

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **044998**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2023.10.24**

**(21)** Номер заявки  
**201992721**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2018.05.25**

**(51)** Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/13** (2006.01)  
**A61K 31/27** (2006.01)  
**A61K 31/444** (2006.01)

---

**(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ PDE9**

---

**(31)** **62/511,367**

**(32)** **2017.05.26**

**(33)** **US**

**(43)** **2020.09.10**

**(86)** **PCT/US2018/034566**

**(87)** **WO 2018/218104 2018.11.29**

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ИМАРА ИНК. (US)**

**(72)** Изобретатель:  
**Свенстрап Нильс (US), Чжан Цзюнь,  
Сунь Цзикуй, Чэнь Юйинь, Кун  
Цзяньшэ, Ма Жуцзянь, Чжан  
Цзюньхуа, Цинь Лян, Сяо Хуаньмин,  
Сунь Цзиньсюй, Мэн Сяо, Сунь  
Фэнлай, Чжу Цзинъян (CN)**

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

**(56)** PubChem CID: 71550282, Create Date: 11 June  
2013 (11.06.2013), page 3 formula  
US-A1-2009030003  
US-A1-20150274736  
US-A1-2014088081  
US-A1-20120157458  
US-B2-9533992

---

**(57)** Изобретение относится к способу синтеза 6-[(3S,4S)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-3-тетрагидропиран-4-ил-7Н-имидазо[1,5-а]пиразин-8-она (соединения P3.1).

---

**B1**

**044998**

**044998**

**B1**

### Ссылка на родственные заявки

Согласно изобретению испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/511367, поданной 26 мая 2017 г., с названием Methods of Making and Using PDE9 Inhibitors (Способы получения и применения ингибиторов PDE9), полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

### Область техники

Настоящее изобретение относится к ингибиторам специфической в отношении циклического гуанилатмонофосфата (сGMP, цГМФ) фосфодиэстеразы 9 типа (в дальнейшем именуемым как ингибиторы PDE9).

### Уровень техники

Фосфодиэстеразы (PDE) представляют собой семейство ферментов, расщепляющих циклические нуклеотиды и тем самым регулирующих клеточные уровни вторичных мессенджеров по всему организму. PDE представляют собой привлекательные мишени лекарственных средств, что подтверждается рядом соединений, которые были представлены для клинических испытаний и на рынке, соответственно. PDE кодируются 21 геном, которые функционально разделены на 11 семейств, различающихся по кинетическим свойствам, селективности субстрата, экспрессии, характеру локализации, активации, факторам регуляции и чувствительности к ингибиторам. Функцией PDE является разложение циклических нуклеотидмонофосфатов, циклического аденозинмонофосфата (сAMP) и/или гуанозинмонофосфата (сGMP), которые являются важными внутриклеточными медиаторами, участвующими в многочисленных жизненно важных процессах, включая в себя контроль синаптической передачи и сокращение и расслабление гладких мышц.

PDE9 является специфическим по отношению к сGMP ( $K_m$  для сAMP больше чем в 1000 раз выше, чем  $K_m$  для сGMP) и предположительно играет ключевую роль в регулировании содержания сGMP, поскольку у него самый низкий  $K_m$  среди PDE для этого нуклеотида. PDE9 экспрессируется во всем головном мозге на низких уровнях с потенциалом регуляции базального сGMP.

В международной патентной публикации WO 2012/040230 раскрыты ингибиторы PDE9 с имидазотриазиноновыми каркасами для применения в качестве лекарственного средства при лечении ассоциированных с PDE9 заболеваний, включая в себя расстройства ЦНС и нейродегенеративные расстройства.

Как в международной патентной публикации WO 2008/139293, так и в международной патентной публикации WO 2010/084438 раскрыты amino-гетероциклические соединения, которые представляют собой ингибиторы PDE9, и их применение в лечении нейродегенеративных и когнитивных расстройств.

На периферии экспрессия PDE9 является самой высокой в клетках предстательной железы, кишечника, почек и кровяных клеток, что обеспечивает терапевтический потенциал при различных показаниях, не связанных с ЦНС.

### Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к способам получения и применения ингибиторов PDE9, которые, как было показано, характеризуются низким проникновением через гематоэнцефалический барьер, и, таким образом, могут являться особенно применимыми для лечения таких периферических заболеваний, как доброкачественная гиперплазия предстательной железы (БPH), дисфункция эпителия мочевыводящих путей, эректильная дисфункция, сахарный диабет 2 типа и серповидноклеточная болезнь (SCD). Кроме того, ингибиторы PDE9 согласно настоящему изобретению являются значительно более сильными ингибиторами PDE9, чем ингибиторами PDE1. Эта селективность ингибирования PDE является важной, поскольку PDE1 экспрессируется в сердце и яичках, и считается, что ингибирование этих изоформ PDE1 является потенциальной причиной сердечно-сосудистых и репродуктивных побочных эффектов.

### Подробное описание изобретения

I. Соединения согласно настоящему изобретению.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предусмотрено ингибирующее PDE9 соединение или ингибитор PDE9, которые можно использовать для лечения серповидноклеточной болезни (SCD). Было показано, что ингибиторы PDE9 согласно настоящему изобретению характеризуются низким проникновением через гематоэнцефалический барьер, и, таким образом, могут являться особенно применимыми для лечения периферических заболеваний, таких как доброкачественная гиперплазия предстательной железы (БPH), дисфункция эпителия мочевыводящих путей, эректильная дисфункция, сахарный диабет 2 типа и серповидноклеточная болезнь (SCD). Кроме того, ингибиторы PDE9 согласно настоящему изобретению являются значительно более сильными ингибиторами PDE9, чем ингибиторами PDE1. Эта селективность ингибирования PDE является важной, поскольку PDE1 экспрессируется в сердце и яичках, и считается, что ингибирование этих изоформ PDE1 является потенциальной причиной сердечно-сосудистых и репродуктивных побочных эффектов.

Ингибиторы PDE9.

В контексте настоящего изобретения соединение считается ингибитором PDE9, если количество, необходимое для достижения уровня  $IC_{50}$  любой из трех изоформ PDE9, составляет 10 мкмоль или меньше, предпочтительно меньше чем 9 мкмоль, например, 8 мкмоль или меньше, например, 7 мкмоль или меньше, например, 6 мкмоль или меньше, например, 5 мкмоль или меньше, например, 4 мкмоль или

меньше, например, 3 мкмоль или меньше, более предпочтительно 2 мкмоль или меньше, например, 1 мкмоль или меньше, в частности 500 нМ или меньше. Согласно предпочтительным вариантам осуществления необходимое количество ингибитора PDE9, необходимое для достижения уровня IC<sub>50</sub> PDE9, составляет 400 нМ или меньше, например, 300 нМ или меньше, 200 нМ или меньше, 100 нМ или меньше или даже 80 нМ или меньше, например, 50 нМ или меньше, например, 25 нМ или меньше.

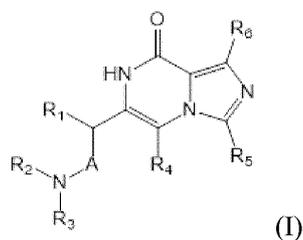
В настоящем изобретении обозначения IC<sub>50</sub> и IC<sub>50</sub> используют взаимозаменяемо.

Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор PDE9 согласно настоящему изобретению характеризуется низким проникновением через гематоэнцефалический барьер или его отсутствием. Например, соотношение концентрации ингибитора PDE9 согласно настоящему изобретению в головном мозге к его концентрации в плазме (соотношение головной мозг/плазма) может составлять меньше чем около 0,50, около 0,40, около 0,30, около 0,20, около 0,10, около 0,05, около 0,04, около 0,03, около 0,02 или около 0,01. Соотношение головной мозг/плазма можно измерить через 30 мин или 120 мин после введения ингибитора PDE9.

Изомерные формы.

Когда соединения согласно настоящему изобретению содержат один или несколько хиральных центров, ссылка на любое из соединений, если не указано иное, будет охватывать энантимерно или диастеремерно чистое соединение, а также смеси энантимеров или диастереомеров в любом соотношении.

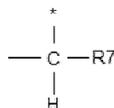
Согласно одному варианту осуществления ингибирующие PDE9 соединения согласно настоящему изобретению, которые используют для лечения серповидноклеточной болезни, содержат имидазопиразиноновый каркас. Они могут характеризоваться структурой (I) (также называются соединениями согласно формуле (I))



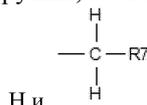
где R<sub>2</sub> циклизуется либо с R<sub>1</sub>, либо с R<sub>3</sub>,

где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> представляют собой следующее:

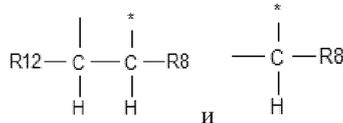
R<sub>1</sub>, если он циклизован с R<sub>2</sub>, представляет собой



где R7 выбран из группы, состоящей из H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> и -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, где \* обозначает точку циклизации, и R<sub>1</sub>, когда он не циклизован, выбран из группы, состоящей из

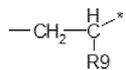


где R7 выбран из группы, состоящей из H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, и -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> R<sub>2</sub> представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из



где R8 и R12 независимо выбраны из группы, состоящей из H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> и -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>

где \* обозначает точку циклизации, и R<sub>3</sub>, если он циклизован с R<sub>2</sub>, представляет собой



где \* обозначает точку циклизации, и

где R9 выбран из группы, состоящей из следующего: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, разветвленный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> гетероарил, замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксигруппа, замещенная C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксигруппа, разветвленная C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкоксигруппа, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкоксигруппа, замещенная C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> циклоалкоксигруппа, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилоксигруппа, замещенная C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилоксигруппа, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> гетероарилоксигруппа, замещенная C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> гетероарилоксигруппа; и

R<sub>3</sub>, когда он не циклизован, представляет собой



где R10 выбран из группы, состоящей из H, -CH<sub>3</sub> и -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; и

R11 выбран из группы, состоящей из следующего: C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> гетероарил, замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> гетероарил;

R<sub>4</sub> выбран из группы, состоящей из водорода, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, F и Cl;

R<sub>5</sub> выбран из группы, состоящей из следующего: C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> гетероарил, замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> гетероарил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> гетероцикл, замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> гетероцикл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил и замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил;

R<sub>6</sub> выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, CN, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> и -CF<sub>3</sub>;

A отсутствует или -CH<sub>2</sub>-;

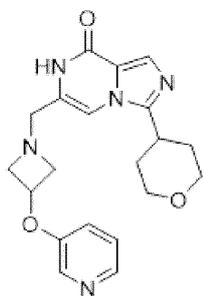
и их таутомеры и фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и их полиморфные формы.

Неограничивающие примеры ингибирующих PDE9 соединений согласно формуле (I) раскрыты в международной патентной публикации WO 2013/053690, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

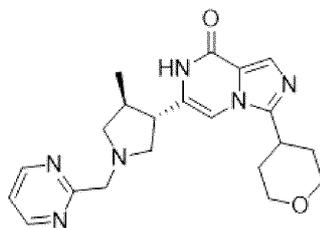
Например, ингибитор PDE9 с имидазопиразиноновым каркасом можно выбрать из группы, состоящей из следующего:



(соединение **P1**),



(соединение **P2**) и

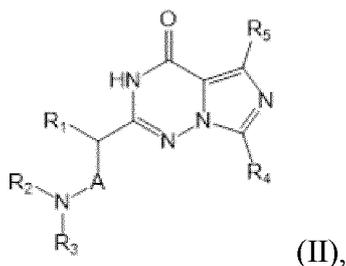


**P3 (рацемат)**

(соединение **P3**)

в рацемической форме и в энантиомерно обогащенной или чистой форме.

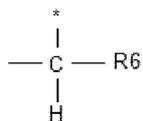
Согласно другому варианту осуществления ингибирующие PDE9 соединения согласно настоящему изобретению, которые используют для лечения серповидноклеточной болезни, содержат имидазотриазиноновый каркас. Они могут характеризоваться структурой (II) (также называются соединениями согласно формуле (II))



где R<sub>2</sub> циклизуется либо с R<sub>1</sub>, либо с R<sub>3</sub>,

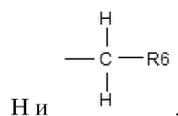
где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> представляют собой следующее:

R<sub>1</sub>, если он циклизован с R<sub>2</sub>, представляет собой

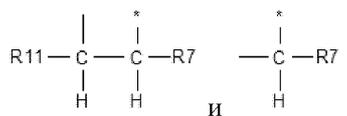


где R<sub>6</sub> выбран из группы, состоящей из H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> и -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>,

где \* обозначает точку циклизации, и R<sub>1</sub>, когда он не циклизован, выбран из группы, состоящей из

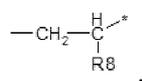


где R<sub>6</sub> выбран из группы, состоящей из H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> и -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> R<sub>2</sub> представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из



где R<sub>7</sub> и R<sub>11</sub> независимо выбраны из группы, состоящей из H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> и -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>

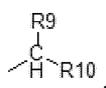
где \* обозначает точку циклизации, и R<sub>3</sub>, если он циклизован с R<sub>2</sub>, представляет собой



где \* обозначает точку циклизации, и

где R<sub>8</sub> выбран из группы, состоящей из следующего: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, разветвленный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> гетероарил, замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксигруппа, замещенная C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксигруппа, разветвленная C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> алкоксигруппа, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкоксигруппа, замещенная C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкоксигруппа, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилоксигруппа, замещенная C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилоксигруппа, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> гетероарилоксигруппа, замещенная C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> гетероарилоксигруппа; и

R<sub>3</sub>, когда он не циклизован, представляет собой



где R<sub>9</sub> выбран из группы, состоящей из H, -CH<sub>3</sub> и -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; и

R<sub>10</sub> выбран из группы, состоящей из следующего: C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> гетероарил, замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> гетероарил;

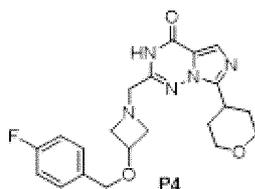
R<sub>4</sub> выбран из группы, состоящей из следующего: C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> гетероарил, замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> гетероарил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> гетероцикл, замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> гетероцикл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил и замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил;

R<sub>5</sub> выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, CN, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> и -CF<sub>3</sub>;

A отсутствует или -CH<sub>2</sub>-, и их таутомеры и фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот и их полиморфные формы.

Неограничивающие примеры ингибиторов PDE9 согласно формуле (II) раскрыты в международной патентной публикации WO 2013/110768, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Например, ингибитор PDE9 с имидазотриазиноновым каркасом может представлять собой



(соединение P4).

Неограничивающие варианты осуществления настоящего изобретения.

В табл. 1 перечислены примеры соединений согласно настоящему изобретению и соответствующие определенные значения  $IC_{50}$  (нМ). Кроме того, представлена концентрация соединений в плазме и головном мозге, определенная, как описано в разделе "Проникновение через гематоэнцефалический барьер". Каждое из соединений составляет отдельный вариант осуществления настоящего изобретению:

Таблица 1

Примеры соединений согласно настоящему изобретению, значения  $IC_{50}$  и концентрация в плазме/головном мозге

Соединение	$IC_{50}$ PDE9 (нМ)	$IC_{50}$ PDE1 (нМ)	Концентрация в плазме через 30 минут и 120 минут (нг/мл)	Концентрация в головном мозге через 30 минут и 120 минут (нг/мл)	Соотношение головной мозг/плазма через 30 минут и 120 минут
Соединение (P1)	42	45090	30 мин.: 719 120 мин.: 86	30 мин.: 42 120 мин.: 7	0,06 0,08
Соединение (P2)	36	5283	30 мин.: 715 120 мин.: 11	Ниже предела обнаружения	Не рассчитывается (концентрация в головном мозге ниже предела обнаружения)
Соединение (P3, энантиомер 1, т.е. P3.1)	10	3000	30 мин.: 1620 120 мин.: 226	30 мин.: 67 120 мин.: 7	0,04 0,03
Соединение (P4)	10	1009	30 мин.: 3380 120 мин.: 352	30 мин.: 125 120 мин.: 15	0,04 0,04
 Эталонное соединение, раскрытое в WO2008/139293 (AF27873 или PF-04447943)	70	2500	30 мин.: 1230 120 мин.: 529	30 мин.: 500 120 мин.: 215	0,41 0,41

## II. Фармацевтическая композиция.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество любого из соединений согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество одного из кон-

кретных соединений, раскрытых в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Фармацевтически приемлемые соли.

Настоящее изобретение также предусматривает соли соединений, как правило, фармацевтически приемлемые соли. Такие соли включают в себя фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты. Соли присоединения кислоты включают в себя соли неорганических кислот, а также органических кислот.

Типичные примеры подходящих неорганических кислот включают в себя соляную, бромистоводородную, йодистоводородную, фосфорную, серную, сульфаминовую, азотную кислоты и тому подобное. Типичные примеры подходящих органических кислот включают в себя следующее: муравьиная, уксусная, трихлоруксусная, трифторуксусная, пропионовая, бензойная, коричная, лимонная, фумаровая, гликолевая, итаконовая, молочная, метансульфоновая, малеиновая, яблочная, малоновая, миндальная, шавелевая, пикриновая, пировиноградная, салициловая, янтарная, метансульфоновая, этансульфоновая, винная, аскорбиновая, палмовая, бисметиленсалициловая, этандисульфоновая, глюконовая, цитраконовая, аспарагиновая, стеариновая, пальмитиновая, ЭДТА, гликолевая, п-аминобензойная, глутаминовая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая кислоты, теофиллин-уксусные кислоты, а также 8-галотеофиллины, например 8-бромтеофиллин и тому подобное. Дополнительные примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения неорганических или органических кислот включают в себя фармацевтически приемлемые соли, перечисленные в Berge S.M et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

Более того, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное. Как правило, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам для целей настоящего изобретения.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами, в однократной или многократных дозах. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно составить с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями, а также с любыми другими известными адьювантами и вспомогательными веществами в соответствии с общепринятыми техниками, такими как раскрытые в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22-е изд., Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 2013.

Фармацевтические композиции можно специально составить для введения любым подходящим путем, таким как пероральный, ректальный, назальный, пульмонарный, местный (включая в себя трансбуккальный и подъязычный), трансдермальный, интрацистернальный, внутрибрюшинный, вагинальный и парентеральный (включая в себя подкожный, внутримышечный, интратекальный внутривенный и внутрикожный) пути. Следует понимать, что путь будет зависеть от общего состояния здоровья и возраста субъекта, подлежащего лечению, природы состояния, подлежащего лечению, и активного ингредиента.

Фармацевтические композиции для перорального введения включают в себя твердые лекарственные формы, такие как капсулы, таблетки, драже, пилюли, пастилки, порошки и гранулы. При необходимости композиции можно получить с такими покрытиями, как энтеросолюбильные покрытия, или их можно составить так, чтобы обеспечить контролируемое высвобождение активного ингредиента, такое как замедленное или пролонгированное высвобождение, в соответствии со способами, хорошо известными в настоящей области техники. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают в себя растворы, эмульсии, суспензии, сиропы и эликсиры.

Фармацевтические композиции для парентерального введения включают в себя стерильные водные и неводные инъекционные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, а также стерильные порошки, которые необходимо развести в стерильных инъекционных растворах или дисперсиях перед использованием. Другие подходящие формы введения включают в себя без ограничения суппозитории, спреи, мази, кремы, гели, средства для ингаляции, дермальные пластыри и имплантаты.

Типичные пероральные дозировки находятся в диапазоне от около 0,001 до около 100 мг/кг массы тела в день. Типичные пероральные дозы также находятся в диапазоне от около 0,01 до около 50 мг/кг массы тела в день. Типичные пероральные дозы дополнительно находятся в диапазоне от около 0,05 до около 10 мг/кг массы тела в день. Пероральные дозировки, как правило, вводят в одной или нескольких дозах, как правило, от одной до трех доз в день. Точная дозировка будет зависеть от частоты и способа введения, пола, возраста, массы тела и общего состояния здоровья субъекта, которого лечат, природы и тяжести состояния, которое лечат, и любых сопутствующих заболеваний, которые лечат, и других факторов, очевидных для специалистов в настоящей области техники.

Составы также могут присутствовать в единичной лекарственной форме с помощью способов, известных специалистам в настоящей области техники. В иллюстративных целях типичная единичная лекарственная форма для перорального введения может содержать от около 0,01 до около 1000 мг, от около 0,05 до около 500 мг или от около 0,5 до около 200 мг.

Для парентеральных путей, таких как внутривенное, интратекальное, внутримышечное и сходное

введение, типичные дозы составляют порядка половины дозы, используемой для перорального введения.

Настоящее изобретение также относится к способу получения фармацевтической композиции, предусматривающему смешивание терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения соединение, используемое в вышеупомянутом способе, представляет собой одно из конкретных соединений, раскрытых в разделе "Экспериментальная часть" в настоящем документе.

Соединения согласно настоящему изобретению, как правило, используют в виде свободного вещества или в виде его фармацевтически приемлемой соли. Такие соли получают общепринятым способом путем обработки раствора или суспензии соединения согласно настоящему изобретению молярным эквивалентом фармацевтически приемлемой кислоты. Типичные примеры подходящих органических и неорганических кислот описаны выше.

Для парентерального введения можно использовать растворы соединений согласно настоящему изобретению в стерильном водном растворе, водном пропиленгликоле, водном витамине Е или кунжутном или арахисовом масле. Такие водные растворы должны быть подходящим образом забуферены, если необходимо, и жидкий разбавитель сначала делают изотоническим с помощью достаточного количества физиологического раствора или глюкозы. Водные растворы являются особенно подходящими для внутривенного, внутримышечного, подкожного и внутрибрюшинного введения. Соединения согласно настоящему изобретению можно легко включить в известные стерильные водные среды с использованием стандартных техник, известных специалистам в настоящей области техники.

Подходящие фармацевтические носители включают в себя инертные твердые разбавители или наполнители, стерильные водные растворы и различные органические растворители. Примеры твердых носителей включают в себя лактозу, фарфоровую глину, сахарозу, циклодекстрин, тальк, желатин, агар, пектин, аравийскую камедь, стеарат магния, стеариновую кислоту и низшие алкильные эфиры целлюлозы. Примеры жидких носителей включают в себя без ограничения сироп, арахисовое масло, оливковое масло, фосфолипиды, жирные кислоты, амины жирных кислот, полиоксиэтилен и воду. Аналогично, носитель или разбавитель может включать в себя любой материал с замедленным высвобождением, известный в настоящей области техники, такой как глицерилмоностеарат или глицеридистеарат, один или в смеси с воском. Фармацевтические композиции, полученные путем объединения соединений согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя, затем легко вводят в различных лекарственных формах, подходящих для раскрытых путей введения. Композиции можно без труда представить в единичной лекарственной форме способами, известными в области фармации.

Составы согласно настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента и необязательно подходящее вспомогательное вещество. Кроме того, перорально доступные составы могут находиться в форме порошка или гранул, раствора или суспензии в водной или неводной жидкости или жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле.

Если твердый носитель используют для перорального введения, препарат может быть таблетирован, помещен в твердую желатиновую капсулу в форме порошка или пеллета, или он может быть в форме треше или лепешки. Количество твердого носителя будет широко варьироваться, но будет находиться в диапазоне от около 25 мг до около 1 г на единицу дозирования. Если используют жидкий носитель, препарат может находиться в форме сиропа, эмульсии, мягкой желатиновой капсулы или стерильной инъекционной жидкости, такой как водная или неводная жидкая суспензия или раствор.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно получить общепринятыми в настоящей области техники способами. Например, таблетки можно получить путем смешивания активного ингредиента с обычными адъювантами и/или разбавителями и последующего прессования смеси в общепринятой таблетировочной машине для получения таблеток. Примеры адъювантов или разбавителей содержат следующее: кукурузный крахмал, картофельный крахмал, тальк, стеарат магния, желатин, лактоза, камеди и тому подобное. Любые другие адъюванты или добавки, обычно используемые для таких целей, такие как красители, ароматизаторы, консерванты и т. д., можно использовать при условии, что они совместимы с активными ингредиентами.

Фармацевтические композиции могут содержать по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90% по массе ингибиторов PDE9 согласно настоящему изобретению.

Согласно одному варианту осуществления фармацевтическую композицию, содержащую соединения согласно настоящему изобретению, используют в комбинации с дополнительным активным средством, таким как H<sub>1</sub> (гидроксимочевина).

III. Способы применения соединений согласно настоящему изобретению.

PDE9 экспрессируется специфически в кровяной системе человека, включая в себя нейтрофилы, ретикулоциты, эритроидные и эритролейкемические клетки. Кроме того, у пациентов с серповидноклеточной болезнью (SCD) наблюдается выраженное и значительное повышение экспрессии PDE9 в ретикулоцитах и нейтрофилах по сравнению со здоровыми индивидуумами (Almeida et al., Br J Haematol.

2008 Sep; 142(5):836-44). Факты дополнительно демонстрируют связь между PDE9 и клеточной адгезией, поскольку фармакологическое ингибирование PDE9 уменьшает проявление повышенных адгезивных свойств нейтрофилов SCD (Miguel et al., *Inflamm Res.* 2011 Jul; 60(7):633-42). Было показано, что механизм, с помощью которого ингибирование PDE9 уменьшает клеточную адгезию, опосредуется повышенным содержанием cGMP и сниженной экспрессией молекул эндотелиальной адгезии. Важно, что в модели SCD на животных снижение уровня клеточной адгезии, опосредованное ингибитором PDE9, имело функциональный эффект увеличения выживаемости клеток. В дополнение к демонстрации снижения клеточной адгезии, сравнимого с действием гидроксимочевины (HU), ингибирование PDE9 привело к увеличению продукции фетального не серповидного гемоглобина (HbF), что уменьшило клеточную концентрацию аномального гемоглобина (HbS) в эритроцитах (RBC), что привело к снижению полимеризации аномального гемоглобина и связанных с этим последствий. Важность увеличения HbF в лечении SCD подтверждается результатами крупных исследований, таких как Совместное исследование серповидноклеточной болезни, а также исследованиями в различных группах пациентов за пределами США, показывающими, что HbF является одним из наиболее важных модификаторов этого заболевания (Alsul-tan et al., *Am J Hematol.*, 88(6):531-2 (2013)), а также данные, показывающие, что модификаторы HbF улучшают другие гематологические параметры (Akinsheye, *Blood*, 118(1): 19-27 (2011)). Наконец, Almeida и коллеги продемонстрировали, что лечение с помощью HU в комбинации с ингибированием PDE9 в модели SCD на мышах приводит к дополнительному благоприятному усилению эффектов HU, повышающих содержание cGMP (Almeida et al., *Blood*. 2012 Oct 4;120(14):2879-88). В заключение следует отметить, что ингибирование PDE9 может модулировать как экспрессию продукции фетального гемоглобина, так и снижение клеточной адгезии, причем оба эти механизма являются ключевыми для лечения SCD.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предусмотрены способы применения ингибиторов PDE9 согласно настоящему изобретению и фармацевтических композиций, содержащих ингибиторы PDE9 согласно настоящему изобретению.

Ингибиторы PDE9 согласно настоящему изобретению можно использовать для лечения серповидноклеточной болезни или любого заболевания и/или симптома, связанного с серповидноклеточной болезнью, таких как анемия, болезнь серповидного гемоглобина (SC), бета-талассемия (бета-плюс талассемия и бета-ноль талассемия), вазоокклюзивный криз, приступы боли (кризис серповидных клеток), криз секвестрации селезенки, острый грудной синдром, апластический криз, гемолитический криз, долговременная боль, бактериальные инфекции и инсульт.

Согласно одному варианту осуществления ингибиторы PDE9 согласно настоящему изобретению используют для лечения бета-талассемии у субъекта и/или для увеличения уровня гемоглобина у субъекта.

Согласно другому варианту осуществления ингибиторы PDE9 согласно настоящему изобретению используют для увеличения содержания cGMP в клетке или в плазме субъекта, причем субъект характеризуется наличием серповидноклеточной болезни. Клетка без ограничения может представлять собой эритроциты и/или лейкоциты. Содержание cGMP может быть увеличено по меньшей мере на 50%, 100%, 150%, в 2 раза, в 3 раза, в 4 раза, в 5 раз, в 10 раз, в 15 раз, в 20 раз или в 25 раз.

Согласно другому варианту осуществления ингибиторы PDE9 согласно настоящему изобретению используют для увеличения количества положительных в отношении фетального гемоглобина (HbF) эритроцитов у субъекта, причем субъект характеризуется наличием серповидноклеточной болезни. Количество HbF-положительных эритроцитов увеличивается по меньшей мере на 50%, 100%, 150%, в 2, в 3, в 4, в 5, в 10, в 15, в 20 раз или в 25 раз.

Согласно другому варианту осуществления ингибиторы PDE9 согласно настоящему изобретению используют для снижения количества серповидных эритроцитов в процентах (% серповидных RBC), стаза в процентах (% стаза), общего билирубина или общего количества лейкоцитов у субъекта, причем субъект характеризуется наличием серповидноклеточной болезни. % серповидных RBC, % стаза, общий билирубин, общее количество лейкоцитов или масса селезенки уменьшаются по меньшей мере на 10, 20, 30, 40, 50, 60 или 70%.

Содержание cGMP можно измерить любым подходящим способом, известным в настоящей области техники, таким как ферментный иммуноанализ.

HbF-положительные клетки в контексте настоящего описания означают эритроциты с HbF. HbF-положительные клетки можно измерить в образце крови любым подходящим способом, известным в настоящей области техники, таким как электрофорез и/или колориметрические способы.

Используемый в настоящем документе термин "серповидные эритроциты" означают эритроциты с полукруглой или серповидной формой. Количество серповидных эритроцитов в % можно измерить в образце крови любым подходящим способом, известным в настоящей области техники.

Используемый в настоящем документе термин "стаз" или "микрососудистый стаз" представляет собой серьезное замедление или полное прекращение кровотока или лимфотока через сосуды. Стаз в % представляет собой количество статических (без потока) венул, деленное на количество венул с потоком, умноженное на 100. Стаз в % можно измерить любым подходящим способом, известным в настоящей

области техники.

Используемый в настоящем документе термин "общий билирубин" означает как неконъюгированный, так и конъюгированный билирубин. Общие уровни билирубина можно измерить в образце крови любым подходящим способом, известным в настоящей области техники.

Используемое в настоящем документе общее количество лейкоцитов или общее содержание лейкоцитов представляет собой анализ крови, который измеряет количество лейкоцитов в организме. Его можно измерить в образце крови любым подходящим способом, известным в настоящей области техники.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предусмотрены способы применения ингибитора PDE9 согласно настоящему изобретению в комбинации по меньшей мере с одним другим активным средством. Их можно вводить одновременно или последовательно. Они могут присутствовать в виде смеси для одновременного введения или могут присутствовать в отдельных контейнерах для последовательного введения.

Используемый в настоящем документе термин "одновременное введение" конкретно не ограничен и означает, что ингибитор PDE9 согласно настоящему изобретению и по меньшей мере одно другое активное средство вводят по существу одновременно, например, в виде смеси или непосредственно друг за другом.

Используемый в настоящем документе термин "последовательное введение" конкретно не ограничен и означает, что ингибитор PDE9 согласно настоящему изобретению и по меньшей мере одно другое активное средство вводят не одновременно, а один за другим, или в группах с определенным интервалом времени между введениями. Интервал времени может быть одинаковым или различным между соответствующими введениями ингибитора PDE9 согласно настоящему изобретению и по меньшей мере одного другого активного средства и может быть выбран, например, в диапазоне от 2 мин до 96 ч, от 1 до 7 дней или одна, две или три недели. Как правило, интервал времени между введениями может составлять от нескольких минут до часов, например, в диапазоне от 2 мин до 72 ч, от 30 мин до 24 ч или от 1 часа до 12 ч. Дополнительные примеры включают в себя временные интервалы в диапазоне от 24 до 96 ч, от 12 до 36 ч, от 8 до 24 ч и от 6 до 12 ч.

Молярное соотношение ингибитора PDE9 согласно настоящему изобретению и по меньшей мере одного другого активного средства конкретно не ограничено. Например, когда ингибитор PDE9 согласно настоящему изобретению и одно другое активное средство комбинируют в композиции, их молярное соотношение может находиться в диапазоне от 1:500 до 500:1, или от 1:100 до 100:1, или от 1:50 до 50:1, или от 1:20 до 20:1, или от 1:5 до 5:1, или 1:1. Аналогичные молярные соотношения применимы, когда ингибитор PDE9 согласно настоящему изобретению и два или больше других активных средств комбинируют в композиции. Ингибитор PDE9 согласно настоящему изобретению может содержать заданную молярную массу в %, составляющую от около 1 до 10%, или от около 10 до около 20%, или от около 20 до около 30%, или от около 30 до 40%, или от около 40 до 50%, или от около 50 до 60%, или от около 60 до 70%, или от около 70 до 80%, или от около 80 до 90%, или от около 90 до 99% композиции.

Другое активное средство может представлять собой другой ингибитор PDE9 согласно настоящему изобретению или H<sub>2</sub>. Другое активное средство также может представлять собой антибиотик, такой как пенициллин, нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (NSAIDS), такое как диклофенак или напроксен, обезболивающее, такое как опиоид, или фолиевую кислоту.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предусмотрены способы применения ингибитора PDE9 согласно настоящему изобретению в комбинации по меньшей мере с одной другой терапией, такой как без ограничения переливание крови, трансплантация костного мозга или генная терапия.

#### IV. Наборы и устройства.

Согласно настоящему изобретению предусмотрено множество наборов и устройств для удобного и/или эффективного осуществления способов согласно настоящему изобретению. Как правило, наборы содержат достаточное количество и/или число компонентов, чтобы позволить пользователю выполнить несколько процедур лечения субъекта(ов) и/или выполнить несколько экспериментов.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к наборам для лечения серповидноклеточной болезни, содержащим соединение-ингибитор PDE9 согласно настоящему изобретению или комбинацию соединений-ингибиторов PDE9 согласно настоящему изобретению, необязательно в комбинации с любыми другими активными средствами, такими как H<sub>2</sub>, антибиотик, такой как пенициллин, нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (NSAIDS), такой как диклофенак или напроксен, обезболивающее лекарственное средство, такое как опиоид, или фолиевая кислота.

Набор может дополнительно содержать упаковку и инструкции и/или средство доставки для формирования композиции состава. Средство доставки может содержать физиологический раствор, забуференный раствор или любое средство доставки, раскрытое в настоящем документе. Количество каждого компонента может варьироваться для обеспечения однородных, воспроизводимых солевых растворов с более высокой концентрацией или простых буферных составов. Компоненты также можно варьировать, чтобы повысить стабильность соединений-ингибиторов PDE9 в буферном растворе в течение определенного периода времени и/или при различных условиях.

Настоящее изобретение относится к устройствам, которые могут включать в себя соединения-ингибиторы PDE9 согласно настоящему изобретению. Эти устройства содержатся в стабильном составе, доступном для немедленной доставки нуждающемуся в этом субъекту, такому как пациент-человек с серповидноклеточной анемией или бета-талассемией.

Неограничивающие примеры устройств включают в себя насос, катетер, иглу, трансдермальный пластырь, устройство для ольфакторной доставки под давлением, устройства для ионтофореза, многослойные микрофлюидные устройства. Устройства можно применять для доставки соединений-ингибиторов PDE9 согласно настоящему изобретению в соответствии с однократным, многократным или раздельным режимом введения доз. Устройства можно применять для доставки соединений-ингибиторов PDE9 согласно настоящему изобретению через биологическую ткань, внутрикочно, подкожно или внутримышечно. Дополнительные примеры устройств, подходящих для доставки соединений-ингибиторов PDE9, включают в себя без ограничения медицинское устройство для внутривенной доставки лекарственного средства, раскрытое в международной патентной публикации WO 2014036555, стеклянную бутылку, изготовленную из стекла I типа, раскрытую в патентной публикации США № 20080108697, устройство для элюирования лекарственного средства, содержащее пленку, изготовленную из разлагаемого полимера и активного средства, как описано в патентной публикации США № 20140308336, инфузионное устройство, содержащее инъекционный микронасос, или контейнер, содержащий фармацевтически стабильный препарат активного средства, как раскрыто в патенте США № 5716988, имплантируемое устройство, содержащее резервуар и направляемый по каналу элемент, гидравлически соединенный с резервуаром, как раскрыто в международной патентной публикации WO 2015023557, биосовместимое устройство для доставки лекарственных средств на основе полых волокон с одним или несколькими слоями, как раскрыто в публикации США № 20090220612, имплантируемое устройство для доставки лекарственного средства, включающее в себя удлиненное гибкое устройство с корпусом, образующим резервуар, который содержит лекарственное средство в твердой или полутвердой форме, как раскрыто в международной патентной публикации WO 2013170069, биоразрушаемое имплантируемое устройство, раскрытое в патенте США № 7326421, причем полное содержание каждого из патентных документов включено в настоящий документ посредством ссылки.

#### V. Определения.

Используемые в настоящем документе формы единственного числа следует понимать как означающие "по меньшей мере один", если не указано иное.

Используемую в настоящем документе фразу "и/или" следует понимать как означающую "один или оба" из элементов, соединенных таким образом, т.е. элементов, которые в одном случае присутствуют совместно, а в других случаях - раздельно. Необязательно могут присутствовать другие элементы, отличные от элементов, специально обозначенных в условии "и/или", независимо от того, связаны они или не связаны с теми элементами, которые конкретно определены, если явно не указано иное. Таким образом, в качестве неограничивающего примера, ссылка на "А и/или В" при использовании в сочетании с неограничивающей формулировкой, такой как "содержащий", может относиться, согласно одному варианту осуществления, к А без В (необязательно включая в себя элементы, отличные от В); согласно другому варианту осуществления к В без А (необязательно включая в себя элементы, отличные от А); согласно еще одному варианту осуществления к А и В (необязательно включая в себя другие элементы).

Используемый в настоящем документе термин "или" следует понимать как имеющий то же значение, что и "и/или", как определено выше. Например, при разделении элементов в перечне "или" или "и/или" должны интерпретироваться как включающие, т.е. включение по меньшей мере одного, но также включая в себя один, из ряда или перечня элементов, и необязательно дополнительные не перечисленные элементы. Только термины, четко обозначенные как противоположные, такие как "только один из" или "точно один из", или, когда в формуле изобретения используется "состоящий из", будут относиться к включению ровно одного элемента из ряда или перечня элементов.

Как правило, используемый в настоящем документе термин "или" должен толковаться только как указывающий на исключительные альтернативы (т.е. "один или другой, но не оба"), когда ему предшествуют термины исключительности, такие как "любой", "один из", "только один из" или "точно один из". "Состоящий по существу из" при использовании в формуле изобретения имеет свое обычное значение, используемое в области патентного права.

Используемое в настоящем документе выражение "по меньшей мере один" в отношении перечня из одного или нескольких элементов следует понимать как означающее по меньшей мере один элемент, выбранный из любого одного или нескольких элементов в перечне элементов, но не обязательно включая в себя по меньшей мере один из каждого элемента, конкретно указанного в перечне элементов, и не включая любые комбинации элементов в перечне элементов. Это определение также допускает, что необязательно могут присутствовать элементы, отличные от элементов, конкретно определенных в перечне элементов, к которым относится фраза "по меньшей мере один", независимо от того, связаны они или не связаны с теми элементами, которые конкретно определены.

Таким образом, в качестве неограничивающего примера, "по меньшей мере один из А и В" (или, что эквивалентно, "по меньшей мере один из А или В" или эквивалентно "по меньшей мере один из А

и/или В") согласно одному варианту осуществления может относиться по меньшей мере к одному, необязательно включая в себя более одного, А, без присутствия В (и необязательно включая в себя элементы, отличные от В); в другом варианте осуществления, по меньшей мере, к одному, необязательно включая в себя более одного, В, без присутствия А (и необязательно включая в себя элементы, отличные от А); согласно еще одному варианту осуществления, по меньшей мере, к одному, необязательно включая в себя более одного, А и, по меньшей мере, одному, необязательно включая в себя более одного, В (и необязательно включая в себя другие элементы); и т.п.

Используемые в настоящем документе все переходные фразы, такие как "содержащий", "включая в себя", "несущий", "характеризующийся", "включающий в себя" и т.п., следует понимать как неограничивающие, т.е. которые означают "включая в себя без ограничения".

Только переходные фразы "состоящий из" и "состоящий по существу из" должны быть закрытыми или полузакрытыми переходными фразами, соответственно, как изложено в Руководстве по проведению патентной экспертизы Патентного ведомства США.

Используемый в настоящем документе термин "субъект" или "пациент" относится к любому млекопитающему (например, человеку), такому как млекопитающее, которое может являться предрасположенным к заболеванию или нарушению, например, опухолеобразованию или раку. Примеры включают в себя человека, примата, не являющегося человеком, корову, лошадь, свинью, овцу, козу, собаку, кошку или грызуна, такого как мышь, крыса, хомяк или морская свинка. Согласно различным вариантам осуществления субъект относится к субъекту, который был или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Например, субъект может являться субъектом, у которого диагностирован рак или иным образом известно, что у него рак, или субъектом, выбранным для лечения, наблюдения или эксперимента на основе известного рака у субъекта.

Используемый здесь термин "лечение" или "осуществление лечения" относится к уменьшению интенсивности заболевания или нарушения или по меньшей мере одного его признака или симптома. "Лечение" или "осуществление лечения" может относиться к снижению прогрессирования заболевания или нарушения, которое определяется, например, стабилизацией по меньшей мере одного признака или симптома или снижением скорости прогрессирования, определяемой по снижению скорости прогрессирования хотя бы одного признака или симптома. Согласно другому варианту осуществления "лечение" или "осуществление лечения" относится к задержке начала заболевания или нарушения.

Используемый в настоящем документе термин "профилактика" или "предотвращение" относится к снижению риска приобретения или наличия признака или симптома данного заболевания или нарушения, т.е. к профилактическому лечению.

Используемая в настоящем документе фраза "терапевтически эффективное количество" означает то количество соединения, материала или композиции, содержащих соединение согласно настоящему изобретению, которое является эффективным для достижения требуемого терапевтического эффекта. Соответственно, терапевтически эффективное количество лечит или предотвращает заболевание или нарушение, например, уменьшает интенсивность по меньшей мере одного признака или симптома нарушения. Согласно различным вариантам осуществления заболевание или нарушение представляет собой рак.

Тире ("-"), которое не находится между двумя буквами или символами, используют, чтобы указать точку присоединения для заместителя. Например,  $-CONH_2$  присоединяется через атом углерода (С).

Под термином "необязательный" или "необязательно" подразумевается, что описанное ниже событие или обстоятельство может происходить или не происходить, и что описание включает в себя случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, в которых это не происходит. Например, "необязательно замещенный арил" охватывает как "арил", так и "замещенный арил", как определено в настоящем документе.

Специалистам в настоящей области техники должно быть понятно, что в отношении любой группы, содержащей один или несколько заместителей, такие группы не предназначены для введения какого-либо замещения или паттернов замещения, которые являются стерически невыполнимыми, синтетически неосуществимыми и/или по своей природе неустойчивыми.

Используемый в настоящем документе термин "алкил" относится к насыщенному неразветвленному или разветвленному углеводороду, такому как неразветвленная или разветвленная группа из 1-22, 1-8, 1-6 или 1-4 атомов углерода, которая в настоящем документе называется  $(C_1-C_{22})$ алкил,  $(C_1-C_8)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ алкил и  $(C_1-C_4)$ алкил соответственно. Типичные алкильные группы включают в себя без ограничения метил, этил, пропил, изопропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, бутил, изобутил, т-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, гептил и октил.

Используемый в настоящем документе термин "алкенил" относится к ненасыщенному неразветвленному или разветвленному углеводороду, содержащему по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь (показанную, например, как "="), такому как неразветвленная или разветвленная группа из 2-22, 2-8, 2-6 или 2-4 атомов углерода, которая в настоящем документе называется  $(C_2-C_{22})$ алкенил,  $(C_2-C_8)$ алкенил,  $(C_2-C_6)$ алкенил и  $(C_2-C_4)$ алкенил, соответственно. Типичные алкенильные группы вклю-

чают в себя без ограничения винил, аллил, бутенил, пентенил, гексенил, бутадиенил, пентадиенил, гексадиенил, 2-этилгексенил, 2-пропил-2-бутенил и 4-(2-метил-3-бутен)-пентенил.

Используемый в настоящем документе термин "алкинил" относится к ненасыщенному неразветвленному или разветвленному углеводороду, содержащему по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь (показанную, например, как "="), такому как неразветвленная или разветвленная группа из 2-22, 2-8, 2-6, 2-4 атомов углерода, которая в настоящем документе называется (C<sub>2</sub>-C<sub>22</sub>)алкинил, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкинил, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинил и (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкинил соответственно. Типичные алкинильные группы включают в себя без ограничения этинил, пропирил, бутинил, пентинил, гексинил, метилпропинил, 4-метил-1-бутинил, 4-пропил-2-пентинил и 4-бутил-2-гексинил.

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкил" относится к насыщенной или ненасыщенной моноциклической, бициклической, другой мультициклической или мостиковой циклической углеводородной группе.

Циклоалкильная группа может содержать 3-22, 3-12 или 3-8 атомов углерода кольца, которая в настоящем документе называется (C<sub>3</sub>-C<sub>22</sub>)циклоалкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)циклоалкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил соответственно. Циклоалкильная группа также может содержать одну или несколько углерод-углеродных двойных связей или углерод-углеродных тройных связей.

Иллюстративные моноциклические циклоалкильные группы включают в себя без ограничения циклопентаны (циклопентилы), циклопентены (циклопентенилы), циклогексаны (циклогексилы), циклогексен (циклогексенилы), циклогептаны (циклогептилы), циклогептены (циклогептенилы), циклооктаны (циклооктилы), циклооктены (циклооктенилы), циклононаны (циклононилы), циклононены (циклононе-нилы), циклодеканы (циклодецилы), циклодецены (циклодеценилы), циклоундеканы (циклоундецилы), циклоундецены (циклоундеценилы), циклододеканы (циклододецилы) и циклододецены (циклододеценилы). Другие иллюстративные циклоалкильные группы, включая в себя бициклические, мультициклические и мостиковые циклические группы, включают в себя без ограничения бициклобутаны (бицикло-бутилы), бициклопентаны (бициклопентилы), бициклогексаны (бициклогексилы), бициклогептаны (бициклогептилы, включая в себя бицикло[2,2,1]гептаны (бицикло[2,2,1]гептилы) и бицикло[3,2,0]гептаны (бицикло[3,2,0]гептилы)), бициклооктаны (бициклооктилы, включая в себя октагидропентален (октагидропенталенил), бицикло[3,2,1]октан (бицикло[3,2,1]октил) и бицикло[2,2,2]октан (бицикло[2,2,2]октил)) и адамантаны (адамантилы). Циклоалкильные группы могут быть конденсированы с другими циклоалкильными насыщенными или ненасыщенными, арильными или гетероциклическими группами.

Используемый в настоящем документе термин "арил" относится к моно-, би- или другой мультикарбоциклической ароматической кольцевой системе. Арил может содержать 6-22, 6-18, 6-14 или 6-10 атомов углерода, что обозначается в настоящем документе как (C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>)арил, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)арил, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил или (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил соответственно. Арильная группа может быть необязательно конденсирована с одним или несколькими кольцами, выбранными из арилов, циклоалкилов и гетероциклических. Используемый в настоящем документе термин "бициклический арил" относится к арильной группе, конденсированной с другим ароматическим или неароматическим карбоциклическим или гетероциклическим кольцом. Иллюстративные арильные группы включают в себя без ограничения фенил, толил, антраценил, флуоренил, инденил, азуленил и нафтил, а также бензоконденсированные карбоциклические фрагменты, такие как 5,6,7,8-тетрагидронафтил. Иллюстративные арильные группы также включают в себя без ограничения моноциклическую ароматическую кольцевую систему, в которой кольцо содержит 6 атомов углерода, которая в настоящем документе называется "(C<sub>6</sub>)арил" или фенил. Фенильная группа также может быть конденсирована с циклогексановым или циклопентановым кольцом с образованием другого арила.

Используемый в настоящем документе термин "арилалкил" относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере один арильный заместитель (например, -арил-алкил-). Иллюстративные арилалкильные группы включают в себя без ограничения арилалкилы, содержащие моноциклическую ароматическую кольцевую систему, где кольцо содержит 6 атомов углерода, которая называется в настоящем документе "(C<sub>6</sub>)арилалкил". Используемый в настоящем документе термин "бензил" относится к группе -CH<sub>2</sub>-фенил.

Термин "гетероалкил" относится к алкильной группе, как описано в настоящем документе, в которой один или несколько атомов углерода замещены гетероатомом. Подходящие гетероатомы включают в себя кислород, серу, азот, фосфор и тому подобное. Примеры гетероалкильных групп включают в себя без ограничения алкоксигруппу, аминогруппу, тиоэфирную группу и тому подобное.

Термины "гетероалкенил" и "гетероалкинил" относятся к ненасыщенным алифатическим группам, аналогичным по длине и возможному замещению гетероалкилам, описанным выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь соответственно.

Термин "гетероцикл" относится к циклическим группам, содержащим по меньшей мере один гетероатом в качестве атома кольца, в некоторых случаях от 1 до 3 гетероатомов в качестве атомов кольца, а остальная часть атомов кольца представляет собой атомы углерода. Подходящие гетероатомы включают в себя кислород, серу, азот, фосфор и тому подобное. В некоторых случаях гетероцикл может представлять собой 3-10-членные кольцевые структуры или 3-7-членные кольцевые структуры, кольцевые структуры которых включают в себя от одного до четырех гетероатомов. Термин "гетероцикл" может включать в себя гете-

роарильные группы, насыщенные гетероциклы (например, циклогетероалкильные) группы или их комбинации. Гетероцикл может являться насыщенной молекулой или может содержать одну или несколько двойных связей. В некоторых случаях гетероцикл представляет собой азотный гетероцикл, где по меньшей мере одно кольцо содержит по меньшей мере один атом азота. Гетероциклы могут быть конденсированы с другими кольцами с образованием полициклического гетероцикла. Таким образом, гетероциклы также включают в себя бициклические, трициклические и тетрациклические группы, в которых любое из указанных выше гетероциклических колец конденсировано с одним или двумя кольцами, независимо выбранными из арилов, циклоалкилов и гетероциклов. Гетероцикл также может быть конденсирован со спироциклической группой.

Гетероциклы включают в себя, например, тиофен, бензотиофен, тиантрен, фуран, тетрагидрофуран, пиран, изобензофуран, хромен, ксантен, феноксатиин, пиррол, дигидропиррол, пирролидин, имидазол, пиразол, пиразин, изотиазол, изоксазол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, индолизин, изоиндол, индол, индазол, пурин, хинолизин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, птеридин, карбазол, карболин, триазол, тетразол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, фенантридин, акридин, пиримидин, фенантролин, феназин, фенарсазин, фенотиазин, фуразан, феноксазин, пирролидин, оксолан, тиолан, оксазол, оксазин, пиперидин, гомопиперидин (гексаметиленмин), пиперазин (например, N-метилпиперазин), морфолин, лактоны, лактамы, такие как азетидиноны и пирролидиноны, сультамы, сультоны, другие их насыщенные и/или ненасыщенные производные и тому подобное.

В некоторых случаях гетероцикл может быть связан с соединением через гетероатомный атом кольца (например, азот). В некоторых случаях гетероцикл может быть связан с соединением через углеродный атом кольца. В некоторых случаях гетероцикл представляет собой пиридин, имидазол, пиразин, пиримидин, пиридазин, акридин, акридин-9-амин, бипиридин, нафтиридин, хинолин, изохинолин, бензохинолин, бензоизохинолин, фенантридин-1,9-диамин или тому подобное.

Используемый в настоящем документе термин "гетероароматическая группа" или "гетероарил" относится к моно-, би- или мультициклической ароматической кольцевой системе, содержащей один или несколько гетероатомов, например, 1-3 гетероатома, таких как азот, кислород и сера. Гетероарилы также могут быть конденсированы с неароматическими кольцами. Согласно различным вариантам осуществления используемый в настоящем документе термин "гетероароматическая группа" или "гетероарил", за исключением случаев, где указано иное, представляет собой стабильную 5-7-членную моноциклическую, стабильную 9-10-членную конденсированную бициклическую или стабильную 12-14-членную конденсированную трициклическую гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит ароматическое кольцо, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один азот находится в ароматическом кольце.

Гетероароматические группы или гетероарилы могут включать в себя без ограничения моноциклическое ароматическое кольцо, где кольцо содержит 2-5 атомов углерода и 1-3 гетероатома, что в настоящем документе называется "(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)гетероарил". Иллюстративные примеры моноциклической гетероароматической группы (или гетероарила) включают в себя без ограничения пиридин (пиридинил), пиридазин (пиридазинил), пиримидин (пиримидил), пиразин (пиразил), триазин (триазинил), пиррол (пирролил), пиразол (пиразолил), имидазол (имидазолил), (1,2,3) - и (1,2,4)-триазол ((1,2,3)- и (1,2,4)-триазолил), пиразин (пиразинил), пиримидин (пиримидинил), тетразол (тетразолил), фуран (фурил), тиофен (тиенил), изоксазол (изоксазолил), тиазол (тиазолил), изоксазол (изоксазолил) и оксазол (оксазолил).

Используемый в настоящем документе термин "бициклическая гетероароматическая группа" или "бициклический гетероарил" относится к гетероарильной группе, конденсированной с другим ароматическим или неароматическим карбоциклическим или гетероциклическим кольцом. Иллюстративные бициклические гетероароматические группы или гетероарилы включают в себя без ограничения 5,6- или 6,6-конденсированные системы, где одно или оба кольца содержат гетероатомы. Термин "бициклическая гетероароматическая группа" или "бициклический гетероарил" также охватывает восстановленные или частично восстановленные формы конденсированной ароматической системы, где одно или оба кольца содержат гетероатомы кольца. Кольцевая система может содержать вплоть до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

Иллюстративные бициклические гетероароматические группы (или гетероарила) включают в себя без ограничения хиназолин (хиназолинил), бензоксазол (бензоксазолил), бензотиофен (бензотиофенил), бензоксазол (бензоксазолил), бензизоксазол (бензизоксазолил), бензимидазол (бензимидазолил), бензотиазол (бензотиазолил), бензофуран (бензофуранил), бензотиазол (бензотиазолил), индол (индолил), индазол (индазолил), индолизин (индолизинил), хинолин (хинолинил), изохинолин (изохинолинил), нафтиридин (нафтиридил), фталазин (фталазинил), фталазин (фталазинил), птеридин (птеридинил), пурин (пуринил), бензолтриазол (бензолтриазолил) бензофуран (бензофуранил). Согласно некоторым вариантам осуществления бициклическая гетероароматическая группа (или бициклический гетероарил) выбрана из следующего: хиназолин (хиназолинил), бензимидазол (бензимидазолил), бензотиазол (бензотиазолил), индол (индолил), хинолин (хинолинил), изохинолин (изохинолинил) и фталазин (фталазинил). Согласно некоторым вариантам осуществления бициклическая гетероароматическая группа (или бициклический

гетероарил) представляет собой хинолин (хинолинил) или изохинолин (изохинолинил).

Используемый в настоящем документе термин "трициклическая гетероароматическая группа" или "трициклический гетероарил" относится к бициклической гетероарильной группе, конденсированной с другим ароматическим или неароматическим карбоциклическим или гетероциклическим кольцом. Термин "трициклическая гетероароматическая группа" или "трициклический гетероарил" также охватывает восстановленные или частично восстановленные формы конденсированной ароматической системы, где одно или оба кольца содержат гетероатомы кольца. Каждое из колец в трициклической гетероароматической группе (трициклическом гетероариле) может содержать до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

Иллюстративные трициклические гетероароматические группы (или гетероарилы) включают в себя без ограничения акридин (акридинил), 9H-пиридо[3,4-b]индол (9H-пиридо[3,4-b]индолил), фенантридин (фенантридинил), пиридо[1,2-a]бензимидазол (пиридо[1,2-a]бензимидазолил) и пиридо[1,2-b]индазол (пиридо[1,2-a]индазолил).

Используемый в настоящем документе термин "алкоксигруппа" относится к алкильной группе, прикрепленной к кислороду (-O-алкил-). "Алкокси" группы также включают в себя алкенильную группу, прикрепленную к кислороду ("алкенилоксигруппа") или алкинильную группу, прикрепленную к кислороду ("алкинилоксигруппа"). Иллюстративные алкоксигруппы включают в себя без ограничения группы с алкильной, алкенильной или алкинильной группой с 1-22, 1-8 или 1-6 атомами углерода, которые в настоящем документе называются (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)алкоксигруппа, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкоксигруппа или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигруппа соответственно. Иллюстративные алкоксигруппы включают в себя без ограничения метокси- и этокси-группы.

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкоксигруппа" относится к циклоалкильной группе, прикрепленной к кислороду.

Используемый в настоящем документе термин "арилоксигруппа" или "ароксигруппа" относится к арильной группе, прикрепленной к атому кислорода. Иллюстративные арилоксигруппы включают в себя без ограничения арилоксигруппы с моноциклической ароматической кольцевой системой, где кольцо содержит 6 атомов углерода, что в настоящем документе называется "(C<sub>6</sub>)арилоксигруппа". Используемый в настоящем документе термин "арилалкоксигруппа" относится к арилалкильной группе, прикрепленной к атому кислорода. Иллюстративная арилалкильная группа представляет собой бензилоксигруппу.

Используемый в настоящем документе термин "амин" или "аминогруппа" относится как к незамещенным, так и замещенным аминам, например, NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> и R<sub>c</sub> независимо выбраны из следующего: алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, карбамат, циклоалкил, галогеналкил, гетероарил, гетероцикл и водород, и по меньшей мере один из R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> и R<sub>c</sub> не является водородом. Амин или аминогруппа могут быть прикреплены к исходной молекулярной группе через азот. Амин или аминогруппа также могут являться циклическими, например, любые два из R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> и R<sub>c</sub> могут быть объединены вместе и/или с N с образованием 3 - 12-членного кольца (например, морфолино или пиперидинил). Термин аминогруппа также включает в себя соответствующую четвертичную аммониевую соль любой аминогруппы. Иллюстративные амины включают в себя алкиламин, где по меньшей мере один из R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> или R<sub>c</sub> представляет собой алкильную группу или циклоалкиламин, где по меньшей мере один из R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> или R<sub>c</sub> представляет собой циклоалкильную группу.

Используемый в настоящем документе термин "амиак" относится к NH<sub>3</sub>.

Используемый в настоящем документе термин "альдегид" или "формил" относится к -CHO.

Используемый в настоящем документе термин "ацил" относится к карбонильному радикалу, прикрепленному к алкилу, алкенилу, алкинилу, циклоалкилу, гетероциклу, арилу или гетероарилу. Иллюстративные ацильные группы включают в себя без ограничения ацетил, формил, пропионил, бензоил и тому подобное.

Используемый в настоящем документе термин "амид" относится к форме -NR<sub>c</sub>C(O)(R<sub>d</sub>)- или -C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>e</sub>, где каждый из R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> и R<sub>e</sub> независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, циклоалкила, галогеналкила, гетероарила, гетероциклила и водорода. Амид может быть прикреплен к другой группе через углерод, азот, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> или R<sub>e</sub>. Амид также может являться циклическим, например, R<sub>c</sub> и R<sub>e</sub> могут быть объединены с образованием 3 - 12-членного кольца, такого как 3 - 10-членное кольцо или 5- или 6-членное кольцо. Термин "амид" охватывает такие группы, как сульфонамид, мочевины, уреидо, карбамат, карбаминовая кислота и их циклические варианты. Термин "амид" также включает в себя амидную группу, прикрепленную к карбоксигруппе, например, -амид-COON или соли, такие как -амид-COONa.

Используемый в настоящем документе термин "арилтиогруппа" относится к арильной группе, прикрепленной к атому серы. Иллюстративные арилтиогруппы включают в себя без ограничения арилтиогруппы с моноциклической ароматической кольцевой системой, где кольцо содержит 6 атомов углерода, что в настоящем документе называется "(C<sub>6</sub>)арилтиогруппа".

Используемый в настоящем документе термин "арилсульфонил" относится к арильной группе, прикрепленной к сульфонильной группе, например, -S(O)<sub>2</sub>-арил-. Иллюстративные арилсульфонильные группы включают в себя без ограничения арилсульфонилы с моноциклической ароматической кольцевой

системой, где кольцо содержит 6 атомов углерода, что в настоящем документе называется "(С<sub>6</sub>)арилсульфонил".

Используемый в настоящем документе термин "карбамат" относится к форме  $-R_fOC(O)N(R_g)-$ ,  $-R_fOC(O)N(R_g)R_h-$  или  $-OC(O)NR_gR_h$ , где каждый из  $R_f$ ,  $R_g$  и  $R_h$  независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, циклоалкила, галогеналкила, гетероарила, гетероциклила и водорода. Иллюстративные карбаматы включают в себя без ограничения арилкарбаматы или гетероарилкарбаматы (например, где по меньшей мере один из  $R_f$ ,  $R_g$  и  $R_h$  независимо выбран из арила или гетероарила, например, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила и пиазинила).

Используемый в настоящем документе термин "карбонил" относится к  $-C(O)-$ .

Используемый в настоящем документе термин "карбоксигруппа" или "карбоксилат" относится к  $R_jCOOH$  или его соответствующим карбоксилатным солям (например,  $R_jCOONa$ ), где  $R_j$  может быть независимо выбран из алкоксигруппы, арилоксигруппы, алкила, алкенила, алкинила, амида, аминогруппы, арила, арилалкила, циклоалкила, эфира, галогеналкила, гетероарила и гетероциклила. Иллюстративные карбоксигруппы включают в себя без ограничения алкилкарбоксигруппу, где  $R_j$  представляет собой алкил, такой как  $-O-C(O)-$ алкил. Иллюстративные карбоксигруппы также включают в себя арил или гетероарилкарбоксигруппу, например, где  $R_j$  представляет собой арил, такой как фенил и толил, или гетероарильную группу, такую как пиридин, пиридазин, пиримидин и пиазин. Термин карбокси также включает в себя "карбоксикарбонил", например, карбоксигруппу, прикрепленную к карбонильной группе, например  $-C(O)-COOH$  или соли, такие как  $-C(O)-COONa$ .

Используемый в настоящем документе термин "дикарбоновая кислота" относится к группе, содержащей по меньшей мере две группы карбоновых кислот, такие как насыщенные и ненасыщенные углеводородные дикарбоновые кислоты и их соли. Иллюстративные дикарбоновые кислоты включают в себя алкилдикарбоновые кислоты. Дикарбоновые кислоты включают в себя без ограничения янтарную кислоту, глутаровую кислоту, адипиновую кислоту, субериновую кислоту, себациновую кислоту, азелаиновую кислоту, малеиновую кислоту, фталевую кислоту, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту, малоновую кислоту, фумаровую кислоту, (+)/(-)-яблочную кислоту, (+)/(-)-винную кислоту, изофталевую кислоту и терефталевую кислоту. Дикарбоновые кислоты дополнительно включают в себя их производные карбоновых кислот, такие как ангидриды, имиды, гидразиды (например, янтарный ангидрид и сукцинимид).

Используемый в настоящем документе термин "цианогруппа" относится к  $-CN$ .

Термин "сложный эфир" относится к структуре  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)O-R_i-$ ,  $-R_jC(O)O-R_i-$  или  $-R_jC(O)O-$ , где  $O$  не связан с водородом, и  $R_i$  и  $R_j$  можно независимо выбрать из алкоксигруппы, арилоксигруппы, алкила, алкенила, алкинила, амида, аминогруппы, арила, арилалкила, циклоалкила, простого эфира, галогеналкила, гетероарила и гетероциклила.  $R_i$  может представлять собой водород, но  $R_j$  не может являться водородом. Сложный эфир может являться циклическим, например, атом углерода и  $R_j$ , атом кислорода и  $R_i$  или  $R_i$  и  $R_j$  могут быть объединены с образованием 3-12-членного кольца. Иллюстративные сложные эфиры включают в себя без ограничения алкильные сложные эфиры, где по меньшей мере один из  $R_i$  или  $R_j$  представляет собой алкил, такие как  $-O-C(O)-$ алкил,  $-C(O)-O-$ алкил- и  $-алкил-C(O)-O-$ алкил-. Иллюстративные сложные эфиры также включают в себя арильные или гетероарильные сложные эфиры, например, где по меньшей мере один из  $R_i$  или  $R_j$  представляет собой арильную группу, такую как фенил или толил, или гетероарильную группу, такую как пиридин, пиридазин, пиримидин или пиазин, такой как сложный эфир никотината. Иллюстративные сложные эфиры также включают в себя обратные сложные эфиры со структурой  $-R_jC(O)O-$ , где кислород связан с исходной молекулой. Иллюстративные обратные сложные эфиры включают в себя сукцинат, D-аргининат, L-аргининат, L-лизинат и D-лизинат. Сложные эфиры также включают в себя ангидриды и галогенангидриды карбоновых кислот.

Термин "простой эфир" относится к структуре  $-R_kO-R_l-$ , где  $R_k$  и  $R_l$  могут независимо представлять собой алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклил и эфир. Простой эфир может быть прикреплен к родительской молекулярной группе через  $R_k$  или  $R_l$ . Иллюстративные простые эфиры включают в себя без ограничения алкоксиалкильные и алкоксиарильные группы. Простые эфиры также включают в себя простые полиэфиры, например, где один или оба из  $R_k$  и  $R_l$  представляют собой простые эфиры.

Используемые в настоящем документе термины "гало" или "галоген" или "галогенид" относятся к F, Cl, Br или I.

Используемый в настоящем документе термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, замещенной одним или несколькими атомами галогена. "Галогеналкилы" также включают в себя алкенильные или алкинильные группы, замещенные одним или несколькими атомами галогена.

Используемые в настоящем документе термины "гидроксигруппа" и "гидроксил" относятся к  $-OH$ .

Используемый в настоящем документе термин "гидроксиалкил" относится к гидроксигруппе, прикрепленной к алкильной группе.

Используемый в настоящем документе термин "гидроксиарил" относится к гидроксигруппе, прикрепленной к арильной группе.

Используемый в настоящем документе термин "кетон" относится к структуре  $-C(O)-R_m$  (такой как

ацетил,  $-C(O)CH_3$ ) или  $-R_m-C(O)-R_n$ -. Кетон может быть прикреплен к другой группе через  $R_m$  или  $R_n$ .  $R_m$  или  $R_n$  могут представлять собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил или арил, или  $R_m$  или  $R_n$  могут быть объединены с образованием, например, 3 - 12-членного кольца.

Используемый в настоящем документе термин "сложный моноэфир" относится к аналогу дикарбоновой кислоты, в котором одна из карбоновых кислот функционализирована как сложный эфир, а другая карбоновая кислота представляет собой свободную карбоновую кислоту или соль карбоновой кислоты. Примеры сложных моноэфиров включают в себя без ограничения сложные моноэфиры янтарной кислоты, глутаровой кислоты, адипиновой кислоты, субериновой кислоты, себациновой кислоты, азелаиновой кислоты, щавелевой и малеиновой кислот.

Используемый в настоящем документе термин "нитрогруппа" относится к  $-NO_2$ .

Используемый в настоящем документе термин "нитрат" относится к  $NO_3^-$ .

Используемый в настоящем документе термин "перфторалкил" относится к алкильной группе, в которой все атомы водорода замещены атомами фтора. Иллюстративные перфторалкильные группы включают в себя без ограничения  $C_1-C_5$  перфторалкил, такой как трифторметил.

Используемый в настоящем документе термин "перфторциклоалкил" относится к циклоалкильной группе, в которой все атомы водорода замещены атомами фтора.

Используемый в настоящем документе термин "перфторалкоксигруппа" относится к алкоксигруппе, в которой все атомы водорода замещены атомами фтора.

Используемый в настоящем документе термин "фосфат" относится к структуре  $-OP(O)O_2^{2-}$ ,  $-R_oOP(O)O_2^{2-}$ ,  $-OP(O)(OR_q)O^-$  или  $-R_oOP(O)(OR_p)C^-$ , где каждый из  $R_o$ ,  $R_p$  и  $R_q$  независимо может представлять собой алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклил или водород.

Используемый в настоящем документе термин "сульфид" относится к структуре  $-R_qS-$ , где  $R_q$  может представлять собой алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, циклоалкил, галогеналкил, гетероарил, гетероциклил. Сульфид может являться циклическим, например, образуя 3 - 12-членное кольцо. Используемый в настоящем документе термин "алкилсульфид" относится к алкильной группе, прикрепленной к атому серы.

Используемый в настоящем документе термин "сульфинил" относится к структуре  $-S(O)O-$   $-R_tS(O)O-$ ,  $-R_tS(O)OR_s-$  или  $-S(O)OR_s-$  где  $R_t$  и  $R_s$  могут представлять собой алкил, алкенил, арил, арилалкил, циклоалкил, галогеналкил, гетероарил, гетероциклил, гидроксил. Иллюстративные сульфинильные группы включают в себя без ограничения алкилсульфинилы, в которых по меньшей мере один из  $R_t$  или  $R_s$  представляет собой алкил, алкенил или алкинил.

Используемый в настоящем документе термин "сульфонамид" относится к структуре  $-(R_t)N-S(O)_2-R_v-$  или  $-R_t(R_u)N-S(O)_2-R_v$ , где  $R_t$ ,  $R_u$  и  $R_v$  может представлять собой, например, водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил и гетероциклил. Иллюстративные сульфонамиды включают в себя алкилсульфонамиды (например, где  $R_v$  представляет собой алкил), арилсульфонамиды (например, где  $R_v$  представляет собой арил), циклоалкилсульфонамиды (например, где  $R_v$  представляет собой циклоалкил) и гетероциклилсульфонамиды (например, где  $R_v$  представляет собой гетероциклил).

Используемый в настоящем документе термин "сульфонат" относится к соли или сложному эфиру сульфоновой кислоты. Термин "сульфовая кислота" относится к  $R_wSO_3H$ , где  $R_w$  представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил или гетероциклил (например, алкилсульфонил). Используемый в настоящем документе термин "сульфонил" относится к структуре  $R_xSO_2-$ , где  $R_x$  может представлять собой алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил и гетероциклил (например, алкилсульфонил). Используемый в настоящем документе термин "алкилсульфонил" относится к алкильной группе, прикрепленной к сульфонильной группе.

"Алкилсульфонильные" группы могут необязательно содержать алкенильные или алкинильные группы.

Используемый в настоящем документе термин "сульфонат" относится к  $R_wSO_3^-$ , где  $R_w$  представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероциклил, гидроксил, алкоксигруппу, ароксигруппу или аралкоксигруппу, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила арила, гетероарил, алкоксигруппы, ароксигруппы или аралкоксигруппы необязательно является замещенным. Неограничивающие примеры включают в себя трифлат (также известный как трифторметансульфонат,  $CF_3SO_3^-$ ), бензолсульфонат, тозилат (также известный как толуолсульфонат) и тому подобное.

Термин "тиокетон" относится к структуре  $-R_y-C(S)-R_z-$ . Кетон может быть прикреплен к другой группе через  $R_y$  или  $R_z$ .  $R_y$  или  $R_z$  может представлять собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил или арил, или  $R_y$  или  $R_z$  могут быть объединены с образованием кольца, например, 3 - 12-членного кольца.

Каждая из вышеуказанных групп может являться необязательно замещенной. Подразумевается, что используемый в настоящем документе термин "замещенный" включает в себя все допустимые заместители органических соединений, причем "допустимый" относится к химическим правилам валентности, известным специалистам в настоящей области техники. Следует понимать, что "замещенный" также включает в себя то, что замещение приводит к стабильному соединению, например, которое самопроизвольно не подвергается трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, отщепление и т.д. В

некоторых случаях "замещенный" может, как правило, относиться к замене водорода заместителем, как описано в настоящем документе. Тем не менее, используемый в настоящем документе термин "замещенный" не охватывает замену и/или изменение функциональной группы, с помощью которой идентифицируют молекулу, например, так что "замещенная" функциональная группа становится посредством замены другой функциональной группой. Например, "замещенная фенильная группа" должна по-прежнему включать фенильный фрагмент и не может быть модифицирована путем замещения, в этом определении, чтобы стать, например, пиридиновым кольцом.

В широком аспекте допустимые заместители включают в себя ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Иллюстративные заместители включают в себя, например, описанные в настоящем документе. Допустимые заместители могут быть одним или несколькими и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. Для целей настоящего изобретения гетероатомы, такие как азот, могут содержать водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных в настоящем документе, которые удовлетворяют валентности гетероатомов.

Согласно различным вариантам осуществления заместитель выбран из следующего: алкоксигруппа, арилоксигруппа, алкил, алкенил, алкинил, амид, аминогруппа, арил, арилалкил, карбамат, карбоксигруппа, цианогруппа, циклоалкил, сложный эфир, простой эфир, формил, галоген, галогеналкил, гетероарил, гетероциклил, гидроксил, кетон, нитро, фосфат, сульфид, сульфинил, сульфонил, сульфокислота, сульфонамид и тиокетон, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими подходящими заместителями. Согласно некоторым вариантам осуществления заместитель выбран из следующего: алкоксигруппа, арилоксигруппа, алкил, алкенил, алкинил, амид, аминогруппа, арил, арилалкил, карбамат, карбоксигруппа, циклоалкил, сложный эфир, простой эфир, формил, галогеналкил, гетероарил, гетероциклил, кетон, фосфат, сульфид, сульфинил, сульфонил, сульфокислота, сульфонамид и тиокетон, где каждый из следующего: алкоксигруппа, арилоксигруппа, алкил, алкенил, алкинил, амид, аминогруппа, арил, арилалкил, карбамат, карбоксигруппа, циклоалкил, сложный эфир, простой эфир, формил, галогеналкил, гетероарил, гетероциклил, кетон, фосфат, сульфид, сульфинил, сульфонил, сульфокислота, сульфонамид и тиокетон, может быть дополнительно замещен одним или несколькими подходящими заместителями.

Примеры заместителей включают в себя без ограничения следующее: галоген, азид, алкил, аралкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, алкоксил, аминогруппа, нитрогруппа, сульфгидрил, имино, амидогруппа, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силлил, простой эфир, алкилтиогруппа, сульфонил, сульфонамидогруппа, кетон, альдегид, тиокетон, сложный эфир, гетероциклил, -CN, арил, арилоксигруппа, пергалогеналкокси, аралкоксигруппа, гетероарил, гетероарилоксигруппа, гетероарилалкил, гетероаралкокси, азидогруппа, алкилтиогруппа, оксогруппа, ацилалкил, карбоксигруппа, сложные эфиры, карбоксамидо, ацилоксигруппа, аминалкил, алкиламиноарил, алкиларил, алкиламиноалкил, алкоксиарил, ариламиногруппа, аралкиламиногруппа, алкилсульфонил, карбоксамидоалкиларил, карбоксамидоарил, гидроксиалкил, галогеналкил, алкиламиноалкилкарбоксигруппа, аминакарбоксамидоалкил, цианогруппа, алкоксиалкил, пергалогеналкил, арилалкилоксиалкил и тому подобное. Согласно некоторым вариантам осуществления заместитель выбран из цианогруппы, галогена, гидроксила и нитрогруппы.

В качестве неограничивающего примера согласно различным вариантам осуществления, в которых один из  $R_a$ ,  $R_b$  и  $R_c$  в  $NR_aR_bR_c$ , который называется в настоящем документе амин или аминогруппа, выбран из следующего: алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклил, каждый из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила и гетероциклила независимо может необязательно являться замещенным одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из следующего: алкоксигруппа, арилоксигруппа, алкил, алкенил, алкинил, амид, аминогруппа, арил, арилалкил, карбамат, карбоксигруппа, циклоалкил, сложный эфир, простой эфир, формил, галогеналкил, гетероарил, гетероциклил, кетон, фосфат, сульфид, сульфинил, сульфонил, сульфокислота, сульфонамид и тиокетон, где каждый из следующего: алкоксигруппа, арилоксигруппа, алкил, алкенил, алкинил, амид, аминогруппа, арил, арилалкил, карбамат, карбоксигруппа, циклоалкил, сложный эфир, простой эфир, формил, галогеналкил, гетероарил, гетероциклил, кетон, фосфат, сульфид, сульфинил, сульфонил, сульфокислота, сульфонамид и тиокетон, может дополнительно являться замещенным одним или несколькими подходящими заместителями. Согласно некоторым вариантам осуществления, в которых амин представляет собой алкиламин или циклоалкиламин, алкил или циклоалкил может являться замещенным одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из следующего: алкоксигруппа, арилоксигруппа, алкил, алкенил, алкинил, амид, аминогруппа, арил, арилалкил, карбамат, карбоксигруппа, цианогруппа, циклоалкил, сложный эфир, простой эфир, формил, галоген, галогеналкил, гетероарил, гетероциклил, гидроксил, кетон, нитрогруппа, фосфат, сульфид, сульфинил, сульфонил, сульфокислота, сульфонамид и тиокетон. Согласно некоторым вариантам осуществления, в которых амин представляет собой алкиламин или циклоалкиламин, алкил или циклоалкил может являться замещенным одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из аминогруппы, карбоксигруппы, цианогруппы и гидроксила. Например, алкил или циклоалкил в алкилаmine или циклоалкилаmine замещен амино-

группой, образуя диамин.

Используемый в настоящем документе термин "подходящий заместитель" относится к группе, которая не сводит на нет синтетическую или фармацевтическую полезность соединений согласно настоящему изобретению или промежуточных соединений, применимых для их получения. Примеры подходящих заместителей включают в себя без ограничения: (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>), (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкил, алкенил или алкинил; (C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>), (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>), (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) или (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) арил; (C<sub>2</sub>-C<sub>21</sub>), (C<sub>2</sub>-C<sub>17</sub>), (C<sub>2</sub>-C<sub>13</sub>) или (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) гетероарил; (C<sub>3</sub>-C<sub>22</sub>), (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) или (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) циклоалкил; (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>), (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкоксигруппа; (C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>), (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>), (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) или (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) арилоксигруппа; -CN; -OH; оксогруппа; галоген; карбоксигруппа; аминогруппа, такая как -NH((C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>), (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкил), -N((C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>), (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкил)<sub>2</sub>, -NH((C<sub>6</sub>)арил) или -N((C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил)<sub>2</sub>; формил; кетоны, такие как -CO((C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>), (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкил), -CO((C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил) сложные эфиры, такие как -CO<sub>2</sub>((C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>), (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкил) и -CO<sub>2</sub>((C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил). Специалист в настоящей области техники может легко выбрать подходящий заместитель на основании стабильности, а также фармакологической и синтетической активности соединения согласно настоящему изобретению.

Если не указано иное, химические группы включают в себя их соответствующие одновалентные, двухвалентные, трехвалентные и четырехвалентные группы. Например, метил включает в себя одно-

валентный метил (-CH<sub>3</sub>), двухвалентный метил (-CH<sub>2</sub>-, метил), трехвалентный метил () и четырехвалентный метил ().

Если не указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов, условия реакции и другие свойства или параметры, используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать как изменяемые во всех случаях термином "приблизительно". Соответственно, если не указано иное, следует понимать, что числовые параметры, изложенные в следующем описании и прилагаемой формуле изобретения, являются приблизительными. По крайней мере, и не в качестве попытки ограничить применение доктрины эквивалентов к объему формулы изобретения, числовые параметры следует читать в свете количества сообщаемых значащих разрядов числа и применения обычных методов округления. Например, термин "приблизительно" может охватывать отклонения на ±10, ±5, ±2, ±1, ±0,5 или ±0,1% от числового значения числа, которое термин "приблизительно" модифицирует. Согласно различным вариантам осуществления термин "приблизительно" охватывает отклонения на ±5, ±2, ±1 или ±0,5% от числового значения числа. Согласно различным вариантам осуществления термин "приблизительно" охватывает отклонения, составляющие ±5, ±2 или ±1% от числового значения числа. Согласно различным вариантам осуществления термин "приблизительно" охватывает отклонения, составляющие ±5% от числового значения числа. Согласно различным вариантам осуществления термин "приблизительно" охватывает отклонения, составляющие ±2% от числового значения числа. Согласно различным вариантам осуществления термин "приблизительно" охватывает отклонения, составляющие ±1% от числового значения числа.

Все числовые диапазоны в настоящем документе включают в себя все числовые значения и диапазоны всех числовых значений в указанном диапазоне числовых значений. В качестве неограничивающего примера (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкилы также включают в себя любой из C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>), (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), (C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>), (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) и (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) алкилов.

Кроме того, хотя числовые диапазоны и параметры, представляющие широкий объем настоящего изобретения, являются приблизительными значениями, как обсуждалось выше, числовые значения, изложенные в разделе "Примеры", сообщаются настолько точно, насколько это возможно. Однако следует понимать, что такие числовые значения по своей природе содержат определенные ошибки, возникающие из-за измерительного оборудования и/или измерительной техники.

#### Перечень сокращений и терминов

- <sup>1</sup>H-ЯМР: протонная ядерная магнитно-резонансная спектроскопия;
- ADME: поглощение, распределение, метаболизм и выведение;
- АЕ: нежелательное явление;
- AUC<sub>0-24</sub>: площадь под кривой концентрация-время от 0 до 24 ч после введения дозы;
- BBB: гематоэнцефалический барьер;
- C<sub>max</sub>: максимальная концентрация в плазме;
- cGMP: циклический гуанозинмонофосфат;
- DMSO: диметилсульфоксид;
- DSFC: камеры спинных кожных складок;
- F-клетки: клетки крови с фетальным гемоглобином;
- FIN: впервые на человеке;
- FTIR: ИК-спектроскопия с Фурье-преобразованием;
- ГХ: газовая хроматография;
- HbB: бета-субъединица гемоглобина;

HbF: фетальный гемоглобин;  
HbG: ген гамма-глобина;  
HbS: серповидный гемоглобин;  
hERG: ген специфических калиевых каналов сердца человека;  
ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография;  
HU: гидроксимочевина;  
IC: ингибирующая концентрация;  
IC<sub>50</sub>: половина минимальной ингибирующей концентрации;  
ICAM-1: молекула межклеточной адгезии-1;  
ICH: Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека;  
ICP-MS: масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой;  
IV: внутривенное;  
MAD: многократная нарастающая доза;  
MTD: максимально переносимая доза;  
NO: оксид азота;  
NOAEL: наибольшая доза без наблюдаемых нежелательных эффектов;  
PD: фармакодинамический;  
PDE9: сложный фосфодиэфир-9;  
PEG: полиэтиленгликоль;  
PIC: порошок в капсуле;  
PK: фармакокинетический(фармакокинетика);  
PKG: протеинкиназа G;  
RBC: эритроцит;  
RH: относительная влажность;  
SCD: серповидноклеточная болезнь;  
SD: стандартное отклонение;  
SEM: стандартная ошибка среднего;  
sGC: растворимая гуанилилциклаза;  
t<sup>1/2</sup>: период полувыведения;  
TK: токсикокинетический;  
T<sub>max</sub>: время достижения максимальной концентрации;  
VOC: вазоокклюзивный криз;  
WBC: лейкоцит;  
мас./мас. %: процентное содержание по массе.

### Примеры

Следует понимать, что следующие примеры предназначены для иллюстрации, но не для ограничения настоящего изобретения. Различные другие примеры и модификации вышеприведенного описания и примеров станут очевидны для специалиста в настоящей области техники после прочтения настоящего изобретения без отступления от сущности и объема настоящего изобретения, и предполагается, что все такие примеры или модификации будут включены в объем прилагаемой формулы изобретения. Все публикации и патенты, на которые приведены ссылки в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

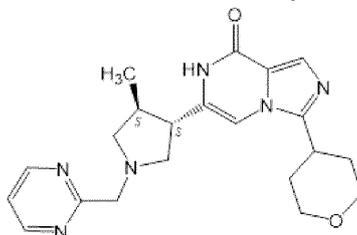
Пример 1. Синтез соединения P3.1.

Перечень сокращений.

водн.	водный
NBS	N-бромсукцинимид
Вос	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
°С	градусы Цельсия
CDI	<i>N,N</i> -карбонилдиимидазол
$\delta_H$	слабопольный химический сдвиг в м.д. от тетраметилсилана
DCM	дихлорметан
DEAD	диэтилазодикарбоксилат
Dppf	бис(дифенилфосфино)ферроцен
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид
экв.	эквивалент
ESI	электрораспылительная ионизация
Et	этил
EtOAc	этилацетат
г	грамм(ы)
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ч	часы
Гц	герцы
<i>J</i>	постоянная взаимодействия (в ЯМР-спектроскопии)
LCMS	жидкостная хроматография/масс-спектрометрия
LiHMDS	литийбис(триметилсилил)амид
<i>мк</i>	микро
<i>m</i>	мультиплет (спектральный); метр(ы); милли
$M^+$	ион молекулы газа-носителя
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
МГц	мегагерц

мин	минута(ы)
мл	миллилитр
MS	масс-спектрометрия
MTBE	метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
н.	нормальный (эквиваленты на литр)
NaOH	гидроксид натрия
NBS	N-бромсукцинимид
нм	нанометр(ы)
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
PE	петролейный эфир, точка кипения: 60 ~ 90 °С
к.т.	комнатная температура
s	синглет (спектральный)
t	триплет (спектральный)
T	температура
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
TMS	тетраметилсилан
TMS-Cl	триметилсилилхлорид
Tol	толуол

Соединения согласно настоящему изобретению можно получить с помощью способов, раскрытых в международной патентной публикации WO 2013/053690, WO 2013/110768 и/или международной патентной публикации WO 2017/005786. Альтернативно, соединение P3.1, S,S энантиомер P3, можно синтезировать с помощью способа, представленного в настоящем документе.



Соединение P3.1 (Химическое название: 6-[(3S,4S)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-3-тетрагидропиран-4-ил-7Н-имидазо[1,5-а]пиразин-8-он или (3S,4S)-6-(4-метил-1-пиримидин-2-илметил-пирролидин-3-ил)-3-(тетрагидро-пиран-4-ил)-7Н-имидазо[1,5-а]пиразин-8-он)

Способ синтеза, представленный в настоящем изобретении, не предусматривает хирального хроматографического разделения какого-либо промежуточного соединения или конечного продукта, и способ также не предусматривает разделение рацемической формы конечного продукта. Используемое в настоящем документе хиральное хроматографическое разделение означает способ или технику разделения рацемических соединений на их энантиомеры. Примеры хирального хроматографического разделения включают в себя хиральную хроматографию, такую как хиральная ВЭЖХ, хроматография с псевдодвижущимся слоем (ПДС) или хиральная сверхкритическая жидкостная хроматография (СЖХ). Хиральная хроматография, такая как хиральная ВЭЖХ, при использовании для определения хиральной чистоты в этом отношении не считается хиральным хроматографическим разделением.

Согласно некоторым вариантам осуществления способ синтеза, представленный в настоящем изобретении, предусматривает разделение рацемической смеси промежуточного соединения на основе образования диастереомерной соли. Диастереомерные соли промежуточного соединения можно разделить на основании их различной растворимости. Согласно некоторым вариантам осуществления используют способы отмывки и/или фильтрации. Хиральное хроматографическое разделение не используют для разделения диастереомерных солей.

Согласно некоторым вариантам осуществления в способе синтеза, представленном в настоящем изобретении, используют хиральную кислоту. Хиральная кислота реагирует с рацемической смесью

промежуточного соединения с образованием диастереомерных солей, которые можно разделить, например, в зависимости от их растворимости, без использования какого-либо хирального хроматографического разделения. Например, рацемическая смесь промежуточного соединения 2 (Rac-2) может реагировать с хиральной кислотой с образованием твердого промежуточного соединения, содержащего только транс-форму 2 (S,S-2). Неограничивающие примеры хиральных кислот включают в себя следующее: (+)-2,3-дibenзоил-D-винная кислота  $\geq 99,0\%$  (Т), dibenzoил-L-винная кислота 98%, (-)-O,O'-ди-п-толуоил-L-винная кислота 97%, (+)-O,O'-ди-п-толуоил-D-винная кислота, (+)-O,O'-ди-пивалоил-D-винная кислота, (-)-O,O'-ди-пивалоил-D-винная кислота, D-(-)-винная кислота, L-(+)-винная кислота, (4R)-2-гидрокси-5,5-диметил-4-фенил-1,3,2-диоксафосфоринан-2-оксид 98%, L-(-)-яблочная кислота 97%, D-(+)-яблочная кислота, (R)-(-)-миндальная кислота, (S)-(+)-миндальная кислота, (R)-(-)- $\alpha$ -метоксифенилуксусная кислота, (S)-(+)- $\alpha$ -метоксифенилуксусная кислота, (R)-(+)- $\alpha$ -метокси- $\alpha$ -трифторметилфенилуксусная кислота, (S)-(-)- $\alpha$ -метокси- $\alpha$ -(трифторметил)фенилуксусная кислота, (R)-(-)-2-фенилпропионовая кислота, (S)-(+)-2-фенилпропионовая кислота, (R)-1,4-бензодиоксан-2-карбоновая кислота  $\geq 97,0\%$  (сумма энантиомеров, ГХ), (S)-1,4-бензодиоксан-2-карбоновая кислота  $\geq 97,0\%$  (сумма энантиомеров, ГХ), (R)-(-)-1,1'-бинафтил-2,2'-диилгидрофосфат  $\geq 98\%$ , (S)-(+)-1,1'-бинафтил-2,2'-диилгидрофосфат 97%, (1S)-(+)-3-бромкамфор-10-сульфокислота, гидрат 98%, (1R)-(+)-камфановая кислота 98%, (1S)-(-)-камфановая кислота 98%, (1R,3S)-(+)-камфорная кислота 99%, (1S,3R)-(-)-камфорная кислота 99%, (1R)-(-)-10-камфорсульфокислота 98%, (1S)-(+)-10-камфорсульфокислота 99%, (R)-(-)-5-оксо-2-тетрагидрофуранкарбоновая кислота, (S)-(+)-5-оксо-2-тетрагидрофуранкарбоновая кислота, D-(-)-хинная кислота. Специалист в настоящей области техники может выполнить любой подходящий способ, известный в настоящей области техники, для скрининга и выбора хиральной кислоты, которая дает хороший химический выход и высокую стереохимическую чистоту. Согласно одному варианту осуществления в способе синтеза, представленном в настоящем изобретении, используют (+)-O,O'-дibenзоил-D-винную кислоту.

Выход соединения P3.1 составляет по меньшей мере около 50%, около 60%, около 70%, около 80% или около 90%. Используемый в настоящем документе выход означает отношение фактической массы продукта к теоретической массе продукта, рассчитанной по количеству исходных материалов реакции. Например, выход соединения P3.1, синтезированного из промежуточного соединения 12, представляет собой фактическую массу соединения P3.1, деленную на теоретическую массу соединения P3.1, рассчитанную из количества промежуточного соединения 12.

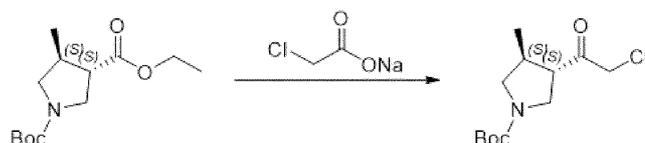
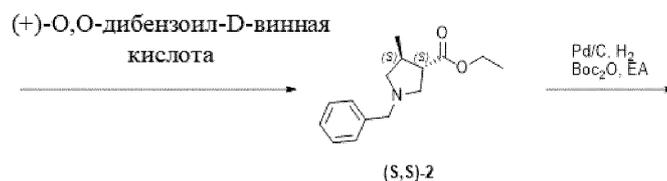
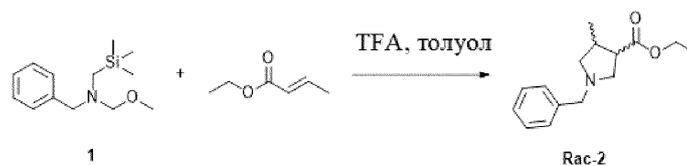
Хиральная чистота соединения P3.1 составляет выше около 95,0%, около 96,0%, около 97,0%, около 98,0%, около 99,0%, около 99,5%, около 99,8% или около 99,9%. Хиральную чистоту соединения P3.1 рассчитывают как количество чистого (S,S) энантиомера, деленное на общее количество всех энантиомеров. Хиральную чистоту можно измерить с использованием любой подходящей техники, например, хиральной ВЭЖХ, поляриметра или реагентов для хирального ЯМР-сдвига.

Чистота соединения P3.1 составляет выше около 95,0%, около 96,0%, около 97,0%, около 98,0%, около 99,0%, около 99,5%, около 99,8% или около 99,9%. Чистоту соединения P3.1 рассчитывают как количество соединения P3.1, деленное на общее количество продукта, включая в себя все примеси. Чистоту соединения P3.1 можно определить любым подходящим способом, таким как ВЭЖХ, ГХ (газовая хроматография), определение массы или ЯМР.

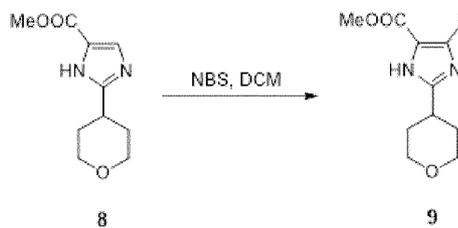
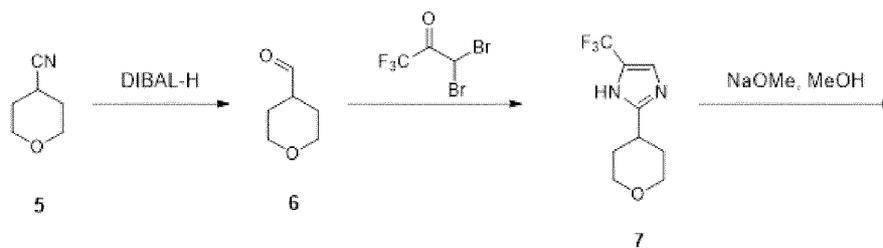
Соединение P3.1, полученное способом синтеза, раскрытым в настоящем изобретении, по существу не содержит примесей. Примеси могут включать в себя химические примеси и/или физические примеси. Химические примеси могут включать в себя исходные материалы, промежуточные соединения, растворители, реагенты и/или любой побочный продукт. Содержание примесей может составлять меньше чем около 5%, около 2%, около 1%, около 0,5%, около 0,2% или около 0,1%.

Синтез соединения P3.1 (также называемого (S,S)-P3) проходит следующие стадии. Стадии не предусматривают хиральное хроматографическое разделение промежуточных соединений Rac-2, (S,S)-2, (S,S)-3, (S,S)-4, (S,S)-10, (S,S)-11, (S,S)-12 или конечного продукта P3.1.

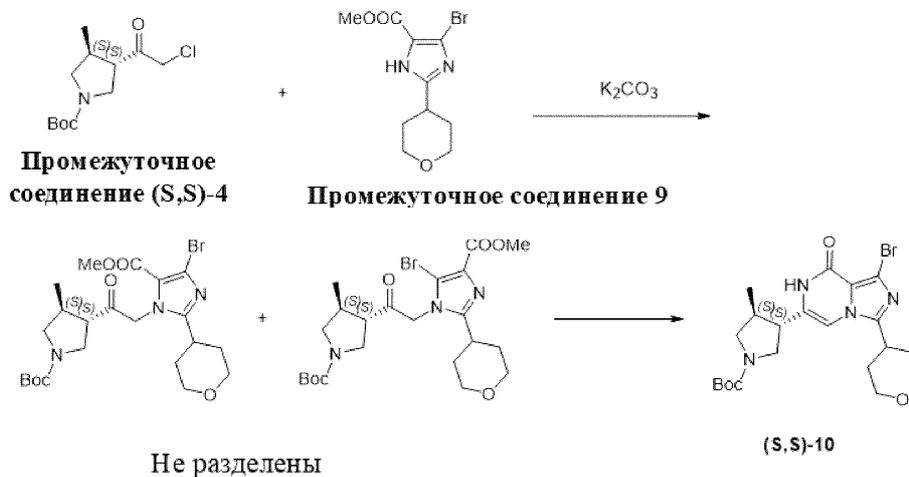
Синтез промежуточного соединения (S,S)-4:

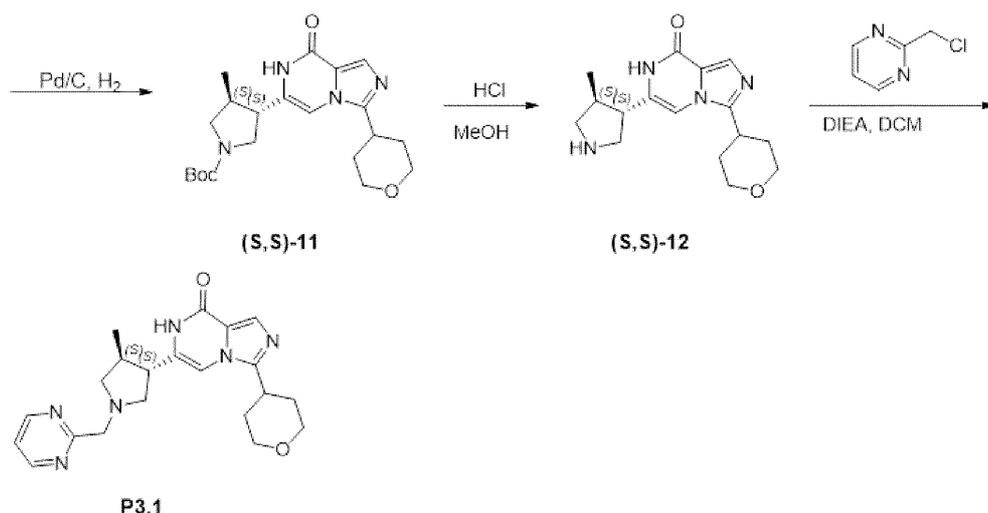


Синтез промежуточного соединения 9:

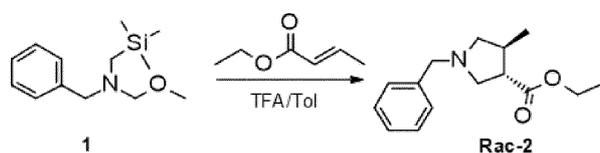


Синтез конечного соединения P3.1:



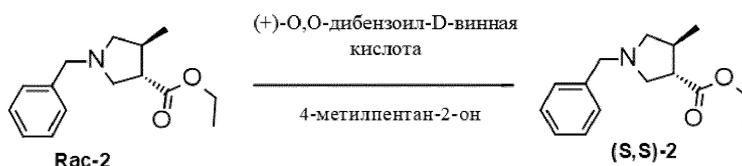


(1) Рацемический этиловый сложный эфир транс-1-бензил-4-метил-пирролидин-3-карбоновой кислоты



Раствор сложного этилового эфира бут-2-еновой кислоты (125 г, 1,10 моль) в толуоле (1700 г) получали при 20°C в атмосфере азота и добавляли TFA (7,68 г, 0,068 моль), поддерживая температуру ниже 25°C. Соединение 1 (200 г, 0,84 моль) добавляли по каплям, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 35°C (наблюдали экзотермическую реакцию) и затем реакционную смесь перемешивали в течение 2-5 ч, поддерживая температуру в пределах 25-35°C. Почти полное потребление 1 подтверждали с помощью ВЭЖХ (критерий: соотношение 1:2 должно составлять меньше чем 3%), после чего добавляли AcOH (5,60 г, 0,093 моль), поддерживая температуру реакции в диапазоне 10-35°C и затем реакционную смесь перемешивали в течение 30-60 мин при комнатной температуре. Добавляли 10% раствор карбоната натрия (200 г), поддерживая температуру реакции в диапазоне 10-35°C, и полученную смесь перемешивали в течение 1-3 ч при комнатной температуре. Фазам давали возможность разделиться, органический слой отделяли и выпаривали до около 400-600 г, поддерживая температуру ниже 70°C, с получением на выходе раствор 2 в толуоле, который анализировали с помощью ВЭЖХ. Выходы, как правило, находились в диапазоне 55-85%.

(2) Сложный этиловый эфир (3S,4S)-транс-1-бензил-4-метил-пирролидин-3-карбоновой кислоты (S,S)-



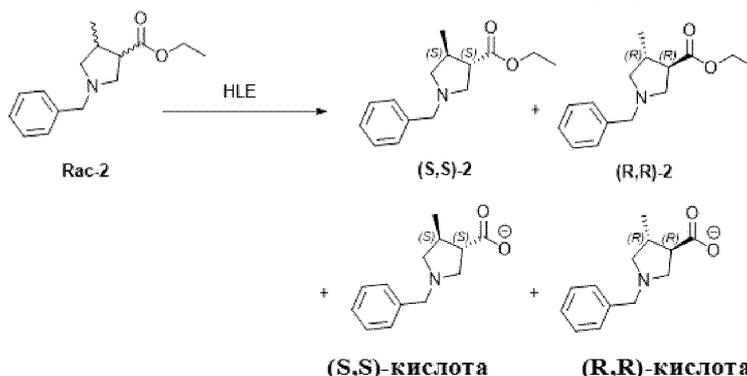
4-Метилпентан-2-он (640 г) загружали в реактор при комнатной температуре и перемешивали, в то время как раствор 2 в толуоле (100 г, 0,404 моль) из предыдущей стадии добавляли в атмосфере азота. Реакционную смесь выпаривали до общей массы, составляющей 200-300 г, поддерживая температуру ниже 65°C, и затем добавляли 4-метилпентан-2-он (160 г), а затем добавляли (-)-дibenзоил-L-винную кислоту (94,1 г, 0,263 моль) и полученную реакционную смесь нагревали до 65-75°C и перемешивали при этой температуре в течение 1-2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 25-30°C в течение 5 ч и затем перемешивали при 25-30°C в течение 3-5 ч. Твердое вещество отфильтровывали и осадок на фильтре промывали 4-метилпентан-2-оном (80 г). Фильтрат загружали в реактор и добавляли 10% водный карбонат натрия (150 г). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1-2 ч, фазы разделяли и водную фазу экстрагировали 4-метилпентан-2-оном (40,5 г). Объединенные органические фазы промывали водой (100 г); в этот момент образец анализировали с помощью ВЭЖХ, чтобы подтвердить, что содержание (-)-дibenзоил-L-винной кислоты не превышало 0,5%. Органическую фазу затем обрабатывали (+)-дibenзоил-D-винной кислотой (86,7 г, 0,242 моль) в атмосфере азота и полученную реакционную смесь нагревали до 65-75°C и выдерживали при этой температуре при перемешивании в течение 1-2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 25-30°C в течение 3 ч и перемешивали при 25-30°C в течение 3-5 ч. Твердое вещество отфильтровывали и осадок промывали 4-метилпентан-2-оном (80 г). В этот мо-

мент выделенное твердое вещество анализировали с помощью хиральной ВЭЖХ, чтобы подтвердить, была ли хиральная чистота (S,S)-2 выше 99,5% перед продолжением.

Если хиральная чистота составляла менее 99,5%, выполняли следующую процедуру: в реактор загружали этанол (400 г), добавляли выделенное твердое вещество и полученную реакционную смесь нагревали до 70-78°C и перемешивали при этой температуре в течение 1-4 ч. Полученный раствор охлаждали до 20-25°C в течение 5-10 ч и перемешивали при 20-25°C в течение 1-5 ч. Твердое вещество отфильтровывали, осадок отфильтровывали, промывали EtOH и сушили. В этот момент выделенное твердое вещество анализировали с помощью хиральной ВЭЖХ, чтобы подтвердить, была ли хиральная чистота (S,S)-2 выше 99,5% перед продолжением. Если хиральная чистота была ниже 99,5%, повторяли перекристаллизацию из EtOH.

В реактор загружали 10% раствор карбоната натрия (400 г) и добавляли твердый осадок, а затем МТВЕ (488 г). Смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего фазы разделяли. Водную фазу загружали в реактор и добавляли МТВЕ (244 г). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего фазы разделяли. Объединенные органические фазы выпаривали до общей массы около 30-50 г при температуре ниже 40°C. (S,S)-2 выделяли в виде масла. Анализ ВЭЖХ показал, что выход находится в диапазоне 20-50%, а хиральная чистота превышает 99,5%.

Альтернативно, (S,S)-2 можно получить с помощью асимметричного ферментативного гидролиза. Никакую хиральную кислоту не использовали в этом альтернативном способе. Фермент селективно гидролизует сложный эфир только нежелательного энантиомера (R,R)-2; требуемый сложный эфир (S,S)-2 остается практически неизменным. Эта стадия заменит разделение с использованием хиральной кислоты. Схема синтеза приведена ниже. HLE обозначает лейкоцитарную эластазу человека, фермент сериновую протеазу. (R,R)-2, (S,S)-кислота и (R,R)-кислота являются побочными продуктами.



Условие реакции: для каждого флакона 10 мг Rac-2 растворяли в 0,1 мл МТВЕ, к чему добавляли около 5 мг фермента HLE и 1 мл буфера (pH 7). Такую смесь инкубировали при 23 (20-25)°C в течение 24 ч в орбитальном шейкере, затем экстрагировали 1 мл дихлорметана (DCM). Верхний слой (водную фазу) отбрасывали, а нижний слой (DCM-фазу) выпаривали потоком азота и представляли для анализа ВЭЖХ. Стадия экстракции удаляла кислотные побочные продукты. Сложные эфиры, (S,S)-2 и (R,R)-2, экстрагировали DCM из буферного раствора, в то время как побочные продукты кислоты оставались в водной фазе.

Испытали различные ферменты. Отношения между (S,S)-2 и (R,R)-2 измеряли и рассчитывали энантиомерный избыток (ee), ee представляет собой измерение чистоты, используемое для хиральных веществ. Он отражает степень, в которой образец содержит один энантиомер в большем количестве, по сравнению с другим.

Условие		Результаты	
Фермент	Источник	ee	(R,R)-2 по сравнению с (S,S)-2
H009018	Липаза В из <i>Candida antarctica</i>	96,2%	1,9 : 98,1
H609002	Novozym 435	95,6%	2,2 : 97,8
H709099	CaLB ImmoPlus	94,4%	2,8 : 97,2
H519077	Amano CES L-7	91,2%	4,4 : 95,6
H519055	Amano CES P-2	85,0%	7,5 : 92,5

Ферменты с лучшими показателями ee дополнительно испытывали для подтверждения стереоспецифичности. Условия реакции: для каждого флакона смешать 500 мг Rac-2 с 10 мл буфера (pH=7) и 50 мг фермента. Такую смесь инкубировали при 23 (20-25)°C в течение 24 ч в орбитальном шейкере, затем

экстрагировали с помощью 2 мл DCM. Верхний слой (водную фазу) отбрасывали, а нижний слой (DCM-фазу) выпаривали потоком азота и представляли для анализа ВЭЖХ. Лучшие ферменты давали стереоспецифичность (*ee*) >99%

Условие		Результаты	
Фермент	Источник	<i>ee</i>	(R,R)-2 по сравнению с (S,S)-2
H609002	Novozym 435	99,78%	0,11 : 99,89
H009018	Липаза В из <i>Candida antarctica</i>	99,82%	0,09: 99,91
H519077	Amano CES L-7	99,82%	0,09 : 99,91
H709099	CaLB ImmoPlus	99,96%	0,02 : 99,98

Провели дополнительные испытания для получения более высокого выхода, например, путем уменьшения реакционного объема путем уменьшения загрузки буфера. Условия реакции: для каждого флакона смешать 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2 г Рас-2 с 2 мл буфера (pH 7) и 0,1× фермента. Такую смесь инкубировали при 23 (20-25)°С в течение 24 ч в орбитальном шейкере, затем растворяли до 20 мл с использованием EtOH. Смесь фильтровали и фильтрат подвергали ВЭЖХ-анализу *ee* и анализу. Хотя стереоспецифичность (*ee*) составляла > 99%, выход (*in situ*) был недостаточно высоким.

Условие		Результаты	
Буфер	<i>ee</i>	Выход	
20 об.	100%	35,8%	
10 об.	100%	34,9%	
5 об.	99,8%	36,0%	
2 об.	99,8%	38,1%	
1 об.	94,1%	46,7%	

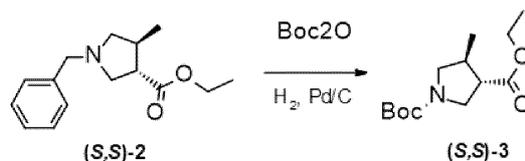
Затем провели скрининг соразворителя для лучшего выхода *in situ*.

MTBE заменили другими растворителями. Условия реакции: для каждого флакона 0,1 г Рас-2 растворяли в 0,1 мл соразворителя, смешивая с 0,9 мл буфера (pH 7) и 10 мг фермента HLE. Такую смесь инкубировали при 23 (20-25)°С в течение 24 ч в орбитальном шейкере, затем растворяли до 5 мл с использованием EtOH. Смесь фильтровали и фильтрат подвергали анализу.

Соразворитель	Выход ( <i>in situ</i> )
ACN	12,1%
1,4-диоксан	14,8%
DMF	19,9%
DMSO	20,1%
<i>n</i> -гептан	5,0%
2-MeTHF	15,5%
MTBE	7,9%
<i>трет</i> -амиловый спирт	24,9%
<i>трет</i> -бутанол	15,1%
THF	22,3%
Толуол	4,3%

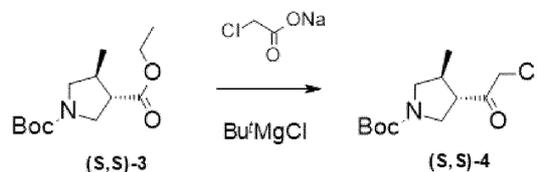
Хотя стереоспецифичность была хорошей, выход (*in situ*) с использованием ферментативного гидролиза был недостаточно высоким (<40%), и соразворитель не помогал улучшить выход. Следовательно, разрешение с использованием хиральной кислоты для получения (S,S)-2 является предпочтительным.

1-трет-Бутиловый сложный эфир (3S,4S)-транс-4-метил-пирролидин-1,3-дикарбоновой кислоты (S,S)-(3)



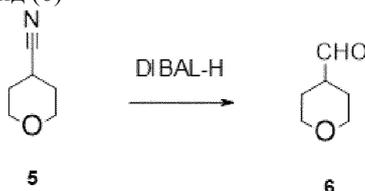
THF (700 г) загружали в первичный реактор R1, который предварительно продували азотом. (S,S)-2 (100 г, 0,40 моль) добавляли при 20-25°C и реактор выпаривали и продували азотом три раза. Влажный Pd/C (10%, 10 г) добавляли в реактор при 20-25°C и реактор выпаривали и продували водородом три раза. Реакционную смесь подвергали гидрированию с перемешиванием при давлении 0,3-0,4 МПа и температуре 45-50°C в течение 10-18 ч. В этот момент проводили анализ ВЭЖХ, чтобы убедиться, что осталось не более 0,2% исходного материала. Реакционную смесь фильтровали через пробку из целита (50-100 г) и фильтр промывали THF (230 г). Объединенные фильтраты переносили во вторичный реактор R2 и охлаждали до 0-10°C. Boc<sub>2</sub>O (90 г, 0,41 моль) загружали в реактор при 0-10°C и реакционную смесь нагревали до 20-30°C и перемешивали при этой температуре в течение 1-4 ч. В этот момент анализ ВЭЖХ подтвердил, что осталось не более 1% дебензилированного промежуточного соединения. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при температуре менее 45°C и THF (500 г) добавляли в реактор. Полученную реакционную смесь выпаривали в вакууме при температуре ниже 45°C с получением продукта (S,S)-3. Анализ ВЭЖХ подтвердил, что содержание воды составляло менее 1%. Выход, как правило, находился в диапазоне 80-95%.

трет-Бутиловый сложный эфир (3S,4S)-транс-3-(2-хлорацетил)-4-метил-пирролидин-1-карбоновой кислоты



Хлорацетат натрия (68 г, 0,58 моль) загружали в реактор R1 на 5000 мл в атмосфере азота и добавляли сухой THF (890 г), а затем (S,S)-3 (100 г, 0,39 моль). Добавляли триэтиламин (58 г, 0,58 моль), после чего температуру доводили до интервала от -5 до 5°C. Хлорид трет-бутилмагния в THF (914 мл, 868,3 г, 4,0 экв.) добавляли по каплям в течение 1 ч, поддерживая реакцию в интервале температур от -5 до 5°C. Реакционную смесь нагревали до 5-10°C и перемешивали при этой температуре в течение 2-5 ч. В этот момент проводили анализ ВЭЖХ, чтобы убедиться, что расход исходного материала почти завершен. Температуру доводили до -5 - 5°C и реакцию гасили добавлением по каплям 15 мас./мас.% водного раствора хлорида аммония (2200 г - 2775 г) при температуре от -5 до 5°C. Температуру доводили до 0-5°C и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1-2 ч, после чего ей давали постоять в течение 2-3 ч для разделения фаз. Водный слой переносили во второй реактор, R2, добавляли н-гептан (1000 мл) и реактор перемешивали при 0-5°C в течение 0,5-1 ч, после чего ему давали постоять в течение 0,5-1 ч. Водный слой отделяли. В первый реактор R1, содержащий раствор THF, загружали насыщенный водный раствор сульфата натрия (10 мас./мас.%, 100 г) при 0-5°C, реактор перемешивали в течение 0,5-1 ч при 0-5°C, после чего ему давали постоять в течение 0,5-1 ч при 0-5°C. Водный слой переносили во второй реактор R2 и органическую фазу в R1 концентрировали в вакууме до около 100-200 г при температуре ниже 30°C. В то же время второй реактор R2 перемешивали при 0-5°C в течение 0,5-1 ч, после чего ему давали постоять в течение 0,5-1 ч при 0-5°C. Водную фазу отделяли и органическую фазу переносили в R1. Добавляли насыщенный водн. сульфат натрия (10 мас./мас.%, 50-100 г) и реактор перемешивали при 0,5-1 ч при 0-5°C, после чего ему давали постоять в течение 0,5-1 ч при 0-5°C. Водную фазу отделяли и органическую фазу фильтровали через пробку сульфата натрия (50-100 г). Органический фильтрат выпаривали в вакууме при температуре ниже 30°C с получением продукта с выходом в диапазоне 60-100%.

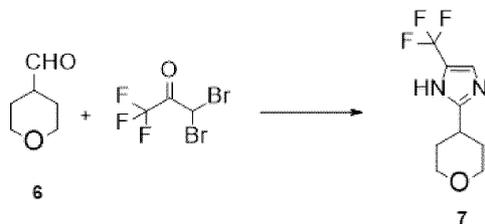
Тетрагидропиран-4-карбальдегид (6)



Сухой толуол (500 г) загружали в высушенный реактор в атмосфере азота и добавляли тетрагидропиран-4-карбонитрил 5 (100 г, 0,90 моль). Полученный раствор охлаждали до температуры от -5 до 5°C и по каплям добавляли раствор DIBAL-H в толуоле (1,0 М, 800 г, 1,0 моль) при температуре от -5°C до 5°C и полученную реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1-2 ч. Затем реакционную смесь нагревали до 20-25°C и перемешивали при этой температуре в течение 1-2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до -5 - 5°C и гасили добавлением по каплям раствора AcOH (195 г) в толуоле (180

г) при  $-5 - 5^{\circ}\text{C}$  (осторожно: экзотермическая реакция, выделение газа). 25% раствор тетрагидрата тартрата натрия (1000 г) медленно добавляли при температуре от  $-5$  до  $5^{\circ}\text{C}$  (осторожно: экзотермическая реакция, выделение газа). Реакционной смеси давали нагреться до  $20-25^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при этой температуре в течение 8-16 ч. Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (по 900 мл каждый) при  $20-25^{\circ}\text{C}$ . Два экстракта  $\text{EtOAc}$  объединяли с исходной органической фазой и объединенные органические фазы выпаривали в вакууме до около 100-200 г с получением продукта 6. Продукт, как правило, выделяли с выходом, составляющим 50-80%.

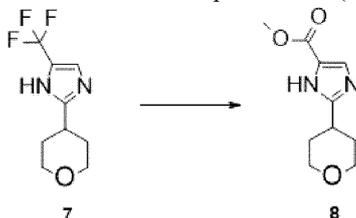
2-Тетрагидропиран-4-ил-5-(трифторметил)-1Н-имидазол (7)



Воду (730 г) загружали в основной реактор R1 в атмосфере азота, а затем ацетат натрия (159 г, 1,94 моль) и 1,1-дибром-3,3,3-трифторацетон (260 г, 0,96 моль) добавляли по каплям, поддерживая температуру реакции в диапазоне  $20-30^{\circ}\text{C}$ . Затем реакционную смесь нагревали до  $80-85^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при этой температуре в течение 1-2 ч, после чего ее охлаждали до  $20-25^{\circ}\text{C}$ . Соединение 6 (100 г, 0,88 моль) загружали во вторичный реактор R2, а затем медленно добавляли  $\text{MeOH}$  (1150 г) и 25% водный раствор аммиака (614 г, 4,38 моль), поддерживая температуру в диапазоне  $15-30^{\circ}\text{C}$ . Затем смесь в R1 добавляли по каплям к R2 в течение 2 ч при  $15-30^{\circ}\text{C}$ . Затем реакционную смесь перемешивали при  $25-30^{\circ}\text{C}$  в течение 18-24 ч. Затем реакционную смесь выпаривали в вакууме при температуре ниже  $45^{\circ}\text{C}$  до около 500-800 г, после чего ее охлаждали до  $25-30^{\circ}\text{C}$  и при перемешивании загружали МТВЕ (100 г) с последующим добавлением гептанов (180 г); реакционную смесь перемешивали при  $20-30^{\circ}\text{C}$  в течение 2-3 ч, после чего ее фильтровали. Фильтр промывали водой (320 г) и гептанами (120 г).

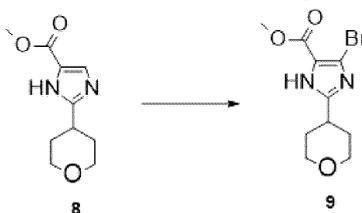
В этот момент проводили анализ ВЭЖХ для подтверждения того, что чистота 7 была выше 96%. Осадок на фильтре сушили в вакууме при  $40-45^{\circ}\text{C}$  в течение 8-24 ч. В этот момент титрование по методу Карла-Фишера показало, что содержание воды составляло менее 0,5%. Соединение 7, как правило, выделяли с выходом, составляющим 50-80%. Чистота составляла больше чем 96%.

Метил 2-тетрагидропиран-4-ил-1Н-имидазол-5-карбоксилат (8)



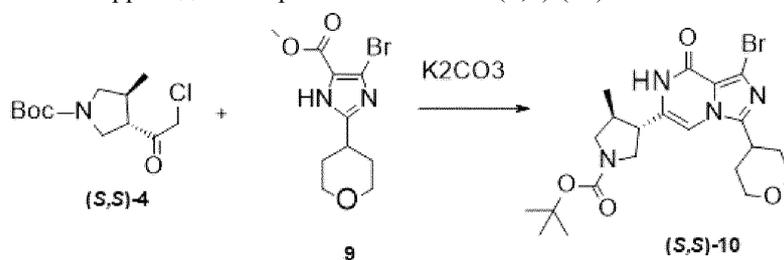
30% метоксид натрия в метаноле (245 г, 1,36 моль) загружали в основной реактор R1 в атмосфере азота и добавляли соединение 7 (100 г, 0,45 моль), а затем  $\text{MeOH}$  (590 г) и полученную реакционную смесь нагревали до  $60-65^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 5-10 часов, после чего охлаждали до  $20-30^{\circ}\text{C}$ ; в этот момент анализ ВЭЖХ подтвердил, что содержание 7 составляло ниже 1%. Реакционную смесь фильтровали и фильтр промывали  $\text{MeOH}$  (170 г). Фильтраты загружали во вторичный реактор R2 в атмосфере азота и pH доводили до 5-6, добавляя по каплям  $\text{AcOH}$  (30 г) при температуре  $0-10^{\circ}\text{C}$ . Добавляли 150 г воды, поддерживая температуру в диапазоне от 0 до  $10^{\circ}\text{C}$ , после чего реакционную смесь нагревали до  $30-35^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при этой температуре в течение 6-18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при температуре ниже  $40^{\circ}\text{C}$  около 200-300 г. Добавляли воду (200 г) и реакционную смесь перемешивали в течение 1-2 ч при  $15-25^{\circ}\text{C}$ . Твердый гидрокарбонат натрия (45 г) добавляли при перемешивании до достижения pH 7-8 и реакционную смесь перемешивали при  $15-25^{\circ}\text{C}$  в течение 1-2 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (100 г) и сушили в вакууме при  $40-45^{\circ}\text{C}$  в течение 18-24 ч. Титрование по Карлу-Фишеру подтвердило, что содержание воды составляло меньше чем 1%. Продукт 8, как правило, выделяли с выходом, составляющим 70-90%.

Метил 4-бром-2-тетрагидропиран-4-ил-1Н-имидазол-5-карбоксилат (9)



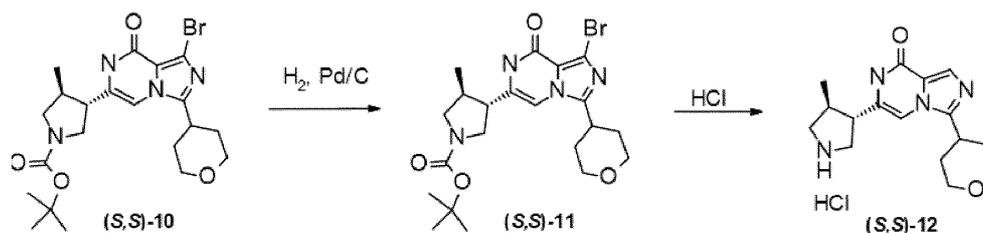
Дихлорметан (1330 г) загружали в первичный реактор R1 и в реактор загружали соединение 8 (100 г, 0,475 моль), а затем N-бромсукцинимид (84,7 г, 0,475 моль), поддерживая температуру в диапазоне 20-25°C; затем реакцию смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1-5 ч; в этот момент анализ ВЭЖХ показал, что осталось меньше чем 1% соединения 8. Водный раствор карбоната натрия (10%) и сульфата натрия (0,3%) (1100 г) добавляли при температуре 20-25°C и реакцию смесь перемешивали при этой температуре в течение 1-3 ч. Органическую (нижнюю) фазу переносили во вторичный реактор R2 и в R1 загружали дихлорметан (266 г) и перемешивали при 20-25°C в течение 0,5-2 ч. Нижний (органический) слой загружали в R2, а затем 10% раствор карбоната натрия (220 г) при 20-25°C и полученную смесь перемешивали в течение 20-25°C в течение 1-3 ч. Нижний (органический) слой переносили в R1 и дихлорметан (266 г) загружали в R2, который перемешивали при 20-25°C в течение 1-3 ч). Нижний (органический) слой переносили в R1, а затем в 10% водный раствор карбоната натрия (220 г). Полученную смесь перемешивали в течение 20-25°C в течение 1-3 ч, после чего нижний (органический) слой переносили в теперь пустой R2. R1 загружали дихлорметаном (266 г), реакцию смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1-3 ч и нижний (органический) слой переносили в R2. R2 концентрировали в вакууме до 100-200 г при температуре ниже 40°C. Остаток охлаждали до 20-25°C и добавляли гептаны (200 г). Полученную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 3-12 ч и твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме при 40-45°C в течение 20-24 ч. Титрование по Карлу-Фишеру подтвердило, что содержание воды составляло меньше чем 0,5%. Выход 9, как правило, находился в диапазоне 70-100%

трет-Бутиловый сложный эфир (3S,4S)-3-(1-бром-8-оксо-3-тетрагидропиран-4-ил)-7Н-имидазо[1,5-а]пиазин-6-ил)-4-метил-пирролидин-1-карбоновой кислоты (S,S)-(10)



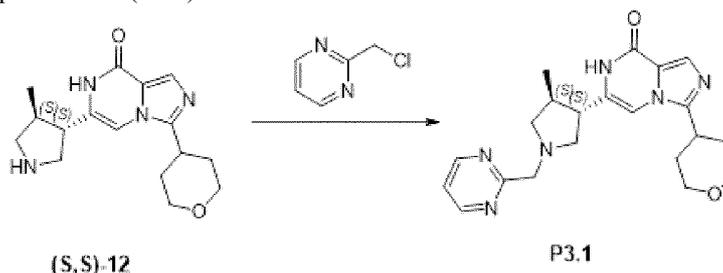
NMP (516 г) загружали в первичный реактор R1 в атмосфере азота, а затем соединение 9 (100 г, 0,346 моль). Добавляли карбонат калия (72 г, 0,519 моль) и йодид калия (5,74 г, 0,035 моль) и полученную реакцию смесь охлаждали до -5 - 5°C при перемешивании. Соединение (S,S)-4 (109 г, 0,415 моль) растворяли в МТВЕ (152 г) и добавляли по каплям при -5°C - 5°C и перемешивали при этой температуре в течение 12-16 ч. Анализ ВЭЖХ в этот момент подтвердил, что содержание соединения 9 было ниже 1%. Диатомит (50-100 г) загружали в реактор и полученную смесь перемешивали при -5°C - 5°C в течение 1-2 ч и фильтровали. Фильтр промывали МТВЕ (152 г). Объединенные фильтраты переносили во вторичный реактор R2 и выпаривали в вакууме при температуре ниже 40°C до 500-600 г, а остаток охлаждали до 20-30°C. Ацетат аммония (107 г, 0,345 моль) добавляли при 10-30°C в атмосфере азота и полученную реакцию смесь нагревали до 100-110°C и перемешивали при этой температуре в течение 12-16 ч. В этот момент реакцию смесь охлаждали до 20-30°C, и анализ ВЭЖХ подтвердил, что превращение нециклизованного в циклизованный продукт произошло (т.е. осталось меньше чем 1% нециклизованного промежуточного продукта). DCM (800 г) загружали в реакцию смесь при 20-30°C, а затем воду (1000 г) при 20-30°C. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5-1 ч и оставляли стоять в течение 0,5-1 ч. Нижний слой переносили в первичный реактор R1. DCM (400 г) загружали в R2 при 20-30°C, полученную смесь перемешивали в течение 0,5-1 ч и оставляли стоять в течение 0,5-1 ч. Нижний слой переносили в R1. Объединенные органические фазы в R1 обрабатывали 10% водн. раствора сульфата натрия (300 г) при 20-30°C и полученную смесь перемешивали в течение 0,5-1 ч и оставляли стоять в течение 0,5-1 ч. Верхний слой (водный) отбрасывали. 10% водн. раствор сульфата натрия (300 г) загружали в R1 при 20-30°C и полученную смесь перемешивали в течение 0,5-1 ч и оставляли стоять в течение 0,5-1 ч. Нижний (органический) слой переносили в теперь пустой вторичный реактор R2 и концентрировали до около 200-300 г в вакууме при температуре ниже 40°C. Воду (1500-2000 г) загружали в R1 и реакцию смесь перемешивали в R2 добавляли по каплям при перемешивании при 20-30°C в течение 1 ч и полученную смесь перемешивали в течение 1-2 ч. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой (100 г). Изопропилацетат (440 г) загружали в первичный реактор R1 при 20-30°C и влажный осадок загружали также в R1. Полученную смесь нагревали до 50-60°C и перемешивали при этой температуре в течение 2-4 ч. Полученную реакцию смесь охлаждали до 20-30°C, смесь фильтровали и фильтр промывали изопропилацетатом (100 г). Твердое вещество сушили при 40-45°C в течение 18-24 ч. Выход соединения (S,S)-10, как правило, находился в диапазоне 45-75%. Чистота составляла выше чем 96%.

Гидрохлорид (3S,4S)-транс-6-(4-метил-пирролидин-3-ил)-3-(тетрагидро-пиран-4-ил)-7Н-имидазо[1,5-а]пиазин-8-она (3S,4S)-(12)



(3S,4S)-10 (100 г, 0,21 моль) загружали в первичный реактор R1 в атмосфере азота и добавляли MeOH (2400 г). Катализатор Pd/C (10%, 10 г) загружали в реактор в атмосфере азота и полученную реакционную смесь подвергали гидрированию (0,3-0,4 МПа) в течение 12-24 ч при 20-30°C. В этот момент проводили анализ ВЭЖХ, чтобы убедиться, что осталось меньше чем 1% исходного материала. Реакционную смесь фильтровали через целитовую прокладку (50-100 г) и целит промывали MeOH (200 г). Объединенные фильтраты загружали во вторичный реактор R2 и выпаривали в вакууме при температуре ниже 40°C до около 400 мл. Раствор HCl (30-35 г) в MeOH (200 г) загружали по каплям в реакционную смесь при температуре 0-10°C. Затем реакционную смесь нагревали до 20-25°C и перемешивали в течение 8-12 ч при этой температуре. Анализ ВЭЖХ на этой стадии служил для подтверждения того, что меньше чем 1% промежуточного соединения (3S,4S)-11 осталось в растворе. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при температуре ниже 40°C до объема, составляющего около 200-250 мл. Реакционную смесь охлаждали до 20-25°C и полученную реакционную смесь добавляли по каплям при перемешивании при 20-25°C к EtOAc (1800 г) и полученную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 12-18 ч. Твердое вещество отфильтровывали в атмосфере азота и промывали EtOAc (100 г). Твердое вещество сушили в потоке азота при 20-30°C в течение 18-24 ч. Выход (3S,4S)-12, как правило, находился в диапазоне 70-100%.

(3S,4S)-транс-6-(4-Метил-1-пиримидин-2-илметил-пирролидин-3-ил)-3-(тетрагидро-пиран-4-ил)-7Н-имидазо[1,5-а]пиазин-8-он (P3.1)



Дихлорметан (1330 г) загружали в первичный реактор R1 при комнатной температуре в атмосфере азота и добавляли соединение (S,S)-12 (100 г, 0,238 моль), а затем гидрохлорид 2-хлорметилпиримидина (47,2 г, 0,286 моль) и реакционную смесь охлаждали до 0-10°C при перемешивании. N,N-диизопропилэтиламин (153 г, 1,19 моль) добавляли по каплям при температуре 0-10°C и реакционную смесь нагревали до 20-30°C и перемешивали при этой температуре в течение 44-48 ч. В этот момент проводили анализ ВЭЖХ, чтобы подтвердить, что осталось не более 5% (S,S)-12 (в случае, если это испытание не удалось, добавляли 3,9 г порции гидрохлорида 2-хлорметилпиримидина и реакционную смесь перемешивали еще в течение 48 ч при 20-30°C). К реакционной смеси добавляли воду (500 г) при 20-30°C и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1-2 ч. Нижний слой переносили во вторичный реактор R2. Дихлорметан (266 г) загружали в R1 и смесь перемешивали в течение 1-2 ч при 20-30°C. Нижний слой переносили в R2, затем добавляли воду (200 г) и реакционную смесь охлаждали до 0-10°C. Реактор перемешивали, в то время как концентрированную HCl (около 80 г) добавляли по каплям при перемешивании при температуре 0-10°C до тех пор, пока pH реакционной смеси не достигал 2-4, после чего реакционную смесь перемешивали при 0-10°C в течение 1-2 ч. Перемешивание прекращали и фазам давали разделиться. Нижний слой загружали в теперь пустой R1, а затем загружали воду (100 г). R1 перемешивали в течение 1-2 ч при 0-10°C, после чего верхний слой переносили в R2. Реакционную смесь в R2 нагревали до 10-20°C и медленно добавляли карбонат натрия (50 г) (осторожно: выделение газа) при 10-20°C до достижения pH 8-9. DCM (266 г) загружали в R2 и реактор перемешивали при 10-30°C в течение 1-2 ч. Нижний (органический) слой переносили в R1. DCM (266 г) загружали в R2 и реактор перемешивали при 10-30°C в течение 1-2 ч. Нижний (органический) слой переносили в R1. DCM (266 г) загружали в R2 и реактор перемешивали при 10-30°C в течение 1-2 ч. Нижний (органический) слой переносили в R1. Смесь в R1 фильтровали через пробку сульфата натрия (50 г) в R2 и фильтр промывали DCM (133 г).

Объединенные органические фильтраты концентрировали в вакууме до около 266-400 г при температуре ниже 45°C. Изопропанол (600 г) загружали в R2 и полученную смесь концентрировали в вакууме при температуре ниже 45°C. Полученную смесь охлаждали до 20-30°C и добавляли затравочные кри-

сталлы (100 мг). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1-4 ч при 20-30°C. Гептаны (100 г) загружали в реакционную смесь при 20-30°C, а затем загружали затравочные кристаллы (100 мг). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1-4 ч при 20-30°C. Гептаны (300 г) загружали в реакционную смесь при 20-30°C и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 6-12 ч при 20-30°C. Твердое вещество отфильтровывали и промывали смесью изопропанол:гептаны (1:3, 100 г). Твердое вещество сушили в вакууме при 40-45°C в течение 18-24 ч. Анализ ВЭЖХ полученного твердого вещества подтвердил чистоту лучше, чем 97,5%. Выход (S,S)-P3.1, как правило, находился в диапазоне 50-80%.

Пример 2. Состав соединения P3.1.

Провели исследование стабильности соединения P3.1. Аликвоты образцов соединения P3.1 помещали в полиэтиленовые пакеты с двойными стенками, которые прикрепляли, а затем запечатывали в алюминиевый пакет. Образцы хранили при температуре окружающей среды и при температуре 40-45°C (без контроля влажности), испытания проводили в течение 3-месячного периода. За время исследования не было никаких изменений во внешнем виде или чистоте материала ни при комнатной температуре, ни в условиях ускоренной деградации, что указывает на то, что лекарственное вещество не подвержено быстрому воздействию ускоренной температурной деградации.

В другом исследовании стабильности соединения P3.1 растворяли в концентрации, составляющей около 40 мг/мл очищенной воды, и оценивали в отношении чистоты в течение 8 дней. Образцы хранили как в условиях холодильника, так и в условиях окружающей среды, и испытывали при T=0, 2-й и 8-й день. В ходе исследования не наблюдалось значительного изменения чистоты соединения или внешнего вида раствора.

В еще одном исследовании стабильности дизайн исследования включает в себя хранение образцов при 25°C ± 2°C/60% относительной влажности (RH) ± 5% (RH), а также при 40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH. Образцы хранили в пакетах, сопоставимых с теми, которые используют для упаковки соединения P3.1. Исследование предназначено для оценки стабильности соединения P3.1 на срок вплоть до 6 месяцев при температуре ускоренной деградации и в течение 36 месяцев при определенной температуре хранения, составляющей 25°C.

Упаковку соединения P3.1 получают путем непосредственного заполнения соединением непрозрачных белых желатиновых капсул (порошок в капсуле, PIC). Связующие, объемообразующие средства или другие вспомогательные вещества не добавляют. Капсулы содержат от 10 до 100 мг соединения P3.1.

Упаковку подвергают мониторингу в исследовании стабильности от 6 до 36 месяцев. Условия включают в себя 25°C/60% относительной влажности и 40°C/75% относительной влажности (только 6 месяцев). Испытание предусматривает анализ внешнего вида, содержание анализируемых веществ и сопутствующих примесей, а также анализ растворения и влажности. Группу исследования при 5°C также включали, но не испытывали, если нет признаков нестабильности продукта в группе исследования при 25°C.

Альтернативно, лекарственную форму получают путем смешивания соединения P3.1 с выбранными вспомогательными веществами. Вспомогательные вещества, которые можно использовать, приведены ниже в табл. 2:

Таблица 2

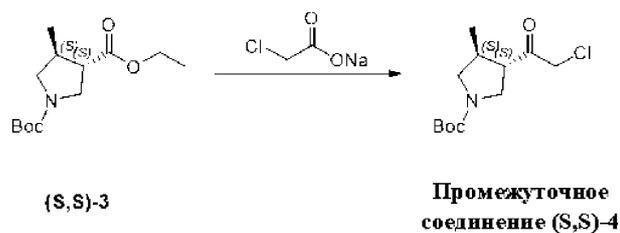
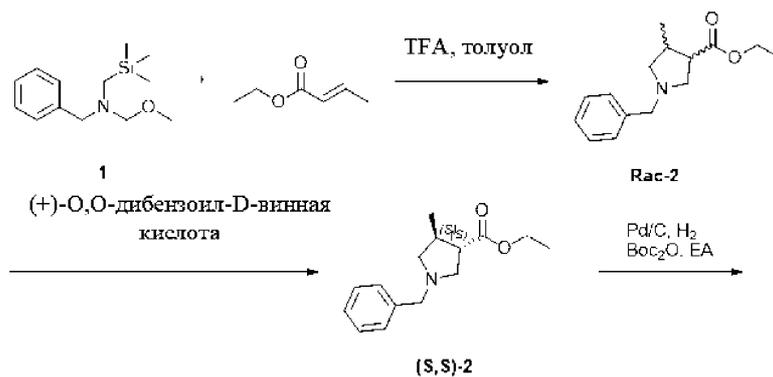
Предлагаемые вспомогательные вещества для будущего производства лекарственного препарата

Вспомогательное вещество	Цель
Предварительно желатинизированный крахмал, NF	Наполнитель, плацебо
Микрористаллическая целлюлоза, NF	Наполнитель, плацебо
Коллоидный диоксид кремния, NF	Вещество, способствующее скольжению
Стеарат магния, NF (не крупного рогатого скота)	Смазывающее средство

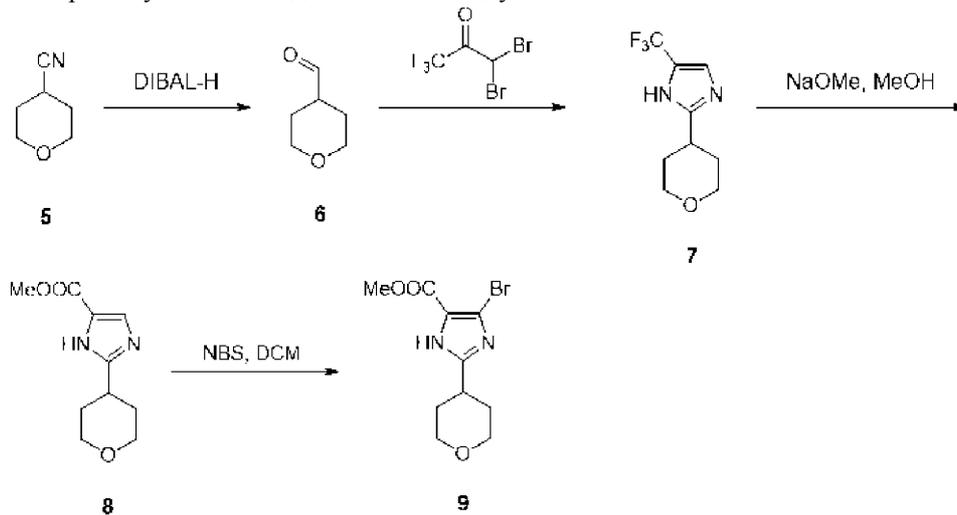
#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ синтеза 6-[(3S,4S)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-3-тетрагидропиран-4-ил-7Н-имидазо[1,5-а]пиазин-8-она (соединения P3.1), причем способ не предусматривает хирального хроматографического разделения энантиомерных форм любого промежуточного соединения и конечного продукта, причем способ включает стадии:

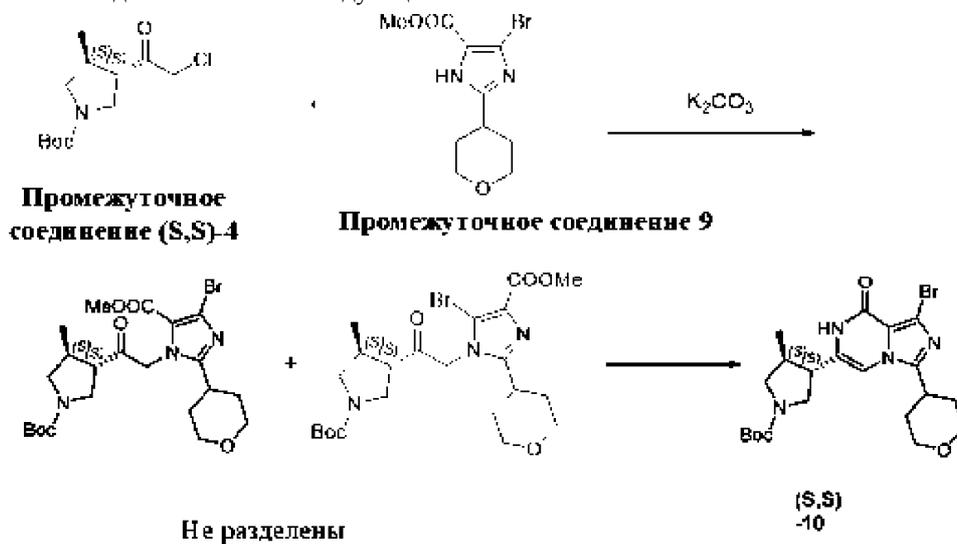
А) синтез промежуточного соединения 4 по следующей схеме:

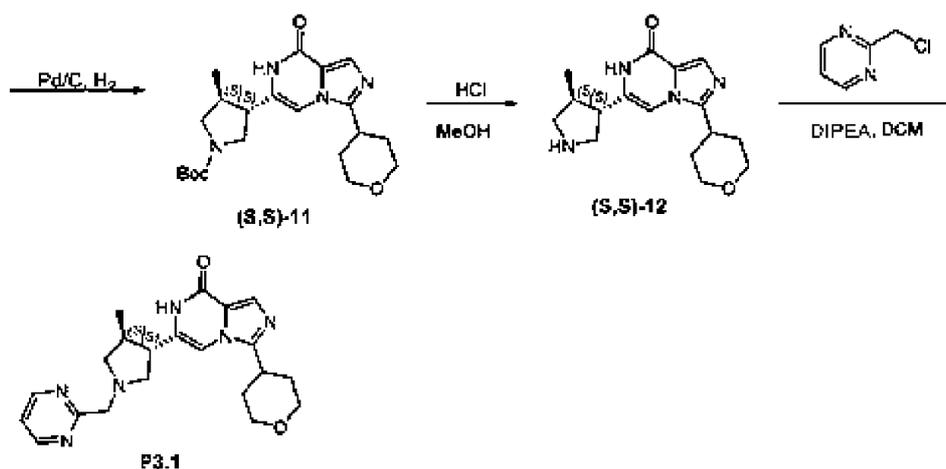


В) синтез промежуточного соединения 9 по следующей схеме:



и С) синтез соединения РЗ.1 по следующей схеме:





2. Способ по п.1, в котором выход соединения P3.1 составляет по меньшей мере 50, по меньшей мере 60, по меньшей мере 70, по меньшей мере 80 или по меньшей мере 90%.

3. Способ по п.1 или 2, в котором хиральная чистота соединения P3.1 составляет выше 95,0, выше 96,0, выше 97,0, выше 98,0, выше 99,0, выше 99,5, выше 99,8 или выше 99,9%.

4. Способ по одному из пп.1-3, в котором чистота соединения P3.1 составляет выше 95,0, выше 96,0, выше 97,0, выше 98,0, выше 99,0, выше 99,5, выше 99,8 или выше 99,9%.

5. Способ по одному из пп.1-4, в котором содержание примесей составляет менее 5, менее 2, менее 1, менее 0,5, менее 0,2 или менее 0,1%.

