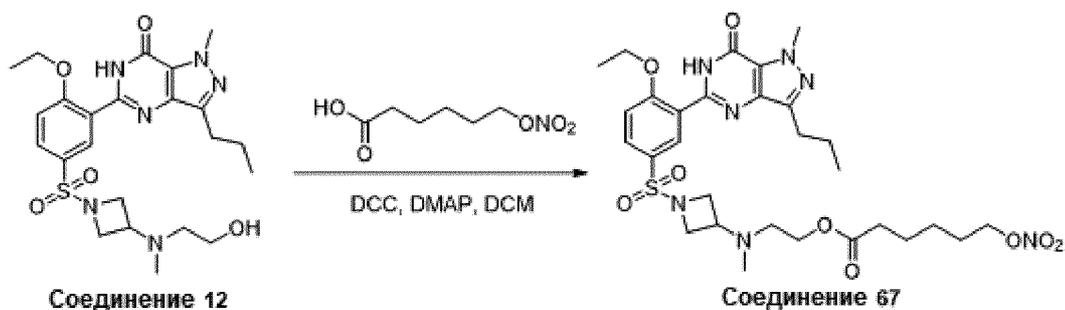
[00273] К раствору 5-бромпентановой кислоты (3 г, 16,57 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли AgNO₃ (4,22 г, 24,86 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, фильтрат упаривали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом колоночной хроматографии с получением 5-(нитроокси)пентановой кислоты (2,6 г, выход 96,18%) в виде светло-желтого масла. MS: m/z = 164,1(M+1, ESI+).

Стадия 2:

[00274] К раствору соединения 3, 5-(2-этокси-5-((3-((2-гидроксиэтил)амино)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она

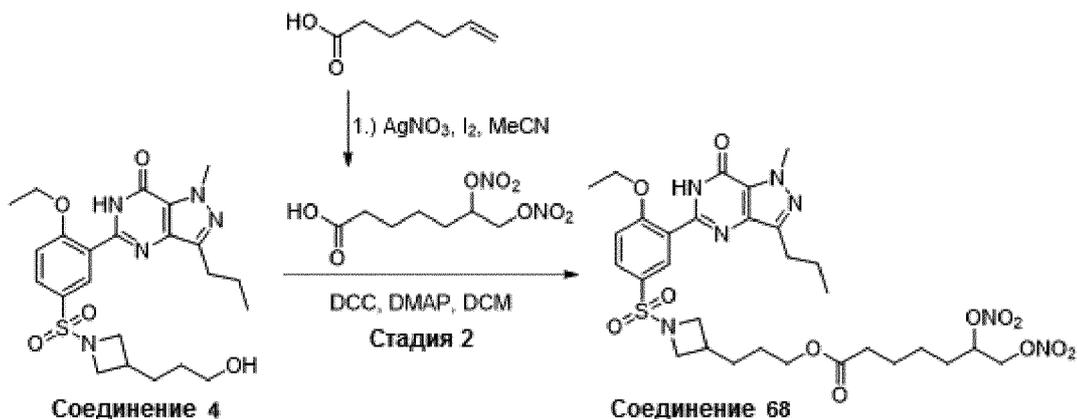
(1,1 г, 2,24 ммоль), и 5-(нитроокси)пентановой кислоты (549 мг, 3,36 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DCC (555 мг, 2,69 ммоль) и DMAP (274 мг, 2,24 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл × 2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 66, 2-((1-((4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)сульфонил)азетидин-3-ил)амино)этил-5-(нитроокси)пентаноата (187 мг, выход 13,07%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,21 (ушир. с, 1H), 7,94-7,89 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 4,48 (т, 2H), 4,24 (кв, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,92 (т, 2H), 3,84-3,82 (м, 2H), 3,41-3,38 (м, 3H), 2,78 (т, 2H), 2,57 (т, 2H), 2,31 (т, 2H), 1,77-1,71 (м, 2H), 1,66-1,53 (м, 4H), 1,35 (т, 3H), 0,93 (т, 3H); MS: m/z = 636,3 (M+1, ESI+); HRMS: 636,2451.

Синтез соединения 67



[00275] К раствору соединения 12, 5-(2-этокси-5-((3-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)-азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (250 мг, 495,44 мкмоль), и 6-(нитроокси)гексановой кислоты (132 мг, 743 мкмоль) в DCM (20 мл) добавляли DCC (123 мг, 595 мкмоль) и DMAP (61 мг, 495 мкмоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл × 2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 67, 2-((1-((4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)сульфонил)азетидин-3-ил)(метил)амино)этил-6-(нитроокси)гексаноата (120 мг, выход 36,49%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,25 (ушир. с, 1H), 7,96-7,91 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 4,46 (т, 2H), 4,23 (кв, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,96 (т, 2H), 3,78 (т, 2H), 3,49 (т, 2H), 3,28-3,24 (м, 1H), 2,78 (т, 2H), 2,40-2,37 (м, 2H), 2,22 (т, 2H), 1,98 (с, 3H), 1,78-1,72 (м, 2H), 1,64-1,57 (м, 2H), 1,52-1,44 (м, 2H), 1,36 (т, 3H), 1,32-1,23 (м, 2H), 0,94 (т, 3H); MS: m/z = 664,3 (M+1, ESI+); HRMS: 664,2762.

Синтез соединения 68



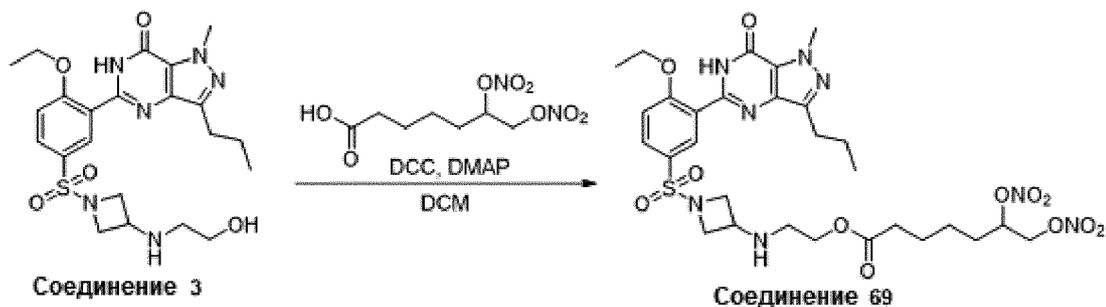
Стадия 1:

[00276] К раствору гепт-6-еновой кислоты (1 г, 7,80 ммоль) и AgNO₃ (3,98 г, 23,41 ммоль) в MeCN (70 мл) добавляли I₂ (1,98 г, 7,80 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Полученную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, остаток растворяли в EA (30 мл), промывали солевым раствором (20 мл × 3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 6,7-бис(нитроокси)гептановой кислоты (1,75 г, выход 88,94%) в виде светло-желтого масла. MS: m/z = 253,1 (M+1, ESI+)

Стадия 2:

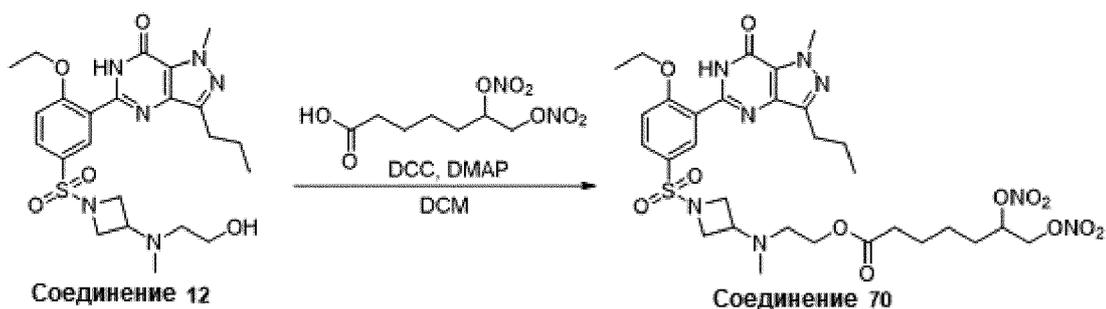
[00277] К раствору соединения 4, 5-(2-этоксипропил)азетидин-1-илсульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (400 мг, 817,02 мкмоль), и 6,7-бис(нитроокси)гептановой кислоты (309 мг, 1,23 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DCC (202 мг, 980 мкмоль) и DMAP (100 мг, 817 мкмоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл × 2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 68, 3-(1-((4-этоксипропил)-азетидин-3-ил)пропил 6,7-бис(нитроокси)гептаноат (170 мг, выход 28,75%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,24 (ушир. с, 1H), 7,94-7,89 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 5,39-5,37 (м, 1H), 4,90 (дд, 1H), 4,68 (дд, 1H), 4,23 (кв, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,90 (т, 2H), 3,80 (т, 2H), 3,35-3,32 (м, 2H), 2,78 (т, 2H), 2,41-2,37 (м, 1H), 2,25 (т, 2H), 1,77-1,65 (м, 4H), 1,53-1,49 (м, 2H), 1,46-1,30 (м, 9H), 0,93 (т, 3H); MS: m/z = 724,2 (M+1, ESI+); HRMS: 724,2604.

Синтез соединения 69



[00278] К раствору соединения 3, 5-(2-этоксифенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-7-она (1 г, 2,04 ммоль), и 6,7-бис(нитроокси)гептановой кислоты (515 мг, 2,04 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DCC (421 мг, 2,04 ммоль) и DMAP (249 мг, 2,04 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл × 2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 69, 2-((1-((4-этоксифенил)сульфонил)азетидин-3-ил)амино)этил-6,7-бис(нитроокси)гептаноата (580 мг, выход 39,19%), в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,21 (ушир. с, 1H), 7,93-7,88 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 5,39-5,36 (м, 1H), 4,91 (дд, 1H), 4,67 (дд, 1H), 4,23 (кв, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,91 (т, 2H), 3,84-3,81 (м, 2H), 3,41-3,38 (м, 3H), 2,78 (т, 2H), 2,57-2,55 (м, 2H), 2,26 (т, 2H), 1,77-1,65 (м, 4H), 1,53-1,46 (м, 2H), 1,38-1,23 (м, 5H), 0,93 (т, 3H); MS: *m/z* = 725,3 (M+1, ESI+); HRMS: 725,2557.

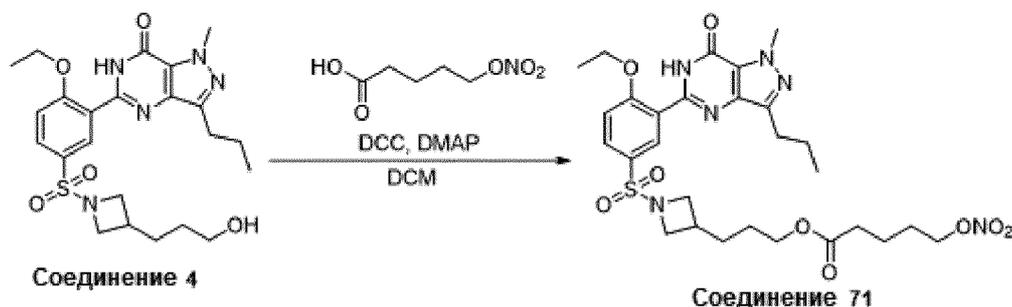
Синтез соединения 70



[00279] К раствору соединения 12, 5-(2-этоксифенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-7-она (400 мг, 793 мкмоль), и 6,7-бис(нитроокси)гептановой кислоты (300 мг, 1,19 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DCC (196 мг, 951 мкмоль) и DMAP (97 мг, 793 мкмоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Органический слой

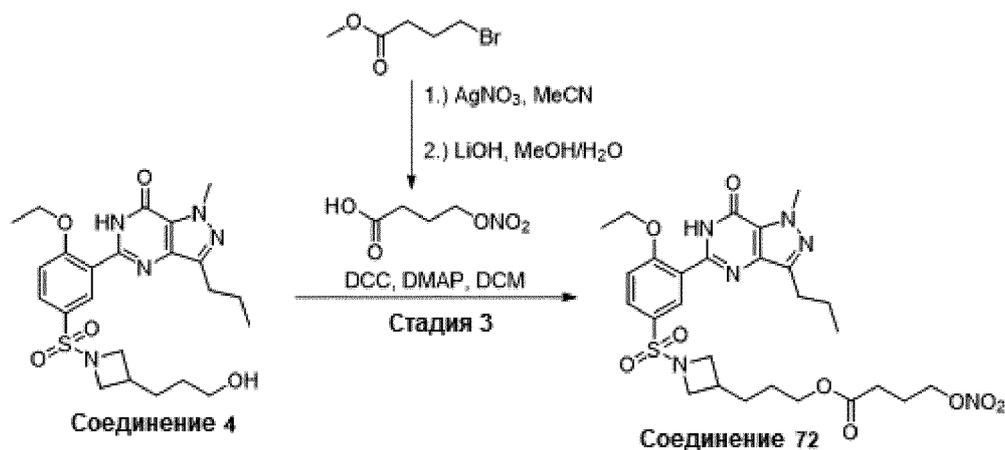
промывали солевым раствором (100 мл × 2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 70, 2-((1-((4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)сульфонил)азетидин-3-ил)(метил)амино)этил-6,7-бис(нитроокси)гептаноата (200 мг, выход 34,15%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,24 (ушир. с, 1H), 7,95-7,90 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 5,39-5,36 (м, 1H), 4,90 (дд, 1H), 4,67 (дд, 1H), 4,23 (кв, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,96 (т, 2H), 3,77 (т, 2H), 3,49 (т, 2H), 3,27-3,24 (м, 1H), 2,78 (т, 2H), 2,38 (т, 2H), 2,24 (т, 2H), 1,97 (с, 3H), 1,77-1,64 (м, 4H), 1,50-1,44 (м, 2H), 1,37-1,31 (м, 5H), 0,93 (т, 3H); MS: m/z = 739,2 (M+1, ESI+); HRMS: 739,2718.

Синтез соединения 71



[00280] К раствору соединения 4, 5-(2-этокси-5-((3-(3-гидроксипропил)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (300 мг, 613 мкмоль), и 5-(нитроокси)пентановой кислоты (200 мг, 1,23 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DCC (152 мг, 735 мкмоль) и DMAP (75 мг, 613 мкмоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл × 2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 71, 3-(1-((4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)сульфонил)азетидин-3-ил)пропил-5-(нитроокси)пентаноата (200 мг, выход 34,15%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,24 (ушир. с, 1H), 7,94-7,89 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 4,48 (т, 2H), 4,23 (кв, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,91 (т, 2H), 3,80 (т, 2H), 3,35-3,31 (м, 1H), 2,78 (т, 2H), 2,41-2,27 (м, 3H), 1,77-1,67 (м, 2H), 1,63-1,52 (м, 5H), 1,42-1,30 (м, 7H), 0,93 (т, 3H); MS: m/z = 635,3 (M+1, ESI+); HRMS: 635,2491.

Синтез соединения 72



Стадия 1:

[00281] К раствору метил-4-бромбутаноата (1,7 г, 9,39 ммоль) в MeCN (80 мл) добавляли AgNO₃ (3,19 г, 18,78 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Полученную смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением метил-4-(нитроокси)бутаноата (1,25 г, выход 81,60%) в виде светло-желтого масла.

Стадия 2:

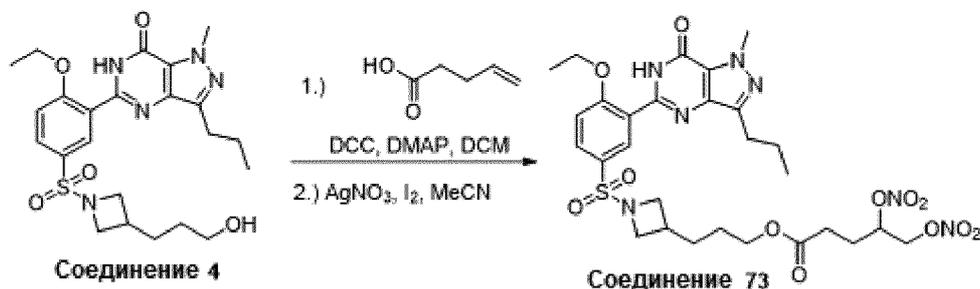
[00282] К раствору метил-4-(нитроокси)бутаноата (1,25 г, 7,66 ммоль) в MeOH (10 мл) и H₂O (5 мл) добавляли LiOH (966 мг, 23 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После полного завершения реакции, добавляли 2н HCl для корректировки до pH 5~6, и удаляли избыток растворителя в условиях пониженного давления с получением 4-(нитроокси)бутановой кислоты (800 мг, неочищ.) в виде светло-желтого масла. MS: m/z = 150,1 (M+1, ESI+).

Стадия 3:

[00283] К раствору соединения 4, 5-(2-этокси-5-((3-(3-гидроксипропил)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она (200 мг, 409 мкмоль), и 4-(нитроокси)бутановой кислоты (91 мг, 613 мкмоль) в DCM (15 мл) добавляли DCC (101 мг, 490 мкмоль) и DMAP (50 мг, 409 мкмоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл × 2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 72, 3-(1-((4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)сульфонил)азетидин-3-ил)пропил-4-(нитроокси)бутаноата (110 мг, выход 43,38%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,25 (ушир. с, 1H), 7,95-7,90 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 4,50 (т, 2H), 4,24 (кв, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,93 (т, 2H), 3,81 (т, 2H), 3,36-3,32 (м, 2H), 2,78

(т, 2H), 2,39-2,35 (м, 3H), 1,92-1,87 (м, 2H), 1,77-1,72 (м, 2H), 1,43-1,33 (м, 7H), 0,94 (т, 3H); MS: $m/z = 621,1$ (M+1, ESI+); HRMS: 621,2341.

Синтез соединения 73



Стадия 1:

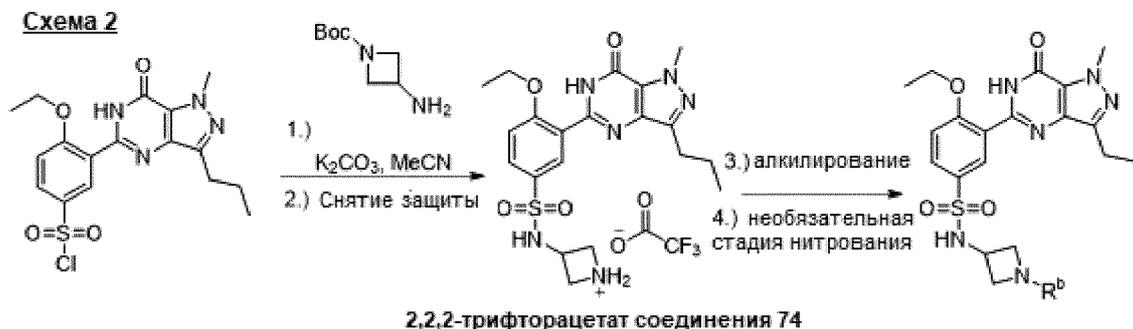
[00284] К раствору соединения 4, 5-(2-этоксифенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-7-она (1 г, 2,04 ммоль), и пент-4-еновой кислоты (245 мг, 2,45 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DCC (506 мг, 2,45 ммоль) и DMAP (250 мг, 2,04 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл × 2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением 3-(1-((4-этоксифенил)сульфонил)азетидин-3-ил)пропилпент-4-еноата (1,1 г, чистота 60,2%) в виде белого твердого вещества. MS: $m/z = 572,3$ (M+1, ESI+)

Стадия 2:

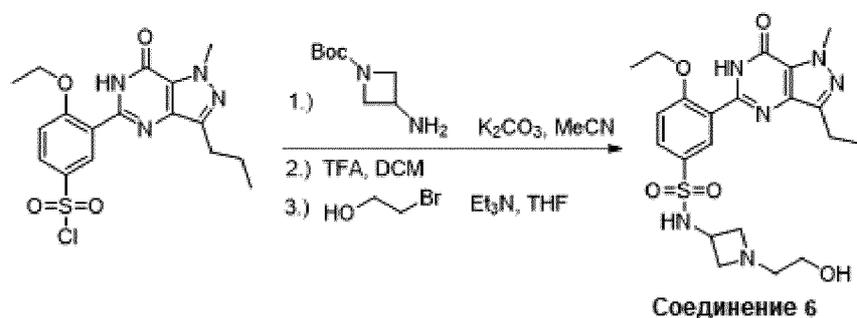
[00285] К раствору 3-(1-((4-этоксифенил)сульфонил)азетидин-3-ил)пропилпент-4-еноата (1,1 г, 1,92 ммоль) и AgNO₃ (1,96 г, 11,52 ммоль) в MeCN (40 мл) добавляли I₂ (488 мг, 1,92 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Охлаждали до комнатной температуры, полученную реакционную смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 73, 3-(1-((4-этоксифенил)сульфонил)азетидин-3-ил)пропил-4,5-бис(нитроокси)пентаноата (107 мг, выход 7,99%), в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,25 (ушир. с, 1H), 7,92-7,89 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 5,45-5,43 (м, 1H), 4,92 (дд, 1H), 4,70 (дд, 1H), 4,23 (кв, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,92 (т, 2H), 3,80 (т, 2H), 3,35-3,32 (м, 2H), 2,77 (т, 2H), 2,47-2,37 (м, 3H), 2,00-1,89 (м, 2H), 1,77-1,71 (м, 2H), 1,43-1,33 (м, 7H), 0,93 (т, 3H); MS: $m/z = 696,2$ (M+1, ESI+); HRMS: 696,2291.

Пример 2 – Получение замещенных дигидро-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидиновых соединений, связанных с аминоазетидином

Общая схема 2



Синтез соединения 6



Стадия 1:

[00286] К раствору 4-этоксис-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонилхлорида (4,29 г, 10,45 ммоль) и *трет*-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилата (2 г, 11,61 ммоль) в MeCN (100 мл) добавляли K_2CO_3 (4,81 г, 34,84 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь вливали в воду (200 мл), экстрагировали EA (50 мл \times 3), промывали солевым раствором (50 мл \times 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением *трет*-бутил-3-((4-этоксис-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)сульфонамидо)азетидин-1-карбоксилата (5 г, выход 78,77%) в виде белого твердого вещества. MS: $m/z = 547,6$ ($M+1$, ESI+).

Стадия 2:

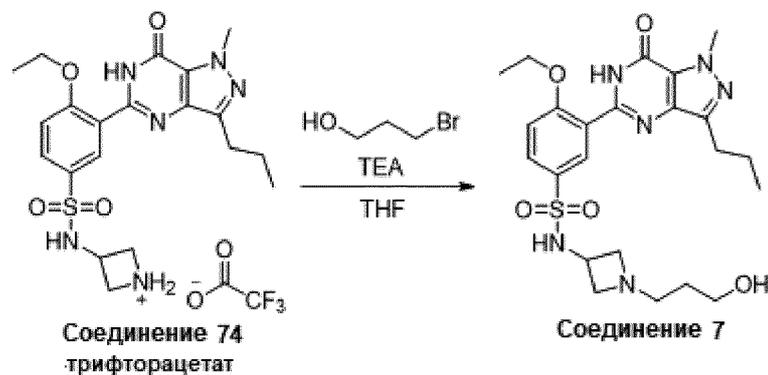
[00287] Смесь *трет*-бутил-3-((4-этоксис-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)сульфонамидо)азетидин-1-карбоксилата (5 г, 9,15 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли TFA (10,43 г, 91,47 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали в условиях пониженного давления с получением 2,2,2-трифторацетата соединения 74, 2,2,2-трифторацетата N-(азетидин-3-ил)-4-этоксис-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-

ил)бензолсульфонамида (4 г, выход 97,94%) в виде желтого масла. MS: $m/z = 447,5$ ($M+1$, ESI+).

Стадия 3:

[00288] К раствору 2,2,2-трифторацетата соединения 74, 2,2,2-трифторацетата N-(азетидин-3-ил)-4-этоксипиридин-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиридин-5-ил)бензолсульфонамида (500 мг, 1,12 ммоль), и 2-бромэтан-1-ола (420 мг, 3,36 ммоль) в THF (10 мл) добавляли TEA (567 мг, 5,60 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь вливали в воду (50 мл), экстрагировали EA (20 мл × 3), промывали солевым раствором (30 мл × 3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 6, 4-этоксипиридин-3-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиридин-5-ил)бензолсульфонамида (95 мг, выход 17,29%), в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,20 (ушир. с, 1H), 8,22-8,20 (м, 1H), 7,93-7,86 (м, 2H), 7,32 (д, 1H), 4,41 (ушир. с, 1H), 4,22-4,16 (м, 5H), 3,77-3,76 (м, 1H), 3,43-3,40 (м, 2H), 3,28-3,27 (м, 2H), 2,80-2,77 (м, 4H), 2,43-2,41 (м, 2H), 1,79-1,72 (м, 2H), 1,33 (т, 3H), 0,94 (т, 3H); MS: $m/z = 491,5$ ($M+1$, ESI+); HRMS: 491,2072.

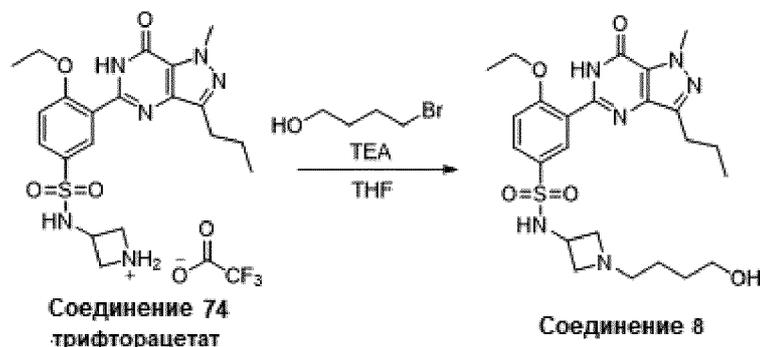
Синтез соединения 7



[00289] К раствору 2,2,2-трифторацетата соединения 74, 2,2,2-трифторацетата N-(азетидин-3-ил)-4-этоксипиридин-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиридин-5-ил)бензолсульфонамида (500 мг, 1,12 ммоль), и 3-бромпропан-1-ола (467 мг, 3,36 ммоль) в THF (10 мл) добавляли TEA (567 мг, 5,60 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь вливали в воду (50 мл), экстрагировали EA (20 мл × 3), промывали солевым раствором (30 мл × 3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 7, 4-этоксипиридин-3-(1-(3-гидроксипропил)азетидин-3-ил)-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиридин-5-ил)бензолсульфонамида (200 мг, выход 35,4%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,20 (ушир. с, 1H), 8,16 (ушир. с, 1H), 7,94-7,86 (м, 2H), 7,32 (д, 1H), 4,38 (ушир. с, 1H), 4,22-

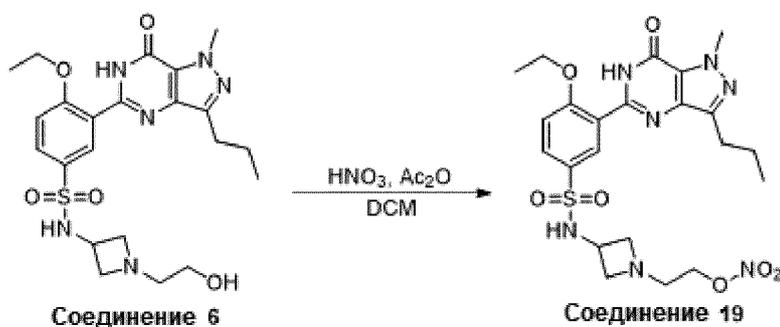
4,17 (м, 5H), 3,73-3,72 (м, 1H), 3,34-3,32 (м, 4H), 2,78 (т, 2H), 2,63-2,60 (м, 2H), 2,33-2,30 (м, 2H), 1,78-1,72 (м, 2H), 1,36-1,32 (м, 5H), 0,94 (т, 3H); MS: $m/z = 506,6$ (M+1, ESI+); HRMS: 505,2228.

Синтез соединения 8



[00290] К раствору 2,2,2-трифторацетата соединения 74, 2,2,2-трифторацетата N-(азетидин-3-ил)-4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонамида (500 мг, 1,12 ммоль), и 4-бромбутан-1-ола (514 мг, 3,36 ммоль) в THF (10 мл) добавляли TEA (567 мг, 5,60 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь вливали в воду (50 мл), экстрагировали EA (20 мл × 3), промывали солевым раствором (30 мл × 3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 8, 4-этокси-N-(1-(4-гидроксипропил)азетидин-3-ил)-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонамида (53 мг, выход 9,13%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,20 (ушир. с, 1H), 8,16 (ушир. с, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,32 (д, 1H), 4,38 (ушир. с, 1H), 4,22-4,17 (м, 5H), 3,73-3,71 (м, 1H), 3,34-3,31 (м, 4H), 2,78 (т, 2H), 2,73-2,65 (м, 2H), 2,33-2,30 (м, 2H), 1,78-1,72 (м, 2H), 1,36-1,32 (м, 5H), 1,25-1,20 (м, 2H), 0,94 (т, 3H); MS: $m/z = 519,6$ (M+1, ESI+); HRMS: 519,2385.

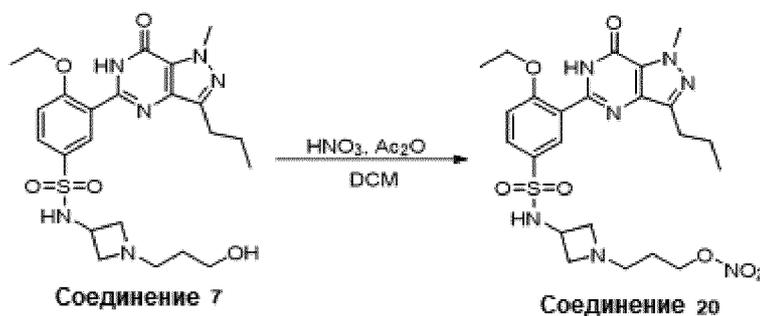
Синтез соединения 19



[00291] К раствору соединения 6, 4-этокси-N-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонамида (300 мг, 611 мкмоль), в DCM (6 мл) добавляли HNO₃ (193 мг, 3,06

ммоль) и Ac_2O (324 мг, 3,06 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 19, 2-(3-((4-этоксифенил)сульфонамидо)азетидин-1-ил)этилнитрата (22 мг, выход 6,54%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,04 (ушир. с, 1H), 7,93 (ушир. с, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,32 (д, 1H), 4,41-4,39 (м, 2H), 4,21-4,16 (м, 5H), 3,77-3,73 (м, 1H), 3,39 (т, 2H), 2,80-2,73 (м, 4H), 2,63-2,61 (м, 2H), 1,77-1,71 (м, 2H), 1,33 (т, 3H), 0,94 (т, 3H); MS: $m/z = 536,5$ (M+1, ESI+); HRMS: 536,1919.

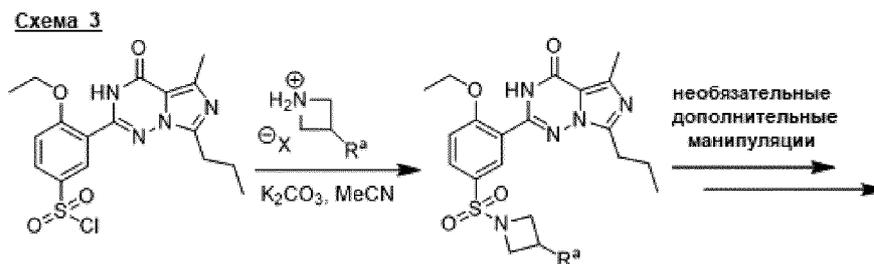
Синтез соединения 20



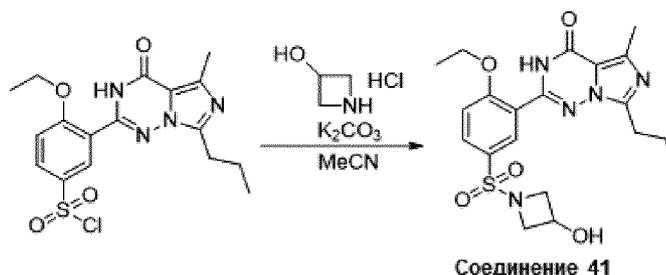
[00292] К раствору соединения 7, 4-этоксифенил-N-(1-(3-гидроксипропил)азетидин-3-ил)-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиридин-5-ил)бензолсульфонамида (245 мг, 486 мкмоль), в DCM (10 мл) добавляли HNO_3 (153 мг, 2,43 ммоль) и Ac_2O (248 мг, 2,43 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 20, 3-(3-((4-этоксифенил)сульфонамидо)азетидин-1-ил)пропилнитрата (40 мг, выход 14,7%), в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,21 (ушир. с, 1H), 8,19-8,17 (м, 1H), 7,93-7,85 (м, 2H), 7,32 (д, 1H), 4,46 (т, 2H), 4,21-4,16 (м, 5H), 3,77-3,72 (м, 1H), 3,34-3,32 (м, 2H), 2,78 (т, 2H), 2,63-2,61 (м, 2H), 2,35-2,33 (м, 2H), 1,77-1,71 (м, 2H), 1,60-1,57 (м, 2H), 1,33 (т, 3H), 0,93 (т, 3H); MS: $m/z = 550,6$ (M+1, ESI+); HRMS: 550,2083.

Пример 3 – Получение замещенных имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-оновых соединений связанных с азетидином

Общая схема 3

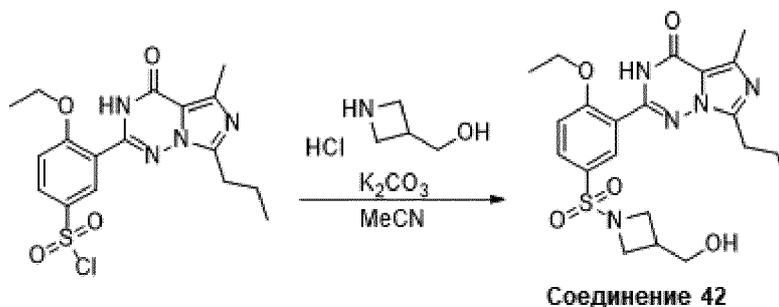


Синтез соединения 41



[00293] К раствору 4-этоксис-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонилхлорида (500 мг, 1,22 ммоль) и азетидин-3-ола гидрохлорида (200 мг, 1,83 ммоль) в MeCN (40 мл) добавляли K_2CO_3 (589 мг, 4,26 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 41, 2-(2-этоксис-5-((3-гидроксиазетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-5-метил-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (400 мг, выход 73,45%), в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,73 (ушир. с, 1H), 7,95-7,90 (м, 2H), 7,42 (д, 1H), 5,79 (ушир. д, 1H), 4,31-4,28 (м, 1H), 4,24 (кв, 2H), 3,91-3,87 (м, 2H), 3,39-3,35 (м, 2H), 2,83 (т, 2H), 2,48 (с, 3H), 1,76-1,71 (м, 2H), 1,34 (т, 3H), 0,92 (т, 3H); MS: m/z = 448,3 (M+1, ESI+); HRMS: 448,1650.

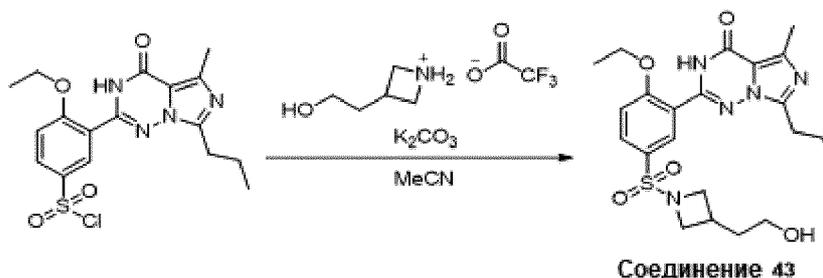
Синтез соединения 42



[00294] К раствору 4-этоксис-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонилхлорида (656 мг, 1,60 ммоль) и азетидин-3-илметанола гидрохлорида (139 мг, 1,60 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли K_2CO_3 (662 мг,

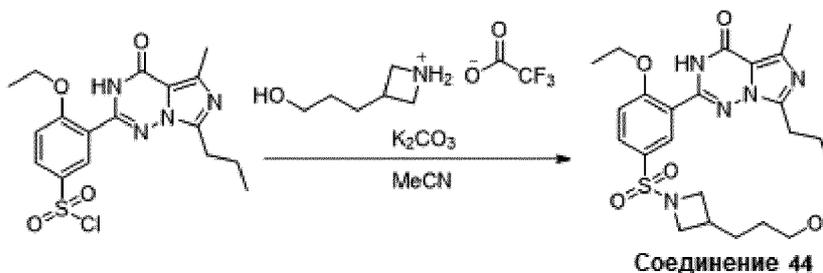
4,79 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 42, 2-(2-этоксифенил)-5-метил-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (320 мг, выход 43,46%), в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,57 (ушир. с, 1H), 7,95-7,91 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 4,69 (ушир. с, 1H), 4,23 (кв, 2H), 3,73 (т, 2H), 3,48-3,44 (м, 2H), 3,31-3,29 (м, 2H), 2,83 (т, 2H), 2,48 (с, 3H), 1,78-1,69 (м, 2H), 1,34 (т, 3H), 0,92 (т, 3H); MS: m/z = 462,3 (M+1, ESI+); HRMS: 462,1805.

Синтез соединения 43



[00295] К раствору 4-этоксифенил-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонилхлорида (800 мг, 1,95 ммоль) и 2-(азетидин-3-ил)этан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (1,25 г, 5,84 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли K₂CO₃ (807 мг, 5,84 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 43, 2-(2-этоксифенил)-5-метил-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (425 мг, выход 45,90%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,43 (ушир. с, 1H), 7,94-7,91 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 4,37 (ушир. с, 1H), 4,23 (кв, 2H), 3,80 (т, 2H), 3,38-3,35 (м, 2H), 3,29-3,25 (м, 2H), 2,82 (т, 2H), 2,48 (с, 3H), 1,77-1,68 (м, 2H), 1,45-1,38 (м, 2H), 1,34 (т, 3H), 0,92 (т, 3H); MS: m/z = 476,2 (M+1, ESI+); HRMS: 476,1964.

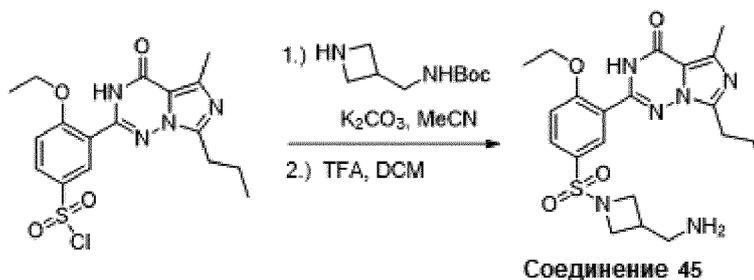
Синтез соединения 44



[00296] К раствору 4-этоксифенил-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонилхлорида (600 мг, 1,46 ммоль) и 3-(азетидин-3-ил)пропан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (202 мг, 1,75 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли

K_2CO_3 (2,02 г, 14,60 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 44, 2-(2-этокси-5-((3-(3-гидроксипропил)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-5-метил-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (400 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,42 (ушир. с, 1H), 7,95-7,92 (м, 2H), 7,42 (д, 1H), 4,23 (кв, 2H), 3,80 (т, 2H), 3,32-3,27 (м, 4H), 2,83 (т, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,39-2,36 (м, 1H), 1,76-1,69 (м, 2H), 1,36-1,21 (м, 7H), 0,92 (т, 3H); MS: m/z = 490,3 (M+1, ESI+); HRMS: 490,2121.

Синтез соединения 45



Стадия 1:

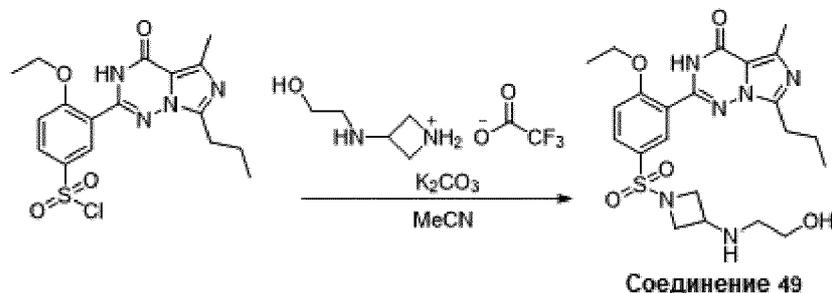
[00297] К раствору 4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонилхлорида (492 мг, 1,20 ммоль) и *tert*-бутил(азетидин-3-илметил)карбамата (186 мг, 999 мкмоль) в MeCN (10 мл) добавляли K_2CO_3 (414 мг, 3,00 ммоль), полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением *tert*-бутил-((1-((4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)сульфонил)азетидин-3-ил)метил)карбамата (450 мг, выход 80,37%) в виде белого твердого вещества. MS: m/z = 561,3(M+1, ESI+).

Стадия 2:

[00298] Смесь *tert*-бутил-((1-((4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)сульфонил)азетидин-3-ил)метил)карбамата (450 мг, 713 мкмоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (411 мг, 3,61 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 45, 2-(5-((3-(аминометил)азетидин-1-ил)сульфонил)-2-этоксифенил)-5-метил-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (181 мг, выход 49,05%) в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,95-7,90 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 4,23 (кв, 2H), 4,08 (ушир. с, 2H), 3,73 (т, 2H), 3,47-3,43 (м, 2H), 2,83 (т,

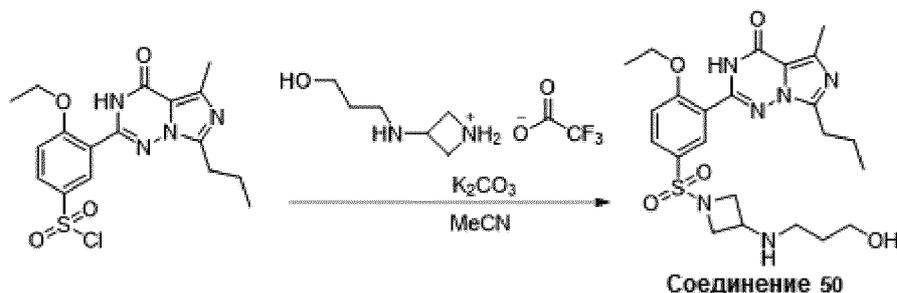
2H), 2,53-2,48 (м, 5H), 2,40-2,33 (м, 1H), 1,78-1,69 (м, 2H), 1,34 (т, 3H), 0,92 (т, 3H); MS: $m/z = 462,2$ (M+1, ESI+); HRMS: 461,1968.

Синтез соединения 49



[00299] К раствору 4-этоксифенилсульфонилхлорида (1,00 г, 2,43 ммоль) и 2-(азетидин-3-иламино)этан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (1,13 г, 9,74 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли K_2CO_3 (3,32 г, 24,3 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 49, 2-(2-этоксифенилсульфонил)-5-метил-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (600 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,74 (ушир. с, 1H), 7,95-7,93 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 4,46 (ушир. с, 1H), 4,24 (кв, 2H), 3,83-3,82 (м, 2H), 3,41-3,40 (м, 3H), 3,34-3,31 (м, 3H), 2,83 (т, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,440 (т, 2H), 1,77-1,71 (м, 2H), 1,34 (т, 3H), 0,92 (т, 3H); MS: $m/z = 491,1$ (M+1, ESI+); HRMS: 491,2074.

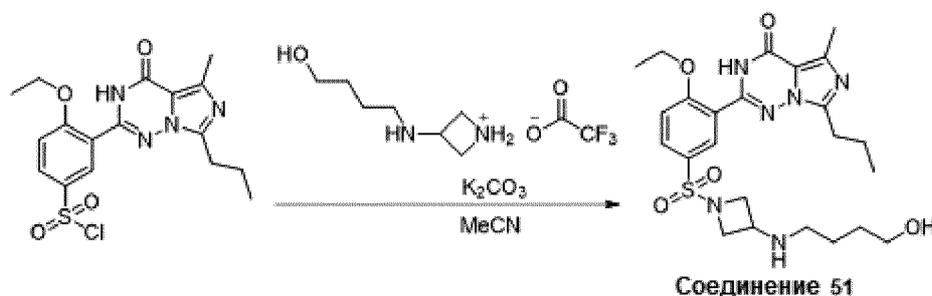
Синтез соединения 50



[00300] К раствору 4-этоксифенилсульфонилхлорида (500 мг, 1,22 ммоль) и 3-(азетидин-3-иламино)пропан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (355 мг, 1,46 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли K_2CO_3 (505 мг, 3,65 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 50, 2-(2-этоксифенилсульфонил)-5-метил-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (310 мг, выход 50,48%) в виде белого

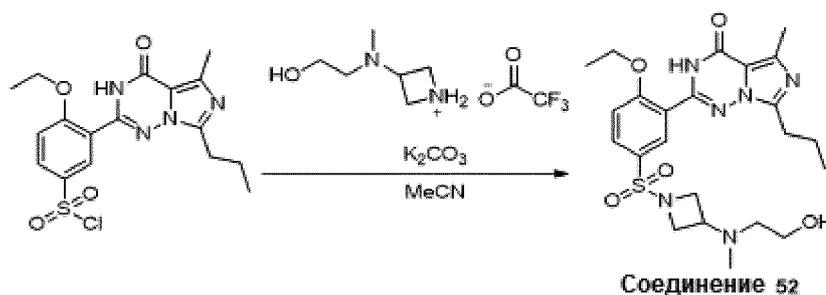
твёрдого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,74 (ушир. с, 1H), 7,95-7,92 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 4,24 (кв, 2H), 3,83 (т, 2H), 3,44-3,35 (м, 5H), 2,83 (т, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,35 (т, 2H), 1,76-1,71 (м, 2H), 1,44-1,41(м, 2H), 1,34 (с, 3H), 0,92 (т, 3H); MS: $m/z = 505,3$ ($\text{M}+1$, ESI+); HRMS: 505,2231.

Синтез соединения 51



[00301] К раствору 4-этоксифенилсульфонилхлорида (500 мг, 1,22 ммоль) и 4-(азетидин-3-иламино)бутан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (351 мг, 2,43 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли K_2CO_3 (505 мг, 3,65 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 51, 2-(2-этоксифенилсульфонил)-5-((3-((4-гидроксибутил)амино)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-5-метил-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (500 мг, выход 79,22%) в виде белого твёрдого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,63 (ушир. с, 1H), 7,94-7,91 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 4,25-4,20 (м, 2H), 3,82-3,80 (м, 2H), 3,42-3,30 (м, 6H), 2,82 (т, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,29-2,25 (м, 2H), 1,76-1,70 (м, 2H), 1,35-1,28 (м, 7H), 0,92 (т, 3H); MS: $m/z = 519,3$ ($\text{M}+1$, ESI+); HRMS: 519,2382.

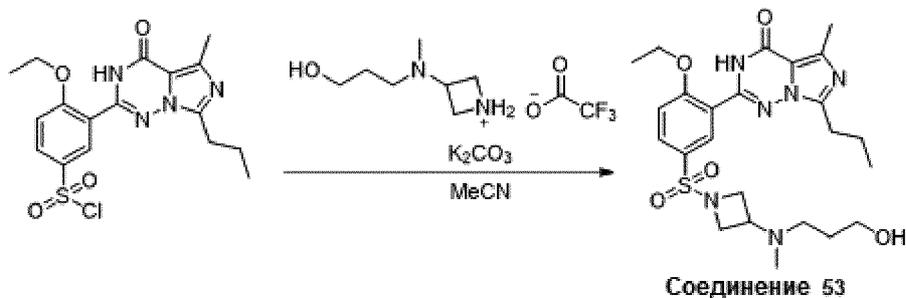
Синтез соединения 52



[00302] К раствору 4-этоксифенилсульфонилхлорида (945 мг, 2,30 ммоль) и 2-(азетидин-3-ил(метил)амино)этан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (300 мг, 2,30 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли K_2CO_3 (955 мг, 6,91 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 52, 2-(2-этоксифенилсульфонил)-5-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)азетидин-1-илсульфонил)фенил)-5-метил-7-

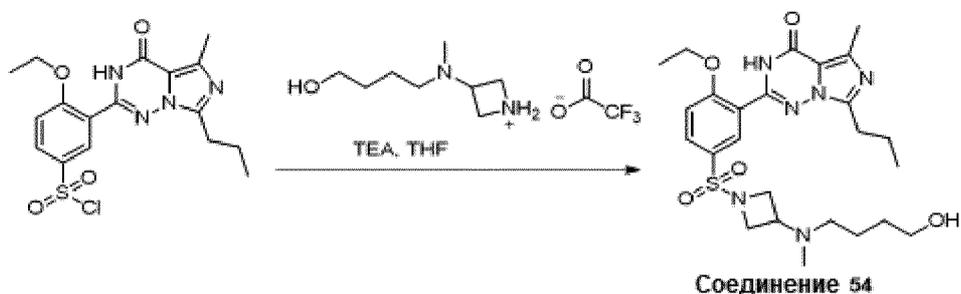
пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (158 мг, выход 13,61%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,73 (ушир. с, 1H), 7,96-7,93 (м, 2H), 7,42 (д, 1H), 4,39 (ушир. с, 1H), 4,24 (кв, 2H), 3,76 (т, 2H), 3,50 (т, 2H), 3,33-3,31 (м, 2H), 3,25-3,22 (м, 1H), 2,83 (т, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,21 (т, 2H), 1,95 (с, 3H), 1,76-1,71 (м, 2H), 1,34 (т, 3H), 0,92 (т, 3H); MS: $m/z = 505,1$ ($\text{M}+1$, ESI+); HRMS: 505,2226.

Синтез соединения 53



[00303] К раствору 4-этоксифенил-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонилхлорида (712 мг, 1,73 ммоль) и 3-(азетидин-3-ил(метил)амино)пропан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (500 мг, 3,47 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли K_2CO_3 (958 мг, 6,93 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 53, 2-(2-этоксифенил)-5-((3-((3-гидроксипропил)(метил)амино)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-5-метил-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (63 мг, выход 7,01%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,73 (ушир. с, 1H), 7,97-7,94 (м, 2H), 7,42 (д, 1H), 4,34 (ушир. с, 1H), 4,24 (кв, 2H), 3,77 (т, 2H), 3,49 (т, 2H), 3,33-3,30 (м, 2H), 3,15-3,11 (м, 1H), 2,83 (т, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,12 (т, 2H), 1,89 (с, 3H), 1,76-1,71 (м, 2H), 1,44-1,39 (м, 2H), 1,35 (т, 3H), 0,92 (т, 3H); MS: $m/z = 519,3$ ($\text{M}+1$, ESI+); HRMS: 519,2385.

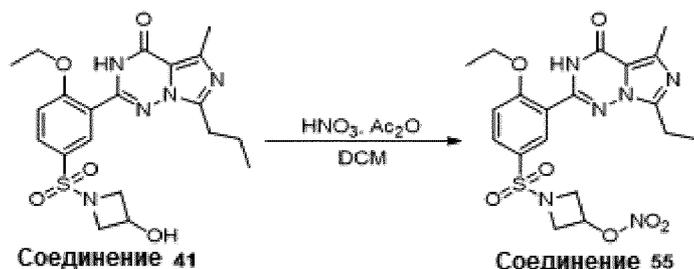
Синтез соединения 54



[00304] К раствору 4-этоксифенил-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонилхлорида (300 мг, 730 мкмоль) и 4-(азетидин-3-ил(метил)амино)бутан-1-ола 2,2,2-трифторацетата (116 мг, 730 мкмоль) в THF (30 мл) добавляли TEA (369 мг, 3,65 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления, остаток

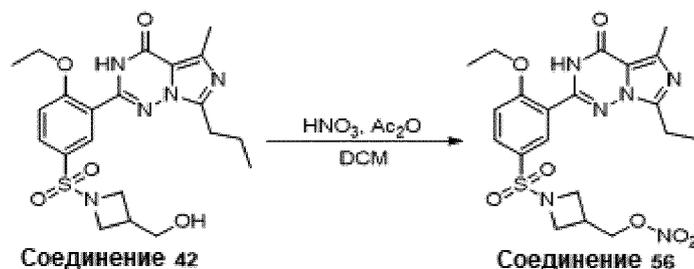
очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 54, 2-(2-этокси-5-((3-((4-гидроксипропил)(метил)амино)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-5-метил-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (135 мг, выход 34,71%) в виде белого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,74 (ушир. с, 1H), 7,96-7,92 (м, 2H), 7,42 (д, 1H), 4,38 (ушир. с, 1H), 4,24 (кв, 2H), 3,78 (т, 2H), 3,48-3,46 (м, 2H), 3,32-3,31 (м, 2H), 3,14-3,12 (м, 1H), 2,83 (т, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,04-2,02 (м, 2H), 1,89-1,87 (м, 3H), 1,78-1,69 (м, 2H), 1,36-1,27 (м, 7H), 0,92 (т, 3H); MS: $m/z = 533,3$ ($\text{M}+1$, ESI+); HRMS: 533,2544.

Синтез соединения 55



[00305] К раствору соединения 41, 2-(2-этокси-5-((3-гидроксиазетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-5-метил-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (250 мг, 559 мкмоль) в DCM (10 мл) добавляли HNO_3 (162 мг, 1,68 ммоль) и Ac_2O (296 мг, 2,79 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 55, 1-((4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)сульфонил)-азетидин-3-илнитрата (130 мг, выход 47,25%) в виде белого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,75 (ушир. с, 1H), 8,01-7,96 (м, 2H), 7,42 (д, 1H), 5,40-5,36 (м, 1H), 4,24 (кв, 2H), 4,18-4,14 (м, 2H), 3,92-3,88 (дд, 2H), 2,82 (т, 2H), 2,48 (с, 3H), 1,76-1,68 (м, 2H), 1,34 (т, 3H), 0,92 (т, 3H); MS: $m/z = 493,1$ ($\text{M}+1$, ESI+); HRMS: 493,1501.

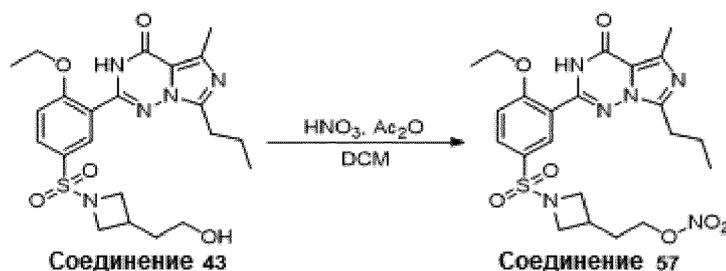
Синтез соединения 56



[00306] К раствору соединения 42, 2-(2-этокси-5-((3-(гидрокси)метил)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-5-метил-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (220 мг, 477 мкмоль), в DCM (10 мл) добавляли HNO_3 (90 мг, 1,43 ммоль) и Ac_2O (152 мг, 1,43 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор

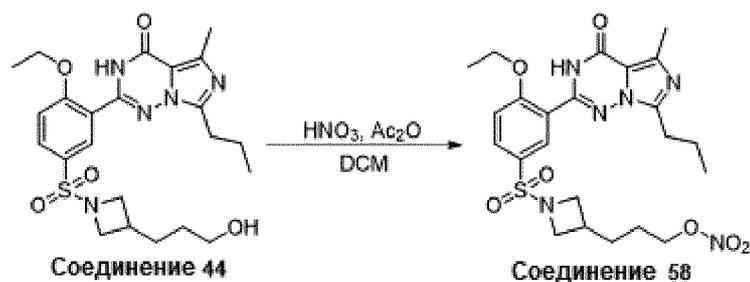
вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 56, (1-((4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)сульфонил)-азетидин-3-ил)метилнитрата (97 мг, выход 40,17%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,56 (ушир. с, 1H), 7,97-7,93 (м, 2H), 7,42 (д, 1H), 4,49 (д, 2H), 4,24 (кв, 2H), 3,83 (т, 2H), 3,61-3,58 (м, 2H), 2,84-2,77 (м, 3H), 2,48 (с, 3H), 1,76-1,70 (м, 2H), 1,34 (т, 3H), 0,92 (т, 3H); MS: m/z = 507,1 (M+1, ESI+); HRMS: 507,1659.

Синтез соединения 57



[00307] К раствору соединения 43, 2-(2-этокси-5-((3-(2-гидроксиэтил)азетидин-1-ил)-сульфонил)фенил)-5-метил-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (220 мг, 463 мкмоль) в DCM (8 мл) добавляли HNO₃ (63 мг, 1,39 ммоль) и Ac₂O (147 мг, 1,39 ммоль), реакцию перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 57, 2-(1-((4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)сульфонил)-азетидин-3-ил)этилнитрата (108 мг, выход 44,85%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (ушир. с, 1H), 7,95-7,92 (м, 2H), 7,42 (д, 1H), 4,41 (т, 2H), 4,24 (кв, 2H), 3,82 (т, 2H), 3,43-3,39 (м, 2H), 2,82 (т, 2H), 2,48 (с, 3H), 1,78-1,68 (м, 4H), 1,34 (т, 3H), 0,91 (т, 3H); MS: m/z = 521,3 (M+1, ESI+); HRMS: 521,1815.

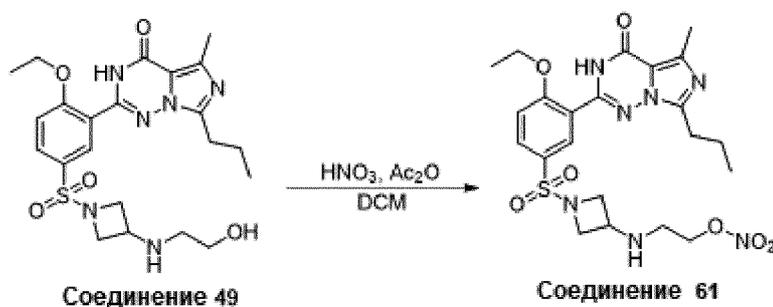
Синтез соединения 58



[00308] К раствору соединения 44, 2-(2-этокси-5-((3-(3-гидроксипропил)азетидин-1-ил)-сульфонил)фенил)-5-метил-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (260 мг, 531

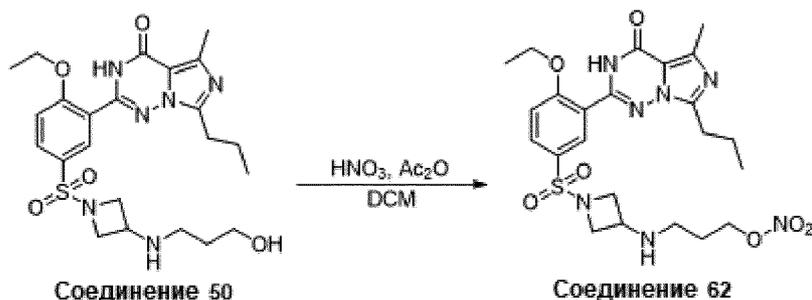
мкмоль), в DCM (10 мл) добавляли HNO₃ (154 мг, 1,59 ммоль) и Ac₂O (102 мг, 1,59 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 58, 3-(1-((4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)сульфонил)-азетидин-3-ил)пропилнитрата (80 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,41 (ушир. с, 1H), 7,95-7,92 (м, 2H), 7,42 (д, 1H), 4,42 (т, 2H), 4,24 (кв, 2H), 3,80 (т, 2H), 3,37-3,32 (м, 2H), 2,82 (т, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,44-2,36 (м, 1H), 1,78-1,69 (м, 2H), 1,54-1,47 (м, 2H), 1,40-1,32 (м, 5H), 0,92 (т, 3H); MS: m/z = 535,3 (M+1, ESI+); HRMS: 535,1972.

Синтез соединения 61



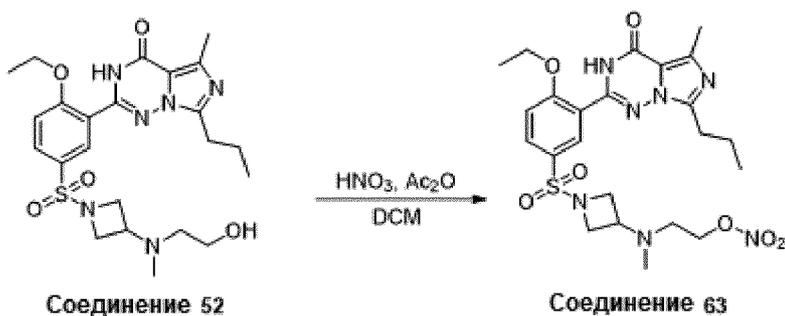
[00309] К раствору соединения 49, 2-(2-этокси-5-((3-((2-гидроксиэтил)амино)азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-5-метил-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (200 мг, 408 мкмоль), в DCM (10 мл) добавляли HNO₃ (77 мг, 1,22 моль) и Ac₂O (124 мг, 1,22 моль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 61, 2-((1-((4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)сульфонил)азетидин-3-ил)амино)этиленнитрата (50 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,74 (ушир. с, 1H), 7,95-7,93 (м, 2H), 7,42 (д, 1H), 4,48-4,45 (м, 2H), 4,24 (кв, 2H), 3,84-3,82 (м, 2H), 3,46-3,44 (м, 3H), 3,32-3,31 (м, 1H), 2,85-2,82 (м, 2H), 2,73-2,72 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 1,77-1,71 (м, 2H), 1,36-1,33 (м, 3H), 0,92 (т, 3H); MS: m/z = 536,1 (M+1, ESI+); HRMS: 536,1920.

Синтез соединения 62



[00310] К раствору соединения 50, 2-(2-этоксифенилсульфонил)фенил)-5-метил-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (200 мг, 396 мкмоль), в DCM (8 мл) добавляли HNO₃ (115 мг, 1,19 моль) и Ac₂O (126 мг, 1,19 моль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 62, 3-((1-((4-этоксифенил)сульфонил)азетидин-3-ил)амино)пропилнитрата (95 мг, выход 43,61%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,79 (ушир. с, 1H), 8,00-7,95 (м, 2H), 7,47-7,45 (м, 1H), 4,55-4,50 (м, 2H), 4,36-4,20 (м, 2H), 3,90-3,87 (м, 2H), 3,49-3,43 (м, 4H), 2,90-2,86 (м, 2H), 2,55-2,42 (м, 5H), 1,81-1,71 (м, 4H), 1,41-1,36 (м, 3H), 0,99-0,94 (м, 3H); MS: m/z = 550,3 (M+1, ESI+); HRMS: 550,2081.

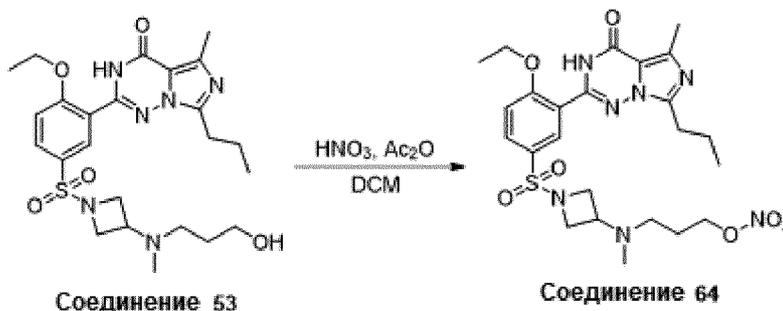
Синтез соединения 63



[00311] К раствору соединения 52, 2-(2-этоксифенилсульфонил)фенил)-5-метил-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (300 мг, 596 мкмоль), в DCM (6 мл) добавляли HNO₃ (188 мг, 2,98 моль) и Ac₂O (316 мг, 2,98 моль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 63, 2-((1-((4-этоксифенил)сульфонил)азетидин-3-ил)амино)этилнитрата (95 мг, выход 43,61%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,79 (ушир. с, 1H), 8,00-7,95 (м, 2H), 7,47-7,45 (м, 1H), 4,55-4,50 (м, 2H), 4,36-4,20 (м, 2H), 3,90-3,87 (м, 2H), 3,49-3,43 (м, 4H), 2,90-2,86 (м, 2H), 2,55-2,42 (м, 5H), 1,81-1,71 (м, 4H), 1,41-1,36 (м, 3H), 0,99-0,94 (м, 3H); MS: m/z = 550,3 (M+1, ESI+); HRMS: 550,2081.

ил)фенил)сульфонил)азетидин-3-ил)(метил)амино)этилнитрата (40 мг, выход 12,12%), в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,74 (ушир. с, 1H), 7,97-7,94 (м, 2H), 7,42 (д, 1H), 4,49 (т, 2H), 4,24 (кв, 2H), 3,78 (т, 2H), 3,52 (т, 2H), 3,34-3,29 (м, 1H), 2,83 (т, 2H), 2,54-2,51 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,76-1,71 (м, 2H), 1,35 (т, 3H), 0,92 (т, 3H); MS: $m/z = 550,2$ (M+1, ESI+); HRMS: 550,2075.

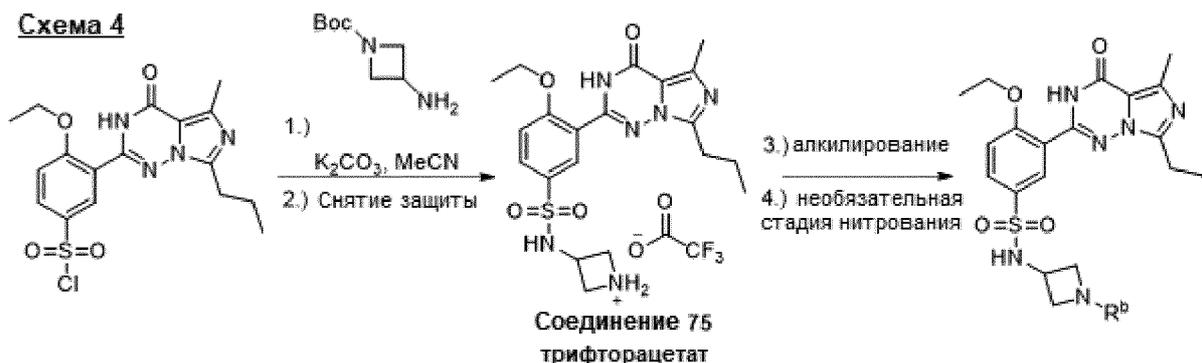
Синтез соединения 64



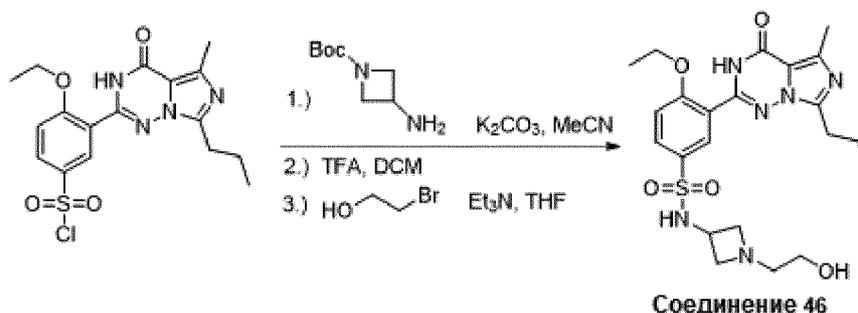
[00312] К раствору соединения 53, 2-(2-этокси-5-((3-((3-гидроксипропил)(метил)амино)-азетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-5-метил-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (300 мг, 578 мкмоль), в DCM (20 мл) добавляли HNO_3 (109 мг, 1,74 моль) и Ac_2O (177 мг, 1,74 моль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 64, 3-((1-((4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)сульфонил)азетидин-3-ил)(метил)амино)пропилнитрата (200 мг, выход 61,34%), в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,74 (ушир. с, 1H), 7,93-7,91 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 4,41-4,38 (м, 2H), 4,25-4,22 (м, 2H), 3,81-3,78 (м, 2H), 3,49-3,46 (м, 2H), 3,17-3,14 (м, 1H), 2,85-2,81 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,16-2,13 (м, 2H), 1,91 (с, 3H), 1,76-1,671 (м, 4H), 1,35 (т, 3H), 0,93 (т, 3H); MS: $m/z = 564,0$ (M+1, ESI+); HRMS: 564,2233.

Пример 4 – Получение замещенных имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-оновых соединений, связанных с аминоказетидином

Общая схема 4



Синтез соединения 46



Стадия 1:

[00313] К раствору 4-этоксифенил-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонилхлорида (2 г, 4,87 ммоль) и *tert*-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилата (1,26 г, 7,30 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли K₂CO₃ (2,02 г, 14,60 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь вливали в воду (200 мл), экстрагировали EA (50 мл × 3), промывали солевым раствором (50 мл × 3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением *tert*-бутил-3-((4-этоксифенил-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)сульфонамидо)азетидин-1-карбоксилата (2,5 г, выход 93,95%) в виде белого твердого вещества. MS: m/z = 547,4 (M+1, ESI+).

Стадия 2:

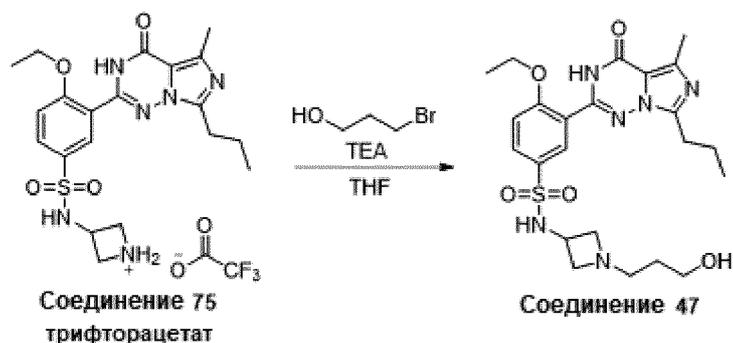
[00314] Смесь *tert*-бутил-3-((4-этоксифенил-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)сульфонамидо)азетидин-1-карбоксилата (2,5 г, 4,57 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли к TFA (5 мл), и перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали в условиях пониженного давления с получением 2,2,2-трифторацетата соединения 75, N-(азетидин-3-ил)-4-этоксифенил-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонамида 2,2,2-трифторацетата (1,9 г, выход 93,04%), в виде желтого масла. MS: m/z = 447,1 (M+1, ESI+).

Стадия 3:

[00315] К раствору 2,2,2-трифторацетата соединения 75, 2,2,2-трифторацетата N-(азетидин-3-ил)-4-этоксифенил-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонамида (500 мг, 1,12 ммоль), и 2-бромэтан-1-ола (280 мг, 2,24 ммоль) в THF (10 мл) добавляли TEA (340 мг, 3,36 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (50 мл), экстрагировали EA (20 мл × 3), промывали солевым раствором (30 мл × 3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 46, 4-этоксифенил-N-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-3-(5-метил-4-оксо-7-

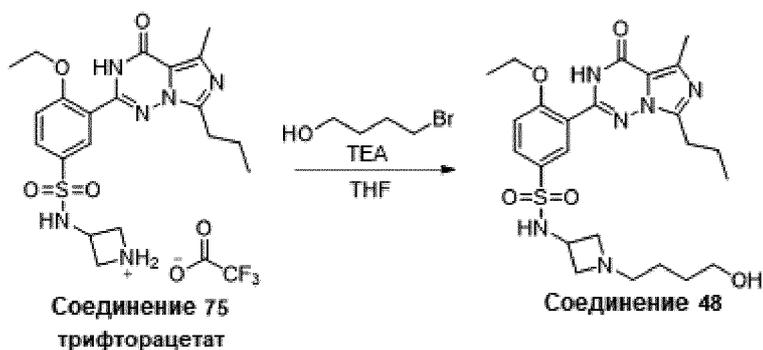
пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонамида (230 мг, выход 41,87%), в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,70 (ушир. с, 1H), 8,16 (ушир. с, 1H), 7,91-7,89 (м, 2H), 7,34 (д, 1H), 4,34 (ушир. с, 1H), 4,20 (кв, 2H), 3,76-3,73 (м, 1H), 3,37-3,34 (м, 2H), 3,38-3,24 (м, 2H), 2,84 (т, 2H), 2,70-2,66 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,36-2,34 (м, 2H), 1,79-1,70 (м, 2H), 1,33 (т, 3H), 0,93 (т, 3H); MS: $m/z = 491,2$ (M+1, ESI+); HRMS: 491,2073.

Синтез соединения 47



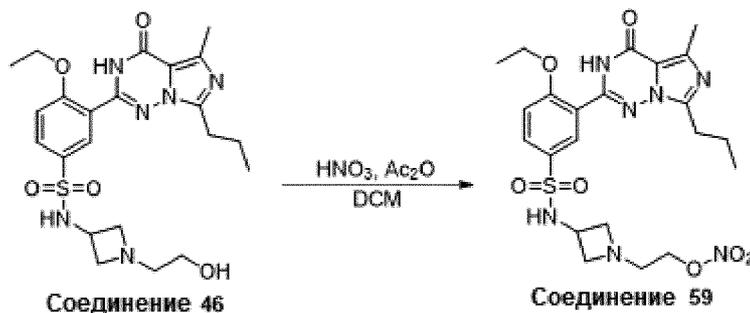
[00316] К раствору 2,2,2-трифторацетата соединения 75, 2,2,2-трифторацетата N-(азетидин-3-ил)-4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонамида (500 мг, 1,12 ммоль), и 3-бромпропан-1-ола (311 мг, 2,24 ммоль) в THF (10 мл) добавляли TEA (340 мг, 3,36 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (50 мл), экстрагировали EA (20 мл \times 3), промывали солевым раствором (30 мл \times 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 47, 4-этокси-N-(1-(3-гидроксипропил)азетидин-3-ил)-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонамида (270 мг, выход 47,78%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,71 (ушир. с, 1H), 8,15 (ушир. с, 1H), 7,91-7,89 (м, 2H), 7,34 (д, 1H), 4,34 (ушир. с, 1H), 4,20 (кв, 2H), 3,76-3,72 (м, 1H), 3,35-3,30 (м, 4H), 2,84 (т, 2H), 2,58 (т, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,30 (т, 2H), 1,77-1,70 (м, 2H), 1,34-1,31 (м, 5H), 0,93 (т, 3H); MS: $m/z = 505,2$ (M+1, ESI+); HRMS: 505,2230

Синтез соединения 48



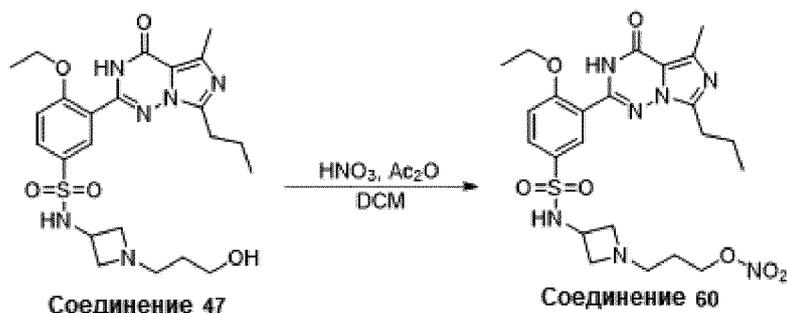
[00317] К раствору 2,2,2-трифторацетата соединения 75, 2,2,2-трифторацетата N-(азетидин-3-ил)-4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонамида (800 мг, 1,79 ммоль), и 4-бромбутан-1-ола (549 мг, 3,59 ммоль) в THF (10 мл) добавляли TEA (544 мг, 5,37 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (50 мл), экстрагировали EA (20 мл × 3), промывали солевым раствором (30 мл × 3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 48, 4-этокси-N-(1-(4-гидроксибутил)азетидин-3-ил)-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонамида (420 мг, выход 45,20%), в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,71 (ушир. с, 1H), 8,15 (ушир. с, 1H), 7,91-7,89 (м, 2H), 7,34 (д, 1H), 4,34 (ушир. с, 1H), 4,22-4,17 (м, 2H), 3,76-3,72 (м, 1H), 3,35-3,30 (м, 4H), 2,85-2,82 (м, 2H), 2,60-2,56 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,32-2,29 (м, 2H), 1,77-1,70 (м, 2H), 1,34-1,18 (м, 7H), 0,95-0,91 (м, 3H); MS: m/z = 519,2 (M+1, ESI+); HRMS: 519,2388.

Синтез соединения 59



[00318] К раствору соединения 46, 4-этокси-N-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонамида (250 мг, 510 мкмоль), в DCM (10 мл) добавляли HNO₃ (96 мг, 1,53 ммоль) и Ac₂O (162 мг, 1,53 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 59, 2-(3-((4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)сульфонамидо)азетидин-1-ил)этилнитрата (84 мг, выход 30,78%), в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,66 (ушир. с, 1H), 8,18 (ушир. с, 1H), 7,91-7,89 (м, 2H), 7,34 (д, 1H), 4,42-4,40 (м, 2H), 4,22-4,17 (м, 2H), 3,79-3,75 (м, 1H), 3,42-3,34 (м, 5H), 2,85-2,82 (м, 2H), 2,77-2,74 (м, 2H), 2,64-2,62 (м, 2H), 1,77-1,70 (м, 2H), 1,35-1,31 (м, 3H), 0,93 (т, 3H); MS: m/z = 536,3 (M+1, ESI+); HRMS: 536,1923.

Синтез соединения 60



[00319] К раствору соединения 47, 4-этокси-N-(1-(3-гидроксипропил)азетидин-3-ил)-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонамида (140 мг, 277 мкмоль), в DCM (10 мл) добавляли HNO₃ (52 мг, 832 мкмоль) и Ac₂O (88 мг, 832 мкмоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученный раствор вливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением соединения 60, 3-(3-((4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)сульфонамидо)азетидин-1-ил)пропилнитрата (62 мг, выход 40,66%), в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,92-7,90 (м, 2H), 7,34 (д, 1H), 4,46 (т, 2H), 4,20 (кв, 2H), 3,77-3,74 (м, 1H), 3,38-3,34 (м, 2H), 2,84 (т, 2H), 2,63 (т, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,35 (т, 2H), 1,77-1,71 (м, 2H), 1,62-1,56 (м, 2H), 1,33 (т, 3H), 0,93 (т, 3H); MS: m/z = 550,2 (M+1, ESI+); HRMS: 550,2081.

Пример 5 – Анализ ингибирования PDE-5A1 и/или PDE-6C человека

[00320] Данный пример иллюстрирует ингибирование PDE-5A1 и/или PDE-6C человека *in vitro* описанными в настоящем документе соединениями.

Принадлежности

[00321] Для анализа использовали силденафила цитрат (кат. № LKT-S3313, Axhoga, San Diego, CA), варденафила гидрохлорида тригидрат (кат. № SML2103, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), аналитический буфер для PDE (кат. № 60393, BPS bioscience, San Diego, CA), PDE-связывающий агент (кат. № 60390, BPS bioscience, San Diego, CA) и разбавитель PDE-связывающего агента (сGMP, кат. № 60392, BPS bioscience, San Diego, CA). Тестируемые соединения были предоставлены Ildong Pharmaceuticals Co., Ltd.

Протоколы экспериментов

[00322] Ферменты и субстраты, использованные в данном эксперименте, обобщены в Таблице 2.

Таблица 2 – Ферменты и Субстраты				
Анализ	Кат. №	Фермент Лот №	Используемый фермент (нг в реакционной смеси)	Субстрат
PDE5A1	60050	170404-G и 181008-G	0,2	100 нМ FAM- cGMP
PDE6C	60060	160928-AC и 190912-A	0,5	100 нМ FAM- cGMP

[00323] Серийное разбавление соединений сначала проводили в 100% DMSO с наибольшей концентрацией, равной 1 мМ и 0,1 мМ. Каждое разбавление промежуточного соединения (в 100% DMSO) затем непосредственно 10-кратно разбавляли аналитическим буфером до 10% DMSO, и добавляли 5 мкл разбавленного раствора к 50 мкл реакционной смеси так, чтобы конечная концентрация DMSO составляла 1% во всех реакционных смесях.

[00324] Ферментативные реакции проводили при комнатной температуре в течение 60 минут в 50 мкл смеси, содержащей аналитический буфер для PDE, 100 нМ FAM-cGMP, фермент PDE (Таблица 2) и тестируемые соединения.

[00325] После ферментативной реакции, 100 мкл связывающего раствора (разбавление связывающего агента 1:100 разбавителем связывающего агента) добавляли в каждую реакционную смесь, и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 60 минут.

[00326] Интенсивность флуоресценции измеряли при длине волны возбуждения 485 нм и длине волны испускания 528 нм с использованием микропланшет-ридера Tecan Infinite M1000.

Анализ данных

[00327] Анализ активности PDE проводили в двух повторах для каждой концентрации. Интенсивность флуоресценции преобразовывали до поляризации флуоресценции с использованием программного обеспечения Tecan Magellan6. Поляризацию флуоресценции (FP_i) в отсутствие соединения для каждого набора данных определяли как 100% активности. В отсутствие PDE и соединения, значение поляризации флуоресценции (FP_b) для каждого набора данных определяли как 0% активности. Выраженную в процентах активность в присутствии соединения рассчитывали в соответствии с Уравнением 1:

$$\text{активность (\%)} = \left(\frac{FP - FP_b}{FP_t - FP_b} \right) \times 100 \quad (\text{уравнение 1})$$

где FP = поляризация флуоресценции в присутствии соединения.

[00328] Затем, выраженные в % значения активности относительно серии концентраций соединения представляли графически с использованием нелинейного регрессионного анализа по сигмоидальной кривой дозовой зависимости, полученной с помощью Уравнения 2:

$$Y = B + \left(\frac{T - B}{1 + 10^{(\log EC_{50} - X) \times \text{Hill Slope}}} \right) \times 100 \quad (\text{уравнение 2})$$

где Y = активность (%), B = минимальная активность (%), T = максимальная активность (%), X = логарифм концентрации соединения, и Hill Slope = угловой коэффициент или коэффициент Хилла. Значение IC₅₀ определяли по концентрации, обуславливающей полумаксимальную активность (%).

Результаты

[00329] Результаты представлены в Таблице 3 со значениями IC₅₀, представленными в виде диапазонов значений.

Таблица 3 – Ингибирование активности PDE-5A1 и/или PDE-6C <i>in vitro</i>					
Соединение №	IC ₅₀ (мкМ)		Соединение №	IC ₅₀ (мкМ)	
	A: IC ₅₀ ≤ 0,01 мкМ B: 0,01 мкМ < IC ₅₀ ≤ 0,1 мкМ C: 0,1 мкМ < IC ₅₀			A: IC ₅₀ ≤ 0,01 мкМ B: 0,01 мкМ < IC ₅₀ ≤ 0,1 мкМ C: 0,1 мкМ < IC ₅₀	
	PDE5A1	PDE6C		PDE5A1	PDE6C
1	B	B	2	B	B
3	A	A	4	A	A
5	C	B	6	B	B
7	B	B	8	B	B
9	B	B	10	A	A
11	B	B	12	A	A
13	A	B	14	A	A
15	B	B	16	A	B
17	A	A	18	A	A
19	A	A	20	B	A
21	A	A	22	A	A
23	A	A	24	B	A
25	B	B	26	B	B

Таблица 3 –Ингибирование активности PDE-5A1 и/или PDE-6C <i>in vitro</i>					
Соединение №	IC ₅₀ (мкМ)		Соединение №	IC ₅₀ (мкМ)	
	A: IC ₅₀ ≤ 0,01 мкМ B: 0,01 мкМ < IC ₅₀ ≤ 0,1 мкМ C: 0,1 мкМ < IC ₅₀			A: IC ₅₀ ≤ 0,01 мкМ B: 0,01 мкМ < IC ₅₀ ≤ 0,1 мкМ C: 0,1 мкМ < IC ₅₀	
	PDE5A1	PDE6C		PDE5A1	PDE6C
27	B	A	28	B	B
29	B	B	30	A	A
31	B	A	32	A	B
33	A	A	34	B	A
35	B	A	36	B	B
37	B	B	38	B	B
39	A	A	40	B	A
41	A	-	42	A	-
43	A	-	44	A	-
45	A	-	46	A	-
47	A	-	48	-	-
49	A	-	50	A	-
51	-	-	52	A	-
53	A	-	54	-	-
55	A	-	56	A	-
57	A	-	58	A	-
59	A	-	60	A	-
61	A	-	62	A	-
63	A	-	64	A	-
65	A	A	66	A	A
67	A	A	68	B	A
69	A	A	70	A	A
71	A	A	72	A	A
73	A	A	силденафил	A	B
варденафил	A	-			

[00330] Силденафил и варденафил использовали в качестве контрольных соединений в методах анализа PDE-5A1 и/или PDE-6C человека.

[00331] Химическая структура силденафила представляет собой:



[00332] Химическая структура варденафила представляет собой:



Заключение

[00333] Ингибирующая активность тестируемых соединений в отношении PDE-5A1 и/или PDE-6C была сравнима и, в некоторых случаях, превышала таковую для силденафила и варденафила.

Пример 6 – Анализ метаболической стабильности в микросомах печени человека

[00334] Данный пример иллюстрирует метаболическую стабильность выбранных соединений в образцах микросом печени человека.

Принадлежности

[00335] Как раствор тестируемого соединения, так и контрольного соединения, получали путем разбавления 5 мкл соответствующих маточных растворов (10 мМ в DMSO), содержащих либо тестируемое соединение, либо контрольное соединение, 495 мкл ацетонитрила (ACN) с получением промежуточных растворов с концентрациями, равными 100 мкМ (99% ACN).

[00336] Тетранатриевую соль β -никотинамид-аденин-динуклеотидфосфата (NADPH·4Na) приобретали у BONTAC (кат. № BT04). Рабочий раствор NADPH (10 ед/мл) получали путем объединения подходящего количества порошка NADPH и раствора $MgCl_2$ (10 мМ) с получением конечной концентрации в реакционной системе, равной 1 ед/мл.

[00337] Соответствующие концентрации рабочих растворов микросом приготавливали в 100 мМ калий-фосфатном буфере.

[00338] Холодный (4°C) раствор ацетонитрила, содержащий 200 нг/мл толбутамида и 200 нг/мл лабеталола (внутренний стандарт), использовали в качестве стоп-раствора.

Протоколы экспериментов

[00339] Раствор микросом печени разбавляли до 0,56 мг/мл 100 мМ фосфатным буфером, и переносили 445 мкл указанного раствора в предварительно нагретые (10 минут) «инкубационные» планшеты T60 и NCF60; «инкубационные» планшеты T60 и NCF60 предварительно нагревали в течение 10 минут при 37°C с постоянным перемешиванием.

[00340] В пустой планшет переносили 54 мкл растворов микросом печени, а затем в тот же контрольный планшет добавляли 6 мкл раствора кофактора NADPH и 180 мкл гасящего раствора.

[00341] Затем, в содержащие микросомы «инкубационные» планшеты (T60 и NCF60) добавляли 5 мкл рабочего раствора соединения (концентрация 100 мкМ), и тщательно перемешивали 3 раза. В планшет NCF60 добавляли 50 мкл буферного раствора, тщательно перемешивали 3 раза, и инкубировали при 37°C в течение 60 минут при постоянном перемешивании.

[00342] В планшет «для гашения» в момент времени T₀ (T=0 мин) добавляли 180 мкл гасящего раствора и 6 мкл раствора кофактора NADPH, и охлаждали полученный планшет для предупреждения испарения.

[00343] После тщательного перемешивания, 54 мкл смеси немедленно переносили из планшета T60 в планшет «для гашения» в момент времени 0 мин, а затем в инкубационный планшет (T60) добавляли 44 мкл раствора кофактора NADPH. Полученную смесь затем инкубировали при 37°C в течение 60 минут при постоянном перемешивании. В моменты времени 5, 10, 20, 30 и 60 минут, 180 мкл гасящего раствора добавляли в планшеты «для гашения», а затем серийно переносили 60 мкл смеси (для одного момента времени) из T60 планшета в планшеты «для гашения».

[00344] Для планшетов NCF60, в момент времени T=60 минут, 60 мкл раствора образца перемещали из NCF60 инкубационного планшета в планшет «для гашения», содержащий гасящий раствор.

[00345] Все планшеты с образцами перемешивали в течение 10 минут, затем центрифугировали при 4000 об/мин. в течение 20 минут при 4°C, а затем переносили 60 мкл супернатанта в 180 мкл воды для жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) и перемешивали в течение 10 минут на шейкере для планшетов. Затем, каждый биоаналитический планшет герметизировали и перемешивали в течение 10 минут, после чего проводили анализ методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS).

Результаты

[00346] Результаты анализа метаболической стабильности для соединений 4, 10, 18 и 22 в микросомах печени человека представлены в Таблице 4.

Соединение №	$Cl_{int(печень)}$ (мл/мин/кг)
4	357,0
10	55,0
18	934,3
22	357,8

Заключение

[00347] Наблюдаемый в микросомах печени человека высокий клиренс тестируемых соединений продемонстрировал снижение нецелевого эффекта тестируемых соединений и снижение эффектов соединений на другие мишени, отличные от PDE-5 и/или PDE-6.

Пример 7 – Анализ связывания в плазме

[00348] В данном примере представлены методики и результаты анализа связывания выбранных соединений с белками плазмы.

Оборудование

[00349] Устройство для диализа, используемое в настоящем примере, представляет собой 96-луночный планшет для равновесного диализа (кат. №1006, HT Dialysis LLC, Gales Gerry, CT), и НТD 96 а/в диализные мембранные стрипы (кат. № 1101, MWCO 12-14 кДа, HT Dialysis LLC). Устройство для диализа собирали, следуя инструкциям производителя.

Принадлежности

[00350] Диализные мембранные стрипы замачивали в особо чистой воде при комнатной температуре приблизительно в течение 1 часа. Каждый мембранный стрип, содержащий 2 мембраны, отделяли и замачивали в смеси этанол/вода 20:80 (об/об) приблизительно в течение 20 минут, после чего они были готовы к использованию или хранились в растворе при 2-8°C в течение периода времени вплоть до месяца. Перед экспериментом мембрану промывали и замачивали в особо чистой воде в течение 20 минут.

[00351] В день эксперимента, плазму размораживали под проточной холодной водопроводной водой и центрифугировали при 3220 об/мин в течение 5 минут для удаления любых сгустков. Проверяли значение pH в полученной плазме. Может использоваться только плазма со значением pH 7,0-8,0.

[00352] Тестируемое и контрольное соединения растворяли в DMSO с получением 10 мМ маточных растворов. Рабочие растворы (400 мкМ) тестируемых и контрольных

соединений получали путем разбавления 10 мкл маточных растворов 240 мкл DMSO. Растворы несущих матриц (2 мкМ) для тестируемых и контрольных соединений получали путем разбавления 5 мкл рабочих растворов в 995 мкл холостой матрицы.

Протоколы диализа

[00353] Для получения несущей матрицы, содержащей тестируемое соединение или контрольное соединение, аликвоты рабочих растворов тестируемого соединения или рабочих растворов контрольного соединения вносили в холостую матрицу с получением конечных тестируемых концентраций. Концентрация органического растворителя в конечных растворах составляла не более 1% (обычно 0,5%). Образцы тщательно перемешивали перед применением.

[00354] Для получения образцов в нулевой момент времени (T₀) с целью использования при определении восстановления, аликвоты раствора несущей матрицы объемом 50 мкл переносили в трех повторах в планшет для сбора образцов. Образцы немедленно уравнивали холостым буфером с получением в каждой лунке конечного объема смеси матрица/диализный буфер (1:1, об/об), равного 100 мкл. К полученным образцам T₀ добавляли 500 мкл стоп-раствора. Затем их хранили при 2-8°C в ожидании дальнейших действий вместе с другими пост-диализными образцами.

[00355] Для загрузки диализного устройства, на донорную сторону каждой диализной лунки в трех повторах помещали аликвоту несущей матрицы объемом 150 мкл, и на принимающую сторону лунки помещали 150 мкл диализного буфера. Диализное устройство помещали на 4 часа в инкубаторе с контролем влажности (37°C, 5% CO₂) на платформу-шейкер, отрегулированную на медленное движение (приблизительно 100 об/мин).

[00356] В конце диализа, аликвоты образцов объемом 50 мкл забирали с буферной и с матричной сторон диализного устройства. Эти образцы переносили в новые 96-луночные планшеты (планшеты для сбора образцов). Каждый образец перемешивали с равным объемом холостой матрицы (буфер или матрица) с получением в каждой лунке конечного объема смеси матрица/диализный буфер (1:1, об/об), равного 100 мкл. Все образцы дополнительно обрабатывали добавлением 500 мкл стоп-раствора, содержащего внутренние стандарты. Смесь перемешивали на вортексе и центрифугировали при 4000 об/мин приблизительно в течение 20 минут. Затем, из всех образцов отбирали аликвоту супернатанта объемом 100 мкл для проведения LC-MS/MS анализа.

[00357] Отдельные холостые образцы получали путем переноса 50 мкл холостой матрицы в 96-луночный планшет и добавления в каждую лунку 50 мкл холостого буфера PBS. Холостая плазма должна соответствовать образцам плазмы, используемым на стороне

плазмы в лунке. Затем, эквивалентные образцы матрицы дополнительно обрабатывали добавлением 500 мкл стоп-раствора, содержащего внутренние стандарты, с последующей обработкой образцов, аналогичной описанной для диализных образцов.

Результаты

[00358] Результаты анализа связывания выбранных соединений с белками плазмы человека представлены в Таблице 5.

Соединение №	% несвязанного	% связанного
4	3,99	96,01
10	13,81	86,19
18	0,48	99,52
22	2,47	97,53

Заключение

[00359] Тестируемые соединения продемонстрировали связывание с белками плазмы человека со степенью от умеренной до высокой, и результаты продемонстрировали, что тестируемые соединения действовали локально и подходят для локализованных применений и введений.

Пример 8 – Эффект снижения внутриглазного давления (IOP) *in vivo* у субъектов-кроликов

[00360] Данный пример иллюстрирует методики и результаты оценки эффекта снижения внутриглазного давления (IOP) соединением 18 в сравнении с препаратами латанопростен бунод и латанопрост в разных концентрациях у кроликов с нормальным внутриглазным давлением.

Принадлежности

[00361] Сорок (40) самцов кроликов New Zealand white делили на 4 группы по 10 животных в группе. Затем, животных случайным образом распределяли по группам на основании массы тела.

Методики экспериментов

[00362] Офтальмологический раствор латанопростен бунод (LBN, 0,024%) и глазные капли латанопрост (0,005%) использовали в качестве положительных контролей и дозированно однократно вводили в равных объемах в правый глаз тестируемых животных в группах 1 и 2.

[00363] Соединение 18 однократно вводили капельно в правый глаз тестируемых животных в группах 3 (10 мг/мл) и 4 (20 мг/мл) в объеме 50 мкл/глаз.

[00364] В левый глаз всех тестируемых животных каждой группы дозированно вводили раствор несущей среды в объеме 50 мкл/глаз.

[00365] Внутриглазное давление (IOP) измеряли однократно перед введением, а затем однократно через 1, 2, 4, 6, 8 и 10 часов после введения дозы для каждой группы животных. На ФИГ. 1 – 4 отражены результаты исследований по снижению IOP для всех четырех протестированных групп.

[00366] На ФИГ. 1 отражены результаты исследования эффекта снижения внутриглазного давления (IOP) (среднее IOP \pm SEM) препаратом латанопротен бунод (0,024%) у кроликов с нормальным внутриглазным давлением в контрольной группе 1 в различные моменты времени после инстилляций офтальмологических растворов (контрольные растворы в левый глаз и рабочий раствор в правый глаз).

[00367] На ФИГ. 2 отражены результаты исследования эффекта снижения внутриглазного давления (IOP) (среднее IOP \pm SEM) препаратом латанопрост (0,005%) у кроликов в контрольной группе 2 в различные моменты времени после инстилляций офтальмологических растворов (контрольные растворы в левый глаз и рабочий раствор в правый глаз).

[00368] На ФИГ. 3 отражены результаты исследования эффекта снижения внутриглазного давления (IOP) (среднее IOP \pm SEM) соединением 18 (10 мг/мл) у кроликов в тестируемой группе 3 в различные моменты времени после инстилляций офтальмологических растворов (контрольные растворы в левый глаз и рабочий раствор в правый глаз).

[00369] На ФИГ. 4 отражены результаты исследования эффекта снижения внутриглазного давления (IOP) (среднее IOP \pm SEM) соединением 18 (20 мг/мл) у кроликов в тестируемой группе 4 в различные моменты времени после инстилляций офтальмологических растворов (контрольные растворы в левый глаз и рабочий раствор в правый глаз).

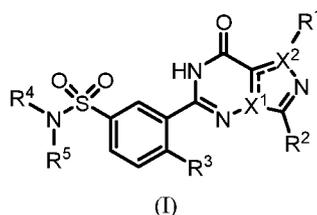
Заключение

[00370] Соединение 18 продемонстрировало существенно более низкое IOP после его введения как в дозе 10 мг/мл, так и в дозе 20 мг/мл.

Эквиваленты и включение посредством ссылки

[00371] Хотя настоящее изобретение было в подробностях представлено и описано со ссылкой на предпочтительный вариант осуществления и различные альтернативные варианты осуществления, специалистам в соответствующих областях техники следует понимать, что в нем могут быть сделаны различные изменения по форме и в деталях без отступления от существа и объема настоящего изобретения.

[00372] Все ссылки, опубликованные патенты и заявки на выдачу патента, процитированные в тексте настоящего раскрытия, включены во всей их полноте в настоящий документ посредством ссылки во всех отношениях.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**1. Соединение формулы (I):**

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, где:

X^1 и X^2 независимо выбраны из N и C, и по меньшей мере один из X^1 и X^2 представляет собой N;

R^1 представляет собой -H или необязательно замещенный (C_1 - C_5)алкил;

R^2 представляет собой необязательно замещенный (C_1 - C_5)алкил;

R^3 представляет собой необязательно замещенный (C_1 - C_5)алкокси;

R^4 представляет собой -H или необязательно замещенный (C_1 - C_5)алкил, и R^5 представляет собой 4-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое замещено одним или несколькими R^6 ,

или R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, циклически связаны с формированием 4-членного гетероцикла, который замещен одним или несколькими R^6 ; и

каждый R^6 независимо выбран из -OH, -O-NO₂, необязательно замещенного (C_1 - C_5)алкила, необязательно замещенного (C_1 - C_{10})алкилена, необязательно замещенного (C_2 - C_{10})алкенила, необязательно замещенного (C_2 - C_{10})алкинила, необязательно замещенного (C_1 - C_5)алкокси, необязательно замещенного (C_3 - C_5)гетероцикла, необязательно замещенного (C_1 - C_5)алкил-(C_3 - C_5)гетероцикл-, необязательно замещенного (C_3 - C_5)гетероцикл-(C_1 - C_5)алкил-, необязательно замещенного (C_1 - C_5)алкил- Z^1 -(C_1 - C_5)алкил-, необязательно замещенного (C_1 - C_5)алкил- Z^1 -(C_1 - C_5)алкокси-, необязательно замещенного (C_1 - C_{10})алкил-NR¹-, необязательно замещенного (C_1 - C_{10})алкил- Z^1 -(C_1 - C_5)алкил-NR¹-, необязательно замещенного (C_1 - C_{10})алкокси- Z^1 -(C_1 - C_5)алкил-NR¹-, замещенного (C_1 - C_5)алкил-(C_3 - C_5)гетероцикл-(C_1 - C_5)алкил-, замещенного неразветвленного линкера и замещенного разветвленного линкера, где Z^1 представляет собой -CO₂-, -O-, -OCO-, -CONH-, -NHCO- или -NH-, и заместители каждого R^6 независимо выбраны из -O-NO₂, -ONO, -OH, -NH₂, -COOH, галогена, (C_1 - C_3)алкокси и (C_1 - C_3)алкила;

где по меньшей мере один R^6 замещен -O-NO₂, -ONO, -OH или -NH₂.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, где по меньшей мере один R^6 замещен $-O-NO_2$.

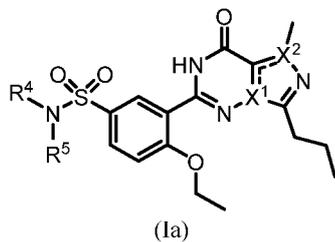
3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, где R^1 представляет собой (C_1-C_5) алкил.

4. Соединение по любому из пп. 1 – 3 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, где R^1 представляет собой метил.

5. Соединение по любому из пп. 1 – 4 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, где R^2 представляет собой *n*-пропил.

6. Соединение по любому из пп. 1 – 5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, где R^3 представляет собой этокси.

7. Соединение по п. 6, где соединение соответствует формуле (Ia):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер.

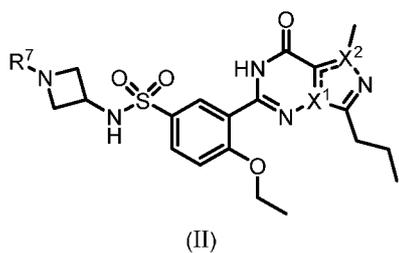
8. Соединение по любому из пп. 1 – 7 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, где R^4 представляет собой $-H$, и R^5 представляет собой замещенный азетидин.

9. Соединение по любому из пп. 1 – 7 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, где R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, циклически связаны с формированием замещенного азетидина.

10. Соединение по любому из пп. 1 – 9 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, где X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой C.

11. Соединение по любому из пп. 1 – 9 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, где X^1 представляет собой C, и X^2 представляет собой N.

12. Соединение по п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, где соединение соответствует формуле (II):



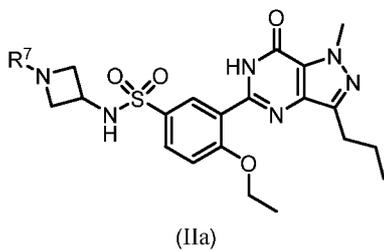
где:

R^7 выбран из -H, R^{70} и $R^{71}-Z^2-R^{72}$;

R^{70} , R^{71} и R^{72} независимо выбраны из необязательно замещенного (C_1-C_5)алкила, необязательно замещенного (C_1-C_{10})алкилена, необязательно замещенного (C_2-C_{10})алкенила, необязательно замещенного (C_2-C_{10})алкинила и необязательно замещенного (C_1-C_5)алкокси, где необязательный заместитель выбран из -OH, -NH₂ и -O-NO₂; и

Z^2 представляет собой -CO₂-, -O-, -OCO-, -CONH-, -NHCO- или -NH-.

13. Соединение по п. 12, где соединение соответствует формуле (IIa):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер.

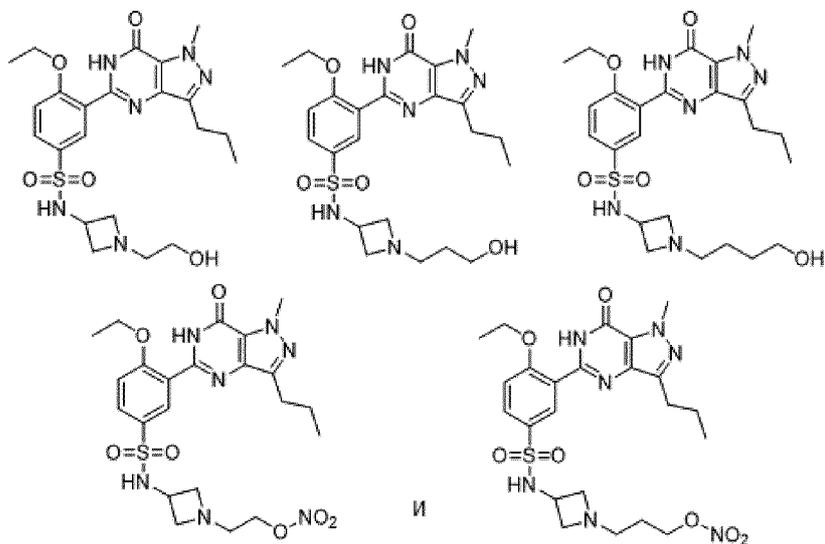
14. Соединение по п. 13 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, где:

R^7 представляет собой R^8O ;

R^8 представляет собой -H или -NO₂; и

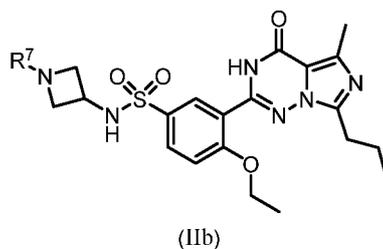
n равен 1, 2, 3, 4 или 5.

15. Соединение по п. 14, выбранное из:



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер.

16. Соединение по п. 12, где соединение соответствует формуле (IIb):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, где:

R^7 выбран из -H, R^{70} и $R^{71}-Z^2-R^{72}$;

R^{70} , R^{71} и R^{72} независимо выбраны из необязательно замещенного (C₁-C₅)алкила, необязательно замещенного (C₁-C₁₀)алкилена, необязательно замещенного (C₂-C₁₀)алкенила, необязательно замещенного (C₂-C₁₀)алкинила и необязательно замещенного (C₁-C₅)алкокси, где необязательный заместитель выбран из -OH, -NH₂ и -O-NO₂; и

Z^2 представляет собой -CO₂-, -O-, -OCO-, -CONH-, -NHCO- или -NH-.

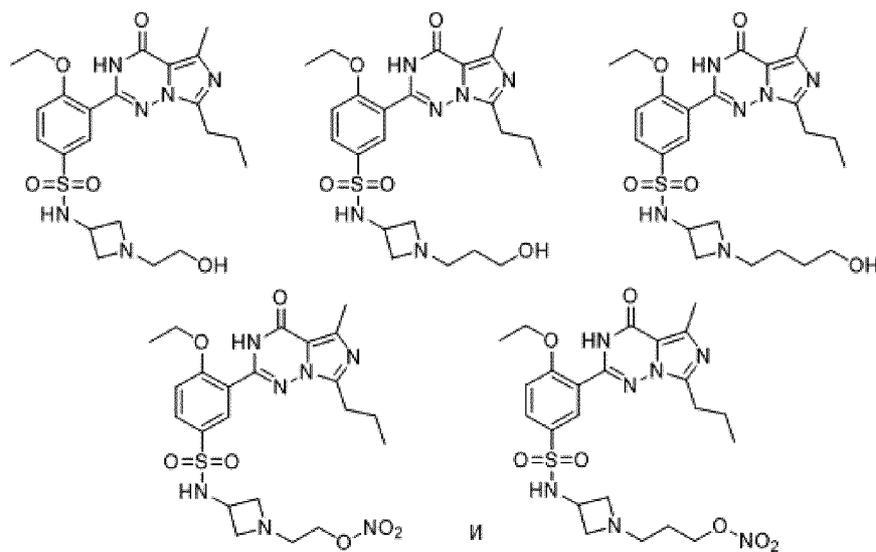
17. Соединение по п. 16 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, где:

R^7 представляет собой R^8O ;

R^8 представляет собой -H или -NO₂; и

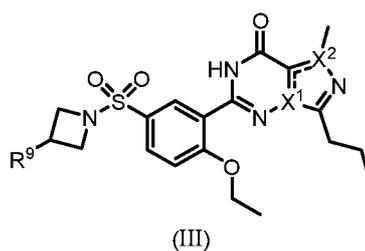
n равен 1, 2, 3, 4 или 5.

18. Соединение по п. 17, выбранное из:



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер.

19. Соединение по п. 9, где соединение соответствует формуле (III):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, где:

R^9 выбран из -O-NO₂, -NR¹⁰R¹¹, -OR¹², R⁹⁰ и R⁹¹-Z³-R⁹²;

R^{90} , R^{91} и R^{92} независимо выбраны из необязательно замещенного (C₁-C₅)алкила, необязательно замещенного (C₁-C₁₀)алкилена, необязательно замещенного (C₂-C₁₀)алкенила, необязательно замещенного (C₂-C₁₀)алкинила, необязательно замещенного (C₁-C₃)алкокси, необязательно замещенного (C₃-C₅)гетероцикл-(C₁-C₅)алкил-, и

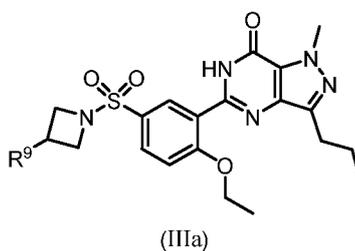
необязательно замещенного (C₁-C₅)алкил-(C₃-C₅)гетероцикл-(C₁-C₅)алкил-, где необязательный заместитель выбран из -ОН, -NH₂ и -O-NO₂;

Z³ представляет собой -CO₂-, -O-, -OCO-, -CONH-, -NHCO- или -NH-; и

R¹⁰, R¹¹, и R¹² независимо представляют собой H, необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил или необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил-Z¹-(C₁-C₅)алкил, где необязательный заместитель выбран из -ОН, -NH₂ и -O-NO₂;

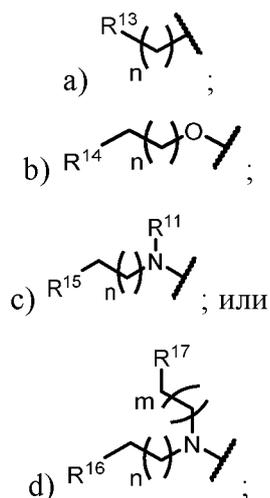
или R¹⁰ и R¹¹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, циклически связаны с формированием необязательно замещенного гетероцикла, где необязательный заместитель выбран из -ОН, -O-NO₂, -CH₂ОН, -CH₂CH₂ОН и -CH₂ONO₂.

20. Соединение по п. 19, где соединение соответствует формуле (IIIa):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер.

21. Соединение по п. 20 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, где R⁹ представляет собой



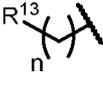
и где:

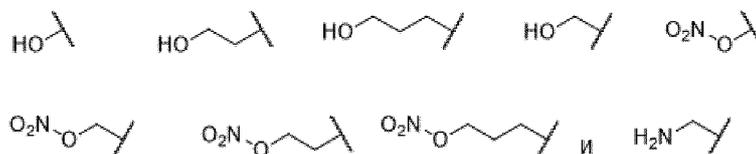
R¹¹ представляет собой H или метил;

R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ и R¹⁷ независимо выбраны из -ОН, -NH₂ и -O-NO₂; и

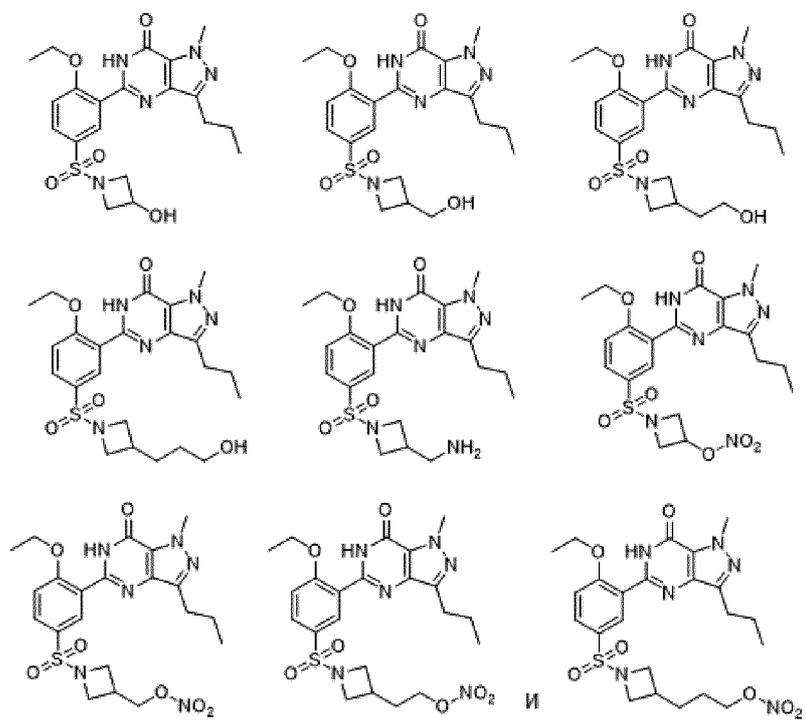
n и m независимо выбраны из 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

22. Соединение по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват,

гидрат, пролекарство или стереоизомер, где R^9 представляет собой , выбранный из:

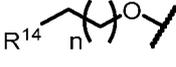


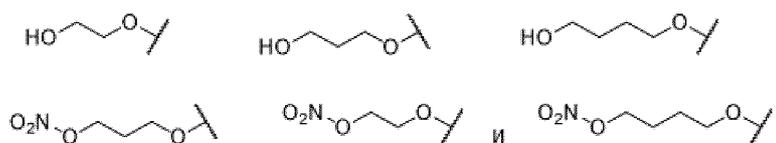
23. Соединение по п. 22, выбранное из:



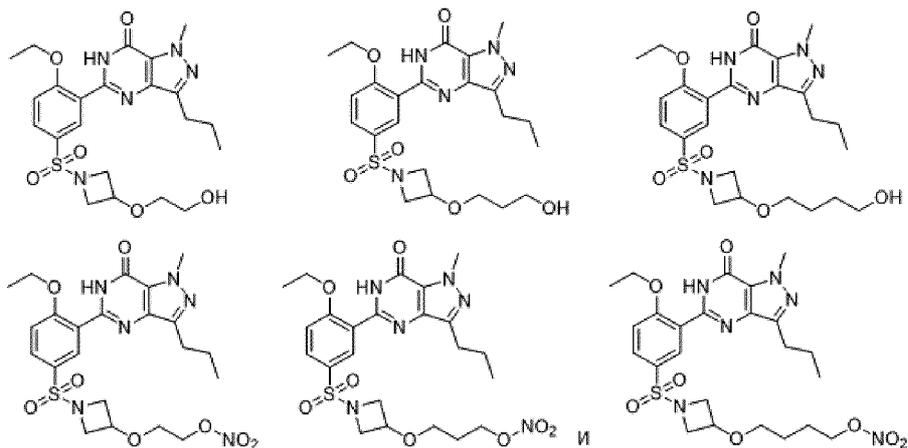
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер.

24. Соединение по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват,

гидрат, пролекарство или стереоизомер, где R^9 представляет собой , выбранный из:



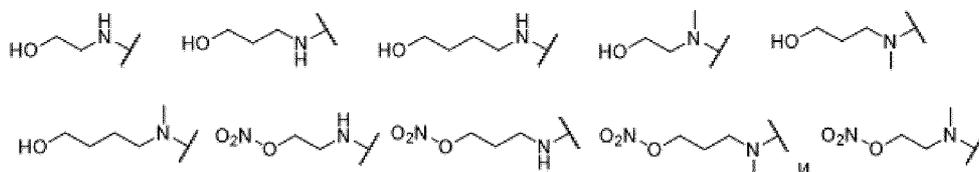
25. Соединение по п. 24, выбранное из:



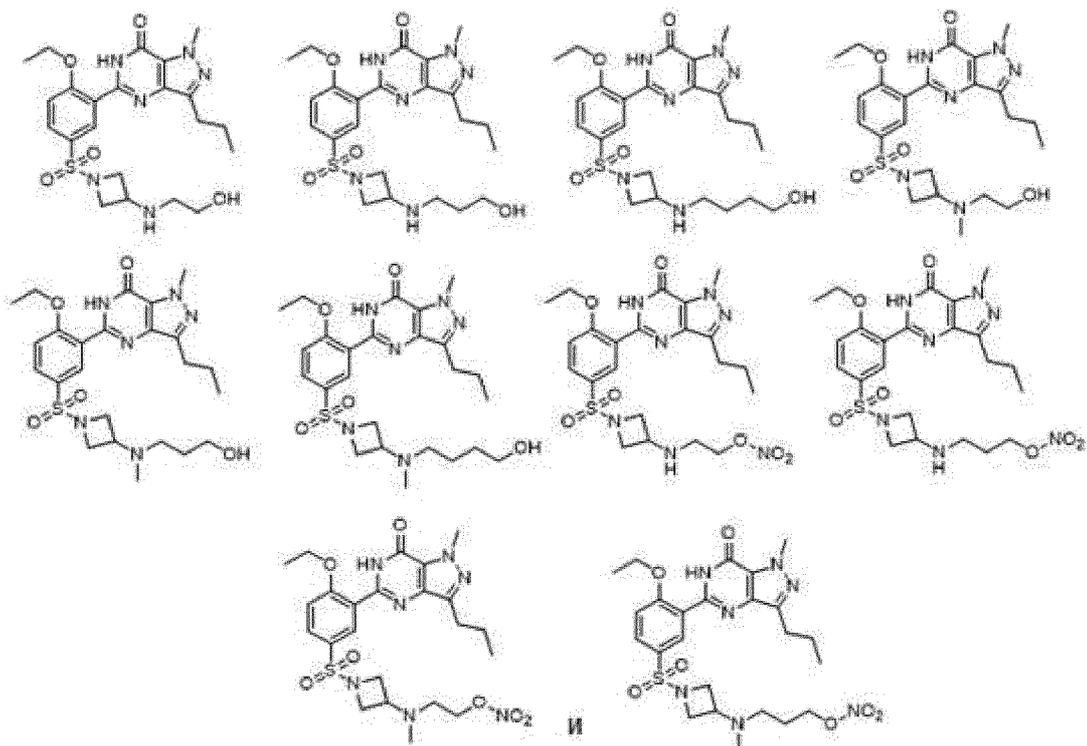
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер.

26. Соединение по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват,

гидрат, пролекарство или стереоизомер, где R^9 представляет собой $R^{15} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{N}(\text{R}^{11})_2$, выбранный из:

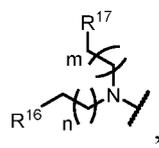


27. Соединение по п. 26, выбранное из:



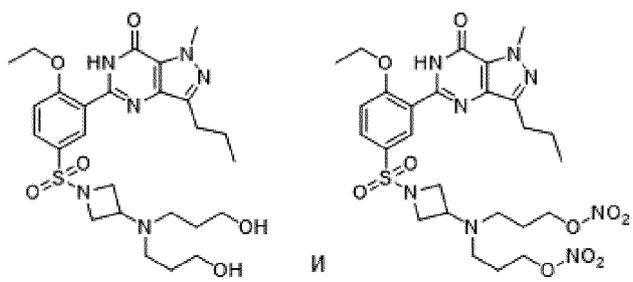
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер.

28. Соединение по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват,

гидрат, пролекарство или стереоизомер, где R^9 представляет собой , выбранный из:

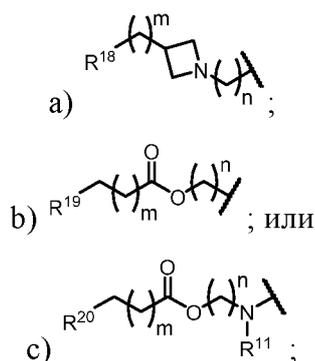


29. Соединение по п. 28, выбранное из:



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер.

30. Соединение по п. 20 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, где R^9 представляет собой

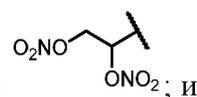


где:

R^{11} представляет собой -H или -метил;

R^{18} выбран из -OH, -NH₂ и -O-NO₂;

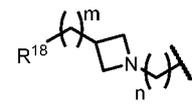
R^{19} и R^{20} независимо выбраны из -OH, -NH₂, -O-NO₂ и



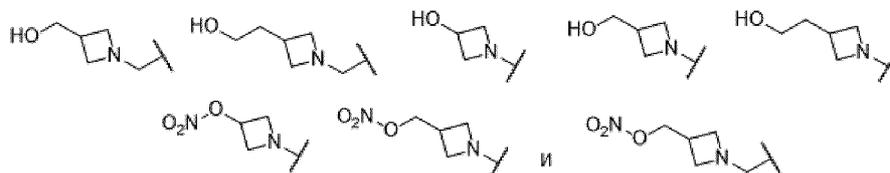
n и m независимо выбраны из 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

31. Соединение по п. 30 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват,

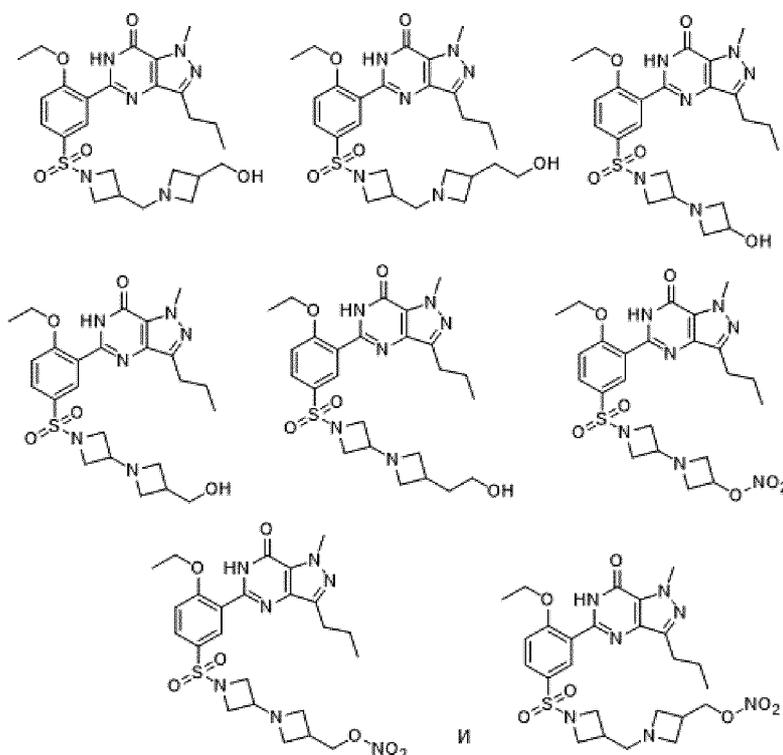
гидрат, пролекарство или стереоизомер, где R^9 представляет собой



выбранный из:



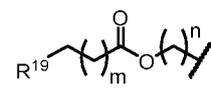
32. Соединение по п. 31, выбранное из:



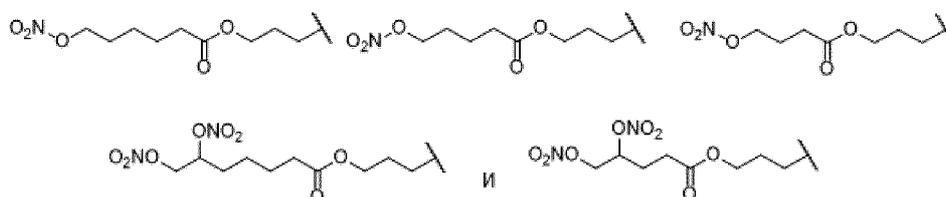
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер.

33. Соединение по п. 30 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват,

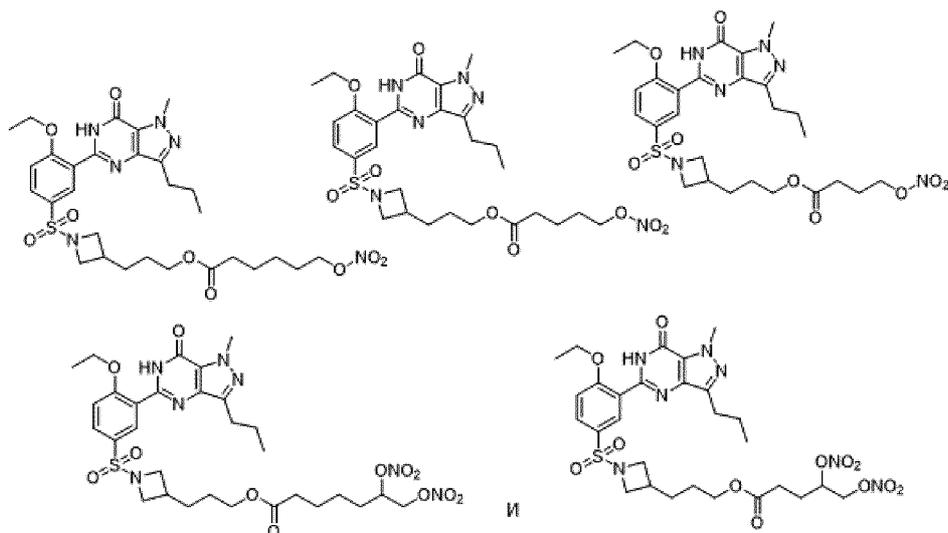
гидрат, пролекарство или стереоизомер, где R^9 представляет собой



выбранный из:



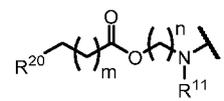
34. Соединение по п. 33, выбранное из:



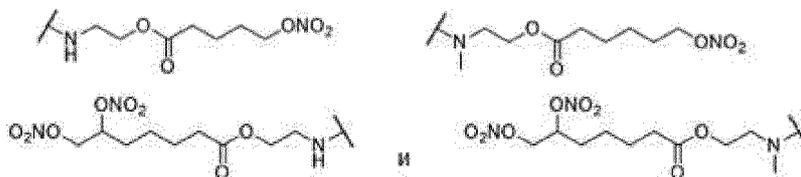
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер.

35. Соединение по п. 30 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват,

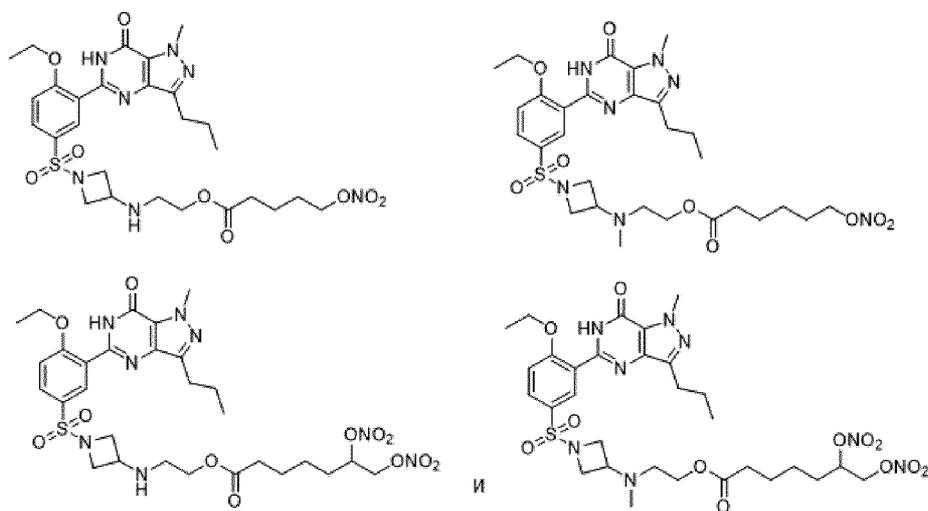
гидрат, пролекарство или стереоизомер, где R^9 представляет собой



выбранный из:

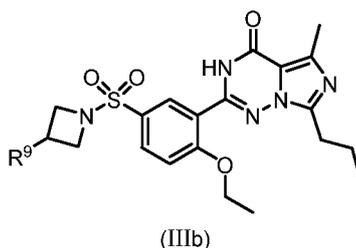


36. Соединение по п. 35, выбранное из:



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер.

37. Соединение по п. 19 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, где соединение соответствует формуле (IIIb):



где:

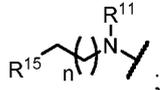
R^9 выбран из $-O-NO_2$, $-NR^{10}R^{11}$, $-OR^{12}$, R^{90} и $R^{91}-Z^3-R^{92}$;

R^{90} , R^{91} и R^{92} независимо выбраны из необязательно замещенного (C_1-C_5)алкила, необязательно замещенного (C_1-C_{10})алкилена, необязательно замещенного (C_2-C_{10})алкенила, необязательно замещенного (C_2-C_{10})алкинила, необязательно замещенного (C_1-C_5)алкокси и необязательно замещенного (C_3-C_5)гетероцикл-(C_1-C_5)алкила, где необязательный заместитель выбран из $-OH$, $-NH_2$ и $-O-NO_2$;

Z^3 представляет собой $-CO_2-$, $-O-$, $-OCO-$, $-CONH-$, $-NHCO-$ или $-NH-$; и

R^{10} , R^{11} и R^{12} независимо представляют собой H, необязательно замещенный (C_1-C_5)алкил или необязательно замещенный (C_1-C_5)алкил- Z^1 -(C_1-C_5)алкил, где необязательный заместитель выбран из $-OH$, $-NH_2$ и $-O-NO_2$;

или R^{10} и R^{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, циклически связаны с формированием необязательно замещенного гетероцикла, где необязательный заместитель выбран из $-OH$, $-O-NO_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$ и $-CH_2O-NO_2$.

38. Соединение по п. 37 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, где R^9 представляет собой  или ;

и где:

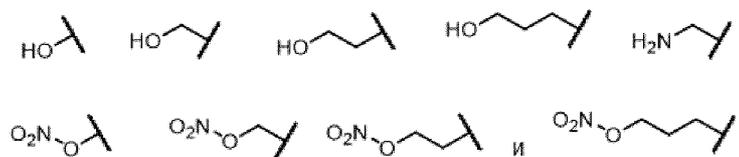
R^{11} представляет собой H или метил;

R^{13} и R^{15} независимо выбраны из $-OH$, $-NH_2$ и $-O-NO_2$; и

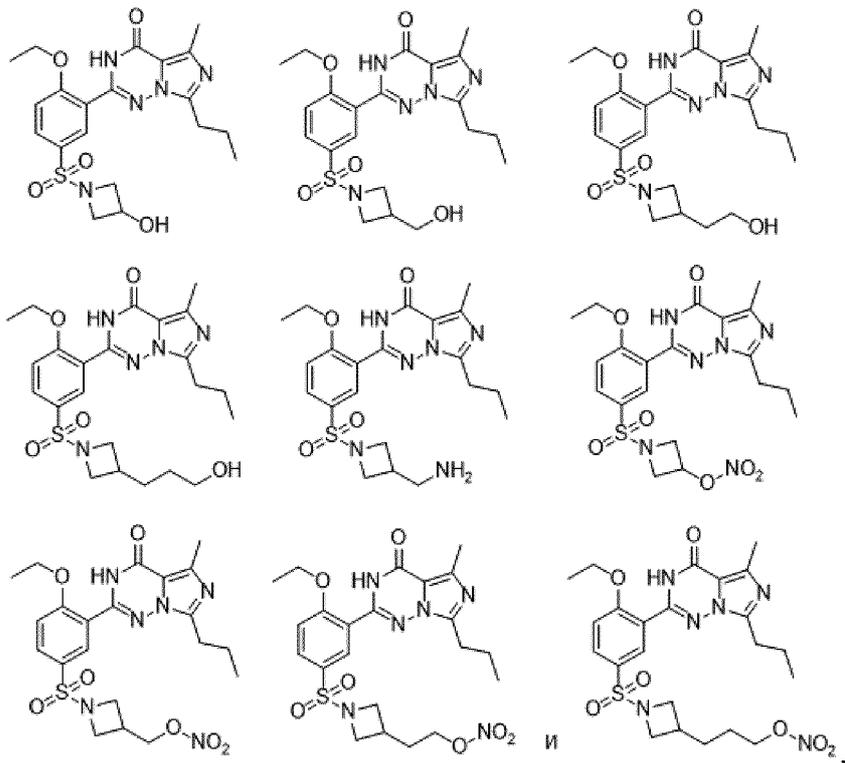
n равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

39. Соединение по п. 38 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват,

гидрат, пролекарство или стереоизомер, где R^9 представляет собой , выбранный из:



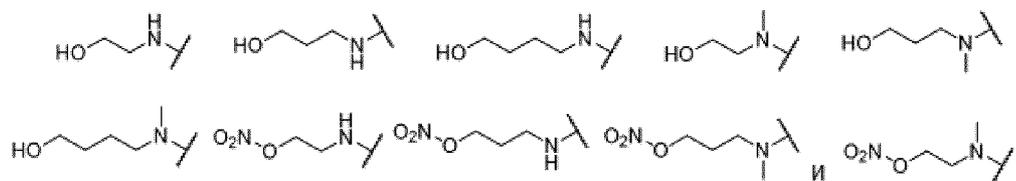
40. Соединение по п. 39, выбранное из:



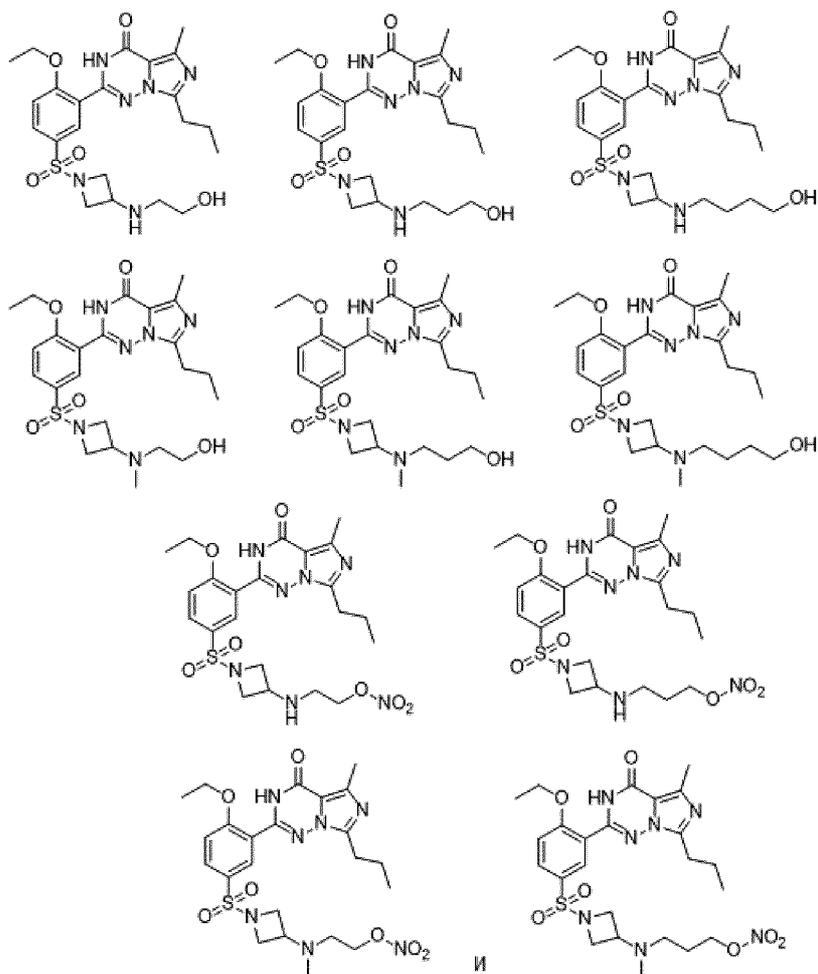
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер.

41. Соединение по п. 37 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват,

гидрат, пролекарство или стереоизомер, где R^9 представляет собой , выбранный из:



42. Соединение по п. 41, выбранное из:



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер.

43. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой любое из соединений, представленных в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер.

44. Фармацевтическая композиция, содержащая:
соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер по любому из пп. 1 – 43; и
фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

45. Офтальмологическая композиция, содержащая:
терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера по любому из пп. 1 – 43; и

физиологически совместимую офтальмологическую несущую среду.

46. Композиция по п. 45, где офтальмологическая композиция представляет собой композицию в форме глазных капель.

47. Соединение для применения при модулировании сигнального пути PKG путем ингибирования PDE-5 и/или PDE-6, где соединение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер по любому из пп. 1 – 43.

48. Фармацевтическая композиция для применения при модулировании сигнального пути PKG путем ингибирования PDE-5 и/или PDE-6, где фармацевтическая композиция соответствует п. 44 или 45.

49. Способ ингибирования PDE-5 и/или PDE-6, причем способ включает в себя приведение биологической системы, содержащей PDE-5 и/или PDE-6, в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, пролекарства или стереоизомера по любому из пп. 1 – 43.

50. Способ по п. 49, где биологическая система входит в состав образца *in vitro*.

51. Способ по п. 49, где биологическая система находится *in vivo*.

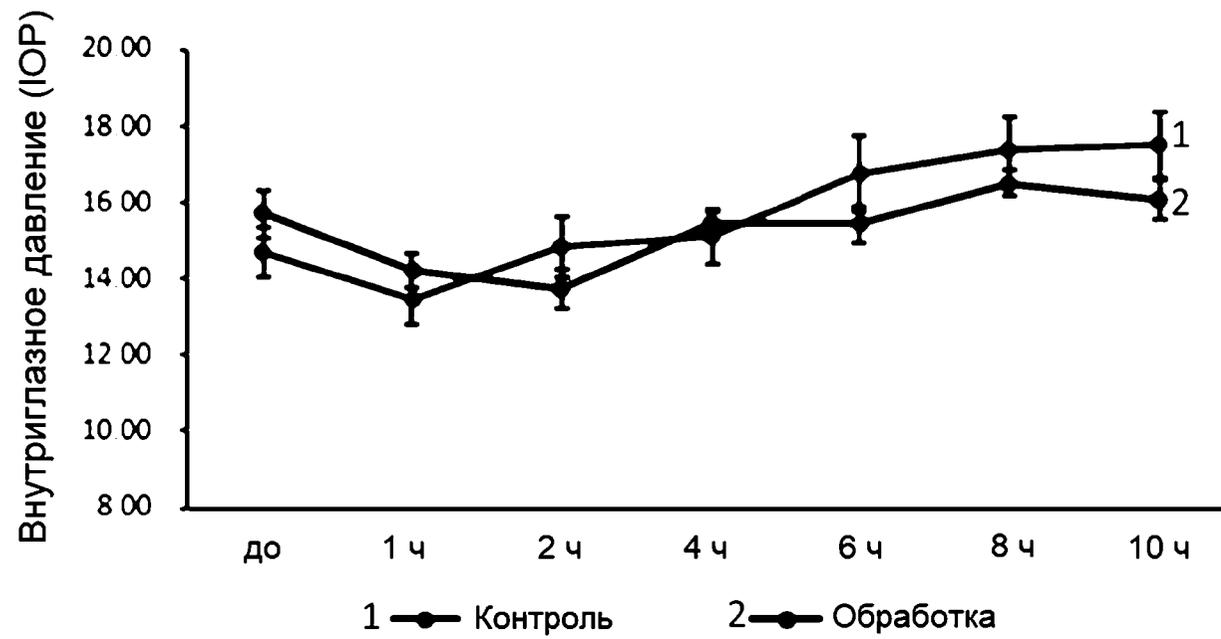
52. Способ по п. 49, где способ включает в себя активацию PKG.

53. Способ лечения глазного заболевания, причем способ включает в себя введение в глаз субъекта терапевтически эффективного количества офтальмологической композиции по п. 45.

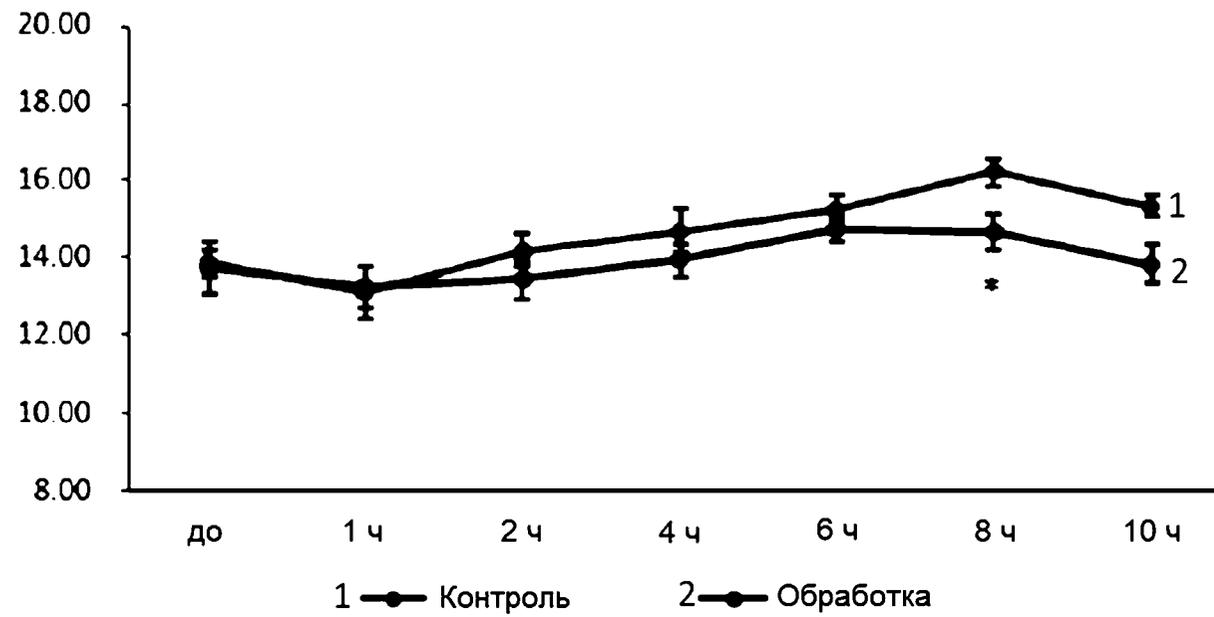
54. Способ по п. 53, где глазное заболевание выбрана из глаукомы, возрастной макулярной дегенерации (AMD), диабетической ретинопатии (DR), ксерофтальмии, катаракты, увеита, ишемической ретинопатии, нейропатии зрительного нерва, диабетического макулярного отека (DME), сенильной катаракты, конъюнктивита,

синдрома Стивена-Джонсона, синдрома Шегрена, синдрома сухого глаза, травмы и травмы глаза, обусловленной офтальмологической хирургической операцией.

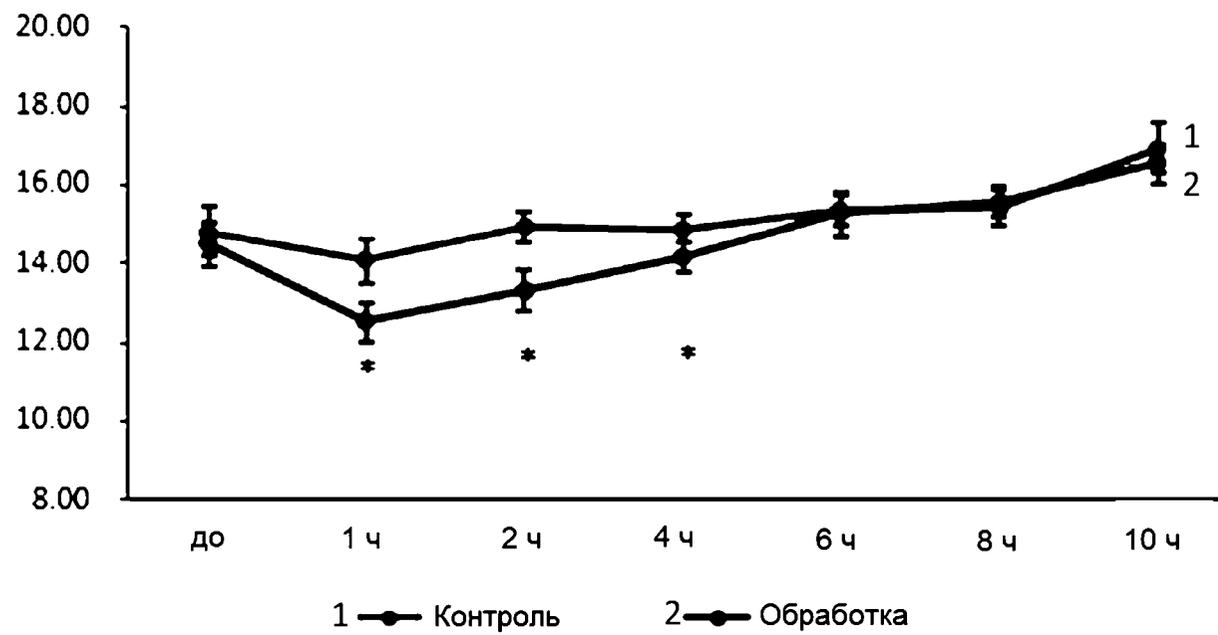
55. Способ по п. 53, где глазное заболевание представляет собой глаукому.
56. Способ по п. 53, где глазное заболевание представляет собой AMD.
57. Способ по п. 53, где глазное заболевание представляет собой сухую AMD.
58. Способ по п. 55 или 56, дополнительно включающий в себя идентификацию субъекта как страдающего от глаукомы или AMD.
59. Способ по любому из пп. 53 – 58, где офтальмологический раствор вводят местно в глаз ежедневно или по требованию.
60. Способ по п. 59, где офтальмологический раствор вводят местно в глаз один раз в сутки.
61. Способ по п. 59, где офтальмологический раствор вводят местно в глаз два или более раз в сутки.
62. Офтальмологическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1 – 43 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, для применения при лечении глазного заболевания.
63. Применение офтальмологической композиции, содержащей соединение по любому из пп. 1 – 43 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, пролекарство или стереоизомер, при производстве лекарственного средства для лечения глазного заболевания.



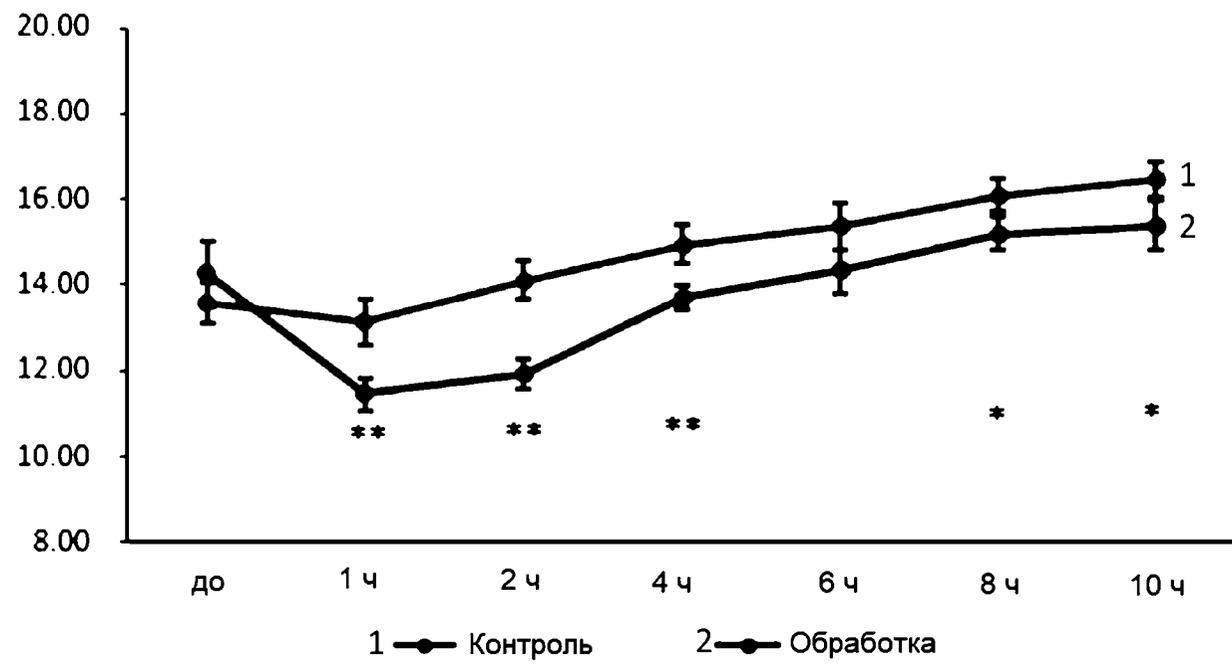
ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4