

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391720** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.25

(22) Дата подачи заявки
2021.12.10

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

**(54) НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ДВОЙНЫХ ИНГИБИТОРОВ
АНДРОГЕНОВОГО РЕЦЕПТОРА И ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ**

(31) 63/124,615

(32) 2020.12.11

(33) US

(86) PCT/IB2021/000856

(87) WO 2022/123310 2022.06.16

(71) Заявитель:
**ИЛДОНГ ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (KR)**

(72) Изобретатель:

**Ли Йоон-Сук, Ким Киунг-Сун, Ким
Дзеонг-Ах, Моон Ан-На, Сонг Донг-
Кеун, Дзунг Дзу-Йоунг, Бан Дзун-Су,
Ли Соо-Дзин (KR)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям-ингибиторам андрогенового рецептора (AR) и фосфодиэстеразы 5 (PDE-5) и композициям, включающим указанные соединения. Соединения могут обладать двойной функциональностью для ингибирования AR и ингибирования PDE-5. Настоящее изобретение также относится к способам применения указанных соединений и композиций для ингибирования AR и PDE-5 в биологической системе или образце. Также предложены способы получения указанных соединений и композиций и синтетических предшественников указанных соединений.

202391720

A1

A1

202391720

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578319EA/030

НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ДВОЙНЫХ ИНГИБИТОРОВ АНДРОГЕНОВОГО РЕЦЕПТОРА И ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ

1. ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке испрашивается преимущество по предварительной заявке U.S. № 63/124615, поданной 11 июля 2020 г., которая во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

2. УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Андрогеновый рецептор (AR) является представителем семейства стероидных гормонов, участвующим в регулировании нормального роста и развития в широком спектре целевых органов. Ингибиторы и антагонисты AR используются в разных терапевтических приложениях. Энзалутамид и апалутамид являются соединениями-антагонистами AR, который используются для лечения рака.

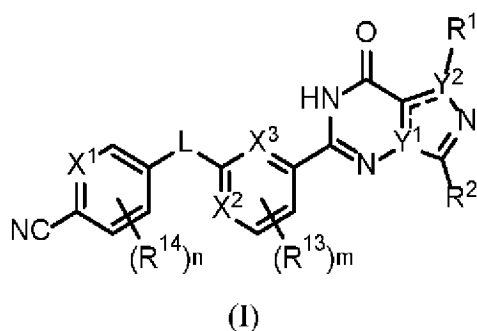
[0003] Фосфодиэстеразы (PDE) включают большое семейство металлофосфогидролаз, участвующих в регулировании уровней клеточного cAMP и/или циклического GMP (сGMP) с помощью многих стимулов. Соединения, которые селективно ингибируют каталитическую активность PDEs (например, PDE5), разработаны для лечения разных заболеваний. PDE5 является связывающим сGMP ферментом, который специфически гидролизует сGMP в 5'-GMP. Ингибиторы PDE5 увеличивают уровни сGMP.

[0004] Соединения, обладающие двойной активностью, как ингибиторы или антагонисты AR и ингибиторы PDE5, применимы для общих терапевтических показаний, когда представляет интерес ингибирование обеих мишеней.

3. СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Настоящее изобретение относится к ингибитору андрогенового рецептора (AR) и соединениям-ингибиторам фосфодиэстеразы 5 (PDE-5) и композициям, включающим указанные соединения. Соединения могут обладать двойной функциональностью для ингибирования андрогенового рецептора или оказания на него антагонистического воздействия и для ингибирования PDE-5. Настоящее изобретение также относится к способам применения указанных соединений и композиций для ингибирования AR и PDE-5 в биологической системе или образце. Также предложены способы получения указанных соединений и композиций и синтетических предшественников указанных соединений.

[0006] Первым объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I):



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

L означает связывающий фрагмент;

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: -H, необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный (C_3 - C_6)циклоалкил, необязательно замещенная (C_1 - C_6)алкоксигруппа и необязательно замещенный (C_2 - C_4)алкенил;

каждый R^{13} выбран из группы, состоящей из следующих: -H, необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил и необязательно замещенная (C_1 - C_6)алкоксигруппа;

каждый R^{14} выбран из группы, состоящей из следующих: -H, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, галоген, необязательно замещенный (C_1 - C_5)алкил, необязательно замещенный (C_1 - C_5)галогеналкил, необязательно замещенная (C_1 - C_5)алкоксигруппа, необязательно замещенный (C_3 - C_6)циклоалкил и необязательно замещенный (C_2 - C_4)алкенил;

X^1 означает N или CR^{14} ;

X^2 и X^3 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: N и CR^{13} ;

Y^1 и Y^2 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: N и C, где один из Y^1 и Y^2 означает N;

m равно от 0 до 2; и

n равно от 1 до 4.

[0007] Вторым объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

[0008] Третьим объектом настоящего изобретения является способ модулирования андрогенового рецептора и/или ингибирования активности PDE-5, включающий взаимодействие биологической системы или образца, содержащего андрогеновый рецептор и/или PDE-5 с эффективным количеством соединения формулы (I) или его сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способа модулирования способ включает ингибирование андрогенового рецептора или оказание на него антагонистического воздействия. В другом варианте осуществления способ включает ингибирования активности PDE-5. В некоторых вариантах осуществления способа

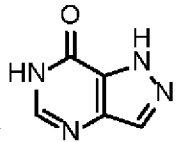
модулирования способ включает ингибирование андрогенового рецептора и ингибирование PDE-5 в биологической системе или образце.

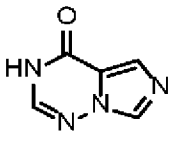
4. ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

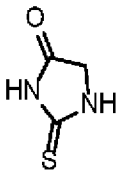
4.1. Соединения-ингибиторы AR и PDE-5

[0009] Как указано выше, настоящее изобретение относится к соединениям, обладающим двойной активностью, например, в качестве соединения-ингибитора андрогенового рецептора (AR) и PDE-5.

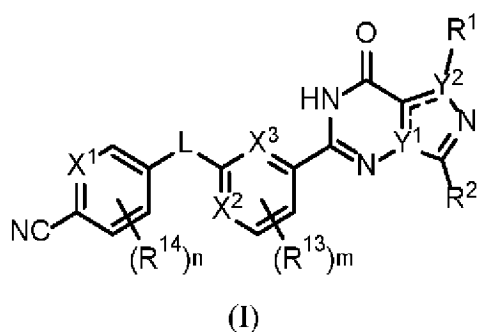
[0010] Обычно соединения, содержащие бициклические остовные структуры

замещенного 1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она () или

замещенного имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (), ковалентно связываются с разными цианозамещенными арильными группами через i) 1,3-фенилен, 2,4-пиридил или 2,6-пиридил и ii) разные связывающие фрагменты, такие как замещенные

2-тиоксоимидазолидин-4-оновые () группы, мочевиные группы или тиомочевинные группы.

[0011] Более предпочтительно, первым объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I):



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

L означает связывающий фрагмент;

R¹ и R² независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: -H, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный (C₃-C₆)циклоалкил, необязательно замещенная (C₁-C₆)алкоксигруппа и необязательно замещенный (C₂-

C₄)алкенил;

каждый R¹³ выбран из группы, состоящей из следующих: -H, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил и необязательно замещенная (C₁-C₆)алкоксигруппа;

каждый R¹⁴ выбран из группы, состоящей из следующих: -H, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, галоген, необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил, необязательно замещенный (C₁-C₅)галогеналкил, , необязательно замещенная (C₁-C₅)алкоксигруппа, необязательно замещенный (C₃-C₆)циклоалкил и необязательно замещенный (C₂-C₄)алкенил;

X¹ означает N или CR¹⁴;

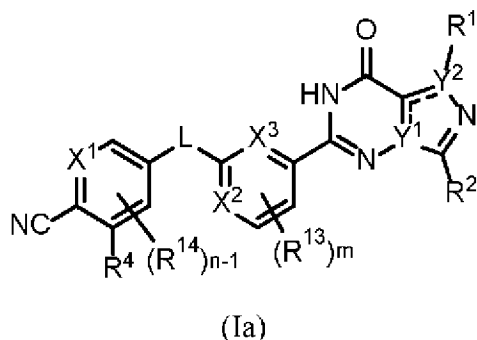
X² и X³ независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: N и CR¹³;

Y¹ и Y² независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: N и C, где один из Y¹ и Y² означает N;

m равно от 0 до 2; и

n равно от 1 до 4.

[0012] В некоторых вариантах осуществления формулы (I) соединение описывается формулой (Ia):



или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль,

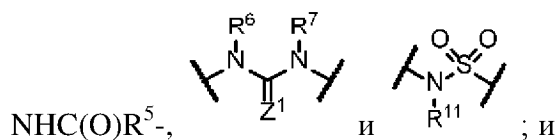
где:

каждый R¹³ выбран из группы, состоящей из следующих: -H, галоген и необязательно замещенная (C₁-C₆)алкоксигруппу; и

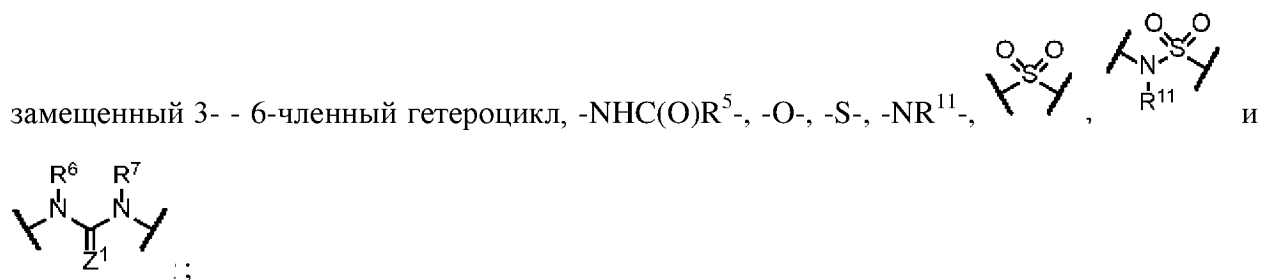
R⁴ и каждый R¹⁴ независимо выбран из группы, состоящей из следующих: -H, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, галоген, необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил и необязательно замещенный (C₁-C₅)галогеналкил.

[0013] В некоторых вариантах осуществления формулы (I)-(Ia), -L- означает -A-B-, где:

-A- выбран из группы, состоящей из следующих: ковалентная связь, необязательно замещенный (C₆-C₁₂) арил или (C₃-C₁₂) гетероарил, необязательно замещенный-(C₃-C₁₂) гетероарил-(C₁-C₅)алкилен-, необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл, -



-B- выбран из группы, состоящей из следующих: ковалентная связь, необязательно



где:

R^{11} означает Н или необязательно замещенный (C_1-C_3) алкил;

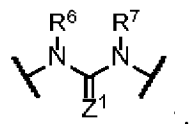
R^5 выбран из группы, состоящей из следующих: $-\text{OH}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ алкил, $-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ галогеналкил и необязательно замещенный (C_1-C_5) алкилен;

R^6 и R^7 все независимо означают $-\text{H}$ или необязательно замещенный (C_1-C_3) алкил; или R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, циклически связаны и образуют необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл;

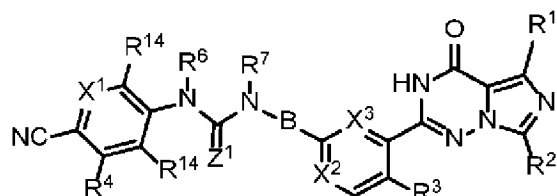
Z^1 выбран из группы, включающей О и S; и

по меньшей мере один из -А- и -В- не означает ковалентную связь.

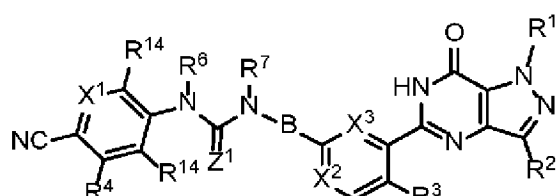
[0014] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) -А- означает



[0015] В некоторых вариантах осуществления формулы (I)-(Ia) соединение описывается формулой (IIa) или (IIb):



(IIa)



(IIb)

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

R^3 выбран из группы, состоящей из следующих: $-\text{H}$ и необязательно замещенная (C_1-C_6) алкоксигруппа; и

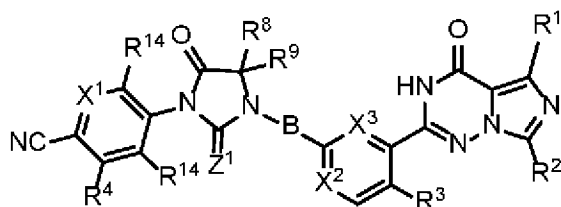
-В- выбран из группы, состоящей из следующих: ковалентная связь и необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл.

[0016] В некоторых вариантах осуществления формулы (IIa) или (IIb) каждый R^{14} независимо означает $-\text{H}$ или галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (IIa) или (IIb) каждый R^{14} независимо означает $-\text{H}$ или $-\text{F}$. В некоторых вариантах осуществления формулы (IIa) или (IIb) каждый R^{14} означает $-\text{H}$. В некоторых вариантах осуществления формулы (IIa) или (IIb) каждый R^{14} означает $-\text{F}$. В некоторых вариантах осуществления формулы (IIa) или (IIb) по меньшей мере один R^{14} означает $-\text{F}$.

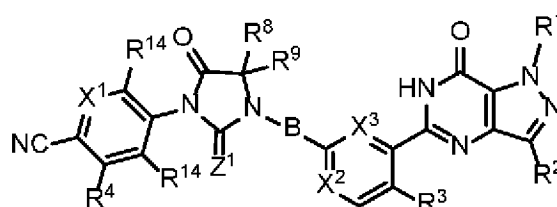
[0017] В некоторых вариантах осуществления формулы (IIa) или (IIb) Z^1 означает S. В некоторых вариантах осуществления формулы (IIa) или (IIb) Z^1 означает O.

[0018] В некоторых вариантах осуществления формулы (IIa) или (IIb) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, циклически связаны и образуют необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл.

[0019] В некоторых вариантах осуществления формулы (IIa) или (IIb) соединение описывается формулой (IIIa) или (IIIb):



(IIIa)



(IIIb)

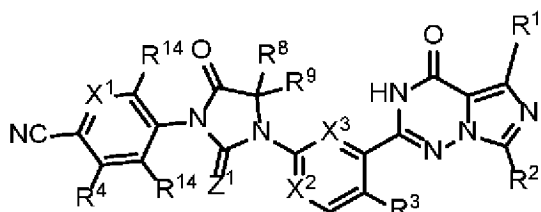
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^8 и R^9 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: -H и необязательно замещенный (C_1 - C_3)алкил, или R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклически связаны и образуют необязательно замещенный 3- - 6-членный карбоцикл или необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл; и Z^1 означает O или S.

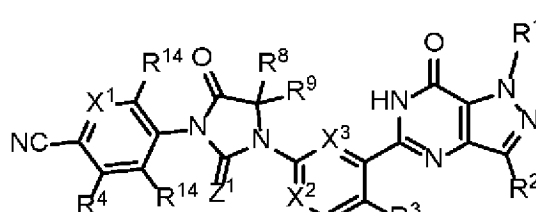
[0020] В некоторых вариантах осуществления формулы (IIIa) или (IIIb) каждый R^{14} независимо означает -H или галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (IIIa) или (IIIb) каждый R^{14} независимо означает -H или -F. В некоторых вариантах осуществления формулы (IIIa) или (IIIb) каждый R^{14} означает -H. В некоторых вариантах осуществления формулы (IIIa) или (IIIb) каждый R^{14} означает -F. В некоторых вариантах осуществления формулы (IIIa) или (IIIb) по меньшей мере один R^{14} означает -F.

[0021] В некоторых вариантах осуществления формулы (IIIa) или (IIIb) Z^1 означает S. В некоторых вариантах осуществления формулы (IIIa) или (IIIb) Z^1 означает O.

[0022] В некоторых вариантах осуществления формулы (IIIa) или (IIIb) -B- означает ковалентную связь и соединение описывается формулой (IVa) или (IVb):



(IVa)



(IVb)

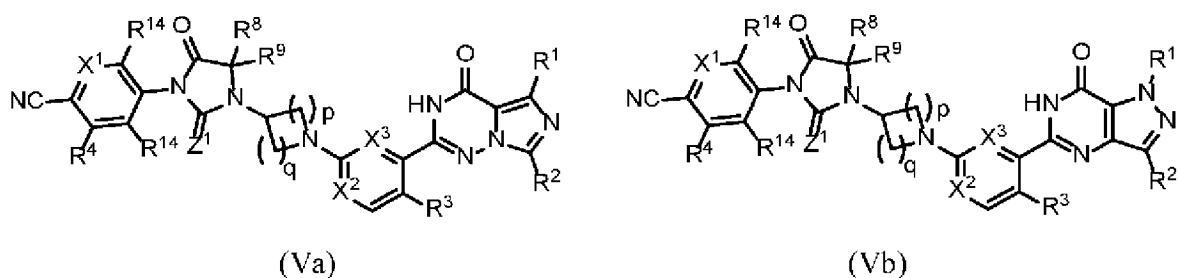
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

[0023] В некоторых вариантах осуществления формулы (IVa) или (IVb) каждый R^{14} независимо означает -H или галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (IVa) или (IVb) каждый R^{14} независимо означает -H или -F. В некоторых вариантах осуществления формулы (IVa) или (IVb) каждый R^{14} означает -H. В некоторых вариантах осуществления формулы (IVa) или (IVb) каждый R^{14} означает -F. В некоторых вариантах осуществления формулы (IVa) или (IVb) по меньшей мере один R^{14} означает -F.

[0024] В некоторых вариантах осуществления формулы (IVa) или (IVb) Z^1 означает S. В некоторых вариантах осуществления формулы (IVa) или (IVb) Z^1 означает O.

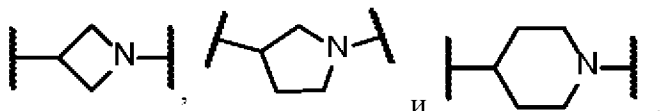
[0025] В некоторых вариантах осуществления формулы (IIIa) или (IIIb) -B- означает необязательно замещенный 4- - 6-членный гетероцикл.

[0026] В некоторых вариантах осуществления формулы (IIIa) или (IIIb) соединение описывается формулой (Va) или (Vb):



или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где p и q независимо равны 1 или 2.

[0027] В некоторых вариантах осуществления формулы (Va) или (Vb) -B- выбран из группы, состоящей из следующих:



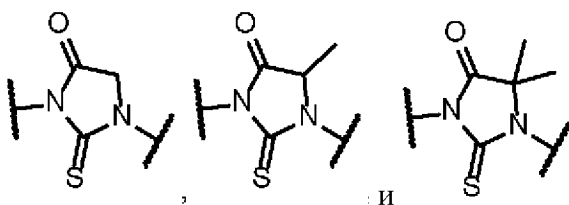
[0028] В некоторых вариантах осуществления формулы (Va) или (Vb) R^8 означает -H. В другом варианте осуществления формулы (Va) или (Vb) R^9 означает -H.

[0029] В некоторых вариантах осуществления формулы (Va) или (Vb) R^9 означает необязательно замещенный (C_1 - C_3)алкил. В другом варианте осуществления формулы (Va) или (Vb) R^9 означает -CH₃.

[0030] В некоторых вариантах осуществления формулы (Va) или (Vb) R^8 и R^9 все независимо означают необязательно замещенный (C_1 - C_3)алкил. В других вариантах осуществления формулы (Va) или (Vb) R^8 и R^9 все означают -CH₃.

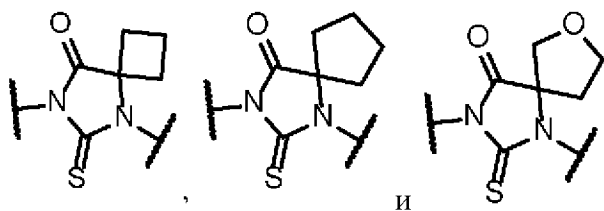
[0031] В некоторых вариантах осуществления формулы (Va) или (Vb) Z^1 означает S. В некоторых вариантах осуществления формулы (Va) или (Vb) Z^1 означает O.

[0032] В некоторых вариантах осуществления формулы (Va) или (Vb) -A- выбран из группы, состоящей из следующих:



[0033] В некоторых вариантах осуществления формулы (Va) или (Vb) R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклически связаны и образуют необязательно замещенный 3- - 6-членный карбоцикл или необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления формулы (Va) или (Vb) R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклически связаны и образуют необязательно замещенный 4-членный или 5-членный карбоцикл или гетероцикл. В другом варианте осуществления формулы (Va) или (Vb) необязательно замещенный 3- - 6-членный карбоцикл или необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный циклобутил, необязательно замещенный цикlopентил и необязательно замещенный тетрагидрофуран.

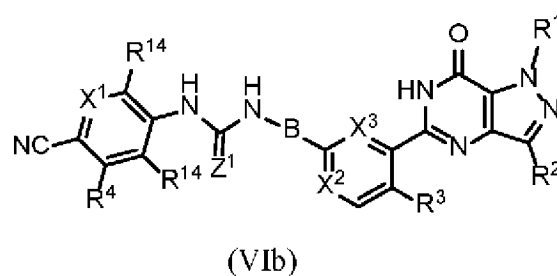
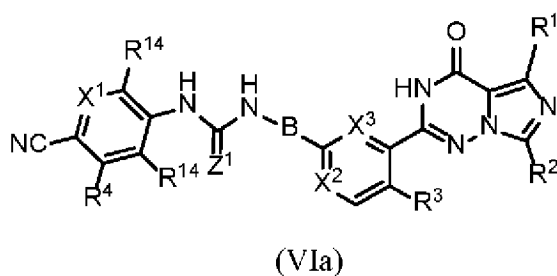
[0034] В некоторых вариантах осуществления формулы (Va) или (Vb) -A- выбран из группы, состоящей из следующих:



[0035] В некоторых вариантах осуществления формулы (Va) или (Vb) каждый R^{14} независимо означает -H или галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Va) или (Vb) каждый R^{14} независимо означает -H или -F. В некоторых вариантах осуществления формулы (Va) или (Vb) каждый R^{14} означает -H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Va) или (Vb) каждый R^{14} означает -F. В некоторых вариантах осуществления формулы (Va) или (Vb) по меньшей мере один R^{14} означает -F.

[0036] В некоторых вариантах осуществления формулы (IIa) или (IIb) R^6 и R^7 все независимо означают -H или необязательно замещенный (C_1 - C_3)алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (IIa) или (IIb) R^6 и R^7 все означают -H.

[0037] В некоторых вариантах осуществления формулы (IIa) или (IIb) соединение описывается формулой (VIa) или (VIb):



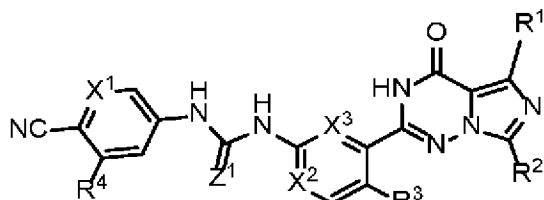
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

[0038] В некоторых вариантах осуществления формулы (VIa) или (VIb) Z^1 означает S. В некоторых вариантах осуществления формулы (VIa) или (VIb) Z^1 означает O.

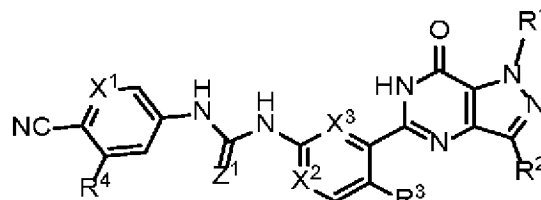
[0039] В некоторых вариантах осуществления формулы (VIa) или (VIb) -B- означает ковалентную связь.

[0040] В некоторых вариантах осуществления формулы (VIa) или (VIb) каждый R^{14} независимо означает -H или галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (VIa) или (VIb) каждый R^{14} независимо означает -H или -F. В некоторых вариантах осуществления формулы (VIa) или (VIb) каждый R^{14} означает -H. В некоторых вариантах осуществления формулы (VIa) или (VIb) каждый R^{14} означает -F. В некоторых вариантах осуществления формулы (VIa) или (VIb) по меньшей мере один R^{14} означает -F.

[0041] В некоторых вариантах осуществления формулы (VIa) или (VIb) соединение описывается формулой (VIIa) или (VIIb):

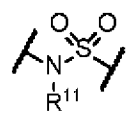


(VIIa)

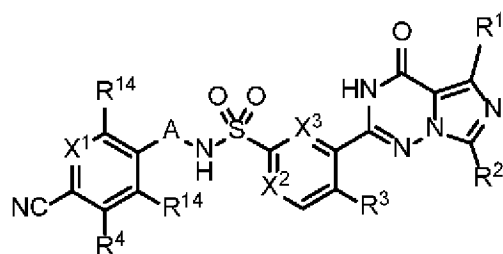


(VIIb)

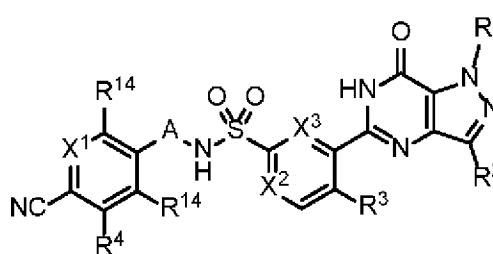
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

[0042] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) -B- означает , где R^{11} означает -H или необязательно замещенный (C_1 - C_3)алкил.

[0043] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) соединение описывается формулой (VIIIa) или (VIIIb):



(VIIIa)

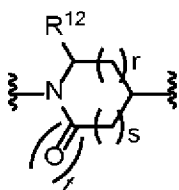


(VIIIb)

или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из группы, состоящей из следующих: -H и необязательно замещенная (C_1 - C_5)алкоксигруппу.

[0044] В некоторых вариантах осуществления формулы (VIIIa) или (VIIIb) -A- означает необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления формулы (VIIIa) или (VIIIb) -A- означает необязательно замещенный азетидин, необязательно замещенный пирролидин, необязательно замещенный пиперидин, необязательно замещенный пиперидин-2-он или необязательно замещенный пирролидин-2-он. В некоторых вариантах осуществления кольцо -A- соединено с соседним 4-цианофенильным или 2-цианопирид-5-ильным кольцом через атом N необязательно замещенного 3- - 6-членного гетероцикла (например, необязательно замещенного азетидина, пирролидина, пиперидина, пиперидин-2-она или пирролидин-2-она).

[0045] В некоторых вариантах осуществления формулы (VIIIa) или (VIIIb) -A- означает

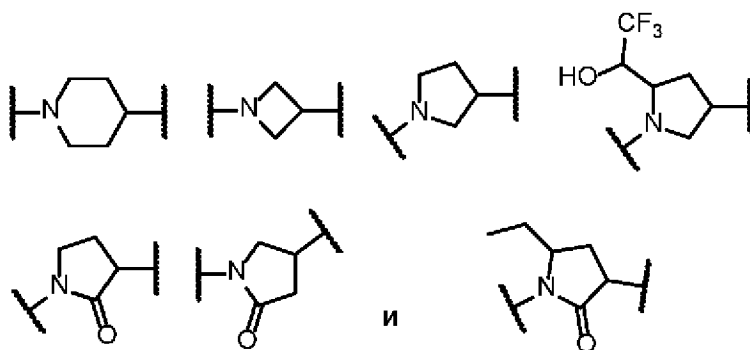


где:

R^{12} выбран из группы, состоящей из следующих: -H, -OH, необязательно замещенный (C_1 - C_3)алкил и необязательно замещенный (C_1 - C_5)галогеналкил; и

r , s и t независимо равны 0 или 1.

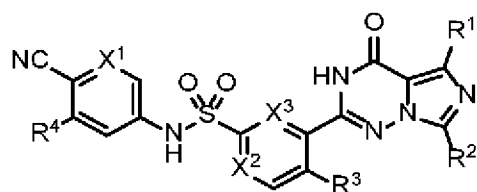
[0046] В некоторых вариантах осуществления формулы (VIIIa) или (VIIIb) -A- выбран из группы, состоящей из следующих:



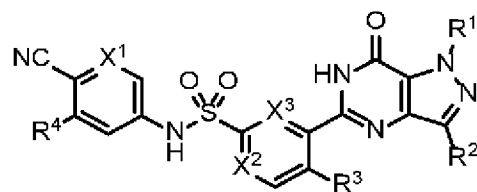
[0047] В некоторых вариантах осуществления формулы (VIIIa) или (VIIIb) -A- означает ковалентную связь.

[0048] В некоторых вариантах осуществления формулы (VIIIa) или (VIIIb) каждый R^{14} независимо означает -H или галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (VIIIa) или (VIIIb) каждый R^{14} независимо означает -H или -F. В некоторых вариантах осуществления формулы (VIIIa) или (VIIIb) каждый R^{14} означает -H. В некоторых вариантах осуществления формулы (VIIIa) или (VIIIb) каждый R^{14} означает -F. В некоторых вариантах осуществления формулы (VIIIa) или (VIIIb) по меньшей мере один R^{14} означает -F.

[0049] В некоторых вариантах осуществления формулы (VIIIa) или (VIIIb) соединение описывается формулой (IXa) или (IXb):



(IXa)

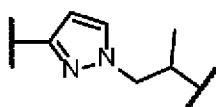


(IXb)

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

[0050] В некоторых вариантах осуществления формулы (VIIIa) или (VIIIb) -A- означает необязательно замещенный $-(C_3-C_{12})$ гетероарил- $-(C_1-C_5)$ алкилен- (например, где $-(C_3-C_{12})$ гетероарил- и/или $-(C_1-C_5)$ алкилен- в -A- все являются необязательно замещенными).

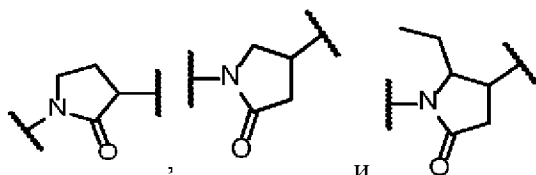
[0051] В некоторых вариантах осуществления формулы (VIIIa) или (VIIIb) -A-



означает

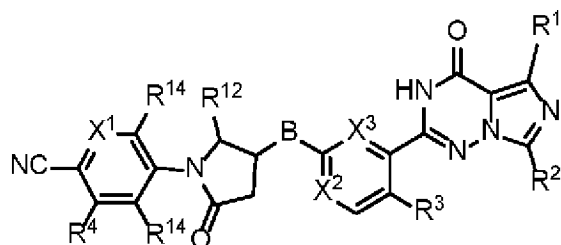
[0052] В некоторых вариантах осуществления формулы (I)-(Ia) -L- означает -A-B-, где -A- означает необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления -A- означает необязательно замещенный пирролидин-2-он.

[0053] В некоторых вариантах осуществления -A- выбран из группы, состоящей из следующих:

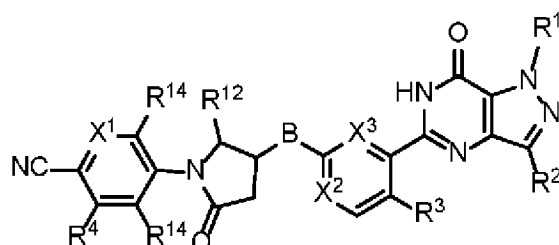


и

[0054] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia) соединение описывается формулой (Xa) или (Xb):



(Xa)



(Xb)

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

В является таким, как определено выше;

R^3 выбран из группы, состоящей из следующих: -H и необязательно замещенная (C_1 - C_6)алкоксигруппа; и

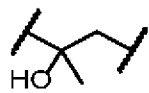
R^{12} выбран из группы, состоящей из следующих: -H и необязательно замещенный (C_1 - C_3)алкил.

[0055] В некоторых вариантах осуществления формулы (Xa) или (Xb) R^{12} означает -H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Xa) или (Xb) R^{12} означает необязательно замещенный (C_1 - C_3)алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Xa) или (Xb) R^{12} означает этил.

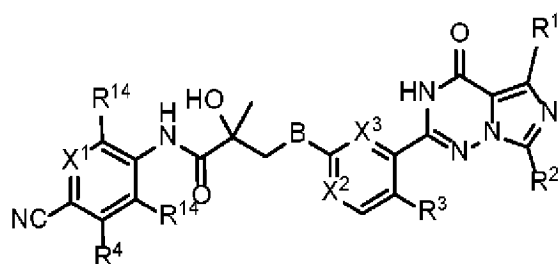
[0056] В некоторых вариантах осуществления формулы (Xa) или (Xb) -B- выбран из группы, состоящей из следующих: -O-, -S-, -NH-, -SO₂- и -NHSO₂-. В некоторых вариантах осуществления формулы (Xa) или (Xb) -B- означает -O-. В некоторых вариантах осуществления формулы (Xa) или (Xb) -B- означает -S-. В некоторых вариантах осуществления формулы (Xa) или (Xb) -B- означает -SO₂-. В некоторых вариантах осуществления формулы (Xa) или (Xb) -B- означает -NHSO₂-.

[0057] В некоторых вариантах осуществления формулы (Xa) или (Xb) каждый R^{14} независимо означает -H или галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Xa) или (Xb) каждый R^{14} независимо означает -H или -F. В некоторых вариантах осуществления формулы (Xa) или (Xb) каждый R^{14} означает -H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Xa) или (Xb) каждый R^{14} означает -F. В некоторых вариантах осуществления формулы (Xa) или (Xb) по меньшей мере один R^{14} означает -F.

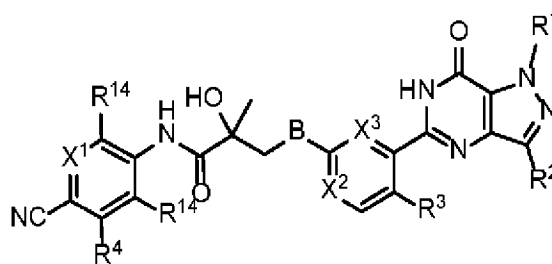
[0058] В некоторых вариантах осуществления формулы (I)-(Ia), -L- означает -A-B-, где -A- означает -NHC(O) R^5 -. В некоторых вариантах осуществления -A- R^5 означает



. В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (XIa) или (XIb):



(XIa)



(XIb)

или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из группы, состоящей из следующих: -H и необязательно замещенная (C_1 - C_6)алкоксигруппа.

[0059] В некоторых вариантах осуществления формулы (XIa) или (XIb) -B- выбран из группы, состоящей из следующих: -O-, -S-, -SO₂- и -NHSO₂-. В некоторых вариантах осуществления формулы (XIa) или (XIb) -B- означает -O-. В некоторых вариантах

осуществления формулы (XIa) или (XIb) -B- означает -S-. В некоторых вариантах осуществления формулы (XIa) или (XIb) -B- означает -SO₂-. В некоторых вариантах осуществления формулы (XIa) или (XIb) -B- означает -NHSO₂-.

[0060] В некоторых вариантах осуществления формулы (XIa) или (XIb) каждый R¹⁴ независимо означает -H или галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (XIa) или (XIb) каждый R¹⁴ независимо означает -H или -F. В некоторых вариантах осуществления формулы (XIa) или (XIb) каждый R¹⁴ означает -H. В некоторых вариантах осуществления формулы (XIa) или (XIb) каждый R¹⁴ означает -F. В некоторых вариантах осуществления формулы (XIa) или (XIb) по меньшей мере один R¹⁴ означает -F.

[0061] В любом из вариантов осуществления формулы (I) - (XIb), описанной в настоящем изобретении, R¹ означает необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил. В любом из вариантов осуществления формулы (I) - (XIb), описанной в настоящем изобретении, R¹ означает необязательно замещенный (C₁-C₃)алкил. В любом из вариантов осуществления формулы (I) - (XIb), описанной в настоящем изобретении R¹ означает -CH₃.

[0062] В любом из вариантов осуществления формулы (I) - (XIb), описанной в настоящем изобретении, R² означает необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил. В любом из вариантов осуществления формулы (I) - (XIb), описанной в настоящем изобретении, R² означает необязательно замещенный (C₁-C₃)алкил. В любом из вариантов осуществления формулы (I) - (XIb), описанной в настоящем изобретении, R² означает н-пропил.

[0063] В любом из вариантов осуществления формулы (I) - (XIb), описанной в настоящем изобретении, R³ означает необязательно замещенную (C₁-C₃)алкоксигруппу. В любом из вариантов осуществления формулы (I) - (XIb), описанной в настоящем изобретении, R³ означает этоксигруппу.

[0064] В различных вариантах осуществления соединения, каждый R¹⁴ и R⁴ означает необязательно замещенный (C₁-C₅)галогеналкил или галоген. В другом варианте осуществления R¹⁴ и R⁴ все означают -CF₃, -F или -Cl.

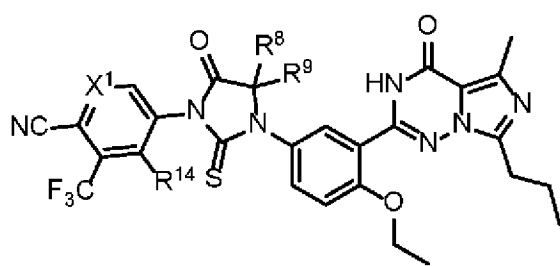
[0065] В некоторых вариантах осуществления соединения, X¹, X², и X³ все означают CH.

[0066] В некоторых вариантах осуществления соединения, X¹ означает N. В другом варианте осуществления X² и X³ все означают CH.

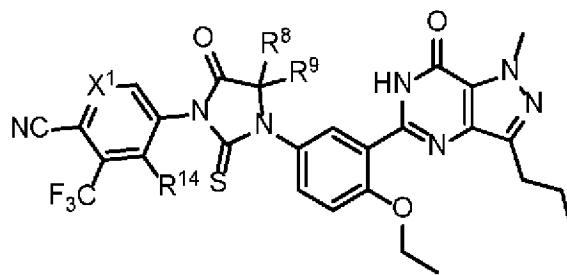
[0067] В некоторых вариантах осуществления соединения, X² означает N. В другом варианте осуществления X¹ и X³ все означают CH.

[0068] В некоторых вариантах осуществления соединения, X³ означает N. В другом варианте осуществления X¹ и X² все означают CH.

[0069] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (IVc) или (IVd):



(IVc)



(IVd)

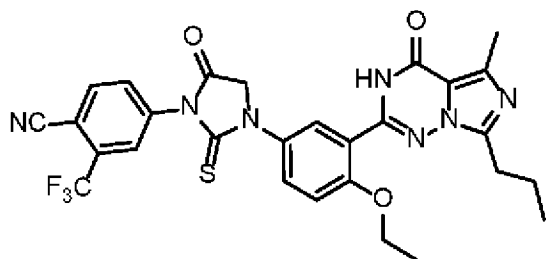
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{14} означает -H или галоген.

[0070] В некоторых вариантах осуществления формулы (IVc) или (IVd) R^{14} означает -H или -F. В некоторых вариантах осуществления формулы (IVc) или (IVd) R^{14} означает -H. В некоторых вариантах осуществления формулы (IVc) или (IVd) R^{14} означает -F.

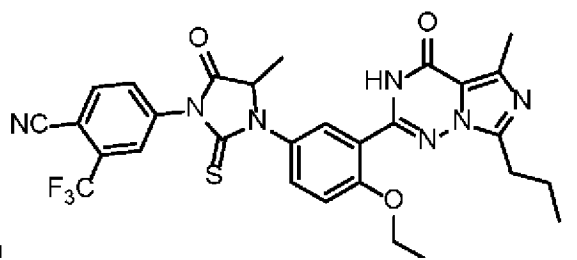
[0071] В некоторых вариантах осуществления формулы (IVc) или (IVd) X^1 означает CH и R^{14} означает -F. В некоторых вариантах осуществления формулы (IVc) или (IVd) X^1 означает N и R^{14} означает -F. В некоторых вариантах осуществления формулы (IVc) или (IVd) X^1 означает CR^{14} и каждый R^{14} означает -H. В некоторых вариантах осуществления формулы (IVc) или (IVd) X^1 означает N и R^{14} означает -H.

[0072] В некоторых вариантах осуществления формулы (IVc) или (IVd) R^8 и R^9 все независимо означают -H или необязательно замещенный (C_1 - C_3)алкил. В другом варианте осуществления R^8 и R^9 все независимо означают $-CH_3$.

[0073] В некоторых вариантах осуществления формулы (IVc) или (IVd), соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:

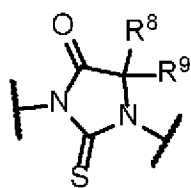


и

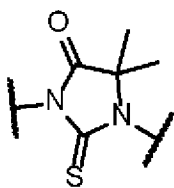


или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

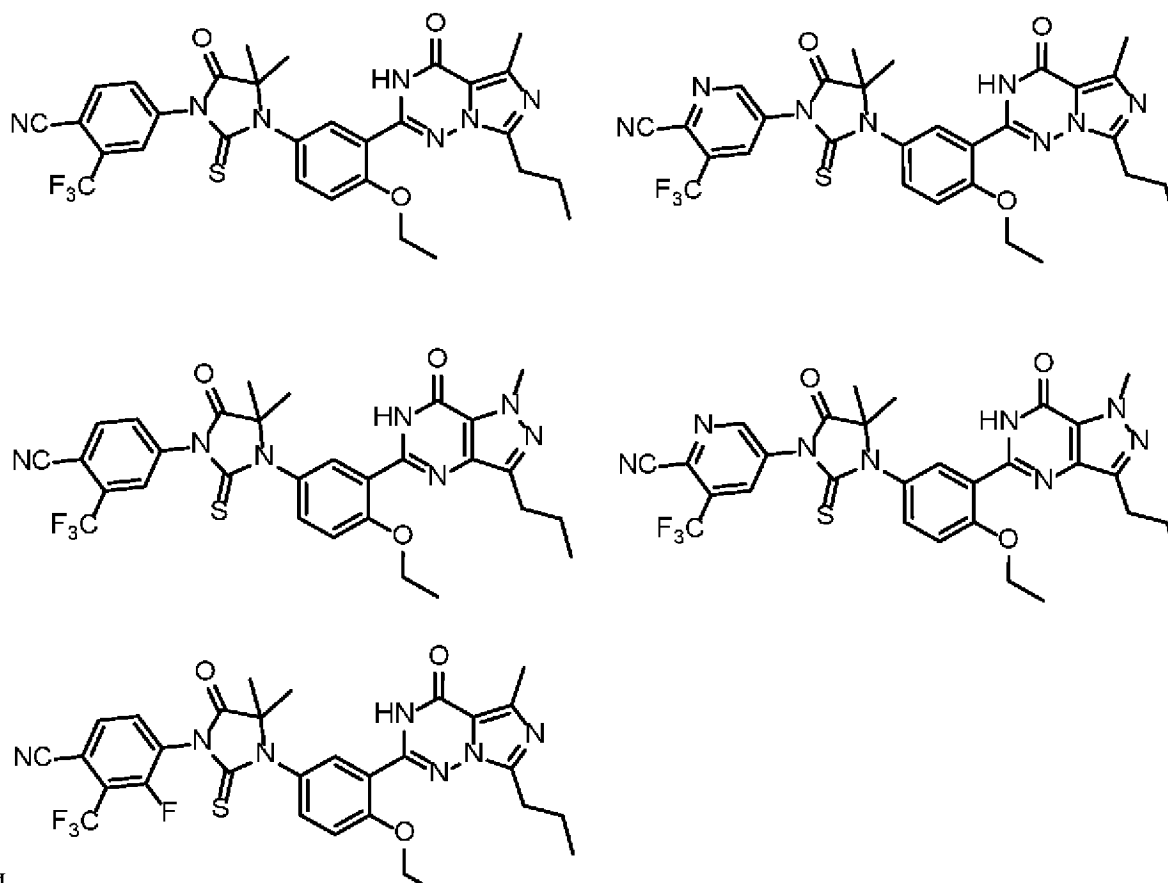
[0074] В некоторых вариантах осуществления формулы (IVc) или (IVd),



означает



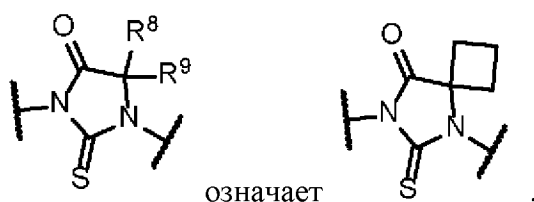
[0075] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



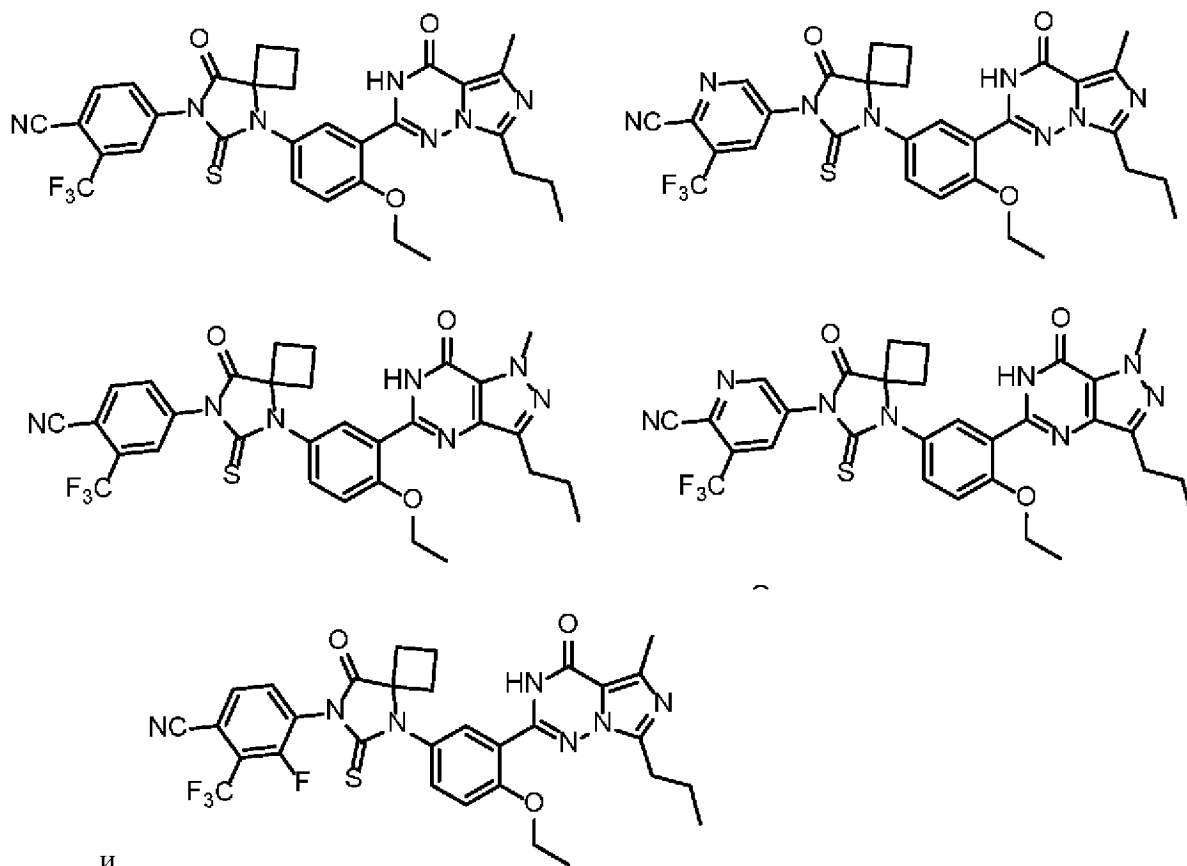
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

[0076] В некоторых вариантах осуществления формулы (IVc) или (IVd) R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклически связаны и образуют необязательно замещенный 3- - 6-членный карбоцикл или необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл (например, 4- - 6-членный или 5-членный карбоцикл или гетероцикл), который выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный циклобутил, необязательно замещенный цикlopентил и необязательно замещенный тетрагидрофуран.

[0077] В некоторых вариантах осуществления формулы (IVc) или (IVd),



[0078] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



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

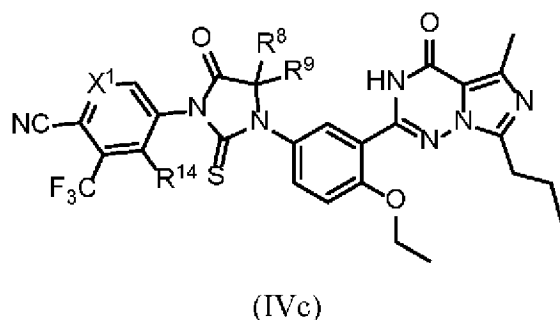
[0079] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (IVa) или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X^1 означает CH или N;

каждый R^{14} независимо означает -H или галоген; и

R^8 и R^9 все независимо означают H или (C_1-C_3) алкил (например, R^8 и R^9 все означают $-CH_3$), или R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклически связаны и образуют необязательно замещенный 3- - 5-членный карбоцикл или необязательно замещенный 4-членный или 5-членный гетероцикл (например, циклопентан, циклобутан, циклопентан, оксетан или тетрагидрофуран).

[0080] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (IVc):



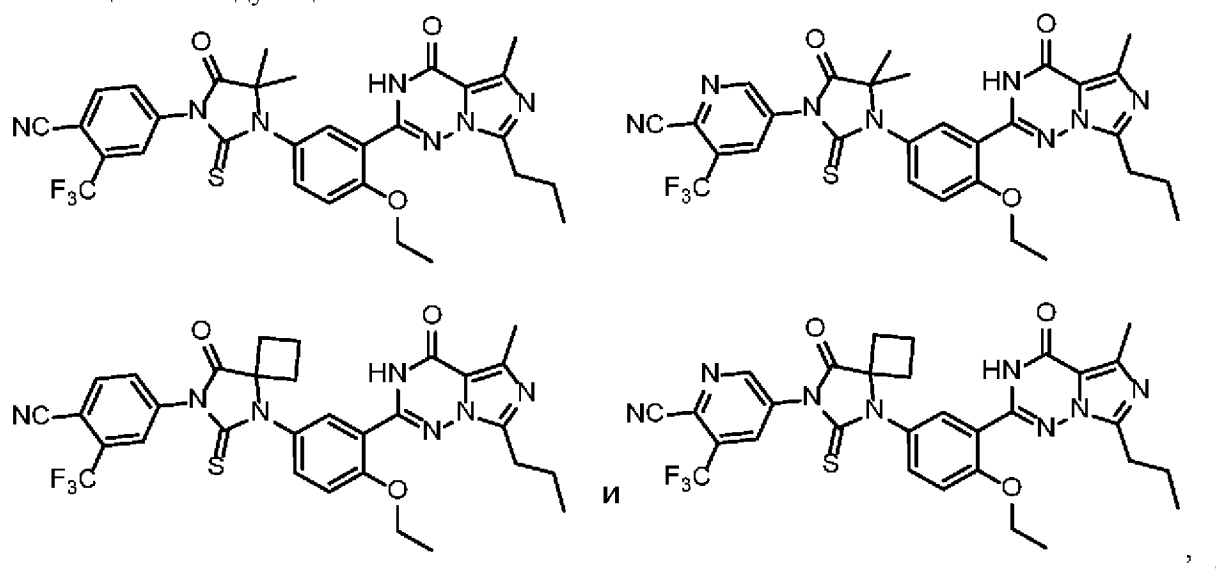
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X^1 означает CH или N;

R^{14} означает -H или галоген; и

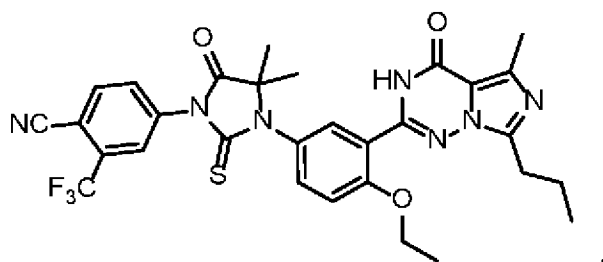
R^8 и R^9 все независимо означают H или (C_1 - C_3)алкил (например, R^8 и R^9 все означают - CH_3), или R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклически связаны и образуют необязательно замещенный 3- - 5-членный карбоцикл или необязательно замещенный 4-членный или 5-членный гетероцикл (например, циклопентан циклобутан, циклопентан, оксетан или тетрагидрофуран).

[0081] В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из группы, состоящей из следующих:



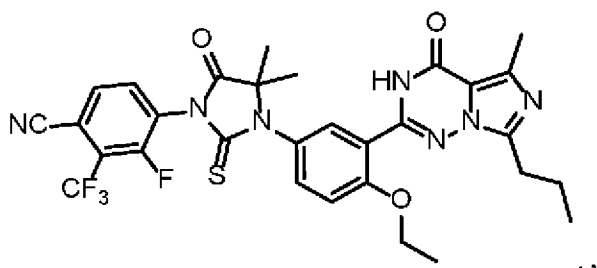
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

[0082] В некоторых вариантах осуществления соединением является



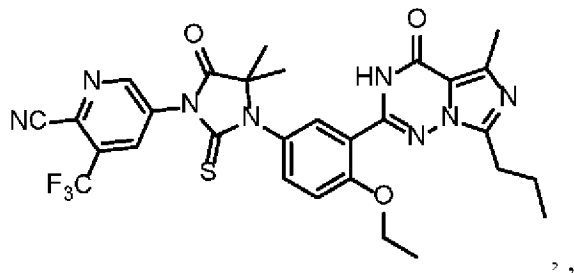
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

[0083] В некоторых вариантах осуществления соединением является



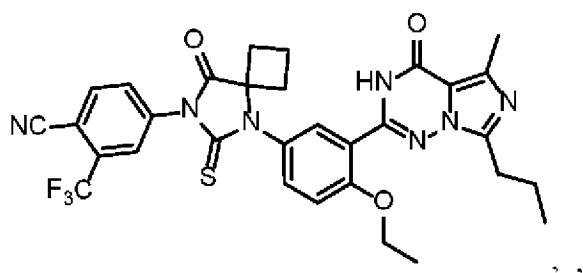
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

[0084] В некоторых вариантах осуществления соединением является



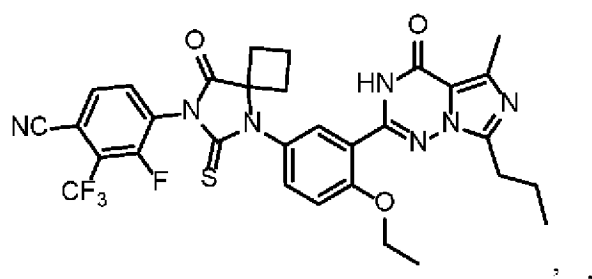
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

[0085] В некоторых вариантах осуществления соединением является



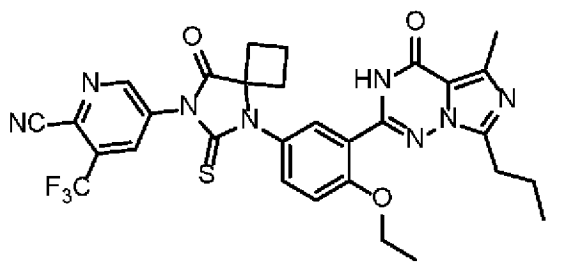
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

[0086] В некоторых вариантах осуществления соединением является



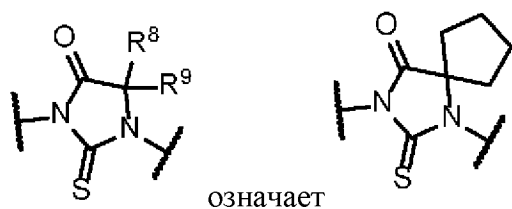
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

[0087] В некоторых вариантах осуществления соединением является

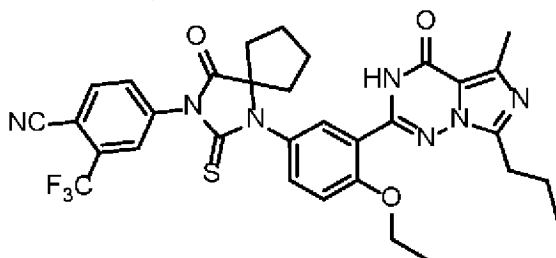


или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

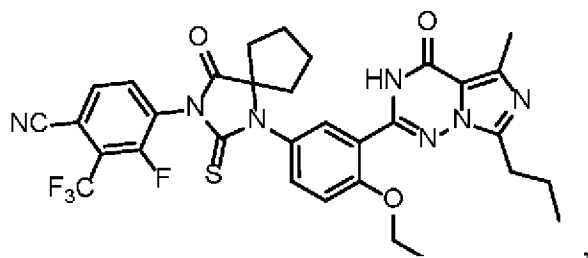
[0088] В некоторых вариантах осуществления формулы (IVc) или (IVd),



[0089] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:

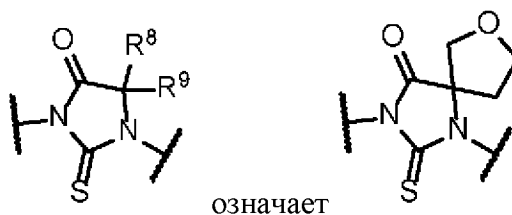


и

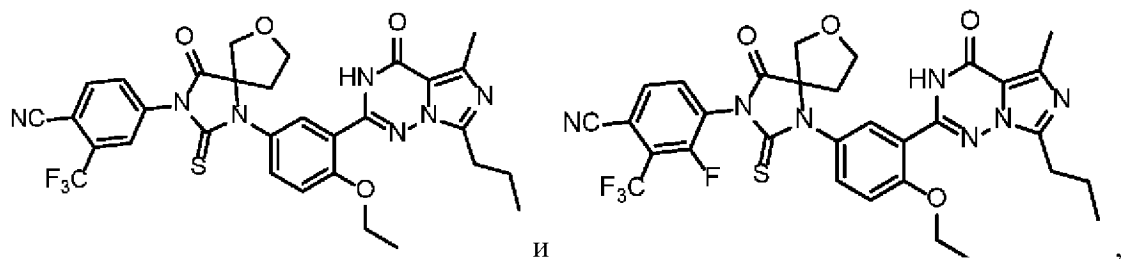


или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

[0090] В некоторых вариантах осуществления формулы (IVc) или (IVd),



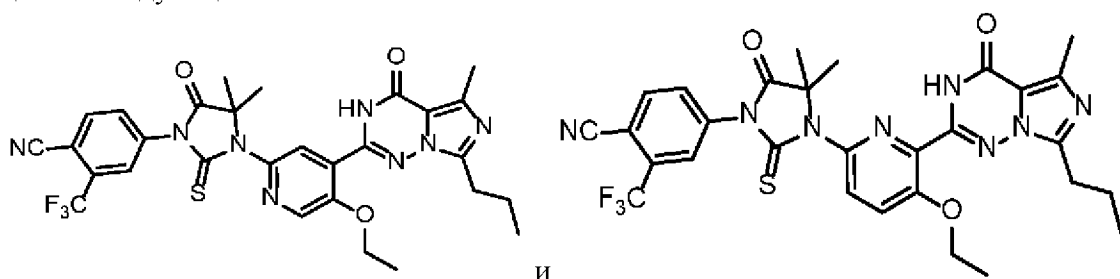
[0091] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



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

[0092] В некоторых вариантах осуществления формулы (IVc) или (IVd), X^2 означает N и X^3 означает CH, или X^2 означает CH и X^3 означает N. В другом варианте осуществления R^8 и R^9 все означают необязательно замещенный (C_1 - C_3)алкил. В другом варианте осуществления R^8 и R^9 все независимо означают $-CH_3$.

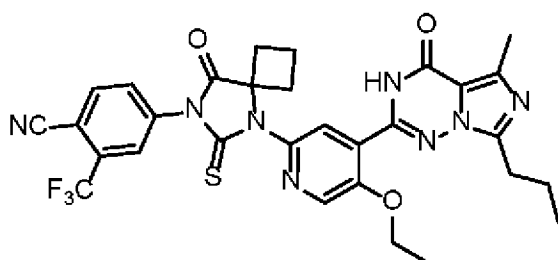
[0093] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



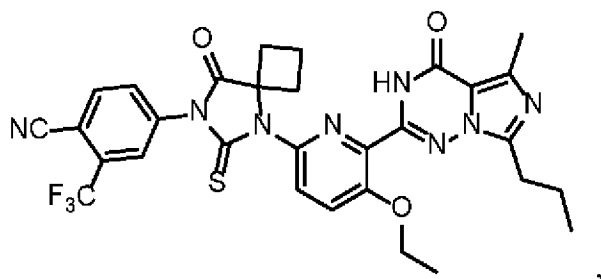
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

[0094] В некоторых вариантах осуществления формулы (IVc) или (IVd) R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклически связаны и образуют необязательно замещенный 3- - 6-членный карбоцикл или необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл (например, 4-членный или 5-членный карбоцикл или гетероцикл), который выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный циклобутил, необязательно замещенный циклопентил и необязательно замещенный тетрагидрофуран.

[0095] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:

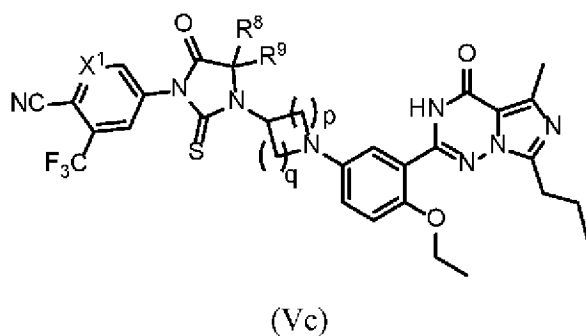


и



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

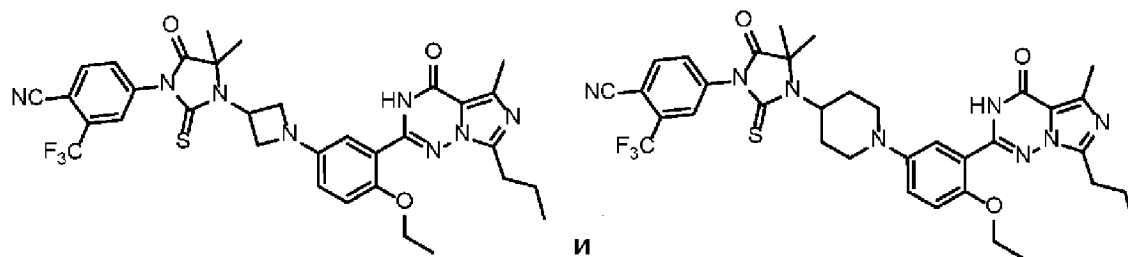
[0096] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Vc):



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

[0097] В некоторых вариантах осуществления формулы (Vc) R^8 и R^9 все независимо означают необязательно замещенный (C_1 - C_3)алкил. В другом варианте осуществления формулы (Vc) R^8 и R^9 все означают $-CH_3$.

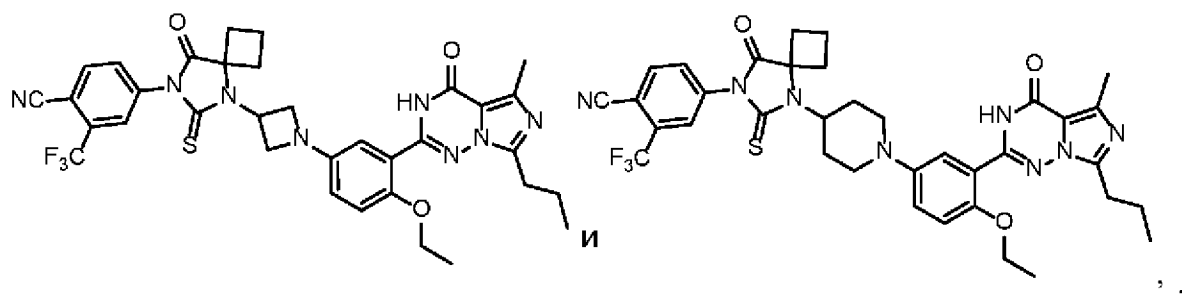
[0098] В некоторых вариантах осуществления формулы (Vc), соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



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

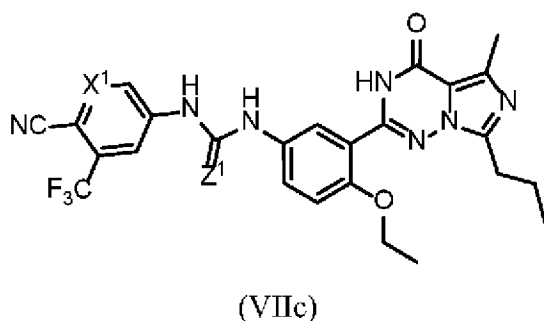
[0099] В некоторых вариантах осуществления формулы (Vc) R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклически связаны и образуют необязательно замещенный 3- - 6-членный карбоцикл или необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл (например, 4-членный или 5-членный карбоцикл или гетероцикл), который выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный циклобутил, необязательно замещенный циклопентил и необязательно замещенный тетрагидрофуран.

[00100] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



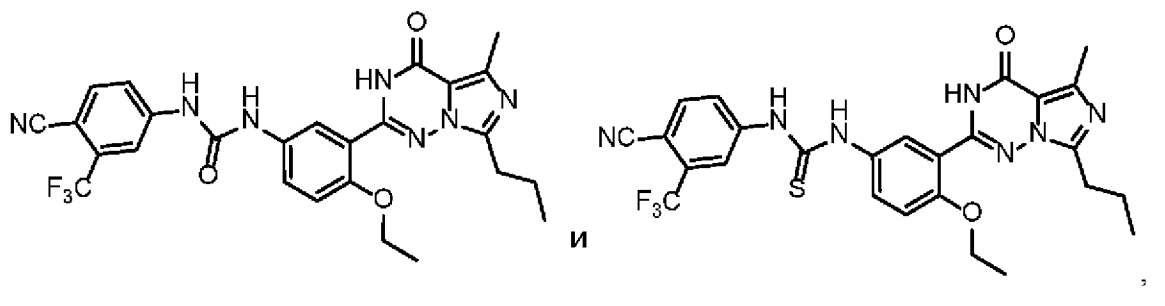
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

[00101] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (VIIc):



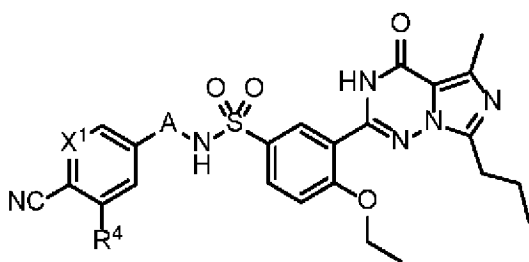
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

[00102] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



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

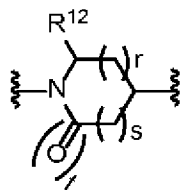
[00103] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (VIIIc):



(VIIIc)

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

[00104] В некоторых вариантах осуществления формулы (VIIIc) -A- означает



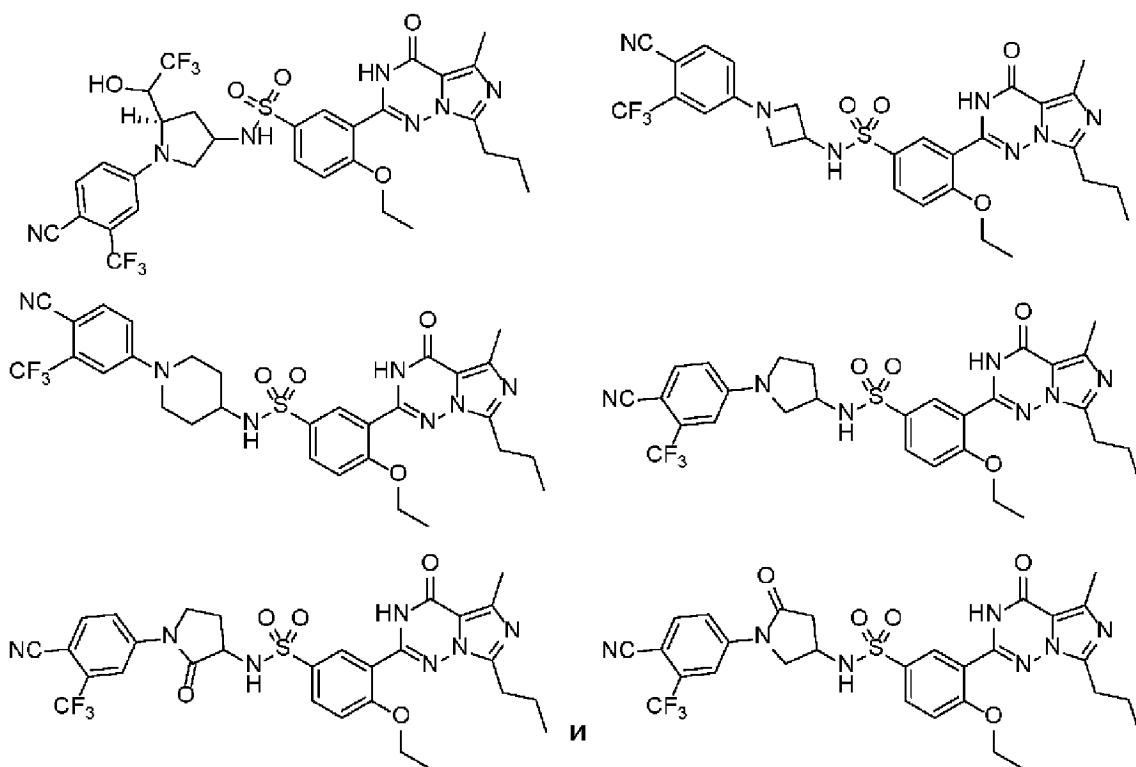
где:

R^{12} выбран из группы, состоящей из следующих: -H, -OH, необязательно замещенный (C_1 - C_3)алкил и необязательно замещенный (C_1 - C_5)галогеналкил; и

r , s и t независимо равны 0 или 1.

[00105] В некоторых вариантах осуществления формулы (VIIIc) R^4 означает $-CF_3$.

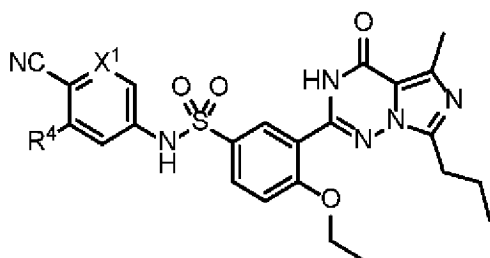
[00106] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



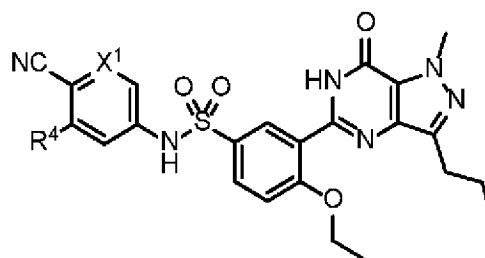
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его

фармацевтически приемлемая соль.

[00107] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (IXc) или (IXd):



(IXc)

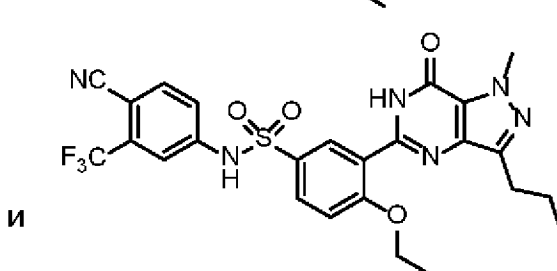
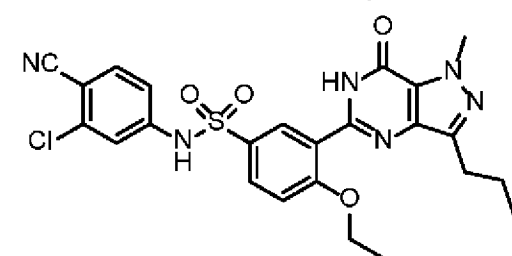
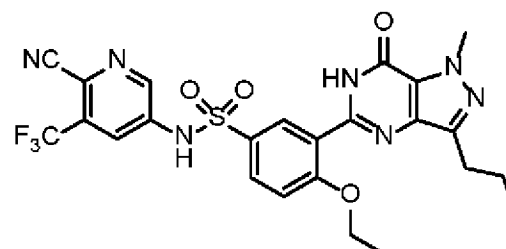
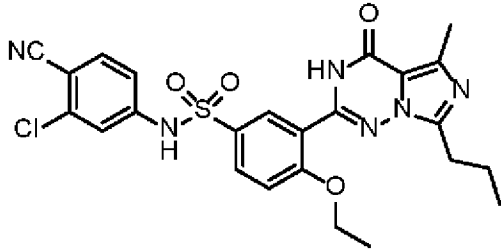
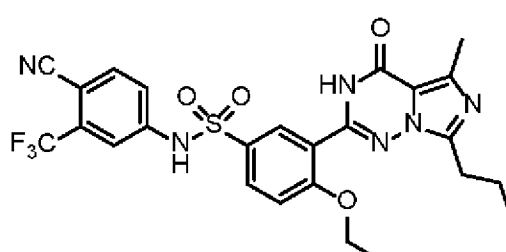
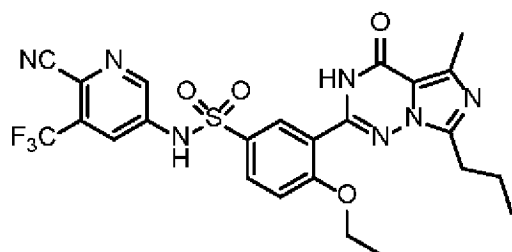


(IXd)

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

[00108] В некоторых вариантах осуществления формулы (IXc) или (IXd) R⁴ означает -CF₃ или -Cl.

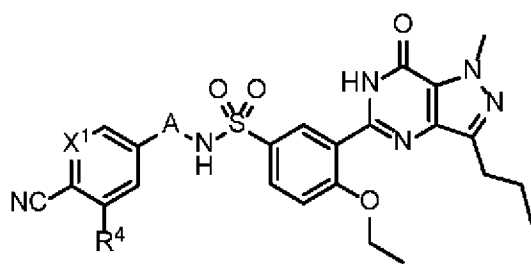
[00109] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



и

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

[00110] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (VIIIId):

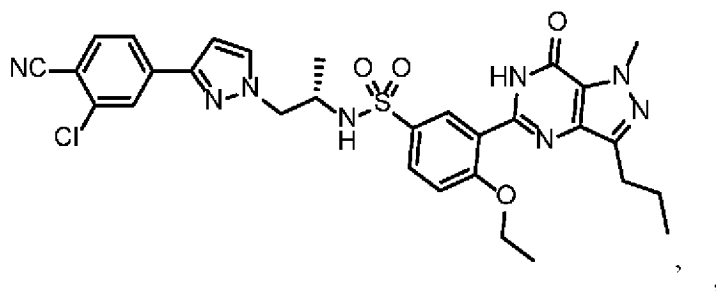


(VIIIId)

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

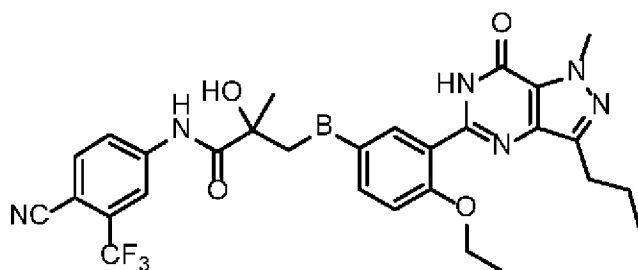
[00111] В некоторых вариантах осуществления формулы (VIIIId) R^4 означает -Cl.

[00112] В некоторых вариантах осуществления соединением является



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

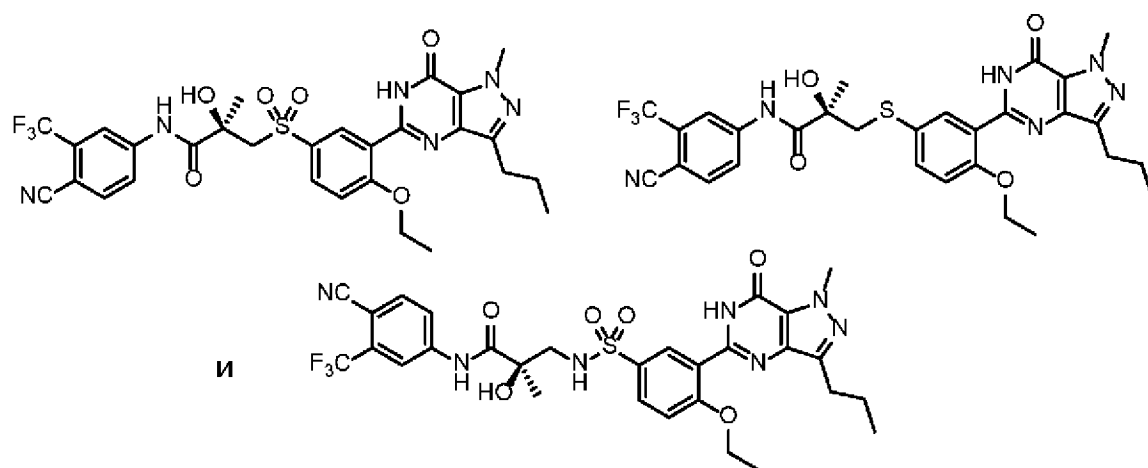
[00113] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (XIc):



(XIc)

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

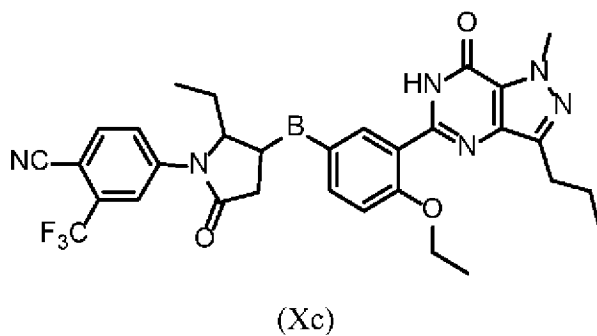
[00114] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



, ,

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

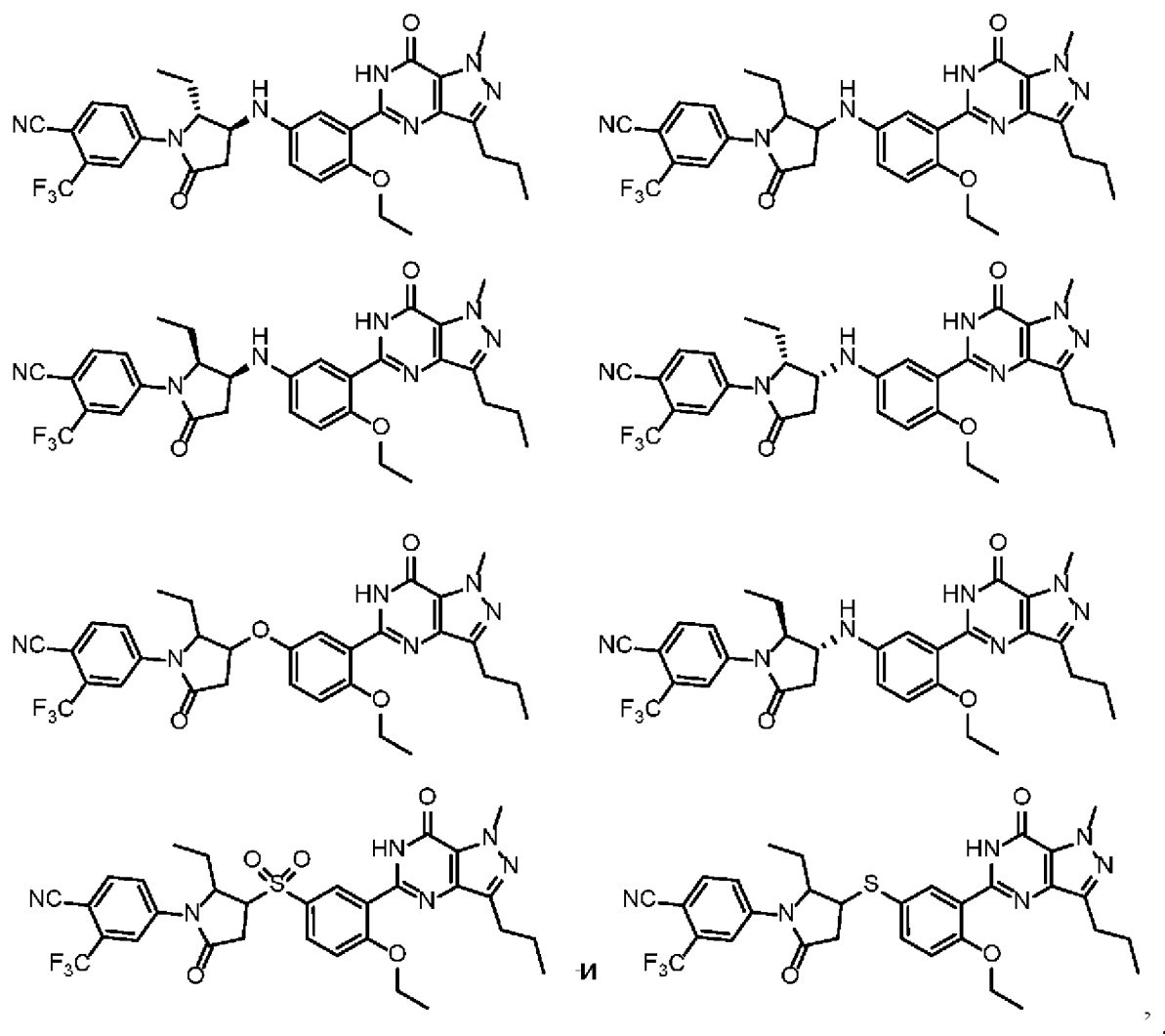
[00115] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (Xc):



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

[00116] В некоторых вариантах осуществления формулы (Xc) -B- выбран из группы, состоящей из следующих: -NH-, -O-, -S- и -SO₂-.

[00117] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



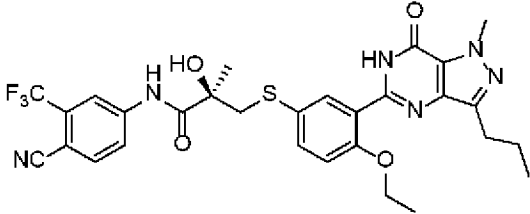
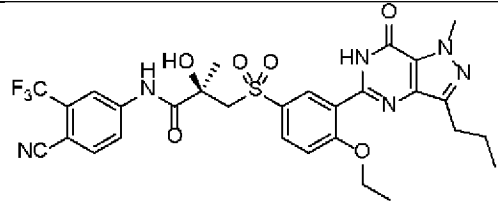
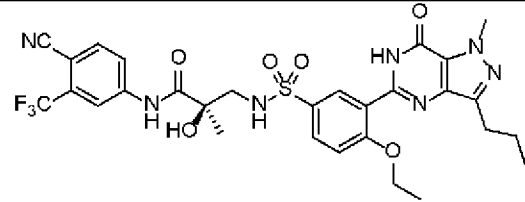
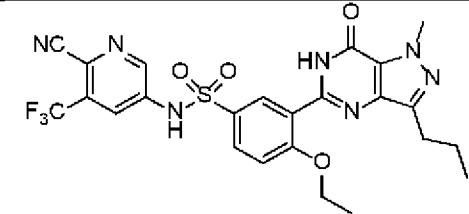
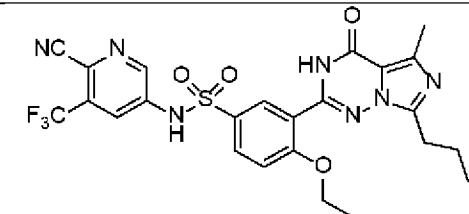
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

[00118] В некоторых вариантах осуществления соединение описывается структурой одного из соединений в таблице 1 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая солевая форма.

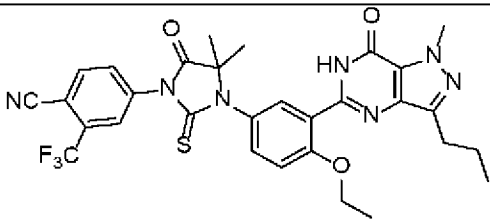
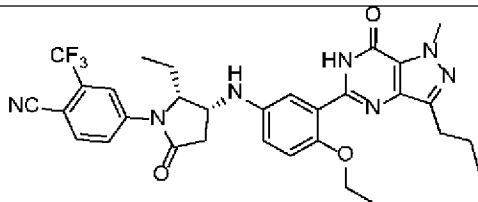
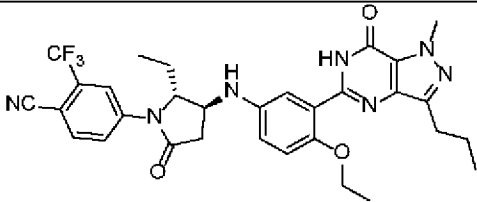
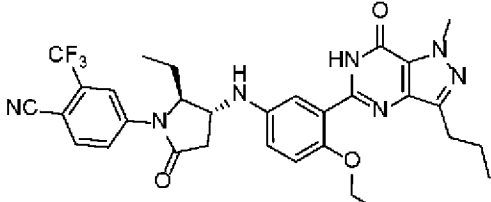
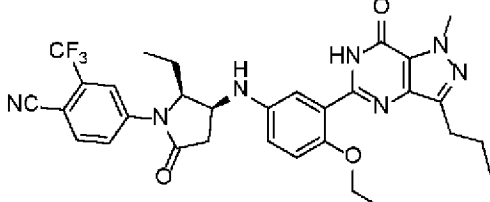
Таблица 1

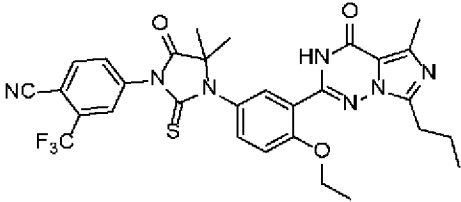
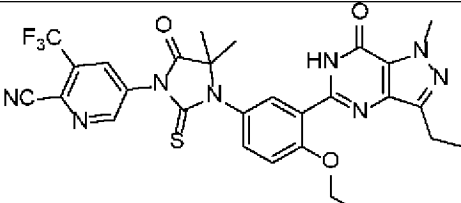
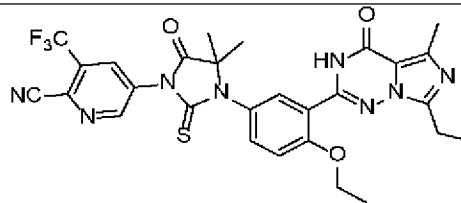
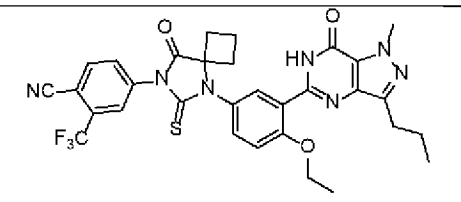
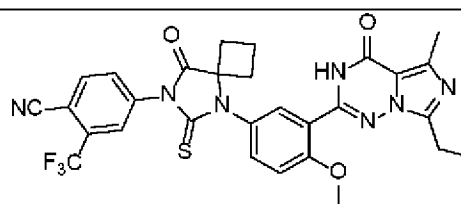
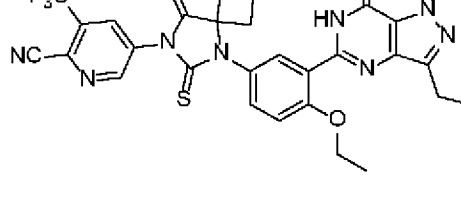
Типичные соединения-антагонисты AR и/или ингибиторы PDE5 формулы (I)-(XIc)

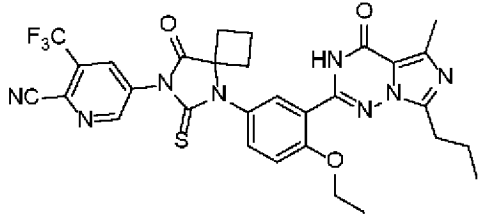
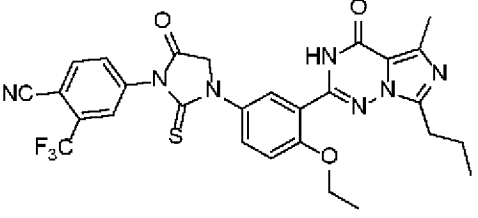
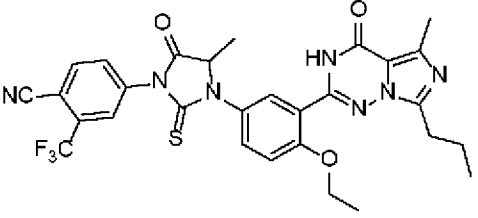
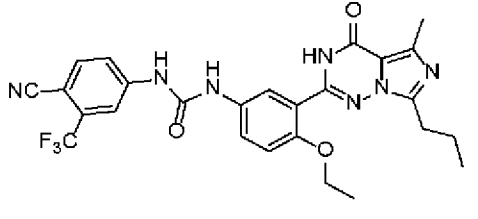
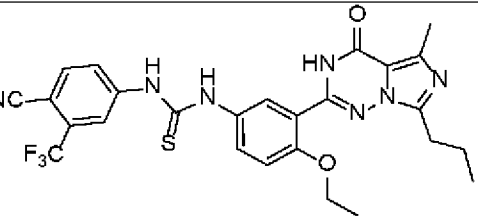
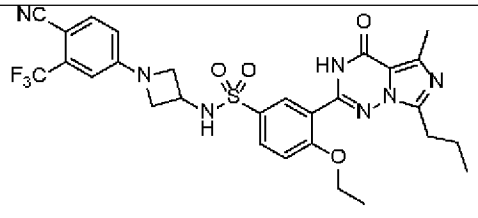
Соединение №	Структура	Название
1		N-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-4-этоксипиридин-3- (1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7- дигидро-1H-пиразоло[4,3- d]пиридин-5- ил)бензолсульфонамид

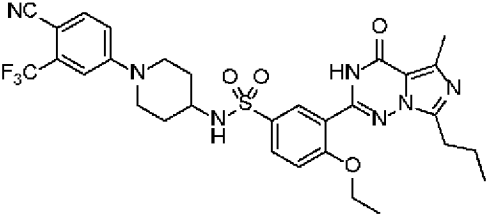
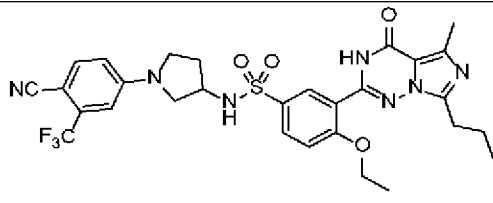
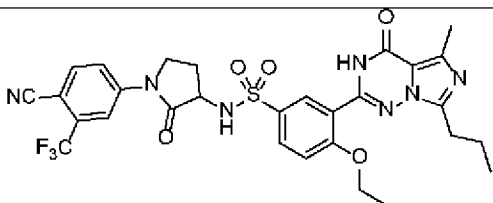
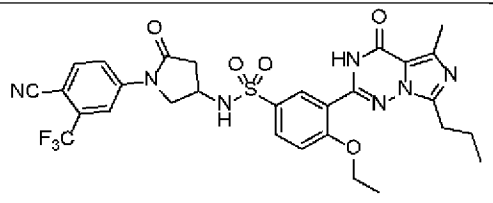
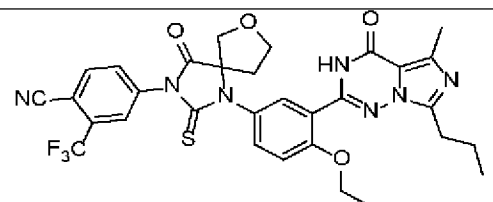
2		(R)-N-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-3-(((4-этоксигидро-1Н-пиразоло[4,3- d]пиримидин-5-ил)фенил)тио)-2-гидрокси-2-метилпропанамид
3		(R)-N-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-3-(((4-этоксигидро-1Н-пиразоло[4,3- d]пиримидин-5-ил)фенил)сульфонил)-2-гидрокси-2-метилпропанамид
4		(R)-N-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-3-(((4-этоксигидро-1Н-пиразоло[4,3- d]пиримидин-5-ил)фенил)сульфонамидо)-2-гидрокси-2-метилпропанамид
5		N-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-этоксигидро-1Н-пиразоло[4,3- d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонамид
6		N-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-этоксигидро-1Н-пиразоло[4,3- d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонамид

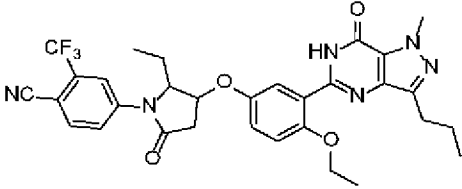
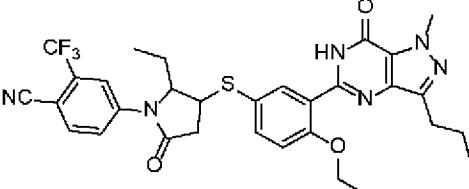
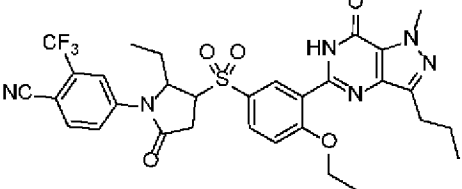
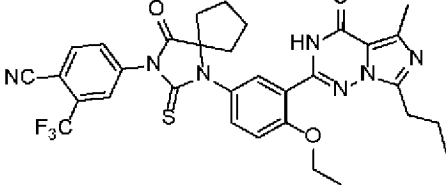
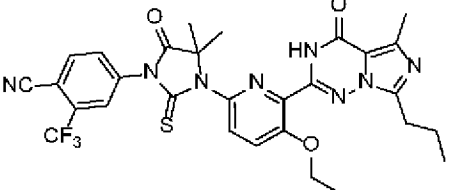
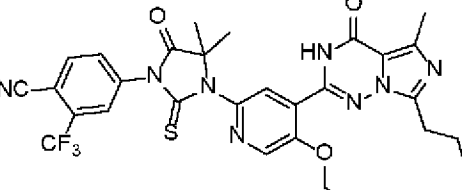
7		N-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонамид
8		N-(3-хлор-4-цианофенил)-4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонамид
9		N-(3-хлор-4-цианофенил)-4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонамид
10		N-((3S,5R)-1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонамид
11		(S)-N-(1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонамид
12		4-(3-((4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)амино)-2-этил-5-оксопирролидин-1-ил)-2-((4-циано-3-(трифторметил)фенил)амино)бензолсульфонамид

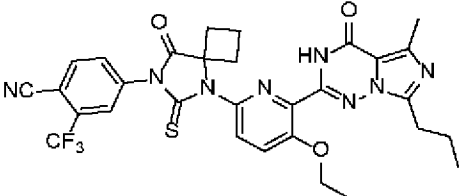
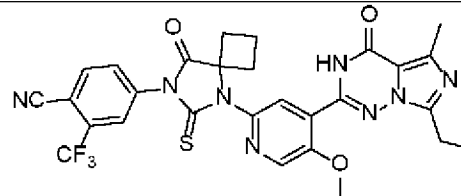
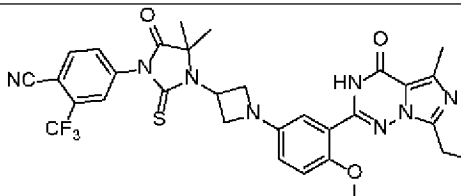
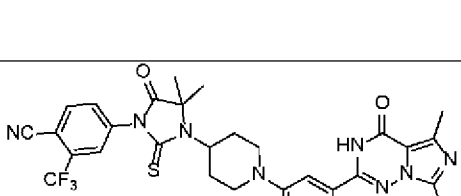
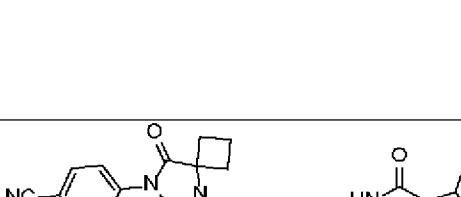
		(трифторметил)бензонитрил
13		4-(3-(4-этоксиг-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил
14		4-((2R,3R)-3-((4-этоксиг-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)амино)-2-этил-5-оксопирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил
15		4-((2R,3S)-3-((4-этоксиг-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)амино)-2-этил-5-оксопирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил
16		4-((2S,3R)-3-((4-этоксиг-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)амино)-2-этил-5-оксопирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил
17		4-((2S,3S)-3-((4-этоксиг-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)амино)-2-этил-5-оксопирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

18		4-(3-(4-этоксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-(трифторметил)бензонитрил
19		5-(3-(4-этоксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил
20		5-(3-(4-этоксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил
21		4-(5-(4-этоксифенил)-8-оксо-6-тиооксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил
22		4-(5-(4-этоксифенил)-8-оксо-6-тиооксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил
23		5-(5-(4-этоксифенил)-8-оксо-6-тиооксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил

24		5-(5-(4-этоксиг-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)-8-оксо-6-тиооксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил
25		4-(3-(4-этоксиг-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил
26		4-(3-(4-этоксиг-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)-4-метил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил
27		1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-этоксиг-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)мочевина
28		1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-этоксиг-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)тиомочевина
29		N-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)азетидин-3-ил)-4-этоксиг-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонамид

30		N-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)-4-этоксиг-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонамид
31		N-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)-4-этоксиг-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонамид
32		N-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-этоксиг-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонамид
33		N-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5-оксопирролидин-3-ил)-4-этоксиг-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонамид
34		4-(1-(4-этоксиг-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)-4-оксо-2-тиооксо-7-окса-1,3-дiazаспиро[4.4]нонан-3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

35		4-(3-(4-этоксиг-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)феноксиг)-2-этил-5-оксопирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил
36		4-(3-((4-этоксиг-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)тиог)-2-этил-5-оксопирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил
37		4-(3-((4-этоксиг-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)сульфонил)-2-этил-5-оксопирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил
38		4-(1-(4-этоксиг-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)-4-оксо-2-тиооксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нонан-3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил
39		4-(3-(5-этоксиг-6-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пиридин-2-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил
40		4-(3-(5-этоксиг-4-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пиридин-2-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

41		4-(5-(5-этоксигруппы)-6-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пиридин-2-ил)-8-оксо-6-тиооксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил
42		4-(5-(5-этоксигруппы)-4-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пиридин-2-ил)-8-оксо-6-тиооксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил
43		4-(3-(1-(4-этоксигруппы)-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)азетидин-3-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил
44		4-(3-(1-(4-этоксигруппы)-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)пиперидин-4-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил
45		4-(5-(1-(4-этоксигруппы)-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)азетидин-3-ил)-8-оксо-6-тиооксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

46		4-(5-(1-(4-этоксн-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-днгдролмдазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)пиперидин-4-ил)-8-оксо-6-тиооксо-5,7-днзаспиро[3.4]октан-7-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил
47		4-(3-(4-этоксн-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-днгдролмдазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиооксоимдазолидин-1-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил
48		4-(5-(4-этоксн-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-днгдролмдазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)-8-оксо-6-тиооксо-5,7-днзаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил
49		4-(1-(4-этоксн-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-днгдролмдазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)-4-оксо-2-тиооксо-7-окса-1,3-днзаспиро[4.4]нонан-3-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил
50		4-(1-(4-этоксн-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-днгдролмдазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)-4-оксо-2-тиооксо-1,3-днзаспиро[4.4]нонан-3-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил

[00119] Следует понимать, что все варианты солей, сольватов, гидратов, пролекарств и/или стереоизомеров соединений, описанных в настоящем изобретении (например, формулы (I)-(XIc), такие как соединение таблицы 1) входят в объем настоящего изобретения.

4.1.1. Изотопно-меченые аналоги

[00120] Настоящее изобретение также включает изотопно-меченые соединения, которые идентичны соединениям, описанным в настоящем изобретении, с тем отличием, что один или большее количество атомов заменены на атом, обладающий атомной массой или массовым числом, отличным от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе ("изотопологи"). Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также могут обладать не встречающимися в природе соотношениями атомных изотопов одного или большего количества атомов, которые образуют такие соединения. Примеры изотопов, которые можно включать в соединения, описанные в настоящем изобретении, включают 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 изобретении, может содержать один или большее количество атомов H, замененных на дейтерий.

[00121] Если не указано иное, соединения, описанные в настоящем изобретении включают соединения, которые различаются только присутствием одного или большего количества атомов в изотопно обогащенных количествах. Например, соединения, содержащие предлагаемые структуры за исключением замены водорода на дейтерий или тритий, или с заменой углерода на углерод с увеличенным содержанием ^{13}C - или ^{14}C входят в объем настоящего изобретения.

[00122] В некоторых вариантах осуществления некоторые изотопно-меченые соединения, такие как меченые посредством ^3H и ^{14}C , можно использовать для исследований распределения соединения и/или субстрата в ткани. Изотопы тритий (^3H) и углерод-14 (^{14}C) могут быть особенно предпочтительны вследствие легкости получения и детектирования. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечить некоторые терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, такими как увеличенный период полувыведения или возможность использования меньших доз и поэтому могут быть предпочтительны при некоторых обстоятельствах. Изотопно-меченые соединения обычно можно получить по следующим процедурам, аналогичным раскрытым в настоящем изобретении, например, в разделе примеров, путем замены изотопно-немеченого реагента изотопно-меченым реагентом.

[00123] В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в настоящем изобретении, являются дейтерированными аналогами любых соединений или их солей, описанных в настоящем изобретении. Дейтерированный аналог соединения любой из формул (I)-(XIc) является соединением, в котором один или большее количество атомов водорода заменены на дейтерий. В некоторых вариантах осуществления дейтерированный аналог является соединением любой из формул (I)-(XIc), который включает дейтерированную группу R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} или R^{14} . В некоторых вариантах осуществления дейтерированный аналог соединения любой из формул (I)-(XIc) R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил,

необязательно замещенная (C₁-C₆)алкоксигруппа, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкиленгетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл и необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом дейтерия.

[00124] Дейтерийзамещенные соединения синтезируют по разным методикам, таким как описанные в: 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 Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; и Evans, E. Anthony. Synthesis radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32.

[00125] Дейтерированные исходные вещества легко доступны и их используют по синтетическим методикам, описанным в настоящем изобретении, для получения синтетических дейтерийсодержащих соединений. Большое количество дейтерийсодержащих реагентов и структурных блоков продают поставщики химикатов, такие как Aldrich Chemical Co.

4.1.2. Фторированные аналоги

[00126] В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в настоящем изобретении, являются фторированными аналогами любых соединений или их солей, описанных в настоящем изобретении. Фторированный аналог соединения любой из формул (I)-(XIc) представляет собой соединение, в котором один или большее количество атомов водорода или заместителей замещены атомом фтора. В некоторых вариантах осуществления фторированный аналог представляет собой соединение любой из формул (I)-(XIc), который включает фторированную группу R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ или R¹⁴. В некоторых вариантах осуществления во фторированном аналоге соединения любой из формул (I)-(XIc) группа R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴ независимо выбрана из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенная (C₁-C₆)алкоксигруппа, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкиленгетероциклоалкил, необязательно замещенный моноциклический или бициклический карбоцикл, необязательно замещенный моноциклический или бициклический гетероцикл, необязательно замещенный арил и необязательно замещенный гетероарил, включающий по меньшей мере один атом фтора. В некоторых вариантах осуществления фторированного аналога соединения любой из формул (I)-(XIc), атом водорода алифатической или ароматической связи C-H заменен атомом фтора. В некоторых вариантах осуществления фторированного аналога соединения любой из формул (I)-(XIc) по меньшей мере один водород необязательно замещенного арила или необязательно замещенного гетероарила заменен атомом фтора. В некоторых вариантах осуществления фторированного аналога соединения формулы (I) гидроксильный (-OH) или замещающая аминогруппа (-NH₂) заменена атомом фтора.

4.1.3. Соль, сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомерные формы

[00127] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, также включают кристаллические и аморфные формы этих соединений, фармацевтически приемлемые соли и активные метаболиты этих соединений, обладающие таким же типом активности, включая, например, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты, гидраты, несольватированные полиморфы (включая ангидраты), конформационные полиморфы и аморфные формы соединений, а также их смеси.

[00128] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении содержатся в форме пролекарства. Любые обычные пролекарственные формы рассматриваемых соединений можно получить, например, по стратегиям и методикам, описанным в Rautio et al. ("Prodrugs: design and clinical applications", *Nature Reviews Drug Discovery* 7, 255-270 (February 2008)).

[00129] Соединения, описанные в настоящем изобретении могут существовать, как сольваты, в частности, гидраты и, если не указано иное, включены все такие сольваты и гидраты. Гидраты могут образоваться при получении соединений или композиций, содержащих соединения, или гидраты могут образоваться со временем вследствие гигроскопичной природы соединений. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также могут существовать, как органические сольваты, включая, в частности, сольваты с DMF, эфиром и спиртом. Идентификация и получение любого конкретного сольвата входит в компетенцию специалиста с общей подготовкой в области синтетической органической или медицинской химии.

[00130] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, содержатся в сольватированной форме.

[00131] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении содержатся в форме гидрат, когда компонентом-растворителем сольвата является вода.

[00132] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, содержат один или большее количество хиральных центров. Следует понимать, что, если явно не указана абсолютная стереохимическая конфигурация, каждый хиральный центр может независимо находиться в R-конфигурации или S-конфигурации или их смеси.

[00133] Если явно не указана конкретная стереохимическая конфигурация, включены все хиральные, диастереоизомерные и рацемические формы соединения. Таким образом, соединения, описанные в настоящем изобретении, включают обогащенные или разделенные оптические изомеры по любому или всем асимметрическим атомам, как это очевидно из изображений. Рацемические смеси R-энантиомера и S-энантиомера и энантимерно обогащенные стереометрические смеси, содержащие R- и S-энантиомеры, а также отдельные оптические изомеры можно выделить или синтезировать в основном без их энантиомерных или диастереоизомерных партнеров и все эти стереоизомеры входят в объем настоящего изобретения.

[00134] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, содержатся в форме соли.

[00135] В некоторых вариантах осуществления соединения или его пролекарственная форма получают в виде фармацевтически приемлемых солей.

[00136] Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль, которая является приемлемой для введения субъекту. Следует понимать, что такие соли с противоионами должны обладать приемлемой безопасностью для млекопитающих при данном режиме введения. Такие соли также можно получить 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 изобретении, можно превратить в соответствующие солевые формы путем взаимодействия соединения с основанием или кислотой и выделения полученных солей.

[00137] При применении в терапии соли соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, могут быть фармацевтически приемлемыми. Однако соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, можно использовать, например, для получения или очистки фармацевтически приемлемого соединения.

[00138] Соединения, включенные в предлагаемые композиции, которые по характеру основные, могут образовать самые разные соли с разными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения с кислотами таких основных соединений, являются такими, которые образуют нетоксичные соли присоединения с кислотами, т. е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы. Соединения, содержащие функциональную аминогруппу или азотсодержащую гетероарильную группу, могут быть основными по природе и могут взаимодействовать с любым количеством неорганических и органических кислот с образованием соответствующих фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления соль присоединения с кислотой образуют соединения (например, описанные в настоящем изобретении). В некоторых вариантах осуществления соль присоединения кислотой является солью с неорганической кислотой. В некоторых вариантах осуществления соль присоединения кислотой является солью с органической кислотой.

[00139] Соединения, включенные в предлагаемые композиции, которые являются кислыми по природе, могут образовывать соли с фармакологически приемлемыми катионами.

[00140] Соединения, включенные в предлагаемые композиции, которые содержат основной или кислотный фрагмент, также могут образовать фармацевтически приемлемые соли с разными аминокислотами. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут содержать и основные, и кислые группы; например, одну аминогруппу и одну карбоксигруппу. в таком случае соединение может существовать в виде соли присоединения с кислотой, цвиттериона или соли присоединения с основанием.

[00141] Следует понимать, что все варианты солей, сольватов, гидратов, пролекарств и стереоизомеров входя в объем настоящего изобретения.

4.1.4. Пролекарства

[00142] Объекты настоящего изобретения включают пролекарственные формы любых соединений, описанных в настоящем изобретении. Любые обычные пролекарственные формы рассматриваемых соединений можно получить, например, по стратегиям и методикам, описанным в Rautio et al. ("Prodrugs: design and clinical applications", *Nature Reviews Drug Discovery* 7, 255-270 (February 2008)).

[00143] Термин "пролекарство" означает средство, которое превращается в биологически активное лекарство *in vivo* по некоторому физиологическому или химическому процессу. В некоторых вариантах осуществления пролекарство превращается в желательную лекарственную форму при введении в биологической системе при физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления пролекарство ферментативно превращается в желательную лекарственную форму при введении в биологической системе.

[00144] Пролекарственные формы любых соединений, описанных в настоящем изобретении, можно использовать, например, для обеспечения конкретных терапевтических преимуществ вследствие увеличения периода полувыведения образовавшегося соединения из организма или снижения необходимой активной дозы.

[00145] Пролекарства также можно использовать в некоторых случаях, поскольку их можно легче вводить, чем исходное лекарство. Они могут быть, например, биодоступными при пероральном введении, тогда как исходное лекарство не биодоступно. Пролекарство также может обладать увеличенной растворимостью в фармакологических композициях по сравнению с исходным лекарством.

[00146] Пролекарственные формы или производные соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, обычно включают заместитель-профрагмент на подходящем лабильном участке соединения. Профрагмент представляет собой группу, которую можно удалить по ферментативным или химическим реакциям, когда пролекарство *in vivo* превращается в лекарство.

[00147] В некоторых вариантах осуществления профрагмент представляет собой группу (например, необязательно замещенный C1-6 алканоил или необязательно замещенный C1-6 алкил), присоединенную с помощью сложноэфирной связи к гидроксигруппе или карбоксигруппе соединения или лекарства.

4.2. Синтез соединения

[00148] Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно синтезировать по стандартным методикам, известным в данной области техники [см., например, Morrison and Boyd in "Organic Chemistry", 6th edition, Prentice Hall (1992)]. Некоторые соединения и/или промежуточные продукты, предлагаемые в настоящем изобретении, могут быть в продаже, известны из литературы или их легко получают специалисты в данной области техники по стандартным методикам. Некоторые

соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно синтезировать по схемам, с помощью примеров или промежуточных продуктов, описанных в настоящем изобретении. Если синтез соединения, промежуточного продукта или его варианта описан не полностью, специалисты в данной области техники должны понимать, что время реакции, количество эквивалентов реагентов и/или температуру можно изменить по сравнению с реакциями, описанными в настоящем изобретении, для получения предложенных соединений или промежуточных продуктов, или их вариантов и что разные методики обработки и/или очистки могут быть необходимы или желательны для получения таких, промежуточных продуктов или вариантов.

[00149] Структуру синтезированных соединений можно подтвердить по методикам, известным специалистам в данной области техники, например, таким как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (NMR) и/или масс-спектрометрия.

[00150] В различных вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем представляется структурой одного из соединений в таблице 1. Настоящее изобретение включает любое соединение из таблицы 1 или его соль, отдельный стереоизомер, смесь стереоизомеров и/или изотопно-меченую форму.

4.3. Фармацевтические композиции

[00151] Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно включать в композицию, которая содержит одно или большее количество таких соединений и по меньшей мере один инертный наполнитель (например, фармацевтически приемлемый инертный наполнитель). Такие композиции могут включать соединение-ингибитор PDE-5 и/или андрогенового рецептора (например, описанное в настоящем изобретении).

[00152] Соединения, описанные в настоящем изобретении можно использовать в фармацевтических композициях для введения нуждающемуся в нем субъекту в разных терапевтических приложениях, когда желательно ингибирование PDE-5 и/или андрогенового рецептора. В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить, как фармацевтические композиции.

[00153] Соответственно, вторым объектом настоящего изобретения являются фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем изобретении, его фармацевтически приемлемую соль или его пролекарство и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

[00154] Термин "фармацевтическая композиция" включает композицию, пригодную для введения субъекту, такому как млекопитающее, предпочтительно человек. Обычно "фармацевтическая композиция" стерильна и предпочтительно не содержит примесей, которые могут вызвать нежелательный ответ у субъекта (т. е. соединения (соединения) в фармацевтической композиции обладают фармацевтической чистотой). Фармацевтические композиции можно приготовить для введения нуждающимся в нем субъектам или пациентом разными путями введения, включая пероральный, буккальный,

ректальный, парентеральный, внутрибрюшинный, внутрикожный, интритрахеальный, внутримышечный, подкожный и т. п.

[00155] Термины "фармацевтически приемлемый инертный наполнитель", "фармацевтически приемлемый разбавитель", "фармацевтически приемлемый носитель" и "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" используются взаимозаменяемым образом и означают любой ингредиент кроме соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, описанных в настоящем изобретении (например, разбавитель, способный суспендировать или растворять активные соединения, или любые другие обычные фармацевтически приемлемые носители, инертные наполнители, разбавитель, вспомогательное вещество или добавки) и в основном нетоксичные и не оказывающие воспалительное действие на пациента. Выражение "фармацевтически приемлемый инертный наполнитель" включает один и более, чем один такой инертный наполнитель, разбавитель, носитель и/или вспомогательное вещество. Инертные наполнители могут включать, например: антиадгезивы, антиоксиданты, связующие, покрытия, средства для прессования, разрыхлители, красители (окрашивающие вещества), смягчающие средства, эмульгаторы, наполнители (разбавители), пленкообразователи или покрытия, вкусовые добавки, отдушки, агенты, придающие скользкость (средства, улучшающие сыпучесть), смазывающие вещества, консерванты, чернила для принтеров, сорбенты, распределяющие или диспергирующие агенты, подсластители и гидратационную воду. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение, описанное в настоящем изобретении, его фармацевтически приемлемую соль или его пролекарство в терапевтически эффективном количестве.

[00156] Фармацевтическую композицию можно приготовить по любым обычным методикам и можно приготовить в разных формах для перорального введения, таких как таблетки, пилюли, порошки, капсулы, сиропы, эмульсии и микроэмульсии, или в формах для неперорального введения, таких как глазные капли или препараты для внутримышечного, внутривенного или подкожного введения. В одном примере фармацевтическую композицию можно вводить в глаза в форме глазных капель. В одном примере фармацевтическая композиция может быть офтальмологической композицией, такой как композиция глазных капель.

[00157] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции готовят для пероральной доставки. В случае, когда фармацевтические композиции готовят в форме для перорального введения, примеры добавок или носителей, которые можно использовать, включают целлюлозу, силикат кальция, кукурузный крахмал, лактозу, сахарозу, декстрозу, фосфат кальция, стеарат магния, стеариновую кислоту, стеарат, тальк, поверхностно-активное вещество, суспендирующий агент, эмульгатор и разбавитель. Примеры добавок или носителей, которые можно использовать в случае, когда фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, готовят для инъекции, включают воду, физиологический раствор, водный раствор глюкозы,

раствор псевлосахара, спирт, гликоль, эфир (например, полиэтиленгликоль 400), масло, жирную кислоту, эфир жирной кислоты, глицерид, поверхностно-активные вещества, суспендирующие агенты и эмульгаторы.

[00158] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции готовят для парентерального введения нуждающемуся в нем субъекту. В некоторых парентеральных вариантах осуществления фармацевтические композиции готовят для внутривенного введения нуждающемуся в нем субъекту. В некоторых парентеральных вариантах осуществления фармацевтические композиции готовят для подкожного введения нуждающемуся в нем субъекту.

4.4. Способы модулирования андрогенового рецептора (AR) и фосфодиэстеразы 5 (PDE-5)

[00159] Объекты настоящего изобретения включают способы модулирования андрогенового рецептора и/или PDE-5 в биологической системе или образце путем взаимодействия с соединениями, которые обладают двойной функциональностью, путем: i) модулирования андрогенового рецептора и ii) модулирования PDE-5. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем изобретении ингибирует андрогеновый рецептор в биологической системе или образце. В другом варианте осуществления соединения, описанное в настоящем изобретении ингибирует PDE-5 в биологической системе или образце.

[00160] В некоторых вариантах осуществления биологическая система или образец находится *in vitro*. В некоторых случаях образцом является клеточный образец.

[00161] "Андрогеновый рецептор" или "ядерный рецептор подсемейства 3, группы с, представитель 4" или "NR3C4" является типом ядерного рецептора, который активируется путем связывания любого из аденогенных гормонов, включая тестостерон и дигидротестостерон, в цитоплазме с последующей транслокацией в ядра.

[00162] Фосфодиэстераза 5 (PDE-5) является фосфодиэстеразой. Ингибирование PDE-5 подавляет разложение cGMP, что затем приводит к увеличенной активности PKG вместе с увеличением концентрации cGMP. Увеличение активности PKG после этого вызывает фосфорилирование многих биологически важных мишеней, релаксацию гладких мышц и усиление кровотока.

[00163] Настоящее изобретение относится к соединениям, обладающим ингибирующей активностью по отношению к PDE-5. Соединения можно оценить с помощью анализов ферментов *in vitro*. Например, в таблице 3 примера 3 в экспериментальном разделе приведены значения IC₅₀ для типичных соединений по данным анализа PDE-5 *in vitro*.

[00164] Настоящее изобретение также относится к соединениям, обладающим ингибирующей и антагонистической активностью по отношению к андрогеновому рецептору (AR). Соединения можно оценить с помощью клеточных анализов. Например, в таблице 4 примера 4 в экспериментальном разделе приведены значения IC₅₀ для типичных соединений по анализам репортера AR *in vitro*. Как показано в примере 4, исследуемые

соединения обладают превосходной антагонистической активностью по отношению к AR со сравнимыми или соответствующими большей активности значениями IC_{50} по сравнению с энзалутамидом и апалутамидом. Кроме того, в таблице 5 примера 5 в экспериментальном разделе приведены значения сродства связывания для типичных соединений по данным анализа связывания радиолиганда *in vitro*. Как показано в примере 5, типичные соединения обладают превосходящим или сравнимым сродством связывания и ингибированием AR по сравнению с энзалутамидом и апалутамидом.

[00165] Объекты настоящего изобретения включают способы ингибирования PDE-5 и AR с использованием соединений-ингибиторов PDE-5 и AR, описанных в настоящем изобретении. Такие способы могут включать способы ингибирования AR и PDE-5 в биологических системах путем взаимодействия таких систем с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении (например, соединениями-ингибиторами AR и PDE-5, обладающими структурами, соответствующими любой приведенной в таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой соли).

[00166] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования AR и PDE-5 включает взаимодействие биологической системы или образца, содержащего AR и PDE-5, с эффективным количеством любого из соединений или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем изобретении для ингибирования AR и PDE-5. В некоторых вариантах осуществления биологическая система или образец находится *in vitro*. Биологические системы могут включать, но не ограничиваются только ими, клетки, ткани, органы, жидкости организма, организмы, не являющихся млекопитающими субъектами и млекопитающих (например, людей).

[00167] Ингибиторы AR и PDE-5 могут ингибировать активность AR и PDE-5 в образце, например, по данным исследования ингибирования AR или PDE-5, описанным в примерах 3 и 4. Ингибиторы AR и PDE-5 в соответствии с такими способами могут обладать значениями IC_{50} для ингибирования AR и PDE-5 (например, по данным оценки в исследованиях в примерах 3-4), равными менее 5000 нМ, например, 1000 нМ или менее, 200 нМ или менее, 100 нМ или менее или 20 нМ или менее. Биологические системы могут включать субъектов (например, людей).

[00168] В некоторых вариантах осуществления способа ингибиторы AR и PDE-5 (например, соединение формулы (I) обладают двойной функциональностью. В одном варианте осуществления двойная функциональность соединений, описанная в настоящем изобретении предназначена для ингибирования AR и для ингибирования PDE-5.

[00169] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам ингибирования активности AR и PDE-5 в биологической системе (например, у субъекта). В некоторых случаях степень ингибирования активности AR в процентах в биологической системе (например, у субъекта) может составлять не менее 10%, не менее 20%, не менее 30%, не менее 40%, не менее 50%, не менее 60%, не менее 70%, не менее 80%, не менее 85%, не менее 90%, не менее 95%, не менее 96%, не менее 97%, не менее

98%, не менее 99%, не менее 99,5% или не менее 99,9%. В некоторых случаях степень ингибирования активности PDE-5 в процентах в биологической системе (например, у субъекта) может составлять не менее 10%, не менее 20%, не менее 30%, не менее 40%, не менее 50%, не менее 60%, не менее 70%, не менее 80%, не менее 85%, не менее 90%, не менее 95%, не менее 96%, не менее 97%, не менее 98%, не менее 99%, не менее 99,5% или не менее 99,9%.

[00170] В некоторых случаях этот уровень ингибирования и/или максимальное ингибирование активностей AR и PDE-5 может быть обеспечена через от примерно 1 ч после введения до примерно 3 ч после введения, от примерно 2 ч после введения до примерно 4 ч после введения, от примерно 3 ч после введения до примерно 10 ч после введения, от примерно 5 ч после введения до примерно 20 ч после введения или от примерно 12 ч после введения до примерно 24 ч после введения. Ингибирование активности AR и/или PDE-5 может продолжаться в течение менее 1 дня, не менее 2 дней, не менее 3 дней, не менее 4 дней, не менее 5 дней, не менее 6 дней, не менее 7 дней, не менее 2 недель, не менее 3 недель, не менее 4 недель, не менее 8 недель, не менее 3 месяцев, не менее 6 месяцев или не менее 1 года. В некоторых случаях этот уровень ингибирования может быть обеспечен при ежедневном введении. Такое ежедневное введение может включать введение в течение не менее 2 дней, в течение не менее 3 дней, в течение не менее 4 дней, в течение не менее 5 дней, в течение не менее 6 дней, в течение не менее 7 дней, в течение не менее 2 недель, в течение не менее 3 недель, в течение не менее 4 недель, в течение не менее 2 месяцев, в течение не менее 4 месяцев, в течение не менее 6 месяцев, в течение не менее 1 года или в течение не менее 5 лет. В некоторых случаях субъектам можно вводить соединения или композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, в течение срока жизни таких субъектов.

[00171] В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать в анализах для оценки ингибирования AR и PDE-5. В некоторых случаях соединения можно включить в способы разработки лекарств. В некоторых вариантах осуществления способы, предлагаемые в настоящем изобретении, включают применение соединений-ингибиторов AR и PDE-5, предлагаемых в настоящем изобретении, для оценки ингибирования AR и PDE-5 другими соединениями. Такие способы могут включать конъюгирование соединений-ингибиторов AR и PDE-5 с одной или большим количеством детектируемых меток (например, флуоресцентных красителей) и определение диссоциации AR и PDE-5 (путем детектирования детектируемых меток) в присутствии других соединений. Детектируемые метки могут включать флуоресцентные соединения.

4.5. Терапевтические показания

[00172] Объекты настоящего изобретения включают способы лечения представляющих интерес терапевтических показаний с использованием соединений и/или композиций, раскрытых в настоящем изобретении. Термин "терапевтическое показание" означает любой симптом, патологическое состояние, нарушение или заболевание, которое

может быть облегчено, стабилизировано, улучшено, излечено или другим образом подвергнуто лечению некоторой формой лечения или другого терапевтического вмешательства (например, путем введения ингибитора AR и PDE-5). Терапевтические показания, связанные с аберрантной биологической активностью AR и/или PDE-5 в настоящем изобретении называются, как "связанные с AR и/или PDE-5 показания". В некоторых вариантах осуществления способы, предлагаемые в настоящем изобретении, могут включать лечение связанных с AR и/или PDE-5 показаний путем введения соединений и/или композиций, раскрытых в настоящем изобретении (например, соединений-ингибиторов AR и PDE-5).

[00173] В одном варианте осуществления способы, предлагаемые в настоящем изобретении, включают введение ингибитора AR и PDE-5 в виде единственного активного ингредиента или в виде композиции. Ингибиторы AR и PDE-5, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для а) доброкачественной гиперплазии предстательной железы, рака предстательной железы; б) рака молочной железы, рака матки и рака яичников; и/или с) уменьшения заболеваемости, прекращения или обеспечения регрессии рака предстательной железы.

[00174] В объем настоящего изобретения также входят способы лечения рака молочной железы, задержки прогрессирования рака молочной железы и предупреждения и лечения рецидива рака молочной железы и/или метастазирование рака молочной железы, которые включают введение селективных модуляторов андрогенового рецептора в комбинации с одним или большим количеством терапевтических средств.

[00175] Термины "лечить", "лечение" и т. п. означают ослабление или облегчение патологических процессов. В контексте настоящего изобретения применительно к любому из других патологических состояний, указанных ниже в настоящем изобретении, термины "лечить", "лечение" и т. п. означают ослабление или облегчение по меньшей мере одного симптома, связанного с таким патологическим состоянием, или замедление или обращение прогрессирования или предупреждение прогрессирования такого патологического состояния.

[00176] Термины "индивидуум" и "субъект" используются взаимозаменяемым образом и означают субъекта, требующего лечения заболевания. Более предпочтительно, им является человек или не являющийся человеком примат, мышь, собака кошка, лошадь, кролик, крыса или другое млекопитающее.

[00177] В некоторых вариантах осуществления один или большее количество симптомов рассматриваемого терапевтического показания уменьшаются или ослабляются у субъекта после введения композиции или соединения, описанного в настоящем изобретении.

[00178] В некоторых вариантах осуществления способ включает пероральное введение субъекту соединения или композиции. Вводимую дозу можно вводить перорально или неперорально в зависимости от назначения в количестве, эффективном для предупреждения или лечения рассматриваемого индивидуума или пациента. При

пероральном введении соединение можно вводить так, что от 0,01 до 1000 мг, более предпочтительно от 0,1 до 300 мг активного средства вводят в пересчете на 1 кг массы тела и при непероральном введении соединение можно вводить так, что от 0,01 до 100 мг, более предпочтительно от 0,1 до 50 мг активного ингредиента вводят в пересчете на 1 кг массы тела. Дозу можно вводить за один раз или путем нескольких введений. Вводимую дозу для конкретного индивидуума или пациента следует устанавливать на основе разных связанных с этим факторов, таких как масса тела, возраст, пол, состояние здоровья, диета, промежутки между введениями, методика введения и тяжесть заболевания и специалист может ее соответствующим образом увеличить или уменьшить. Вводимые дозы, указанные выше, никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения. Врач или ветеринар с общей подготовкой в соответствующей области техники может легко определить и назначить эффективную необходимую дозу фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать с дозы, меньшей, чем требуемая для обеспечения целевого терапевтического эффекта, постепенно повышать дозу соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, в фармацевтической композиции до обеспечения назначенного эффекта.

[00179] Соединения и композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить по отдельности, в комбинации с соединением другого примера настоящего изобретения или одновременно, по отдельности или последовательно вместе по меньшей мере с одним другим терапевтическим средством.

4.5.1. Связанные с AR показания

[00180] Терапевтические показания, связанные с активностью и/или дисфункцией AR, называются в настоящем изобретении, как "связанные с AR показания". В некоторых вариантах осуществления способы, предлагаемые в настоящем изобретении, могут включать лечение связанных с AR показаний путем введения соединений и/или композиций, раскрытых в настоящем изобретении (например, соединений-модуляторов AR и PDE5).

[00181] В некоторых вариантах осуществления введение соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, может привести к значительным изменениям активности AR, как показано в примерах 4 и 5.

4.5.2. Связанные с PDE-5 показания

[00182] Объекты настоящего изобретения включают способы лечения рассматриваемых терапевтических показаний с помощью соединений и/или композиций, раскрытых в настоящем изобретении. Терапевтические показания, связанные с активностью и/или дисфункцией PDE5, называются в настоящем изобретении, как "связанные с PDE-5 показания". В некоторых вариантах осуществления способы, предлагаемые в настоящем изобретении, могут включать лечение связанных с PDE-5 показаний путем введения соединений и/или композиций, раскрытых в настоящем изобретении (например, соединений-ингибиторов PDE5 и AR).

[00183] Ингибиторы PDE5 являются хорошо изученным классом средств,

обладающих разной активностью. Исследование ингибирования фосфодиэстеразы 5 (PDE5) человека в клетках-хозяевах можно использовать для оценки способности соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, ингибировать целевую PDE5. В некоторых вариантах осуществления введение соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, с может привести к значительным изменениям активности PDE5, как показано в примере 3.

4.6. Определения

[00184] Если не приведены другие определения, все технические и научные термины, используемые в настоящем изобретении, обладают такими же значениями, которые обычно известны специалисту с общей подготовкой в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

[00185] Следует понимать, что определения в настоящем изобретении не являются взаимоисключающими. Соответственно, некоторые химические фрагменты могут входить в определение более одного термина.

[00186] При использовании в настоящем изобретении символ " ----- " означает ковалентную связь, представляющую собой ординарную или двойную связь.

[00187] Термин " C_x-C_y " при использовании с химическим фрагментом, таким как алкил, алкенил или алкинил, означает группы, которые содержат в цепи от x до y атомов углерода. Например, термин " C_1-C_6 алкил" означает замещенные или незамещенные насыщенные углеводородные группы, включая обладающие линейной цепью алкильные и обладающие разветвленной цепью алкильные группы, которые содержат от 1 до 6 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления термин " (C_x-C_y) алкилен" означает замещенную или незамещенную алкиленовую цепь, содержащую от x до y атомов углерода в алкиленовой цепи. Например, " (C_x-C_y) алкилен может быть выбран из группы, состоящей из следующих: метилен, этилен, пропилен, бутилен, пентилен и гексилен, любой из которых необязательно является замещенным.

[00188] Термин "алкил" означает неразветвленную или разветвленную насыщенную углеводородную цепь. В некоторых вариантах осуществления алкил при использовании в настоящем изобретении содержит от 1 до 20 атомов углерода ((C_1-C_{20}) алкил), от 1 до 10 атомов углерода ((C_1-C_{10}) алкил), от 1 до 8 атомов углерода ((C_1-C_8) алкил), от 1 до 6 атомов углерода ((C_1-C_6) алкил) или от 1 до 5 атомов углерода ((C_1-C_5) алкил). Примеры включают, но не ограничиваются только ими, 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 назван алкильный остаток, содержащий конкретное количество атомов углерода, могут быть включены все геометрические изомеры, содержащие такое количество атомов углерода. Например, "бутил" может включать н-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил и "пропил" может включать н-пропил и изопропил. Если в описании специально не указано иное, алкильная цепь необязательно замещена одним или большим количеством заместителей, таких как заместители, описанные в настоящем изобретении.

[00189] Термин "алкилен" означает линейную двухвалентную углеводородную цепь, связывающую остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей только из атомов углерода и водорода, не содержащую кратных связей и предпочтительно содержащую от 1 до 20 атомов углерода ((C₁-C₂₀)алкилен), от 1 до 10 атомов углерода ((C₁-C₁₀)алкилен), от 1 до 6 атомов углерода ((C₁-C₆)алкилен) или от 1 до 5 атомов углерода ((C₁-C₅)алкилен). Примеры включают, но не ограничиваются только ими, метилен, этилен, пропилен, бутилен и т. п. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы через ординарную связь и к радикальной группе через ординарную связь. Положения присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе находятся на концевых атомах углерода соответственно. Если в описании специально не указано иное, алкиленовая цепь необязательно замещена одним или большим количеством заместителей, таких как заместители, описанные в настоящем изобретении. Примеры включают, метилен (-CH₂-), этилен (-CH₂CH₂-), пропилен (-CH₂CH₂CH₂-), 2-метилпропилен (-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-), гексилен (-(CH₂)₆-) и т. п.

[00190] Термин "алкенил" означает алифатическую углеводородную группу, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, включая обладающие линейной цепью, разветвленной цепью и циклические алкенильные группы. В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит 2-10 атомов углерода (C₂₋₁₀ алкенил). В другом варианте осуществления алкенильная группа содержит 2-4 атома углерода в цепи (C₂₋₄ алкенил). Типичные алкенильные группы включают, но не ограничиваются только ими, этенил, пропенил, н-бутенил, изобутенил, 3-метилбут-2-енил, н-пентенил, гептенил, октенил, циклогексилбутенил и деценил. Алкилалкенил означает алкильную группу, определенную в настоящем изобретении, связанную с алкенильной группой, определенной в настоящем изобретении. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной по доступным атомам углерода одной или большим количеством групп, определенных выше в настоящем изобретении для алкила.

[00191] Термин "алкинил" означает линейные или разветвленные одновалентные гидрокарбил группы, содержащие от 2 до 6 атомов углерода и предпочтительно от 2 до 3 атомов углерода и содержащие по меньшей мере 1 и предпочтительно от 1 до 2 тройных связей (C≡C-). Примеры таких алкинильных групп включают, но не ограничиваются только ими, ацетиленил (C≡CH) и пропаргил (CH₂C≡CH).

[00192] Термин "арил" означает моноциклическую или полициклическую группу, содержащую по меньшей мере одно углеводородное ароматическое кольцо, где все кольцевые атомы по меньшей мере одного углеводородного ароматического кольца являются атомами углерода. Арил может включать группы с одним ароматическим кольцом (например, фенил) и несколькими конденсированными ароматическими кольцами (например, нафтил, антрил). Арил может дополнительно включать группы с одним или большим количеством ароматических углеводородных колец, конденсированных с одним или большим количеством неароматических углеводородных колец (например, флуоренил; 2,3-дигидро-1H-инден; 1,2,3,4-тетрагидронафталин). В

некоторых вариантах осуществления арил включает группы с ароматическим углеводородным кольцом, конденсированным с неароматическим кольцом, где неароматическое кольцо содержит по меньшей мере один кольцевой гетероатом, независимо выбранный из группы, состоящей из следующих: N, O и S. Например, в некоторых вариантах осуществления арил включает группы с фенильным кольцом, конденсированным с неароматическим кольцом, где неароматическое кольцо содержит по меньшей мере один кольцевой гетероатом, независимо выбранный из группы, состоящей из следующих: N, O и S (например, хроман; тioxроман; 2,3-дигидробензофуран; индолин). В некоторых вариантах осуществления арил при использовании в настоящем изобретении содержит от 6 до 14 атомов углерода ((C₆-C₁₄)арил) или от 6 до 10 атомов углерода ((C₆-C₁₀)арил). Если арил включает конденсированные кольца, арил может связываться с одним или большим количеством заместителей или фрагментов формул, описанных в настоящем изобретении, через любой атом конденсированного кольца, когда это допускает валентность.

[00193] Термин "циклоалкил" означает моноциклический или полициклический насыщенный углеводород. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил содержит от 3 до 20 атомов углерода ((C₃-C₂₀)циклоалкил), от 3 до 8 атомов углерода ((C₃-C₈)циклоалкил), от 3 до 6 атомов углерода ((C₃-C₆)циклоалкил) или от 3 до 5 атомов углерода ((C₃-C₅)циклоалкил). В некоторых вариантах осуществления циклоалкил содержит от 3 до 8 атомов углерода и содержит одно или несколько циклических колец, включая конденсированные, мостиковые и спирочлененные кольцевые системы. Примеры подходящих циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются только ими, адамантил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклооктил, октагидропенталенил, октагидро-1H-инден, декагидронафталин, кубан, бицикло[3.1.0]гексан и бицикло[1.1.1]пентан и т. п.

[00194] Термин "карбоцикл" означает насыщенное, ненасыщенное или ароматическое кольцо, в котором каждый атом кольца является атомом углерода. Карбоцикл включает 3- - 10-членные моноциклические кольца, 6- - 12-членные бициклические кольца и 6- - 12-членные мостиковые кольца. Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из группы, состоящей из следующих: насыщенные, ненасыщенные и ароматические кольца. В типичном варианте осуществления ароматическое кольцо, например, фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексан, цикlopентан или циклогексен. Бициклический карбоцикл включает любую комбинацию насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, когда это допускает валентность. Бициклический карбоцикл включает любую комбинацию размеров колец, такие 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.

Типичные карбоциклы включают циклопентил, циклогексил, циклогексенил, адамантил, фенил, инданил и нафтил.

[00195] Термин "гетероцикл" означает насыщенное, ненасыщенное или ароматическое кольцо, содеожащее один или большее количество гетероатомов. Типичные гетероатомы включают атомы N, O, Si, P, B и S. Гетероциклы включают 3- - 10-членные моноциклические кольца, 6- - 12-членные бициклические кольца и 6- - 12-членные мостиковые кольца. Бициклический гетероцикл включает любую комбинацию насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, когда это допускает валентность. В типичном варианте осуществления ароматическое кольцо, например, пиридил, может быть конденсирован с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексан, циклопентан, морфолин, пиперидин или циклогексен. Бициклический гетероцикл включает любую комбинацию размеров колец, такие 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.

[00196] Термин "гетероарил" означает ароматическую группу, содержащую в кольце от 4 до 10 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из следующих: кислород, азот и сера. Такие гетероарильные группы могут содержать одно кольцо (т. е. пиридинил или фурил) или несколько конденсированных колец (т. е. индолизинил или бензотиенил), где конденсированные кольца могут быть или могут не быть ароматическим и/или содержать гетероатом при условии, что положение присоединения находится на атоме ароматической гетероарильной группы. В одном варианте осуществления кольцевой атом(ы) азота и/или серы гетероарильной группы необязательно окислен с образованием N-оксидного ($N \rightarrow O$), сульфинильного или сульфонильного фрагментов. Предпочтительные гетероарилы включают 5- или 6-членные гетероарилы, такие как пиридинил, пирролил, индолил, тιοфенил и фуранил.

[00197] Термин "гетероалкил" означает алкильный заместитель, в котором один или большее количество атомов углерода и любые присоединенные атомы водорода независимо заменены одинаковыми или разными гетероатомными группами. Например, 1, 2 или 3 атома углерода могут быть независимо заменены одинаковыми или разными гетероатомными заместителями.

[00198] Термин "замещенные" означает фрагменты, содержащие заместители, заменяющие водород у одного или большего количества атомов углерода или способных к замещению гетероатомов, например, содержащие NH или NH₂ соединения. Следует понимать, что "замещение" или "замещенный с попошью" включает явное условие того, что такое замещение соответствует допустимой валентности замещаемого атома и заместителя и что замещение дает стабильное соединение. Например, стабильные соединения включают, но не ограничиваются только ими, соединения, который самопроизвольно не подвергаются превращению, например, перегруппировке, циклизации,

элиминированию и т. п. В некоторых вариантах осуществления замещенные означает фрагменты, содержащие заместители, заменяющие два атома водорода у одного атома углерода, например, замещение двух атомов водорода у одного атома углерода оксогруппой, иминогруппой или тииооксогруппой. При использовании в настоящем изобретении термин "замещенные" включает все возможные заместители органических соединений. В широком смысле допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимых заместителей может быть один или большее количество и они могут быть одинаковыми или разными для подходящих органических соединений.

[00199] Специалисты в данной области техники должны опинимать, что заместители при необходимости сами могут быть замещенными. Если специально не указаны, как "незамещенные", указание на химические фрагменты в настоящем изобретении включает указание на замещенные варианты. Например, указание на "гетероарильную" группу или фрагмент явно включает замещенные и незамещенные варианты, если не указано иное.

[00200] Выражение "необязательно замещенный" означает, что не являющийся водородом заместитель может содержаться или может не содержаться у данного атома и, таким образом, описание включает структуры, в которых не являющийся водородом заместитель содержится, и структуры, в которых не являющийся водородом заместитель не содержится.

[00201] В некоторых вариантах осуществления заместители могут включать любые заместители, описанные в настоящем изобретении, например: галоген, гидроксигруппу, оксогруппу ($=O$), тииооксогруппу ($=S$), цианогруппу ($-CN$), нитрогруппу ($-NO_2$), иминогруппу ($=N-H$), oximo ($=N-OH$), 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 равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2). В другом типичном варианте осуществления заместители включают алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил и гетероарилалкил, любой из которых необязательно может содержать заместитель, такой как алкил, алкенил, алкинил, галоген, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, оксогруппа, тииооксогруппа, цианогруппа, нитрогруппа, иминогруппа, оксимная группа, гидразин, $-R^bOR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (where t is 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2); и где каждый R^a , R^b и R^c независимо выбран из группы, состоящей из следующих: водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил и гетероарилалкил; и где каждый R^a , R^b и R^c , если это допускает валентность,

необязательно может содержать заместитель, такой как алкил, алкенил, алкинил, галоген, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, оксогруппа, тииооксогруппа, цианогруппа, нитрогруппа, иминогруппа, оксимная группа, гидразин, $-R^bOR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2).

[00202] Термин "изомеры" означает два или большее количество соединений, содержащих одинаковые количества и типы атомов, групп или компонентов, но обладающих разными структурами и связностью атомов.

[00203] Термин "таутомер" означает один из двух или большего количества структурных изомеров, которые легко переходят из одной изомерной формы в другую и которые находятся в равновесии.

[00204] "Стереоизомеры" означают соединения, состоящие из одинаковых атомов, связанных одинаковыми связями, но обладающие разными трехмерными структурами, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее изобретение включает разные стереоизомеры и их смеси и включает "энантиомеры", которые представляют собой два стереоизомера, молекулы которых являются не налагающимися друг на друга зеркальными изображениями.

[00205] Отдельные энантиомеры и диастереоизомеры соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, можно получить синтетически из имеющихся в продаже исходных веществ, которые содержат асимметрические или стереогенные центры, или получить ацемиические смеси с последующим разделением по методикам разделения, хорошо известным специалистам с общей подготовкой в данной области техники. Примерами этих методик разделения являются (1) присоединение смеси энантиомеров к хиральному вспомогательному веществу, разделение полученной смеси диастереоизомеров с помощью перекристаллизации или хроматографии и отделение оптически чистого продукта от вспомогательного вещества, (2) образование соли с использованием оптически активного разделяющего реагента, (3) прямое разделение смеси оптических энантиомеров на хиральных хроматографических колонках или (4) кинетическое разделение с использованием стереоселективных химических или ферментативных реагентов. Рацемические смеси также можно разделить на соответствующие энантиомеры по хорошо известным методикам, таким как газовая хроматография на хиральной фазе или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Стереоселективный синтез, химическая или ферментативная реакция, в которой один реагент образует смесь неодинаковых количеств стереоизомеров при образовании нового стереоцентра или при превращении уже существующего, хорошо известны в данной области техники. Стереоселективный синтез включает энантио- и диастереоселективные превращения. См., например, Carreira and Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

[00206] Геометрические изомеры, образующиеся вследствие разного расположения заместителей у углерод-углеродной двойной связи или расположения заместителей у циклоалкильного или гетероциклического кольца, также могут существовать в соединениях, предлагаемых в настоящем изобретении. Символ=обозначает связь, которая может быть ординарной, двойной или тройной связью, описанной в настоящем изобретении. Заместители у углерод-углеродной двойной связи указаны как находящиеся в "Z" или "E" конфигурации, и термины "Z" и "E" используют в соответствии со стандартами IUPAC. Если не указано иное, структуры с двойными связями включают "E" и "Z" изомеры.

[00207] Заместители у углерод-углеродной двойной связи альтернативно можно назвать, как "цис" или "транс", где "цис" обозначает заместители, находящиеся с одной стороны двойной связи, и "транс" обозначает заместители, находящиеся с противоположных сторон двойной связи. Осположение заместителей у карбоциклического кольца также можно обозначить, как "цис" или "транс". Термин "цис" обозначает заместители, находящиеся с одной стороны от плоскости кольца и термин "транс" обозначает заместители, находящиеся с противоположных сторон от плоскости кольца. Смеси соединения, в котором заместители находятся одновременно с одной стороны и с противоположных сторон от плоскости кольца, обозначены "цис/транс".

[00208] Термины в единственном числе включают и термины во множественном числе, если в настоящем изобретении не указано иное или явно не следует из контекста. Указание диапазонов значений в настоящем изобретении предназначено просто для краткого указания каждого отдельного значения, находящегося в диапазоне, включая верхние и нижние границы диапазона, если в настоящем изобретении не указано иное, и каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно по отдельности было указано в настоящем изобретении. Все методики, описанные в настоящем изобретении, можно провести в любом подходящем порядке, если в настоящем изобретении не указано иное или явно не противоречит контексту. Применение любого и всех примеров или указание на типичные значения (т. е. "такой как") в настоящем изобретении предназначено только для лучшего описания вариантов осуществления и не налагает ограничения на объем формулы изобретения, если не указано иное.

[00209] В некоторых вариантах осуществления, где термин "примерно" приведен перед количественным значением, настоящее изобретение также включает само конкретное количественное значение, если специально не указано иное. При использовании в настоящем изобретении термин "примерно" означает отклонение на $\pm 10\%$ от номинального значения, если не указано или не предполагается иное. Значения количества компонента или материала в композиции в процентах являются массовыми, если иное не указано или не следует из контекста.

[00210] Если указана молекулярная масса, но не ее абсолютное значение, например, полимера, то молекулярная масса является средней молекулярной массой, если иное не указано или не следует из контекста.

[00211] Следует понимать, что порядок стадий или порядок проведения некоторых действий несущественен, если настоящее изобретение продолжает действовать. Кроме того, две или большее количество стадий или действий можно проводить одновременно.

[00212] Символ тире ("-"), находящийся не между двумя буквами или символами означает положение связывания или присоединения заместителя. Например, -NH_2 присоединен через атом азота.

[00213] Термины "активное средство", "лекарство", "фармакологически активное средство" и "активный фармацевтический ингредиент" используются взаимозаменяемым образом для указания соединения или композиции, которая при введении субъекту, вызывает желательный фармакологический или физиологический эффект путем локального или системного действия или их обоих.

[00214] Термины "индивидуум", "хозяин" и "субъект" используются взаимозаменяемым образом и означают животное, включая, но не ограничиваясь только ими, людей и не являющихся людьми приматов, включая обезьян и людей; грызунов, включая крыс и мышей; жвачные животные; лошадей; овец; кошачьих; собачьих; и т. п. "Млекопитающее" означает представителя или представителей любых видов млекопитающих и включает, например, собачьих, кошачьих, лошадей, крупный рогатый скот, овец, грызунов и т. п. и приматов, т. е. не являющихся людьми приматов и людей. Модели на животных, не являющихся людьми, т. е. млекопитающих, не являющихся людьми приматов, мышинных, зайцеобразных и т. п. можно использовать для экспериментальных исследований.

[00215] "Пациент" означает человека.

[00216] Термины "лечить", "лечение" и т. п. означают и обеспечение желательного фармакологического или физиологического эффекта, такого как ослабление одного или большего количества симптомов заболевания или нарушения. Эффект может быть профилактическим, т.е. полное или частичное предупреждение заболевания или его симптома и/или может быть терапевтическим, т.е. полное или частичное излечение заболевания и/или неблагоприятного эффекта, приписываемого заболеванию. "Лечение" при использовании в настоящем изобретении включает любое лечение заболевания у млекопитающего, в частности, у человека и включает: (а) предупреждение возникновения заболевания или симптома заболевания у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, но у которого оно еще недиагностировано (т. е. включая заболевания, которые могут быть связаны с первичным заболеванием или вызваны им); (б) подавление заболевания, т. е. остановку его развития; и (с) облегчение заболевания, т. е. обеспечение регрессии заболевания (т. е. уменьшение боли или ослабление другого симптома).

[00217] Термин "улучшение" или любая его грамматическая форма (например, улучшать, улучшаемое и т. п.), включает, но не ограничивается только ими, задержку начала или уменьшение тяжести заболевания или патологического состояния (например, диареи, бактериемии и/или эндотоксикоза). Улучшение при использовании в настоящем изобретении не требует полного отсутствия симптомов.

[00218] Выражение "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое при введении млекопитающему или другому субъекту для лечения заболевания, патологического состояния или нарушения, достаточно для проведения такого лечения заболевания, патологического состояния или нарушения. "Терапевтически эффективное количество" меняется в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести и возраста, массы тела и т. п., субъекта подвергающегося лечению.

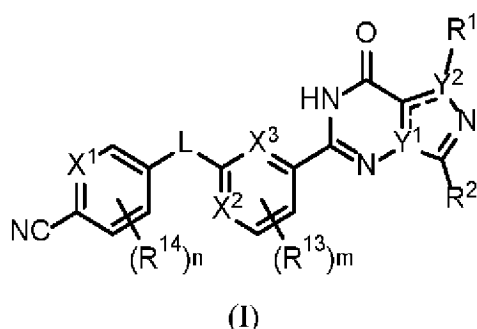
[00219] Обычно указание на некоторый элемент или его изображение, такой как водород или H, включает все изотопы этого элемента. Например, если группа R определена, как включающая водород или H, она также включает дейтерий и тритий. Таким образом, соединения, содержащие радиоизотопы, такие как тритий, ^{14}C , ^{32}P и ^{35}S , входят в объем настоящего изобретения. Процедуры введения таких меток в соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, очевидны для специалистов в данной области техники на основе раскрытия настоящего изобретения.

4.7. Типичные варианты осуществления

[00220] Как указано в настоящем изобретении, текст относится к разным вариантам осуществления предлагаемых в настоящем изобретении соединений, композиций и способов. Разные описанные варианты осуществления предоставляют множество иллюстративных примеров и их не следует считать альтернативными. Напротив, следует отметить, что описание различных вариантов осуществления в настоящем изобретении может перекрываться. Варианты осуществления, рассмотренные в настоящем изобретении, являются просто иллюстративными и не ограничивают объем настоящего изобретения.

[00221] Независимо от прилагаемой формулы изобретения объекты настоящего изобретения иллюстрируются следующими параграфами.

[00222] Параграф 1. Соединение формулы (I):



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

L означает связывающий фрагмент;

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: -H, необязательно замещенный ($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкил, необязательно замещенный ($\text{C}_3\text{-C}_6$)циклоалкил, необязательно замещенная ($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкоксигруппа и необязательно замещенный ($\text{C}_2\text{-}$

C₄)алкенил;

каждый R¹³ выбран из группы, состоящей из следующих: -H, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил и необязательно замещенная (C₁-C₆)алкоксигруппа;

каждый R¹⁴ независимо выбран из группы, состоящей из следующих: -H, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, галоген, необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил, необязательно замещенный (C₁-C₅)галогеналкил, необязательно замещенная (C₁-C₅)алкоксигруппа, необязательно замещенный (C₃-C₆)циклоалкил и необязательно замещенный (C₂-C₄)алкенил;

X¹ означает N или CR¹⁴;

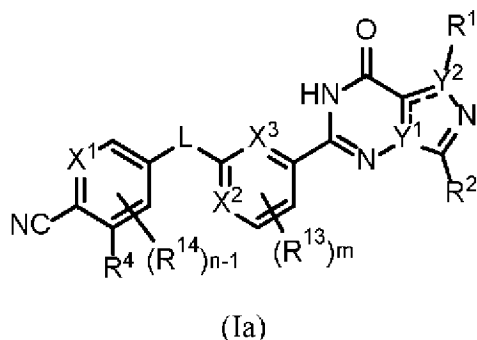
X² и X³ независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: N и CR¹³;

Y¹ и Y² независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: N и C, где один из Y¹ и Y² означает N;

m равно от 0 до 2; и

n равно от 1 до 4.

[00223] Параграф 2. Соединение по параграфу 1, где соединение описывается формулой (Ia):



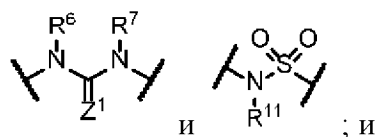
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый R¹³ выбран из группы, состоящей из следующих: -H, галоген и необязательно замещенная (C₁-C₆)алкоксигруппа; и

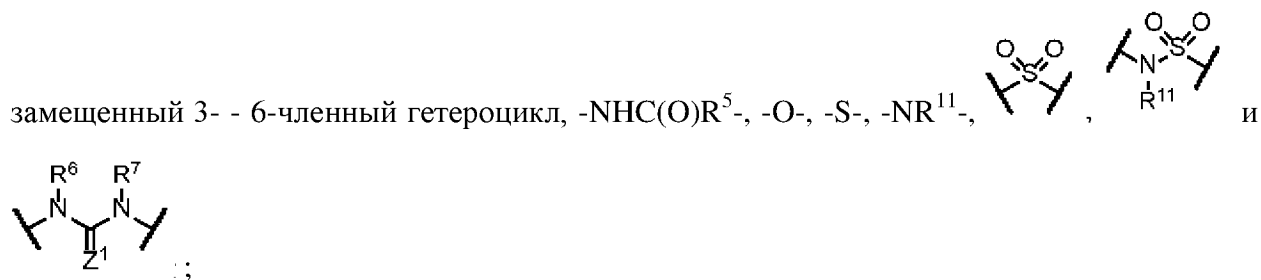
R⁴ и каждый R¹⁴ независимо выбран из группы, состоящей из следующих: -H, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, галоген, необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил и необязательно замещенный (C₁-C₅)галогеналкил.

[00224] Параграф 3. Соединение по параграфу 1 или 2 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где -L- означает -A-B-, где:

-A- выбран из группы, состоящей из следующих: ковалентная связь, необязательно замещенный (C₆-C₁₂) арил или (C₃-C₁₂) гетероарил, необязательно замещенный-(C₃-C₁₂) гетероарил-(C₁-C₅)алкилен-, необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл, -NHC(O)R⁵-,



-В- выбран из группы, состоящей из следующих: ковалентная связь, необязательно



где:

R^{11} означает Н или необязательно замещенный $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкил;

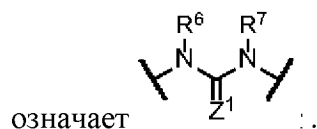
R^5 выбран из группы, состоящей из следующих: -OH , $\text{-(C}_1\text{-C}_5\text{)алкил}$, $\text{-(C}_1\text{-C}_5\text{)галогеналкил}$ и необязательно замещенный $(\text{C}_1\text{-C}_5\text{)алкилен}$;

R^6 и R^7 все независимо означают -H или необязательно замещенный $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкил; или R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, циклически связаны и образуют необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл;

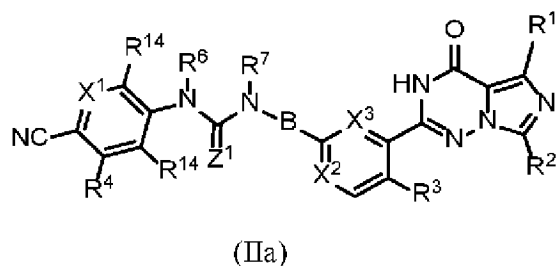
Z^1 выбран из группы, включающей О и S; и

по меньшей мере один из -А- и -В- не означает ковалентную связь.

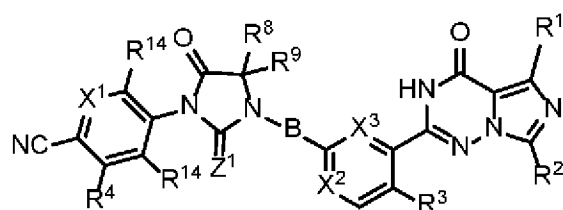
[00225] Параграф 4. Соединение по параграфу 3 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где -А-



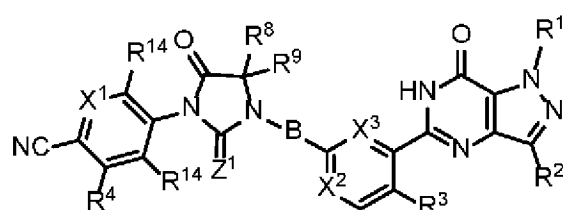
[00226] Параграф 5. Соединение по параграфу 4, где соединение описывается формулой (Па) или (Пб):



[00228] Параграф 7. Соединение по параграфу 6, где соединение описывается формулой (IIIa) или (IIIb):



(IIIa)

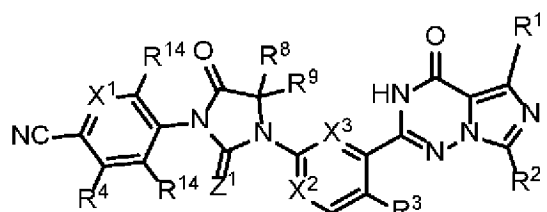


(IIIb)

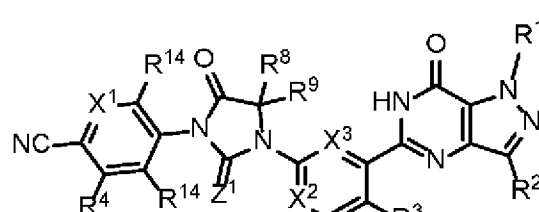
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^8 и R^9 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: -H и необязательно замещенный (C_1 - C_3)алкил, или R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклически связаны и образуют необязательно замещенный 3- - 6-членный карбоцикл или необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл; и Z^1 означает O или S.

[00229] Параграф 8. Соединение по параграфу 7, где B означает ковалентную связь и соединение описывается формулой (IVa) или (IVb):



(IVa)

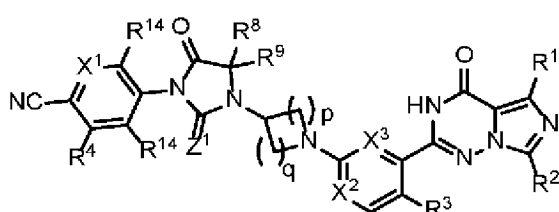


(IVb)

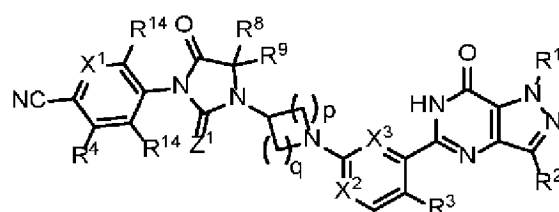
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

[00230] Параграф 9. Соединение по параграфу 7 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где -B- означает необязательно замещенный 4- - 6-членный гетероцикл.

[00231] Параграф 10. Соединение по параграфу 9, где соединение описывается формулой (Va) или (Vb):



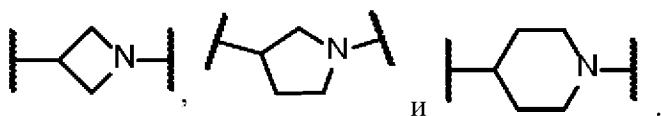
(Va)



(Vb)

или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где p и q независимо равны 1 или 2.

[00232] Параграф 11. Соединение по любому из параграфов 9-10 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где - В- означает



[00233] Параграф 12. Соединение по любому из параграфов 7-11 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 означает -H.

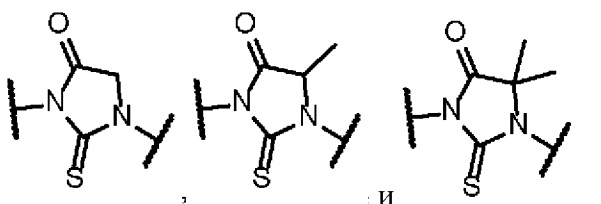
[00234] Параграф 13. Соединение по любому из параграфов 7-12 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^9 означает -H.

[00235] Параграф 14. Соединение по любому из параграфов 7-12 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^9 означает необязательно замещенный (C_1-C_3)алкил.

[00236] Параграф 15. Соединение по любому из параграфов 7-11 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 и R^9 все независимо означают необязательно замещенный (C_1-C_3)алкил.

[00237] Параграф 16. Соединение по любому из параграфов 7-15 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где Z^1 означает S.

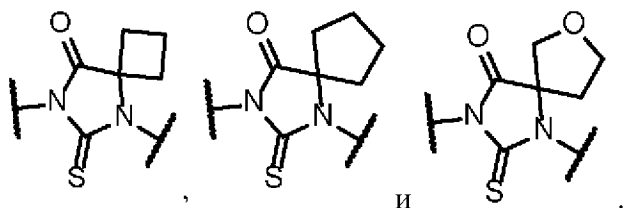
[00238] Параграф 17. Соединение по параграфу 16 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где -А- выбран из группы, состоящей из следующих:



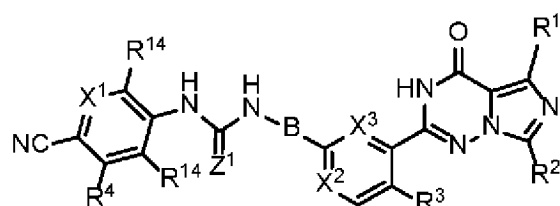
[00239] Параграф 18. Соединение по любому из параграфов 7-11 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклически связаны и образуют необязательно замещенный 3- - 6-членный карбоцикл или необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл.

[00240] Параграф 19. Соединение по параграфу 18 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где необязательно замещенный 3- - 6-членный карбоцикл или необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный циклобутил, необязательно замещенный циклопентил и необязательно замещенный тетрагидрофуран.

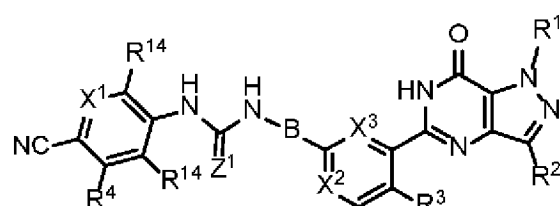
[00241] Параграф 20. Соединение по параграфу 18 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где -А- выбран из группы, состоящей из следующих:



[00242] Параграф 21. Соединение по параграфу 5, где R^6 и R^7 все означают -H и соединение описывается формулой (VIa) или (VIb):



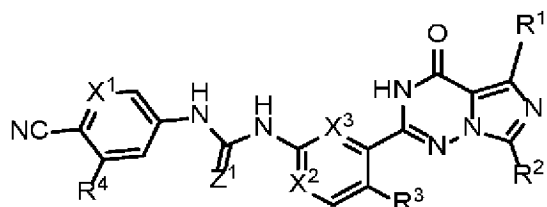
(VIa)



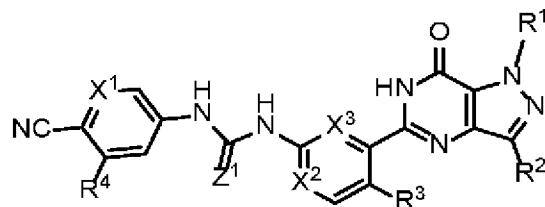
(VIb)

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

[00243] Параграф 22. Соединение по параграфу 21, где -В- означает связь и соединение описывается формулой (VIIa) или (VIIb):



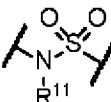
(VIIa)



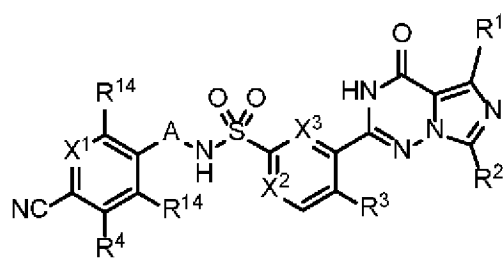
(VIIb)

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

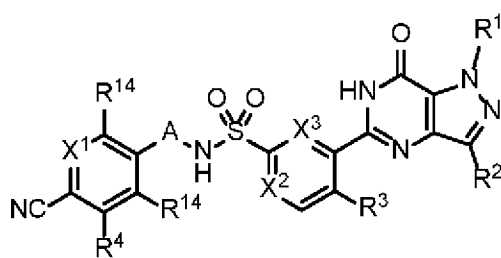
[00244] Параграф 23. Соединение по параграфу 3 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где -В-

означает  и R^{11} означает -H или необязательно замещенный (C_1 - C_3)алкил.

[00245] Параграф 24. Соединение по параграфу 23, где соединение описывается формулой (VIIIa) или (VIIIb):



(VIIIa)

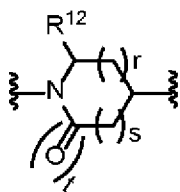


(VIIIb)

или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из группы, состоящей из следующих: -H и необязательно замещенный (C_1 - C_5)алкоксигруппу.

[00246] Параграф 25. Соединение по параграфу 23 или 24 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где -A- означает необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл.

[00247] Параграф 26. Соединение по параграфу 25 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где -A- означает

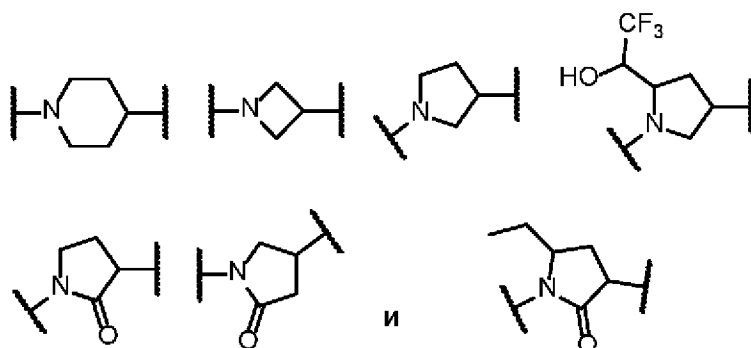


где:

R^{12} выбран из группы, состоящей из следующих: -H, -OH, необязательно замещенный (C_1 - C_3)алкил и необязательно замещенный (C_1 - C_5)галогеналкил; и

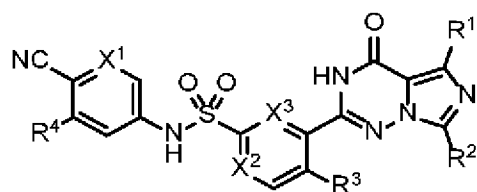
r, s и t независимо равны 0 или 1.

[00248] Параграф 27. Соединение по параграфу 26 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где -A- выбран из группы, состоящей из следующих:

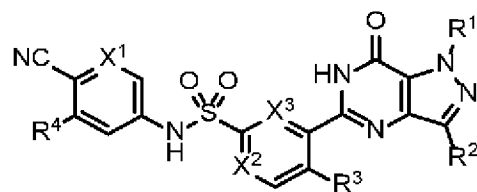


[00249] Параграф 28. Соединение по параграфу 23 или 24, или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где -A- означает ковалентную связь.

[00250] Параграф 29. Соединение по параграфу 28, где соединение описывается формулой (IXa) или (IXb):



(IXa)

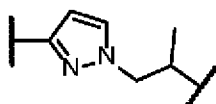


(IXb)

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

[00251] Параграф 30. Соединение по параграфу 23 или 24, или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где -A- означает необязательно замещенный $-(C_3-C_{12})$ гетероарил- (C_1-C_5) алкилен-.

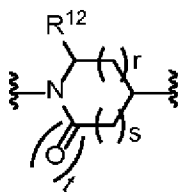
[00252] Параграф 31. Соединение по параграфу 30 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где -A-



означает

[00253] Параграф 32. Соединение по параграфу 3 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где -A- означает необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл.

[00254] Параграф 33. Соединение по параграфу 32 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где -A- означает

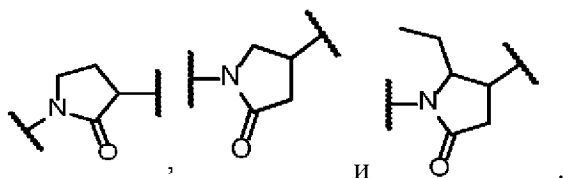


где:

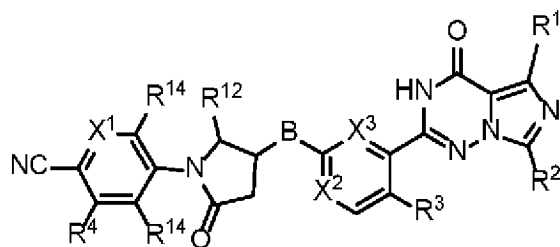
R^{12} выбран из группы, состоящей из следующих: -H, -OH, необязательно замещенный (C_1-C_3) алкил и необязательно замещенный (C_1-C_5) галогеналкил; и

r , s и t независимо равны 0 или 1.

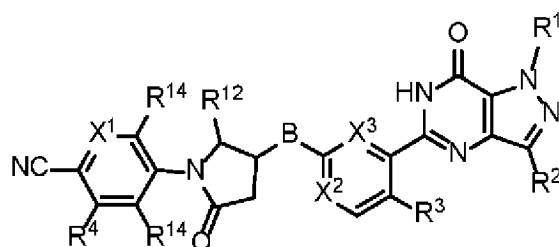
[00255] Параграф 34. Соединение по параграфу 33 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где -A- выбран из группы, состоящей из следующих:



[00256] Параграф 35. Соединение по параграфу 33, где соединение описывается формулой (Xa) или (Xb);



(Xa)



(Xb)

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

R^3 выбран из группы, состоящей из следующих: -H и необязательно замещенная (C_1 - C_6)алкоксигруппа; и

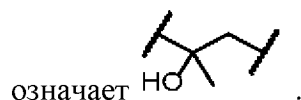
R^{12} означает -H, или необязательно замещенный (C_1 - C_3)алкил.

[00257] Параграф 36. Соединение по параграфу 35 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12} означает этил.

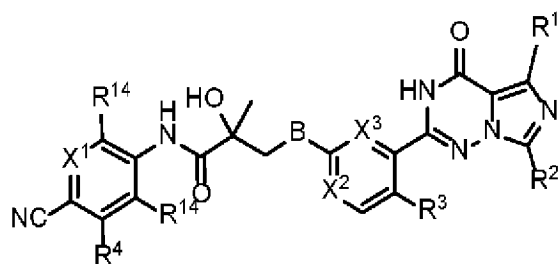
[00258] Параграф 37. Соединение по любому из параграфов 32-36 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где -B- означает -O-, -S-, -NH-, -SO₂-, или -NHSO₂-.

[00259] Параграф 38. Соединение по параграфу 3 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где -A- означает -NHC(O) R^5 -.

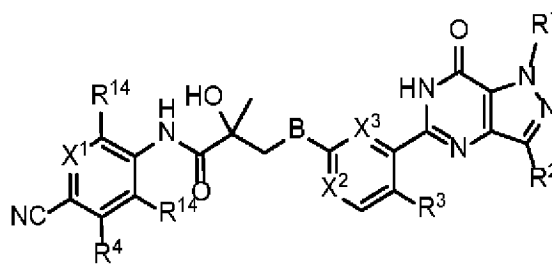
[00260] Параграф 39. Соединение по параграфу 38 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5



[00261] Параграф 40. Соединение по параграфу 39, где соединение описывается формулой (XIa) или (XIb):



(XIa)



(XIb)

или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из группы, состоящей из следующих: -H и необязательно замещенная (C_1 - C_6)алкоксигруппа.

[00262] Параграф 41. Соединение по любому из параграфов 38-40 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где -B- выбран из группы, состоящей из следующих: -O-, -S-, -SO₂- и -NHSO₂-.

[00263] Параграф 42. Соединение по любому из параграфов 1-41 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 означает необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил.

[00264] Параграф 43. Соединение по параграфу 42 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 означает -CH₃.

[00265] Параграф 44. Соединение по любому из параграфов 1-43, где R^2 означает необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил.

[00266] Параграф 45. Соединение по параграфу 44 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 означает н-пропил.

[00267] Параграф 46. Соединение по любому из параграфов 1-45 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 означает необязательно замещенную (C_1 - C_3)алкоксигруппу.

[00268] Параграф 47. Соединение по параграфу 46 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 означает этоксигруппу.

[00269] Параграф 48. Соединение по любому из параграфов 1-47 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{14} и R^4 означает необязательно замещенный (C_1 - C_5)галогеналкил или галоген.

[00270] Параграф 49. Соединение по параграфу 48 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{14} и R^4 означает -CF₃, F или -Cl.

[00271] Параграф 50. Соединение по любому из параграфов 1-49 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 , X^2 , и X^3 все означают CH.

[00272] Параграф 51. Соединение по любому из параграфов 1-49 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 означает N.

[00273] Параграф 52. Соединение по параграфу 51 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где X^2 и X^3 все означают СН.

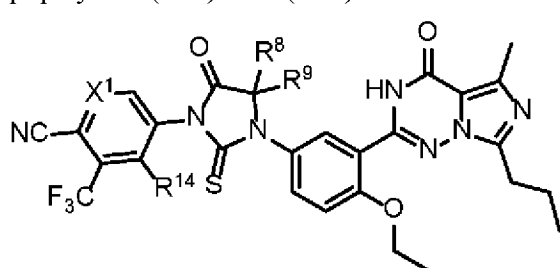
[00274] Параграф 53. Соединение по любому из параграфов 1-49 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где X^2 означает N.

[00275] Параграф 54. Соединение по параграфу 53 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 и X^3 все означают СН.

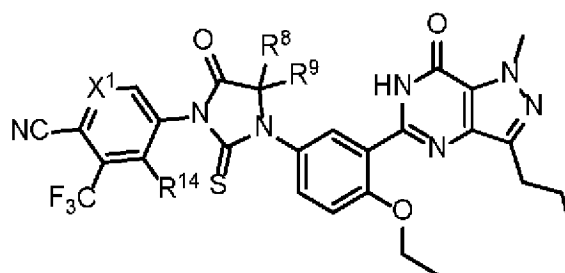
[00276] Параграф 55. Соединение по любому из параграфов 1-49 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где X^3 означает N.

[00277] Параграф 56. Соединение по параграфу 55 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 и X^2 все означают СН.

[00278] Параграф 57. Соединение по параграфу 8, где соединение описывается формулой (IVc) или (IVd):



(IVc)



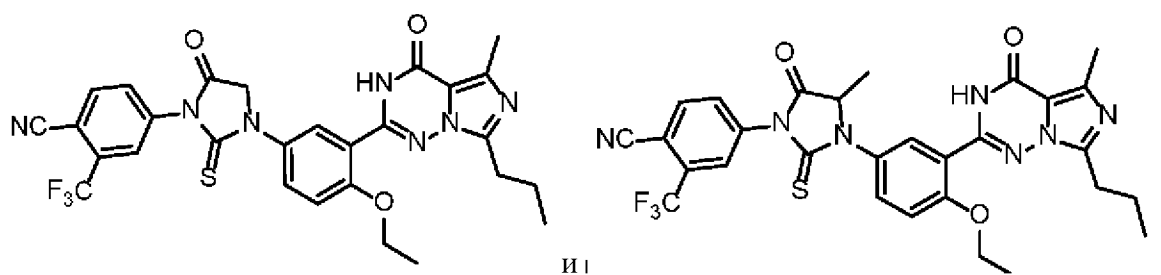
(IVd)

или

его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{14} означает -H или галоген (например, -F).

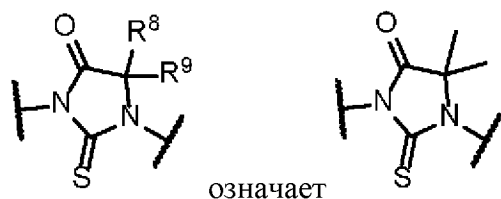
[00279] Параграф 58. Соединение по параграфу 57 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 и R^9 все независимо означают H или необязательно замещенный (C_1 - C_3)алкил (например, - CH_3).

[00280] Параграф 59. Соединение по параграфу 58, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:

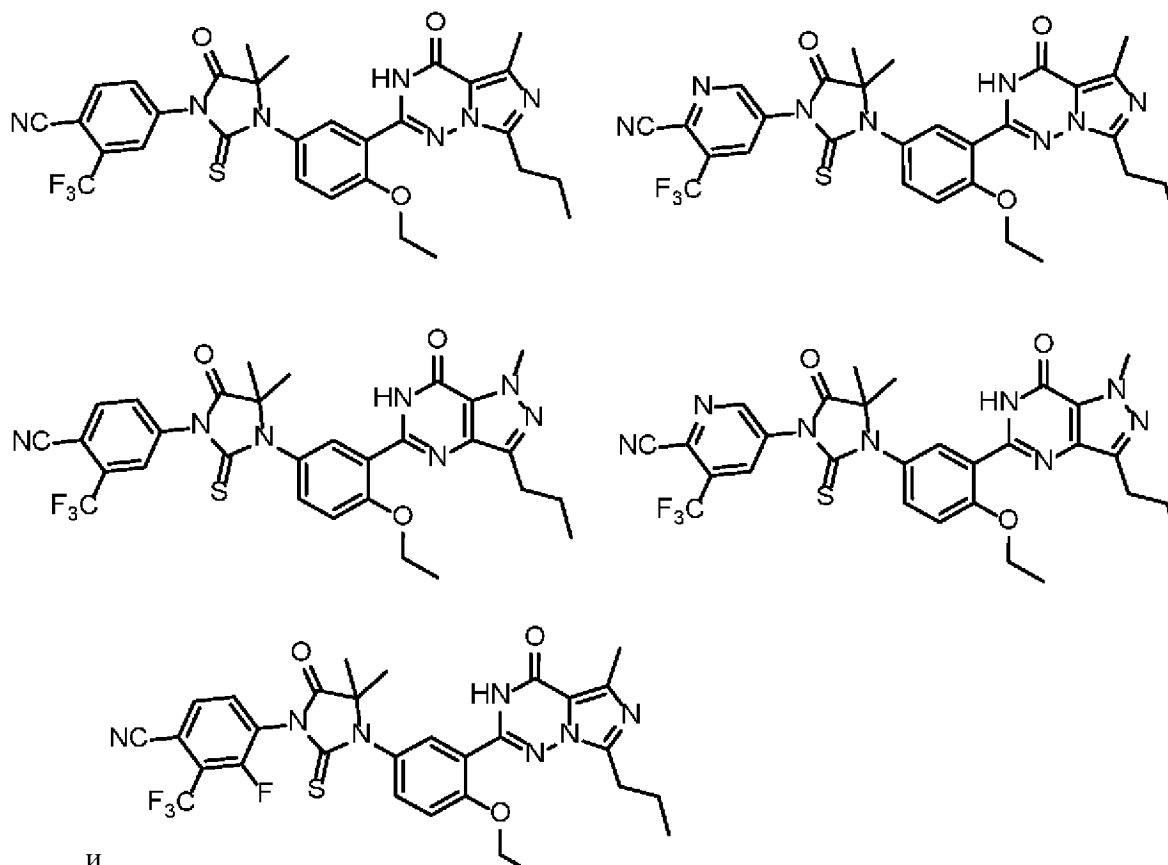


или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

[00281] Параграф 60. Соединение по параграфу 58, где



[00282] Параграф 61. Соединение по параграфу 60 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:

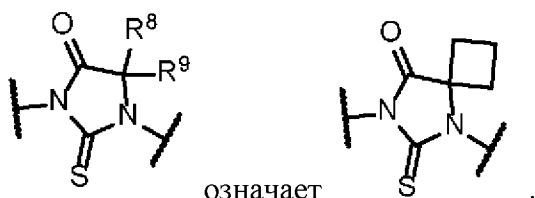


или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

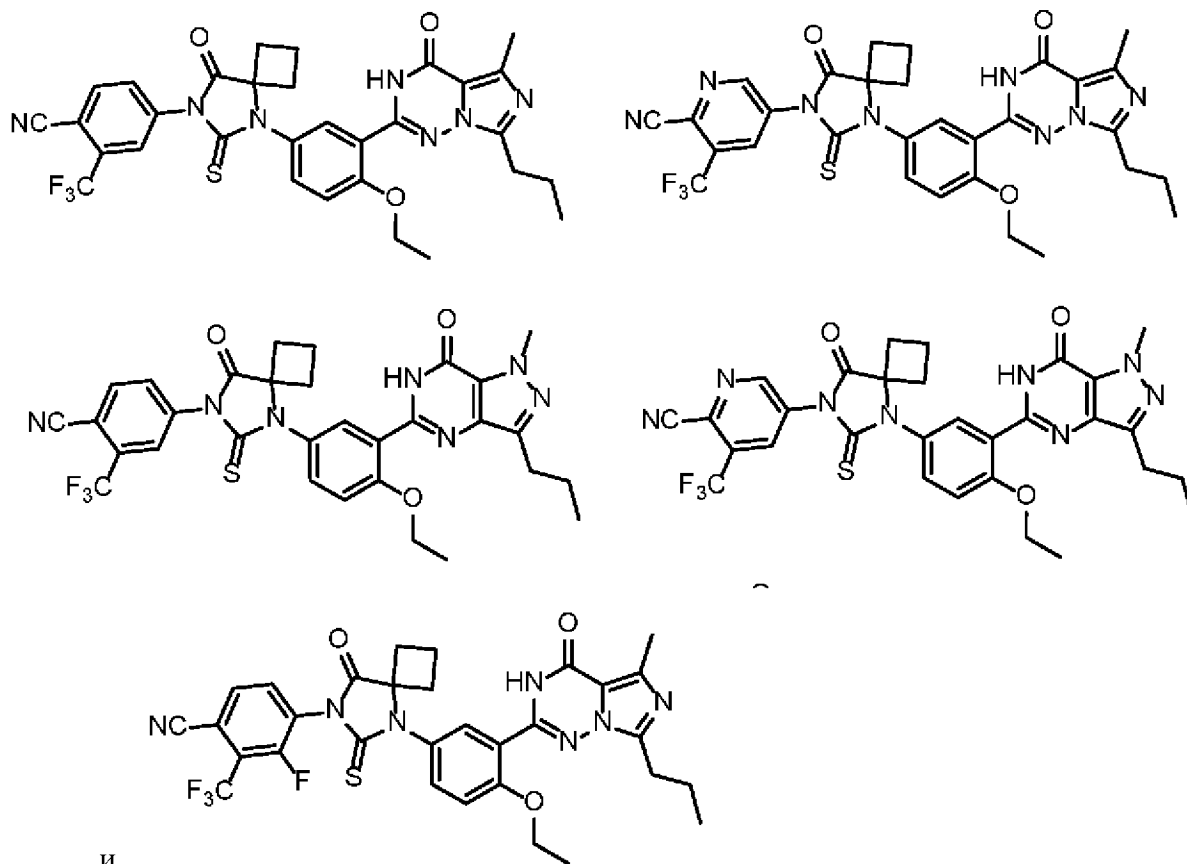
[00283] Параграф 62. Соединение по параграфу 57 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 и R^9

вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклически связаны и образуют необязательно замещенный 3- - 6-членный карбоцикл или необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл (например, 4-членный или 5-членный карбоцикл или гетероцикл), который выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный циклобутил, необязательно замещенный циклопентил и необязательно замещенный тетрагидрофуран.

[00284] Параграф 63. Соединение по параграфу 62 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где

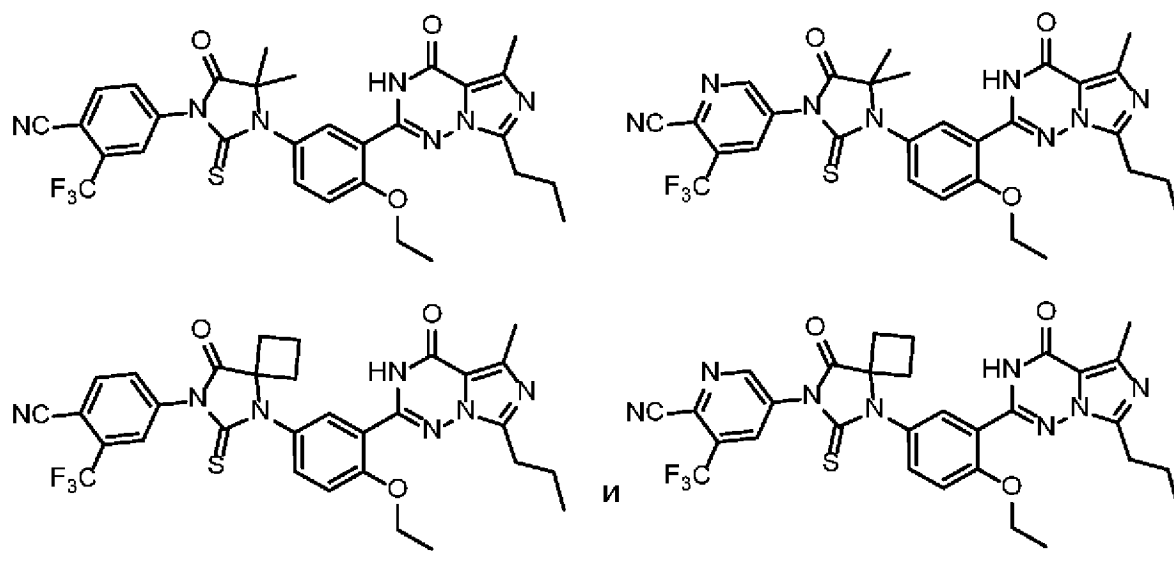


[00285] Параграф 64. Соединение по параграфу 63, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



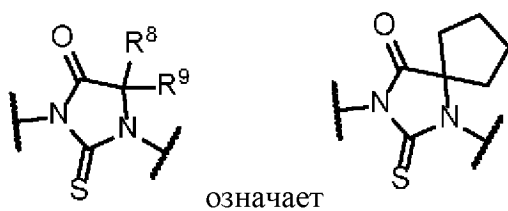
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

[00286] Параграф 65. Соединение по любому из параграфов 60-64, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:

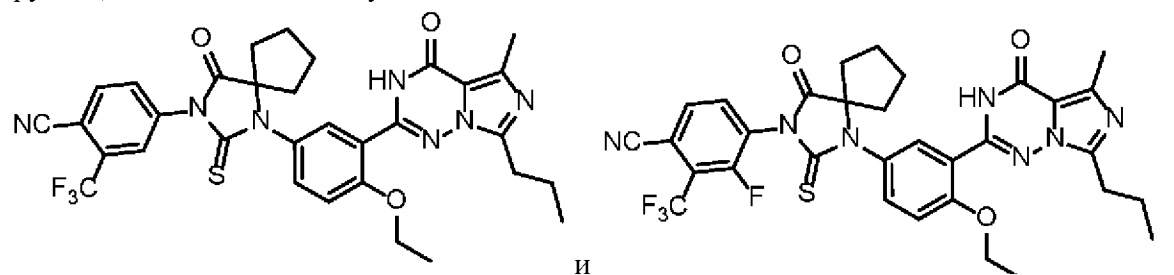


или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

[00287] Параграф 66. Соединение по параграфу 62 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где

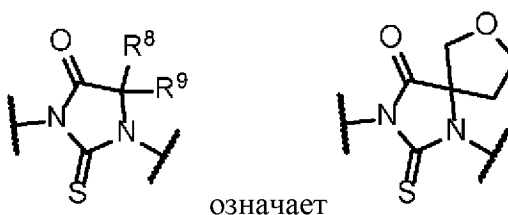


[00288] Параграф 67. Соединение по параграфу 66, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



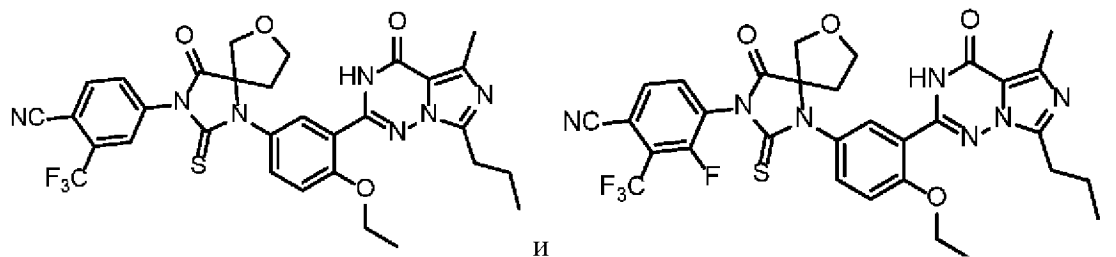
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

[00289] Параграф 68. Соединение по параграфу 62 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где



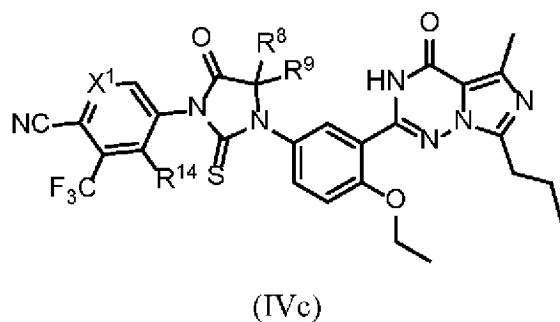
[00290] Параграф 69. Соединение по параграфу 68, где соединение выбрано из

группы, состоящей из следующих:



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

[00291] Параграф 70. Соединение по параграфу 8, где соединение описывается формулой (IVc):



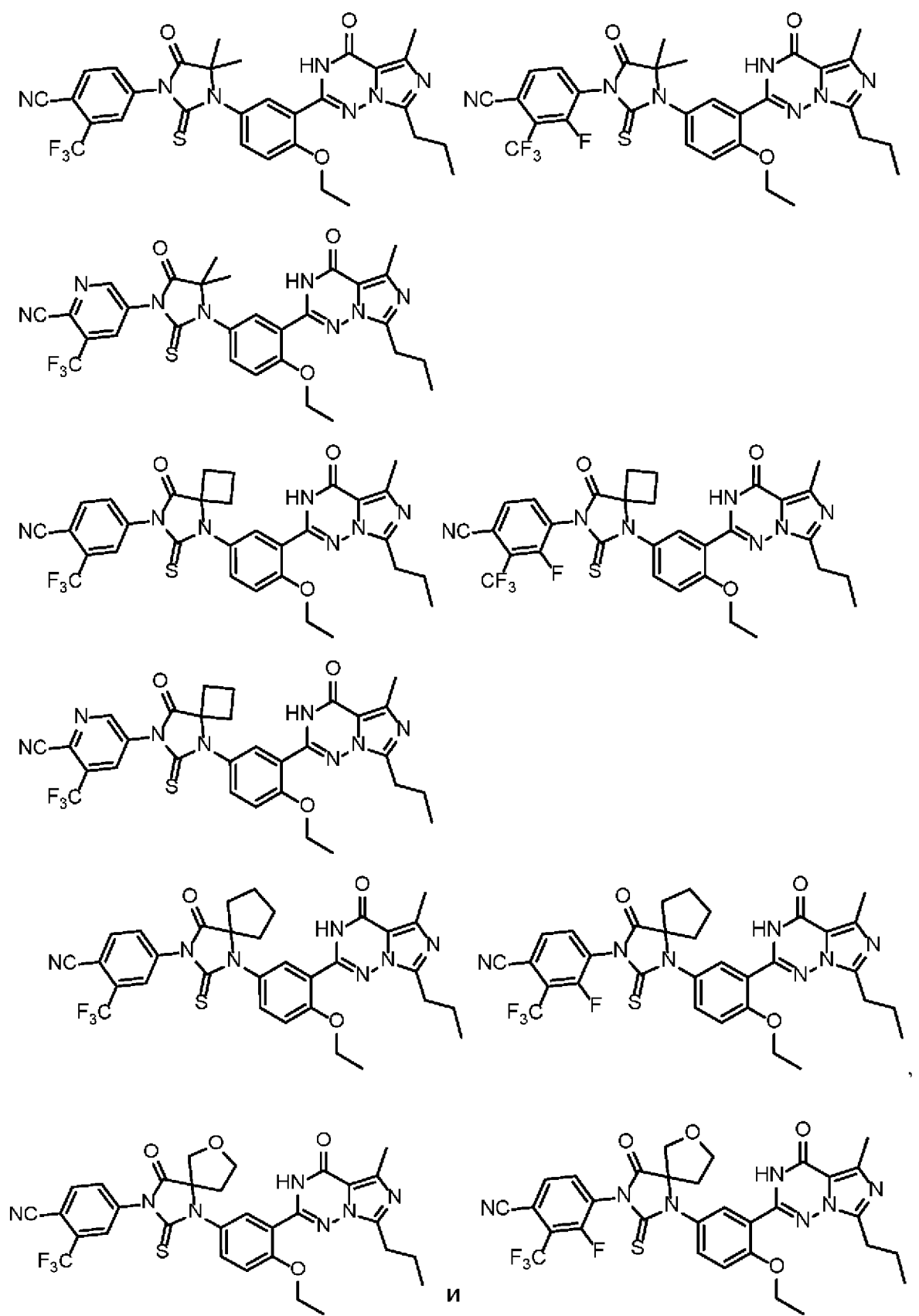
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X¹ означает CH или N;

R¹⁴ означает -H или галоген; и

R⁸ и R⁹ все независимо означают H или (C₁-C₃)алкил (например, R⁸ и R⁹ все означают -CH₃), или R⁸ и R⁹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклически связаны и образуют необязательно замещенный 3- - 5-членный карбоцикл или необязательно замещенный 4-членный или 5-членный гетероцикл (например, циклопентан циклобутан, циклопентан, оксетан или тетрагидрофуран).

[00292] Параграф 71. Соединение по параграфу 70, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:

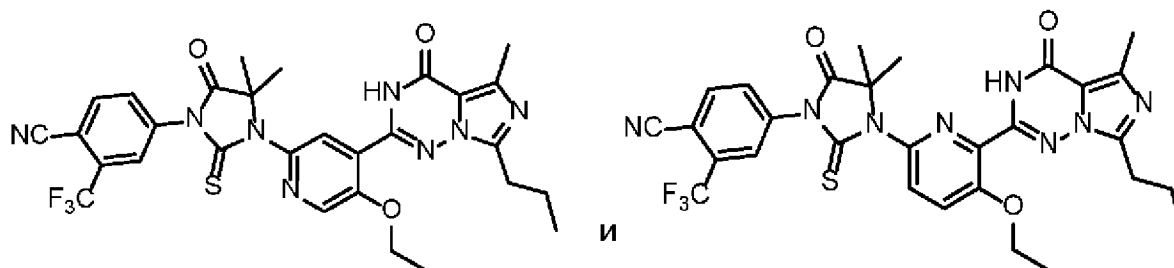


или его фармацевтически приемлемая соль.

[00293] Параграф 72. Соединение по параграфу 8 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где X² означает N и X³ означает CH, или X² означает CH и X³ означает N.

[00294] Параграф 73. Соединение по параграфу 72 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 и R^9 все означают необязательно замещенный (C_1 - C_3)алкил (например, $-CH_3$).

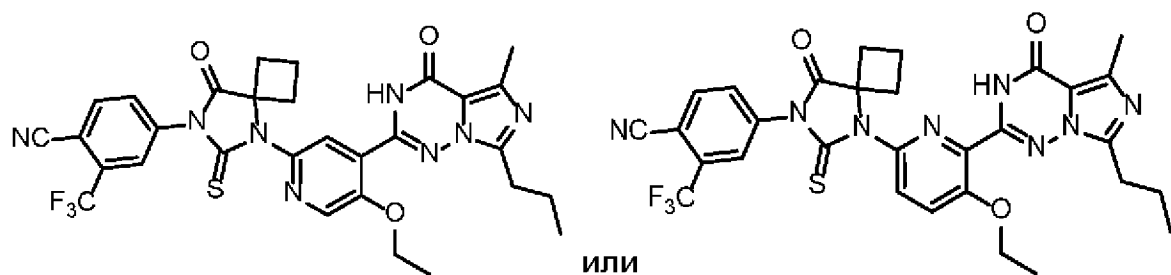
[00295] Параграф 74. Соединение по параграфу 73, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



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

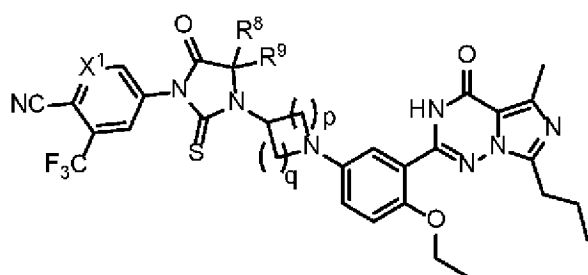
[00296] Параграф 75. Соединение по параграфу 72 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклически связаны и образуют необязательно замещенный 3- - 6-членный карбоцикл или необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл (например, 4-членный или 5-членный карбоцикл или гетероцикл), который выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный циклобутил, необязательно замещенный цикlopентил и необязательно замещенный тетрагидрофуран.

[00297] Параграф 76. Соединение по параграфу 75, где соединением является



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

[00298] Параграф 77. Соединение по параграфу 10, где соединение описывается формулой (Vc):

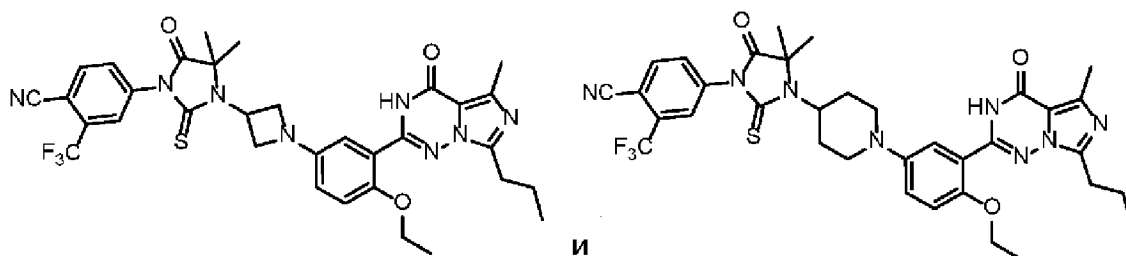


(Vc)

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

[00299] Параграф 78. Соединение по параграфу 77 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 и R^9 все означают необязательно замещенный (C_1 - C_3)алкил (например, $-CH_3$).

[00300] Параграф 79. Соединение по параграфу 78, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:

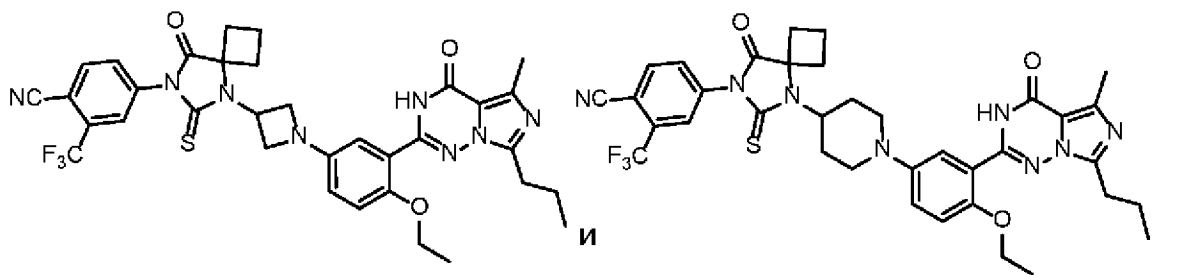


и

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

[00301] Параграф 80. Соединение по параграфу 77 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклически связаны и образуют необязательно замещенный 3- - 6-членный карбоцикл или необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл (например, 4-членный или 5-членный карбоцикл или гетероцикл), который выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный циклобутил, необязательно замещенный цикlopентил и необязательно замещенный тетрагидрофуран.

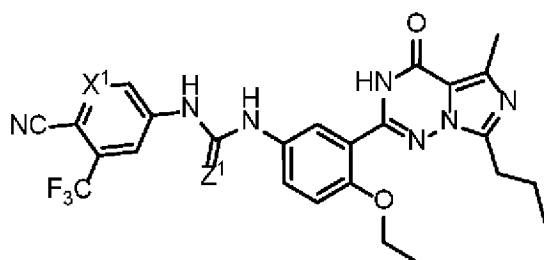
[00302] Параграф 81. Соединение по параграфу 80, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



и

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

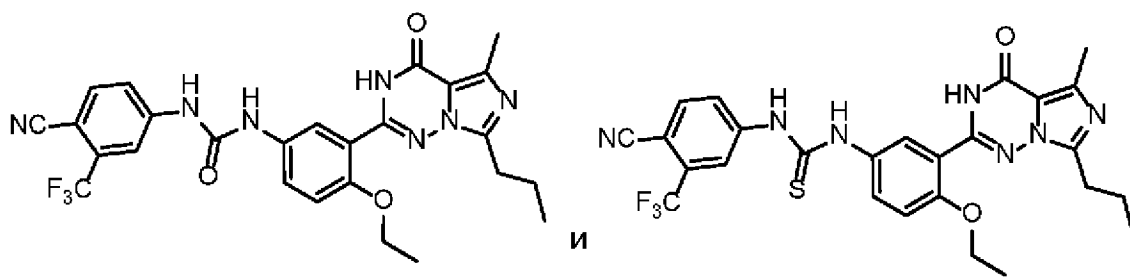
[00303] Параграф 82. Соединение по параграфу 22, где соединение описывается формулой (VIIc):



(VIIc)

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

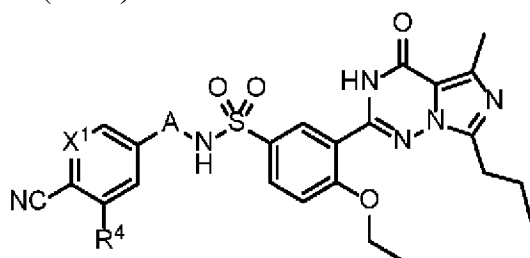
[00304] Параграф 83. Соединение по параграфу 82, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



и

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

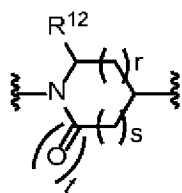
[00305] Параграф 84. Соединение по параграфу 24, где соединение описывается формулой (VIIIc):



(VIIIc)

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

[00306] Параграф 85. Соединение по параграфу 84 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где -А- означает

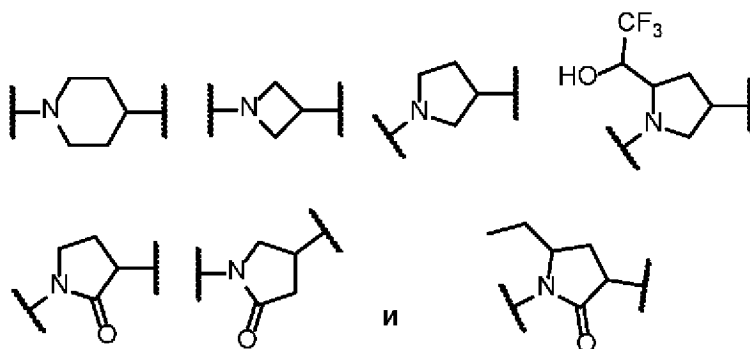


где:

R^{12} выбран из группы, состоящей из следующих: -H, -OH, необязательно замещенный (C_1 - C_3)алкил и необязательно замещенный (C_1 - C_5)галогеналкил; и

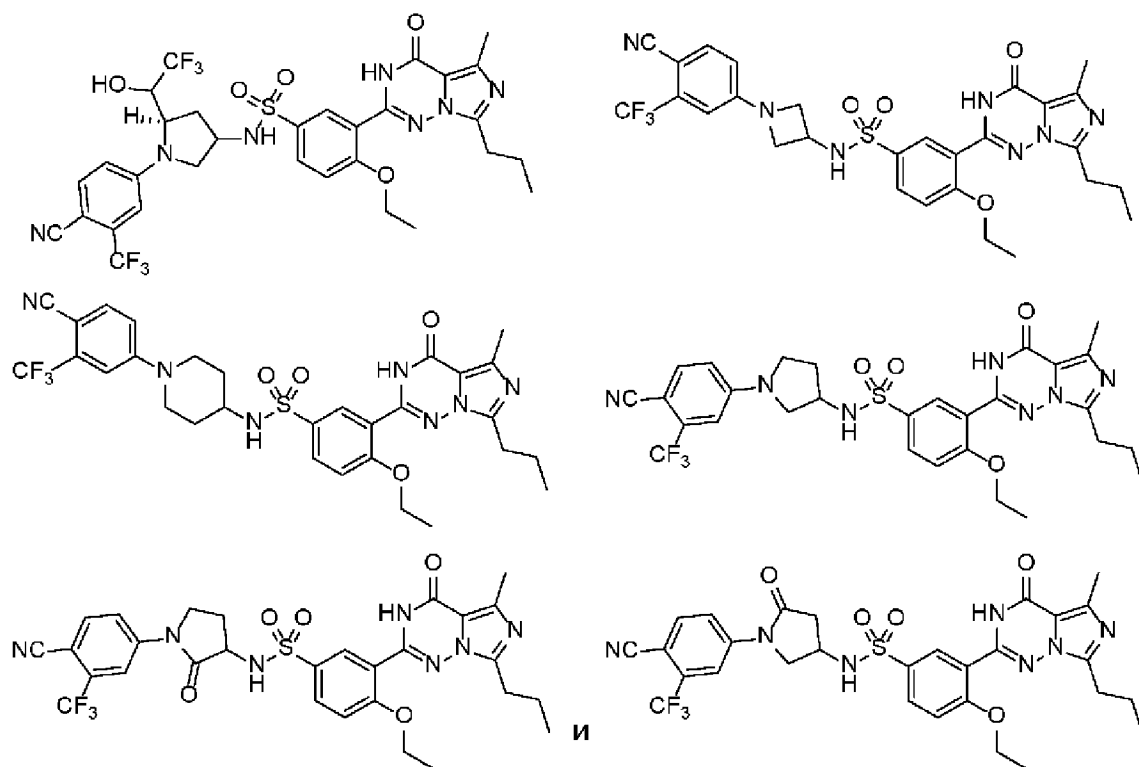
r , s и t независимо равны 0 или 1.

[00307] Параграф 86. Соединение по параграфу 85, где -A- выбран из группы, состоящей из следующих:



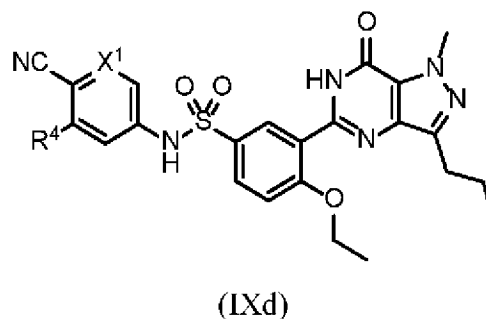
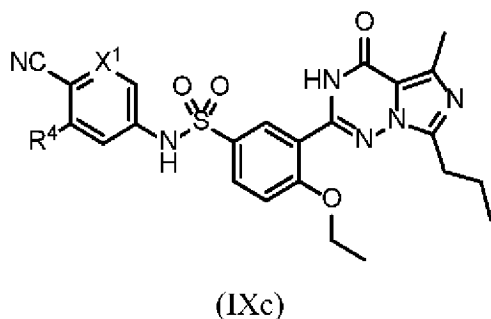
[00308] Параграф 87. Соединение по параграфу 85 или 86, или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 означает - CF_3 .

[00309] Параграф 88. Соединение по параграфу 87, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



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

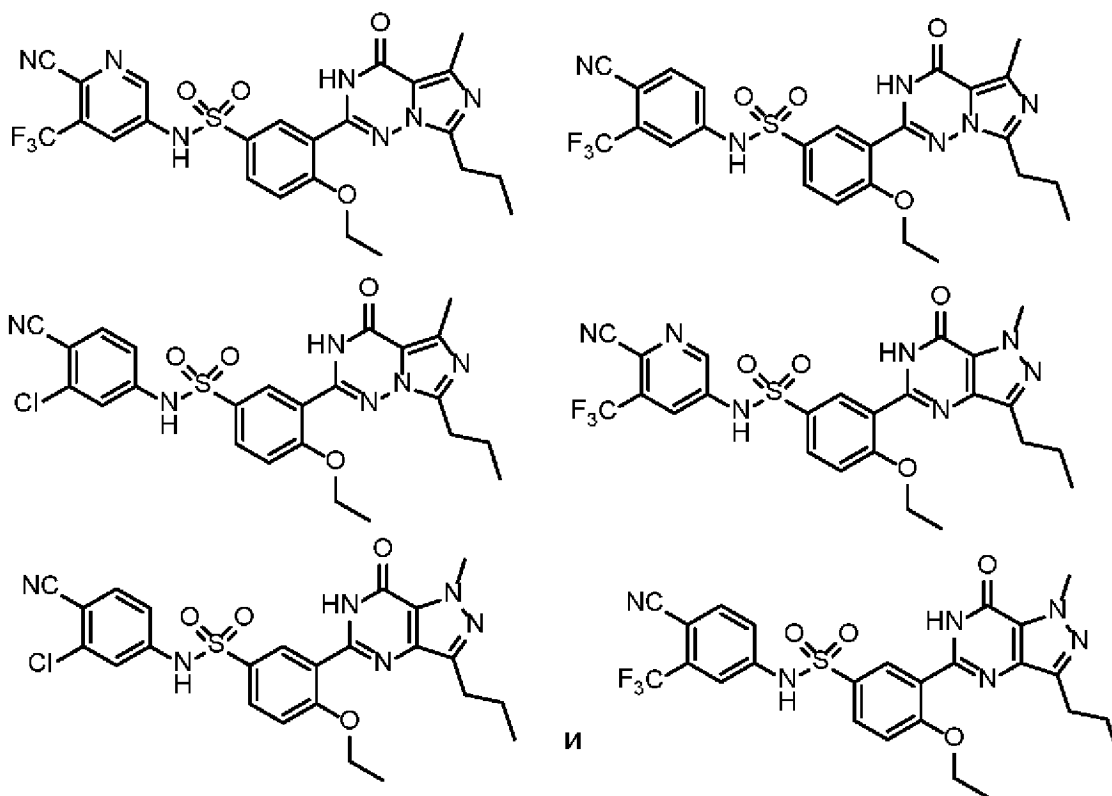
[00310] Параграф 89. Соединение по параграфу 29, где соединение описывается формулой (IXc) или (IXd):



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

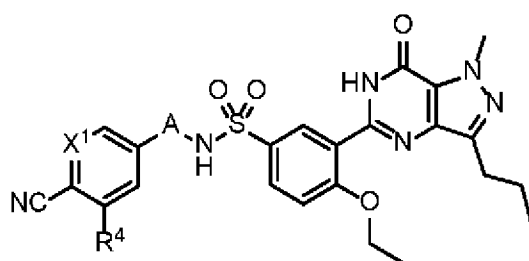
[00311] Параграф 90. Соединение по параграфу 89 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ означает -CF₃ или -Cl.

[00312] Параграф 91. Соединение по параграфу 90, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



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

[00313] Параграф 92. Соединение по параграфу 24, где соединение описывается формулой (VIII_d):



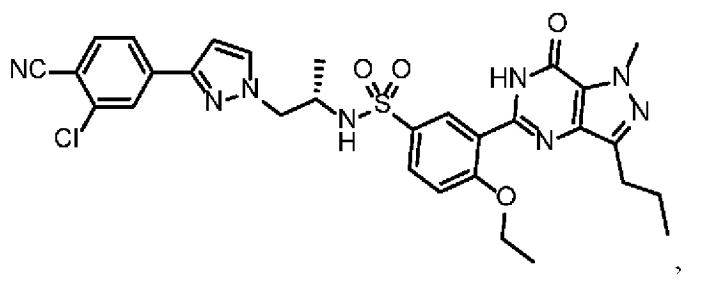
(VIII_d)

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

[00314] Параграф 93. Соединение по параграфу 92 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ означает -Cl.

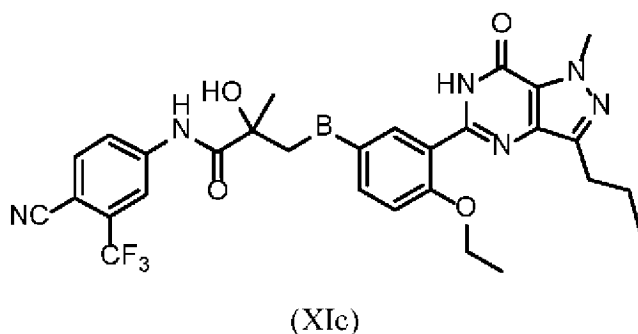
[00315] Параграф 94. Соединение по параграфу 92 или 93, где -A- означает необязательно замещенный -(C₃-C₁₂)гетероарил-(C₁-C₅)алкилен-.

[00316] Параграф 95. Соединение по параграфу 94, где соединением является



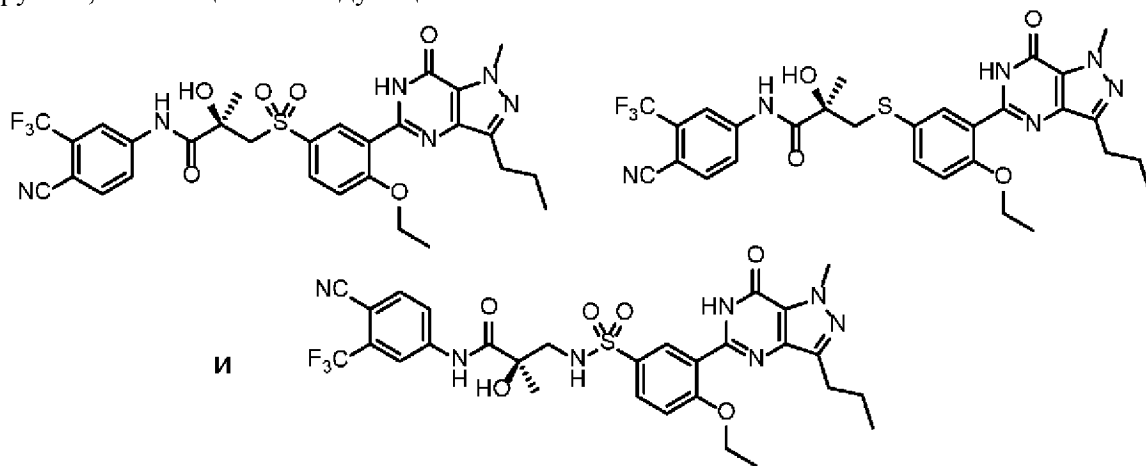
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

[00317] Параграф 96. Соединение по параграфу 41, где соединение описывается формулой (XIc):



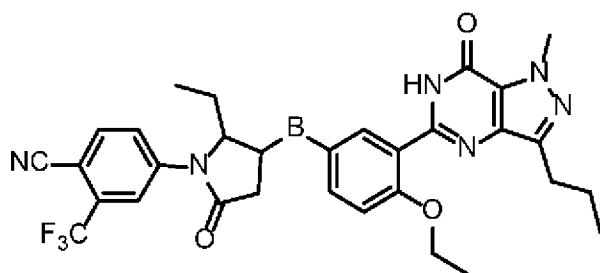
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

[00318] Параграф 97. Соединение по параграфу 96, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



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

[00319] Параграф 98. Соединение по параграфу 36, где соединение описывается формулой (Xc):

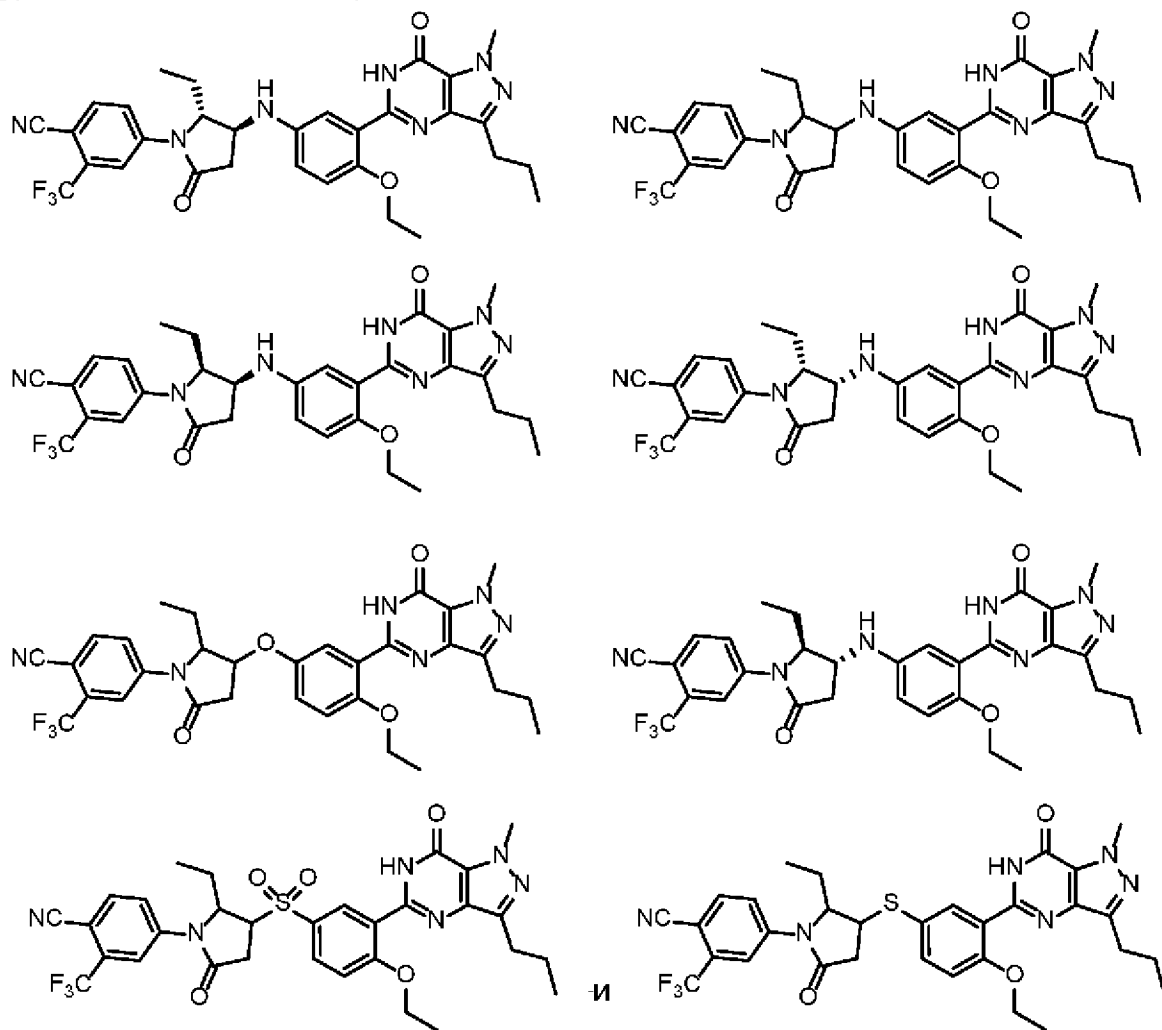


(Xc)

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

[00320] Параграф 99. Соединение по параграфу 98 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где -В- выбран из группы, состоящей из следующих: -NH-, -O-, -S- и -SO₂-.

[00321] Параграф 100. Соединение по параграфу 99, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



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

[00322] Параграф 101. Соединение по параграфу 1, где соединением является

соединение таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль.

[00323] Параграф 102. Фармацевтическая композиция, содержащая:

соединение или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1-101; и

по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

[00324] Параграф 103. Соединение для применения для модулирования андрогенового рецептора и/или ингибирования PDE-5, где соединением является соединение или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов 1-101.

[00325] Параграф 104. Фармацевтическая композиция для применения для модулирования андрогенового рецептора и/или ингибирования PDE-5, где фармацевтическая композиция соответствует параграфу 102.

[00326] Параграф 105. способ модулирования андрогенового рецептора и/или ингибирования PDE-5, способ включает взаимодействие биологической системы, содержащей андрогеновый рецептор и/или PDE-5, с эффективным количеством соединения или его сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли по любому из параграфов 1-100.

[00327] Параграф 106. Способ по параграфу 105, где биологическая система содержится в образце *in vitro*.

[00328] Параграф 107. Способ по параграфу 105 или 106, где способ включает ингибирование андрогенового рецептора.

[00329] Параграф 108. Способ по любому из параграфов 105-107, где способ включает ингибирование PDE-5.

5. ПРИМЕРЫ

[00330] Следующие примеры приведены для иллюстрации настоящего изобретения и никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения. Любые способы, которые функционально эквивалентны, входят в объем настоящего изобретения. Разные модификации настоящего изобретения в дополнение к описанным в настоящем изобретении очевидны специалистам в данной области техники из предшествующего описания и прилагаемых чертежей. Такие модификации входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

[00331] Если не указано иное, все температуры приведены в градусах Цельсия. Приняты меры для обеспечения точности используемых значений (например, количества, температуры и т. п.), но возможны некоторые экспериментальные погрешности и отклонения.

[00332] В примерах ниже, если аббревиатура не определена, она обладает обычным общепринятым значением.

LC-MS=жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

MS=масс-спектрометрия

THF=тетрагидрофуран

NaHCO_3 =бикарбонат натрия
 Cs_2CO_3 =карбонат цезия
 NaNH_2 =гидрид натрия
 o/n =в течение ночи
 HATU =1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат
 r.t. =комнатная температура
 LAH =алюмогидрид лития
 DCM =дихлорметан
 DMF =диметилформамид
 DMSO =диметилсульфоксид
 DIEA =диизопропилэтиламин
 EtOAc или EA =этилацетат
 EtOH =этанол
 EDCI =1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
 г =грамм
 ч =час
 HCl =хлороводородная кислота
 HPLC =высокоэффективная жидкостная хроматография
 HOAc =уксусная кислота
 HOBt =гидроксibenзотриазол
 M =молярная концентрация
 MeOH =метанол
 мг =миллиграммы
 мл =миллилитры
 ммоли =миллимоли
 т. пл. =температура плавления
 m/z =отношение массы к заряду
 NaCl =хлорид натрия
 Na_2CO_3 =карбонат натрия
 NMR =ядерный магнитный резонанс
 NaOH =гидроксид натрия
 Na_2SO_4 =сульфат натрия
 част./млн =частей на миллион
 TFA =трифторуксусная кислота
 TLC =тонкослойная хроматография
 TsOH =п-толуолсульфоновая кислота
 UV =ультрафиолетовое излучение
 $\text{мас.}\%$ =мас. %
 мкM =микромольная концентрация

Общие методики синтеза

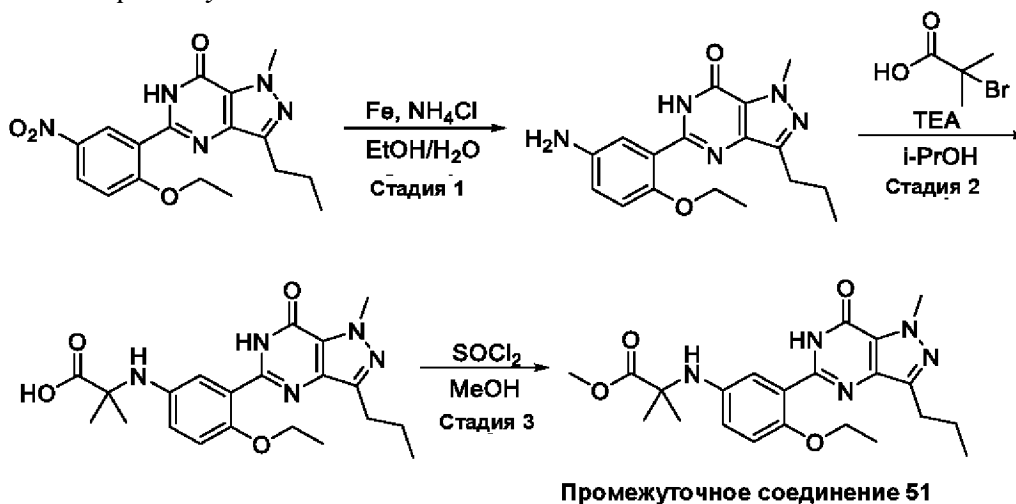
[00333] Конечные соединения подтверждены анализами с помощью HPLC/MS и обладают чистотой >90 мас.%. Спектры ^1H и ^{13}C NMR снимали в CDCl_3 (остаточный внутренний стандарт $\text{CHCl}_3=\delta$ 7,26), $\text{DMSO}-d_6$ (остаточный внутренний стандарт $\text{CD}_3\text{SOCD}_2\text{H}=\delta$ 2,50), метанол- d_4 (остаточный внутренний стандарт $\text{CD}_2\text{HOD}=\delta$ 3,31), или ацетон- d_6 (остаточный внутренний стандарт $\text{CD}_3\text{COCD}_2\text{H}=\delta$ 2,05). Химические сдвиги (δ) приведены в частях на миллион (част./млн) и константы связи (J) приведены в герцах (Hz). пиновые мультиплетности приведены следующим образом: s=синглет, bs=широкий синглет, bm=широкий мультиплет, d=дублет, t=триплет, q=квартет, p=пентуплет, dd=дублет дублетов, ddd=дублет дублетов дублетов, dt=дублет триплетов, td=триплет дублетов, tt=триплет триплетов и m=мультиплет.

[00334] Анализ с помощью HPLC-MS проводили при элюировании в градиентном режиме. Жидкостную хроматографию среднего давления (MPLC) проводили на колонках с силикагелем с нормальной фазой и обращенной фазой.

Пример 1 - Синтез промежуточных соединений

В настоящем изобретении описаны подробности синтеза и анализа некоторых типичных промежуточных соединений или синтонов, которые можно использовать для получения множества конечных соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Следует понимать, что описанные методики синтеза и промежуточные соединения в комбинации с обычно доступными исходными веществами можно легко адаптировать для синтеза разных соединений формулы (I)-(XIc), включая любые соединений таблицы 1.

Синтез промежуточного соединения 51



Стадия 1:

[00335] К раствору 5-(2-этокси-5-нитрофенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*] пиридин-7-она (500 мг, 1,40 ммоль) в EtOH (10 мл) и H_2O (2 мл) добавляли Fe (391 мг, 7,00 ммоль) и NH_4Cl (748 мг, 13,99 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали 5-(5-амино-2-этоксифенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7Н-

пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он (430 мг, 93,88% выход) в виде желтого твердого вещества. MS: $m/z=328,2$ ($M+1$, ESI+).

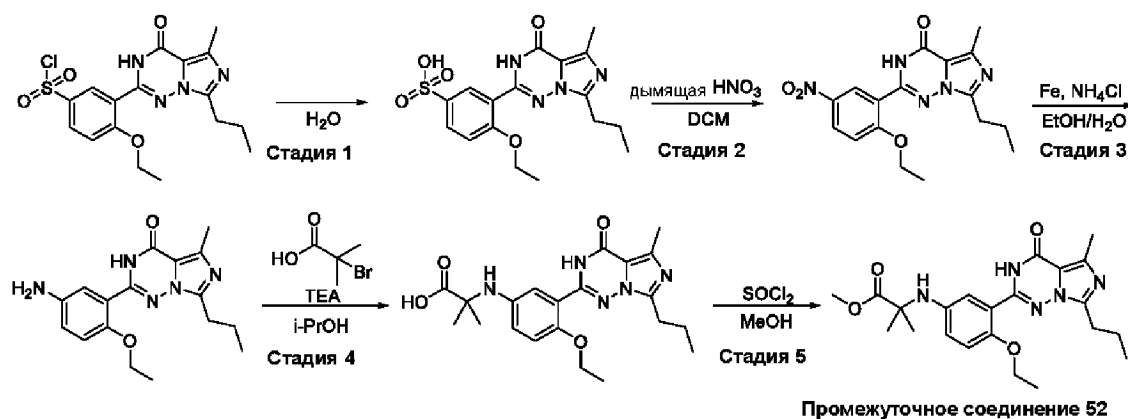
Стадия 2:

[00336] К раствору 5-(5-амино-2-этоксифенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d] пиримидин-7-она (430 мг, 1,31 ммоль) и 2-бром-2-метилпропановой кислоты (658 мг, 3,94 ммоль) в *i*-PrOH (10 мл) добавляли TEA (399 мг, 3,94 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью EA (30 мл×3), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали 2-((4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)амино)-2-метилпропановую кислоту (400 мг, 73,65% выход) в виде белого твердого вещества. MS: $m/z=414,3$ ($M+1$, ESI+).

Стадия 3:

[00337] К раствору 2-((4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)амино)-2-метилпропановой кислоты (370 мг, 894,87 мкмоль) в MeOH (10 мл) добавляли SOCl_2 (1 г, 8,41 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток выливали в воду (30 мл) и экстрагировали с помощью EA (10 мл×3), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали промежуточное соединение 51, метил-2-((4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)амино)-2-метилпропаноат (150 мг, 39,27% выход) в виде белого твердого вещества. MS: $m/z=428,4$ ($M+1$, ESI+).

Синтез промежуточного соединения 52



Стадия 1:

[00338] Смесь 4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонилхлорида (5 г, 12,17 ммоль) с H_2O (50 мл) перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре сушили при пониженном давлении и получали 4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-

пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфоновую кислоту (4,45 г, 93,18% выход) в виде белого твердого вещества. MS: m/z = 393,1 (M+1, ESI+).

Стадия 2:

[00339] Смесь 4-этоксигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфоновой кислоты (4,45 г, 11,34 ммоль) порциями добавляли к дымящей азотной кислоте (20 мл) и DCM (20 мл) при -50°C, реакционной смеси давали нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали на лед с водой (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (20 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали 2-(2-этоксигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он (1,05 г, 25,91% выход) в виде желтого твердого вещества. MS: m/z = 358,2 (M+1, ESI+).

Стадия 3:

[00340] К раствору 2-(2-этоксигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (1,10 г, 3,08 ммоль) в EtOH (10 мл) в H₂O (2 мл) добавляли Fe (516 мг, 9,23 ммоль) и NH₄Cl (540 мг, 9,23 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали 2-(5-амино-2-этоксифенил)-5-метил-7-пропил имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он (980 мг, 97,25% выход) в виде желтого твердого вещества. MS: m/z = 328,2 (M+1, ESI+).

Стадия 4:

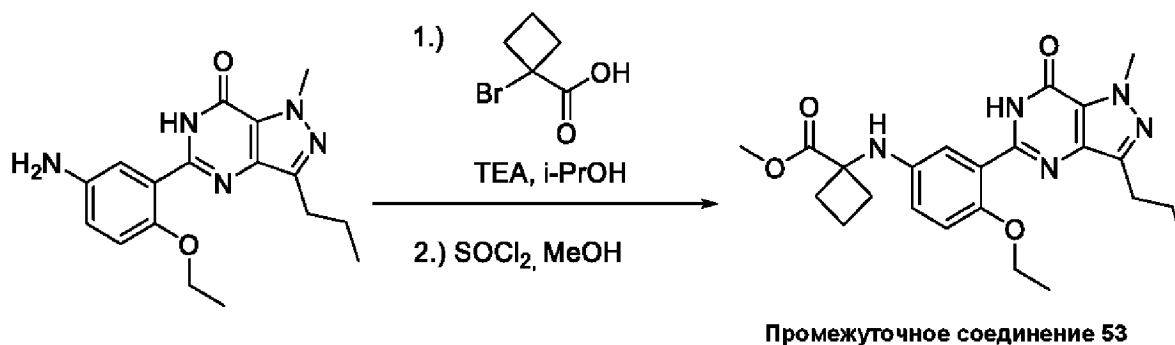
[00341] К раствору 2-(5-амино-2-этоксифенил)-5-метил-7-пропил имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (980 мг, 2,99 ммоль) и 2-бром-2-метилпропановой кислоты (1 г, 5,99 ммоль) в i-PrOH (10 мл) добавляли TEA (909 мг, 8,98 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл×3), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали 2-((4-этоксигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)амино)-2-метилпропановую кислоту (430 мг, 34,74% выход) в виде желтого твердого вещества. MS: m/z = 414,2 (M+1, ESI+).

Стадия 5:

[00342] К раствору 2-((4-этоксигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)амино)-2-метилпропановой кислоты (300 мг, 725,57 мкмоль) в MeOH (10 мл) добавляли SOCl₂ (259 мг, 2,18 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток выливали в воду (30 мл) и экстрагировали с помощью EA (10 мл×3), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и

получали промежуточное соединение 52, метил-2-((4-этоксифенил)-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)амино)-2-метилпропаноат (278 мг, 89,63% выход) в виде желтого твердого вещества. MS: $m/z=428,3$ ($M+1$, ESI+).

Синтез промежуточного соединения 53



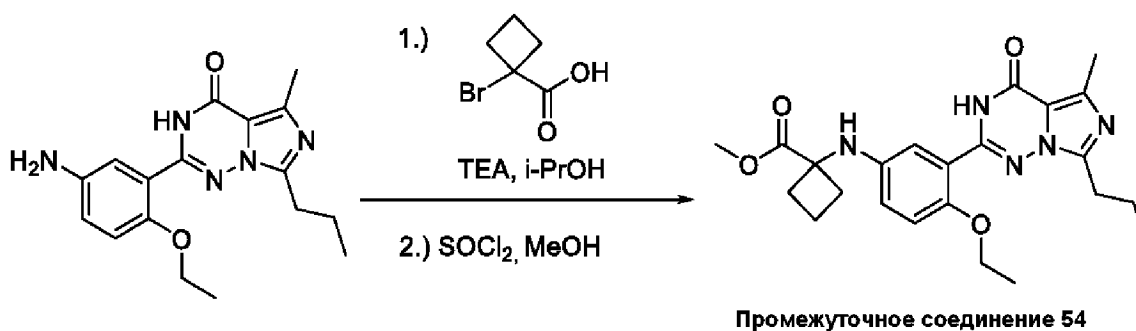
Стадия 1:

[00343] К раствору 5-(5-амино-2-этоксифенил)-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*] пиридин-7-онв (2,5 г, 7,64 ммоль) и 1-бромциклобутан-1-карбоновой кислоты (2,05 г, 11,45 ммоль) в *i*-PrOH (30 мл) добавляли TEA (2,32 г, 22,91 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали 1-((4-этоксифенил)-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-*d*]пиридин-5-ил)фенил)амино)циклобутан-1-карбоновую кислоту (1,5 г, 46,17% выход) в виде желтого твердого вещества. MS: $m/z=426,2$ ($M+1$, ESI+).

Стадия 2:

[00344] К раствору 1-((4-этоксифенил)-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-*d*]пиридин-5-ил)фенил)амино)циклобутан-1-карбоновой кислоты (1,5 г, 3,53 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли SOCl₂ (2,10 г, 17,63 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток выливали в воду (30 мл) и экстрагировали с помощью EA (10 мл×3), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали промежуточное соединение 53 метил-1-((4-этоксифенил)-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-*d*]пиридин-5-ил)фенил)амино) циклобутан-1-карбоксилат (1 г, 64,51% выход) в виде желтого твердого вещества. MS: $m/z=440,2$ ($M+1$, ESI+).

Синтез промежуточного соединения 54



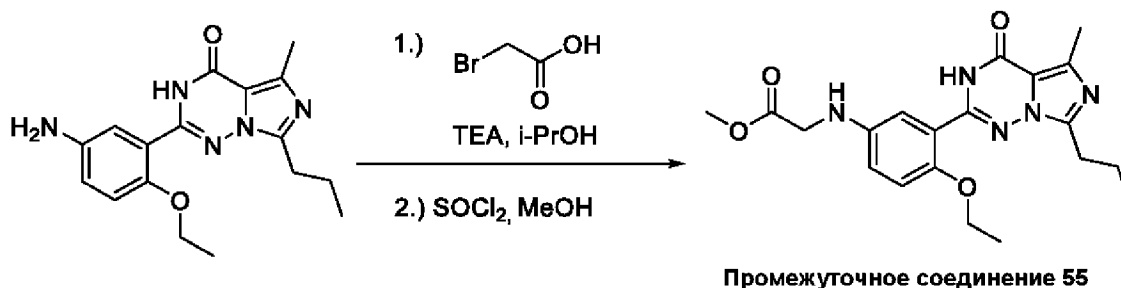
Стадия 1:

[00345] К раствору 2-(5-амино-2-этоксифенил)-5-метил-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он (3,2 г, 9,77 ммоль) и 1-бромциклобутан-1-карбоновой кислоты (3,5 г, 19,55 ммоль) в *i*-PrOH (40 мл) добавляли TEA (2,97 г, 29,32 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали 1-((4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)амино)циклобутан-1-карбоновую кислоту (2 г, 48,09% выход) в виде белого твердого вещества. MS: $m/z=426,1$ ($M+1$, ESI+).

Стадия 2:

[00346] К раствору 1-((4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)амино)циклобутан-1-карбоновой кислоты (2 г, 4,70 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли SOCl_2 (1,68 г, 14,10 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток выливали в воду (30 мл) и экстрагировали с помощью EA (10 мл×3), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали промежуточное соединение 54, метил-1-((4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)амино)циклобутан-1-карбоксилат (1 г, 48,40% выход) в виде белого твердого вещества. MS: $m/z=440,2$ ($M+1$, ESI+).

Синтез промежуточного соединения 55



Стадия 1:

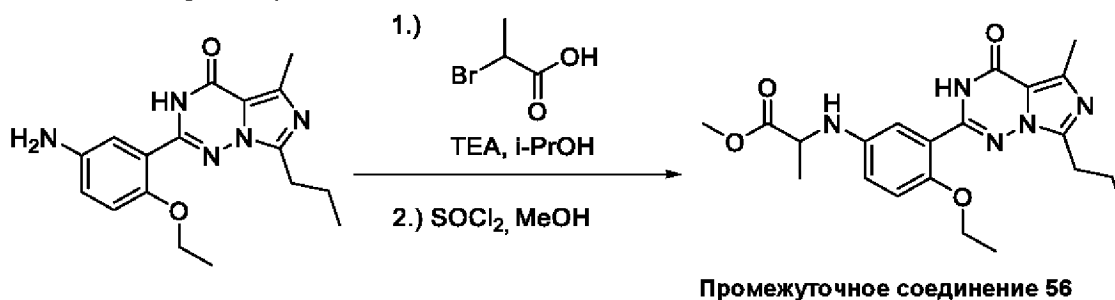
[00347] К раствору 2-(5-амино-2-этоксифенил)-5-метил-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (500 мг, 1,53 ммоль) и 2-бромуксусной кислоты (255 мг, 1,83 ммоль) в *i*-PrOH (10 мл) добавляли TEA (464 мг, 4,58 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали (4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)глицин (400 мг, 67,95% выход) в виде желтого твердого вещества. MS: $m/z=386,1$ ($M+1$, ESI+).

Стадия 2:

[00348] К раствору (4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-

f)[1,2,4]триазин-2-ил)фенил)глицина (400 мг, 1,04 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли SOCl_2 (617,36 мг, 5,19 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали промежуточное соединение 55, метил-(4-этокс-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)глицинат (350 мг, 84,43% выход) в виде желтого масла. MS: $m/z=400,1$ ($M+1$, ESI+).

Синтез промежуточного соединения 56



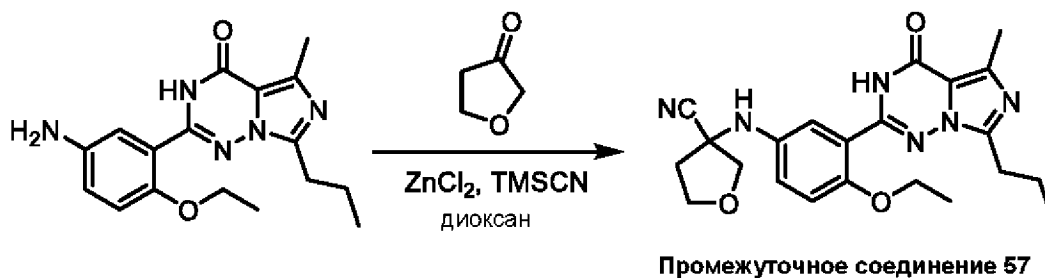
Стадия 1:

[00349] К раствору 2-(5-амино-2-этоксифенил)-5-метил-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (500 мг, 1,53 ммоль) и 2-бромпропановой кислоты (280 мг, 1,83 ммоль) в i-PrOH (10 мл) добавляли TEA (464 мг, 4,58 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали (4-этокс-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)аланин (360 мг, 59,01% выход) в виде желтого твердого вещества. MS: $m/z=400,1$ ($M+1$, ESI+).

Стадия 2:

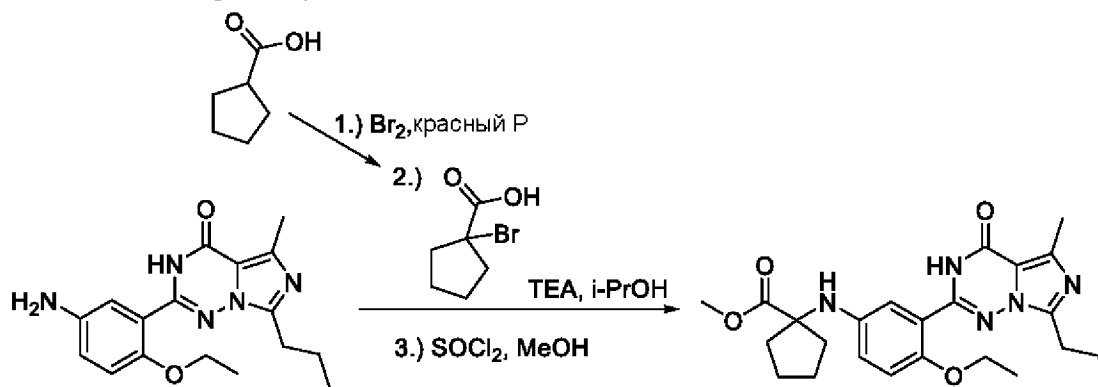
[00350] К раствору (4-этокс-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)аланина (360 мг, 901 мкмоль) в MeOH (8 мл) добавляли SOCl_2 (536 мг, 4,51 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали промежуточное соединение 56, метил-(4-этокс-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)аланинат (310 мг, 83,19% выход) в виде желтого масла. MS: $m/z=414,1$ ($M+1$, ESI+).

Синтез промежуточного соединения 57



[00351] К раствору 2-(5-амино-2-этоксифенил)-5-метил-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (1 г, 3,05 ммоль) и дигидрофуран-3(2H)-она (525,93 мг, 6,11 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли TMSCN (453,60 мг, 4,58 ммоль) и ZnCl_2 (83,08 мг, 610,91 мкмоль), реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (80 мл), экстрагировали с помощью ЕА (30 мл×3), промывали рассолом (80 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали промежуточное соединение 57, 3-((4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)амино) тетрагидрофуран-3-карбонитрил (1,09 г, 84,46% выход) в виде желтого твердого вещества. MS: $m/z = 423,2$ ($M+1$, ESI+).

Синтез промежуточного соединения 58



Стадия 1:

[00352] К смеси цикlopentanкарбоновой кислоты (10 г, 86,12 ммоль) и красного Р (1,33 г, 43,06 ммоль) при 0°C порциями добавляли Br_2 (27,56 г, 172,24 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью ЕА (200 мл) и промывали рассолом (100 мл×2), органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали 1-бромциклопентан-1-карбоновую кислоту (12 г, неочищенная) в виде желтого масла. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,91 (s, 1H), 2,31-2,22 (m, 2H), 2,21-2,11 (m, 2H), 1,89-1,83 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 2H).

Стадия 2:

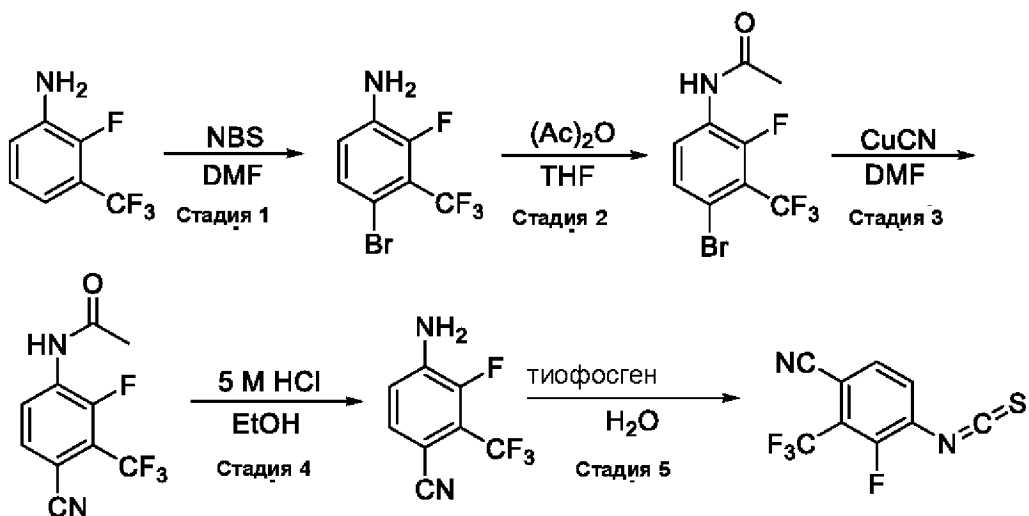
[00353] К раствору 2-(5-амино-2-этоксифенил)-5-метил-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (800 мг, 2,44 ммоль) и 1-бромциклопентан-1-карбоновой кислоты (943,43 мг, 4,89 ммоль) в i-PrOH (15 мл) добавляли TEA (741,82 мг, 7,33 ммоль),

реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (40 мл×3), промывали рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали 1-((4-этоксигидрокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)амино)циклопентан-1-карбоновую кислоту (336 мг, 31,29% выход) в виде желтого твердого вещества. MS: m/z =440,1 (M+1, ESI+).

Стадия 3:

[00354] К раствору 1-((4-этоксигидрокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)амино)циклопентан-1-карбоновой кислоты (336 мг, 764,49 мкмоль) в MeOH (8 мл) добавляли SOCl₂ (2 мл) порциями, реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток выливали в воду (30 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (10 мл×3), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали промежуточное соединение 58, метил-1-((4-этоксигидрокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)амино)циклопентан-1-карбоксилат (140 мг, 40,38% выход) в виде желтого твердого вещества. MS: m/z =454,2 (M+1, ESI+).

Синтез промежуточного соединения 59



Промежуточное соединение 59

Стадия 1:

[00355] К раствору 2-фтор-3-(трифторметил)анилина (25 г, 139,6 ммоль) в DMF (200 мл) порциями добавляли NBS (27,3 г, 153,5 ммоль), полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (800 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (200 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (800 мл) и рассолом (800 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали 4-бром-2-фтор-3-(трифторметил)анилин (27,5 г, 76,6% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,32 (dd, 1H), 6,94 (t, 1H), 5,81 (br s, 2H).

Стадия 2:

[00356] К раствору 4-бром-2-фтор-3-(трифторметил)анилина (27,5 г, 107 ммоль) в THF (200 мл) добавляли As_2O_3 (30 г, 294 ммоль), полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали N-(4-бром-2-фтор-3-(трифторметил)фенил) ацетамид (30 г, 93,4% выход) в виде желтого твердого вещества. MS: $m/z=301,8$ ($M+1$, ESI+).

Стадия 3:

[00357] К раствору N-(4-бром-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)ацетамида (30 г, 100 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли CuCN (17,8 г, 200 ммоль), полученную смесь перемешивали при 150°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (800 мл) и экстрагировали с помощью EA (200 мл $\times$ 3), объединенные органические слои промывали водой (800 мл) и рассолом (800 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали N-(4-циано-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)ацетамид (19 г, 77% выход) в виде желтого твердого вещества. MS: $m/z=246,9$ ($M+1$, ESI+).

Стадия 4:

[00358] К раствору N-(4-циано-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)ацетамида (19 г, 77 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли 5 M HCl (100 мл), полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали 4-амино-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (12,8 г, 80% выход) в виде желтого твердого вещества. MS: $m/z=205,1$ ($M+1$, ESI+).

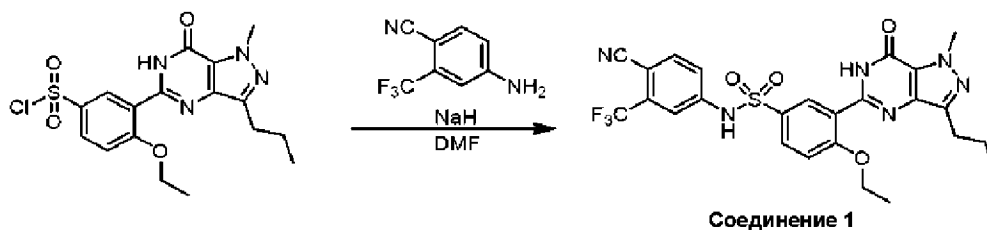
Стадия 5:

[00359] К раствору трифосгена (20,3 г, 176,5 ммоль) в H_2O (200 мл) порциями добавляли 4-амино-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (7,2 г, 35,3 ммоль), полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали на лед с водой (200 мл) и экстрагировали с помощью DCM (100 мл $\times$ 3), объединенные органические слои промывали водой (200 мл) и рассолом (200 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали промежуточное соединение 59, 3-фтор-4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрил (5,5 г, 62,8% выход) в виде бесцветного масла.

Пример 2 - Синтез конечных соединений

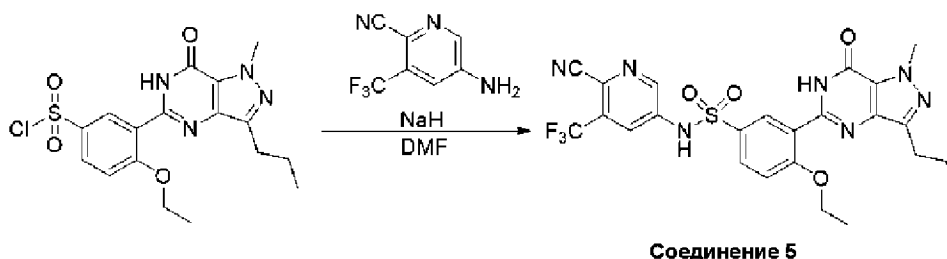
[00360] В настоящем изобретении описаны подробности синтеза и исследования разных типичных соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Следует понимать, что описанные методики синтеза и материалы можно легко изменить для синтеза разных соединений формулы (I)-(XIc), включая любые соединений таблицы 1.

Синтез соединения 1



[00361] К раствору 4-амино-2-(трифторметил)бензонитрила (68 мг, 365 мкмоль) в DMF (10 мл) при 0°C добавляли NaH (29 мг, 730 мкмоль, 60% чистота), реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем 4-этоксифенил-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонилхлорид (100 мг, 243 мкмоль) добавляли к указанному выше раствору. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью EA (30 мл×3), объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 1, N-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-4-этоксифенил-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонамид, (75 мг, 54,97% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,12 (s, 1H), 8,07-7,97 (m, 3H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 4,19-4,14 (m, 5H), 2,76 (t, 2H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,31 (t, 3H), 0,92 (t, 3H); MS: m/z=561,4 (M+1, ESI+); HRMS: 561,1527.

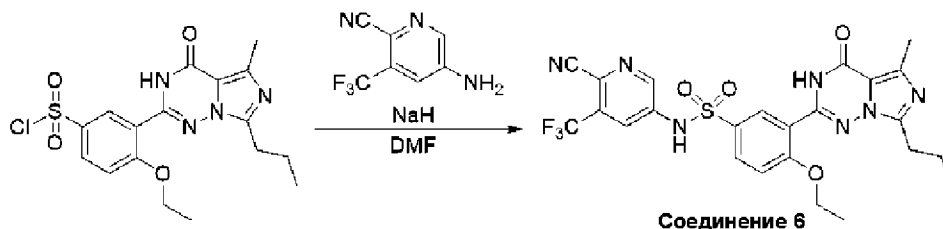
Синтез соединения 5



[00362] К раствору 5-амино-3-(трифторметил)пиколинонитрила (170 мг, 0,9 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли NaH (55 мг, 1,3 ммоль, 60% чистота), реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем 4-этоксифенил-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонилхлорид (300 мг, 0,9 ммоль) добавляли к указанному выше раствору. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью EA (30 мл×3), объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 5, N-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-этоксифенил-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонамид (60 мг, 11,6% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H NMR

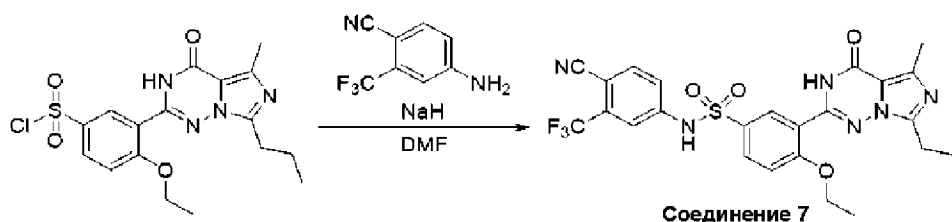
(400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,15 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,07-8,00 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 4,19-4,16 (m, 5H), 2,77 (t, 2H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,32 (t, 3H), 0,94 (t, 3H); MS: m/z =562,0 (M+1, ESI+); HRMS: 562,1478.

Синтез соединения 6



[00363] К раствору 5-амино-3-(трифторметил)пиколинитрила (170 мг, 0,9 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C добавляли NaH (55 мг, 1,3 ммоль, 60% чистота), реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем 4-этоксипиридин-3-илбензолсульфонилхлорид (300 мг, 0,9 ммоль) добавляли к указанному выше раствору. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (30 мл×3), объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 6, N-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4-этоксипиридин-3-илбензолсульфонамид (50 мг, 10,0% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,68 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,08-8,05 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 4,19 (q, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,49 (s, 2H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,31 (t, 3H), 0,93 (t, 3H); MS: m/z =562,0 (M+1, ESI+); HRMS: 562,1478.

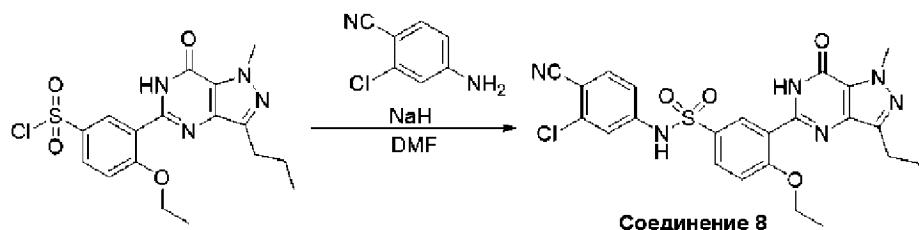
Синтез соединения 7



[00364] К раствору 4-амино-2-(трифторметил)бензонитрила (68 мг, 365 мкмоль) в DMF (10 мл) при 0°C добавляли NaH (29 мг, 730 мкмоль, 60% чистота), реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем 4-этоксипиридин-3-илбензолсульфонилхлорид (100 мг, 243 мкмоль) добавляли к указанному выше раствору. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (30 мл×3), объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 7, N-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-4-этоксипиридин-3-илбензолсульфонамид.

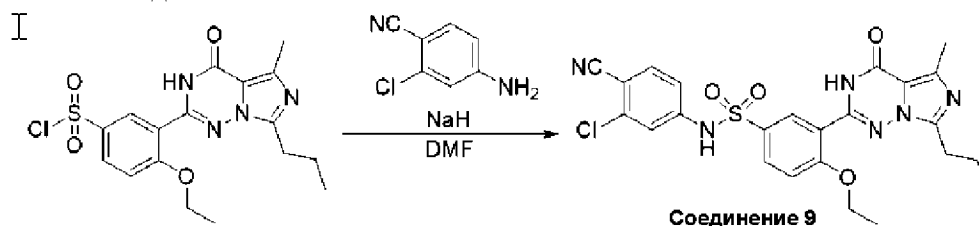
этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонамид (60 мг, 43,98% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,77 (s, 1H), 8,10-8,06 (m, 3H), 7,71-7,63 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 4,21 (q, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,80-1,74 (m, 2H), 1,33 (t, 3H), 0,95 (t, 3H); MS: m/z =561,3 (M+1, ESI+); HRMS: 561,1525.

Синтез соединения 8



[00365] К раствору 4-амино-2-хлорбензонитрила (84 мг, 548 мкмоль) в DMF (10 мл) при 0°C добавляли NaH (44 мг, 1,10 ммоль, 60% чистота), реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем 4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонилхлорид (150 мг, 365 мкмоль) добавляли к указанному выше раствору. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (30 мл×3), объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 8, N-(3-хлор-4-цианофенил)-4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло [4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонамид (90 мг, 46,78% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,14 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 8,04-7,97 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,26 (dd, 1H), 4,21-4,16 (m, 5H), 2,78 (t, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,32 (t, 3H), 0,95 (t, 3H); MS: m/z =527,3 (M+1, ESI+); HRMS: 527,1263.

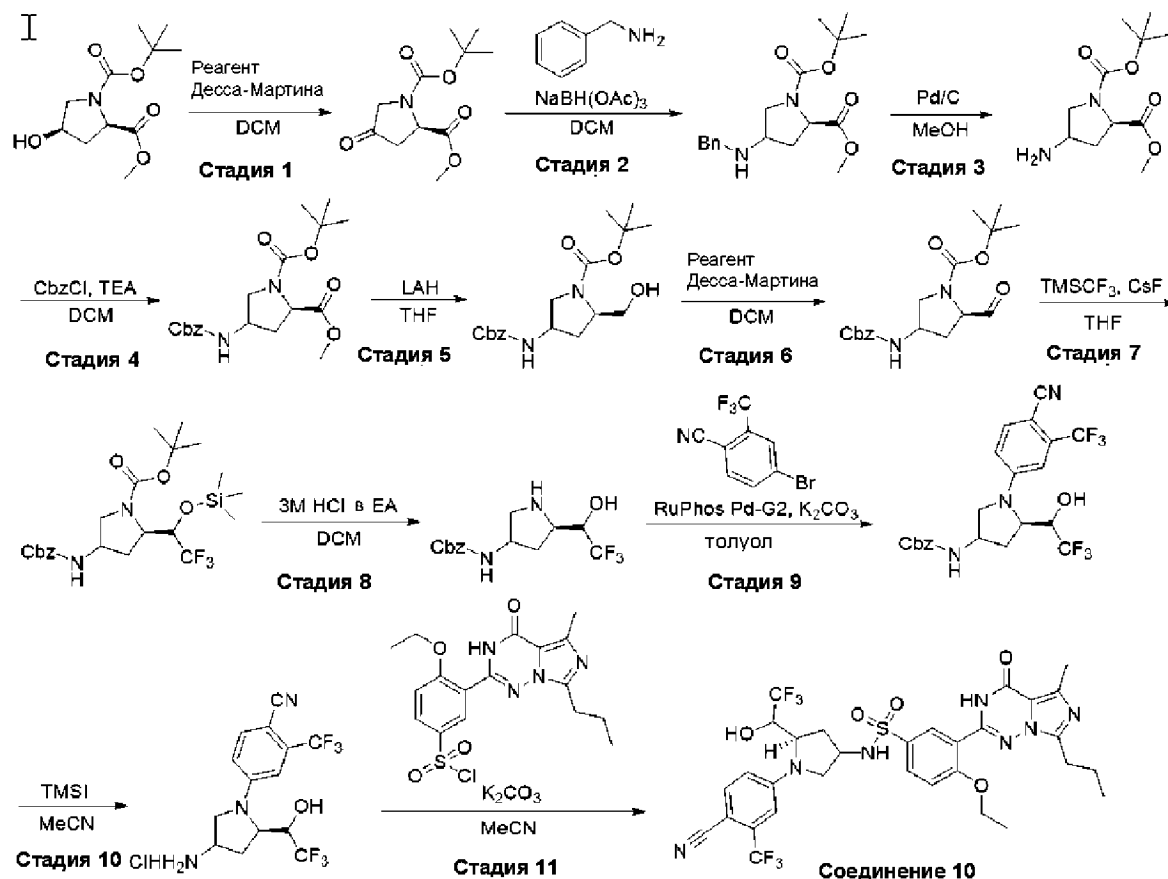
Синтез соединения 9



[00366] К раствору 4-амино-2-хлорбензонитрила (84 мг, 548 мкмоль) в DMF (10 мл) при 0°C добавляли NaH (44 мг, 1,10 ммоль, 60% чистота), реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем 4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонилхлорид (150 мг, 365 мкмоль) добавляли к указанному выше раствору. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (30 мл×3), объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4

и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 9, N-(3-хлор-4-цианопенил)-4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонамид (85 мг, 44,18% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,64 (s, 1H), 8,03-8,00 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 4,18 (q, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,31 (t, 3H), 0,94 (t, 3H); MS: $m/z=527,3$ ($M+1$, ESI+); HRMS: 527,1262.

Синтез соединения 10



Стадия 1:

[00367] К раствору 1-(трет-бутил) 2-метил-(2R,4R)-4-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (12,5 г, 50,96 ммоль) в DCM (300 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (32,42 г, 76,45 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду (500 мл) и экстрагировали с помощью DCM (100 мл×3), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали 1-(трет-бутил) 2-метил (R)-4-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилат (10 г, 80,66% выход) в виде белого твердого вещества. MS: $m/z = 144,2$ ($M-100+1$, ESI+).

Стадия 2:

[00368] К раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (R)-4-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (10 г, 41,11 ммоль) в DCM (300 мл) добавляли фенилметанамин (5,29 г,

49,33 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Затем $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (13,07 г, 61,66 ммоль) добавляли к полученной выше реакционной смеси полученную смесь перемешивали при 25°C в течение еще 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду (500 мл) и экстрагировали с помощью DCM (100 мл×3), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали 1-(трет-бутил) 2-метил-(2R)-4-(бензиламино)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (10,5 г, 76,38% выход) в виде желтого масла. MS: $m/z = 335,1$ ($M+1$, ESI+).

Стадия 3:

[00369] К раствору 1-(трет-бутил) 2-метил-(2R)-4-(бензиламино)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (7,5 г, 22,46 ммоль) в MeOH (80 мл) добавляли Pd/C (0,8 г), реакционную смесь перемешивали при 25°C в атмосфере H_2 в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали 1-(трет-бутил) 2-метил-(2R)-4-аминопирролидин-1,2-дикарбоксилат (4,0 г, 76,38% выход) в виде желтого масла. MS: $m/z = 245,2$ ($M+1$, ESI+).

Стадия 4:

[00370] К раствору 1-(трет-бутил) 2-метил-(2R)-4-аминопирролидин-1,2-дикарбоксилата (4 г, 16,37 ммоль) и CbzCl (4,90 г, 19,65 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли TEA (6,35 г, 49,12 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл×3), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали 1-(трет-бутил) 2-метил-(2R)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (5,4 г, 87,15% выход) в виде желтого масла. MS: $m/z = 279,1$ ($M-100+1$, ESI+).

Стадия 5:

[00371] К раствору 1-(трет-бутил) 2-метил-(2R)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (5,4 г, 14,27 ммоль) в THF (80 мл) при 0°C порциями добавляли LАН (813 мг, 21,40 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали на лед с водой (150 мл) медленно и экстрагировали с помощью EA (100 мл×3), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали трет-бутил-(2R)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (2,9 г, 58,00% выход) в виде бесцветного масла. MS: $m/z = 251,1$ ($M-100+1$, ESI+).

Стадия 6:

[00372] К раствору трет-бутил-(2R)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (4,5 г, 12,84 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (5,45 г, 12,84 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и

экстрагировали с помощью DCM (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали трет-бутил-(2R)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-формилпирролидин-1-карбоксилат (2,9 г, 64,82% выход) в виде бесцветного масла. MS: m/z = 249,2 (M-100+1, ESI+).

Стадия 7:

[00373] К раствору трет-бутил-(2R)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-формилпирролидин-1-карбоксилата (2,9 г, 8,32 ммоль) в THF (20 мл) добавляли TMSCF₃ (1,54 г, 10,82 ммоль) и CsF (127 мг, 832 мкмоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью EA (30 мл×3), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали трет-бутил-(2R)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-((S)-2,2,2-трифтор-1-((триметилсилил)окси)этил)пирролидин-1-карбоксилат (2,35 г, 57,55% выход) в виде желтого масла. MS: m/z = 391,2 (M-100+1, ESI+).

Стадия 8:

[00374] К раствору трет-бутил-(2R)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-((S)-2,2,2-трифтор-1-((триметилсилил)окси)этил)пирролидин-1-карбоксилата (2,35 г, 4,79 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 3M HCl в EA (5 мл), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в водный раствор NaHCO₃ (40 мл) и экстрагировали с помощью EA (10 мл×3), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали бензил ((5R)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)карбамат (1,50 г, 4,71 ммоль, 98,38% выход) в виде коричневого масла. MS: m/z = 319,0 (M+1, ESI+).

Стадия 9:

[00375] К раствору бензил ((5R)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)карбамата (1,50 г, 4,71 ммоль) и 4-бром-2-(трифторметил)бензонитрила (1,77 г, 7,07 ммоль) в толуоле (25 мл) добавляли K₂CO₃ (1,95 г, 14,14 ммоль) и RuPhosPd-G₂ (183,02 мг, 235,63 мкмоль), реакционную смесь перемешивали при 110°C в атмосфере N₂ в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью EA (40 мл×3), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали бензил ((5R)-1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)карбамат (869 мг, 37,83% выход) в виде желтого масла. MS: m/z = 488,1 (M+1, ESI+).

Стадия 10:

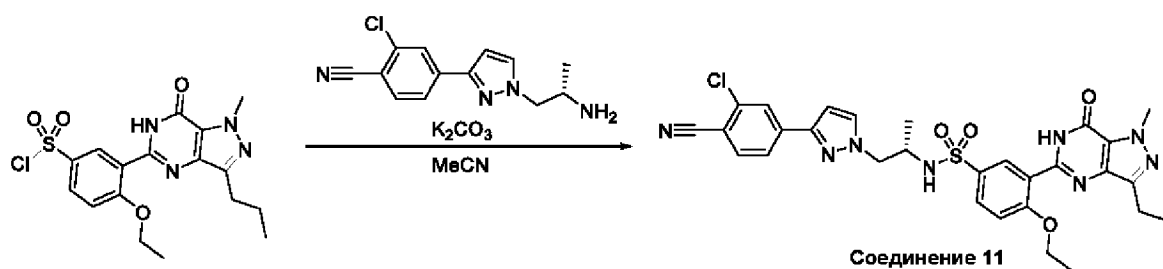
[00376] К раствору бензил ((5R)-1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)карбамата (869 мг, 1,78 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли TMSI (1,07 г, 5,35 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в

течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (40 мл×3), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали 4-((2R)-4-амино-2-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрилгидрохлорид (70 мг, 11,11% выход) в виде почти белого твердого вещества. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,38 (q, 1H), 4,12 (t, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H), 2,73-2,65 (m, 1H), 2,48 (d, 1H); MS: $m/z=354,0$ ($M+1$, ESI+).

Стадия 11:

[00377] К раствору 4-этоксипиридина-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонилхлорида (70 мг, 170 мкмоль) в THF (5 мл) добавляли 4-((2R)-4-амино-2-((S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрилгидрохлорид (60 мг, 170 мкмоль) и TEA (51,50 мг, 508,91 мкмоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (10 мл×3), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 10, N-((5R)-1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-4-этоксипиридина-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонамид (15 мг, 12,15% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,98-7,95 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,86-6,83 (m, 2H), 4,34-4,26 (m, 2H), 4,19 (q, 2H), 3,74-3,64 (m, 2H), 3,17 (t, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,32 (t, 3H), 0,88 (t, 3H); MS: $m/z=728,3$ ($M+1$, ESI+).

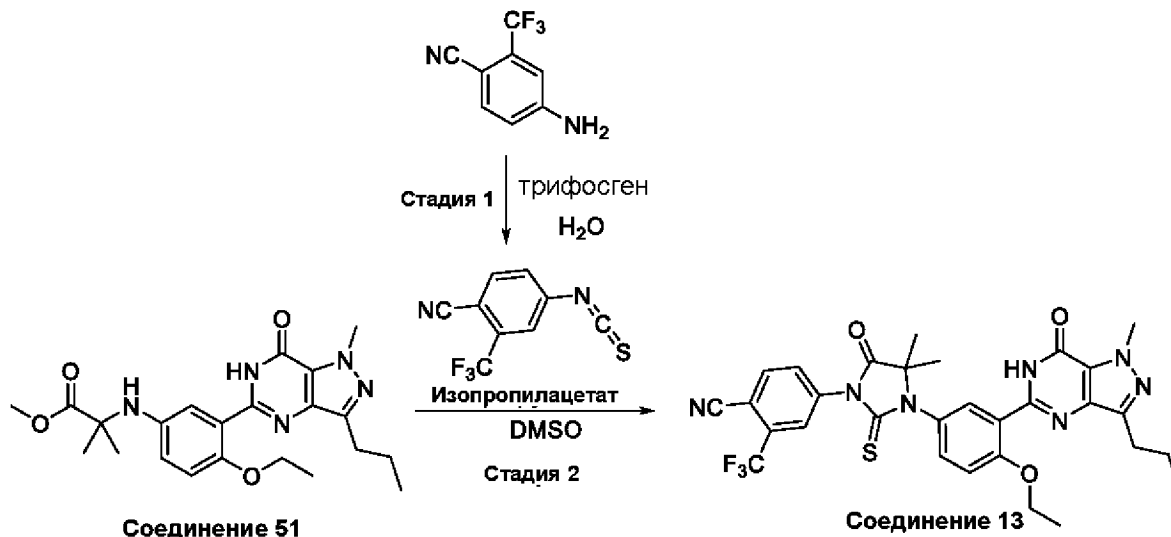
Синтез соединения 11



[00378] К раствору 4-этоксипиридина-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонилхлорида (250 мг, 608,46 мкмоль) и (S)-4-(1-(2-аминопропил)-1H-пиразол-3-ил)-2-хлорбензонитрил (190 мг, 730,15 мкмоль) в MeCN (10 мл) добавляли K_2CO_3 (168 мг, 1,22 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 11, (S)-N-(1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-4-этоксипиридина-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензолсульфонамид (102 мг, 26,35% выход)

в виде белого твердого вещества. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,84 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 3H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,11 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,17-4,06 (m, 7H), 3,71 (s, 1H), 2,78 (s, 2H), 1,76-1,75 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); MS: m/z =635,2 (M+1, ESI+); HRMS: 635,1952.

Синтез соединения 13



Стадия 1:

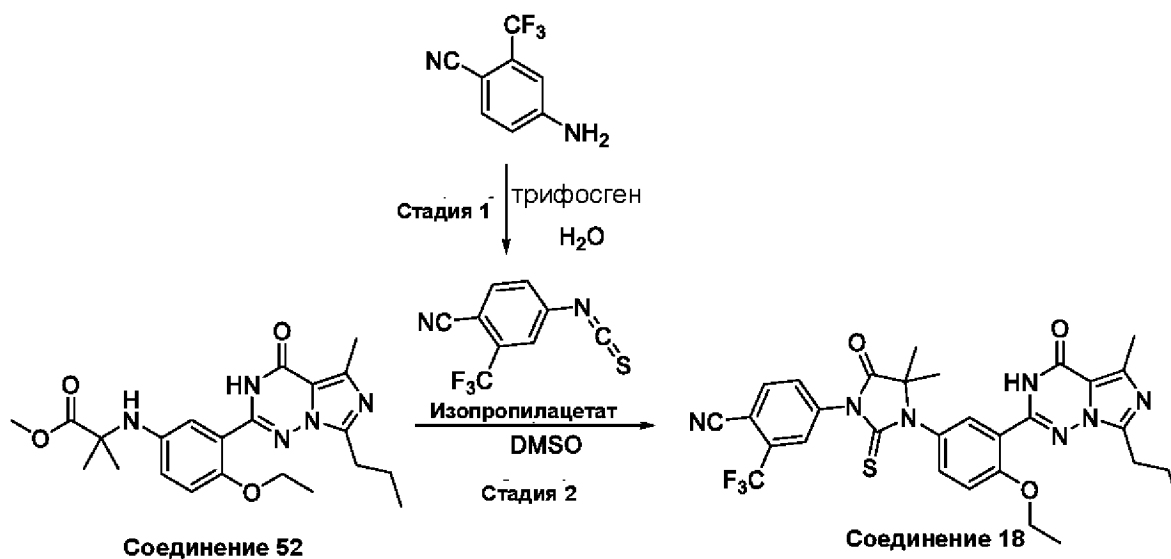
[00379] К раствору трифосгена (8,34 г, 72,53 ммоль) в H_2O (50 мл) порциями добавляли 4-амино-2-(трифторметил)бензонитрил (4,5 г, 24,18 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали на лед с водой (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (40 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрил (1,02 г, 18,49% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2:

[00380] К раствору соединения 51, метил-2-((4-этоксифенил)амино)-2-метилпропаноата (150 мг, 350,88 мкмоль) и 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (160 мг, 702 мкмоль) в DMSO (10 мл) добавляли изопропилацетат (3 г, 29,37 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и экстрагировали с помощью DCM (20 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 13, 4-(3-(4-этоксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (110 мг, 50,27% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,11 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 4,20 (q, 2H), 4,16 (s, 3H), 2,77 (t, 2H), 1,77-1,71

(m, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,36 (t, 3H), 0,93 (t, 3H); MS: $m/z=624,2$ ($M+1$, ESI+); HRMS: 624,1998.

Синтез соединения 18



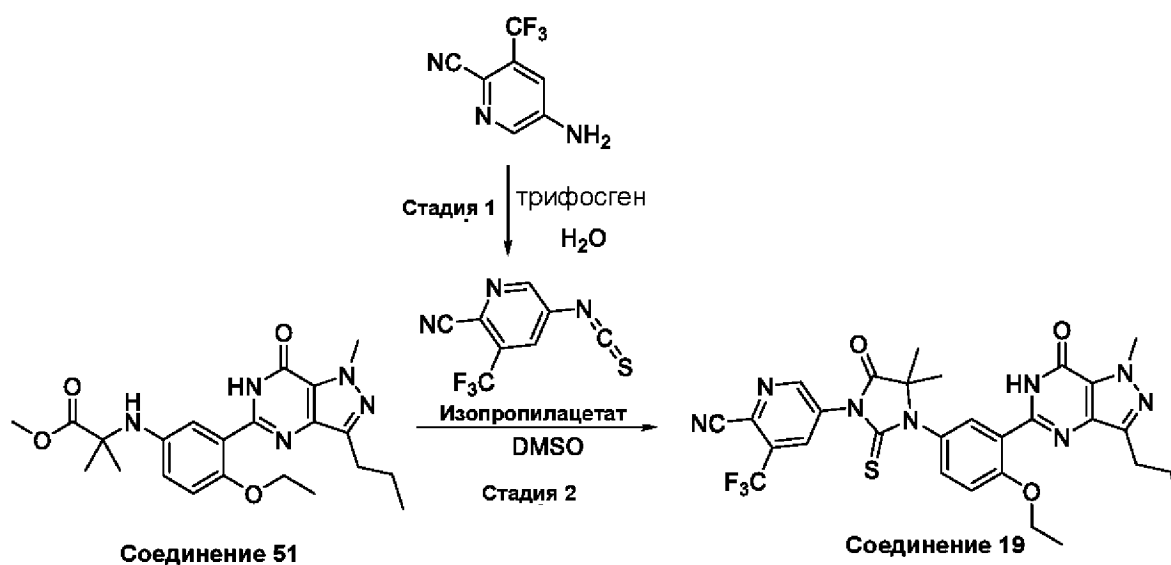
Стадия 1:

[00381] К раствору трифосгена (8,34 г, 72,53 ммоль) в H_2O (50 мл) порциями добавляли 4-амино-2-(трифторметил)бензонитрил (4,5 г, 24,18 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали на лед с водой (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (40 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрил (1,02 г, 18,49% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2:

[00382] К раствору соединения 52, метил-2-((4-этоксифенил)амино)-2-метилпропаноата (278 мг, 650,30 мкмоль) и 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (178 мг, 780,36 мкмоль) в DMSO (15 мл) добавляли изопропилацетат (1,33 г, 13 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и экстрагировали с помощью DCM (20 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 18, 4-(3-(4-этоксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (100 мг, 24,66% выход) в виде белого твердого вещества. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,63 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 4,18 (q, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,34 (t, 3H), 0,91 (t, 3H); MS: $m/z=624,1$ ($M+1$, ESI+); HRMS: 624,1996.

Синтез соединения 19



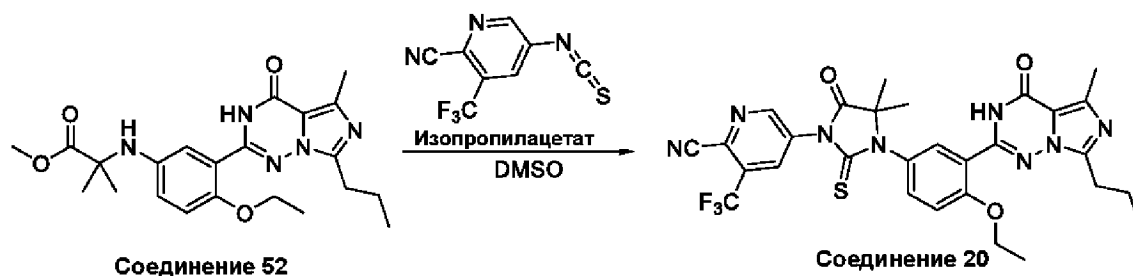
Стадия 1:

[00383] К раствору трифосгена (6,14 г, 53,44 ммоль) в H₂O (15 мл) добавляли 5-амино-3-(трифторметил)пиколинонитрил (2,00 г, 10,69 ммоль) порциями, реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали на лед с водой (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (40 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитрил (1,0 г, 40,81% выход) в виде желтого масла.

Стадия 2:

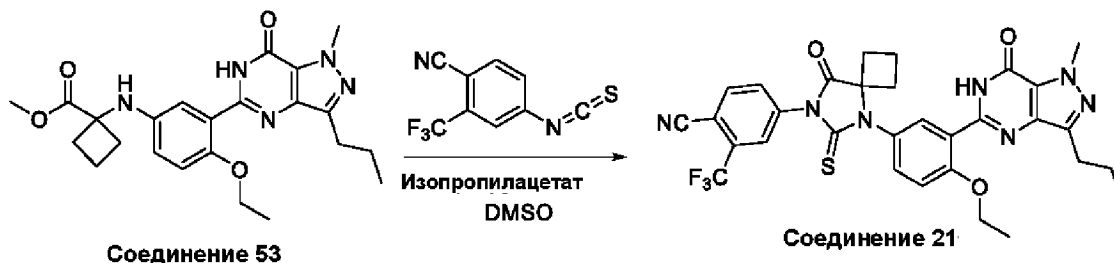
[00384] К раствору соединения 51, метил-2-((4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4] триазин-2-ил)фенил)амино)-2-метилпропаноата (350 мг, 818,72 мкмоль) и 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитрила (225 мг, 982,47 мкмоль) в DMSO (5 мл) добавляли изопропилацетат (1,67 г, 16,37 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (10 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 19, 5-(3-(4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил (158 мг, 30,90% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (s, 1H), 9,25 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,20 (q, 2H), 4,16 (s, 3H), 2,77 (t, 2H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,37 (t, 3H), 0,93 (t, 3H); MS: m/z=625,2 (M+1, ESI+); HRMS: 625,1951.

Синтез соединения 20



[00385] К раствору соединения 52, метил-2-((4-этоксипиридин-3-ил)-5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4] триазин-2-ил)фениламино)-2-метилпропаноата (200 мг, 467,84 мкмоль) и 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитрила (161 мг, 702 мкмоль) в NMP (10 мл) добавляли изопропилацетат (5 мл), реакционную смесь перемешивали при 115°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и экстрагировали с помощью DCM (30 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 20, 5-(3-(4-этоксипиридин-3-ил)-5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил (105 мг, 35,93% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,64 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,54-7,53 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 4,18 (q, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,73 (q, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,34 (t, 3H), 0,93-0,91 (t, 3H); MS: m/z=625,2 (M+1, ESI+); HRMS: 625,1944.

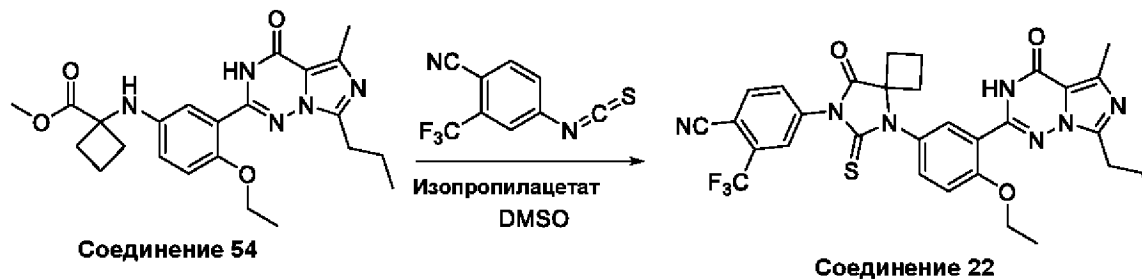
Синтез соединения 21



[00386] К раствору соединения 53, метил-1-((4-этоксипиридин-3-ил)-1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фениламино)циклобутан-1-карбоксилата (280 мг, 637 мкмоль) и 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (175 мг, 764 мкмоль) в DMSO (5 мл) добавляли изопропилацетат (1,30 г, 12,74 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (10 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 21, 4-(5-(4-этоксипиридин-3-ил)-1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (80 мг, 19,75% выход) в виде белого твердого вещества.

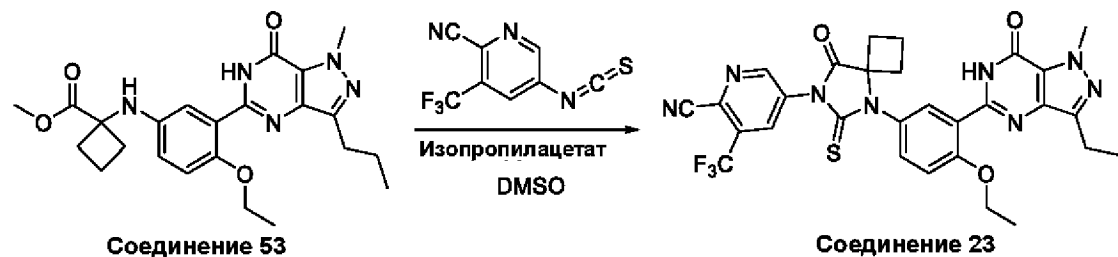
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 4,21 (q, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,76 (t, 2H), 2,67-2,61 (m, 2H), 2,45-2,38 (m, 2H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,58-1,53 (m, 1H), 1,36 (t, 3H), 0,92 (t, 3H); MS: $m/z=636,2$ ($M+1$, ESI+); HRMS: 636,1998.

Синтез соединения 22



[00387] К раствору соединения 54, метил-1-((4-этоксифенил)амино)циклобутан-1-карбоксилата (500 мг, 1,14 ммоль) и 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (260 мг, 1,14 ммоль) в DMSO (20 мл) добавляли изопропилацетат (10 мл), реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (200 мл) и экстрагировали с помощью DCM (40 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (200 мл) и рассолом (200 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 22, 4-(5-(4-этоксифенил)-8-оксо-6-тиооксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (100 мг, 13,83% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,90 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,00-7,98 (m, 2H), 7,88 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 4,36 (q, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,76-2,71 (m, 2H), 2,64-2,54 (m, 5H), 2,31-2,24 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,62 (t, 3H), 0,99 (t, 3H); MS: $m/z=636,1$ ($M+1$, ESI+); HRMS: 636,1992.

Синтез соединения 23

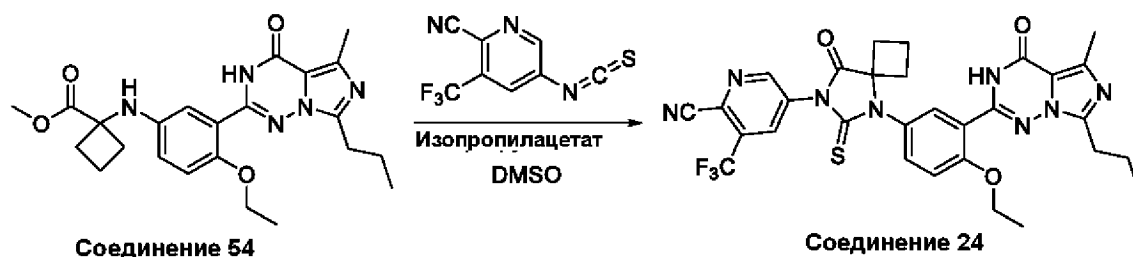


[00388] К раствору метил-1-((4-этоксифенил)амино)циклобутан-1-карбоксилата (700 мг, 1,59 ммоль) и 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинитрила (438 мг, 1,91 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли изопропилацетат (3,25 г, 31,85 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и

экстрагировали с помощью DCM (20 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали 5-(5-(4-этокси-3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенил)-8-оксо-6-тиооксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-

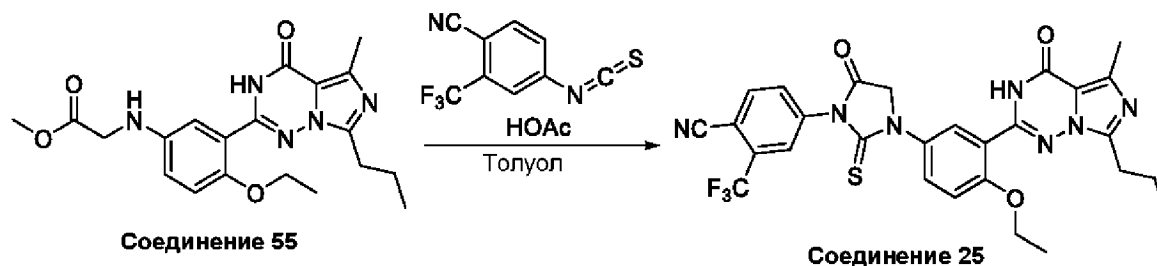
(трифторметил)пиколинитрил (200 мг, 19,72% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,15 (s, 1H), 9,22 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,25-4,14 (m, 5H), 2,76 (t, 2H), 2,68-2,64 (m, 2H), 2,54-2,46 (m, 2H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,61-1,56 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 0,92 (t, 3H); MS: $m/z=637,0$ ($M+1$, ESI+); HRMS: 637,1949.

Синтез соединения 24



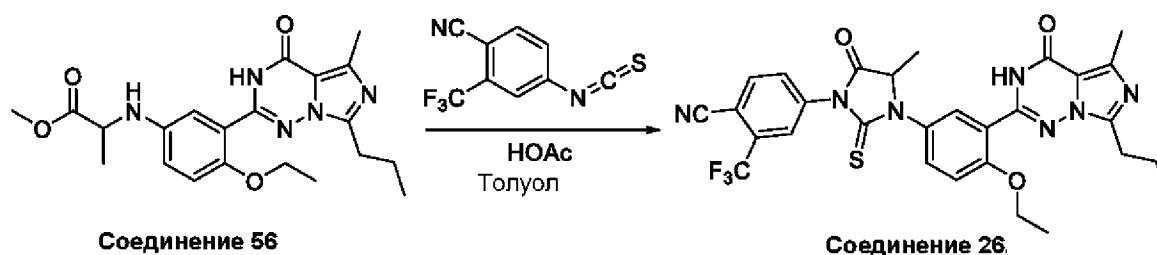
[00389] К раствору соединения 54, метил-1-((4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)амино)циклобутан-1-карбоксилата (500 мг, 1,14 ммоль) и 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинитрила (261 мг, 1,14 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли изопропилацетат (5 мл), реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (10 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 24, 5-(5-(4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)-8-оксо-6-тиооксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил (95 мг, 13,12% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,89 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,36 (dd, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,79-2,73 (m, 2H), 2,64-2,57 (m, 5H), 2,33-2,25 (m, 1H), 1,90-1,72 (m, 3H), 1,62 (t, 3H), 0,99 (t, 3H); MS: $m/z=637,1$ ($M+1$, ESI+); HRMS: 637,1945.

Синтез соединения 25



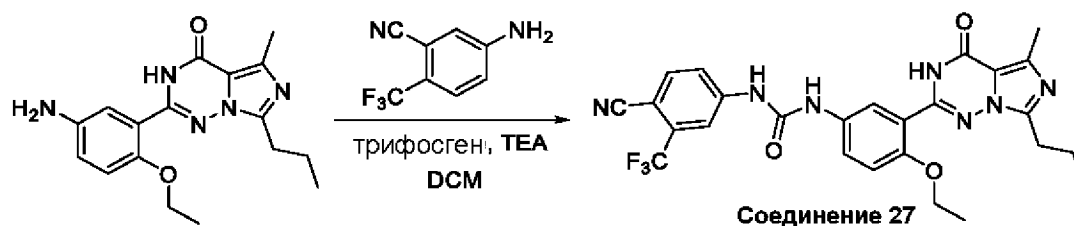
[00390] К раствору соединения 55, метил-(4-этоксип-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4] триазин-2-ил)фенил)глицинат (350 мг, 876,22 мкмоль) и 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (240 мг, 1,05 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли AcOH (526 мг, 8,76 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (10 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 25, 4-(3-(4-этоксип-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4] триазин-2-ил)фенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (86 мг, 16,48% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,60 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,15 (q, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,34 (t, 3H), 0,92 (t, 3H); MS: m/z=596,3 (M+1, ESI+); HRMS: 596,1689.

Синтез соединения 26



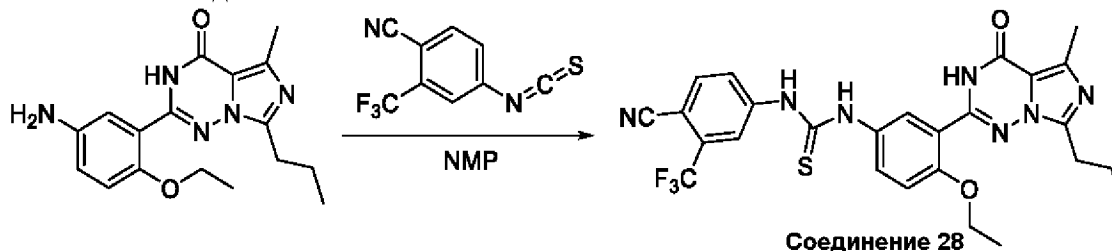
[00391] К раствору соединения 56, метил-(4-этоксип-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4] триазин-2-ил)фенил)аланината (310 мг, 749,75 мкмоль) и 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (205 мг, 900 мкмоль) в толуоле (10 мл) добавляли AcOH (450 мг, 7,50 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (10 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 26, 4-(3-(4-этоксип-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4] триазин-2-ил)фенил)-4-метил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (80 мг, 17,50% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,63 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 5,10 (q, 2H), 4,20-4,14 (m, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,43 (d, 2H), 1,34 (t, 3H), 0,92 (t, 3H); MS: m/z=610,2 (M+1, ESI+); HRMS: 610,1841.

Синтез соединения 27



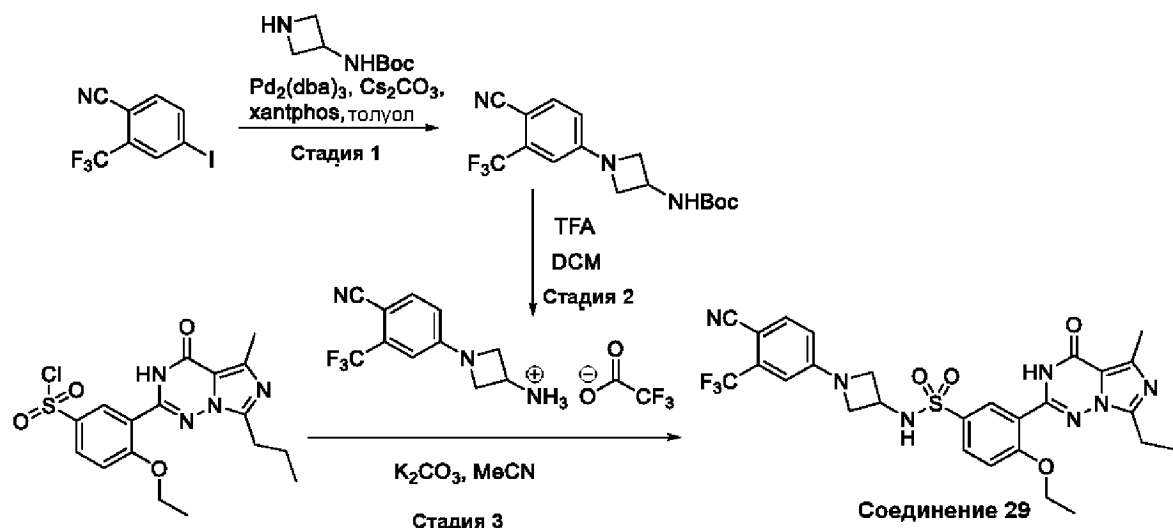
[00392] К раствору 5-амино-2-(трифторметил)бензонитрила (341,13 мг, 1,83 ммоль) в DCM (15 мл) порциями добавляли трифосген (272 мг, 916 мкмоль) при -10°C и перемешивали при этой температуре в течение 0,5 ч, затем добавляли TEA (232 мг, 2,29 ммоль), перемешивали в течение еще 15 мин. Затем раствор 2-(5-амино-2-этоксифенил)-5-метил-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (500 мг, 1,53 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли к указанной выше смеси и перемешивали при -10°C в течение 1 ч. Полученную смесь выпаривали и остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 27, 1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)мочевину (85 мг, 10,32% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,50 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,08 (dd, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,29 (t, 3H), 0,92 (t, 3H); MS: $m/z=540,1$ ($M+1$, ESI+); HRMS: 540,1967.

Синтез соединения 28



[00393] Смесь 2-(5-амино-2-этоксифенил)-5-метил-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (350 мг, 1,07 ммоль) и 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (293 мг, 1,28 ммоль) в NMP (6 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (60 мл) и экстрагировали с помощью DCM (10 мл $\times$ 3), объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 28, 1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-3-(4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4] триазин-2-ил)фенил)тиомочевину (140 мг, 23,57% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,53 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,10-8,01 (m, 2H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 4,13 (dd, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,75-1,69 (m, 2H), 1,33 (t, 3H), 0,90 (t, 3H); MS: $m/z=556,1$ ($M+1$, ESI+); HRMS: 556,1739.

Синтез соединения 29



Стадия 1:

[00394] К раствору 4-йод-2-(трифторметил)бензонитрила (500 мг, 1,68 ммоль) и трет-бутилазетидин-3-илкарбамата (319 мг, 1,85 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (154 мг, 168 мкмоль), *xantphos* (49 мг, 84 мкмоль) и Cs_2CO_3 (1,10 г, 3,37 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (60 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (10 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали трет-бутил-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)азетидин-3-ил)карбамат (330 мг, 57,43% выход) в виде желтого твердого вещества. MS: $m/z=342,1$ ($M+1$, ESI+).

Стадия 2:

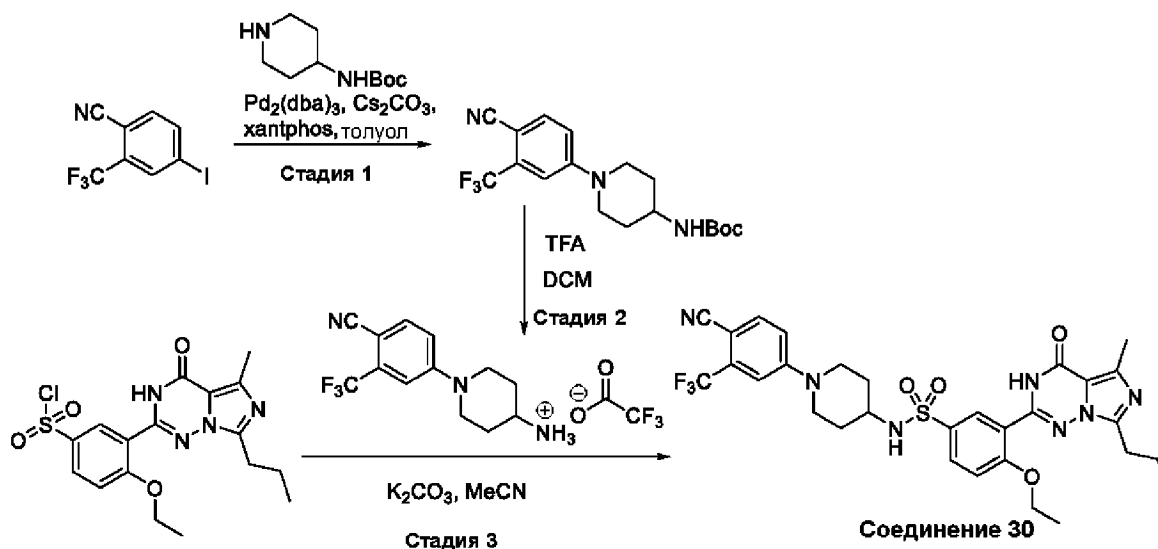
[00395] К раствору трет-бутил-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)азетидин-3-ил)карбамата (330 мг, 967 мкмоль) в DCM (6 мл) добавляли TFA (1,10 г, 9,67 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении и получали 4-(3-аминоазетидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил-2,2,2-трифторацетат (230 мг, 98,71% выход) в виде желтого масла. MS: $m/z=242,2$ ($M+1$, ESI+).

Стадия 3:

[00396] К раствору 4-(3-аминоазетидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил-2,2,2-трифторацетата (230 мг, 954 мкмоль) и 4-этоксис-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонилхлорида (411 мг, 1,00 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли K_2CO_3 (527 мг, 3,81 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 29, N-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)азетидин-3-ил)-4-этоксис-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонамид (140 мг, 99,2% чистота) в виде белого твердого вещества. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,73 (s, 1H),

8,56 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 4,30-4,18 (m, 5H), 3,74-3,70 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,75-1,69 (m, 2H), 1,34 (t, 3H), 0,89 (t, 3H); MS: m/z = 616,1 ($M+1$, ESI⁺); HRMS: 616,1950.

Синтез соединения 30



Стадия 1:

[00397] К раствору 4-йод-2-(трифторметил)бензонитрила (500 мг, 1,68 ммоль) и трет-бутилпиперидин-4-илкарбамата (405 мг, 2,02 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (154 мг, 168 мкмоль), xantphos (49 мг, 84 мкмоль) и Cs_2CO_3 (1,10 г, 3,37 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (60 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (10 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали трет-бутил-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)карбамат (390 мг, 62,72% выход) в виде желтого твердого вещества. MS: m/z = 370,2 ($M+1$, ESI⁺).

Стадия 2:

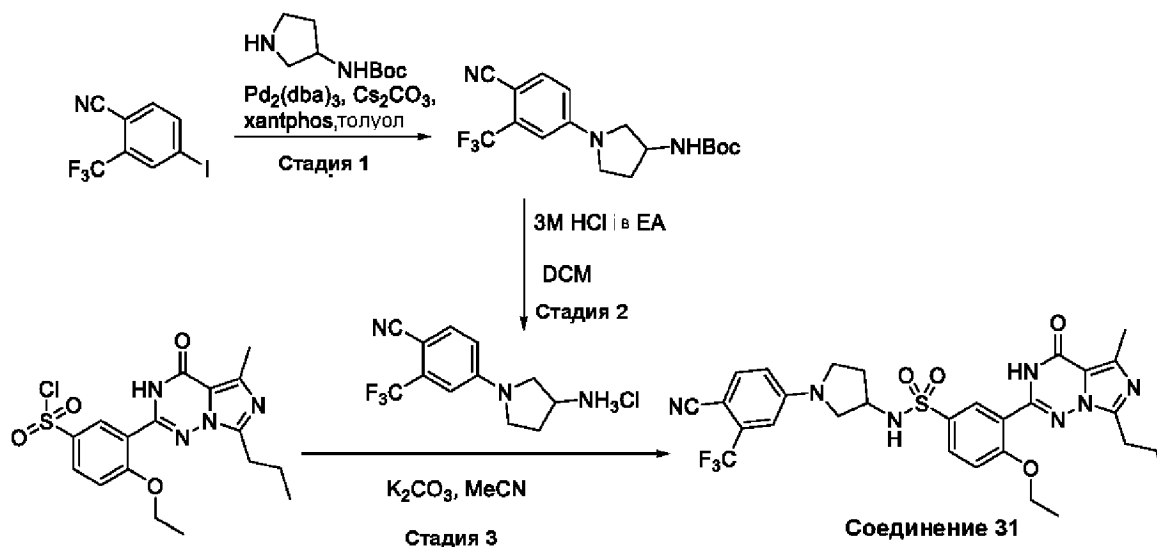
[00398] К раствору трет-бутил-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)карбамата (390 мг, 1,06 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли TFA (1,20 г, 10,56 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении и получали 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил-2,2,2-трифторацетат (270 мг, 94,97% выход) в виде желтого масла. MS: m/z = 270,2 ($M+1$, ESI⁺).

Стадия 3:

[00399] К раствору 4-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил-2,2,2-трифторацетата (270 мг, 1,00 ммоль) и 4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонилхлорида (411 мг, 1,00 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли K_2CO_3 (554 мг, 4,01 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном

давлении, остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 30, N-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)-4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонамид (185 мг, 28,58% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,70 (s, 1H), 7,99-7,96 (m, 2H), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 4,20 (q, 2H), 3,89 (d, 2H), 3,36 (s, 1H), 3,06 (t, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,76-1,68 (m, 4H), 1,44-1,32 (m, 5H), 0,90 (t, 3H); MS: m/z = 644,1 (M+1, ESI+); HRMS: 644,2261.

Синтез соединения 31



Стадия 1:

[00400] К раствору 4-йод-2-(трифторметил)бензонитрил (500 мг, 1,68 ммоль) и трет-бутилпирролидин-3-илкарбамата (408 мг, 2,19 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (77 мг, 84 мкмоль), xantphos (146 мг, 253 мкмоль) и Cs_2CO_3 (1,65 г, 5,05 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (60 мл) и экстрагировали с помощью EA (10 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали трет-бутил-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)карбамат (531 мг, 88,76% выход) в виде желтого твердого вещества. MS: m/z = 356,1 (M+1, ESI+).

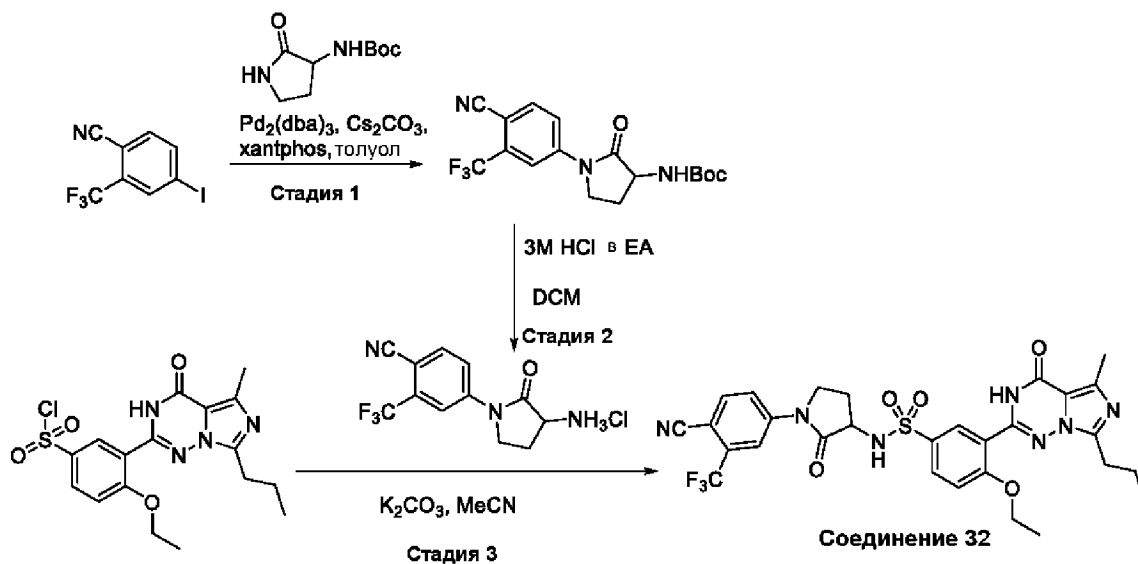
Стадия 2:

[00401] К раствору трет-бутил-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)карбамата (531 мг, 1,49 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли 3 М HCl в EA (4 мл), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении и получали 4-(3-аминопирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрилгидрохлорид (300 мг, 78,66% выход) в виде желтого твердого вещества. MS: m/z = 256,1 (M+1, ESI+).

Стадия 3:

[00402] К раствору 4-(3-аминопирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрилгидрохлорида (100 мг, 391,79 мкмоль) и 4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонилхлорида (161 мг, 392 мкмоль) в DCM (10 мл) добавляли TEA (119 мг, 1,18 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Полученную смесь выливали в воду (60 мл) и экстрагировали с помощью DCM (10 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали N-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил) пирролидин-3-ил)-4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонамид (130 мг, 52,70% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,69 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,99-7,97 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,80-6,75 (m, 2H), 4,21 (q, 2H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,25 (dd, 1H), 2,83 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,36 (t, 3H), 0,91 (t, 3H); MS: m/z=630,1 (M+1, ESI+); HRMS: 630,2106.

Синтез соединения 32



Стадия 1:

[00403] К раствору 4-йод-2-(трифторметил)бензонитрила (300 мг, 1,01 ммоль) и трет-бутил-(2-оксопирролидин-3-ил)карбамата (263 мг, 1,31 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (46 мг, 51 мкмоль), xantphos (88 мг, 152 мкмоль) и Cs₂CO₃ (987 мг, 3,03 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (60 мл) и экстрагировали с помощью EA (10 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали трет-бутил-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-2-оксопирролидин-3-ил)карбамат (315 мг, 84,44% выход) в виде желтого твердого вещества. MS: m/z =314,0 (M-56+1, ESI+).

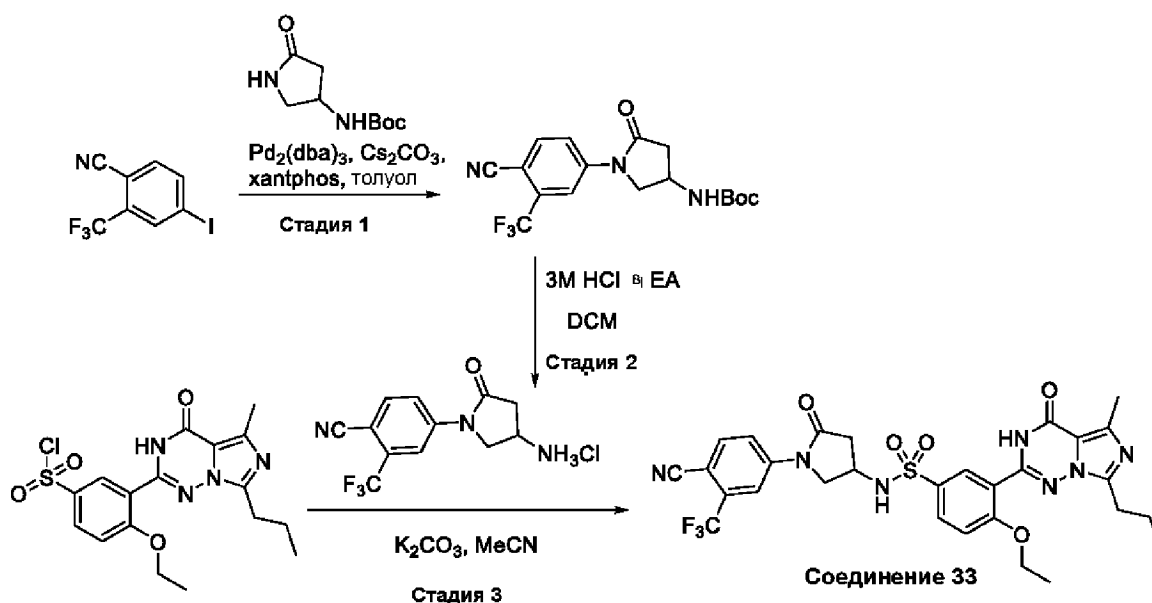
Стадия 2:

[00404] К раствору трет-бутил-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-2-оксопирролидин-3-ил)карбамата (310 мг, 839 мкмоль) в DCM (8 мл) добавляли 3 М HCl в EA (4 мл), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении и получали 4-(3-амино-2-оксопирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрилгидрохлорид (220 мг, 97,36% выход) в виде желтого твердого вещества. MS: $m/z=270,0$ ($M+1$, ESI+).

Стадия 3:

[00405] К раствору 4-(3-амино-2-оксопирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрилгидрохлорида (220 мг, 817 мкмоль) и 4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонилхлорида (336 мг, 817 мкмоль) в DCM (10 мл) добавляли TEA (248 мг, 2,45 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Полученную смесь выливали в воду (60 мл) и экстрагировали с помощью DCM (10 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 32, N-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-2-оксопирролидин-3-ил)-4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонамид (150 мг, 28,52% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,69 (s, 1H), 8,40-8,36 (m, 2H), 8,19 (d, 1H), 8,03-7,97 (m, 3H), 7,37 (d, 1H), 4,44-4,37 (m, 1H), 4,21 (q, 2H), 3,88 (t, 1H), 3,78-3,71 (m, 1H), 2,83 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,34-2,27 (m, 1H), 1,86-1,68 (m, 3H), 1,34 (t, 3H), 0,90 (t, 3H); MS: $m/z=644,1$ ($M+1$, ESI+); HRMS: 644,1901.

Синтез соединения 33



Стадия 1:

[00406] К раствору 4-йод-2-(трифторметил)бензонитрила (500 мг, 1,68 ммоль) и

трет-бутил-(5-окспирролидин-3-ил)карбамата (438 мг, 2,19 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (77 мг, 84 мкмоль), xantphos (146 мг, 253 мкмоль) и Cs_2CO_3 (1,65 г, 5,05 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (60 мл) и экстрагировали с помощью EA (10 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали трет-бутил-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5-окспирролидин-3-ил)карбамат (522 мг, 83,96% выход) в виде желтого твердого вещества. MS: $m/z = 370,1$ ($M+1$, ESI+).

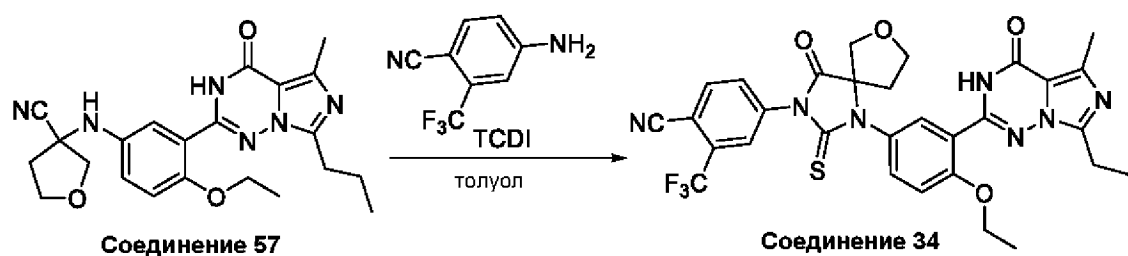
Стадия 2:

[00407] К раствору трет-бутил-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5-окспирролидин-3-ил)карбамата (522 мг, 1,41 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 3 М HCl в EA (5 мл), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении и получали 4-(4-амино-2-окспирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрилгидрохлорид (378 мг, 99,34% выход) в виде желтого твердого вещества. MS: $m/z=270,1$ ($M+1$, ESI+).

Стадия 3:

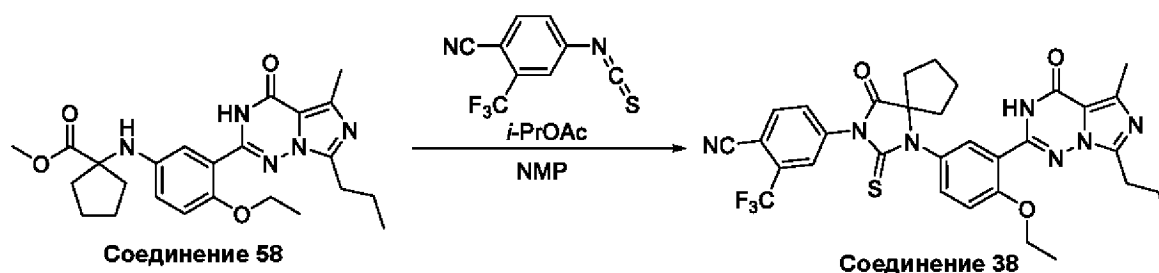
[00408] К раствору 4-(4-амино-2-окспирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрилгидрохлорида (378 мг, 1,40 ммоль) и 4-этоксис-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонилхлорида (577 мг, 1,40 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли TEA (426 мг, 4,21 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Полученную смесь выливали в воду (60 мл) и экстрагировали с помощью DCM (10 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 33, N-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5-окспирролидин-3-ил)-4-этоксис-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензолсульфонамид (170 мг, 18,81% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,70 (s, 1H), 8,37-8,31 (m, 2H), 8,15 (d, 1H), 7,98-7,96 (m, 2H), 7,89 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 4,23-4,05 (m, 4H), 3,77 (dd, 1H), 2,84-2,77 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,41 (dd, 1H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,34 (t, 3H), 0,91 (t, 3H); MS: $m/z=644,2$ ($M+1$, ESI+); HRMS: 644,1899.

Синтез соединения 34



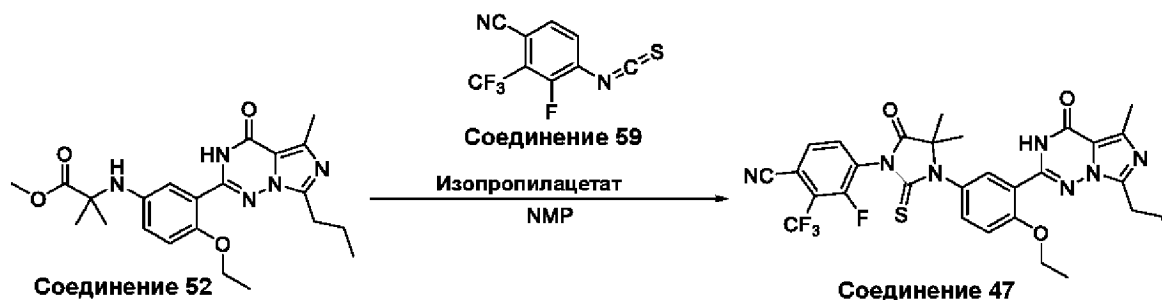
[00409] К раствору соединения 57, 3-((4-этоксип-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)амино)тетрагидрофуран-3-карбонитрила (1,09 г, 2,58 ммоль) и 4-амино-2-(трифторметил)бензонитрила (576,27 мг, 3,10 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли TCDI (551,74 мг, 3,10 ммоль), Реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 22 ч. Раствор реакционной смеси охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, DMA (2 мл) и EtOH (20 мл) к остатку добавляли. Смесь нагревали при 70°C и добавляли хлорид водорода (2 М, 4 мл), затем перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Полученную смесь выливали в воду (200 мл) и экстрагировали с помощью EA (50 мл×3), промывали рассолом (200 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 34, 4-(1-(4-этоксип-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)-4-оксо-2-тиооксо-7-окса-1,3-дизаспиро[4.4]нонан-3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (60 мг, 3,57% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,17 (q, 2H), 4,00 (d, 1H), 3,78 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,76-1,71 (m, 2H), 1,34 (t, 3H), 0,91 (t, 3H); MS: m/z=652,4 (M+1, ESI+); HRMS: 652,1942.

Синтез соединения 38



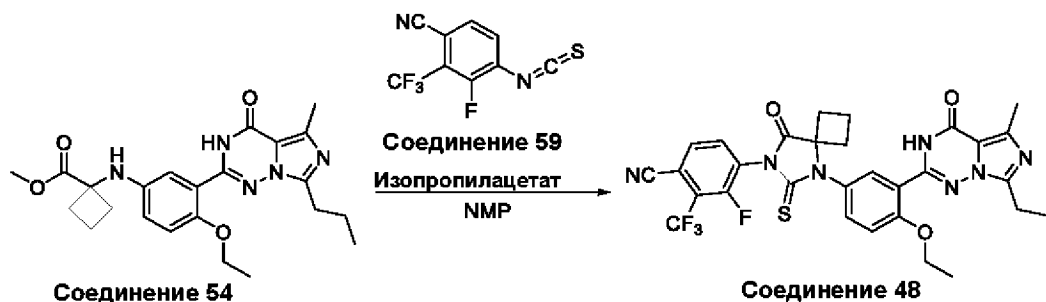
[00410] К раствору соединения 58, метил-1-((4-этоксип-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4] триазин-2-ил)фенил)амино)циклопентан-1-карбоксилата (140 мг, 309 мкмоль) и 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (85 мг, 370 мкмоль) в NMP (8 мл) добавляли изопропилацетат (4 мл), реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (80 мл) и экстрагировали с помощью DCM (20 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 38, 4-(1-(4-этоксип-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)-4-оксо-2-тиооксо-1,3-дизаспиро[4.4]нонан-3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (130 мг, 64,82% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,15 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 4,19 (q, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,32-2,27 (m, 2H), 2,23-2,18 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 4H), 1,46-1,42 (m, 2H), 1,35 (t, 3H), 0,93 (t, 3H); MS: m/z=650,4 (M+1, ESI+); HRMS: 650,2159.

Синтез соединения 47



[00411] К раствору соединения 52, метил-2-((4-этокс-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4] триазин-2-ил)фенил)амино)-2-метилпропаноата (540 мг, 1,26 ммоль) и соединения 59, 3-фтор-4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (1,55 г, 6,3 ммоль) в NMP (8 мл) добавляли изопропилацетат (2 мл), реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (80 мл) и экстрагировали с помощью DCM (20 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (80 мл) и рассолом (80 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 47, 4-(3-(4-этокс-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (90 мг, 11% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,30-8,25 (m, 2H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 4,18 (q, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,54 (dd, 6H), 1,33 (t, 3H), 0,91 (t, 3H); MS: m/z=642,4 (M+1, ESI+); HRMS: 642,1904.

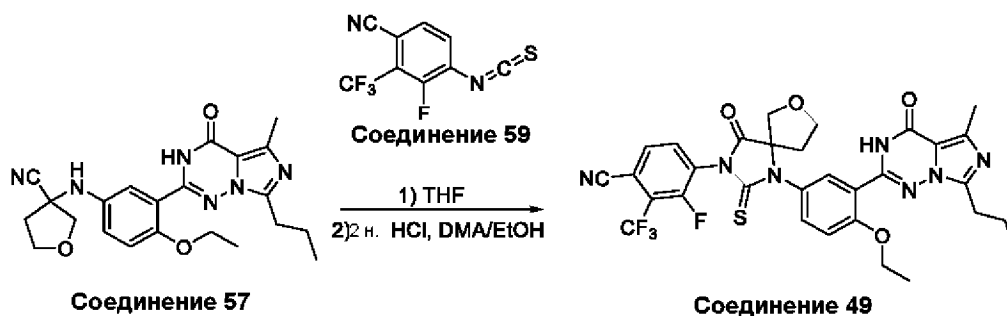
Синтез соединения 48



[00412] К раствору соединения 54, метил-1-((4-этокс-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4] триазин-2-ил)фенил)амино)циклобутан-1-карбоксилата (600 мг, 1,36 ммоль) и соединения 59, 3-фтор-4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (1,67 г, 6,8 ммоль) в NMP (8 мл) добавляли изопропилацетат (2 мл), реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (80 мл) и экстрагировали с помощью DCM (20 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (80 мл) и рассолом (80 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью

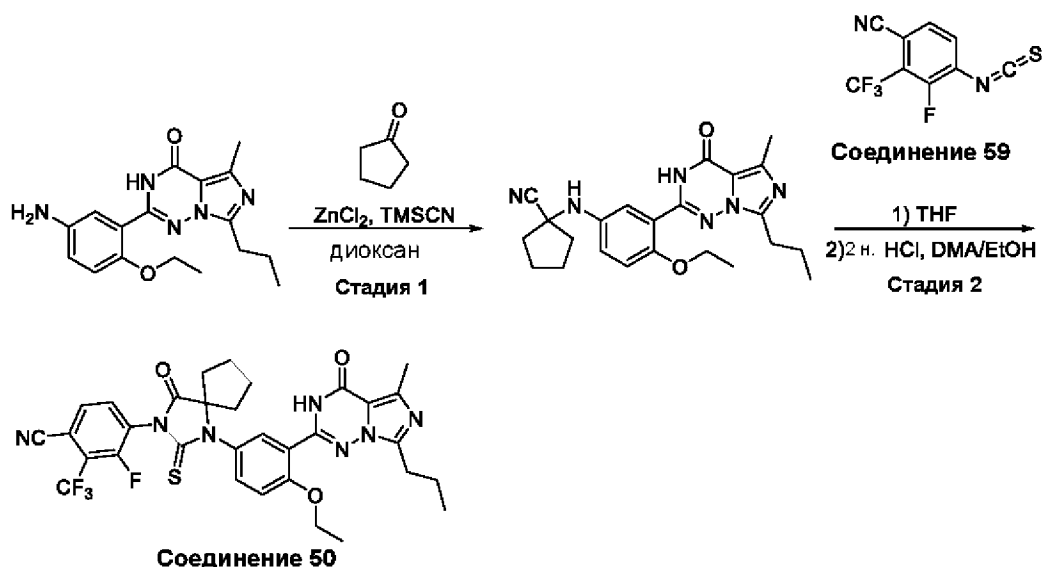
препаративной HPLC и получали соединение 48, 4-(5-(4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)-8-оксо-6-тиооксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (120 мг, 13,5% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,68 (s, 1H), 8,26-8,20 (m, 2H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 4,19 (q, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,49-2,44 (m, 4H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,60-1,56 (m, 1H), 1,35 (t, 3H), 0,91 (t, 3H); MS: m/z=654,4 (M+1, ESI+); HRMS: 654,1901.

Синтез соединения 49



[00413] К раствору соединения 57, 3-((4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)амино)тетрагидрофуран-3-карбонитрила (900 мг, 2,13 ммоль) в THF (50 мл) добавляли соединение 59, 3-фтор-4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрил (1,57 г, 6,39 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в EtOH (50 мл) и DMA (5 мл), затем 2 н. HCl (5 мл) добавляли к указанному выше раствору. Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, остаток выливали в воду (80 мл), экстрагировали с помощью EA (30 мл×3), промывали рассолом (80 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 49, 4-(1-(4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)-4-оксо-2-тиооксо-7-окса-1,3-дiazаспиро[4.4]нонан-3-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (135 мг, 9,46% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,62 (s, 1H), 8,29-8,20 (m, 2H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,18 (q, 2H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,80 (q, 1H), 3,61-3,51 (m, 1H), 2,83 (t, 2H), 2,72-2,52 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,34 (t, 3H), 0,92 (t, 3H); MS: m/z=670,4 (M+1, ESI+); HRMS: 670,1849.

Синтез соединения 50



Стадия 1:

[00414] К раствору 2-(5-амино-2-этоксифенил)-5-метил-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (1 г, 3,05 ммоль) и цикlopentanона (514 мг, 6,11 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли TMSCN (454 мг, 4,58 ммоль) и $ZnCl_2$ (83 мг, 610,91 мкмоль), реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (80 мл), экстрагировали с помощью ЕА (30 мл×3), промывали рассолом (80 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали 1-((4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)амино)циклопентан-1-карбонитрил (1,15 г, 89,53% выход) в виде желтого твердого вещества. MS: $m/z = 421,3$ ($M+1$, ESI+).

Стадия 2:

[00415] К раствору 1-((4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)амино)циклопентан-1-карбонитрила (1 г, 2,38 ммоль) в THF (50 мл) добавляли соединение 59, 3-фтор-4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрил (1,76 г, 7,13 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в EtOH (50 мл) и DMA (5 мл), затем 2 н. HCl (5 мл) добавляли к указанному выше раствору. Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, остаток выливали в воду (80 мл), экстрагировали с помощью ЕА (30 мл×3), промывали рассолом (80 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC и получали соединение 50, 4-(1-(4-этокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропил-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)-4-оксо-2-тиооксо-1,3-дизаспиро[4.4]нонан-3-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (126 мг, 7,94% выход) в виде желтого твердого вещества. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,67 (s, 1H), 8,26 (s,

2H), 7,65 (s, 2H), 7,32 (d, 1H), 4,18 (q, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,32-2,20 (m, 4H), 1,76-1,71 (m, 4H), 1,50-1,43 (m, 2H), 1,34 (t, 3H), 0,92 (t, 3H); MS: $m/z=668,5$ ($M+1$, ESI+); HRMS: 668,2057.

Пример 3 - Исследование ингибирования PDE-5A1 человека

[00416] В этом примере иллюстрируется ингибирование *in vitro* PDE-5A1 человека типичными соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении (например, как указано в настоящем изобретении).

Материалы

[00417] Для анализов использовали силденафилцитрат (Catalog no. LKT-S3313, Axhoxa, San Diego, CA), тригидрат варденафилгидрохлорида (Catalog no. SML2103, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), буфер для исследования PDE (Catalog no. 60393, BPS bioscience, San Diego, CA), связующий агент для PDE (Catalog no. 60390, BPS bioscience, San Diego, CA) и PDE связующий агент-разбавитель для (cGMP, Catalog no. 60392, BPS bioscience, San Diego, CA). Исследуемые соединения получали у фирмы Ildong Pharmaceuticals Co., Ltd.

Экспериментальные протоколы

[00418] Ферменты и субстраты, использованные в этом эксперименте, представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Ферменты и субстраты

Исследование	№ в каталоге	Партия фермента №	Количество использованного фермента (нг/реакция)	Субстрат
PDE5A1	60050	181008-G	0,2	100 нМ FAM- cGMP

[00419] Серийные разведения соединений сначала проводили в 100% DMSO с наибольшими концентрациями, равными 1 мМ и 0,1 мМ. Затем каждое промежуточное разведение соединения (в 100% DMSO) прямо разводили 10× в буфере для анализа в 10% DMSO и 5 мкл разведения добавляли к 50 мкл реакционной смеси, так что во всех реакциях конечная концентрация DMSO равнялась 1%.

[00420] Реакции ферментов проводили при комнатной температуре в течение 60 мин в 50 мкл смеси, содержащей буфер для анализа PDE, 100 нМ FAM-cGMP, фермент PDE (таблица 2) и исследуемое соединения.

[00421] После реакции фермента 100 мкл связывающего раствора (1:100 разведение связывающего агента с разбавителем для связывающего агента) добавляли к каждой реакции и реакцию проводили при комнатной температуре в течение 60 мин.

[00422] Интенсивность флуоресценции измеряли с возбуждением при 485 нм и испусканием при 528 нм с использованием считывающего устройства для микропланшетов Tecan Infinite M1000.

Анализ данных

[00423] Исследования активности PDE проводили дважды при каждой концентрации. Интенсивность флуоресценции преобразовывали в поляризацию флуоресценции с использованием программного обеспечения Tecan Magellan6. Поляризацию флуоресценции (FP_t) при отсутствии соединения в каждом наборе данных определяли, как 100% активность. При отсутствии PDE и соединения значение поляризации флуоресценции (FP_b) в каждом наборе данных определяли, как 0% активность. Активность в процентах присутствия соединения рассчитывали по уравнению 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.

[00424] Затем зависимость значения активности в % для группы концентраций соединений получали с помощью нелинейного регрессионного анализа сигмоидальной зависимости доза-ответ, полученной по уравнению 2:

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

где Y =активность в процентах, B =минимальная активность в процентах, T =максимальная активность в процентах, X =логарифм количества соединения и наклон Хилла=коэффициент наклона или коэффициент Хилла. Значение IC_{50} определяли как концентрацию, приводящую к активности в процентах, половинной от максимальной.

Результаты

[00425] Результаты приведены в таблице 3, где значения IC_{50} приведены в виде диапазонов.

Таблица 3 - In vitro ингибирование активностей PDE-5 человека

Соединение №	IC_{50} (нМ) A: $IC_{50} \leq 10$ нМ B: $10 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 100$ нМ C: $IC_{50} > 100$ нМ	Соединение №	IC_{50} (нМ) A: $IC_{50} \leq 10$ нМ B: $10 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 100$ нМ C: $IC_{50} > 100$ нМ
	PDE-5		PDE-5
1	A	2	B
3	B	4	B
5	A	6	A
7	A	8	A
9	A	10	A
11	C	13	C

18	A	19	C
20	A	21	C
22	A	23	C
24	A	25	A
26	A	27	A
28	A	29	A
30	A	31	A
32	A	33	A
34	A	38	A
47	A	48	A
49	A	50	A

[00426] Как показано в этом примере, исследуемые соединения обладали очень хорошей ингибирующей активностью по отношению к PDE-5.

Пример 4 - Исследование репортера андрогенового рецептора (AR)

[00427] Этот пример иллюстрирует *in vitro* антагонистическую активность по отношению к андрогеновому рецептору (AR), проявляемую типичными соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении (например, как указано в настоящем изобретении). Протоколы и результаты этого примера проводили и получали с помощью Thermofisher Scientific.

Исследуемые соединения

[00428] Исследуемые соединения использовали при разведении 1000× (или более) желательной исходной концентрации в 100% DMSO. Если соединения поставляли в концентрации более 1000×, начальное разведение делали в 100% DMSO до получения 1000× концентрации соединений. Исследуемые соединения 1000× серийно разводили (с инкрементами 10 точек $\frac{1}{2}$ -log) в 100% DMSO.

Загружаемый раствор субстрата

[00429] Загружаемый раствор субстрата содержал три реагента фирмы Life Technologies: раствор А (10 mM LiveBLAzer™-FRET B/G Substrate), раствор В и раствор С.

Скрининг андрогеновый рецептор (AR) - антагонист при активации с помощью R1881

[00430] Клетки AR-UAS-bla GripTite™ 293 размораживали и повторно суспендировали в среде для анализа (DMEM без фенолового красного, 2% FBS, обработанная с помощью CD, 0,1 mM NEAA, 1 mM пируват натрия, 100 Ед/мл/100 мкг/мл Pen/Strep) до концентрации 312500 клеток/мл, 4 мкл 10× серийного разведения ацетата ципротерона (исходная концентрация контрольного антагониста, 3,160 nM) или соединения добавляли в лунки подходящего планшета для анализа с поли-D-лизином. 32 мкл Суспензии клеток добавляли в лунки и предварительно инкубировали при 37°C/5%

CO₂ в увлажненном инкубаторе с соединениями и титрами контрольного антагониста в течение 30 мин. 4 мкл 10× контрольного антагониста R1881 в заранее заданной концентрации EC80 добавляли в лунки, содержащие контрольный антагонист или соединения. Планшет инкубировали в течение 16-24 ч при 37°C/5% CO₂ в увлажненном инкубаторе. 8 мкл 1 мкМ загружаемого раствора субстрата добавляли в каждую лунку и планшет инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре. Планшет считывали в устройстве для считывания флуоресценции планшетов (Tecan Safire²).

Результаты

[00431] Результаты приведены в таблице 4, где значения IC₅₀ приведены в виде диапазонов.

Таблица 4 - In vitro исследование репортера андрогенового рецептора (AR)

Соединение №	Диапазон концентрации (нМ) A: IC ₅₀ ≤ 500 нМ B: 500 нМ < IC ₅₀ ≤ 1000 нМ C: IC ₅₀ > 1000 нМ	Соединение №	Диапазон концентрации(нМ) A: IC ₅₀ ≤ 500 нМ B: 500 нМ < IC ₅₀ ≤ 1000 нМ C: IC ₅₀ > 1000 нМ
	IC ₅₀		IC ₅₀
13	B	18	A
19	B	20	A
21	A	22	A
23	A	25	C
26	C	27	C
28	C	29	B
30	A	31	B
32	C	33	C
34	A	38	A
47	A	48	A
49	B	50	A

Пример 5 - Исследование связывания радиолиганда для андрогенового рецептора (AR)

[00432] Этот пример также иллюстрирует in vitro антагонистическую активность по отношению к андрогеновому рецептору (AR), проявляющуюся типичными соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении (например, как указано в настоящем изобретении) и иллюстрирует сродство связывания типичных соединений.

Процедура

[00433] Методики, использующиеся в этом исследовании, адаптировали исходя из

следующей литературной процедуры.

[00434] Андрогеновые рецепторы человека, полученные из клеток LNCaP человека, использовали в модифицированном буфере HEPES pH 7,4. Аликвоты по 70 мкг (при необходимости измененные) инкубировали с 0,5 нМ [^3H]метилтриенолона в течение 20 ч при 4°C. Неспецифическое связывание определяли в присутствии 1 мкМ тестостерона. Рецепторы фильтровали и промывали, затем определяли радиоактивность фильтров для определения специфически связанного [^3H]метилтриенолона (первоначальные значения: $K_d=0,71$ нМ; специфическое связывание=75%; $B_{\max}=0,25$ пмоль/мг белка). (См., например, Traish, A. M et al., Binding of $7\alpha,17\alpha$ -dimethyl-19-nortestosterone (Mibolerone) to androgen and progesterone receptors in human and animal tissues. Endocrinology. 118(4): 1327-1333, 1986).

[00435] Соединения исследовали при 10 мкМ.

[00436] Приведенные значения IC_{50} определяли с помощью регрессионного анализа с нелинейным методом наименьших квадратов с использованием программного обеспечения MathIQTМ (ID Business Solutions Ltd., UK).

Результаты

[00437] Результаты приведены в таблице 6 со следующими значениями в виде диапазонов: IC_{50} (нМ) диапазон концентрации: (A) означает $IC_{50} \leq 50$ нМ; (B) означает $50 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 200$; и (C) означает $IC_{50} > 200$ нМ.

Таблица 6 - In vitro исследование связывания андрогенового рецептора (AR)

Соединение	AR IC_{50} (нМ)
13	C
18	A
19	C
20	B
21	C
22	B
23	C
24	B
26	C
29	B
30	A
31	B
32	C
33	C
34	B
38	A

47	A
48	A
49	A
50	A

[00438] Как показывает этот пример, типичные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают высокой ингибирующей активностью и сродством связывания по отношению к AR.

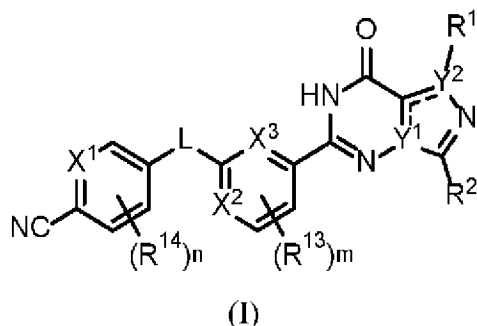
6. ЭКВИВАЛЕНТЫ И ВКЛЮЧЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ССЫЛКИ

[00439] Хотя настоящее изобретение представлено и описано со ссылкой на предпочтительный вариант осуществления и разные альтернативные варианты осуществления, специалисты в соответствующей области техники должны понимать, что разные изменения в формы и подробности могут быть в него внесены без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения.

[00440] Вся литература, выданные патенты и заявки на патенты, цитированные в настоящем описании, во всей своей полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки для всех объектов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



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

L означает связывающий фрагмент;

R¹ и R² независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: -H, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный (C₃-C₆)циклоалкил, необязательно замещенная (C₁-C₆)алкоксигруппа и необязательно замещенный (C₂-C₄)алкенил;

каждый R¹³ выбран из группы, состоящей из следующих: -H, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил и необязательно замещенная (C₁-C₆)алкоксигруппа;

каждый R¹⁴ независимо выбран из группы, состоящей из следующих: -H, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, галоген, необязательно замещенный (C₁-C₅)алкил, необязательно замещенный (C₁-C₅)галогеналкил, необязательно замещенная (C₁-C₅)алкоксигруппа, необязательно замещенный (C₃-C₆)циклоалкил и необязательно замещенный (C₂-C₄)алкенил;

X¹ означает N или CR¹⁴;

X² и X³ независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: N и CR¹³;

Y¹ и Y² независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: N и C, где один из Y¹ и Y² означает N;

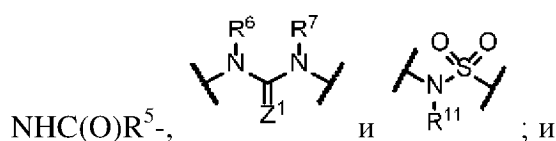
m равно от 0 до 2; и

n равно от 1 до 4.

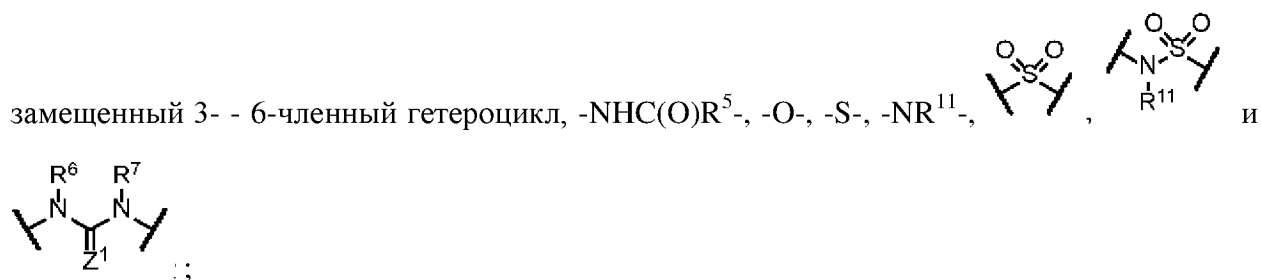
2. Соединение по п. 1 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где -L- означает -A-B-,

где:

-A- выбран из группы, состоящей из следующих: ковалентная связь, необязательно замещенный (C₆-C₁₂) арил или (C₃-C₁₂) гетероарил, необязательно замещенный-(C₃-C₁₂) гетероарил-(C₁-C₅)алкилен-, необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл, -



-B- выбран из группы, состоящей из следующих: ковалентная связь, необязательно



где:

R^{11} означает Н или необязательно замещенный (C_1-C_3) алкил;

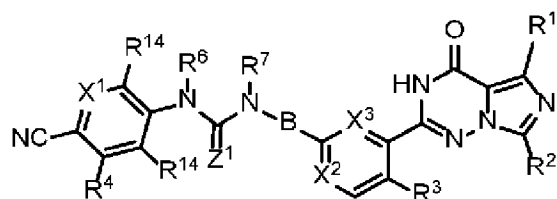
R^5 выбран из группы, состоящей из следующих: $-\text{OH}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ алкил, $-(\text{C}_1-\text{C}_5)$ галогеналкил и необязательно замещенный (C_1-C_5) алкилен;

R^6 и R^7 все независимо означают $-\text{H}$ или необязательно замещенный (C_1-C_3) алкил; или R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, циклически связаны и образуют необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл;

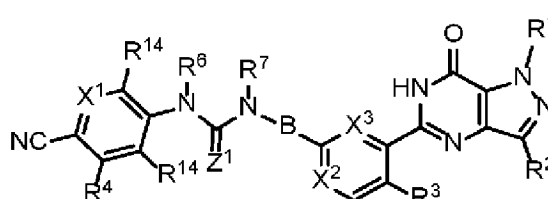
Z^1 выбран из группы, включающей О и S; и

по меньшей мере один из -А- и -В- не означает ковалентную связь.

3. Соединение по п. 2, где соединение описывается формулой (IIa) или (IIb):



(IIa)



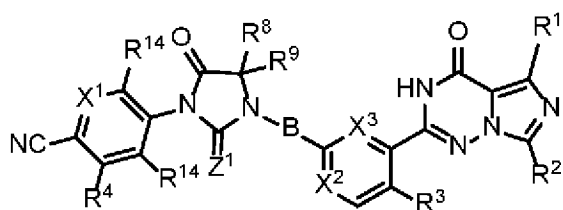
(IIb)

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

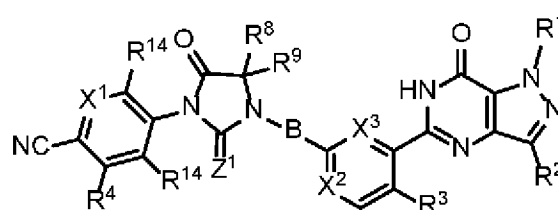
R^3 выбран из группы, состоящей из следующих: $-\text{H}$ и необязательно замещенная (C_1-C_6) алкоксигруппа; и

-В- выбран из группы, состоящей из следующих: ковалентная связь и необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл.

4. Соединение по п. 3, где соединение описывается формулой (IIIa) или (IIIb):



(IIIa)



(IIIb)

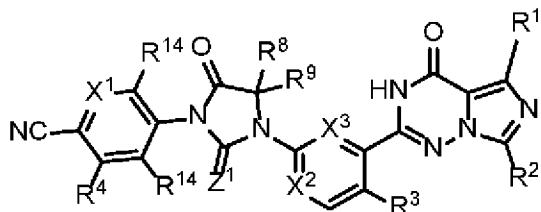
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^8 и R^9 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: $-\text{H}$ и необязательно замещенный (C_1-C_3) алкил, или R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к

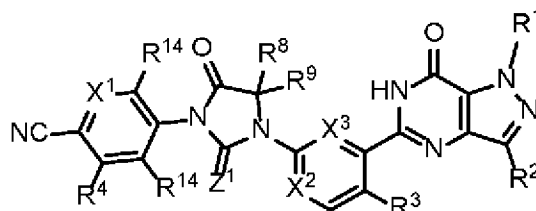
которому они присоединены, циклически связаны и образуют необязательно замещенный 3- - 6-членный карбоцикл или необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл; и

Z^1 означает O или S.

5. Соединение по п. 4, где В означает ковалентную связь и соединение описывается формулой (IVa) или (IVb):



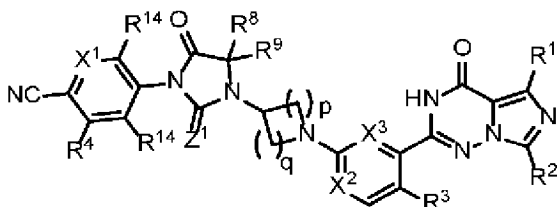
(IVa)



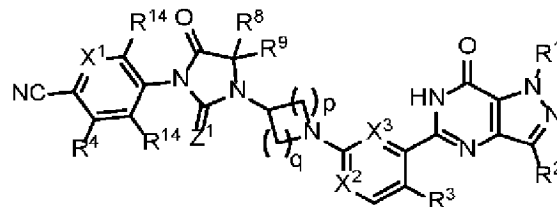
(IVb)

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

6. Соединение по п. 4, где соединение описывается формулой (Va) или (Vb):



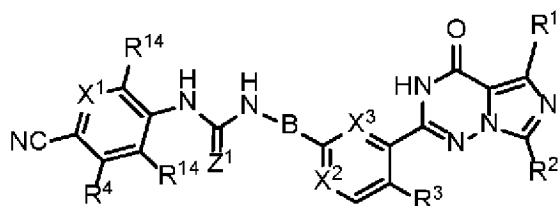
(Va)



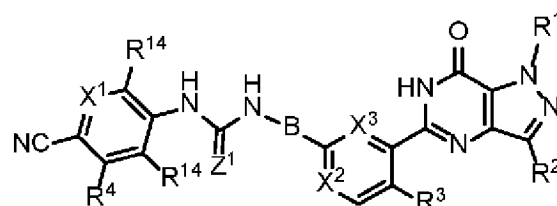
(Vb)

или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где р и q независимо равны 1 или 2.

7. Соединение по п. 3, где R^6 и R^7 все означают -H и соединение описывается формулой (VIa) или (VIb):



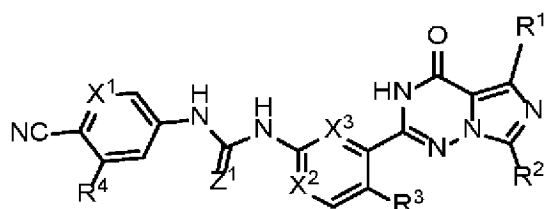
(VIa)



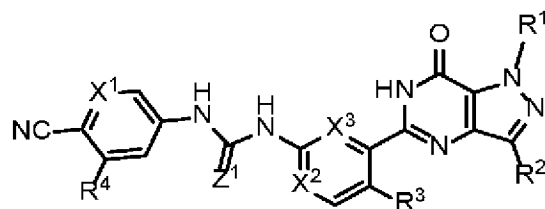
(VIb)

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

8. Соединение по п. 7, где -В- означает связь и соединение описывается формулой (VIIa) или (VIIb):



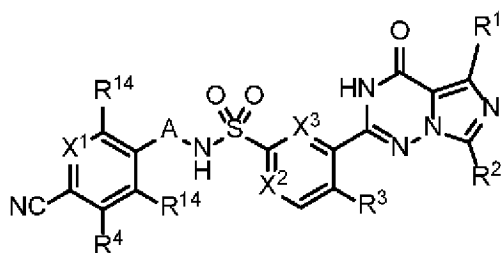
(VIIa)



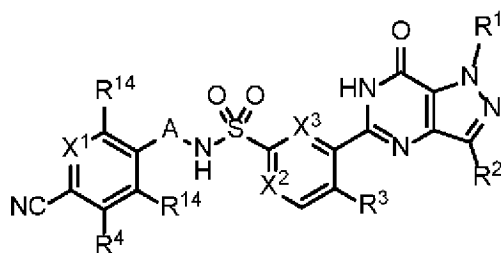
(VIIb)

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

9. Соединение по п. 2, где соединение описывается формулой (VIIIa) или (VIIIb):



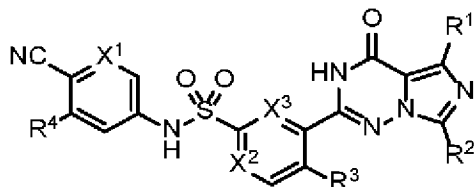
(VIIIa)



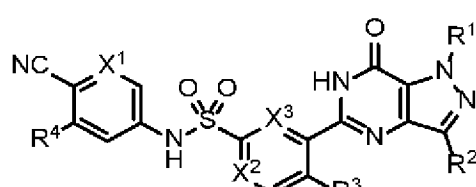
(VIIIb)

или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ выбран из группы, состоящей из следующих: - H и необязательно замещенная (C₁-C₅)алкоксигруппа.

10. Соединение по п. 9, где -A- означает ковалентную связь и соединение описывается формулой (IXa) или (IXb):



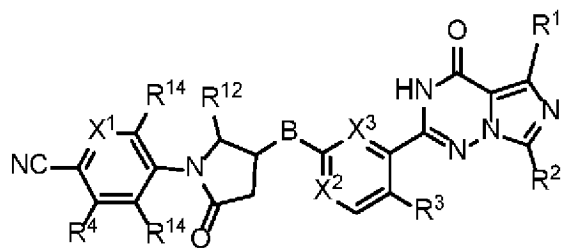
(IXa)



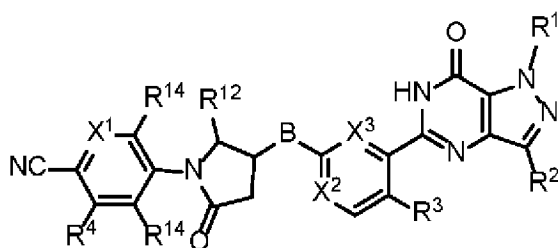
(IXb)

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

11. Соединение по п. 2, где соединение описывается формулой (Xa) или (Xb);



(Xa)



(Xb)

или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его

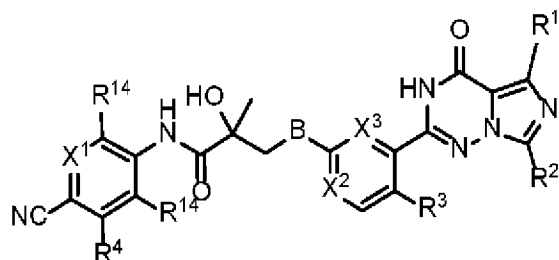
фармацевтически приемлемая соль, где:

R^3 выбран из группы, состоящей из следующих: -H и необязательно замещенная (C_1-C_6) алкоксигруппа;

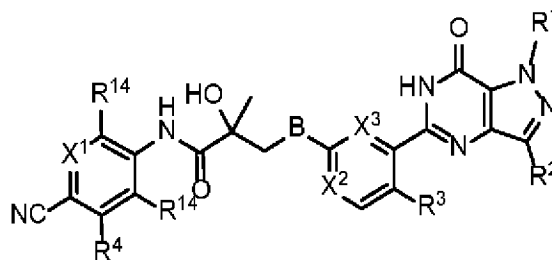
R^{12} означает -H, или необязательно замещенный (C_1-C_3) алкил; и

-B- означает -O-, -S-, -NH-, -SO₂-, или -NHSO₂-.

12. Соединение по п. 2, где соединение описывается формулой (XIa) или (XIb):



(XIa)



(XIb)

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

R^3 выбран из группы, состоящей из следующих: -H и необязательно замещенная (C_1-C_6) алкоксигруппа; и

-B- выбран из группы, состоящей из следующих: -O-, -S-, -SO₂- и -NHSO₂-.

13. Соединение по любому из п.п. 1-12 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 означает необязательно замещенный (C_1-C_6) алкил;

R^2 означает необязательно замещенный (C_1-C_6) алкил;

каждый R^{13} и R^3 означает H или необязательно замещенную (C_1-C_3) алкоксигруппу;

и

каждый R^{14} и R^4 выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный (C_1-C_5) галогеналкил, галоген и H.

14. Соединение по любому из п.п. 1-13 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где:

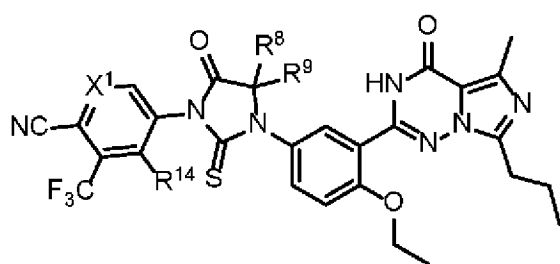
X^1 , X^2 , и X^3 все означают CH;

X^1 означает N, и X^2 и X^3 все означают CH;

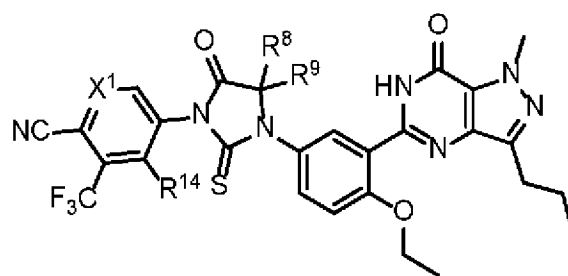
X^2 означает N, и X^1 и X^3 все означают CH; или

X^3 означает N, и X^1 и X^2 все означают CH.

15. Соединение по п. 5, где соединение описывается формулой (IVc) или (IVd):



(IVc)



(IVd)

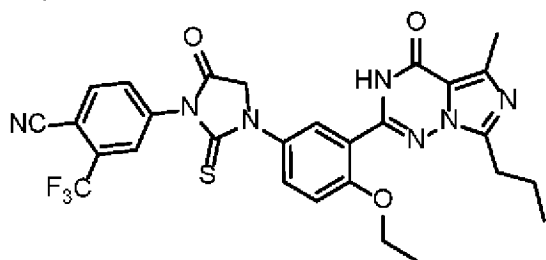
или

его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль;

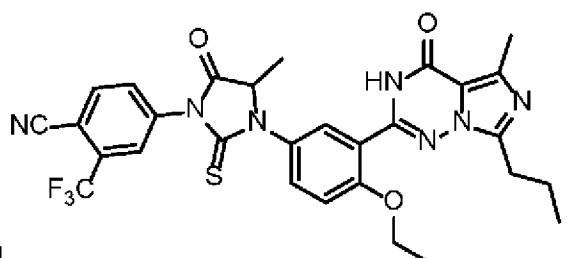
где R^{14} означает -H или галоген.

16. Соединение по п. 15 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 и R^9 все независимо означают H или необязательно замещенный (C_1 - C_3)алкил.

17. Соединение по п. 16, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



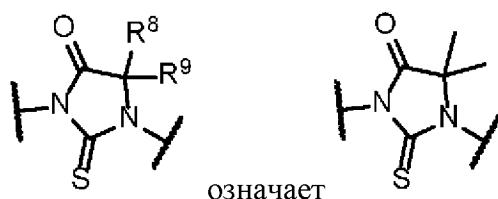
и



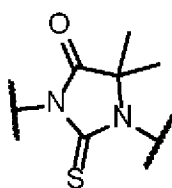
,

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

18. Соединение по п. 15 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где

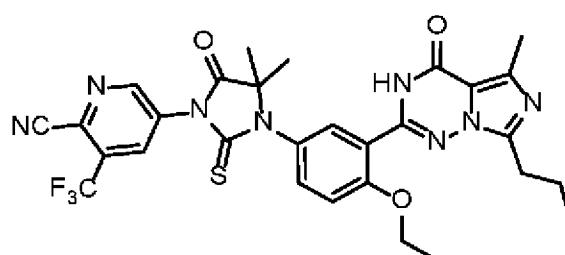
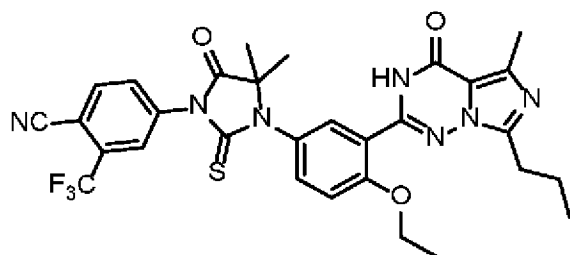


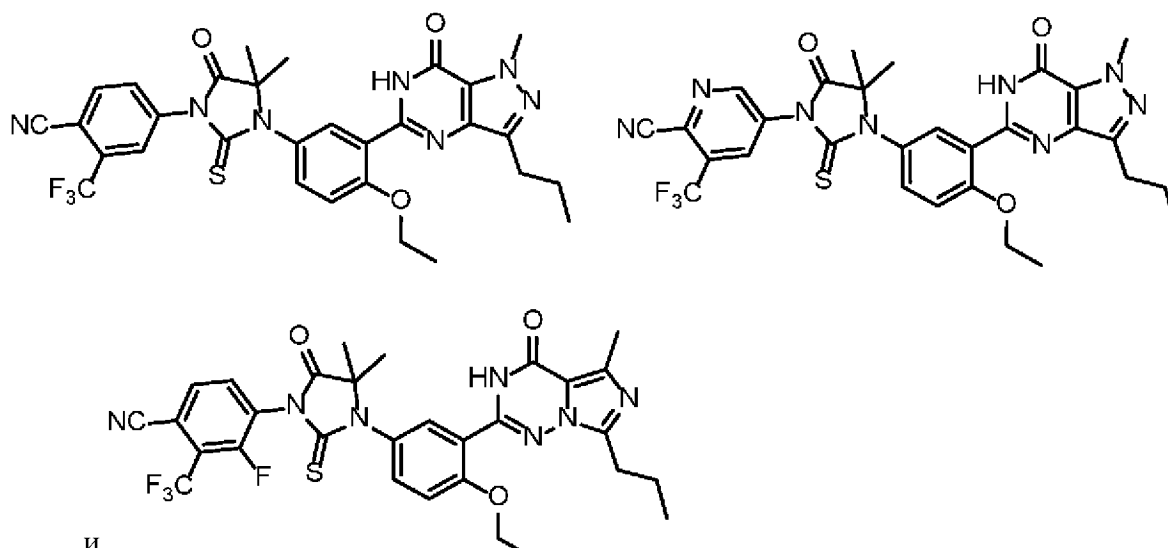
означает



..

19. Соединение по п. 18, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:

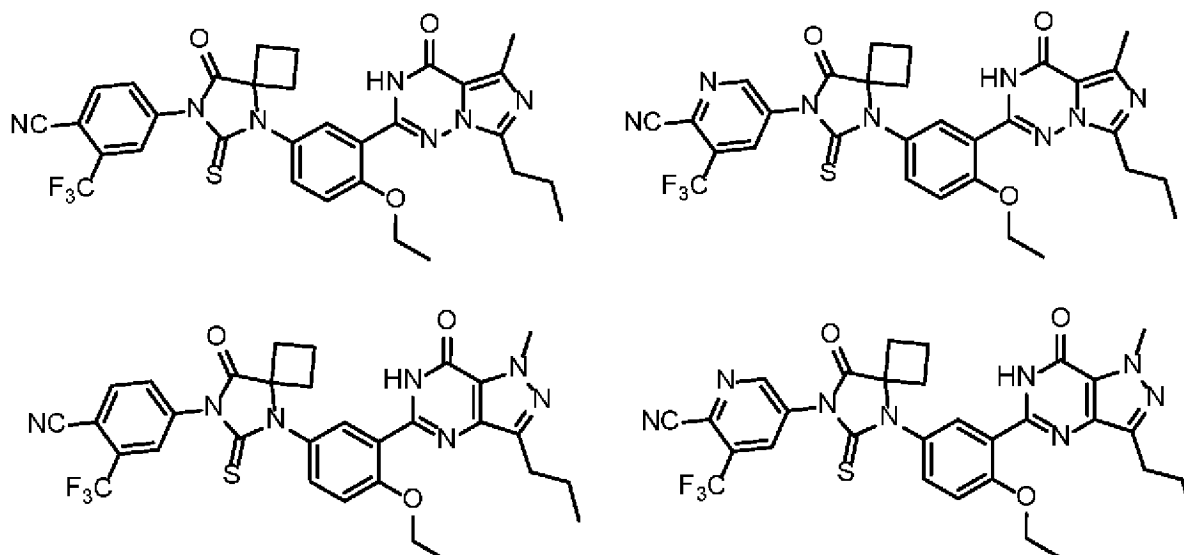


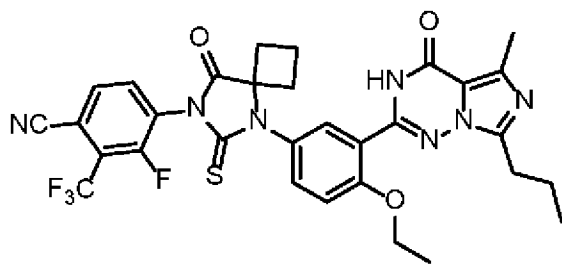


или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по п. 15 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклически связаны и образуют необязательно замещенный 3- - 6-членный карбоцикл или необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл, который выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный циклобутил, необязательно замещенный циклопентил и необязательно замещенный тетрагидрофуран.

21. Соединение по п. 20, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:

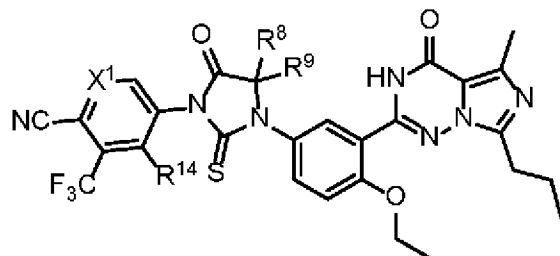




и

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

22. Соединение по п. 5, где соединение описывается формулой (IVc):



(IVc)

или его фармацевтически приемлемая соль;

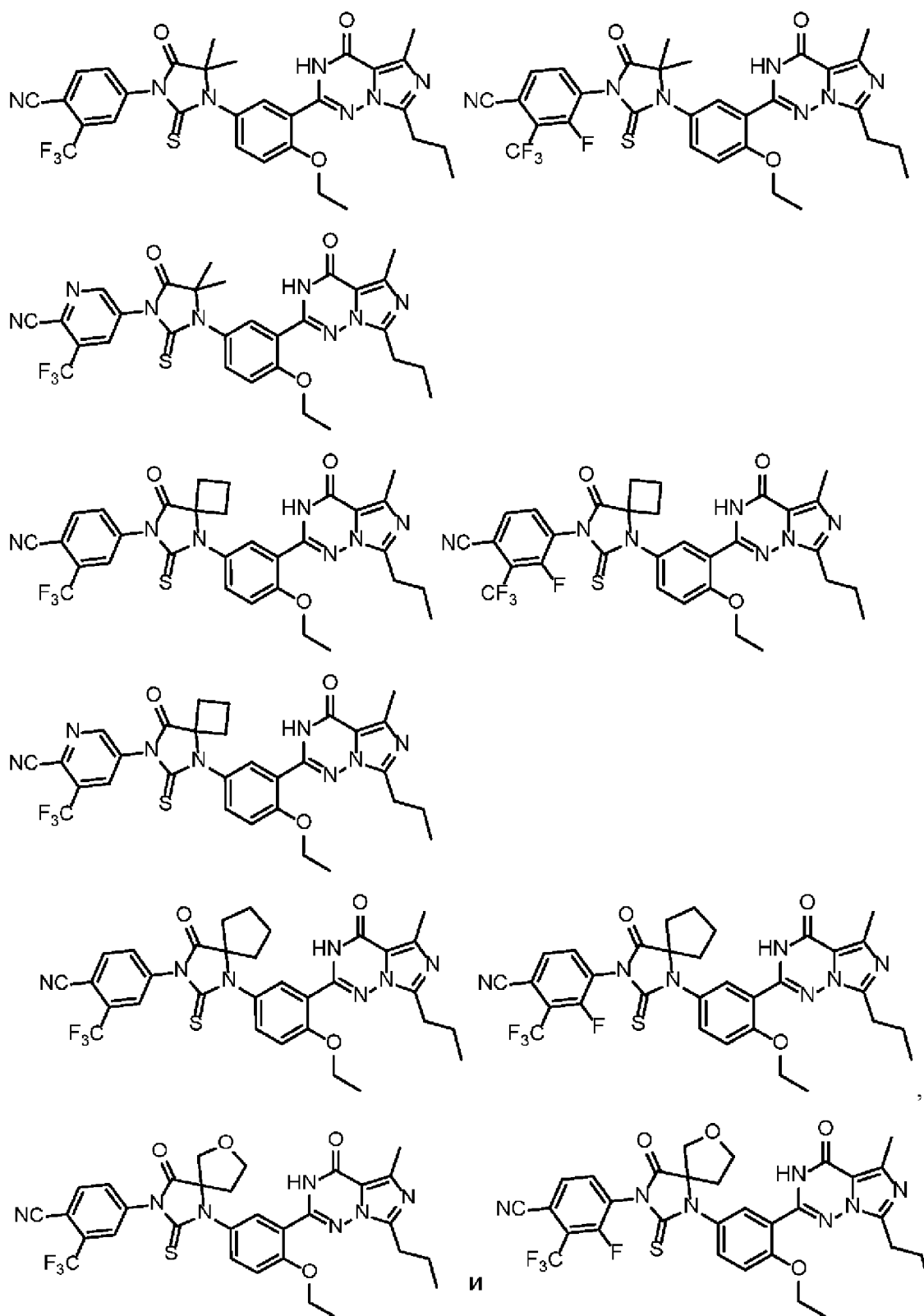
где:

X^1 означает CH или N;

R^{14} означает -H или галоген; и

R^8 и R^9 все независимо означают H или (C_1-C_3) алкил (например, R^8 и R^9 все означают $-CH_3$), или R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклически связаны и образуют необязательно замещенный 3- - 5-членный карбоцикл или необязательно замещенный 4-членный или 5-членный гетероцикл (например, циклопентан циклобутан, циклопентан, оксетан или тетрагидрофуран).

23. Соединение по п. 22, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



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

24. Соединение по п. 5 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X^2 означает N и X^3 означает CH, или X^2 означает CH и X^3 означает N;

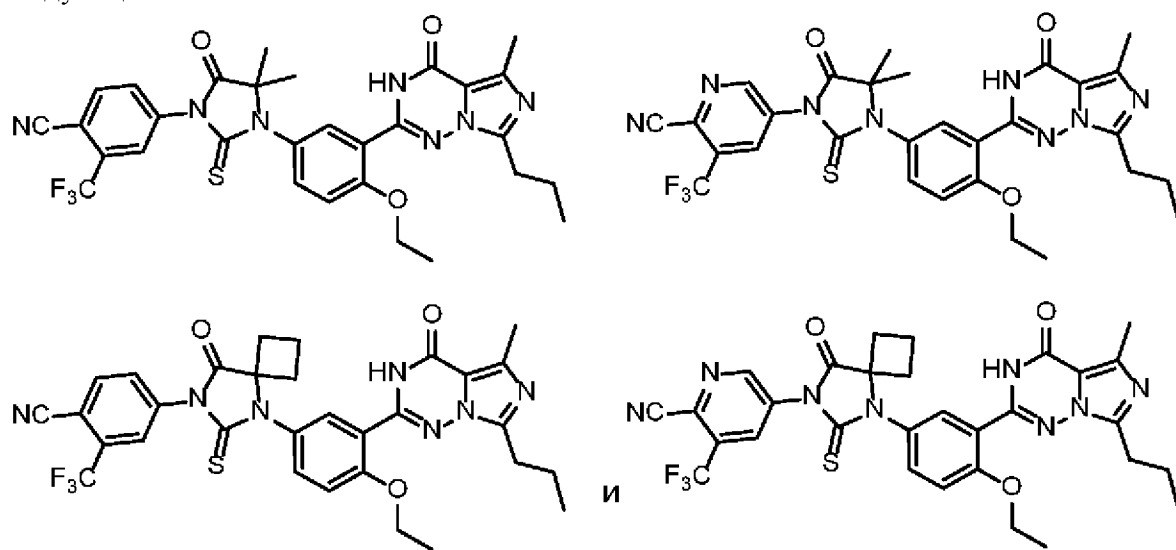
R^1 означает $-CH_3$;

R^1 означает н-пропил;

R^1 означает этоксигруппу; и

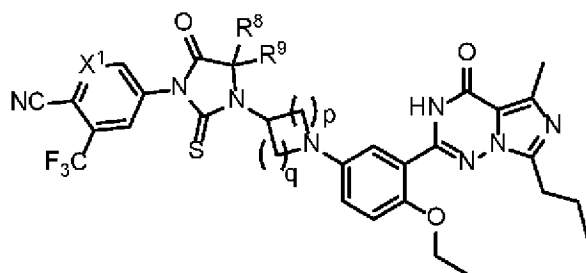
R^8 и R^9 все означают необязательно замещенный (C_1-C_3)алкил, или R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклически связаны и образуют необязательно замещенный 3- - 6-членный карбоцикл или необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл, который выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный циклобутил, необязательно замещенный цикlopентил и необязательно замещенный тетрагидрофуран.

25. Соединение по п. 24, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



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

26. Соединение по п. 6, где соединение описывается формулой (Vc):



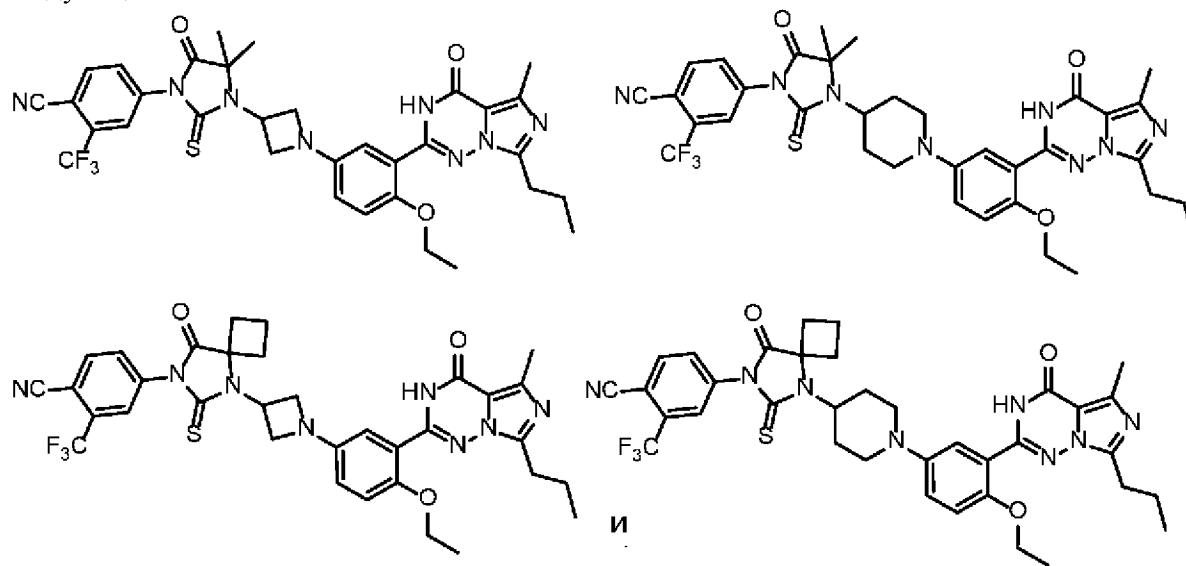
(Vc)

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

R^8 и R^9 все означают необязательно замещенный (C_1-C_3)алкил, или R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклически связаны и образуют необязательно замещенный 3- - 6-членный карбоцикл или необязательно замещенный 3- - 6-членный гетероцикл, который выбран из группы, состоящей из следующих: необязательно замещенный циклобутил, необязательно замещенный цикlopентил и

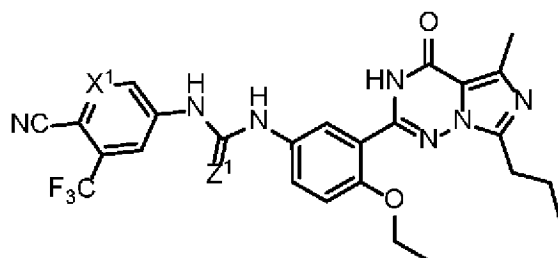
необязательно замещенный тетрагидрофуран.

27. Соединение по п. 26, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



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

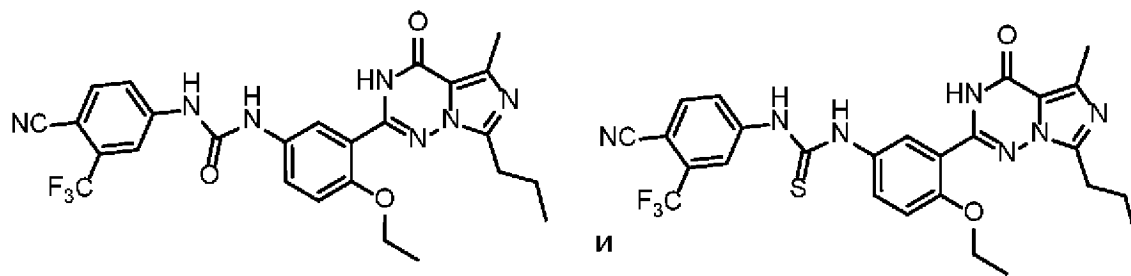
28. Соединение по п. 8, где соединение описывается формулой (VIIc):



(VIIc)

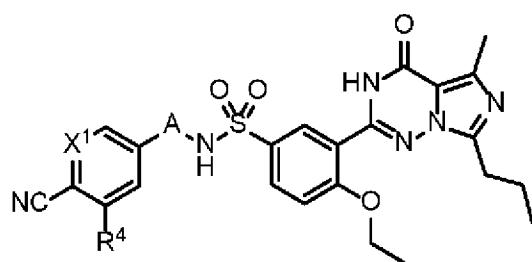
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

29. Соединение по п. 28, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



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

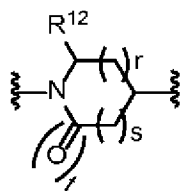
30. Соединение по п. 9, где соединение описывается формулой (VIIIc):



(VIIIc)

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

31. Соединение по п. 30 или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где -A- означает

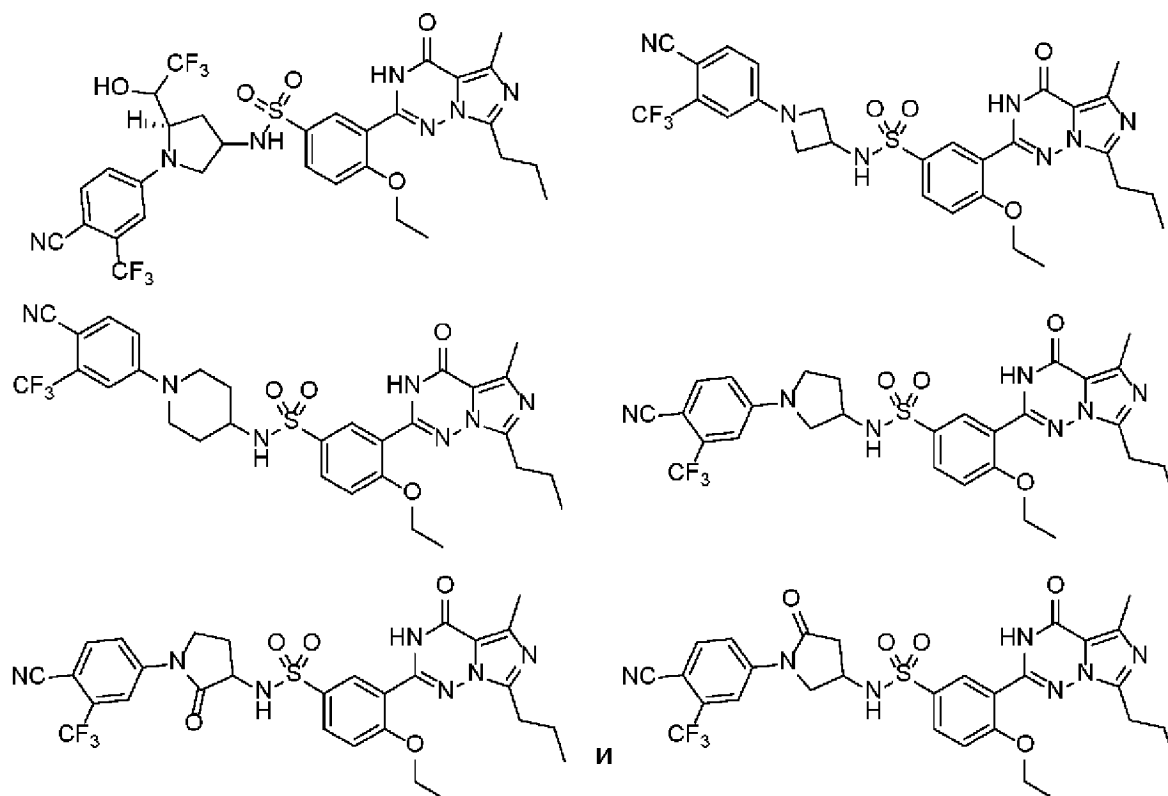


где:

R^{12} выбран из группы, состоящей из следующих: -H, -OH, необязательно замещенный (C_1 - C_3)алкил и необязательно замещенный (C_1 - C_5)галогеналкил; и

r, s и t независимо равны 0 или 1.

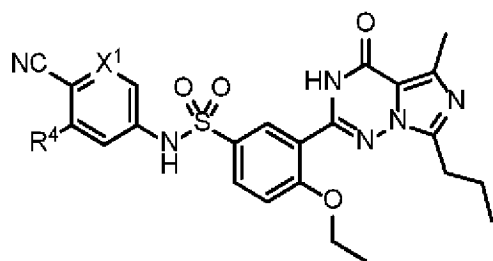
32. Соединение по п. 31, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



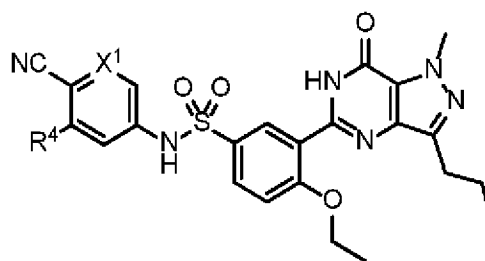
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически

приемлемая соль.

33. Соединение по п. 10, где соединение описывается формулой (IXc) или (IXd):



(IXc)

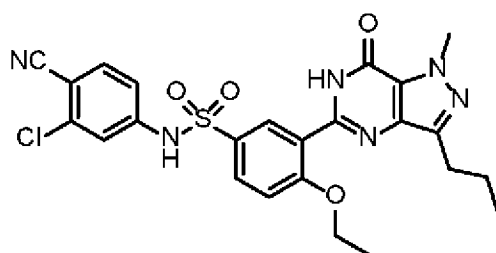
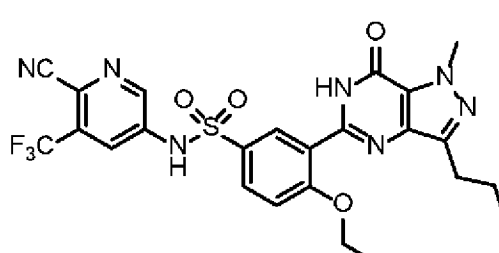
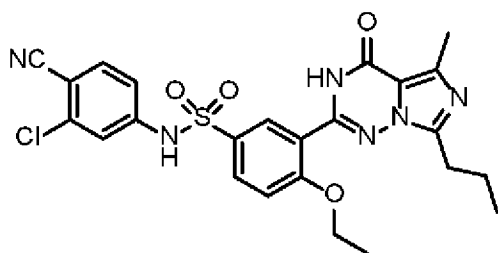
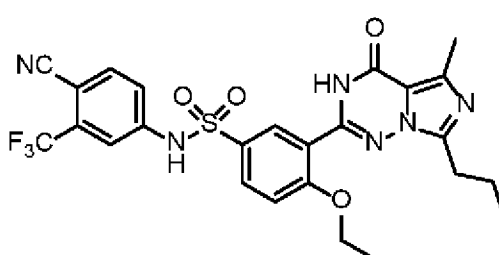
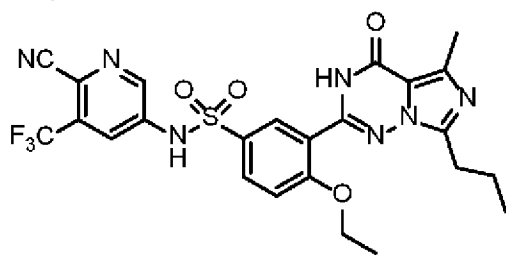


(IXd)

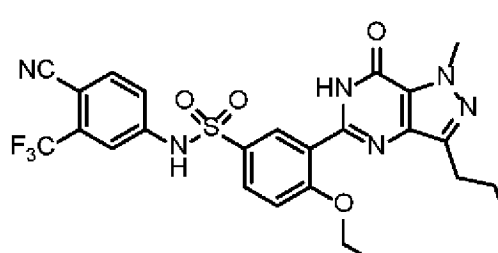
или

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

34. Соединение по п. 33, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:

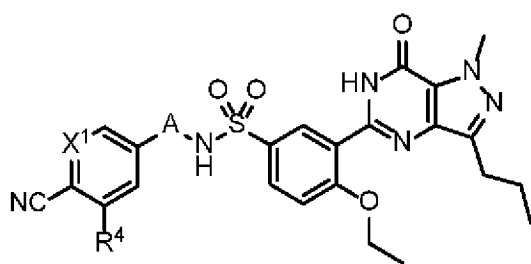


и



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

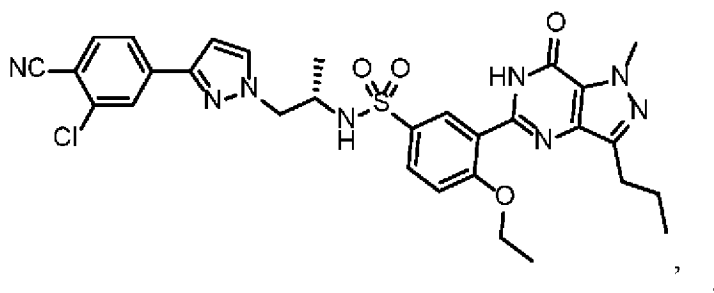
35. Соединение по п. 9, где соединение описывается формулой (VIIId):



(VIIIId)

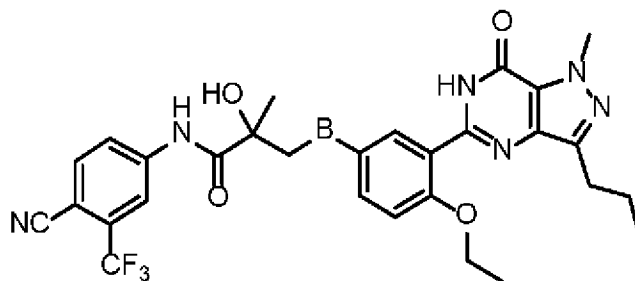
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

36. Соединение по п. 35, где соединением является



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

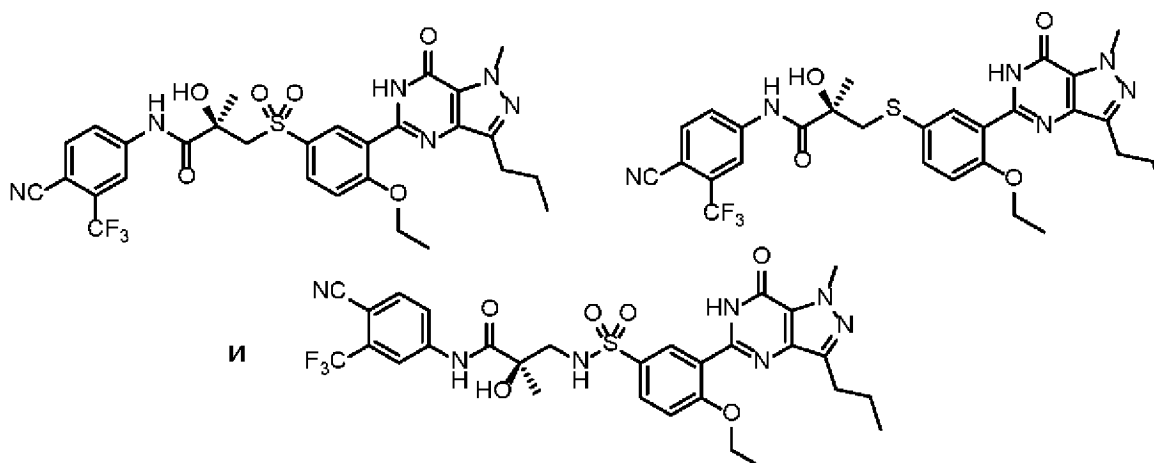
37. Соединение по п. 12, где соединение описывается формулой (XIc):



(XIc)

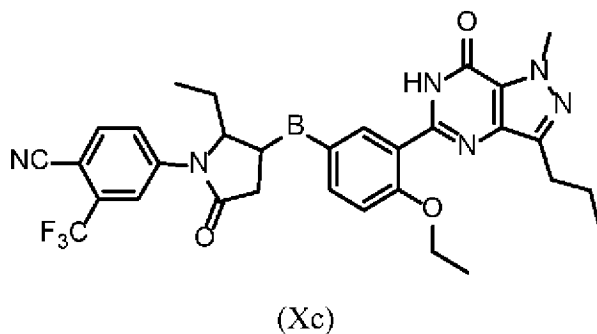
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

38. Соединение по п. 37, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



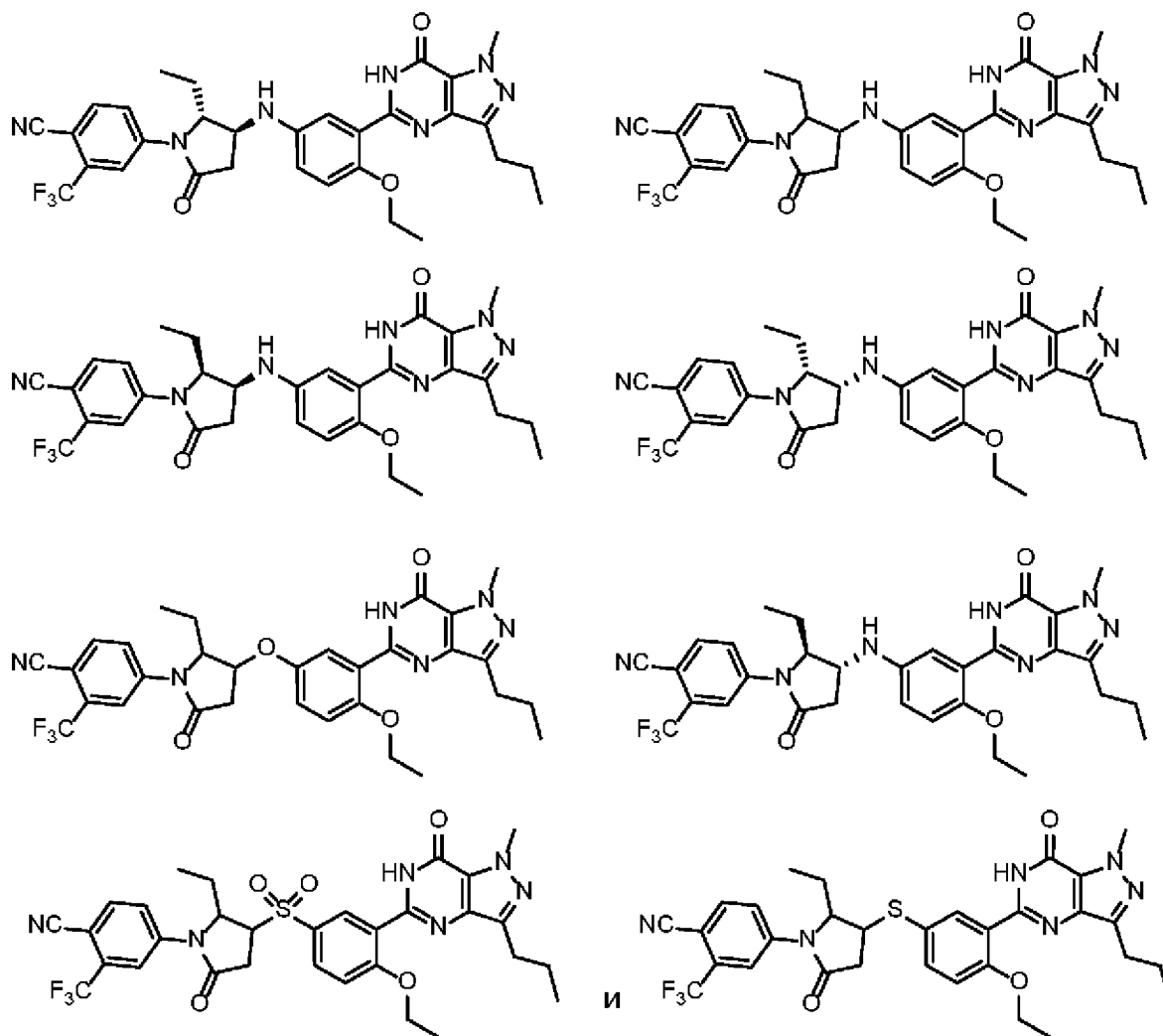
или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

39. Соединение по п. 11, где соединение описывается формулой (Xc):



или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где -B- выбран из группы, состоящей из следующих: -NH-, -O-, -S- и -SO₂-.

40. Соединение по п. 39, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:



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

41. Фармацевтическая композиция, содержащая:

соединение или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из п.п. 1-40; и

по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

42. Способ модулирования андрогенового рецептора и/или ингибирования PDE-5, способ включает взаимодействие биологической системы, содержащей андрогеновый рецептор и/или PDE-5 с эффективным количеством соединения или его сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, по любому из п.п. 1-40, или фармацевтической композиции по п. 41.

43. Способ по п. 42, где биологическая система находится в образце *in vitro*.

44. Способ по п. 42, где способ включает ингибирование андрогенового рецептора.

45. Способ по п. 42 или 44, где способ включает ингибирование PDE-5.

По доверенности