

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201291336** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2013.04.30

(22) Дата подачи заявки
2011.05.24

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ 5-ФТОР-1Н-ПИРАЗОЛОПИРИДИНЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **102010021637.2**

(32) **2010.05.26**

(33) **DE**

(86) **PCT/EP2011/058431**

(87) **WO 2011/147809 2011.12.01**

(71) Заявитель:
**БАЙЕР ИНТЕЛЛЕКТУЭЛЬ
ПРОПЕРТИ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Фольманн Маркус, Сташ Йоханнес-
Петер, Редлих Горден, Аккерштафф
Енс, Грибенов Нильс, Кро Вальтер,
Кнорр Андреас, Беккер Ева-Мария,
Вундер Франк, Ли Фолькхарт Мин-
Джиан, Хартманн Эльке, Миттендорф
Ёахим, Шлеммер Карл-Хайнц,
Яутелат Рольф, Бирер Дональд (DE)**

(74) Представитель:
Юрчак Л.С. (KZ)

(57) Изобретение относится к новым замещенным 5-фтор-1Н-пиразолопиридинам, способам их получения, к их применению самих или в комбинации для лечения и/или профилактики заболеваний, а также к их применению для получения лекарств для лечения и профилактики заболеваний, в частности для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

A1

201291336

201291336

A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ 5-ФТОР-1Н-ПИРАЗОЛОПИРИДИНЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Данное изобретение относится к новым замещенным 5-фтор-1Н-пиразолопиридинам, способам их получения, к их применению самих или в комбинации для лечения и/или профилактики заболеваний, а также к их применению для получения лекарств для лечения и профилактики заболеваний, в частности, для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Одной из важнейших клеточных систем переноса в клетках млекопитающих является циклический гуанозинмонофосфат (сGMP). Вместе с моноокисью азота (NO), которая высвобождается из эндотелия и переносит гормональные и механические сигналы, он образует NO/сGMP-систему. Гуанилатциклазы катализируют биосинтез сGMP из гуанозинтрифосфата (GTP). Известные к настоящему времени представители этого семейства можно разделить как по структурным признакам, так и по виду лигандов на две группы: партикулярные, стимулируемые натрийуретическими пептидами гуанилатциклазы и растворимые, стимулируемые с помощью NO гуанилатциклазы. Растворимые гуанилатциклазы состоят из двух подъединиц и содержат с высокой вероятностью один гем на каждый гетеродимер, который является частью регуляторного центра. Это имеет центральное значение для механизма активирования. NO может связываться с атомом железа гема и тем самым отчетливо повышать активность энзима. Не содержащие гема препараты, напротив, не стимулируются с помощью NO. Моноокись углерода (CO) также способна присоединяться к центральному атому железа гема, причем, стимулирование с помощью CO отчетливо меньше, чем с помощью NO.

В результате образования сGMP и результирующего из этого регулирования фосфордиэстераз, ионных каналов и протеинкиназ гуанилатциклаза играет решающую роль при различных физиологических процессах, в частности, при релаксации и пролиферации гладких мышц, при агрегации и адгезии тромбоцитов, при нейронном переносе сигнала, а также при заболеваниях, которые вызваны нарушением названных выше явлений. При

патофизиологических условиях может подавляться NO/cGMP-система, что может приводить, например, к высокому кровяному давлению, к активированию тромбоцитов (пластинок крови), к увеличению пролиферации клеток, эндотелиальной дисфункции, артериосклерозу, стенокардии, сердечной недостаточности, инфаркту миокарда, тромбозам, инсульту и сексуальной дисфункции.

Одна нацеленная на влияние на путь cGMP-сигнала независимая от NO возможность лечения такого рода заболеваний является по причине ожидаемой высокой эффективности и небольших побочных действий многообещающим основанием.

Для терапевтического стимулирования растворимой гуанилатциклазы до этого применялись исключительно такие соединения, как органические нитраты, действие которых основано на NO. Оно образуется при биоконверсии и активирует растворимую гуанилатциклазу путем атаки на центральный атом железа гема. Наряду с побочными эффектами, развитие толерантности к нему относится к определяющим недостаткам этого способа лечения.

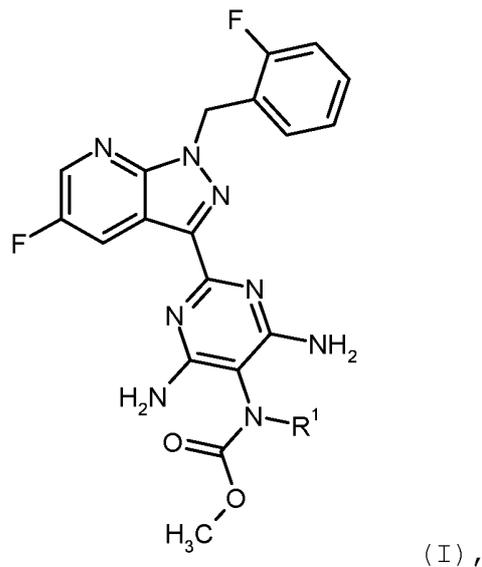
В последние годы были описаны некоторые соединения, которые стимулируют напрямую растворимую гуанилатциклазу, то есть без предварительного высвобождения NO, такие как, например, 3-(5'-гидроксиметил-2'-фурил)-1-бензилиндазол [YC-1; Wu и др., *Blood* 84 (1994), 4226; Mülsch и др., *Brit. J. Pharmacol.* 120 (1997), 681], жирные кислоты [Goldberg и др., *J. Biol. Chem.* 252 (1977), 1279], дифенилйодоний-гексафторфосфат [Pettibone и др., *Eur. J. Pharmacol.* 116 (1985), 307], изоликвиритигенин [Yu и др., *Brit. J. Pharmacol.* 114 (1995), 1587], а также различные замещенные производные пиразола (WO 98/16223).

В качестве стимуляторов растворимой гуанилатциклазы опубликованы в WO 00/06569 аннелированные производные пиразола и в WO 03/095451 карбаматзамещенные 3-пиримидинил-пиразолопиридины.

Задача данного изобретения состояла в предоставлении новых веществ, которые действуют в качестве стимуляторов растворимой

гуанилатциклазы и имеют одинаковый или улучшенный терапевтический профиль по сравнению с известными из уровня техники соединениями, таких как, например, в отношении их *in vivo* свойств, например, их фармакокинетического и фармакодинамического поведения и/или в том, что касается эффективности их дозы.

Предметом данного изобретения являются соединения общей формулы (I)



в которой

R^1 означает водород или (C_1-C_4) -алкил,

причем, (C_1-C_4) -алкил может быть замещен одним или двумя заместителями, независимо один от другого выбираемыми из группы, которая включает фтор и трифторметил,

а также их *N*-оксиды, соли, сольваты, соли *N*-оксидов и сольваты *N*-оксидов и солей.

К соединениям согласно данному изобретению относятся соединения формулы (I) их *N*-окиси, соли, сольваты и сольваты *N*-окисей и соли, охватываемые формулой (I) соединения приведенных далее формул и их *N*-окиси, соли, сольваты и сольваты *N*-окисей и солей,

а также охватываемые формулой (I), приведенные ниже в качестве примеров получения соединения и их N-окиси, соли, сольваты и сольваты N-окисей и солей, если только в случае охваченных формулой (I), названных позднее соединений не имеются в виду как раз N-окиси, соли, сольваты и сольваты N-окисей и солей.

В качестве солей в рамках данного изобретения предпочтительны физиологически не вызывающие сомнений соли соединений данного изобретения. Охвачены также соли, которые сами по себе не пригодны для фармацевтического применения, однако могут применяться для выделения или очистки соединений согласно данному изобретению.

Физиологически не вызывающие сомнений соли соединений данного изобретения охватывают соли присоединения с минеральными кислотами, карбоновыми кислотами и сульфоновыми кислотами, такие как соли хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, толуолсульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, нафталиндисульфоновой кислоты, муравьиной кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, пропионовой кислоты, молочной кислоты, винной кислоты, яблочной кислоты, лимонной кислоты, фумаровой кислоты, малеиновой кислоты и бензойной кислоты.

Физиологически не вызывающие сомнений соли соединений данного изобретения охватывают соли с обычными основаниями, такими как, например и предпочтительно, соли с щелочными металлами (например, натриевые и калиевые соли), соли с щелочноземельными металлами (например, кальциевые и магниевые соли) или аммониевые соли, полученные с аммиаком или органическими аминами, содержащими 1 - 16 C-атомов, такие как, например и предпочтительно, этиламин, диэтиламин, триэтиламин, этилди-изопропиламин, моноэтанолламин, диэтанолламин, триэтанолламин, дициклогексиламин, диметиламиноэтанол, прокаин, дибензиламин, N-метилморфолин, аргинин, лизин, этилендиамин и N-метилпиперидин.

Сольватами в рамках данного изобретения обозначают такие формы соединений данного изобретения, которые в твердом или в жидком состоянии образуют комплекс в результате координации с молекулами растворителя. Гидраты представляют собой особую форму сольватов, у которых происходит координация с молекулами воды. В качестве сольватов в рамках данного изобретения предпочтительны гидраты.

Соединения согласно данному изобретению могут существовать в зависимости от их структуры в виде стереоизомерных форм, то есть в виде конфигурационных изомеров или при необходимости также в виде конформационных изомеров (энантиомеров и/или диастереомеров, включая также атропоизомеры). В связи с этим данное изобретение охватывает также энантиомеры или диастереомеры и любые их смеси. Из таких смесей энантиомеров и/или диастереомеров можно выделить известными методами стереоизомерно одинаковые компоненты; предпочтительно для такого разделения применяют хроматографические способы, в частности, ЖХВР (жидкостная хроматография высокого разрешения) – хроматография на ахиральной, соответственно, хиральной фазе.

В том случае, когда соединения согласно данному изобретению встречаются в таутомерной форме, данное изобретение охватывает все таутомерные формы.

Данное изобретение охватывает также все подходящие изотопные варианты соединений согласно данному изобретению. Под изотопным вариантом соединения согласно данному изобретению при этом понимают соединение, которое содержит, как минимум, один атом внутри соединения данного изобретения, который замещен на атом с тем же порядковым номером, однако с другой массой атома, чем обычная или встречающаяся в природе масса атома. К примерам изотопов, которые могут содержаться в соединении согласно данному изобретению, относятся изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и йода, такие как ^2H (дейтерий), ^3H (тритий), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P ,

^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I и ^{131}I .
Определенные изотопные варианты соединения согласно данному изобретению, как в частности такие, у которых содержится один или несколько радиоактивных изотопов, могут оказаться, например, полезными при исследовании механизма действия или распределения биологически активного вещества в теле человека; в связи с относительно легким получением и детектированием для этого в особенности подходят соединения, меченные ^3H - или ^{14}C -изотопами. Кроме того, встраивание изотопов, например, дейтерия может приводить к определенным терапевтическим преимуществам вследствие большей метаболической стабильности соединения, как, например, увеличения времени полураспада в теле человека или к уменьшению необходимой действующей дозы; такие модификации соединений согласно данному изобретению могут поэтому, также при необходимости представлять собой предпочтительный вариант данного изобретения. Изотопные соединения согласно данному изобретению могут быть получены известными специалистам способами, так, например, описанными ниже способами или по прописям, приведенным в примерах получения, при которых применяются соответствующие модификации каждого реагента и/или исходного соединения.

Кроме того, данное изобретение также охватывает пролекарства соединений согласно данному изобретению. Термин "пролекарство" при этом означает соединения, которые сами по себе могут быть биологически активными или не активными, однако во время их нахождения в теле человека превращаться в соединения согласно данному изобретению (например, метаболически или гидролитически).

В рамках данного изобретения заместители, если особо не оговорено, имеют приведенные ниже значения.

Алкил означает в рамках данного изобретения линейный или разветвленный алкильный радикал с 1 - 4 атомами углерода. В качестве примера и предпочтительно следует назвать метил, этил,

н-пропил, изопропил, н-бутил, изо-бутил, 1-метилпропил, трет-бутил.

Галоид означает в рамках данного изобретения фтор, хлор, бром и йод.

Если радикалы в соединениях данного изобретения замещены, то радикалы, если особо не оговорено, могут быть замещены однократно или многократно. В рамках данного изобретения справедливо, что все радикалы, которые встречаются несколько раз, имеют независимые друг от друга значения. Предпочтительно замещение одним, двумя или тремя одинаковыми или различными заместителями.

Предпочтительны в рамках данного изобретения соединения формулы (I), в которой

R^1 означает водород или метил,

причем, метил может быть замещен таким заместителем, как трифторметил,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Более предпочтительными в рамках данного изобретения являются следующие соединения формулы (I):

метил-{4,6-диамино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил}карбамат,

метил-{4,6-диамино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил}метилкарбамат,

метил-{4,6-диамино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил}(2,2,2-трифторэтил)карбамат,

гидрохлорид метил-{4,6-диамино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-
пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил}карбамата,

сульфат метил- { 4, 6-диамино-2- [5-фтор-1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3, 4-б] пиридин-3-ил] пиримидин-5-ил } карбамата,

фосфат метил- { 4, 6-диамино-2- [5-фтор-1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3, 4-б] пиридин-3-ил] пиримидин-5-ил } карбамата,

мезилат метил- { 4, 6-диамино-2- [5-фтор-1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3, 4-б] пиридин-3-ил] пиримидин-5-ил } карбамата,

этан-1, 2-дисульфонат метил- { 4, 6-диамино-2- [5-фтор-1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3, 4-б] пиридин-3-ил] пиримидин-5-ил } карбамата,

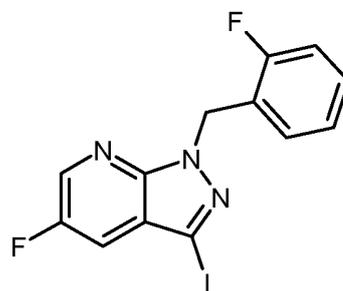
малеат метил- { 4, 6-диамино-2- [5-фтор-1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3, 4-б] пиридин-3-ил] пиримидин-5-ил } карбамата,

нитрат метил- { 4, 6-диамино-2- [5-фтор-1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3, 4-б] пиридин-3-ил] пиримидин-5-ил } карбамата.

Приведенные по-отдельности в любых комбинациях, соответственно, предпочтительных комбинациях значения радикалов могут независимо от приведенных комбинаций радикалов быть любым образом заменены значениями радикалов других комбинаций.

Более предпочтительны комбинации двух или более приведенных выше предпочтительных значений радикалов.

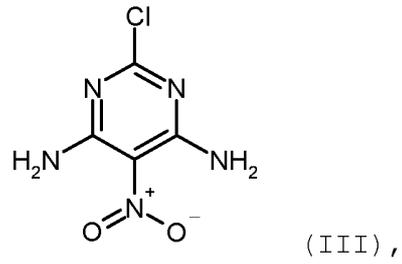
Другим предметом данного изобретения является способ получения соединений данного изобретения формулы (I), отличающийся тем, что соединение формулы (II)



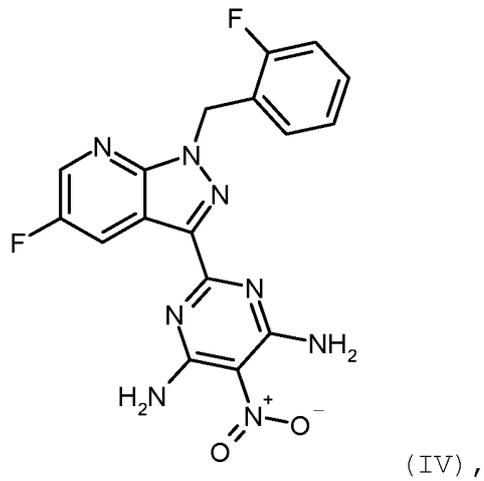
(II)

[A] в инертном растворителе в присутствии гексабутилолова и подходящего палладиевого катализатора с промежуточным

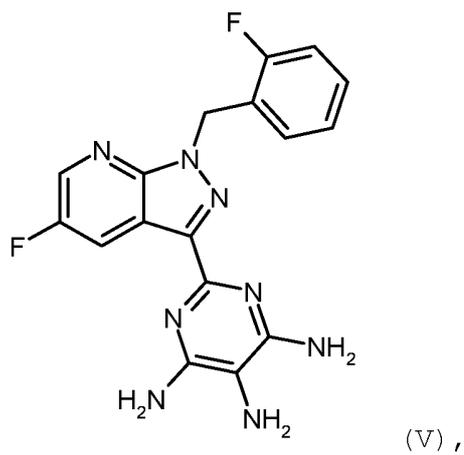
образованием оловосодержащей частицы с соединением формулы (III)



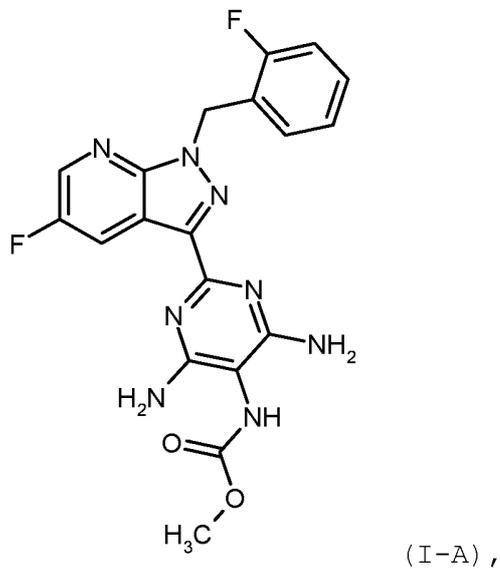
превращают в соединение формулы (IV)



затем это соединение в инертном растворителе с помощью подходящего восстановителя восстанавливают в соединение формулы (V)

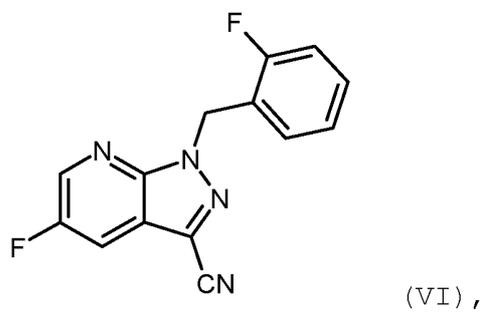


а это соединение затем в присутствии подходящего основания с растворителем или без него с помощью метилового эфира хлормуравьиной кислоты превращают в соединение формулы (I-A)



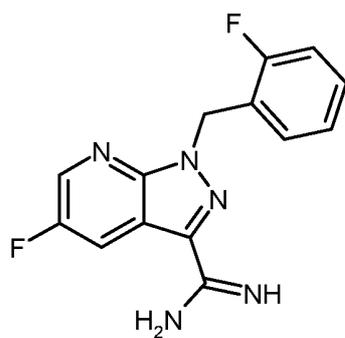
или

[B] соединение формулы (II) в инертном растворителе с помощью цианида меди превращают в соединение формулы (VI)

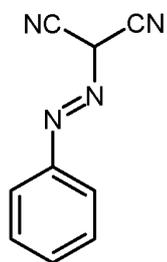


а затем это соединение в кислых условиях переводят в соединение формулы (VII)

11

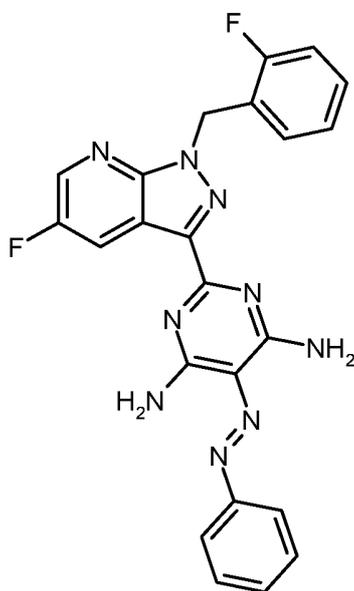

 $\times \text{H}_3\text{CCO}_2\text{H}$ (VII),

затем это соединение в инертном растворителе в присутствии подходящего основания подвергают взаимодействию с соединением формулы (VIII)



(VIII),

получая соединение формулы (IX)

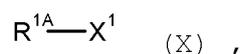


(IX),

и в заключение это соединение в инертном растворителе в присутствии подходящего восстановителя восстанавливают в соединение (V), а это соединение в дальнейшем согласно способу [A] подвергают дальнейшему превращению в соединение (I-A),

или

[C] соединение формулы (I-A) в инертном растворителе в присутствии подходящего основания подвергают взаимодействию с соединением формулы (X)



в которой

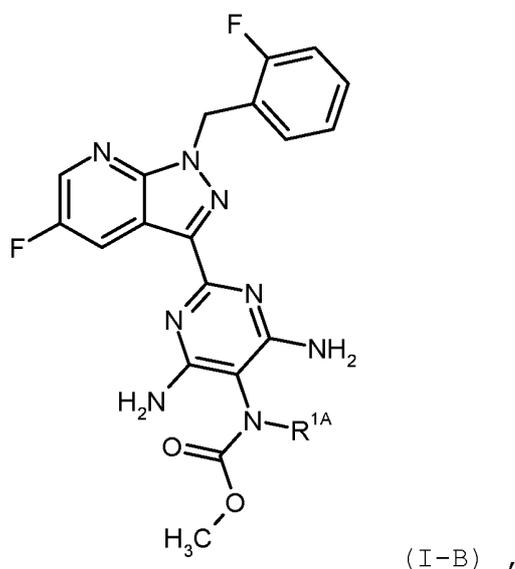
R^{1A} означает (C₁-C₄)-алкил,

причем, (C₁-C₄)-алкил может быть замещен одним или двумя заместителями, которые выбирают независимо один от другого из группы, включающей фтор и трифторметил,

и

X^1 означает отщепляемую группу, такую как, например, галогид, предпочтительно бром или йод, трихлорметансульфонат, мезилат или тозилат,

с получением соединения формулы (I-B)



в которой R^{1A} имеет значения, приведенные выше,

при необходимости полученные соединения формулы (I-A) и (I-B) можно перевести с помощью соответствующих (i) растворителей и/или (ii) кислот или оснований в их сольваты, соли и сольваты солей.

Инертными растворителями для стадии способа (II) + (III) \rightarrow (IV) являются, например, спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол или трет-бутанол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, гликольдиметиловый эфир или диэтиленгликольдиметиловый эфир, углеводороды, такие как бензол, ксилол, толуол, гексан, циклогексан или фракции нефти, или другие растворители, такие как диметилформамид (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), *N,N'*-диметилпропиленмочевина (ДМПМ), диметилацетамид, *N*-метилпирролидон (NMP), пиридин, ацетонитрил, сульфолан или также вода. Также возможно применение смесей указанных растворителей. Более предпочтителен диоксан.

В качестве палладиевого катализатора на стадии способа (II) + (III) \rightarrow (IV) подходят, например, палладий на активном угле, палладий(II)-ацетат, тетраakis-(трифенилфосфин)-палладий(0), хлорид бис-(трифенилфосфин)-палладия(II), хлорид бис-

(ацетонитрил)-палладия(II) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дизлорпалладий(II)-дихлорметан, при необходимости в соединении с дополнительными фосфановыми лигандами, такими как, например, (2-бифенил)ди-трет-бутилфосфин, дициклопексил-[2',4',6'-трис(1-метилэтил)бифенил-2-ил]фосфан (XPPhOS), бис(2-фенилфосфинофенил)эфир (DPEphos) или 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (ксантфос) [смотри, например, Hassan J. и др., *Chem. Rev.* **102**, 1359-1469 (2002)]. Предпочтительно применяют тетракис-(трифенилфосфин)-палладий(0).

Реакцию (II) + (III) → (IV) проводят, как правило, при температуре в интервале от +20°C до +180°C, предпочтительно от +50°C до +120°C, при необходимости в микроволновой печи. Превращение может проводиться при нормальном, повышенном или пониженном давлении (например, от 0,5 до 5 бар). Как правило, работают при нормальном давлении.

Восстановление (IV) → (V) и (IX) → (V) проводят в присутствии подходящего катализатора в инертном растворителе, в температурном интервале от +20°C до +40°C при нормальном давлении водорода.

Инертными растворителями для восстановления (IV) → (V) и (IX) → (V) являются, например, спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол или трет-бутанол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, гликольдиметиловый эфир или диэтиленгликольдиметиловый эфир, или другие растворители, такие как диметилформамид (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), N,N'-диметилпропиленмочевина (DMPM), диметилацетамид, N-метилпирролидон (NMP), пиридин, ацетонитрил, сульфолан или также вода. Также возможно применение смесей указанных растворителей. Более предпочтительны DMF и пиридин.

Подходящими катализаторами для превращений (IV) → (V) и (IX) → (V) являются, например, палладий на активном угле, платина на активном угле, гидроксид палладия или никель Ренея.

Восстановление (IV) \rightarrow (V) и (IX) \rightarrow (V) можно альтернативно проводить с помощью металла, соответственно, соли металла, такого как, например, железо, цинк или хлорид олова (II) в подходящей кислоте, такой как, например, хлористоводородная/соляная кислота, серная кислота, фосфорная кислота или уксусная кислота при температуре в интервале от +20°C до +140°C.

Инертными растворителями для стадии способа (V) \rightarrow (I-A) являются, например, спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол или трет-бутанол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, гликольдиметиловый эфир или диэтиленгликольдиметиловый эфир, галоидуглеводороды, такие как дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, трихлорэтилен или хлорбензол, углеводороды, такие как бензол, ксилол, толуол, гексан, циклогексан или фракции нефтей, или другие растворители, такие как диметилформамид (ДМФ), диметилсульфоксид (ДМСО), *N,N'*-диметилпропиленмочевина (ДМПМ), *N*-метилпирролидон (NMP), ацетонитрил или также вода. Также возможно применение смесей указанных растворителей. Более предпочтительны диметилформамид и толуол, а также смесь, состоящая из диметилформамида и толуола.

Подходящими основаниями для проведения стадии способа (V) \rightarrow (I-A) являются гидриды щелочных металлов, такие как гидрид натрия, гидроксиды щелочных металлов, такие как, например, гидроксид лития, натрия или калия, карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат лития, натрия, калия или цезия, гидрокарбонаты щелочных металлов, такие как гидрокарбонат натрия или калия, алкоголяты щелочных металлов, такие как метанолат натрия или калия, этанолат натрия или калия или трет-бутилат калия, или органические амины, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ) или 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (ДВН). Более предпочтителен пиридин.

Реакцию (V) \rightarrow (I-A) обычно проводят в интервале температур от -10°C до +30°C, более предпочтительно от 0°C до +20°C.

Превращение можно проводить при нормальном, пониженном или повышенном давлении (например, от 0,5 до 5 бар). Как правило, работают при нормальном давлении.

Инертными растворителями для проведения стадии способа (II) → (VI) являются, например, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, гликольдиметиловый эфир или диэтиленгликольдиметиловый эфир, углеводороды, такие как бензол, ксилол, толуол, гексан, циклогексан или фракции нефтей, или другие растворители, такие как диметилформамид (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), *N,N'*-диметилпропиленмочевина (ДМПМ), *N*-метилпирролидон (NMP), пиридин или ацетонитрил. Также возможно применение смесей указанных растворителей. Более предпочтителен DMSO.

Реакцию (II) → (VI) обычно проводят при температуре в интервале от +20°C до +180°C, более предпочтительно от +100°C до +160°C, при необходимости в микроволновой печи. Превращение можно проводить при нормальном, пониженном или повышенном давлении (например, от 0,5 до 5 бар). Как правило, работают при нормальном давлении.

Превращение (VI) → (VII) проводят известными специалистам способами при двухстадийном процессе, причем, вначале образуется иминоэфир с метанолатом натрия в метаноле при температуре от 0°C до +40°C и затем происходит нуклеофильное присоединение эквивалента аммиака, такого как, например, аммиак или хлорид аммония в уксусной кислоте с образованием амидина (VII) при температуре от +50 до +150°C.

Инертными растворителями для стадии способа (VII) + (VIII) → (IX) являются спирты, такие как метанол, этанол, *n*-пропанол, изопропанол, *n*-бутанол или трет-бутанол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, гликольдиметиловый эфир или диэтиленгликольдиметиловый эфир, углеводороды, такие как бензол, ксилол, толуол, гексан,

циклогексан или фракции нефтей, или другие растворители, такие как диметилформамид (ДМФ), диметилсульфоксид (ДМСО), *N,N'*-диметилпропиленмочевина (ДМПМ), *N*-метилпирролидон (NMP), пиридин, ацетонитрил или также вода. Также возможно применение смесей указанных растворителей. Более предпочтителен ДМФ.

Подходящими основаниями для стадии способа (VII) + (VIII) → (IX) являются гидроксиды щелочных металлов, такие как, например, гидроксид лития, натрия или калия, карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат лития, натрия, калия или цезия, гидрокарбонаты щелочных металлов, такие как гидрокарбонат натрия или калия, алкоголяты щелочных металлов, такие как метанолат натрия или калия, этанолат натрия или калия или трет-бутилат калия, или органические амины, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ) или 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (ДБН). Более предпочтителен триэтиламин.

Реакцию (VII) + (VIII) → (IX) проводят обычно при температуре в интервале от +20°C до +150°C, более предпочтительно от +80°C до +120°C, при необходимости в микроволновой печи. Превращение можно проводить при нормальном, пониженном или повышенном давлении (например, от 0,5 до 5 бар). Как правило, работают при нормальном давлении.

Соединение формулы (VIII) можно получить аналогично описанному в литературе L.F.Cavalieri, J.F.Tanker, A.Bendich, J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 533.

Инертными растворителями для превращения (I-A) → (I-B) являются, например, галоидуглеводороды, такие как дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, трихлорэтилен или хлорбензол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, гликольдиметиловый эфир или диэтиленгликольдиметиловый эфир, или другие растворители, такие как диметилформамид (ДМФ), диметилсульфоксид (ДМСО), *N,N'*-

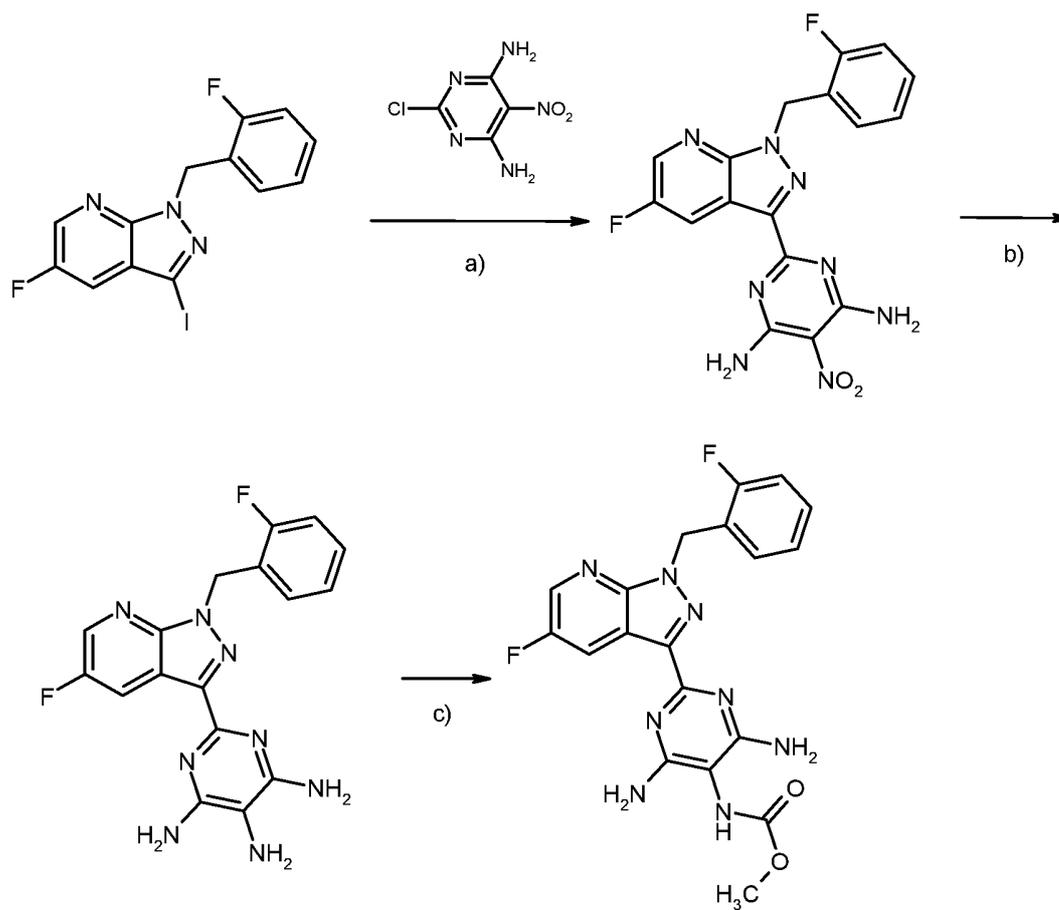
диметилпропиленмочевина (ДМПМ), *N*-метилпирролидон (НМП), пиридин, ацетонитрил. Более предпочтителен тетрагидрофуран.

Подходящими основаниями для проведения стадии способа (I-A) → (I-B) являются гидриды щелочных металлов, такие как гидрид натрия, карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат лития, натрия, калия или цезия, гидрокарбонаты щелочных металлов, такие как гидрокарбонат натрия или калия, алкоголяты щелочных металлов, такие как метанолат натрия или калия, этанолат натрия или калия или трет-бутилат калия, амиды, такие как амид натрия, бис-(триметилсилил)амид лития, натрия или калия, или диизопропиламид лития, металлоорганические соединения, такие как бутиллитий или фениллитий, или органические амины, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ) или 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (ДБН). Более предпочтительны бис-(триметилсилил)амид лития, бис-(триметилсилил)амид натрия и гидрид натрия.

Реакцию (I-A) → (I-B) обычно проводят при температуре в интервале от -78°C до +40°C, предпочтительно от 0°C до +20°C. Превращение можно проводить при нормальном, пониженном или повышенном давлении (например, от 0,5 до 5 бар). Как правило, работают при нормальном давлении.

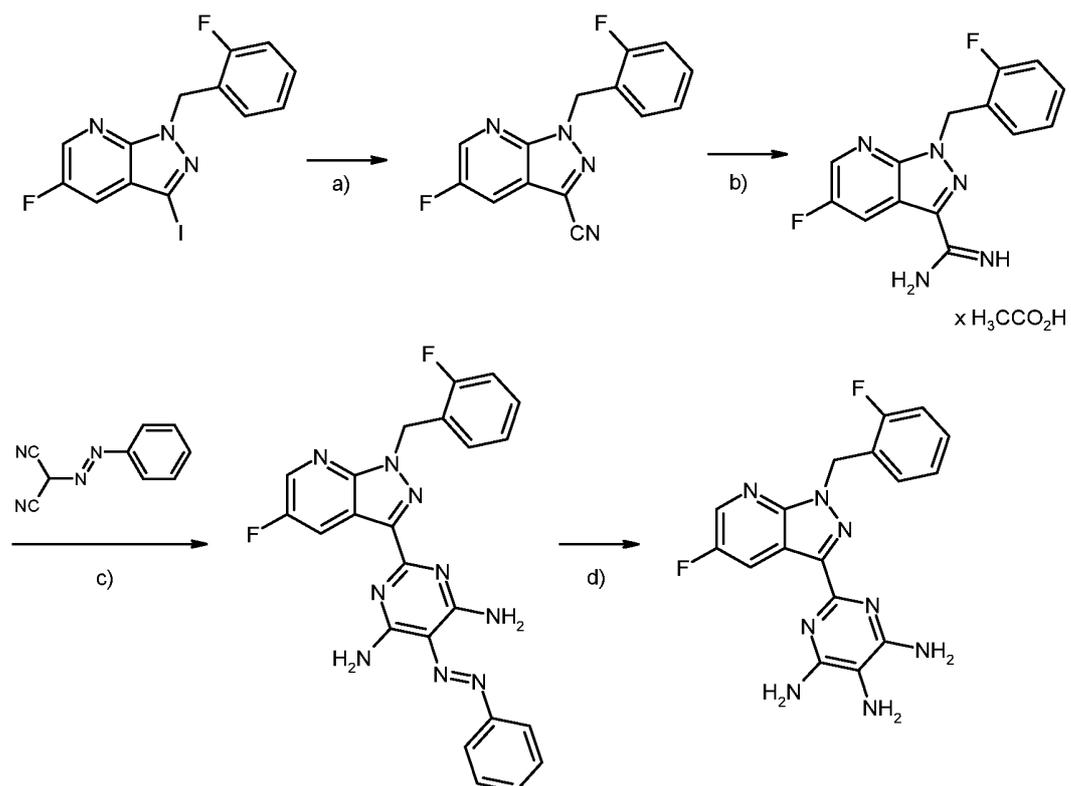
Описанные способы получения можно наглядно представить, например, в виде следующих схем синтеза (схемы 1 - 3).

Схема 1



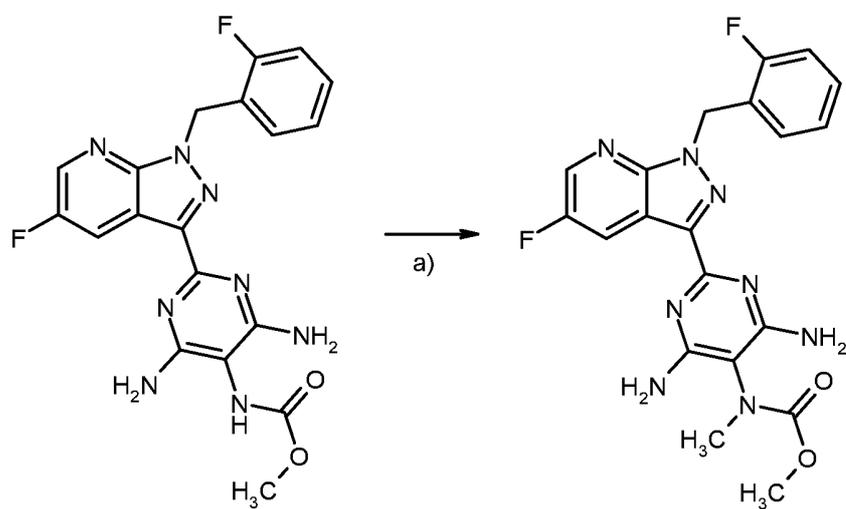
[a): $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, гексабутилдиолово; б) H_2 , Pd-C; в) метиловый эфир хлормуравьиной кислоты, пиридин].

Схема 2



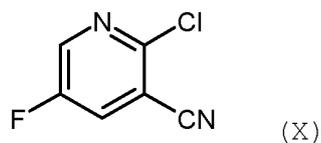
[a): CuCN , DMF ; b): 1. Метилат натрия, метанол 2. Хлорид аммония, уксусная кислота; c): Триэтиламин d): H_2 , Pd-C].

Схема 3

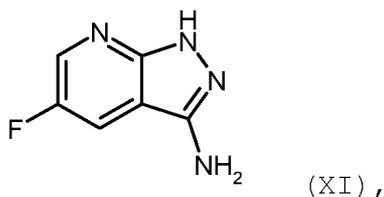


[a) LiHMDS , метилйодид, ТГФ].

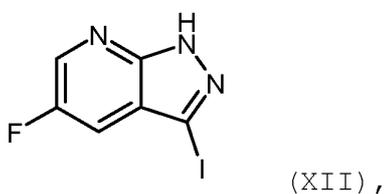
Соединение формулы (II) можно получить, если соединение формулы (X)



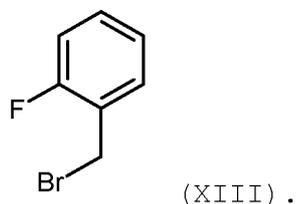
в инертном растворителе подвергнуть циклизации с гидратом гидразина с образованием соединения формулы (XI)



а это соединение затем в инертном растворителе в присутствии подходящей кислоты Льюиса при взаимодействии с изопентилнитритом превращают в соответствующую диазониевую соль, а эту соль затем напрямую с помощью йодида натрия превращают в соединение формулы (XII)



а это соединение в дальнейшем в инертном растворителе в присутствии подходящего основания подвергают взаимодействию с соединением формулы (XIII)



Инертными растворителями для стадии способа (X) → (XI) являются спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-

бутанол, трет-бутанол или 1,2-этандиол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, гликольдиметиловый эфир или диэтиленгликольдиметиловый эфир, углеводороды, такие как бензол, ксилол, толуол, гексан, циклопексан или фракции нефтей, или другие растворители, такие как диметилформамид (ДМФ), диметилсульфоксид (ДМСО), *N,N'*-диметилпропиленмочевина (ДМПМ), *N*-метилпирролидон (НМП), пиридин, ацетонитрил или также вода. Возможно также применение смесей этих растворителей. Более предпочтителен 1,2-этандиол.

Реакцию (X) \rightarrow (XI) проводят обычно при температуре в интервале от +60°C до +200°C, более предпочтительно от +120°C до +180°C. Превращение можно проводить при нормальном, пониженном или повышенном давлении (например, от 0,5 до 5 бар). Как правило, работают при нормальном давлении.

Инертными растворителями для превращения (XI) \rightarrow (XII) являются, например, галоидуглеводороды, такие как дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, трихлорэтилен или хлорбензол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, гликольдиметиловый эфир или диэтиленгликольдиметиловый эфир, или другие растворители, такие как диметилформамид (ДМФ), диметилсульфоксид (ДМСО), *N,N'*-диметилпропиленмочевина (ДМПМ), *N*-метилпирролидон (НМП), пиридин или ацетонитрил. Более предпочтителен ДМФ.

В качестве кислот Льюиса для стадии способа (XI) \rightarrow (XII) подходит комплекс трифторбора-диэтилового эфира, церий (IV) аммонийнитрат (ЦАН), хлорид олова (II), перхлорат лития, хлорид цинка (II), хлорид индия (III) или бромид индия (III). Более предпочтителен комплекс трифторбора-диэтилового эфира.

Реакцию (XI) \rightarrow (XII) проводят обычно при температуре в интервале от -78°C до +40°C, более предпочтительно от 0°C до +20°C. Превращение можно проводить при нормальном, пониженном или

повышенном давлении (например, от 0,5 до 5 бар). Как правило, работают при нормальном давлении.

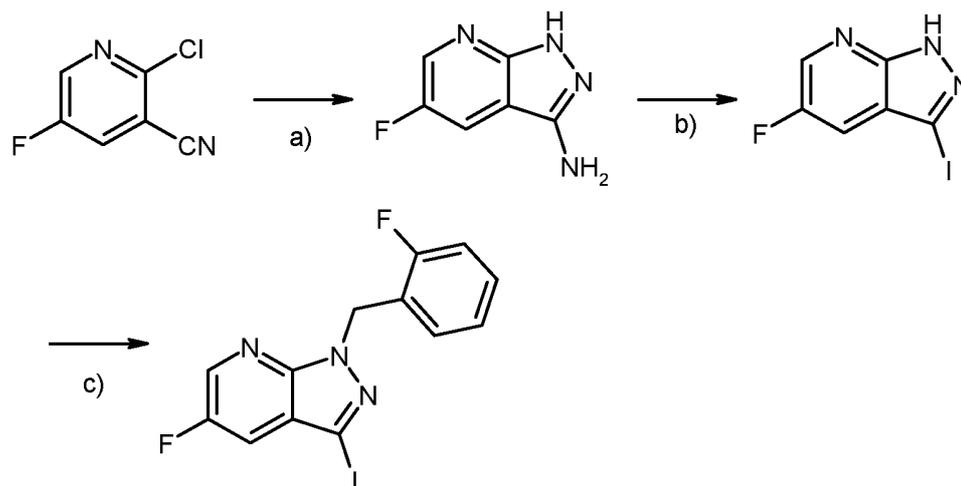
Инертными растворителями для превращения (XII) + (XIII) \rightarrow (II) являются, например, галоидуглеводороды, такие как дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, трихлорэтилен или хлорбензол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, гликольдиметиловый эфир или диэтиленгликольдиметиловый эфир, или другие растворители, такие как диметилформамид (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), *N,N'*-диметилпропиленмочевина (DMPM), *N*-метилпирролидон (NMP), пиридин, ацетонитрил. Более предпочтителен DMF.

Подходящими основаниями для стадии способа (XII) + (XIII) \rightarrow (II) являются гидриды щелочных металлов, такие как гидрид натрия, карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат лития, натрия, калия или цезия, гидрокарбонаты щелочных металлов, такие как гидрокарбонат натрия или калия, алкоголяты щелочных металлов, такие как метанолат натрия или калия, этанолат натрия или калия или трет-бутилат калия, амиды, такие как амид натрия, бис-(триметилсилил)амид лития, натрия или калия, или диизопропиламид лития, металлоорганические соединения, такие как бутиллитий или фениллитий, или органические амины, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ) или 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (ДБН). Более предпочтителен карбонат цезия.

Реакцию (XII) + (XIII) \rightarrow (II) проводят обычно при температуре в интервале от 0°C до +60°C, предпочтительно от +10°C до +25°C. Превращение можно проводить при нормальном, пониженном или повышенном давлении (например, от 0,5 до 5 бар). Как правило, работают при нормальном давлении.

Описанный способ получения можно наглядно представить, например, в виде следующей схемы синтеза (схема 4).

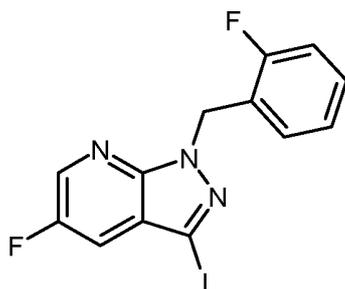
Схема 4



[a): гидрат гидразина, 1,2-этандио́л; б): изо-пентилнитрит, NaI, ТГФ; в): 2-фторбензилбромид, Cs₂CO₃, ДМФ;].

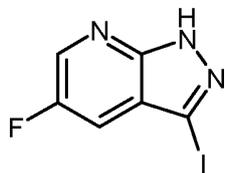
Другим предметом данного изобретения является соединение:

5-фтор-1-(2-фторбензил)-3-йод-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин



Еще одним предметом данного изобретения является соединение:

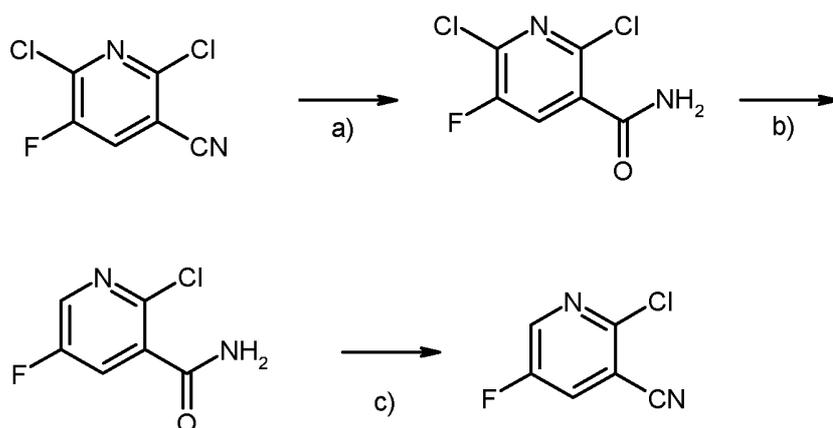
5-фтор-3-йод-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин



Соединения формулы (III) и (XIII) имеются в продаже, известны из литературы или могут быть получены способами, известными из литературы.

Соединения формулы (X) известны из литературы [смотри, например, Winn M., *J. Med. Chem.* 1993, **36**, 2676-7688; EP 634 413-A1; CN 1613849-A; EP 1626045-A1; WO 2009/018415], могут быть получены по аналогии со способами, известными из литературы или согласно приведенной ниже схеме синтеза (схема 5).

Схема 5



[a): Серная кислота; b): цинк, метанол, ледяной уксус; c): ангидрид трифторуксусной кислоты, дихлорметан].

Соединения согласно данному изобретению действуют в качестве стимуляторов растворимой гуанилатциклазы и показывают одинаковый или улучшенный терапевтический профиль по отношению к известным из уровня техники соединениям, например, в отношении их *in-vivo* свойств, например, их фармакокинетического и фармакодинамического поведения и/или в отношении их действующей дозы, и/или их профиля безопасности. Они пригодны в связи с этим для лечения и/или профилактики заболеваний у людей и животных.

Соединения согласно данному изобретению оказывают влияние на релаксацию сосудов и ингибирование агрегации тромбоцитов и приводят к понижению кровяного давления, а также к возрастанию

коронарного потока крови. Эти действия передаются через прямое стимулирование растворимой гуанилатциклазы и возрастание внутриклеточного cGMP. Кроме того, соединения согласно данному изобретению усиливают действие веществ, которые повышают уровень cGMP, такие как, например, EDRF (полученный в эндотелии расслабляющий фактор), NO-доноры, протопорфирин IX, арахидоновая кислота или производные фенилгидразина.

Соединения согласно данному изобретению подходят для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых, легочных, тромбоэмболических и фиброзных заболеваний.

Соединения согласно данному изобретению могут поэтому применяться в лекарствах для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, таких как, например, высокое кровяное давление, острая и хроническая сердечная недостаточность, коронарное сердечное заболевание, стабильная и на стабильная стенокардия, заболевания периферийных и сердечных сосудов, аритмии, нарушения ритма предсердий и желудочков, а также нарушения пропускания, такие как, например, предсердно-желудочковые блокады степени I-III (AV-блок I-III), наджелудочковая тахикардия, мерцание предсердий, трепетание предсердий, мерцание желудочков, трепетание желудочков, желудочковая аритмия, трепетательно-мерцательная тахикардия желудочков, экстрасистолы предсердия и желудочка, атриовентрикулярно-соединительные экстрасистолы, синус-синус синдром, синкопы (обмороки), циркуляция возбуждения тахикардии атриовентрикулярного узла, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, острый коронарный синдром (ACS), аутоиммунные сердечные заболевания (перикардит, эндокардит, вальвулит, аортит, кардиомиопатии), шок, такой как кардиогенный шок, септический шок и анафилактический шок, аневризмы, кардиомиопатия боксеров (преждевременное сжатие желудочка (PVC)), для лечения и/или профилактики тромбоэмболических заболеваний и ишемий, таких как ишемия миокарда, инфаркт миокарда, инсульт, гипертрофия сердца, транзиторные ишемические атаки, преэклампсия, воспалительные

сердечно-сосудистые заболевания, спазмы коронарных артерий и периферийных артерий, образование отёков, таких как, например, отёк легких, отёк мозга, отёк почек или обусловленный сердечной недостаточностью отёк, периферийные нарушения кровообращения, реперфузионные нарушения, артериальные и венозные тромбозы, микроальбуминурия, слабость сердечной мышцы, эндотелиальная дисфункция, для предотвращения рестенозов, таких как после терапий тромболитика, перкутан-транслуминальных ангиопластий (РТА), транслуминальных коронарных ангиопластий (РТСА), трансплантации сердца и операций коронарного шунтирования, а также микро- и макроваскулярные повреждения (васкулитис), повышенный уровень фибриногена и липопротеина низкой плотности (LDL) и повышенная концентрация плазминогенактиватора-ингибитора 1 (РАI-1), а также для лечения и/или профилактики эрективной дисфункции и женской сексуальной дисфункции.

По смыслу данного изобретения понятие сердечная недостаточность охватывает также более специфические или родственные формы болезни, такие как острая декомпенсированная сердечная недостаточность, недостаточность правой половины сердца, недостаточность левой половины сердца, глобальная сердечная недостаточность, ишемическая кардиомиопатия, дилатативная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, идиопатическая кардиомиопатия, врожденный порок сердца, клапанный порок сердца, сердечная недостаточность при клапанных пороках сердца, стеноз митрального клапана, недостаточность митрального клапана, стеноз клапана аорты, недостаточность клапана аорты, стеноз трехстворчатого клапана, недостаточность трехстворчатого клапана, стеноз клапана легочной артерии, недостаточность клапана легочной артерии, комбинированный порок клапанов сердца, воспаление сердечной мышцы (миокардит), хронический миокардит, острый миокардит, вирусный миокардит, диабетическая сердечная недостаточность, алкогольтоксическая кардиомиопатия, кардиальные болезни накопления, диастолическая сердечная недостаточность, а также систолическая сердечная недостаточность.

Наряду с этим, соединения согласно данному изобретению могут применяться для лечения и/или профилактики артериосклероза, нарушения липидного обмена, гиполиппротеинемий, дислипидемий, гипертриглицеридемий, гиперлипидемий, гиперхолестеролемий, абетелипопротеинемии, ситостеролемии, ксантоматозов, болезни Тангиера, ожирения (адипозитас), тучности (обезитас) и комбинированных гиперлипидемий, а также метаболических синдромов.

Наряду с этим, соединения согласно данному изобретению могут применяться для лечения и/или профилактики первичного и вторичного феномена Рейно, микроциркуляторных нарушений, хромоты, периферийных и автономных нейропатий, диабетических микроангиопатий, диабетической ретинопатии, диабетических нарывов (гнойников) на конечностях, гангрены, CREST-синдрома, эритематоза, онихомикоза, ревматических заболеваний, а также для стимулирования заживления ран.

Далее соединения согласно данному изобретению могут применяться для лечения урологических заболеваний, таких как, например, доброкачественный простаты-синдром (BPS), доброкачественная простаты-гиперплазия (BPH), доброкачественное простаты увеличение (BPE), нарушения опорожнения мочевого пузыря (BOO), синдром нижних мочепушчатых путей (LUTS, включая Фелинеса урологический синдром (FUS)), заболевания мочеполовой системы, включая нейрогенный сверхактивный мочевой пузырь (OAB) и (IC), недержание мочи (UI), такое как например, смешанное, настойчивое, стрессовое или перетекающее недержание мочи (MUI, UUI, SUI, OUI), боли в тазу, доброкачественные и злокачественные заболевания органов мужской и женской мочеполовой системы.

Далее соединения согласно данному изобретению могут применяться для лечения и/или профилактики заболеваний почек, в частности, острой и хронической почечной недостаточности, а также острого и хронического отказа почек. По смыслу данного изобретения понятие почечная недостаточность и острая и хроническая форма проявления

почечной недостаточности, а также лежащие в основе или родственные заболевания, такие как почечная гипоперфузия, интрадиалитическая гипотония, обструктивная уропатия, гломерулопатии, гломерулонефрит, острый гломерулонефрит, гломерулосклероз, тубулоинтерстициальные заболевания, нефропатические заболевания, такие как первичное и врожденное заболевание почек, воспаление почек, иммунологические заболевания почек, такие как отторжение трансплантации почек, индуцированные иммунным комплексом заболевания почек, вызванная токсическими веществами нефропатия, индуцированная контрастными средствами нефропатия, диабетическая и не диабетическая нефропатия, пиелонефрит, киста почки, нефросклероз, гипертензивный нефросклероз и нефротический синдром, которые могут характеризоваться диагностически, например, ненормально уменьшенным выделением креатинина и/или воды, ненормально повышенной концентрацией в крови мочевины, азота, калия и/или креатинина, измененная активность почечных энзимов, таких как, например, глутаминсинтетазы, измененная молярность мочи или количества мочи, повышенная микроальбуминурия, макроальбуминурия, повреждения на гломерулах и артериолах, тубулярная дилатация, гиперфосфатемия и/или необходимость в диализе. Данное изобретение также охватывает применение соединений согласно данному изобретению для лечения и/или профилактики осложнений почечной недостаточности, таких как, например, отек легких, сердечная недостаточность, уремия, анемия, нарушения электролита (например, гиперкалемия, гипонатремия) и нарушение метаболизма костей и углеводов.

Далее соединения согласно данному изобретению могут также применяться для лечения и/или профилактики астматических заболеваний, легочной артериальной гипертензии (ПАН) и других форм легочной гипертензии (РН), включая заболевание левой половины сердца, HIV, анемию клеток серповидного отростка, тромбоэмболии (СТЕРН), саркоидоз, COPD или связанную с фиброзом легких легочную гипертензию, хронически-обструктивное заболевание легких (COPD), острый синдром дыхательных путей (ARDS), острое

повреждение легких (ALI), дефицит альфа-1-антитрипсина (AATD), фиброз легких, эмфиземы легких (например, индуцированную в результате курения сигарет эмфизему легких) и цистический фиброз (CF).

Соединения, описанные в данном изобретении, представляют собой также биологически активные вещества для борьбы с болезнями центральной нервной системы, которые характеризуются нарушениями NO/cGMP-системы. Особенно они подходят для улучшения восприятия, способности к концентрированию, способности к обучению или способности памяти после нарушений познания, таких как, в частности, появляющихся при ситуациях/заболеваниях/синдромах "мягких нарушениях познания", связанные со старостью нарушения обучения и памяти, связанная со старостью потеря памяти, васкулярное слабоумие, черепно-мозговая травма, инсульт, слабоумие, наступающее после инсульта ("пост-инсультное слабоумие"), пост-травматическая черепно-мозговая травма, общие нарушения концентрации, нарушения концентрации у детей с проблемами обучения и памяти, болезнь Альцгеймера, слабоумие с тельцем Льюиса, слабоумие с деградацией лобных долей мозга, включая синдром Пикка, болезнь Паркинсона, прогрессивный нуклеарный (ядерный) паралич, слабоумие с кортикобазальной дегенерацией, амиолатеральный склероз (ALS), демиелинизация, рассеянный склероз, таламическая дегенерация, слабоумие Кройцфельда-Якоба, HIV-слабоумие, шизофрения со слабоумией или психозом Корсакоффа. Они также пригодны для лечения и/или профилактики заболеваний центральной нервной системы, такими как состояние страха, напряженные и депрессионные состояния, сексуальные дисфункции и нарушения сна, связанные с центральной нервной системой, а также для регулирования болезненных нарушений при приеме пищи, вкусных предметов и наркотических средств.

Далее соединения согласно данному изобретению можно также применять для регулирования церебрального кровоснабжения и представляют собой эффективные средства для борьбы с мигренями.

Они также пригодны для профилактики и борьбы с последствиями церебрального события инфаркта (*Aprolexia cerebri*), такого как инсульт, церебральных ишемий и черепно-мозговых травм. Также соединения согласно данному изобретению можно применять для борьбы с болевыми состояниями и шумом в ушах.

К тому же соединения согласно данному изобретению обладают противовоспалительным действием и могут в связи с этим применяться в качестве средств, ингибирующих воспаление, для лечения и/или профилактики сепсиса (*SIRS*), мультиплетного отказа органов (*MODS*, *MOF*), воспалительных заболеваний почек, хронических воспалений кишечника (*IBD*, болезнь Крона, *UC*), панкреатит, перитонит, ревматоидные заболевания, воспалительные заболевания кожи, а также воспалительные заболевания глаз.

Далее соединения согласно данному изобретению могут применяться для лечения и/или профилактики аутоиммунных заболеваний.

Далее соединения согласно данному изобретению могут также применяться для лечения и/или профилактики фибротических заболеваний внутренних органов, таких как, например, легкие, сердце, почки, костный мозг и в особенности печень, а также дерматологических фиброзов и фибротических заболеваний глаз. По смыслу данного изобретения понятие фибротические заболевания охватывает, в частности, следующие понятия фиброз печени, цирроз печени, фиброз легких, фиброз эндомиокарда, нефропатию, гломерулонефрит, интерстициальный фиброз почек, фибротические повреждения вследствие диабета, фиброз костного мозга и похожие заболевания, склеродермия, ограниченная склеродермия, келоид, гипертрофическое образование рубцов (также после хирургических вмешательств), родинки, диабетическая ретинопатия, пролиферативная витроретинопатия и заболевания соединительной ткани (например, саркоидоз).

Далее соединения согласно данному изобретению пригодны для борьбы с послеоперационным образованием рубцов, например, вследствие операций глаукомы.

Соединения согласно данному изобретению могут также применяться косметически при стареющей и роговекщей коже.

Кроме того, соединения согласно данному изобретению пригодны для лечения и/или профилактики гепатита, неоплазмы, остеопороза, глаукомы и пареза желудка.

Другим предметом данного изобретения является применение соединений согласно данному изобретению для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, указанных выше заболеваний.

Другим предметом данного изобретения является применение соединений согласно данному изобретению для лечения и/или профилактики сердечной недостаточности, стенокардии, гипертонии, легочной гипертонии, ишемий, заболеваний сосудов, почечной недостаточности, тромбоземболических заболеваний, фиброзных заболеваний и артериосклероза.

Другим предметом данного изобретения являются соединения согласно данному изобретению для применения в способе лечения и/или профилактики сердечной недостаточности, стенокардии, гипертонии, легочной гипертонии, ишемий, заболеваний сосудов, почечной недостаточности, тромбоземболических заболеваний, фиброзных заболеваний и артериосклероза.

Другим предметом данного изобретения является применение соединений согласно данному изобретению для получения лекарства для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, указанных выше заболеваний.

Другим предметом данного изобретения является применение соединений согласно данному изобретению для получения лекарств для лечения и/или профилактики сердечной недостаточности, стенокардии, гипертонии, легочной гипертонии, ишемий, заболеваний сосудов, почечной недостаточности, тромбоземболических заболеваний, фиброзных заболеваний и артериосклероза.

Еще одним предметом данного изобретения является способ лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, указанных выше заболеваний путем применения эффективного количества, как минимум, одного соединения согласно данному изобретению.

Другим предметом данного изобретения является способ лечения и/или профилактики сердечной недостаточности, стенокардии, гипертонии, легочной гипертонии, ишемий, заболеваний сосудов, почечной недостаточности, тромбозмболических заболеваний, фиброзных заболеваний и атеросклероза путем применения эффективного количества, как минимум, одного соединения согласно данному изобретению.

Соединения согласно данному изобретению могут применяться сами по себе или при необходимости в комбинации с другими биологически активными веществами. Другим предметом данного изобретения являются лекарства, содержащие, как минимум, одно соединение согласно данному изобретению и одно или несколько дополнительных биологически активных веществ, в частности, для лечения и/или профилактики указанных выше заболеваний. В качестве подходящих комбинационных биологически активных веществ следует, например и предпочтительно, назвать:

- органические нитраты и NO-доноры, такие как, например, нитропруссид натрия, нитроглицерин, моонитрат изосорбида, динитрат изосорбида, молсидомин или SIN-1, а также ингалятивный NO;
- соединения, которые ингибируют распад циклического гуанозинмонофосфата (cGMP), такие как, например, ингибиторы фосфодиэстераз (PDE) 1, 2 и/или 5, предпочтительно PDE 5-ингибиторы, такие как силденафил, фарденафил и тадалафил;
- антитромботически действующие средства, например и предпочтительно, из группы ингибиторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов или профибринолитических веществ;

- понижающие кровяное давление биологически активные вещества, например и предпочтительно, из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензин АII, ACE-ингибиторов, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов альфа-рецепторов, блокаторов бета-рецепторов, антагонистов минералокортикоид-рецептора, а также диуретиков; и/или
- биологически активные вещества, изменяющие обмен жиров, например и предпочтительно, из группы агонистов рецептора щитовидной железы, ингибиторов синтеза холестерина, таких как, например и предпочтительно, ингибиторы HMG-CoA-редуктазы или ингибиторы синтеза сквалена, АСАТ-ингибиторы, СЕТР-ингибиторы, МТР-ингибиторы, PPAR-альфа-, PPAR-гамма- и/или PPAR-дельта-агонисты, ингибиторы абсорбции холестерина, ингибиторы липазы, полимерные адсорберы желчной кислоты, ингибиторы реабсорбции желчной кислоты и антагонисты липопротеина.

Под антитромботически действующими средствами предпочтительно понимают соединения из группы ингибиторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов или профибринолитических веществ.

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с ингибитором агрегации тромбоцитов, таким как, например и предпочтительно, аспирин, клопидогрель, тиклопидин или дипиридамо́л.

В другом предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с ингибитором тромбина, таким как, например и предпочтительно, ксимелагатран, дабигатран, мелагатран, бивалирудин или клексан.

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с GPIIb/IIIa-антагонистами, такими как, например и предпочтительно, тирофибан или абциксимаб.

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с ингибитором фактора Ха, таким как, например и предпочтительно, ривароксабан (BAY 59-7939), DU-176b, апиксабан, отамиксабан, фидексабан, разаксабан, фондапаринукс, идрапаринукс, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 или SSR-128428.

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с гепарином или с производным гепарина с низким молекулярным весом.

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с антагонистом витамина К, таким как, например и предпочтительно, коумарин.

Под понижающими кровяное давление средствами понимают предпочтительно соединения из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина АII, ACE-ингибиторов, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов альфа-рецепторов, блокаторов бета-рецепторов, антагонистов минералокортикоид-рецептора, а также диуретиков.

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с антагонистом кальция, таким как, например и предпочтительно, нифедипин, амлодипин, верапамил или дилтиазем.

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с блокатором альфа-1-рецепторов, таким как, например и предпочтительно, празосин.

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с блокатором бета-рецепторов, таким как, например и предпочтительно, пропранолол, атенолол, тимолол, пиндолол, алпренолол,

окспренолол, пенбутолол, бупранолол, метипранолол, надолол, мепиндолол, каразалол, соталол, метопролол, бетаксоллол, целипролол, бисопролол, картеолол, эсмолол, лабеталол, карведилол, адапролол, ландиолол, небиволол, эпаноолол или буциндолол.

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с антагонистом ангиотензина АII, таким как, например и предпочтительно, лосартан, кандесартан, валсартан, телмисартан или эмбусартан.

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с ACE-ингибитором, таким как, например и предпочтительно, эналаприл, каптоприл, лисиноприл, рамиприл, делаприл, фосиноприл, квиноприл, периндоприл или трандоприл.

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с антагонистом эндотелина, таким как, например и предпочтительно, босентан, дарусентан, амбрисентан или ситакссентан.

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с ингибитором ренина, таким как, например и предпочтительно, алискирен, SPP-600 или SPP-800.

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с антагонистом рецептора минералокортикоида, таким как, например и предпочтительно, спиронолактон или эплеренон.

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с диуретиком петли, таким как, например, фуросемид, торасемид, буметанид и пиретанид, со сберегающими калий диуретиками, такими как, например, амилорид и триамтерен, с антагонистами альдостерона,

такими как, например, спиронолактон, канреноат калия и эплеренон, а также тиазиддиуретики, такие как, например, гидрохлоротиазид, хлорталидон, ксипамид и индапамид.

Под средствами, изменяющими обмен жиров, понимают предпочтительно соединения из группы СЕТР-ингибиторов, агонистов рецепторов щитовидной железы, ингибиторов синтеза холестерина, таких как ингибиторы HMG-CoA-редуктазы или ингибиторы синтеза сквалена, АСАТ-ингибиторов, МТР-ингибиторов, PPAR-альфа-, PPAR-гамма- и/или PPAR-дельта-агонистов, ингибиторов абсорбции холестерина, полимерных абсорберов желчной кислоты, ингибиторов реабсорбции желчной кислоты, ингибиторов липазы, а также антагонистов липопротеина.

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с СЕТР-ингибитором, таким как, например и предпочтительно, далцетрапиб, ВАУ 60-5521, анацетрапиб или СЕТР-вакцина (СЕТi-1).

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с агонистом рецептора щитовидной железы, таким как, например и предпочтительно, D-тироксин, 3,5,3'-трийодотиронин (Т3), CGS 23425 или акситиром (CGS 26214).

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с ингибитором HMG-CoA-редуктазы из класса статинов, таким как, например и предпочтительно, ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, росувастатин или питавастатин.

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с ингибитором синтеза сквалена, таким как, например и предпочтительно, BMS-188494 или ТАК-475.

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с АСАТ-ингибитором, таким как, например и предпочтительно, авасимиб, мелинамид, пактимиб, эфлусимиб или SMP-797.

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с МТР-ингибитором, таким как, например и предпочтительно, имплитапид, BMS-201038, R-103757 или JTT-130.

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с PPAR-гамма-агонистом, таким как, например и предпочтительно, пиоглитазон или росиглитазон.

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с PPAR-дельта-агонистом, таким как, например и предпочтительно, GW 501516 или BAY 68-5042.

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с ингибитором абсорбции холестерина, таким как, например и предпочтительно, эзетимиб, тиквесид или памаквесид.

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с ингибитором липазы, таким как, например и предпочтительно, орлистат.

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с полимерным адсорбером желчной кислоты, таким как, например и предпочтительно, холестирамин, колестипол, колесолвам, холестагель или колестимид.

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с

ингибитором реабсорбции желчной кислоты, таким как, например и предпочтительно, ASBT (= IBAT)-ингибиторы, такие как, например, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 или SC-635.

В предпочтительном варианте данного изобретения соединения согласно данному изобретению принимают в комбинации с антагонистами липотеина, такими как, например и предпочтительно, гемкабен кальций (CI-1027) или никотиновая кислота.

Другим предметом данного изобретения являются лекарства, которые содержат, как минимум, одно соединение согласно данному изобретению, обычно вместе с одним или несколькими инертными, не токсичными, фармацевтически пригодными вспомогательными веществами, а также их применение для указанных выше целей.

Соединения согласно данному изобретению могут действовать системно или локально. Для этой цели их можно применять подходящим образом, например, орально, парентерально, пульмонально, насально, сублингвально, лингвально, буккально, ректально, дермально, трансдермально, конъюнктивально, отически или в виде имплантата, соответственно, стента.

При этих путях применения соединения согласно данному изобретению могут приниматься в подходящих для применения формах.

Для орального применения подходят функционирующие согласно уровню техники формы для применения, которые легко или модифицировано высвобождают соединения данного изобретения и которые содержат соединения данного изобретения в кристаллической и/или аморфной форме, и/или растворенной форме, такие как, например, таблетки (не покрытые или покрытые таблетки, например, с устойчивыми к желудочному соку покрытиями или с медленно растворяющимися или не растворяющимися покрытиями, которые контролируют высвобождение соединений данного изобретения), таблетки, легко распадающиеся в полости

рта, или пленки/облатки, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), драже, грануляты, гранулы, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы.

Парентеральное применение может происходить с избеганием ресорбционной стадии (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, интраспинально или интралумбально) или путем включения ресорбции (например, внутримышечно, субкутан, интракутан, перкутан или интраперитонеал). Для парентерального применения подходят в качестве форм для приема среди других инъекционные и инфузионные препараты в виде растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Для других путей применения подходят, например, ингаляционные лекарственные формы (среди других ингаляторы порошков, распылители), капли в нос, растворы в нос или спреи в нос, язычно, подъязычно применяемые таблетки или буккально применяемые таблетки, пленки/облатки или капсулы, суппозитории, препараты для ушей и глаз, вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, встряхиваемые микстуры), липофильные суспензии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (например, пластырь), молочко, пасты, пены, пудра для посыпания, имплантаты или стенты.

Предпочтительными являются оральные или парентеральные применения, более предпочтительны оральные применения.

Соединения согласно данному изобретению могут быть переведены в приведенные формы применения. Это можно осуществить известным образом путем смешивания с инертными, не токсичными, фармацевтически пригодными вспомогательными веществами. К этим вспомогательным веществам относятся среди других вещества-носители (например, микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, маннитол), растворители (например, жидкие полиэтиленгликоли), эмульгаторы и диспергирующие или смачивающие средства (например, додецилсульфат натрия, полиоксисорбитанолеат), связующие средства (например, поливинилпирролидон), синтетические и

природные полимеры (например, альбумин), стабилизаторы (например, антиоксиданты, такие как, например, аскорбиновая кислота), красители (например, неорганические пигменты, такие как, например, оксиды железа) и вещества вызывающие коррекцию вкуса и/или запаха.

Как правило, при парентеральном применении оказалось предпочтительным прием количества от около 0,001 до 1 мг/кг, более предпочтительно от около 0,01 до 0,5 мг/кг веса тела для достижения эффективных результатов. При оральном применении дозировка составляет от около 0,01 до 100 мг/кг, более предпочтительно от около 0,01 до 20 мг/кг и еще более предпочтительно от 0,1 до 10 мг/кг веса тела.

Однако, при необходимости возможны отклонения от указанных количеств и, причем, в зависимости от веса тела, пути применения, индивидуального поведения по отношению к биологически активному веществу, вида препарата и времени, соответственно интервала времени, в который происходит применение. Так в некоторых случаях может оказаться достаточным прием меньшего, чем указанное выше минимальное количество, тогда как в других случаях приходится превысить указанную выше верхнюю границу. В случае применения больших количеств можно рекомендовать разделить эту большую дозу на несколько доз поменьше, принимаемых в течение дня.

Приведенные ниже примеры получения поясняют изобретение. Изобретение ни в коем случае не ограничивается этими примерами.

Все данные приведенные в процентах в приведенных ниже тестах и примерах, если только особо не оговорено, относятся к весовым процентам; доли являются весовыми долями. Соотношения растворителей, соотношения разбавления и приведенные концентрации жидко/жидких растворов опираются в каждом случае на объемы.

А. Примеры

Сокращения и акронимы

ТГФ	Тетрагидрофуран
о/о	Объем-объемное отношение (для растворов)
br s	широкий синглет (при ЯМР)
ПХИ	Прямая химическая ионизация (при МС)
разл.	точка разложения
ДМФ	Диметилфомамид
ДМСО	Диметилсульфоксид
ДДК	динамическая дифференциальная калориметрия
от теор.	от теории (при выходе)
экв.	эквивалент (ы)
ИЭП	ионизация электронным пучком (при МС)
Et	этил
обн.	обнаружено
ЖХВР	жидкостная хроматография высокого разрешения
МСВР	масс-спектрометрия высокого разрешения
конц	концентрированный
ЖХ-МС	жидкостная хроматография сопряженная с масс-спектрометрией
LiHMDS	гексаметилдисулазид лития
Me	метил
мин.	минут
МС	масс-спектрометрия
ЯМР	спектрометрия ядерного магнитного резонанса
Pd ₂ dba ₃	трис- (дибензилиденацетон) -дипалладий
Ph	фенил
ПСМ	поляризационный световой микроскоп
УФ	ультрафиолетовая спектрометрия
R _t	время удерживания (при ЖХВР)
ТГА	термогравиметрический анализ

ЖХ/МС-способы

Способ 1: Тип прибора МС: Waters ZQ; тип прибора ЖХВР: Agilent 1100 Series; UV DAD; колонка: Thermo Hypersil GOLD 3 мкм 20 мм x 4 мм; элюент А: 1 л воды + 0,5 мл 50-процентной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0,5 мл 50-процентной муравьиной кислоты; градиент: 0,0 мин. 100% А → 3,0 мин. 10% А → 4,0 мин. 10% А → 4,1 мин. 100% А (поток 2,5 мл/мин); печь: 55°C; поток: 2 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

Способ 2: Прибор: Waters ACQUITY SQD UPLC System; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 мкм 50 мм x 1 мм; элюент А: 1 л воды + 0,25 мл 99-процентной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0,25 мл 99-процентной муравьиной кислоты; градиент: 0,0 мин. 90% А → 1,2 мин. 5% А → 2,0 мин. 5% А; печь: 50°C; поток: 0,40 мл/мин; УФ-детектирование: 210 - 400 нм.

Способ 3: Прибор: Micromass Quattro Premier mit Waters UPLC Acquity; колонка: Thermo Hypersil GOLD 1,9 мкм 50 мм x 1 мм; элюент А: 1 л воды + 0,5 мл 50-процентной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0,5 мл 50-процентной муравьиной кислоты; градиент: 0,0 мин. 90% А → 0,1 мин. 90% А → 1,5 мин. 10% А → 2,2 мин 10% А; печь: 50°C; поток: 0,33 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

Общие способы

ПСМ: Поляризационную световую микроскопию проводили с помощью поляризационного светового микроскопа Clemex PS3, а измерение размеров системы частиц проводили микроскопом Leica DM с линзами 50X, 100X, 200X и 500X, оснащенным высокоразрешающей монохромной с 1600x1200 пикселей цифровой камерой и с моторизированной станцией X-Y Marzhauser Station (управляемой Clemex ST-2000 управляющим блоком). Пробы кристаллического материала измерялись на стеклянном носителе объекта (76x26 мм) в капле масла, причем проба была закрыта покровным стеклом (22x40 мм)

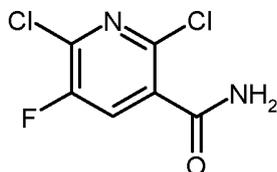
ДДК: Динамическая дифференциальная калориметрия применялась для определения температур плавления. Определение проводили на приборе Mettler-Toledo 823^e DSC, который оснащен роботом для пробы TSO801R0 и программным обеспечением STAR^e Software. Брали пробы около 1,5 до 3 мг и навески помещали в небольшие алюминиевые сковородки, дырчатые крышки запирались. Тепловой поток измеряли в интервале температур от 30 до 400°C при скорости нагрева 10°C/мин. в условиях потока аргона 30 мл/мин.

ТГА: Термогравиметрический анализ проводился с помощью прибора Mettler-Toledo TGA/SDTA851^e TGA-Gerät, который оснащен роботом для пробы TSO801R0 Probenroboter и программным обеспечением STAR^e Software. Брали пробы около 1,5 до 3 мг и навески помещали в небольшие открытые алюминиевые сковородки (100 мкл). Вес пробы измеряли в интервале температур от 30 до 400°C при скорости нагрева 10°C/мин. в условиях потока аргона 30 мл/мин.

Элементный анализ проводили известными специалистам способами согласно промышленной норме DIN-ISO 17025 фирмой Currenta GmbH & Co.

Исходные соединения и промежуточные соединенияПример 1А

2,6-Дихлор-5-фторникотинамид



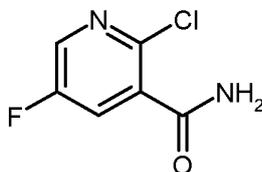
Суспензию, состоящую из 25 г (130,90 ммоль) 2,6-дихлор-5-фтор-3-цианопиридина в концентрированной серной кислоте (125 мл), перемешивают в течение 1 часа при температуре 60–65 °С. После охлаждения до комнатной температуры содержимое колбы выливают в ледяную воду и три раза экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты (по 100 мл). Объединенные органические фазы промывают водой (100 мл) и затем насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (100 мл), сушат и отгоняют растворитель на ротационном испарителе. Полученный материал сушат при высоком вакууме.

Выход: 24,5 г (90% от теор.).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 7,95 (br s, 1H), 8,11 (br s, 1H), 8,24 (d, 1H).

Пример 2А

2-Хлор-5-фторникотинамид



К суспензии, состоящей из 21,9 г (335,35 ммоль) цинка в метаноле (207 мл), добавляют при комнатной температуре 44 г (210,58 ммоль) 2,6-дихлор-5-фторникотинамида. После этого добавляют уксусную кислоту (18,5 мл) и перемешивают в течение 24 часов при

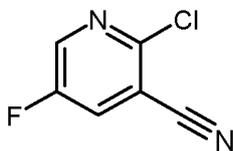
нагревании в условиях рефлюкса. После этого содержание колбы декантируют от цинка и добавляют этиловый эфир уксусной кислоты (414 мл), а также насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (414 мл) и интенсивно перемешивают. Затем отсасывают через кизельгур и три раза промывают этиловым эфиром уксусной кислоты (по 517 мл). Отделяют органическую фазу и водную фазу промывают этиловым эфиром уксусной кислоты (258 мл). Объединенные органические фазы промывают один раз насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (414 мл), сушат и отгоняют растворитель в вакууме. К полученным таким путем кристаллам добавляют дихлорметан (388 мл) и перемешивают в течение 20 минут. Снова отсасывают и промывают диэтиловым эфиром и отсасывают до сухости.

Выход: 20,2 г (53% от теор.).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7,87$ (br s, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,10 (br s, 1H), 8,52 (d, 1H).

Пример 3А

2-хлор-5-фторникотинитрил



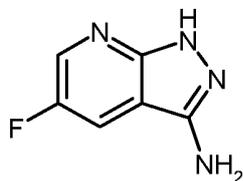
К суспензии, состоящей из 46,2 г (264,66 ммоль) 2-хлор-5-фторникотинамида в дихлорметане (783 мл), добавляют 81,2 мл (582,25 ммоль) триэтиламина и охлаждают до температуры 0°C. Затем при перемешивании добавляют медленно по каплям 41,12 мл (291,13 ммоль) ангидрида трифторуксусной кислоты и перемешивают в течение 1,5 часов при температуре 0°C. После этого реакционный раствор промывают два раза насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (по 391 мл), сушат и в вакууме отгоняют растворитель.

Выход: 42,1 г (90% от теор.).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 8,66$ (dd, 1H), $8,82$ (d, 1H).

Пример 4А

5-Фтор-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-амин



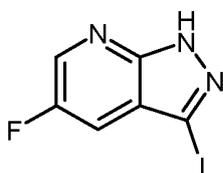
Суспензию из 38,5 г (245,93 ммоль) 2-хлор-5-фторникотиннитрила помещают в 1,2-этандиол (380 мл) и после этого добавляют гидрат гидразина (119,6 мл, 2,459 моля). Перемешивают в течение 4 часов при нагревании в условиях рефлюкса. При охлаждении продукт выпадает в осадок. К желтым кристаллам добавляют воду (380 мл) и перемешивают в течение 10 минут при комнатной температуре. Затем суспензию отсасывают через фильтр Фритте, промывают водой (200 мл) и охлажденным до температуры -10°C ТГФ (200 мл). Остаток сушат при высоком вакууме над пятиокисью фосфора.

Выход: 22,8 г (61% от теор.)

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 5,54$ (s, 2H), $7,96$ (dd, 1H), $8,38$ (m, 1H), $12,07$ (m, 1H).

Пример 5А

5-фтор-3-йод-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин



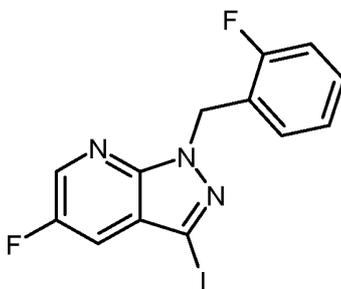
В ТГФ (329 мл) помещают 10 г (65,75 ммоль) 5-фтор-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-амин и охлаждают до температуры 0°C . затем медленно добавляют 16,65 мл (131,46 ммоль) комплекса трифторбора-диэтилового эфира. Реакционную смесь охлаждают до

температуры -10°C . Затем медленно по каплям добавляют раствор 10,01 г (85,45 ммоль) изопентилнитрита в ТГФ (24,39 мл) и перемешивают еще 30 минут. Смесь разбавляют охлажденным диэтиловым эфиром (329 мл) и отфильтровывают образовавшееся твердое вещество. Полученную таким путем диазониевую соль добавляют по порциям в раствор, охлажденный до температуры 0°C , 12,81 г (85,45 ммоль) йодида натрия в ацетоне (329 мл) и смесь перемешивают еще в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в ледяную воду (1,8 л) и два раза экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты (по 487 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия (244 мл), сушат, фильтруют и отгоняют растворитель. Получают 12,1 г (86-процентной чистоты, 60% от теор.) желательного соединения в виде коричневого твердого вещества. Сырой продукт без дальнейшей очистки подвергают превращению.

ЖХ-МС (способ 1): $R_t = 1,68$ мин; МС (ИЭПпол): $m/z = 264$ (M+N)⁺.

Пример 6А

5-фтор-1-(2-фторбензил)-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин



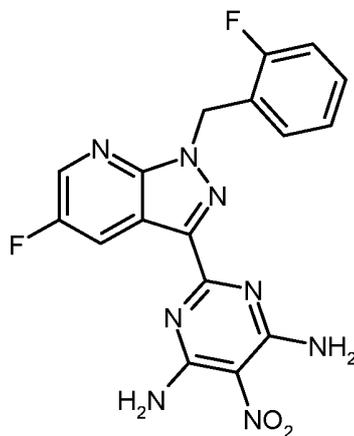
В ДМФ (2538 мл) помещают 141 г (462,11 ммоль) соединения примера 5А и затем добавляют 96,09 г (508,32 ммоль) 2-фторбензилбромида, а также 165,62 г (508,32 ммоль) карбоната цезия. Смесь перемешивают в течение двух часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор хлористого натрия (13670 мл) и экстрагируют два раза этиловым эфиром уксусной кислоты (5858 мл). Объединенные органические

фазы промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия (3905 мл), сушат, фильтруют и отгоняют растворитель. Остаток хроматографируют на силикагеле (растворитель: петролейный эфир/этиловый эфир уксусной кислоты 97:3) и отгоняют растворитель из продуктивной фракции. Полученное твердое вещество растворяют в дихлорметане и промывают один раз насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (500 мл) и затем насыщенным водным раствором хлористого натрия (500 мл). Отгоняют растворитель до сухости и остаток с диэтиловым эфиром превращают в шлам, отсасывают и сушат при высоком вакууме. Получают 106,6 г (62% от теор.) желательного соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 5,73$ (s, 2H), 7,13 – 7,26 (m, 3H), 7,33 – 7,41 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,69 – 8,73 (m, 1H).

Пример 7А

2-[5-Фтор-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-нитропиримидин-4,6-диамин



В 1,4-диоксан (86 мл) помещают 860 мг (2,32 ммоль) соединения примера 6А в атмосфере аргона и реакционную смесь 10 минут продувают аргоном. Затем добавляют 3,51 мл (6,95 ммоль) гексабутилдиолова, а также 483 мг (2,55 ммоль) 2-хлор-5-нитропиримидин-4,6-диамина (получают аналогично: *Helvetica Chimica Acta* (1951), **34**, 835-40). После этого добавляют 860 мг (0,744 ммоль) тетраakis(трифенилфосфин)-палладия (0) и

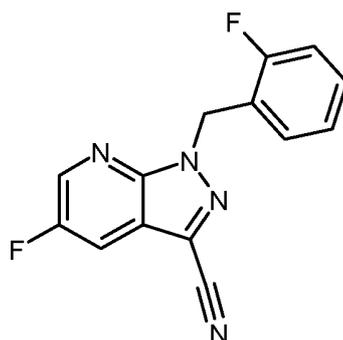
реакционную смесь нагревают в течение ночи в условиях рефлюкса. Затем охлаждают до комнатной температуры, добавляют воду и два раза экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия, фильтруют и отгоняют растворитель. Остаток перемешивают с этиловым эфиром уксусной кислоты, отфильтровывают твердое вещество и сушат в высоком вакууме. Получают 355 мг (62-процентной чистоты, 24% от теор.) желательного соединения. Сырой продукт без дальнейшей очистки подвергают дальнейшему превращению.

ЖХ-МС (способ 2): $R_t = 1,03$ мин.

МС (ИЭПпол): $m/z = 399$ (M+N)⁺.

Пример 8А

5-Фтор-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-карбонитрил



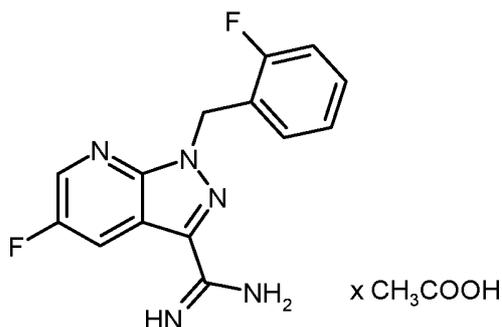
Суспензию из 16,03 г (43,19 ммоль) 5-фтор-1-(2-фторбензил)-3-йод-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (пример 6А) и 4,25 г (47,51 ммоль) цианида меди помещают в ДМСО (120 мл) и перемешивают в течение 2 часов при температуре 150°C. После охлаждения до около 40°C содержимое колбы выливают в раствор концентрированной аммиачной воды (90 мл) и воды (500 мл), добавляют этиловый эфир уксусной кислоты (200 мл) и кратковременно перемешивают. Водную фазу отделяют и экстрагируют еще два раза этиловым эфиром уксусной кислоты (по 200 мл). Объединенные органические фазы промывают два раза 10-процентным водным раствором хлористого натрия (по 100 мл), сушат и отгоняют растворитель в вакууме. Сырой продукт подвергают превращению без дальнейшей очистки.

Выход: 11,1 г (91% от теор.)

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 5,87$ (s, 2H), 7,17 – 7,42 (m, 4H), 8,52 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H).

Пример 9А

5-Фтор-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-карбоксимид-ацетат



К 2,22 г (41,07 ммоль) метанолата натрия в метаноле (270 мл) добавляют 11,1 г (41,07 ммоль) 5-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-карбонитрила (пример 8А) и перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем добавляют 2,64 г (49,29 ммоль) хлористого аммония и (9,17 мл) уксусной кислоты и в течение ночи нагревают в условиях рефлюкса. После этого отгоняют растворитель до сухости и остаток помещают в воду (100 мл) и этиловый эфир уксусной кислоты (100 мл) и с помощью 2N натронного щелока устанавливают значение pH 10. Интенсивно перемешивают в течение около 1 часа при комнатной температуре. Полученную суспензию отсасывают и промывают этиловым эфиром уксусной кислоты (100 мл), водой (100 мл) и еще один раз этиловым эфиром уксусной кислоты (100 мл). Остаток сушат над пятиокисью фосфора при высоком вакууме.

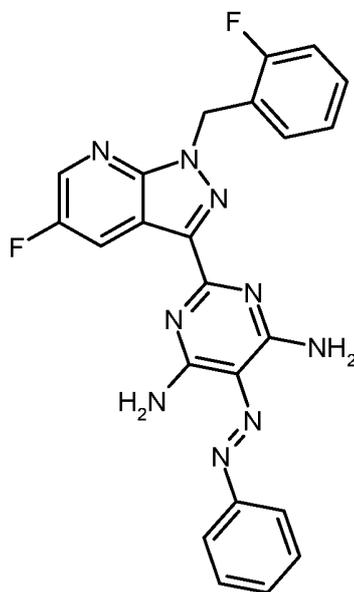
Выход: 9,6 г (78% от теор.).

МС (ИЭПол): $m/z = 288$ (M+H) $^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1,85$ (s, 3H), 5,80 (s, 2H), 7,14 – 7,25 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H).

Пример 10А

2-[5-Фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-5-[(*E*)-фенилдиазенил]пиримидин-4,6-диамин



К воде (40 мл) и концентрированной соляной кислоте (7,07 мл) добавляют при перемешивании 3,85 г (41,34 ммоль) анилина и охлаждают до 0°C. Затем добавляют по каплям раствор 2,85 г (41,34 ммоль) нитрита натрия в воде (21 мл) при температуре между 0°C и 5°C и перемешивают в течение 15 минут при температуре 0°C. Затем при температуре около 0°C медленно по каплям добавляют раствор 4,28 г (52,25 ммоль) ацетата натрия в воде (19 мл), а после этого при хорошем перемешивании добавляют по каплям раствор 2,73 г (41,34 ммоль) динитрила малоновой кислоты в этаноле (10 мл). Через 2 часа при температуре 0°C отсасывают образовавшийся осадок и три раза промывают водой (по 50 мл) и петролевым эфиром (50 мл). Сильно влажный остаток растворяют в ДМФ (46 мл) и добавляют по каплям раствор 9,5 г (33,07 ммоль) 5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксимид-ацетата (пример 9А) в ДМФ (46 мл) и триэтиламине (5,76 мл) при температуре 85°C. Затем перемешивают в течение 4 часов при температуре 100°C и в течение ночи охлаждают до комнатной температуры. Смесь выливают в воду (480 мл) и перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре.

После отсасывания остатка его промывают два раза водой (по 100 мл) и два раза метанолом (по 50 мл), и затем сушат при высоком вакууме.

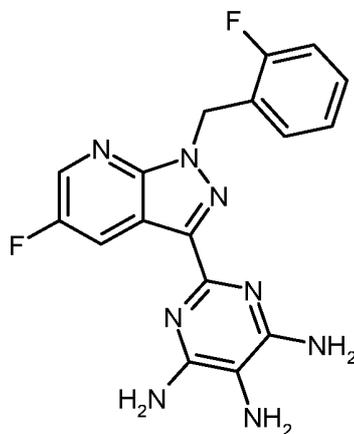
Выход: 9,6 г (59% от теор.).

ЖХ-МС (способ 2): $R_t = 1,21$ мин.

МС (ИЭПол): $m/z = 458$ (M+H)⁺.

Пример 11А

2-[5-Фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-
пиримидин-4,5,6-триамин



Вариант А: Получение, исходя из примера 7А

В пиридин (30 мл) помещают 378 мг (0,949 ммоль) соединения примера 7А и затем добавляют 143 мг (0,135 ммоль) палладия (10-процентный на угле). Смесь гидрируют в течение ночи при комнатной температуре и при нормальном давлении водорода. Затем суспензию фильтруют через кизельгур и фильтровальный остаток промывают этанолом. Отгоняют растворитель из фильтрата и получают 233 мг (81-процентный, 51% от теор.) желательного соединения, которое подвергают превращению без дальнейшей очистки.

Вариант В: Получение, исходя из примера 10А

В ДМФ (800 мл) помещают 39,23 г (85,75 ммоль) соединения примера 10А, а после этого добавляют 4 г палладия (10-процентного на угле). Смесь гидрируют в течение ночи при перемешивании при комнатной температуре и при нормальном давлении водорода. Реакционную смесь фильтруют через кизельгур и промывают небольшим количеством ДМФ, а затем небольшим количеством метанола и отгоняют растворитель до сухости. К остатку добавляют этиловый эфир уксусной кислоты и сильно перемешивают, осадок отсасывают, промывают этиловым эфиром уксусной кислоты и диизопропиловым эфиром и сушат над сикапентом при высоком вакууме.

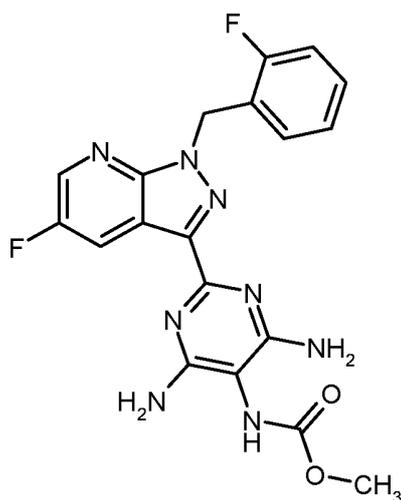
Выход: 31,7 г (100% от теор.).

ЖХ-МС (способ 2): $R_t = 0,78$ мин.

МС (ИЭПпол): $m/z = 369$ (M+H)⁺.

Примеры получения**Пример 1**

Метил-{4,6-диамино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил} карбамат



В пиридин (600 мл) помещают 31,75 г (86,20 ммоль) соединения примера 11А в атмосфере аргона и охлаждают до температуры 0°C. Затем добавляют по каплям раствор 6,66 мл (86,20 ммоль) метилового эфира хлормуравьиной кислоты в дихлорметане (10 мл) и смесь перемешивают в течение 1 часа при температуре 0°C. После этого реакционную смесь нагревают до комнатной температуры, отгоняют растворитель в вакууме и многократно перегоняют вместе с толуолом. Остаток перемешивают с водой/этанолом и затем отсасывают через фильтр Фритте и промывают этанолом и этиловым эфиром уксусной кислоты. После этого остаток перемешивают с диэтиловым эфиром, отсасывают и сушат при высоком вакууме.

Выход: 24,24 г (65% от теор.).

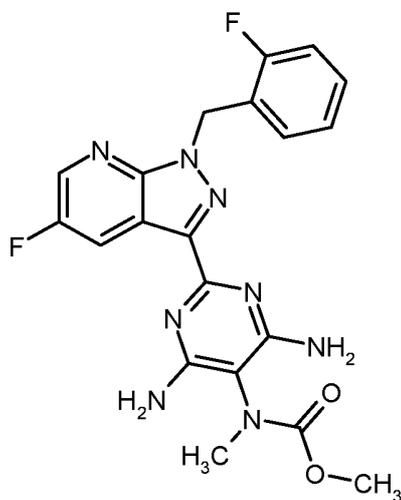
ЖХ-МС (способ 2): $R_t = 0,79$ мин.

МС (ИЭПпол): $m/z = 427$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 3,62$ (br s, 3H), 5,79 (s, 2H), 6,22 (br s, 4H), 7,10 – 7,19 (m, 2H), 7,19 – 7,26 (m, 1H), 7,32 – 7,40 (m, 1H), 7,67 и 7,99 (2 br s, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,89 (dd, 1H).

Пример 2

Метил-{4,6-диамино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил}метилкарбамат



200 мг (0,469 ммоль) метил-{4,6-диамино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил}-карбамата (пример 1) помещают в ТГФ (5 мл) при температуре 0°C. Затем добавляют 0,704 мл (0,704 ммоль) раствора гексаметилдисилазана лития (1М в ТГФ) и перемешивают в течение 20 минут при этой температуре. После этого добавляют 43,8 мкл (0,704 ммоль) йодметана и нагревают до комнатной температуры. После выдерживания в течение 1 часа при этой температуре прекращают реакцию, добавляя воду (1 мл), отгоняют растворитель и остаток разделяют с помощью препаративной RP-ЖХВР (вода (+0,05% муравьиная кислота)-ацетонитрил градиент).

Выход: 90 мг (44% от теор.).

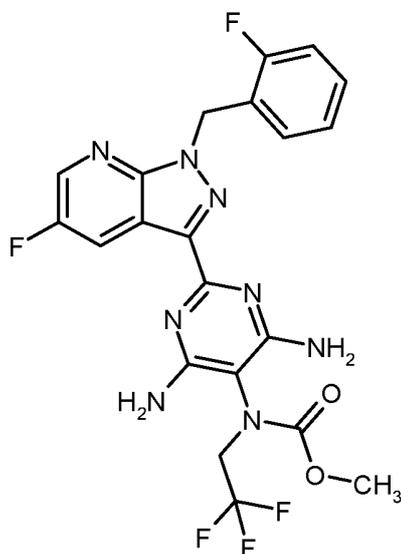
ЖХ-МС (способ 2): $R_t = 0,85$ мин.

МС (ИЭПпол): $m/z = 441$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 3,00$ (s, 3H), 3,53 und 3,66 (2 s, 3H), 5,81 (s, 2H), 6,57 (br s, 4H), 7,13 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,87 (dd, 1H).

Пример 3

Метил- { 4, 6-диамино-2- [5-фтор-1- (2-фторбензил) -1Н-пиразоло [3, 4-
b] пиридин-3-ил] пиримидин-5-ил} (2, 2, 2-трифторэтил) карбамат



3,470 г (8,138 ммоль) соединения примера 1 суспендируют в 35 мл ТГФ, при температуре 0°С добавляют 358 мг (8,952 ммоль) гидроксида натрия (60-процентная суспензия в минеральном масле) и перемешивают в течение 90 минут при температуре 0°С, при этом образуется раствор. Добавляют 2,519 г (8,952 ммоль) 2,2,2-трифторэтилтрихлорметансульфоната и смесь перемешивают в течение 48 часов при комнатной температуре. После этого перемешивают с водой и на ротационном испарителе отгоняют растворитель. Остаток помещают в этиловый эфир уксусной кислоты, органическую фазу промывают два раза водой и сушат над сульфатом натрия. Получают 5,005 г целевого соединения (79% от теор., чистота согласно ЖХВР 65%). 250 мг остатка чистят с помощью препаративной ЖХВР (элюент: метанол/вода, градиент 30:70 → 90:10).

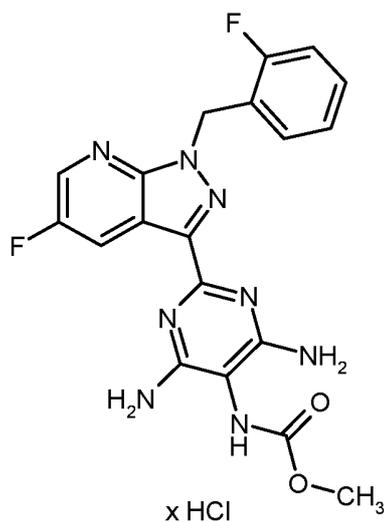
ЖХ-МС (способ 2): $R_t = 0,97$ мин; МС (ИЭУпол): $m/z = 509 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [млн.долей] = 3,63 (s, 3H), 4,06-4,15 (m, 2H), 5,80 (s, 2H), 6,46 (br s, 4H) 7,11-7,15 (m, 2H),

7,20–7,25 (m, 1H), 7,33–7,38 (m, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,91 (dd, 1H).

Пример 4

Гидрохлорид метил-{4,6-диамино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил}карбамата



Раствор 100 мг (0,235 ммоль) примера 1 в 2 мл 1,4-диоксана приготавливают в коричневой 5 мл стеклянной бутылочке. К этому раствору добавляют последовательно 2 мл изопропанола и 235 мкл (0,235 ммоль) 1M соляной кислоты, и раствор перемешивают при комнатной температуре до тех пор, пока не испарятся растворители. После сушки на воздухе выделяют 102 мг (94% от теор.) титульного соединения.

ПСМ (100x): кристаллическое.

ДДК: 224°C (разл., ΔH = 189 Дж/г).

ТГА: 1% потери веса при 80°C.

ЖХ-МС (способ 3): R_t = 0,91 мин.

МС (ИЭПол): m/z = 427 (M+H)⁺.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [млн.долей] = 3,35 и 3,65 (2 s, 3H), 5,92 (s, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,75 (br s, 4H), 8,08 и 8,39 (2 s, 1H), 8,82 (m, 2H), 13,2 (br s, 1H).

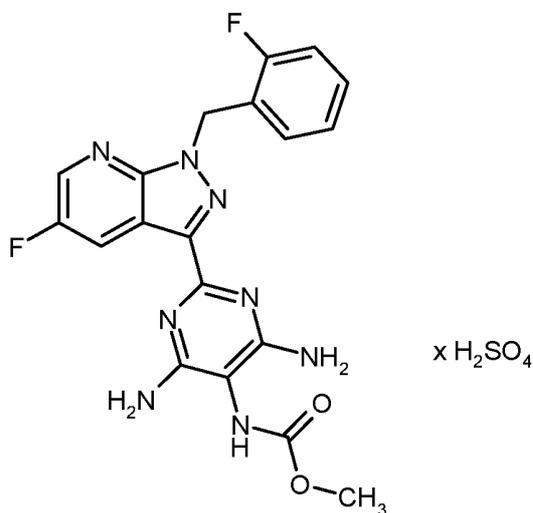
Элементный анализ для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_2 + \text{HCl}$:

рассчитанное: %C 49,31; %H 3,70; %N 24,21;

измеренное: %C 49.5; %H 3.7; %N 24.3.

Пример 5

Сульфат метил-{4,6-диамино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил}карбамата



Раствор 100 мг (0,235 ммоль) примера 1 в 2 мл 1,4-диоксана приготавливают в коричневой 5 мл стеклянной бутылочке. К этому раствору добавляют последовательно 2 мл изопропанола и раствор 938 мкл (0,235 ммоль) 0,25М серной кислоты, и раствор перемешивают при комнатной температуре до тех пор, пока не испарятся растворители. После сушки на воздухе выделяют 103 мг (83,7% от теор.) титильного соединения.

ПСМ (100x): кристаллическое.

ДДК: 242°C (разл., $\Delta H = 115$ Дж/г).

ТГА: нет потери веса до точки разложения.

ЖХ-МС (способ 3): $R_t = 0,91$ мин.

МС (ИЭПпол): $m/z = 427$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [млн.долей] = 3,56 и 3,66 (2 s, 3H), 5,93 (s, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,59 (br s, 4H), 8,03 и 8,32 (2 s, 1H), 8,82 (m, 2H), 13,0 (br s, 1H).

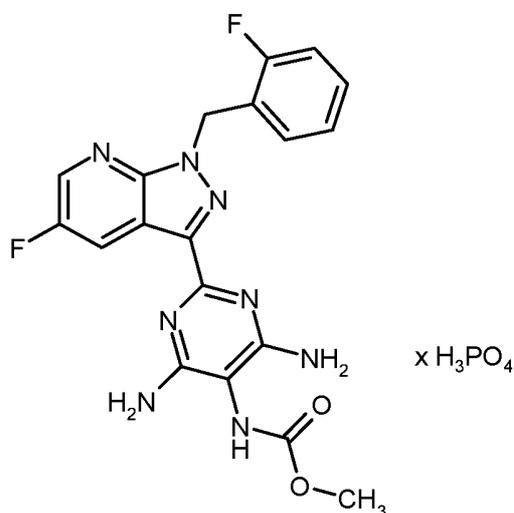
Элементный анализ для C₁₉H₁₆F₂N₈O₂ + H₂SO₄:

рассчитанное: %C 43,51; %H 3,46; %N 21,37;

измеренное: %C 43,6; %H 3,4; %N 21,2.

Пример 6

Фосфат метил-{4,6-диамино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил}карбамата



Раствор 100 мг (0,235 ммоль) примера 1 в 2 мл 1,4-диоксана приготавливают в коричневой 5 мл стеклянной бутылочке. К этому раствору добавляют последовательно 2 мл ТГФ и раствор 16 мкл (0,235 ммоль) 85-процентной фосфорной кислоты в 0,3 мл воды, и

раствор перемешивают при комнатной температуре до тех пор, пока не испарятся растворители. После сушки на воздухе выделяют 105 мг (85,4% от теор.) титульного соединения.

ПСМ (100х): кристаллическое.

ДДК: 183°C (разл., $\Delta H = 65$ Дж/г).

ТГА: 6% потери веса перед точкой разложения.

ЖХ-МС (способ 3): $R_t = 0,91$ мин.

МС (ИЭПпол): $m/z = 427$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [млн.долей] = 3,57 и 3,62 (2 s, сигнал воды перекрывает сигнал метила, 3H), 5,79 (s, 2H), 6,22 (br s, 4H), 7,15 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,67 и 7,99 (2 s, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,90 (m, 1H).

³¹P-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [млн.долей] = -1,1.

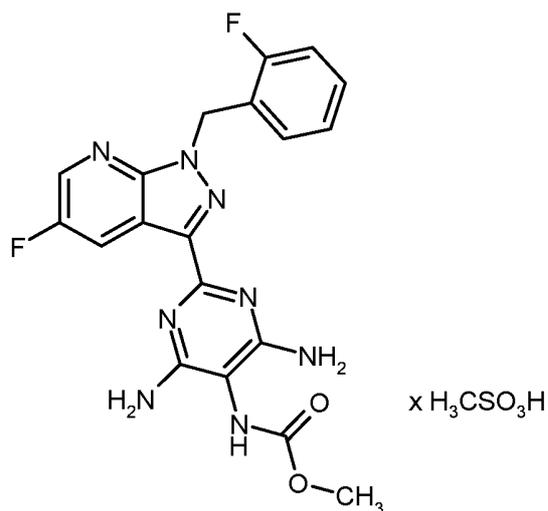
Элементный анализ для C₁₉H₁₆F₂N₈O₂ + H₃PO₄ + 2 H₂O:

рассчитанное: %C 40,72; %H 4,14; %N 19,99;

измеренное: %C 40,5; %H 4,0; %N 19,5.

Пример 7

Мезилат метил-{4,6-диамино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил} карбамата



Раствор 100 мг (0,235 ммоль) примера 1 в 2 мл 1,4-диоксана приготавливают в коричневой 5 мл стеклянной бутылочке. К этому раствору добавляют последовательно 2 мл этанола и раствор 22,5 мг (0,235 ммоль) метансульфоновой кислоты в 0,3 мл воды, и раствор перемешивают при комнатной температуре до тех пор, пока не испарятся растворители. После сушки на воздухе выделяют 103 мг (84% от теор.) титульного соединения.

ПСМ (100х): кристаллическое.

ДДК: 154°C ($\Delta H = 11,7$ Дж/г), 167°C ($\Delta H = -5$ Дж/г), 215,2°C (разл., $\Delta H = 56,1$ Дж/г).

ТГА: градуальная потеря веса во время измерения.

ЖХ-МС (метод 3): $R_t = 0,91$ мин.

МС (ИЭПпол): $m/z = 427$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [млн.долей] = 2,31 (s, 3H), 3,57 и 3,66 (2 s, 3H), 5,93 (s, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,66 (s br, 4H), 8,06 и 8,34 (2 s, 1H), 8,81 (dd, 1H), 8,83 (s, 1H), 13,0 (br s, 1H).

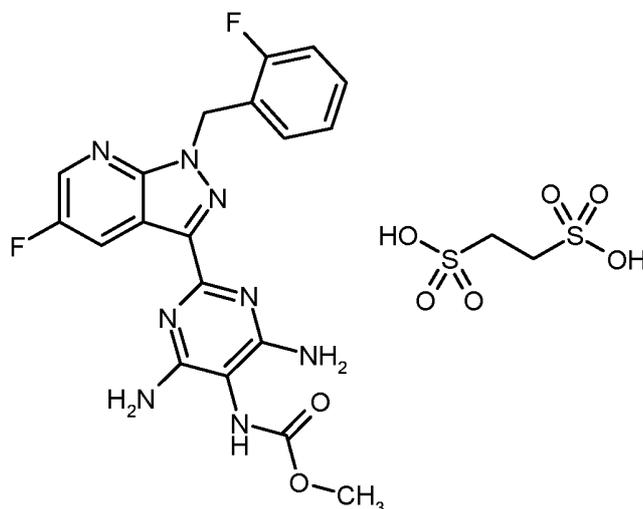
Элементный анализ для C₁₉H₁₆F₂N₈O₂ + CH₄O₃S + H₂O:

рассчитанное: %C 44,44; %H 4,10; %N 20,7;

измеренное: %C 44,3; %H 4,1; %N 20,2.

Пример 8

Этан-1,2-дисульфонат метил-{4,6-диамино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил}карбамата



Раствор 100 мг (0,235 ммоль) примера 1 в 2 мл 1,4-диоксана приготавливают в коричневой 5 мл стеклянной бутылочке. К этому раствору добавляют последовательно 2 мл изопропанола и 44,6 мг (0,235 ммоль) этан-1,2-дисульфоновой кислоты, и раствор перемешивают при комнатной температуре до тех пор, пока не испарятся растворители. После сушки на воздухе выделяют 111 мг (73,7% от теор.) титulyного соединения.

ПСМ (100х): преобладает кристаллическое.

ДДК: 97°C (разл., $\Delta H = 103$ Дж/г).

ТГА: градуальная потеря веса во время измерения.

ЖХ-МС (способ 3): $R_t = 0,90$ мин.

МС (ИЭПпол): $m/z = 427$ (M+H)⁺.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [млн.долей] = 2,66 (s, 4H), 3,57 и 3,66 (2 s, сигнал воды перекрывает сигнал метила, 3H), 5,93 (s, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 8,05 и 8,35 (2 s, 1H), 8,80 (dd, 1H), 8,84 (s, 1H).

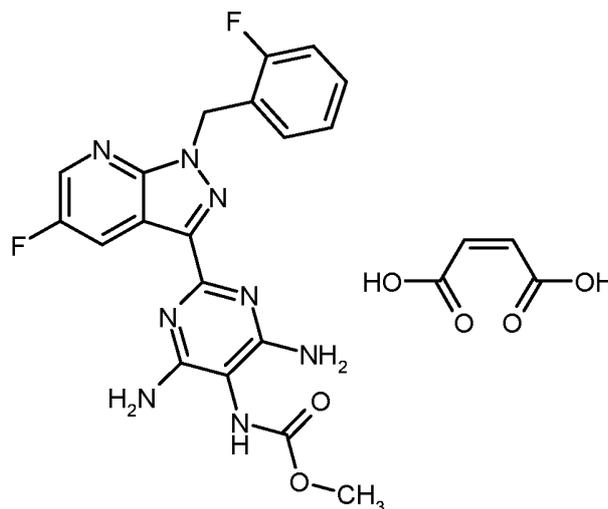
Элементный анализ для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_2 + \text{C}_2\text{H}_6\text{O}_6\text{S}_2 + 0,25 \text{H}_2\text{O} + 0,25 \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$:

рассчитанное: %C 41,09; %H 3,84; %N 17,42;

измеренное: %C 41,2; %H 4,2; %N 17,6.

Пример 9

Малеат метил-{4,6-диамино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил} карбамата



Раствор 100 мг (0,235 ммоль) примера 1 в 2 мл 1,4-диоксана приготавливают в коричневой 5 мл стеклянной бутылочке. К этому раствору добавляют последовательно 2 мл изопропанола и 27,2 мг (0,235 ммоль) малеиновой кислоты, и раствор перемешивают при комнатной температуре до тех пор, пока не испарятся растворители. После сушки на воздухе выделяют 108 мг (84,9% от теор.) титульного соединения.

ПСМ (100x): кристаллическое.

ДДК: 192 °С (разл., $\Delta H = 173$ Дж/г)

ТГА: 3% потери веса перед точкой разложения.

LC-MS (способ 3): $R_t = 0,91$ мин.

МС (ИЭПпол): $m/z = 427$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [млн. долей] = 3,56 и 3,64 (2 s, перекрывание сигналом от диоксана, 3H), 5,85 (s, 2H), 6,16 (s, 2H), 6,9 (br s, 4H), 7,15 (m, 2H), 7,23 (dd, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,85 и 8,13 (2 s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,86 (dd, 1H).

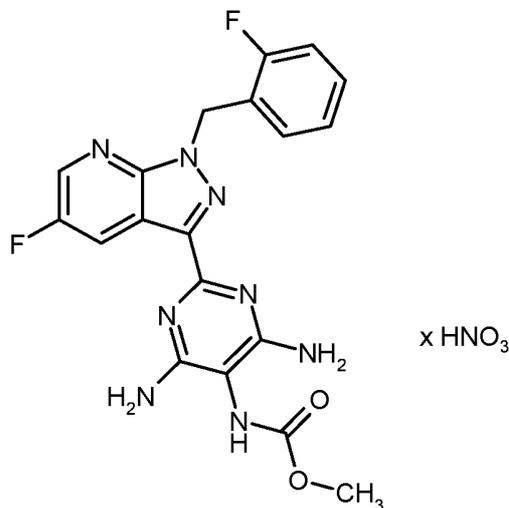
Элементный анализ для C₁₉H₁₆F₂N₈O₂ + C₄H₄O₄ + 0,5 H₂O + 0,5 C₄H₈O₂:

рассчитанное: %C 50,42; %H 4,23; %N 18,82;

измеренное: %C 50,7; %H 3,9 ; %N 18,8.

Пример 10

Нитрат метил-{4,6-диамино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-пирозоло[3,4-b]пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил} карбамата



Раствор 100 мг (0,235 ммоль) примера 1 в 2 мл 1,4-диоксана приготавливают в коричневой 5 мл стеклянной бутылочке. К этому раствору добавляют последовательно 2 мл изопропанола и 0,235 мкл (0,235 ммоль) 1M азотной кислоты, и раствор перемешивают при

комнатной температуре до тех пор, пока не испарятся растворители. После сушки на воздухе выделяют 103 мг (89,7% от теор.) титульного соединения.

ПСМ (100х): кристаллическое.

ДДК: 175°C (разл, $\Delta H = -224$ Дж/г).

ТГА: 3% потери веса перед точкой разложения.

ЖХ-МС (способ 3): $R_t = 0,91$ мин.

МС (ИЭПпол): $m/z = 427$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [млн.долей] = 3,57 и 3,66 (2 s, 3H), 5,93 (s, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,65 (br s, 4H), 8,02 и 8,32 (2 s, 1H), 8,80 (dd, 1H), 8,83 (s, 1H), 13,0 (br s, 1H).

Элементный анализ для C₁₉H₁₆F₂N₈O₂ + HNO₃ + 0,75 H₂O:

рассчитанное: %C 45,38; %H 3,71; %N 25,07;

измеренное: %C 45,4; %H 3,7; %N 25,0.

В. Оценка фармакологической эффективности

Фармакологическое действие соединений согласно данному изобретению показано в следующих опытах.

В-1. Релаксирующее сосуда действие in vitro

Кроликов оглушают ударом по затылку и выпускают кровь. Извлекают аорту, освобождают от присоединенных тканей, разделяют на кольца шириной 1,5 мм и по отдельности при предварительном натяжении помещают в 5 мл бани для органов в нагретый до температуры 37°C обдуваемый карбогенным газом раствор Кребса-Хензеляйта следующего состава (каждый мМ): хлористый натрий: 119; хлористый калий: 4,8; дигидрат хлористого кальция: 1; гептагидрат сульфата

магния: 1,4; дигидрофосфат калия: 1,2; гидрокарбонат натрия: 25; глюкоза: 10. Силу сжатия определяют с помощью Statham UC2-ячеек, усиливают и через A/D-преобразователь (DAS-1802 НС, фирмы Keithley Instruments, Мюнхен) переводят в цифровую форму, а также параллельно записывают линию на самописце. Для создания сжатия к бане добавляют фенилэфрин кумулятивно с возрастающей концентрацией. После нескольких контрольных циклов подлежащее исследованию вещество при каждом следующем проходе добавляют каждый раз с возрастающей дозировкой и степень сжатия сравнивают со степенью сжатия, достигнутой при предыдущем проходе. В результате этого рассчитывается концентрация, которая необходима для того, чтобы степень контрольного значения уменьшить на 50% (IC₅₀-значение). Стандартный применяемый объем составляет 5 мкл, доля ДМСО в растворе бани соответствует 0,1%.

Репрезентативные IC₅₀-значения для соединений согласно данному изобретению приведены в таблице 1:

Таблица 1

Пример №	IC ₅₀ [нМ]
1	958
2	251
3	515

В-2. Действие на рекомбинантную репортерную клеточную линию гуанилатциклазы

Клеточное действие соединений согласно данному изобретению определяют на рекомбинантной клеточной линии гуанилатциклазы, как описано в статье F. Wunder и др., *Anal. Biochem.* **339**, 104-112 (2005).

Репрезентативные значения (МЕС = минимальная эффективная концентрация) для соединений согласно данному изобретению приведены в таблице 2.

Таблица 2

Пример №	МЕС [мкМ]
1	0,3
2	0,1
3	0,03

В-3. Радиотелеметрические измерения кровяного давления на живых, спонтанно гипертензивных крысах

Для описанных ниже измерений кровяного давления на живых крысах применяют имеющуюся в продаже телеметрическую систему фирмы DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, США.

Система состоит из 3 главных компонентов:

- имплантированные передатчики (Physiotel® телеметрический передатчик),
- принимающие устройства (Physiotel® приемник), которые через мультиплекс (DSI Data Exchange Matrix) соединены с
- компьютером для сбора и обработки данных.

Телеметрическая установка создает возможность для непрерывного охвата кровяного давления, частоты сокращений сердца и движений тела у живых животных в их обычном жилом пространстве.

Животный материал

Исследования проводят на взрослых женских особях спонтанно гипертензивных крыс (SHR Okamoto) с весом тела более 200 г. SHR/NCrl из Окамото Киото медицинской школы (Okamoto Kyoto

School of Medicine), 1963 были получены скрещиванием мужских особей крыс Вистара Киото с сильно повышенным кровяным давлением и женских особей со слегка повышенным кровяным давлением и на стадии F13 переданных в Национальный институт по здоровью США (U.S. National Institutes of Health).

Испытуемых животных после имплантации им радиопередатчиков помещают по одному в Макролон-клетки типа 3 и содержат там. Они имеют свободный доступ к стандартному корму и воде.

Ритм день – ночь в испытательной лаборатории регулируется путем включения освещения в 6:00 часов утром и выключения в 19:00 часов вечера.

Имплантация радиопередатчиков

Применяемые телеметрические передатчики TA11 PA – C40 имплантируют при асептических условиях испытываемым животным, как минимум, за 14 дней перед первым применением в опытах. Инструментированные таким образом животные можно после заживления раны и врастания имплантата повторно использовать.

Для имплантации животных натошак подвергают наркозу пентобарбиталом (нембутал, Санофи: 50 мг/кг веса тела) и на стороне живота бреют на большой площади и дезинфицируют. После вскрытия живота вдоль Linea alba вставляют наполненный жидкостью измерительный катетер системы выше бифуркации в сторону черепа в аорту Aorta descendens и закрепляют с помощью клея для тканей (VetBonD ТМ, ЗМ). Корпус радиопередатчика фиксируют интраперитонеально на мускулатуре стенки живота и рану зашивают слоями.

Постоперационно для профилактики инфекции дают для приема антибиотик (Tardomyocel COMP Bayer 1мл/кг в.т.)

Вещества и растворы

Если особо не описано, подлежащие испытанию вещества вводят в каждом случае группе животных (n = 6) орально через желудочный

зонд. В соответствии с принимаемым объемом в 5 мл/кг веса тела тестируемые соединения растворяют в подходящих смесях растворителей или суспендируют в 0,5-процентном тилосе.

Группа животных, которой вводили растворители используется в качестве контрольной группы.

Ход опыта

Наличная телеметрия – измерительное устройство конфигурированы на 24 животных. Каждый опыт регистрируется под номером опыта (Vгод месяц день).

Живущим в установке инструментированным животным каждому предназначена собственная приемная антенна (1010 Receiver, DSI).

Имплантированные датчики можно активировать встроенным магнитным включателем. Они при проведении опыта включаются на режим передачи. Излученные сигналы могут через систему сбора данных (Dataquest TM A.R.T. для WINDOWS, DSI) охвачены онлайн и соответствующим образом обработаны. Сбор данных происходит в каждом случае в открытой для этого папке, на которой стоит номер опыта.

При стандартном протекании опыта через каждые 10 секунд измеряют:

- систолическое кровяное давление (SBP),
- диастолическое кровяное давление (DBP),
- среднее артериальное давление (MAP),
- частоту сокращений сердца (HR),
- активность (ACT).

Охват измеряемых величин под управлением компьютера повторяют с 5 минутными интервалами. Данные источника приведенные, как абсолютные значения, исправляются в диаграмме с помощью

действительно измеренного на барометре давления (монитор для сравнения с комнатным давлением; APR-1) и откладываются в памяти в виде отдельных данных. Другие технические детали можно получить из исчерпывающей документации фирмы изготовителя (DSI).

Если по другому не описано, прием испытываемых веществ происходит в день проведения опыта в 9.00 часов. После приема измеряют описанные выше параметры в течение 24 часов.

Обработка результатов

После окончания опыта полученные отдельные данные сортируются аналитическим программным обеспечением (DATAQUEST ТМ А. R.T. ТМ ANALYSIS). В качестве нулевого (фоновое) значения здесь принимают 2 часа перед применением, так что выбранный комплект данных охватывает промежуток времени от 7:00 часов в день испытаний вплоть до 9:00 часов следующего дня.

Данные усредняются по заранее заданному промежутку времени и сглаживаются по среднему значению (15 минут в среднем) и в виде текстовых данных переносятся на носитель данных. Измеренные данные, предварительно отсортированные и сжатые таким образом переносятся в Excel-сборники и представляются в виде таблиц. Сохранение полученных за 1 день опытов данных проводят в собственной папке, на которой ставится номер опыта. Результаты и протоколы опытов сортируют в бумажной форме согласно номерам и раскладывают по папкам.

Репрезентативные значения для соединений согласно данному изобретению приведены ниже в таблице 3.

Таблица 3

Пример 1				Пример 2		
	Лекарст- венная основа	Доза: 0,3 мг/кг п.о.	Доза: 3,0 мг/кг п.о.		Лекарст- венная основа	Доза: 0,3 мг/кг п.о.
Часы после дачи вещества	среднее кровяное давление (ммНг)	среднее кровяное давление (ммНг)	среднее кровяное давление (ммНг)	Часы после дачи вещества	среднее кровяное давление (ммНг)	среднее кровяное давление (ммНг)
0	153,6	151,0	149,0	0	149,0	161,3
1	164,5	148,4	129,3	1	158,2	145,7
2	146,7	136,4	111,1	2	142,2	130,5
3	145,4	130,6	106,0	3	149,2	121,5
4	149,6	129,1	107,8	4	152,3	123,1
5	149,9	132,8	109,3	5	155,8	121,6
6	151,6	125,6	106,8	6	147,3	123,8
7	147,6	131,9	110,9	7	147,3	124,4
8	147,5	131,8	109,8	8	149,3	128,7
9	150,8	138,5	114,3	9	151,0	133,7
10	149,8	138,3	114,5	10	152,5	139,2
11	154,0	138,9	115,6	11	150,3	137,9
12	145,3	137,7	118,8	12	146,2	143,0
13	141,1	142,9	120,4	13	143,2	146,0
14	147,8	144,5	122,8	14	146,4	149,2
15	151,0	143,8	125,8	15	150,5	152,3
16	151,3	146,3	131,5	16	145,3	155,5
17	148,8	141,8	124,7	17	143,9	156,3
18	149,2	138,4	129,6	18	150,3	157,3
19	151,2	149,2	135,6	19	147,7	156,9
20	152,6	145,1	135,2	20	153,4	156,3
21	146,3	142,1	129,3	21	148,6	149,3
22	146,3	141,8	128,3	22	153,3	147,1
23	150,3	143,6	130,2	23	151,1	153,1
24	147,4	135,1	130,8	24	154,1	152,3

п.о. = перорально

Литература

Klaus Witte, Kai Hu, Johanna Swiatek, Claudia Müssig, Georg Ertl и Björn Lemmer: Experimental heart failure in rats: effects on cardiovascular circadian rhythms and on myocardial β -adrenergic signaling. *Cardiovasc Res* 47 (2): 203-405, 2000;

Kozo Okamoto: Spontaneous hypertension in rats. *Int Rev Exp Pathol* 7: 227- 270, 1969;

Maarten van den Buuse: Circadian Rhythms of Blood Pressure, Heart Rate, and Locomotor Activity in Spontaneously Hypertensive Rats as Measured With Radio-Telemetry. *Physiology & Behavior* 55(4): 783-787, 1994.

В-4. Определение фармакокинетических характеристик после внутривенного введения и орального введения

Фармакокинетические параметры вещества определяли у мужских особей CD-1-мышей, мужских особей крыс Вистера и женских особей собак Беагла. Применяемый объем составляет у мышей 10 мл/кг, у крыс 5 мл/кг и у собак 0,5 мл/кг. Внутривенное введение происходит у мышей и крыс с помощью специфического для видов препарата плазма/ДМСО (99/1) и у собак с помощью воды/PEG400/этанола (50/40/10). Крысам для облегчения забора крови перед дачей вещества вводят силиконовый катетер в правую вену *Vena jugularis externa*. Операцию проводят за один день до опыта под наркозом изофлурана и при даче анальгетика (атропин/римадил (3/1) 0,1 мл субкутан). Дача вещества проводят у мышей с помощью внутривенных пилюль, у крыс с помощью внутривенных пилюль или 15-минутной инфузии и у собак с помощью 15-минутной инфузии. Забор крови у мышей происходит через 0,033, 0,083, 0,17, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 7 и 24 часов, а также у собак и крыс при 15-минутной инфузии через 0,083, 0,25, 0,28, 0,33, 0,42, 0,75, 1, 2, 3, 4, 6, 7 и 24 часов, а также у крыс после внутривенной дачи пилюли после 0,033, 0,083, 0,17, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 7 и 24 часов. Оральную дачу растворенного вещества с помощью желудочного зонда у всех видов проводится с препаратом,

базирующимся на воде/PEG400/этаноле (50/40/10). Отбор крови у крыс и собак в этом случае проводят через 0,083, 0,17, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 4, 6, 7 и 24 часа. Кровь при отборе направляется в гепаринизированные трубочки. После этого получают при центрифугировании плазму крови и при необходимости хранят до дальнейшей переработки при температуре -20°C .

К неизвестным пробам, калибровочным пробам и образцам контроля качества добавляют внутренний стандарт (ZK 228859) и следует осаждение белка с помощью избытка ацетонитрила. После добавления аммонийацетатного буфера (0,01 М, рН 6,8 (пример 1/3) или рН 3,0 (пример 2)) и последующего встряхивания центрифугируют при 1000 g и надстоящую жидкость анализируют с помощью ЖХ-МС/МС (прибор API 4000, AB Sciex). Хроматографическое разделение проводят на жидкостном хроматографе высокого разрешения 1100-HPLC фирмы Agilent. Инъецируемый объем составляет 10 мкл. В качестве разделительной колонки применяют нагретую до температуры 40°C колонку Luna 5мкм C8(2) 100А 50x2мм фирмы Phenomenex. Применяется бинарный градиент растворителей при потоке 400 мкл/мин для примера 1 (А: 0,01М аммонийацетатный буфер рН 6,8, В: 0,1-процентная муравьиная кислота в ацетонитриле): 0 мин. (90% А), 1 мин. (90% А), 3,5 мин. (15% А), 4,5 мин. (15% А), 4,6 мин. (90% А), 7 мин. (90% А). В отличие от этого в примере 2 используют бинарный градиент растворителей при потоке 500 мкл/мин (А: 0,01М аммонийацетатного буфера рН 3,0, В: 0,1-процентная муравьиная кислота в ацетонитриле): 0 мин. (90% А), 1,5 мин. (90% А), 3,5 мин. (10% А), 4,5 мин (10% А), 5 мин. (90% А), 7 мин (90% А). В отличие от этого в примере 3 используют следующий бинарный градиент растворителей при потоке 500 мкл/мин (А: 0,01М аммонийацетатного буфера рН 6,8, В: 0,1-процентная муравьиная кислота в ацетонитриле): 0 мин. (90% А), 1 мин. (90% А), 3 мин. (10% А), 4 мин. (10% А), 4,5 мин. (90% А), 6 мин. (90% А). Температура ионного источника Turbo V составляет 500°C . Применяются следующие параметры МС-прибора: сталкивающийся газ составляет 20 единиц (пример 1), 16 единиц (пример 2), соответственно, 15 единиц (пример 3), ускоряющее напряжение

ионного пучка составляет 5 кВ (пример 1/2) или 4,5 единиц (пример 3), газ 1 35 единиц (пример 1/3), соответственно, 25 единиц (пример 2), газ 2 30 единиц, CAD газ 4 единицы (пример 1/3) или 3 единицы (пример 2). Количественное определение веществ происходит на основе высоты пиков или площадей под пиком из экстрагированных (выбранных) хроматограмм ионов специфических MRM-экспериментов.

Исходя из установленной зависимости концентрации плазмы от времени определяют фармакокинетические характеристики, такие как AUC (площадь под кривой пика), C_{\max} , MRT (среднее время удерживания), $t_{1/2}$ (время полураспада) и CL (клиренс) с помощью проверенной фармакокинетической математической программы обработки данных KinEx (Vers. 2.5 и 3).

В связи с тем, что проводится количественное определение вещества в плазме, должно быть проведено определение распределения вещества в крови/плазме, для того чтобы соответственно подогнать фармакокинетические параметры. Для этого определенное количество вещества инкубируют в гепаринизированной нормальной крови соответствующего вида в колебательной роликовой мешалке в течение 20 минут. После центрифугирования при 1000 g измеряют концентрацию плазмы (смотри выше) и через образование делителя определяют c_b/c_p -значение.

После внутривенной дачи 0,3 мг/кг соединений согласно данному изобретению крысам были получены следующие значения:

Пример	1 *	2 **	3 **
AUC _{норм} [кг·ч/л]	4,36	1,79	1,36
CL _{крови} [л/ч/кг]	0,29	0,53	1,02
MRT [ч]	4,1	2,3	2,3
t _{1/2} [ч]	3,4	1,7	1,9

* 15-минутная инфузия,

** дача внутривенной пилюли.

В-5. Профиль надежности

Соединения согласно данному изобретению показывают неожиданно благоприятный профиль надежности *in vivo*, который был получен не клиническими испытаниями надежности согласно OECD (OECD инструкции для тестирования химикатов, No. 407) и ICH (3BS2A) директив.

С. Примеры приготовления фармацевтических препаратов

Соединения согласно данному изобретению можно следующим образом перевести в фармацевтические препараты.

Таблетка

Состав:

100 мг соединения согласно данному изобретению, 50 мг лактозы (моногидрат), 50 мг кукурузного крахмала (нативный), 10 мг поливинилпирролидона (PVP 25) (фирмы BASF, Ludwigshafen, Германия) и 2 мг стеарата магния.

Вес таблетки 212 мг. Диаметр 8 мм, радиус закругления 12 мм.

Изготовление

Смесь, состоящую из соединения согласно данному изобретению, лактозы и крахмала гранулируют с 5-процентным раствором (м/м) PVP в воде. Гранулят после высыхания перемешивают со стеаратом магния в течение 5 минут. Эту смесь прессуют обычным таблеточным прессом (формат таблетки приведен выше). Необходимое значение для прессования составляет силу прессования 15 кН.

Орально принимаемая суспензия

Состав:

1000 мг соединения согласно данному изобретению, 1000 мг этанола (96%), 400 мг родигеля® (ксантановая смола фирмы FMC, Pennsylvania, США) и 99 г воды.

Единицей дозы в 100 мг соединения согласно данному изобретению соответствует 10 мл оральной суспензии.

Приготовление

Родигель суспендируют в этаноле, к суспензии добавляют соединение согласно данному изобретению. При перемешивании добавляют воду. Перемешивание продолжают до завершения набухания родигеля примерно 6 часов.

Орально принимаемый раствор

Состав:

500 мг соединения согласно данному изобретению, 2,5 г полисорбата и 97 г полиэтиленгликоля 400. Единицей дозы в 100 мг соединения согласно данному изобретению соответствует 20 г орального раствора.

Приготовление

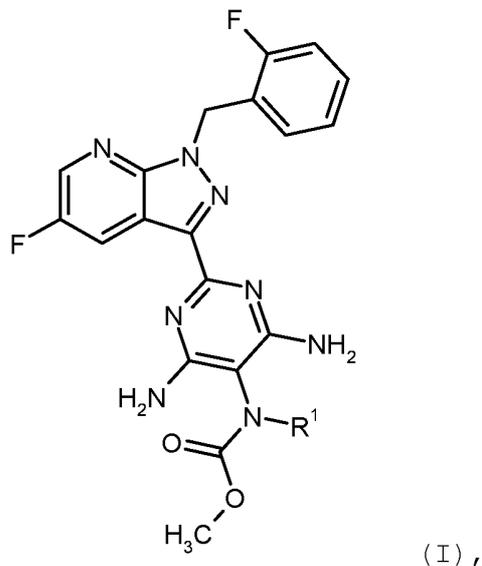
Соединение согласно данному изобретению суспендируют при перемешивании в смеси полиэтиленгликоля и полисорбата. Процесс перемешивания продолжают до полного растворения соединения согласно данному изобретению.

Внутривенный раствор

Соединение согласно данному изобретению растворяют при концентрации ниже насыщенного раствора в физиологически переносимом растворителе (например, изотонический раствор поваренной соли, 5-процентный раствор глюкозы и/или 30-процентный раствор PEG 400). Раствор стерильно фильтруют и заполняют в стерильные и свободные от пирогенов инъекционные емкости.

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



в которой

R^1 означает водород или (C_1-C_4) -алкил,

причем, (C_1-C_4) -алкил может быть замещен одним или двумя заместителями, независимо один от другого выбираемыми из группы, которая включает фтор и трифторметил,

а также их *N*-оксиды, соли, сольваты, соли *N*-оксидов и сольваты *N*-оксидов и солей.

2. Соединение формулы (I) по п. 1, в которой

R^1 означает водород или метил,

причем, метил может быть замещен таким заместителем, как трифторметил,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

3. Соединение формулы (I) по п. 1 или 2, выбираемое из группы:

метил- $\{4,6\}$ -диамино-2-[5-фтор-1-(2-фторбензил)-1H-пирозоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]пиримидин-5-ил} карбамат,

метил- { 4, 6-диамино-2- [5-фтор-1- (2-фторбензил) -1Н-
 пиразоло [3, 4-б] пиридин-3-ил] пиримидин-5-ил} метилкарбамат,

метил- { 4, 6-диамино-2- [5-фтор-1- (2-фторбензил) -1Н-
 пиразоло [3, 4-б] пиридин-3-ил] пиримидин-5-ил} (2, 2, 2-
 трифторэтил) карбамат,

гидрохлорид метил- { 4, 6-диамино-2- [5-фтор-1- (2-фторбензил) -
 1Н-пиразоло [3, 4-б] пиридин-3-ил] пиримидин-5-ил} карбамата,

сульфат метил- { 4, 6-диамино-2- [5-фтор-1- (2-фторбензил) -1Н-
 пиразоло [3, 4-б] пиридин-3-ил] пиримидин-5-ил} карбамата,

фосфат метил- { 4, 6-диамино-2- [5-фтор-1- (2-фторбензил) -1Н-
 пиразоло [3, 4-б] пиридин-3-ил] пиримидин-5-ил} карбамата,

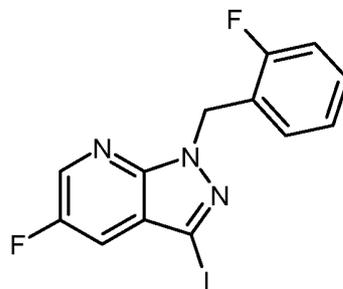
мезилат метил- { 4, 6-диамино-2- [5-фтор-1- (2-фторбензил) -1Н-
 пиразоло [3, 4-б] пиридин-3-ил] пиримидин-5-ил} карбамата,

этан-1, 2-дисульфонат метил- { 4, 6-диамино-2- [5-фтор-1- (2-фтор-
 бензил) -1Н-пиразоло [3, 4-б] пиридин-3-ил] пиримидин-5-ил} -
 карбамата,

малеат метил- { 4, 6-диамино-2- [5-фтор-1- (2-фторбензил) -1Н-
 пиразоло [3, 4-б] пиридин-3-ил] пиримидин-5-ил} карбамата,

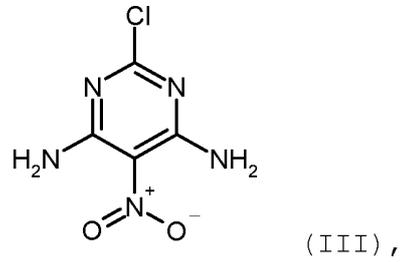
нитрат метил- { 4, 6-диамино-2- [5-фтор-1- (2-фторбензил) -1Н-
 пиразоло [3, 4-б] пиридин-3-ил] пиримидин-5-ил} карбамата.

4. Способ получения соединений формулы (I) по п.п. 1 - 3,
 отличающийся тем, что соединение формулы (II)

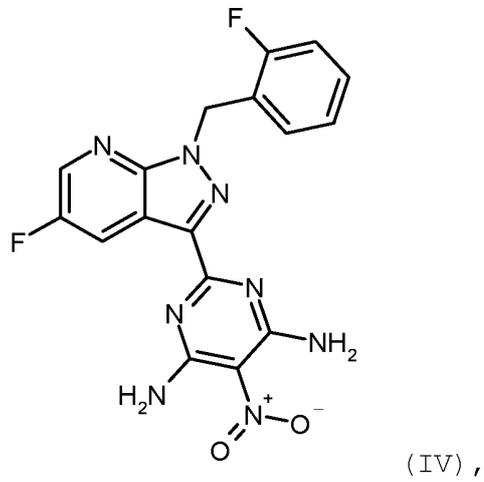


(II),

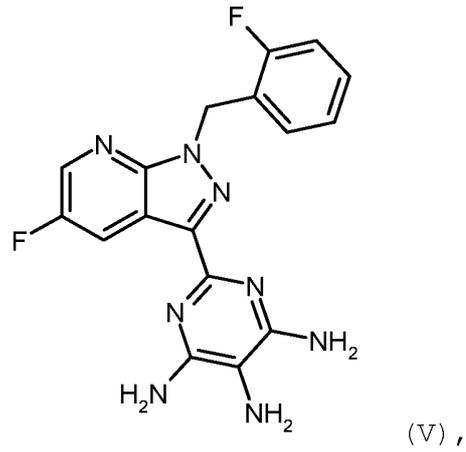
[A] в инертном растворителе в присутствии гексабутилолова и подходящего палладиевого катализатора с промежуточным образованием оловосодержащей частицы с соединением формулы (III)



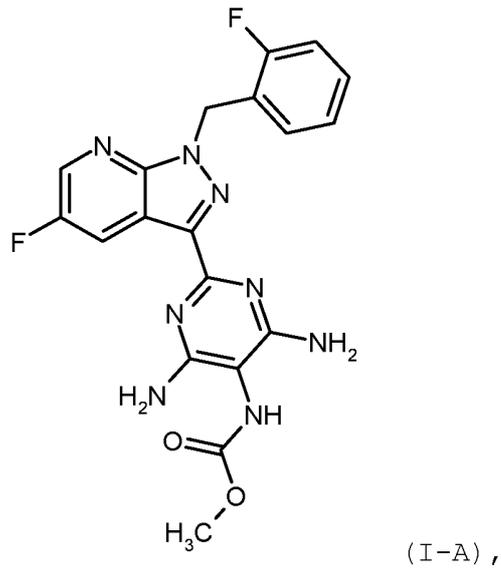
превращают в соединение формулы (IV)



затем это соединение в инертном растворителе с помощью подходящего восстановителя восстанавливают в соединение формулы (V)

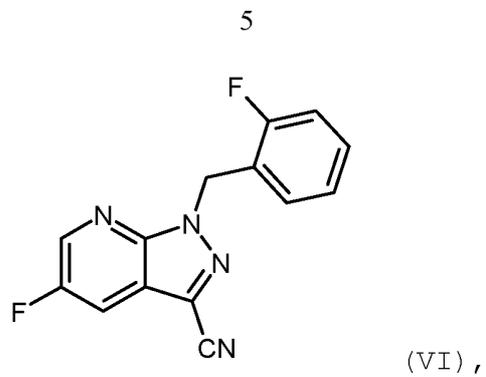


а это соединение затем в присутствии подходящего основания с растворителем или без него с помощью метилового эфира хлормуравьиной кислоты превращают в соединение формулы (I-A)

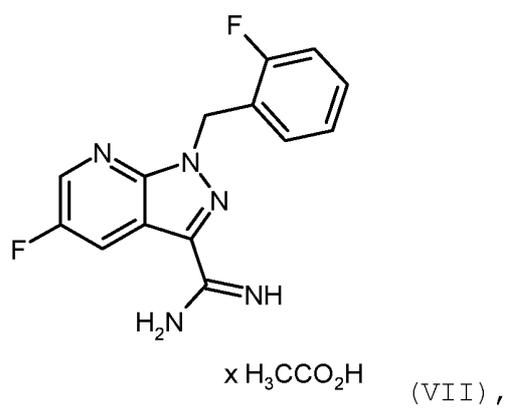


или

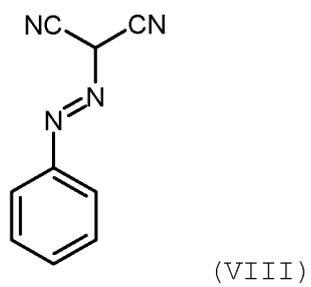
[B] соединение формулы (II) в инертном растворителе с помощью цианида меди превращают в соединение формулы (VI)



а затем это соединение в кислых условиях переводят в соединение формулы (VII)

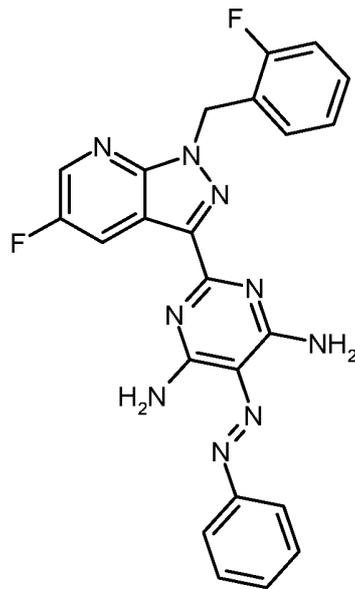


затем это соединение в инертном растворителе в присутствии подходящего основания подвергают взаимодействию с соединением формулы (VIII)



с образованием соединения формулы (IX)

6

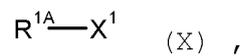


(IX),

и в заключение это соединение в инертном растворителе в присутствии подходящего восстановителя восстанавливают в соединение (V), а это соединение в дальнейшем согласно способу [A] подвергают дальнейшему превращению в соединение (I-A),

или

[C] соединение формулы (I-A) в инертном растворителе в присутствии подходящего основания подвергают взаимодействию с соединением формулы (X)



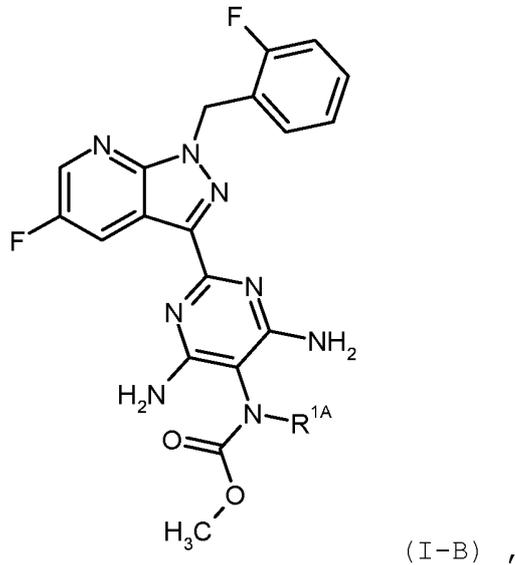
в которой

R^{1A} означает (C₁-C₄)-алкил,

причем, (C₁-C₄)-алкил может быть замещен одним или двумя заместителями, которые выбирают независимо один от другого из группы, включающей фтор и трифторметил,

и

X^1 означает отщепляемую группу, такую как, например, галоид, предпочтительно бром или йод, трихлорметансульфонат, мезилат или тозилат, с получением соединения формулы (I-B)



в которой R^{1A} имеет значения, приведенные выше,

- и полученные соединения формулы (I-A) и (I-B) при необходимости с соответствующими (i) растворителями и/или (ii) кислотами и/или основаниями переводят в их сольваты, соли и/или сольваты солей.
5. Соединение формулы (I) по одному из п.п. 1 - 3 для лечения и/или профилактики заболеваний.
 6. Соединение формулы (I) по одному из п.п. 1 - 3 для применения в способе лечения и/или профилактики сердечной недостаточности, стенокардии, гипертонии, легочной гипертонии, ишемий, заболеваний сосудов, почечной недостаточности, тромбоемболических заболеваний, фиброзных заболеваний и атеросклероза.
 7. Применение соединения формулы (I) по одному из п.п. 1 - 3 для получения лекарства для лечения и/или профилактики

сердечной недостаточности, стенокардии, гипертонии, легочной гипертонии, ишемий, заболеваний сосудов, почечной недостаточности, тромбоэмболических заболеваний, фиброзных заболеваний и артериосклероза.

8. Лекарство, содержащее соединение формулы (I) по одному из п.п. 1 - 3 в комбинации с инертным, не токсичным, фармацевтически пригодным вспомогательным веществом.
9. Лекарство, содержащее соединение формулы (I) по одному из п.п. 1 - 3 в комбинации с дополнительным биологически активным веществом, выбираемым из группы, включающей органические нитраты, NO-доноры, cGMP-PDE-ингибиторы, антитромботически действующие средства, понижающие кровяное давление средства, а также изменяющие обмен жиров средства.
10. Лекарство по п. 9 или 10 для лечения и/или профилактики сердечной недостаточности, стенокардии, гипертонии, легочной гипертонии, ишемий, заболеваний сосудов, почечной недостаточности, тромбоэмболических заболеваний, фиброзных заболеваний и артериосклероза.
11. Способ лечения и/или профилактики сердечной недостаточности, стенокардии, гипертонии, легочной гипертонии, ишемий, заболеваний сосудов, почечной недостаточности, тромбоэмболических заболеваний, фиброзных заболеваний и артериосклероза у людей и животных путем применения эффективного количества, как минимум, одного соединения формулы (I) по одному из п.п. 1 - 3 или лекарства по одному из п.п. 8 - 10.