

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392317 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.26(22) Дата подачи заявки
2022.04.29(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЕ ИЗОХИНОЛОНА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202110472916.7; 202110594411.8

(32) 2021.04.29; 2021.05.28

(33) CN

(86) PCT/CN2022/090175

(87) WO 2022/228544 2022.11.03

(71) Заявитель:

СУЧЖОУ САНКЭЙДИА
БИОФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
КО., ЛТД.; ЦЗЯНСУ ХЭНЖУЙ
ФАРМАСЬЮТИКАЛС КО., ЛТД.
(CN)

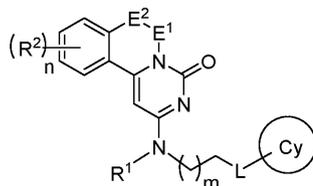
(72) Изобретатель:

Ли Чжия, У Цзе, Ху Иминь, Ван
Гобао, Ян Чанюн, Хуан Сяосин, Чжан
Цзиньши (CN)

(74) Представитель:

Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.,
Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к изохинолоновому соединению и его применению. В частности, в настоящем изобретении предложено соединение 4-Н пиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, ротамер или таутомер, где R¹, R², E¹, E², кольцо Cy, m и n определены в представленном описании.



A1

202392317

202392317

A1

СОЕДИНЕНИЕ ИЗОХИНОЛОНА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к области фармацевтики и относится к соединениям изохинолинона и их применению.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

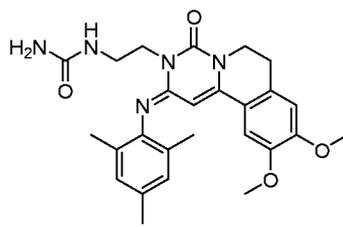
Фосфодиэстеразы (PDE) относятся к суперсемейству ферментных систем, включающему 11 семейств, каждое из которых играет роль в различных сигнальных трансдукциях и регулирует отдельный физиологический процесс. Среди них PDE3 обладает способностью гидролизовать как цАМФ (циклический аденозинмонофосфат), так и цГМФ (циклический гуанозин-монофосфат), и активность в отношении цАМФ примерно в десять раз выше, чем активность в отношении цГМФ. Существует два генетических подтипа PDE3: PDE3A и PDE3B, которые расположены на хромосоме 11 и хромосоме 12, соответственно. Согласно стартовому кодону, PDE3A можно разделить на три подтипа: PDE3A1, PDE3A2 и PDE3A3, которые присутствуют главным образом в сердце, тромбоцитах, гладких мышцах сосудов и ооцитах, служат для регулирования сократимости миокарда, агрегации тромбоцитов, сокращения гладких мышц сосудов, созревания ооцитов, высвобождения ренина и т. д. Существует только один подтип PDE3B: PDE3B1, который в основном присутствует в липоцитах, клетках печени, сперматоцитах и поджелудочной железе и в основном участвует в регуляции сигнальной трансдукции инсулина, инсулиноподобных факторов роста и лептина. Он играет важную роль при метаболических заболеваниях, таких как ожирение и диабет. Основные селективные ингибиторы PDE3 включают цилостазол, цилостамид, милринон, амринон, эноксимон, сизуазодан и т. д.

Например, амринон ингибирует активность PDE3, увеличивает концентрацию цАМФ в клетках миокарда и увеличивает концентрацию Ca^{2+} в клетках, тем самым оказывая положительный инотропный эффект в полной мере. Между тем, амринон непосредственно действует на гладкомышечные клетки сосудов, оказывая хороший сосудорасширяющий эффект, увеличивая сократимость миокарда, снижая давление в легочной артерии и восстанавливая функцию сердца и легких. Он имеет большое значение при лечении хронической легочной болезни в сочетании с сердечной недостаточностью. Кроме того, цилостазол клинически используется для лечения агрегации тромбоцитов, легочной гипертензии (ЛАГ), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), перемежающейся хромоты и заболевания малых сосудов головного мозга.

В другом аспекте PDE4 является высокоспецифичным для цАМФ, и существует 4 подтипа PDE4: PDE4A, PDE4B, PDE4C и PDE4D. PDE4 участвует в активации моноцитов и макрофагов, инфильтрации нейтрофилов, пролиферации гладких мышц сосудов, вазодилатации, сокращении миокарда и других связанных патофизиологических процессах и влияет на работу центральной нервной системы, сердечно-сосудистую функцию, воспаление/иммунную систему, адгезию клеток и т. д. PDE4 играет ведущую регуляторную роль в экспрессии про- и противовоспалительных медиаторов. Ингибиторы PDE4 могут ингибировать высвобождение вредных медиаторов из воспалительных клеток.

Новая молекула с ингибирующей активностью как PDE3, так и PDE4 может вызывать бронходилатацию, как агонист β -адренергических рецепторов, и противовоспалительное действие, как ингаляционный глюкокортикоид. Две взаимодополняющие способности нацеливания могут достичь лучшего эффекта, чем одна.

Например, RPL554
(9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-3-(N-карбамоил-2-аминоэтил)-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он) представляет собой ингибитор с двойной мишенью PDE3/PDE4, раскрытый в WO00/58308A1. Последние клинические данные фазы II показывают, что препарат может значительно улучшить бронходилатацию и симптомы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, и что препарат хорошо переносился и не вызывал заметных нежелательных явлений; например, проблемы с сердцем, тошнота и диарея были легкими. Безопасность препарата и его "ограниченное системное воздействие" обнадеживают.

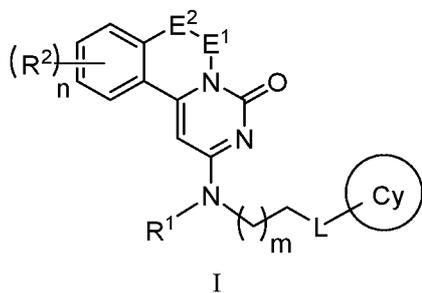


RPL554

Кроме того, другие компании также принимали активное участие в разработке молекул PDE3/4; например, опубликованные связанные патентные заявки включают WO2016040083, WO2020011254, WO2018020249, WO2014140647, WO2020011254 и т. д. Однако для лучшего удовлетворения рыночного спроса все еще существует необходимость в разработке новых высокоэффективных низкотоксичных селективных ингибиторов PDE.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,



где R^1 представляет собой арил или гетероарил, и арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A1} ;

каждый R^{A1} независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксигруппы, нитрогруппы, аминогруппы, цианогруппы, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, C_{3-7} циклоалкокси, 3-7-членного гетероциклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкокси, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, и каждый из алкила, алкокси, циклоалкила, циклоалкокси, гетероциклоалкила, гетероциклоалкокси, арила и гетероарила независимо замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксигруппы, оксогруппы, нитрогруппы, цианогруппы и аминогруппы;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксигруппы, нитрогруппы, аминогруппы, цианогруппы, C_{1-6} алкила, C_{2-7} алкенила, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-7} алкенилокси, C_{3-7} циклоалкокси, 3-7-членного гетероциклоалкокси, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, и гидроксигруппы, аминогруппы, алкила, алкенила, циклоалкила, гетероциклоалкила, алкокси, алкенилокси, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R^{A2} ;

каждый R^{A2} независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксигруппы, нитрогруппы, аминогруппы, цианогруппы, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_{3-7} циклоалкокси, 3-7-членного гетероциклоалкокси, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, и каждый из алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, арила и гетероарила независимо замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксигруппы, оксогруппы, нитрогруппы, цианогруппы и аминогруппы;

E^1 представляет собой $-(CH_2)_q-$;

q выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3 и 4;

E^2 выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-NH-$, $-S-$ и одинарной связи;

m выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4;

n выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4;

L выбран из группы, состоящей из $-N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-S-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^6)CH_2-$, $-N(R^6)C(O)CH_2-$, $-NHS(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$ и одинарной связи;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси и C_{1-3} алкила, и алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидрокси, оксо, нитро, амино и циано;

кольцо Су представляет собой гетероциклоалкил или гетероарил, и гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A3} ;

каждый R^{A3} независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидрокси, нитро, циано, C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, SR' , SOR' , SO_2R' , $SO_2NR'(R'')$, $NR'(R'')$, $COOR'$ и $CONR'(R'')$, и каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидрокси, оксо, нитро, циано и амино; и

каждый из R' и R'' независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, гидрокси, C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, и каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидрокси, оксо, нитро, циано и амино.

В некоторых вариантах реализации в соединении формулы I E^1 представляет собой $-(CH_2)_q-$, и q равно 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации в соединении формулы I E^2 представляет собой одинарную связь.

В некоторых вариантах реализации в соединении формулы I E^1 представляет собой $-(CH_2)_q-$, и q равно 1 или 2; и E^2 представляет собой одинарную связь.

В некоторых вариантах реализации в соединении формулы I E^2 представляет собой $-NH-$.

В некоторых вариантах реализации в соединении формулы I E^1 представляет собой $-(CH_2)_q-$, и q равно 1 или 2; и E^2 представляет собой $-NH-$.

В некоторых других вариантах реализации в соединении формулы I m равно 1 или 2.

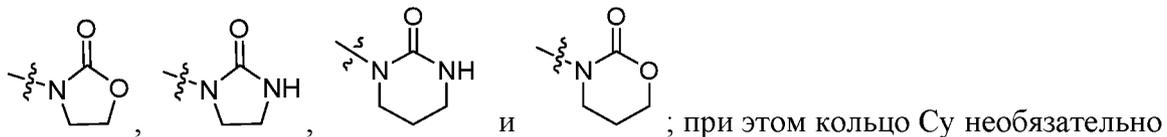
В некоторых вариантах реализации в соединении формулы I E^1 представляет собой $-(CH_2)_q-$, и q равно 1 или 2; E^2 представляет собой $-NH-$; и m равно 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации в соединении формулы I E^1 представляет собой $-(CH_2)_q-$, и q равно 1 или 2; E^2 представляет собой одинарную связь; и m представляет

собой 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации в соединении формулы I кольцо Су представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил, и гетероциклоалкил обязательно замещен одним или более R^{A3} , и R^{A3} является таким, как определено выше.

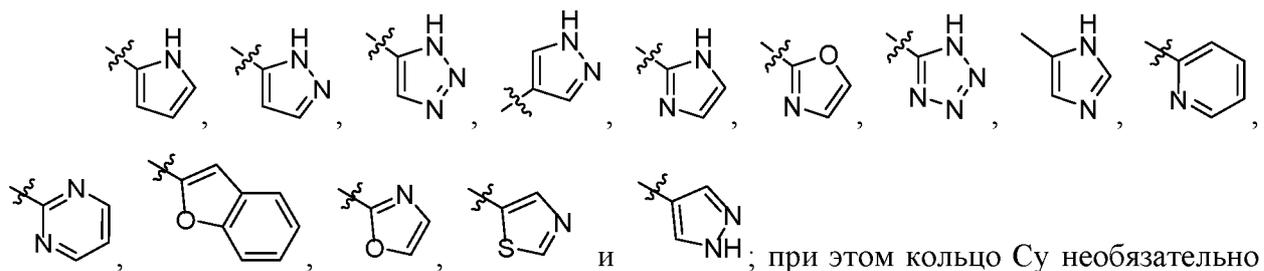
Кроме того, в некоторых вариантах реализации в соединении формулы I кольцо Су выбрано из группы, состоящей из



; при этом кольцо Су обязательно замещено одним или более R^{A3} , и R^{A3} является таким, как определено выше.

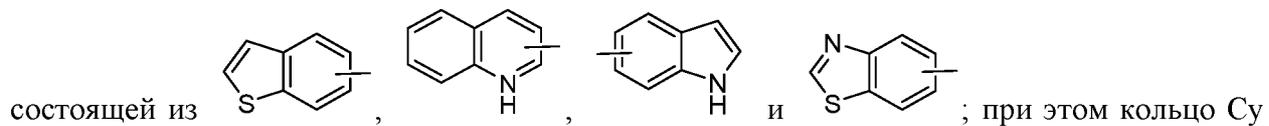
В другом аспекте в соединении формулы I, представленном в некоторых вариантах реализации, кольцо Су представляет собой 5-10-членный гетероарил, и гетероарил обязательно замещен одним или более R^{A3} , и R^{A3} является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах реализации в соединении формулы I кольцо Су выбрано из группы, состоящей из



; при этом кольцо Су обязательно замещено одним или более R^{A3} , и R^{A3} является таким, как определено выше.

В некоторых других вариантах реализации в соединении формулы I кольцо Су представляет собой 9-10-членный гетероарил, и гетероарил обязательно замещен одним или более R^{A3} , и R^{A3} является таким, как определено выше. Кольцо Су выбрано из группы,



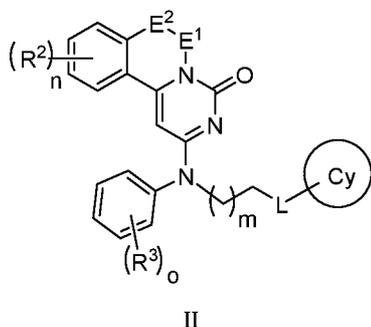
состоящей из ; при этом кольцо Су обязательно замещено одним или более R^{A3} , и R^{A3} является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах реализации в соединении формулы I каждый R^{A3} независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксидной, амино и C_{1-6} алкила, и алкил обязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксидной, оксо, нитро, циано и амино.

В некоторых других вариантах реализации в соединении формулы I каждый R^{A3} независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксидной, амино, C_{3-7} циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила, и циклоалкил или гетероциклоалкил

необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксиды, оксо, нитро, циано и амино.

В другом аспекте в соединении формулы I, представленном в некоторых вариантах реализации изобретения, R^1 представляет собой C_{6-10} арил, и арил необязательно замещен одним или более R^{A1} , и R^{A1} является таким, как определено выше. Кроме того, соединение формулы I представляет собой соединение формулы II,



В соединении формулы II, представленном в некоторых вариантах реализации, каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксиды, амино, циано, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси, и алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксиды, оксо, нитро, циано и амино. В соединении формулы II, представленном в некоторых других вариантах реализации, каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из C_{3-7} циклоалкила, C_{3-7} циклоалкокси, 3-7-членного гетероциклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкокси, и каждый из циклоалкила, циклоалкокси, гетероциклоалкила и гетероциклоалкокси независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксиды, оксо, нитро, циано и амино. В соединении формулы II, представленном в некоторых других вариантах реализации, каждый R^3 независимо представляет собой C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил, и арил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями дейтерия, галогена, гидроксиды, оксо, нитро, циано и амино.

Кроме того, в соединении формулы I или формулы II, представленном в некоторых вариантах реализации, каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксиды, амино и циано.

В некоторых других вариантах реализации в соединении формулы I или формулы II каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкокси, C_{2-7} алкенилокси, C_{3-7} циклоалкокси и 3-7-членного гетероциклоалкокси, и алкокси, алкенилокси, циклоалкокси и гетероциклоалкокси необязательно замещены одним или более R^{A2} , и R^{A2} является таким, как определено выше.

В некоторых других вариантах реализации в соединении формулы I или формулы

II n выбрано из группы, состоящей из 0, 1 и 3. В некоторых других вариантах реализации в соединении формулы I или формулы II n равно 2.

В некоторых вариантах реализации в соединении формулы II R³ представляет собой C₁₋₆ алкил, такой как метил, этил или пропил.

В некоторых вариантах реализации в соединении формулы II R³ представляет собой C₁₋₆ алкокси, такой как метокси, этокси или пропокси.

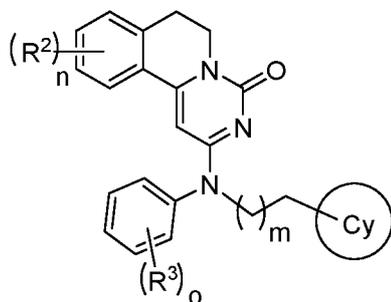
В некоторых вариантах реализации в соединении формулы I R¹ представляет собой 2,4,6-триметилфенил или 2,4,6-триметоксифенил.

В другом аспекте в соединении формулы I или формулы II L выбран из группы, состоящей из -N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -C(O)N(R⁶)-, -NHS(O)₂- и одинарной связи.

В некоторых вариантах реализации в соединении формулы I или формулы II L представляет собой -N(R⁶)-. В некоторых вариантах реализации в соединении формулы I или формулы II L представляет собой -N(R⁶)C(O)-. В некоторых вариантах реализации в соединении формулы I или формулы II L представляет собой -C(O)N(R⁶)-. Кроме того, в некоторых вариантах реализации в соединении формулы I или формулы II R⁶ представляет собой водород или C₁₋₃ алкил (например, метил, этил или пропил), и алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, оксо, нитро, амино и циано. В некоторых вариантах реализации в соединении формулы I или формулы II R⁶ представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации в соединении формулы I или формулы II R⁶ представляет собой метил.

В некоторых других вариантах реализации в соединении формулы I или формулы II L представляет собой -NHS(O)₂-. В некоторых вариантах реализации в соединении формулы I или формулы II L представляет собой одинарную связь.

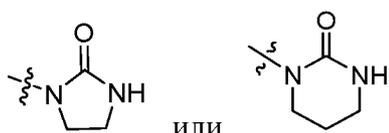
В другом аспекте соединение формулы I или формулы II представляет собой соединение формулы III,



III

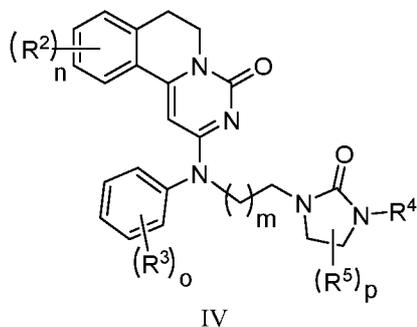
, где кольцо Cy, R², m, n, R³ и o являются такими, как определено выше.

В некоторых вариантах реализации в соединении формулы I или формулы II или формулы III кольцо Cy представляет собой



или ; при этом кольцо Су необязательно замещено одним или более R^{A3} , и R^{A3} является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы I представляет собой соединение формулы IV,



где R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и C_{3-7} циклоалкила, и каждый из алкила и циклоалкила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, оксо, нитро, циано и амина;

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, нитро, циано, C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, и каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, оксо, нитро, циано и амина;

p выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4;

R^2 , m и n являются такими, как определено в соединении формулы I, и

R^3 и o являются такими, как определено в соединении формулы II.

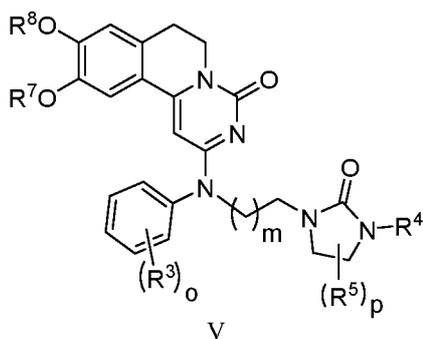
В некоторых вариантах реализации в соединении формулы IV R^4 представляет собой водород или C_{1-6} алкил (например, C_{1-3} алкил, метил, этил и пропил), и алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и амина.

В некоторых других вариантах реализации в соединении формулы IV каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, нитро и циано.

В некоторых других вариантах реализации в соединении формулы IV каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила, и каждый из алкила, циклоалкила и гетероциклоалкила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы,

состоящей из дейтерия, галогена, гидроксиды, оксо, нитро, циано и амина.

В некоторых других вариантах реализации в соединении формулы IV каждый R^5 независимо представляет собой 6-10-членный арил (например, фенил) или 5-10-членный гетероарил (например, 5-6-членный гетероарил, пиридин; и 9-10-членный гетероарил), и арил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксиды, оксо, нитро, циано и амина. Кроме того, соединение формулы I представляет собой соединение формулы V,



где R^7 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, C_{1-6} алкила, C_{2-7} алкенила, C_{3-7} циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила, и каждый из алкила, алкенила, циклоалкила и гетероциклоалкила независимо необязательно замещен одним или более R^{A4} ;

R^{A4} выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксиды, оксо, нитро, амина, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, и каждый из алкила, алкокси, циклоалкила и гетероциклоалкила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксиды, оксо, нитро, циано и амина;

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, C_{1-6} алкила, C_{2-7} алкенила, C_{3-7} циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила, и каждый из алкила, алкенила, циклоалкила и гетероциклоалкила независимо необязательно замещен одним или более R^{A5} ;

R^{A5} выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксиды, оксо, нитро, амина, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, и каждый из алкила, алкокси, циклоалкила и гетероциклоалкила независимо необязательно замещен одним или более заместителями из дейтерия, галогена, гидроксиды, оксо, нитро, циано и амина;

m является таким, как определено в соединении формулы I;

R^3 и o являются такими, как определено в соединении формулы II; и

R^4 , R^5 и p являются такими, как определено в соединении формулы V.

В некоторых вариантах реализации в соединении формулы $V R^8$ представляет собой водород или C_{1-6} алкил, и алкил необязательно замещен одним или более R^{A5} , и R^{A5} является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах реализации в соединении формулы $V R^8$ представляет собой C_{2-7} алкенил (например, C_{2-4} алкенил, пропенил или аллил) или 3-7-членный гетероциклоалкил (например, 3-5-членный гетероциклоалкил), и алкенил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R^{A5} , и R^{A5} является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах реализации в соединении формулы $V R^8$ представляет собой C_{3-7} циклоалкил, и циклоалкил необязательно замещен одним или более R^{A5} , и R^{A5} является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах реализации в соединении формулы $V R^{A5}$ выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, оксо, нитро, амина и циано.

В некоторых вариантах реализации в соединении формулы $V R^{A5}$ выбран из группы, состоящей из C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила и C_{6-10} арила, и циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, оксо, нитро и циано.

В некоторых вариантах реализации в соединении формулы $V R^{A5}$ выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и 5-10-членного гетероарила, и каждый из алкила, алкокси и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, оксо, нитро и циано.

В другом аспекте в некоторых вариантах реализации в соединении формулы $V R^7$ выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и C_{3-7} циклоалкила, и каждый из алкила и циклоалкила независимо необязательно замещен одним или более R^{A4} , и R^{A4} является таким, как определено выше.

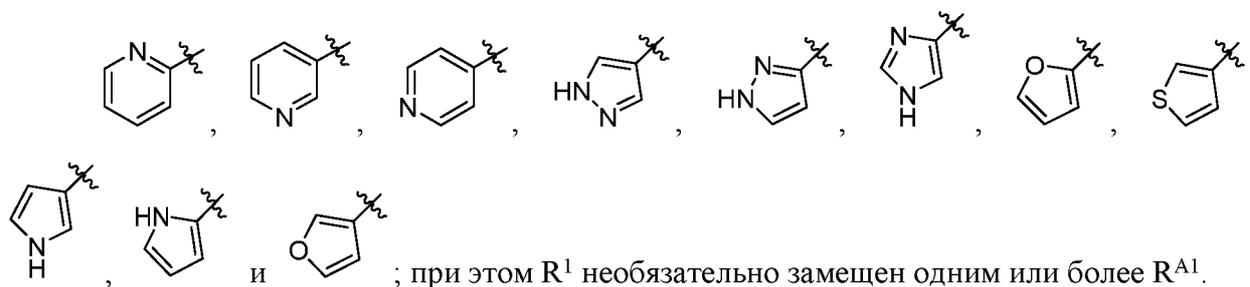
В некоторых вариантах реализации в соединении формулы $V R^7$ представляет собой C_{2-7} алкенил или 3-7-членный гетероциклоалкил, и алкенил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R^{A4} , и R^{A4} является таким, как определено выше.

В некоторых других вариантах реализации в соединении формулы $V R^{A4}$ выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, оксо, нитро, амина и циано.

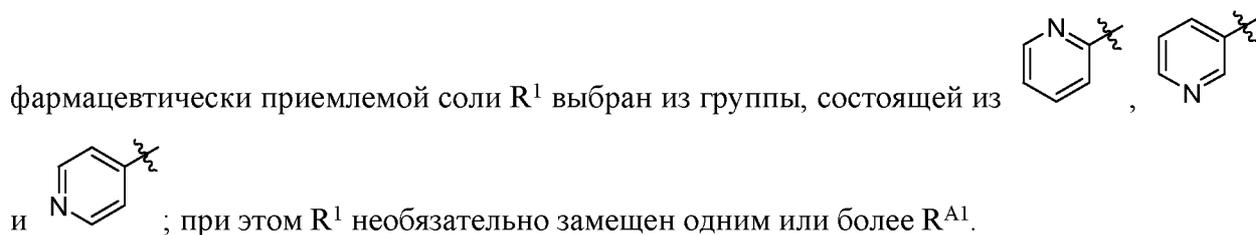
В некоторых других вариантах реализации в соединении формулы $V R^{A4}$ выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, и каждый из алкила, алкокси, циклоалкила и гетероциклоалкила независимо необязательно замещен одним или более

заместителями дейтерия, галогена, гидроксигруппы, оксо-, нитро- и циано-

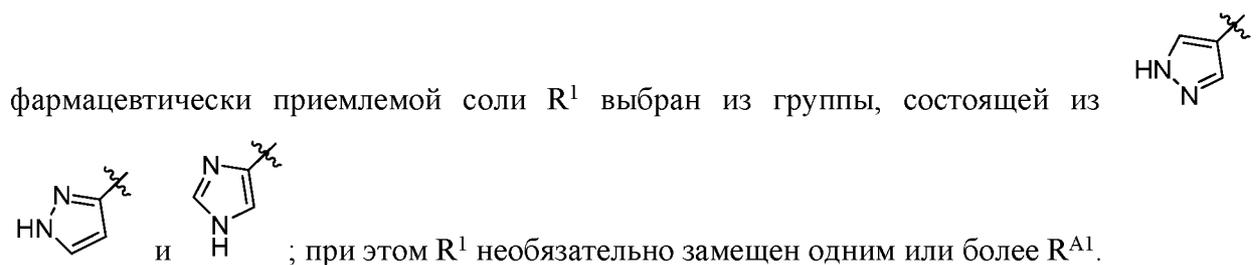
В другом аспекте в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, предложенном в некоторых вариантах осуществления, R^1 выбран из группы, состоящей из



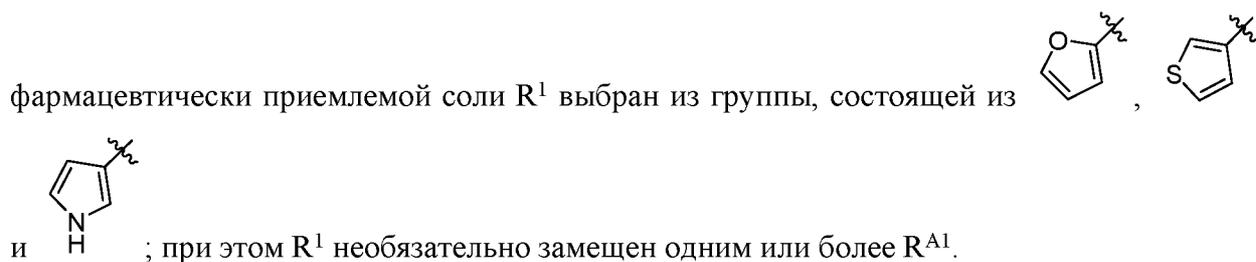
В некоторых вариантах реализации в соединении формулы I или его



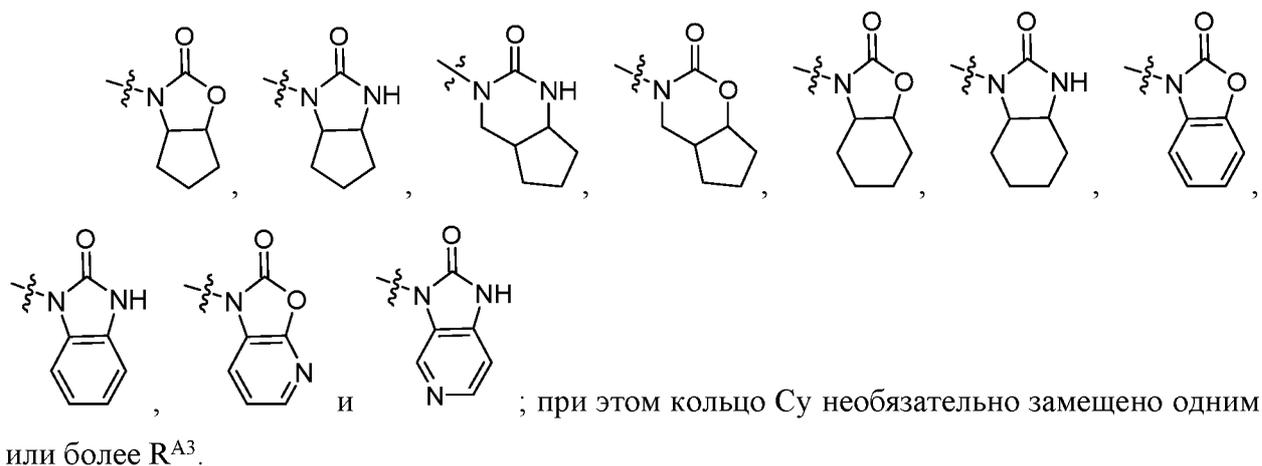
В некоторых вариантах реализации в соединении формулы I или его



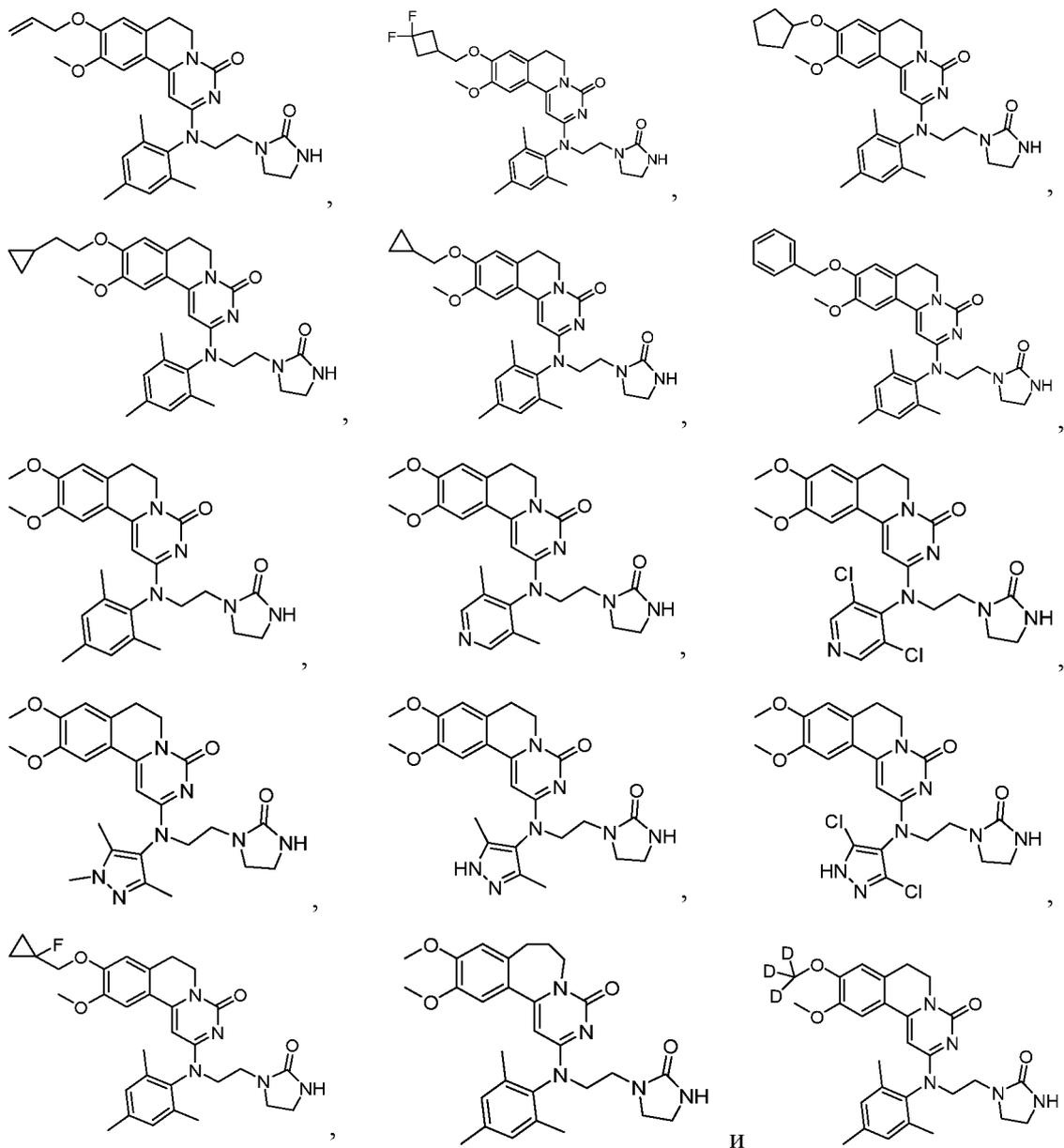
В некоторых вариантах реализации в соединении формулы I или его



В другом аспекте в некоторых вариантах реализации в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли кольцо S_u представляет собой 7-9-членный гетероциклоалкил, и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R^{A3} . В некоторых вариантах реализации в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли кольцо S_u выбрано из группы, состоящей из



Типичные соединения формулы I включают, но не ограничиваются ими:



В изобретении дополнительно предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из

соединений формулы I, II, III, IV или V или их фармацевтически приемлемых солей, раскрытых выше, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах реализации изобретения единичная доза фармацевтической композиции составляет 0,001-1000 мг.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит 0,01-99,99% соединения формулы I, II, III, IV или V или его фармацевтически приемлемой соли, раскрытых выше, в расчете на общую массу композиции. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит 0,1-99,9% соединения формулы I, II, III, IV или V или его фармацевтически приемлемой соли, раскрытых выше. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит 0,5-99,5% соединения формулы I, II, III, IV или V или его фармацевтически приемлемой соли, раскрытых выше. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит 1-99% соединения формулы I, II или III или его фармацевтически приемлемой соли, раскрытых выше. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит 2-98% соединения формулы I, II, III, IV или V или его фармацевтически приемлемой соли, раскрытых выше.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с PDE, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I, II, III, IV или V или его фармацевтически приемлемой соли, раскрытых выше, или фармацевтической композиции, раскрытой выше.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения связанное с PDE расстройство предпочтительно представляет собой астму, обструктивное заболевание легких, сепсис, нефрит, диабет, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, язвенный энтерит или ревматизм.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ предупреждения и/или лечения астмы, обструктивного заболевания легких, сепсиса, нефрита, диабета, аллергического ринита, аллергического конъюнктивита, язвенного энтерита или ревматизма, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I, II, III, IV или V или его фармацевтически приемлемой соли, раскрытых выше, или фармацевтической композиции, раскрытой выше.

В настоящем изобретении дополнительно предложено применение соединения формулы I, II, III, IV или V или его фармацевтически приемлемой соли, раскрытых выше, или фармацевтической композиции, раскрытой выше, для получения лекарственного средства для предотвращения и/или лечения расстройства, связанного с PDE. В некоторых

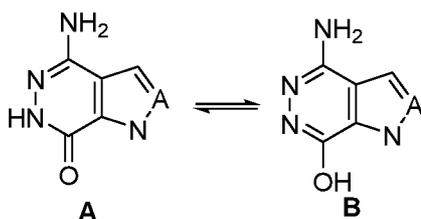
вариантах осуществления данного изобретения связанное с PDE расстройство предпочтительно представляет собой астму, обструктивное заболевание легких, сепсис, нефрит, диабет, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, язвенный энтерит или ревматизм.

В настоящем изобретении дополнительно предложено применение соединения формулы I, II, III, IV или V или его фармацевтически приемлемой соли, раскрытой выше, или фармацевтической композиции, раскрытой выше, для получения лекарственного средства для предотвращения и/или лечения астмы, обструктивного заболевания легких, сепсиса, нефрита, диабета, аллергического ринита, аллергического конъюнктивита, язвенного энтерита или ревматизма.

В другом аспекте фармацевтически приемлемая соль соединения по настоящему изобретению представляет собой неорганическую или органическую соль.

В другом аспекте соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в конкретных геометрических или стереоизомерных формах. В настоящем описании рассматриваются все такие соединения, включая цис- и транс-изомеры, (-)- и (+)-энантиомеры, (R)- и (S)-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомер, (L)-изомер и их рацемические смеси и другие смеси, такие как энантиомерно или диастереомерно обогащенные смеси, все из которых находятся в пределах объема настоящего изобретения. Дополнительные асимметричные атомы углерода могут присутствовать в заместителях, таких как алкильная группа. Все такие изомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения.

Соединения и промежуточные соединения по настоящему изобретению также могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы включены в объем настоящего изобретения. Термин "таутомер" или "таутомерная форма" относится к структурным изомерам с различными энергиями, которые могут взаимно конвертироваться через низкий энергетический барьер. Например, протонные таутомеры (также известные как таутомеры переноса протонов) включают взаимную конверсию посредством миграции протонов, такую как кето-енол и имин-энамин, изомеризацию лактам-лактима. Пример лактамно-лактимного равновесия присутствует между A и B, как показано ниже.



Все соединения в настоящем изобретении могут быть изображены как форма A или

форма В. Все таутомерные формы находятся в пределах объема настоящего изобретения. Номенклатура соединений не исключает никаких таутомеров.

Соединения по настоящему изобретению могут быть асимметричными; например, соединения имеют один или более стереоизомеров. Если не указано иное, все стереоизомеры включают, например, энантиомеры и диастереомеры. Соединения по настоящему изобретению, содержащие асимметричные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активной чистой форме или в рацемической форме. Оптически активная чистая форма может быть выделена из рацемической смеси или синтезирована с использованием хиральных исходных материалов или хиральных реагентов.

Оптически активные (R)- и (S)-энантиомеры и D-и L-изомеры могут быть получены с помощью хирального синтеза, хиральных реагентов или других обычных методов. Если требуется один энантиомер определенного соединения по настоящему изобретению, его можно получить путем асимметричного синтеза или дериватизации с хиральным вспомогательным веществом, при этом полученную смесь диастереомеров разделяют, а вспомогательную группу расщепляют с получением чистого желаемого энантиомера. Альтернативно, когда молекула содержит основную функциональную группу (например, амина) или кислотную функциональную группу (например, карбоксил), соли диастереомеров образуются с соответствующей оптически активной кислотой или основанием с последующим разрешением диастереомеров обычными способами, известными в данной области техники, и чистые энантиомеры получают путем восстановления. Кроме того, разделение энантиомеров и диастереомеров обычно осуществляют с помощью хроматографии с использованием хиральной стационарной фазы, необязательно в комбинации с химической дериватизацией (например, образованием карбамата из аминов).

Настоящее изобретение также включает меченые изотопами соединения, которые идентичны указанным в настоящем документе, но имеют один или более атомов, замещенных атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединение по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, иода и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I и ^{36}Cl .

Если не указано иное, когда положение конкретно назначено дейтерием (D), положение следует рассматривать как дейтерий с содержанием, которое по меньшей мере в 1000 раз превышает естественное содержание дейтерия (которое составляет 0,015%) (то есть по меньшей мере 10% включения дейтерия). Соединения примеров содержат дейтерий, имеющий содержание, которое превышает естественное содержание по

меньшей мере в 1000 раз, превышает естественное содержание по меньшей мере в 2000 раз, превышает естественное содержание по меньшей мере в 3000 раз, превышает естественное содержание по меньшей мере в 4000 раз, превышает естественное содержание по меньшей мере в 5000 раз, превышает естественное содержание по меньшей мере в 6000 или более раз. Настоящее изобретение дополнительно включает различные дейтерированные формы соединения формулы (I). Каждый доступный атом водорода, соединенный с атомом углерода, может быть независимо замещен атомом дейтерия. Специалисты в данной области техники могут синтезировать дейтерированные формы соединения формулы (I) согласно соответствующей литературе. Коммерчески доступные дейтерированные исходные материалы могут быть использованы для получения дейтерированных форм соединения формулы (I), или они могут быть синтезированы с использованием обычных методов с дейтерированными реагентами, включая, но не ограничиваясь, дейтерированный боран, тридейтерированный боран в тетрагидрофуране, дейтерированный алюмогидрид лития, дейтерированный иодэтан, дейтерированный иодметан и тому подобное.

В химической структуре соединения по настоящему изобретению связь " \diagup " представляет собой неопределенную конфигурацию; то есть, если хиральные изомеры существуют в химической структуре, связь " \diagup " может быть " \cdots " или " \diagdown ", или включать обе конфигурации " \cdots " и " \diagdown ". Хотя все вышеуказанные структурные формулы представлены в виде специфических изомерных форм для простоты, настоящее изобретение может включать все изомеры, такие как таутомеры, ротамеры, геометрические изомеры, диастереомеры, рацематы и энантиомеры. В химической структуре соединения, описанного в настоящем документе, связь " \diagdown " не определена с конфигурацией; то есть, она может быть в Z-конфигурации или E-конфигурации, или содержать обе конфигурации.

Термины и определения

"Фармацевтическая композиция" относится к смеси, содержащей одно или более соединений, или их физиологически/фармацевтически приемлемые соли, или пролекарств, описанных в настоящем изобретении, и других химических компонентов, например, физиологически/фармацевтически приемлемых носителей и эксципиентов. Фармацевтическая композиция предназначена для облегчения введения в организм, что облегчает абсорбцию активного ингредиента, тем самым осуществляя биологическую активность.

"Фармацевтически приемлемый эксципиент" включает, но не ограничивается ими,

любое вспомогательное вещество, носитель, эксципиент, скользящее вещество, подсластитель, разбавитель, консервант, красящее вещество/краситель, ароматизатор, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующее вещество, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, который был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США как приемлемый для применения у людей или животных.

"Эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество", описанное в настоящем документе, включает количество, достаточное для облегчения или предотвращения симптома или расстройства при медицинском состоянии. Эффективное количество также относится к количеству, достаточному для обеспечения или облегчения диагностики. Эффективное количество для конкретного пациента или ветеринарного субъекта может варьироваться в зависимости от таких факторов, как расстройство, подлежащее лечению, общее состояние здоровья пациента, способ, и путь, и дозировка введения, а также тяжесть побочных эффектов. Эффективное количество может представлять собой максимальную дозу или режим введения, чтобы избежать значительных побочных эффектов или токсических эффектов.

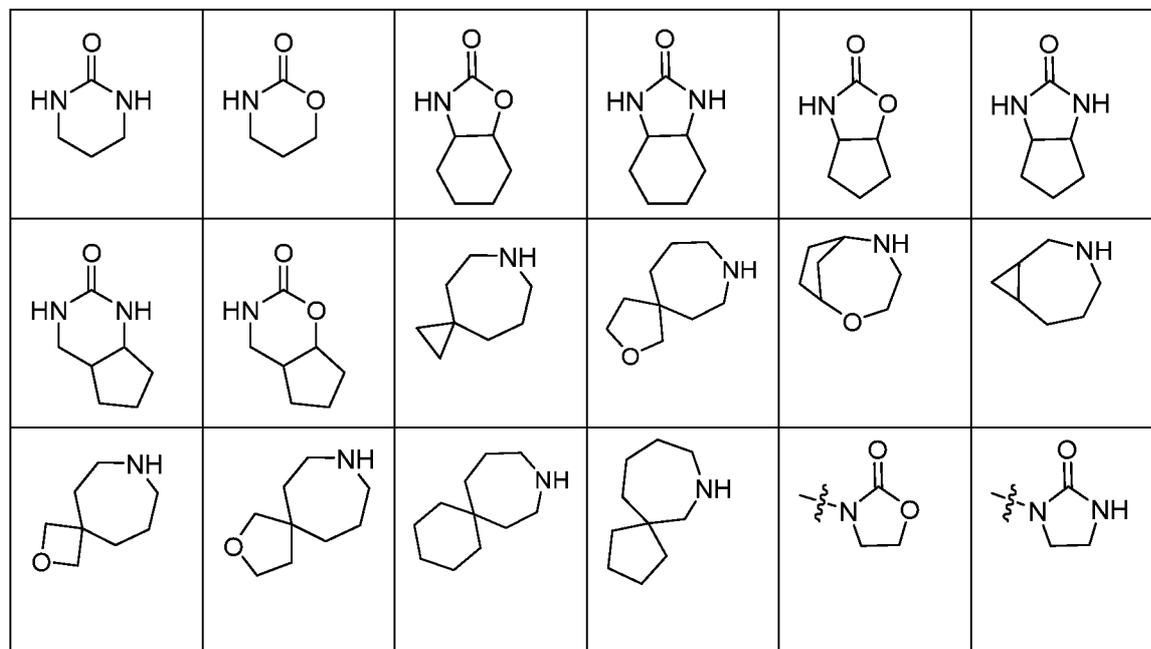
"Алкил" относится к насыщенной алифатической углеводородной группе, включая линейные и разветвленные группы, содержащие от 1 до 20 атомов углерода, и алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Неограничивающие примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, их различные разветвленные изомеры и тому подобное. Алкил может быть замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель может быть замещен в любой доступной точке присоединения и предпочтительно представляет собой одну или более групп, независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, нитро, амино, циано, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₃₋₇ циклоалкокси, 3-7-членного гетероциклоалкокси, C₆₋₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила, и каждый из алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, оксо, нитро, циано и амино.

Термин "циклоалкил" относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или полициклическому углеводородному заместителю. Циклоалкильное кольцо содержит от 3 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 7 атомов углерода. Неограничивающие примеры моноциклического циклоалкила включают

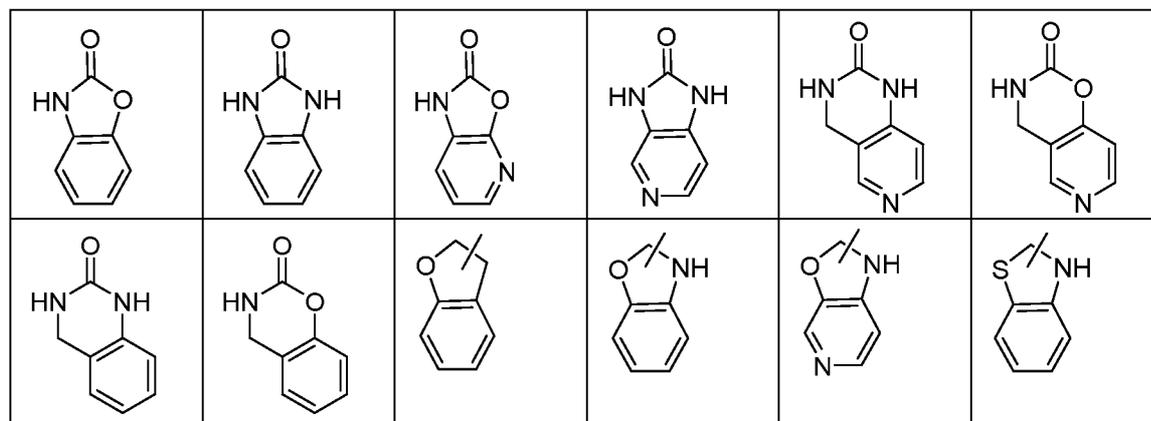
циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогексаденил и т. д. Полициклический циклоалкил включает спироциклоалкил, конденсированный циклоалкил и мостиковый циклоалкил.

Циклоалкильное кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероарильным или гетероциклоалкильным кольцом, где кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой циклоалкил; неограничивающие примеры включают инданил, тетрагидронафтил, бензоциклогептил и тому подобное. Циклоалкил может быть необязательно замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более групп, независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, нитро, амино, циано, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₃₋₇ циклоалкокси, 3-7-членного гетероциклоалкокси, C₆₋₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила, и каждый из алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила независимо замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, оксо, нитро, циано и амино.

Термин "гетероциклоалкил" относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или полициклическому углеводородному заместителю, содержащему от 3 до 20 кольцевых атомов, где один или более кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и S(O)_m (где m представляет собой целое число от 0 до 2), за исключением циклической части -O-O-, -O-S- или -S-S-, и остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Он предпочтительно содержит от 3 до 12 кольцевых атомов, 1-4 из которых представляют собой гетероатомы; более предпочтительно, он содержит от 3 до 7 кольцевых атомов. Неограничивающие примеры моноциклического гетероциклоалкила включают пирролидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, дигидроимидазолил, дигидрофуранил, дигидропиразолил, дигидропирролил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперазинил и т.д. Полициклический гетероциклоалкил включает спирогетероциклил, конденсированный гетероциклил и мостиковый гетероциклоалкил. Неограничивающие примеры "гетероциклоалкила" включают:



Гетероциклоалкильное кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероарильным или циклоалкильным кольцом, причем кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой гетероциклоалкил; неограничивающие примеры включают:

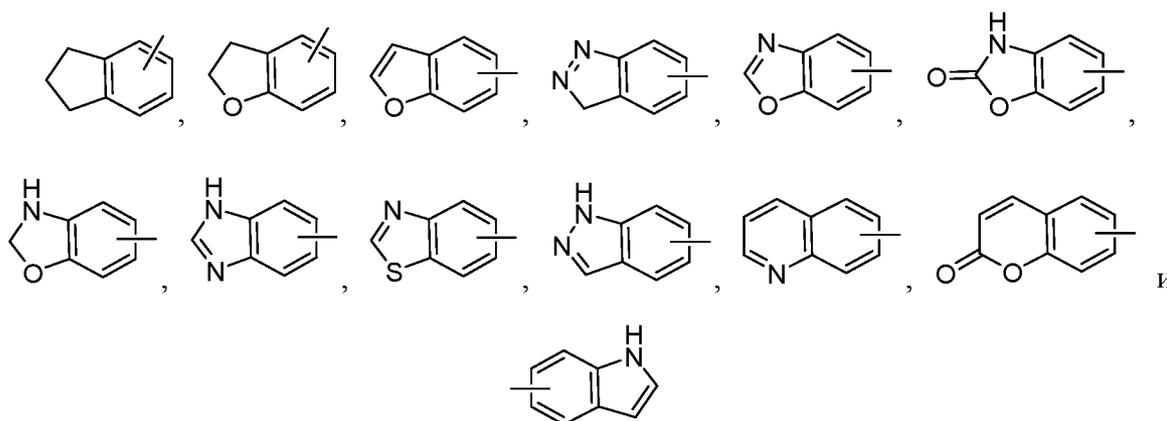


Гетероциклоалкил может быть необязательно замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксигруппы, нитро, амино, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_{3-7} циклоалкокси, 3-7-членного гетероциклоалкокси, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, и каждый из алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксигруппы, оксо, нитро, циано и амино.

"Алкенил" относится к ненасыщенной алифатической линейной или разветвленной углеводородной группе, содержащей одну или более углерод-углеродных двойных связей.

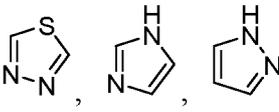
Иллюстративные алкенильные группы включают C2-C8, C2-C7, C2-C6, C2-C4, C3-C12 и C3-C6 алкенильные группы, включая, но не ограничиваясь ими, винил (т.е. винил), 1-пропенил, 2-пропенил (т.е. аллил), 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил (т.е. кротил) и тому подобное. Алкенил, используемый в любом контексте настоящего документа, необязательно замещен таким же образом, как и алкил. Алкенил, используемый в любом контексте настоящего документа, также может быть необязательно замещен арилом.

Термин "арил" относится к 6-14-членной, предпочтительно 6-12-членной, и более предпочтительно 6-10-членной полностью углеродной моноциклической или конденсированной полициклической (т.е. кольца, имеющие общую пару соседних атомов углерода) группе, имеющей сопряженную π -электронную систему, такой как фенил и нафтил. Арильное кольцо может быть конденсировано с гетероарильным, гетероциклоалкильным или циклоалкильным кольцом, причем кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой арильное кольцо; его неограничивающие примеры включают:

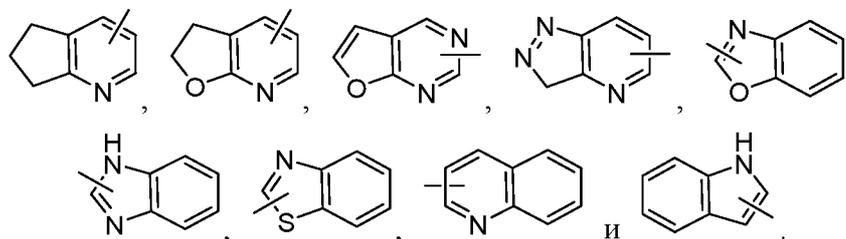


Арил может быть замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, нитро, амино, циано, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₇ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₃₋₇ циклоалкокси, 3-7-членного гетероциклоалкокси, C₆₋₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила, и каждый из алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, оксо, нитро, циано и амино.

Термин "гетероарил" относится к гетероароматической системе, содержащей от 1 до 4 гетероатомов и от 5 до 14 кольцевых атомов, где гетероатомы выбраны из группы,

состоящей из кислорода, серы и азота. Гетероарил предпочтительно является 5-12-членным, и более предпочтительно 5- или 6-членным. Например, неограничивающие примеры включают: имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, пиразолил, оксазолил, пирролил, тетразолил, пиридил, пиримидинил, тиадиазол, пиразин, , и т.п.

Гетероарильное кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероциклическим или циклоалкильным кольцом, где кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой гетероарил; его неограничивающие примеры включают:



Гетероарил может быть необязательно замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидрокси, нитро, амино, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_{3-7} циклоалкокси, 3-7-членного гетероциклоалкокси, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, и каждый из алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидрокси, оксо, нитро, циано и амино.

Термин "алкокси" относится к -O-(алкилу) и -O-(незамещенному циклоалкилу), где алкил является таким, как определено выше. Неограничивающие примеры алкокси включают: метокси, этокси, пропокси, бутокси, циклопропокси, циклобутокси, циклопентилокси и циклогексилокси. Алкокси может быть необязательно замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидрокси, нитро, амино, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила,

3-7-членного гетероциклоалкила, C₃₋₇ циклоалкокси, 3-7-членного гетероциклоалкокси, C₆₋₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила, и каждый из алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, оксо, нитро, циано и амино.

Термин "алкенилокси" относится к -О-алкенилу, где алкенил является таким, как определено выше.

Термин "гидроксид" относится к группе -ОН.

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

Термин "амино" относится к -NH₂.

Термин "циано" относится к -CN.

Термин "нитро" относится к -NO₂.

Термин "оксо" относится к заместителю =O.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что событие или обстоятельство, описанное далее, может, но не безусловно, иметь место, и что такое описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит или не происходит. Например, "гетероциклоалкильная группа, необязательно замещенная алкилом" означает, что алкил может присутствовать, но не обязательно, и что описание включает случаи, когда гетероциклоалкильная группа является или не является замещенной алкилом.

Термин "замещен" означает, что один или более, предпочтительно вплоть до 5, более предпочтительно от 1 до 3 атомов водорода в группе независимо замещены соответствующим количеством заместителей. Само собой разумеется, что заместитель находится только в своем возможном химическом положении, и специалисты в данной области техники смогут определить (экспериментально или теоретически) возможное или невозможное замещение без особых усилий. Например, она может быть нестабильной, когда амино или гидроксигруппа, имеющая свободный водород, связана с атомом углерода, имеющим ненасыщенную (например, олефиновую) связь.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1: проекция трехмерной молекулярной структуры соединения 1.

Фиг. 2: упаковка монокристаллических элементарных ячеек соединения 1.

Фиг. 3: проекция трехмерной молекулярной структуры соединения 2.

Фиг. 4: упаковка монокристаллических ячеек соединения 2.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение дополнительно описано ниже с использованием примеров. Однако эти примеры не ограничивают объем изобретения.

Экспериментальные процедуры без условий, указанные в примерах настоящего изобретения, как правило, проводили в соответствии со стандартными условиями или в соответствии с условиями, рекомендованными производителем исходных материалов или коммерческих продуктов. Реагенты без указания конкретного происхождения являются коммерчески доступными общепринятыми реагентами.

Структуры соединений определяли с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или масс-спектрометрии (МС). Сдвиги ЯМР (δ) приведены в 10^{-6} (млн⁻¹). ЯМР-анализ проводили на приборе ядерного магнитного резонанса Bruker AVANCE-400 с дейтерированным диметилсульфоксидом (DMSO-d₆), дейтерированным хлороформом (CDCl₃) и дейтерированным метанолом (метанол-d₄) в качестве растворителей и тетраметилсиланом (TMS) в качестве внутреннего стандарта.

Анализ ВЭЖХ проводили на жидкостном хроматографе высокого давления Waters 2795 AllianceHT LC с фотодиодным матричным детектором Waters 2996 и колонкой Thermo Accucore Polar Premium C18 50 × 4,6 мм 2,6 мкм.

МС-анализ проводили на тройном квадрупольном масс-спектрометре Waters Micromass Quattro micro API в режиме сканирования положительными/отрицательными ионами с диапазоном массового сканирования 120-1300.

Рентгеновский монокристаллический дифракционный анализ проводили на рентгеновском монокристаллическом дифрактометре D8 Venture с использованием целевого источника света Mo, рентгеновского излучения Mo-K α (равным 0,71073 Å), плоскостного детектора CMOS, разрешения 0,80 Å, тока 1,4 мА, напряжения 50 кВ, времени экспозиции 10 с, расстояния 40 мм между плоскостным детектором и образцом и температуры испытания 170 К.

Силикагелевые пластины Yantai Huanghai HSGF254 толщиной слоя 0,2 ± 0,03 мм были приняты для анализа тонкослойной хроматографии (ТСХ) и толщиной слоя 0,4-0,5 мм для разделения и очистки ТСХ.

Очистку колонки флеш-хроматографии проводят с использованием системы Combiflash Rf150 (TELEDYNE ISCO) или Isolara One (Biotage).

В колоночной хроматографии с нормальной фазой обычно использовали 200-300 меш или 300-400 меш силикагеля Yantai Huanghai в качестве носителя или использовали колонку с предварительно заполненным ультратонким силикагелем с нормальной фазой Changzhou Santai (40-63 мкм, 60 г, 24 г, 40 г, 120 г или другие спецификации).

Известные исходные материалы в настоящем описании могут быть синтезированы с использованием или в соответствии со способами, известными в данной области техники, или могут быть приобретены у Shanghai Titan Scientific, ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, Accela ChemBio Inc., и Bide Pharmatech, среди прочих.

В примерах все реакции можно проводить в атмосфере азота, если не указано иное.

Атмосфера азота означает, что реакционная колба соединена с баллоном, содержащим около 1 л азота.

Атмосфера водорода означает, что реакционная колба соединена с баллоном, содержащим около 1 л водорода.

Водород был получен с помощью генератора водорода QPH-1L от Shanghai Quan Pu Scientific Instruments Inc.

Атмосфера азота или атмосфера гидрирования обычно образовывалась путем 3 циклов вакуумирования и заполнения азотом или водородом.

В примерах раствор относится к водному раствору, если не указано иное.

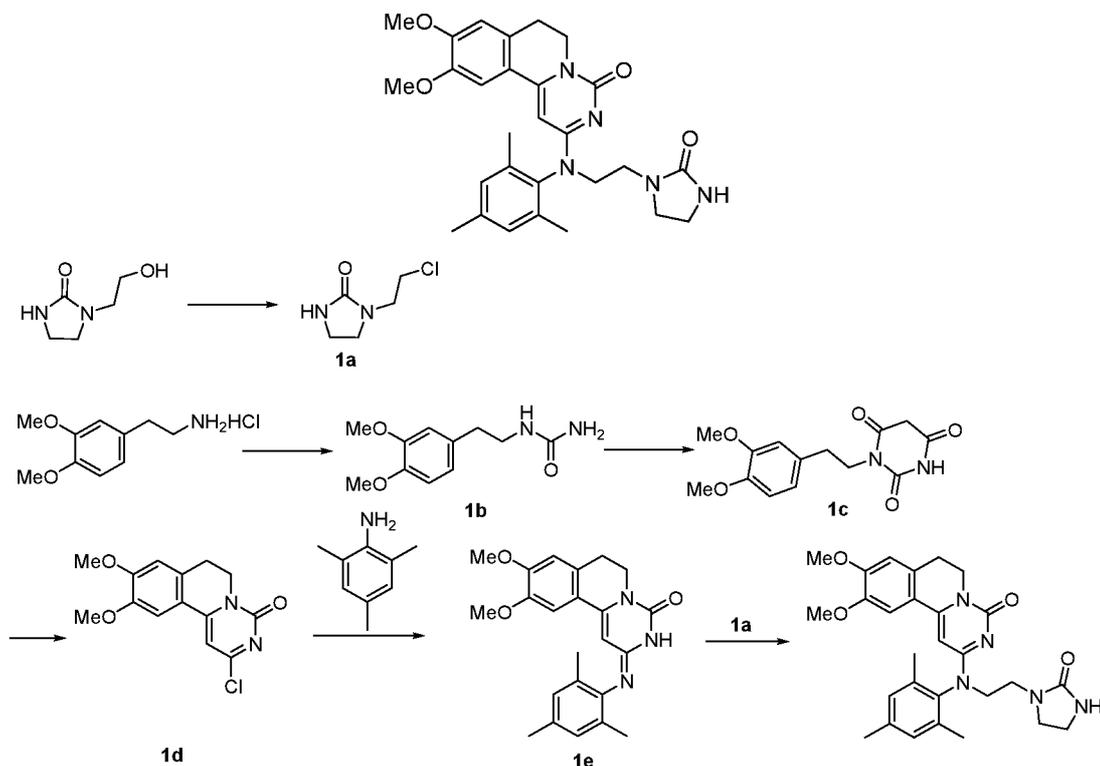
В примерах температура реакции представляла собой комнатную температуру, то есть от 20 до 30 °C, если не указано иное.

Мониторинг хода реакции в примерах проводили с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). Проявляющий растворитель для реакций, систему элюента для очистки соединений с помощью колоночной хроматографии и систему проявляющего растворителя для тонкослойной хроматографической системы и объемное соотношение растворителей корректировали в соответствии с полярностью соединения или путем добавления небольшого количества основных или кислых реагентов, таких как триэтиламин и уксусная кислота.

Пример 1

Получение

9,10-диметокси-2-[[2-(2-оксоимидазолин-1-ил)-этил]-(2,4,6-триметилфенил)амино]-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она (Соединение 1)



Получение промежуточного соединения 1a: 1-(2-хлорэтил)-имидазолин-2-он

К 1-(2-гидроксиэтил)имидазолидину (3,5 г, 26,9 ммоль) при 0 °С медленно добавляли тионилхлорид (5 мл). Смесь нагревали до 45 °С и перемешивали до завершения реакции. Для гашения реакции добавляли насыщенный раствор хлорида натрия и доводили pH до 7 с помощью 10% раствора NaOH. Смесь экстрагировали дихлорметаном, промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 1a (3,5 г, выход 88,4%), MS(ESI) m/z 149,1[M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 1b: 1-(3,4-диметоксифенетил)мочевины

2-(3,4-диметоксифенил)этиламина гидрохлорид (4,3 г, 19,8 ммоль) растворяли в воде (25 мл) при комнатной температуре и повышали температуру до 50 °С. Порционно добавляли цианат калия (1,8 г, 21,8 ммоль) и продолжали перемешивание до завершения реакции. Смесь охлаждали до 0 °С и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ледяной водой и сушили с получением промежуточного соединения 1b (4,1 г, выход 93,8%), MS(ESI) m/z 225,1[M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 1c: 1-[2-(3,4-диметокси-фенил)-этил]-пиримидин-2,4,6-триона

К абсолютному этанолу (50 мл) на ледяной бане добавляли порционно этоксид натрия (3,8 г, 55,8 ммоль). После добавления смесь нагревали с обратным холодильником и по каплям добавляли диэтилмалонат (5,9 г, 36,6 ммоль). После добавления смесь перемешивали в течение 0,25-0,5 ч. По каплям добавляли раствор промежуточного

соединения 1b (4,1 г, 18,3 ммоль) в этаноле (30 мл). Смесь перемешивали до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли 5% раствор HCl до тех пор, пока pH не составлял 6. Добавляли воду (300 мл) и фильтровали смесь. Осадок на фильтре промывали ледяной водой и сушили с получением промежуточного соединения 1c (3,9 г, выход 77,1%), MS(ESI) m/z 293,1[M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 1d:
2-хлор-9,10-диметокси-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-она

К оксихлориду фосфора (120 мл) при комнатной температуре добавляли промежуточное соединение 1c (3,9 г, 13,4 ммоль). Смесь нагревали до 110 °С и перемешивали до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали, и твердое вещество выливали в ледяную воду. Насыщенный раствор NaOH добавляли по каплям до тех пор, пока pH не составлял 10, и смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали ледяной водой и сушили с получением промежуточного соединения 1d (2,4 г, выход 62,4%), MS(ESI) m/z 293,1[M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 1e:
9,10-диметокси-2-(2,4,6-триметилфенилимино)-2,3,6,7-тетрагидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он

Промежуточное соединение 1d (2,4 г, 8,2 ммоль) суспендировали в изопропанол (30 мл) при комнатной температуре и добавляли 2,4,6-триметиланилин (4,5 г, 24,6 ммоль). Систему нагревали до 90 °С и перемешивали до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ледяной водой и сушили с получением промежуточного соединения 1e (3,0 г, выход 92,1%), MS(ESI) m/z 392,2[M+H]⁺.

Получение соединения 1:
9,10-диметокси-2-[[2-(2-оксоимидазолин-1-ил)-этил]-(2,4,6-триметилфенил)амино]-6,7-дигидропиримидо[6,1-а]изохинолин-4-он

Промежуточное соединение 1e (0,72 г, 1,8 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл) при комнатной температуре и добавляли трет-бутоксид калия (0,42 г, 3,6 ммоль) в атмосфере азота. После добавления смесь нагревали до 65 °С, перемешивали в течение 48 ч и охлаждали до 25 °С, и добавляли промежуточное соединение 1a (0,82 г, 5,5 ммоль). После добавления смесь нагревали до 80 °С и перемешивали до завершения реакции. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида натрия, экстрагировали дихлорметаном, промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (н-гептан/этилацетат) с получением целевого соединения 1 (0,21 г, выход 46,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,99 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,22-4,15 (m, 2H), 4,08-3,99 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,77-3,69 (m, 5H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,38-3,42 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,88-2,92 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,18 (s, 6H).

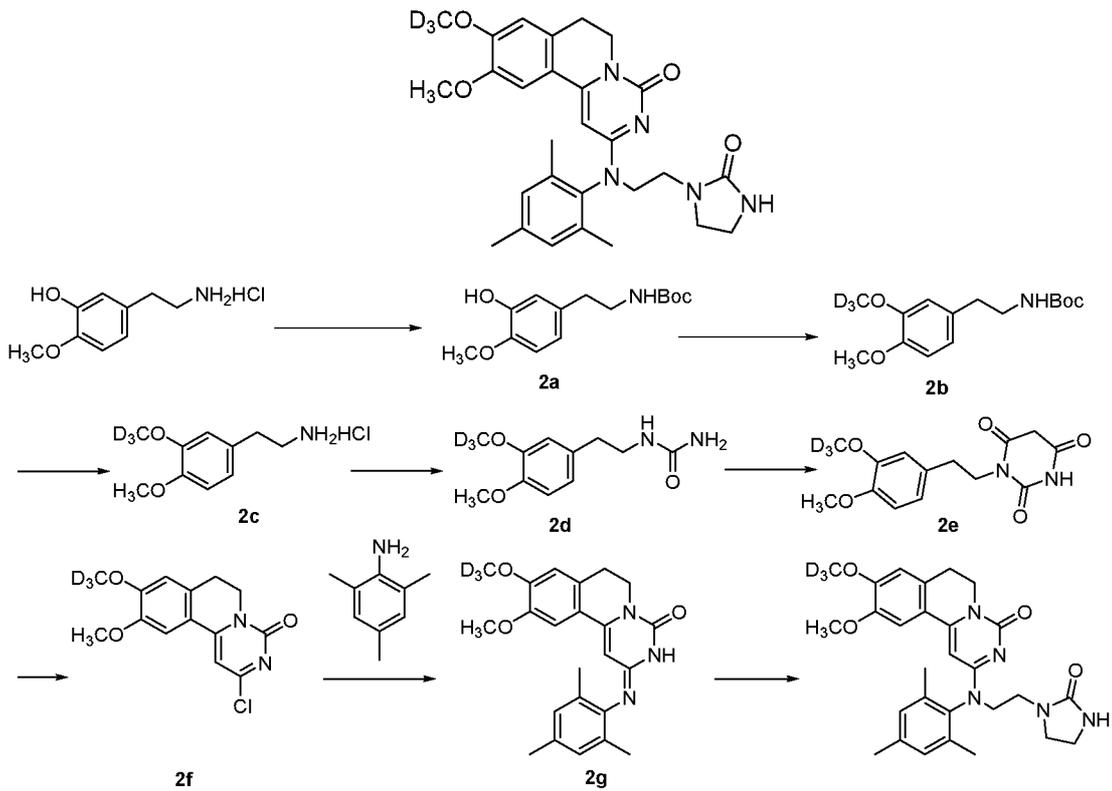
MS(ESI) m/z 504,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 1 растворяли в 1 мл 7% воды/этанола. Раствор фильтровали, и фильтрату давали медленно испариться при комнатной температуре с получением кристалла в форме стержня. Данные об интенсивности дифракции собирали с использованием рентгеновского монокристаллического дифрактометра D8 Venture.

На фиг. 1 показана проекция трехмерной молекулярной структуры. На фиг. 2 показана упаковка монокристаллических элементарных ячеек молекулы.

Пример 2

10-метокси-9-(метокси-d3)-2-[[2-(2-оксоимидазолин-1-ил)-этил]-(2,4,6-триметилфенил)амино]-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он (Соединение 2)



Получение промежуточного соединения 2a: трет-бутил(3-гидрокси-4-метоксифенетил)карбамат

5-(2-аминоэтил)-2-метоксифенола гидрохлорид (10,0 г, 49,2 ммоль) суспендировали в дихлорметане (120 мл) и медленно добавляли по каплям триэтиламин

(13,4 г, 132,2 ммоль) и $(\text{Вос})_2\text{O}$ (13,85 г, 63,5 ммоль) в условиях ледяной ванны. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали до завершения реакции. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида натрия, экстрагировали дихлорметаном, промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения 2a (10,6 г, выход 80,9%), MS(ESI) m/z 268,1[M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 2b:
трет-бутил(4-метокси-3-(метокси-d3)фенилэтил)карбамат

Промежуточное соединение 2a (10,6 г, 39,7 ммоль) и карбонат калия (27,4 г, 198,0 ммоль) добавляли к ДМФА (N,N-диметилформамид) (200 мл) при комнатной температуре, а дейтерированный иодметан (17,3 г, 119,1 ммоль) медленно добавляли по каплям в условиях ледяной ванны. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали до завершения реакции. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида натрия, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения 2b (11,1 г, выход 99%), MS(ESI) m/z 285,2[M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 2c:
2-(4-метокси-3-(метокси-d3)фенил)этан-1-амин гидрохлорида

К промежуточному соединению 2b (11,1 г, 39,1 ммоль) в этилацетате (20 мл) на ледяной бане по каплям добавляли 4 М раствор HCl/EA (150 мл). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали до завершения реакции. Реакционную смесь фильтровали, а осадок на фильтре промывали этилацетатом и сушили с получением промежуточного соединения 2c (7,1 г, выход 82,5%), MS(ESI) m/z 185,1[M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 2d:
1-((4-метокси-3-(метокси-d3))фенилэтил)мочевины

Промежуточное соединение 2c (7,1 г, 32,3 ммоль) растворяли в воде (60 мл) при комнатной температуре и повышали температуру до 50 °С. Порционно добавляли цианат калия (4,7 г, 58,1 ммоль) и продолжали перемешивание до завершения реакции. Смесь охлаждали до 0 °С и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ледяной водой и сушили с получением промежуточного соединения 2d (4,5 г, выход 61,6%), MS(ESI) m/z 228,2[M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 2e:
1-((4-метокси-3-(метокси-d3))фенилэтил)пиримидин-2,4,6-триона

К абсолютному этанолу (60 мл) на ледяной бане добавляли порционно этоксид

натрия (4,1 г, 59,4 ммоль). После добавления смесь нагревали с обратным холодильником и по каплям добавляли диэтилмалонат (5,7 г, 35,6 ммоль). После добавления смесь перемешивали в течение 0,25-0,5 ч. По каплям добавляли раствор промежуточного соединения 2d (4,5 г, 19,8 ммоль) в этаноле (20 мл). Смесь перемешивали до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли 5% раствор HCl до тех пор, пока pH не составлял 6. Добавляли воду (300 мл) и фильтровали смесь. Осадок на фильтре промывали ледяной водой и сушили с получением промежуточного соединения 2e (4,3 г, выход 74,1%), MS(ESI) m/z 296,1[M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 2f:
2-хлор-10-метокси-9-(метокси-d3)-6,7-дигидро-4H-пиримидо[6,1-a]изохинолин-4-она

К оксихлориду фосфора (63 мл) при комнатной температуре добавляли промежуточное соединение 2e (4,3 г, 14,6 ммоль). Смесь нагревали до 110 °С и перемешивали до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали, и твердое вещество выливали в ледяную воду. Насыщенный раствор NaOH добавляли по каплям до тех пор, пока pH не составлял 10, и смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали ледяной водой и сушили с получением промежуточного соединения 2f (4,2 г, выход 97,7%), MS(ESI) m/z 296,1[M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 2g:
10-метокси-9-(метокси-d3)-2-((2,4,6-триметилфенил)амино)-2,3,6,7-тетрагидро-4H-пиримидинил[6,1-a]изохинолин-4-она

Промежуточное соединение 2f (4,2 г, 14,2 ммоль) суспендировали в изопропанол (40 мл) при комнатной температуре и добавляли 2,4,6-триметиланилин (7,8 г, 42,6 ммоль). Смесь нагревали до 90 °С и перемешивали до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Осадок на фильтре промывали изопропанолом и сушили с получением промежуточного соединения 2g (5,1 г, выход 92,7%), MS(ESI) m/z 395,2[M+H]⁺.

Получение соединения 2:
10-метокси-9-(метокси-d3)-2-[[2-(2-оксоимидазолин-1-ил)этил]-(2,4,6-триметилфенил)амино]-6,7-дигидропиримидо[6,1-a]изохинолин-4-он

Промежуточное соединение 2g (0,5 г, 1,3 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) при комнатной температуре и добавляли трет-бутоксид калия (0,31 г, 2,6 ммоль) в атмосфере азота. После добавления смесь нагревали до 65 °С и перемешивали в течение 48 ч до завершения реакции. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида натрия, экстрагировали дихлорметаном, промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

(н-гептан/этилацетат) с получением целевого соединения 2 (0,07 г, выход 10,9%).

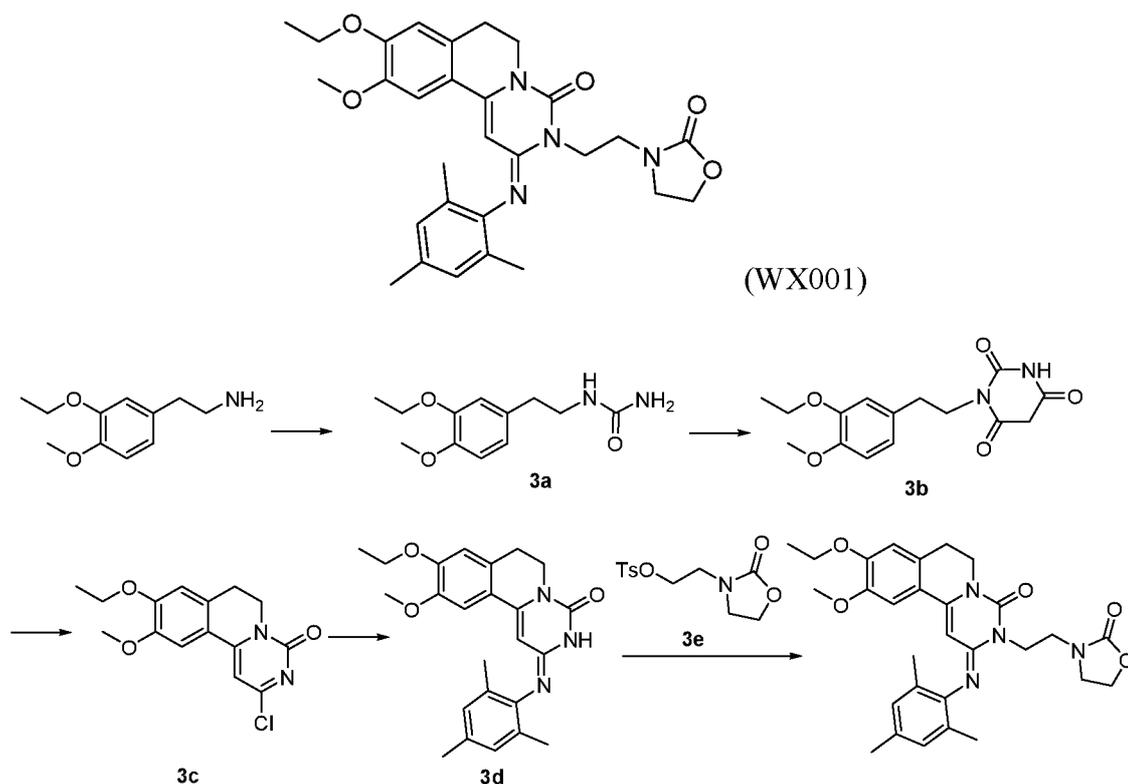
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,96 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,15 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,70 (d, $J = 7,6$ Hz, 5H), 3,47 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,39 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,89 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,15 (s, 6H).

MS(ESI) m/z 507,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 2 растворяли в 1 мл этанола. Раствор фильтровали, и фильтрату давали медленно испариться при комнатной температуре с получением игольчатого кристалла. Данные об интенсивности дифракции собирали с использованием рентгеновского монокристаллического дифрактометра D8 Venture.

На фиг. 3 показана проекция трехмерной молекулярной структуры. На фиг. 4 показана упаковка монокристаллических элементарных ячеек молекулы.

Сравнительный Пример 1



Промежуточное соединение 3d получали согласно способу примера 1 с использованием гидрохлорида 2-(3-этоксифенил)этиламина в качестве исходного вещества.

Промежуточное соединение 3d (1 г) растворяли в 1,2-дихлорэтаноле (20 мл) при комнатной температуре и последовательно добавляли 2-(2-оксооксазолидин-3-ил)этил-4-метилбензолсульфонат (844 мг), карбонат калия (612

мг) и иодид натрия (443 мг). Смесь нагревали до 80 °С и перемешивали до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали, концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения WX001. MS(ESI) m/z 519,0[M+H]⁺.

Биологическая оценка

Изобретение дополнительно описано и объяснено ниже с использованием тестовых примеров. Однако эти тестовые примеры не предназначены для ограничения объема изобретения.

Тестовый пример 1: Анализ активности фермента PDE4B *in vitro*: метод анализа на основе ИМАР FP (флуоресцентная поляризация)

1. Материалы

Материал	Торговая марка	Номер по каталогу/модель
PDE4B1	BPS	60041
Трекинсин	Sigma	T2057
384-луночный планшет	Perkin Elmer	6007279
Набор для анализа ИМАР FP IPP	Молекулярные устройства	R8124

2. Процедуры

Соединения последовательно разбавляли ДМСО в 5 раз до различных концентраций (10000 нМ, 2000 нМ, 400 нМ, 80 нМ, 16 нМ, 3,2 нМ, 0,64 нМ, 0,128 нМ, 0,0256 нМ и 0,005 нМ). 200 мкл каждого из соединений в различных концентрациях добавляли в 384-луночный планшет (n равно 2), и при этом 2 части 200 мкл ДМСО добавляли в 384-луночный планшет (n равно 2) в качестве холостых контролей. Затем в 384-луночный планшет добавляли 10 мкл 0,025 мкг/мл раствора фермента PDE4B1 (полученного с помощью 1 мМ 5× реакционного буфера ИМАР и 1 мМ DTT) и добавляли 10 мкл холостого буфера без фермента PDE4B1 к одному из холостых контролей. Планшет инкубировали при встряхивании при комнатной температуре в течение 15 мин, а затем добавляли к нему 10 мкл 0,1 мкМ раствора FAM-cAMP (1-{2'-(6-[флуоресцененил]аминогексилкарбамоил)аденозин-3',5'-циклический монофосфат}) (приготовленного с 1 мМ 5× реакционного буфера ИМАР и 1 мМ DTT). После инкубации планшета при встряхивании при комнатной температуре в течение 30

мин добавляли 60 мкл аналитического раствора (приготовленного с 0,5625 мМ 5× IМАР прогрессивным связывающим буфером А, 0,1875 мМ 5× IМАР прогрессивным связывающим буфером В и 0,75 мМ гранул). После инкубации планшета при встряхивании при комнатной температуре в течение 60 мин собирали данные. Формула для расчета скорости ингибирования представляет собой: скорость ингибирования = $M / (M - M_{\text{контроля}}) \times 100$; значения IC₅₀ рассчитывали по соответствующим кривым скорости концентрация-ингибирование. RPL554 использовали в качестве положительного контроля в этом анализе.

Ингибирование активности фермента PDE4B1 *in vitro* в примерах изобретения измеряли с помощью вышеуказанного анализа, и определяемые скорости ингибирования и значения IC₅₀ показаны в таблице 1 и таблице 2.

Тестовый пример 2: Анализ активности фермента PDE3A *in vitro*: метод анализа на основе IМАР FP

1. Материалы

Материал	Торговая марка	Номер по каталогу/модель
PDE3A	BPS	60030
Трекинсин	Sigma	T2057
384-луночный планшет	Perkin Elmer	6007279
Набор для анализа IМАР FP IPP	Молекулярные устройства	R8124

2. Процедуры

Соединения последовательно разбавляли ДМСО в 5 раз до различных концентраций (10000 нМ, 2000 нМ, 400 нМ, 80 нМ, 16 нМ, 3,2 нМ, 0,64 нМ, 0,128 нМ, 0,0256 нМ и 0,005 нМ). 200 мкл каждого из соединений в различных концентрациях добавляли в 384-луночный планшет (n равно 2), и при этом 2 части 200 мкл ДМСО добавляли в 384-луночный планшет (n равно 2) в качестве холостых контролей. Затем в 384-луночный планшет добавляли 10 мкл 0,025 мкг/мл раствора фермента PDE4B1 (полученного с помощью 1 мМ 5× реакционного буфера IМАР и 1 мМ DTT) и добавляли 10 мкл холостого буфера без фермента PDE3A к одному из холостых контролей. Планшет инкубировали при встряхивании при комнатной температуре в течение 15 мин, а затем добавляли к нему 10 мкл 0,1 мкМ раствора FAM-сАМР (1-{2'-(6-[флуоресценеинил]аминогексилкарбамоил)аденозин-3',5'-циклический монофосфат}) (приготовленного с 1 мМ 5× реакционного буфера IМАР и 1 мМ DTT).

После инкубации планшета при встряхивании при комнатной температуре в течение 30 мин добавляли 60 мкл аналитического раствора (приготовленного с 0,5625 мМ 5× IМАР прогрессивным связывающим буфером А, 0,1875 мМ 5× IМАР прогрессивным связывающим буфером В и 0,75 мМ гранул). После инкубации планшета при встряхивании при комнатной температуре в течение 60 мин собирали данные. Формула для расчета скорости ингибирования представляет собой: $\text{скорость ингибирования} = \frac{M}{(M - M_{\text{контроля}})} \times 100$; значения IC_{50} рассчитывали по соответствующим кривым скорости концентрация-ингибирование. RPL554 использовали в качестве положительного контроля в этом анализе.

Ингибирование активности фермента PDE3A *in vitro* в примерах изобретения измеряли с помощью вышеуказанного анализа, и определяемые скорости ингибирования и значения IC_{50} показаны в таблице 1 и таблице 2.

Таблица 1

№	Скорость ингибирования (%)	
	PDE3A (500 нМ)	PDE4B1 (2000 нМ)
RPL554	99,2	64,2
Соединение 1	100,3	82,8
WX001	98,6	66,3

Таблица 2

№	IC_{50} (нМ)	
	PDE3A	PDE4B1
RPL554	0,25	110
Соединение 1	0,13	50
Соединение 2	0,18	54
WX001	0,90	876

Примечание: Н/Д означает необнаруженный.

Вывод: по сравнению с положительным соединением RPL554 соединения 1 и 2 продемонстрировали хорошую биологическую активность в анализе ферментов *in vitro*, и соединение 1 обладает в 7 раз более высокой ингибирующей активностью в отношении фермента PDE3A, чем соединение WX001, что имеет хорошие перспективы развития.

Пример испытания 3: Фармакокинетический (ФК) анализ с использованием внутритрахеального введения

1. Задача

Оценить фармакокинетические характеристики исследуемых образцов у крыс SD и их распределение в легочной ткани после внутритрахеального введения.

2. Протокол испытания

2.1. Тестируемые соединения

Соединение 1, соединение 2 и RPL-554

2.2. Тестируемые животные

198 мышей ICR (Shanghai Slac Laboratory Animal Co., Ltd.), половина из которых были самцами, а половина – самками.

2.3. Получение соединения

1) Однородный раствор:

0,5 г твин-80 взвешивали и растворяли в 50 мл забуференного солевого раствора лимонной кислоты/динатрия гидрофосфата с рН 2,5 для последующего применения.

1,0 мг испытуемого соединения взвешивали и растворяли в надлежащем количестве раствора твина для получения 0,03 мг/мл для последующего применения.

2) Суспензия:

0,5 г СМС-Na и 0,5 г твин-20 взвешивали и хорошо смешивали с 50 мл 0,9% физиологического раствора с получением 1% раствора СМС-Na и твин-20 для последующего использования.

1,0 мг тестируемого соединения взвешивали, добавляли к 10 мл вышеуказанного раствора, диспергировали ультразвуком и хорошо перемешивали с получением суспензии для последующего использования.

2.4. Схемы введения

	Схема 1 (суспензия)	Схема 2 (однородный раствор)
Концентрация	0,15 мг/мл	0,03 мг/мл
Объем	40 мкл	40 мкл
Доза	6 мкг/мышь	1,2 мкг/мышь

3. Процедуры/процесс

3.1. Внутритрахеальное введение мышам

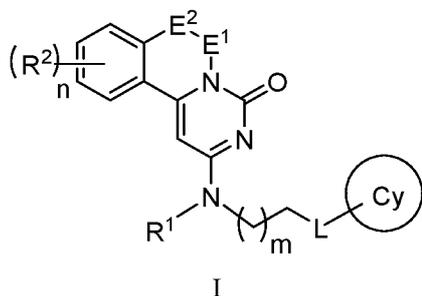
RPL-554	0,25	9,55	8,19	0,88	24	5090	75300	/
Соединение 1	0,25	21,9	27,9	39,9	0,5	10700	126000	12,6
Соединение 2	0,25	33,9	66,2	9,15	0,5	14900	135000	10,2

Таблица 4: ФК и тканевое распределение состава гомогенного раствора

	Плазма				Легкое		
	T _{max} (ч)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{0-∞} (ч × нг/мл)	T _{1/2} (ч)	T _{max} (ч)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{0-∞} (ч × нг/мл)
RPL-554	0,25	5,77	2,1	/	0,5	35,1	38,5
Соединение 1	0,25	11,9	5,54	0,377	0,5	220	2040
Соединение 2	0,25	13,1	6,47	0,351	0,5	36,8	9,2

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль,



где R^1 представляет собой арил или гетероарил, и арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A1} ;

каждый R^{A1} независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксигруппы, нитрогруппы, аминогруппы, цианогруппы, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, C_{3-7} циклоалкоксии, 3-7-членного гетероциклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкоксии, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, и каждый из алкила, алкокси, циклоалкила, циклоалкоксии, гетероциклоалкила, гетероциклоалкоксии, арила и гетероарила независимо замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксигруппы, оксогруппы, нитрогруппы, цианогруппы и аминогруппы;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксигруппы, нитрогруппы, аминогруппы, цианогруппы, C_{1-6} алкила, C_{2-7} алкенила, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-7} алкенилокси, C_{3-7} циклоалкоксии, 3-7-членного гетероциклоалкоксии, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, и гидроксигруппы, аминогруппы, алкила, алкенила, циклоалкила, гетероциклоалкила, алкокси, алкенилокси, циклоалкоксии, гетероциклоалкоксии, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R^{A2} ;

каждый R^{A2} независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксигруппы, нитрогруппы, аминогруппы, цианогруппы, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_{3-7} циклоалкоксии, 3-7-членного гетероциклоалкоксии, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, и каждый из алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклоалкила, циклоалкоксии, гетероциклоалкоксии, арила и гетероарила независимо замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксигруппы, оксогруппы, нитрогруппы, цианогруппы и аминогруппы;

E^1 представляет собой $-(CH_2)_q-$;

q выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3 и 4;

E^2 выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-NH-$, $-S-$ и одинарной связи;

m выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4;

n выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4;

L выбран из группы, состоящей из $-N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-S-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^6)CH_2-$, $-N(R^6)C(O)CH_2-$, $-NHS(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$ и одинарной связи;

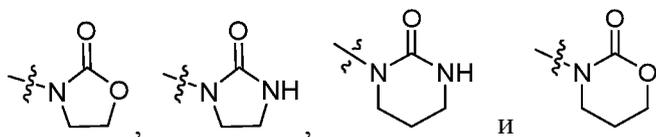
R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксид и C_{1-3} алкила, и алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, оксо, нитро, амино и циано;

кольцо Су представляет собой гетероциклоалкил или гетероарил, и гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^{A3} ;

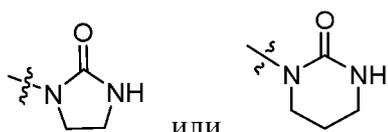
каждый R^{A3} независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, нитро, циано, C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, SR' , SOR' , SO_2R' , $SO_2NR'(R'')$, $NR'(R'')$, $COOR'$ и $CONR'(R'')$, и каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, оксо, нитро, циано и амино; и

каждый из R' и R'' независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, гидроксид, C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, и каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, оксо, нитро, циано и амино.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где кольцо Су представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил, и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R^{A3} , и R^{A3} является таким, как определено в п. 1; предпочтительно, кольцо Су выбрано из группы, состоящей из



представляет собой



или более R^{A3} , и R^{A3} является таким, как определено в п. 1.

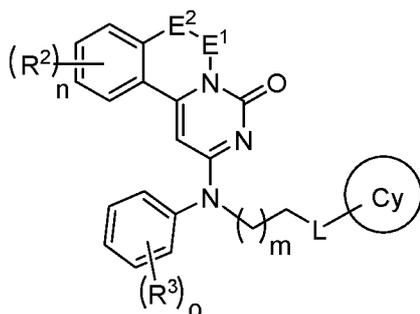
3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где E^1

представляет собой $-(\text{CH}_2)_q-$, и q представляет собой 1 или 2; и E^2 представляет собой одинарную связь.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3, где m равно 1 или 2.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4, где каждый R^{A3} независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, амино и C_{1-6} алкила, и алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, оксо, нитро, циано и амино.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-5, представляющее собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль,



II

где каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, нитро, амино, циано, C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкокси, 3-7-членного гетероциклоалкокси, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, и каждый из гидроксид, амино, алкила, алкенила, циклоалкила, гетероциклоалкила, алкокси, алкенилокси, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, оксо, нитро, циано и амино;

o выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4, предпочтительно 0, 2 и 3; и кольцо Cy , R^2 , m , n , L , E^1 и E^2 являются такими, как определено в п. 1.

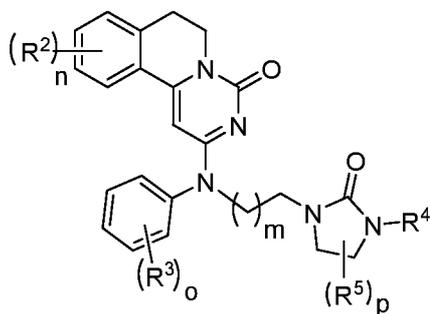
7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 6, где каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, амино, циано,

C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси, и алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, оксо, нитро, циано и амино; или каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из C_{3-7} циклоалкила, C_{3-7} циклоалкокси, 3-7-членного гетероциклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкокси, и каждый из циклоалкила, циклоалкокси, гетероциклоалкила и гетероциклоалкокси независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, оксо, нитро, циано и амино.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-7, где каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, амино и циано; или каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкокси, C_{2-7} алкенилокси, C_{3-7} циклоалкокси и 3-7-членного гетероциклоалкокси, и каждый из алкокси, алкенилокси, циклоалкокси и гетероциклоалкокси независимо необязательно замещен одним или более R^{A2} , и R^{A2} является таким, как определено в п. 1.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-8, где L выбран из группы, состоящей из $-N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-NHS(O)_2-$ и одинарной связи; или L выбран из группы, состоящей из $-N(R^6)C(O)-$, $-C(O)N(R^6)-$ и одинарной связи, и R^6 является таким, как определено в п. 1.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4 или 6-9, представляющее собой соединение формулы IV или его фармацевтически приемлемую соль,



IV

где R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и C_{3-7} циклоалкила, и каждый из алкила и циклоалкила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксид, оксо, нитро, циано и амино;

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксигруппы, нитро, циано, C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, и каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксигруппы, оксо, нитро, циано и амино;

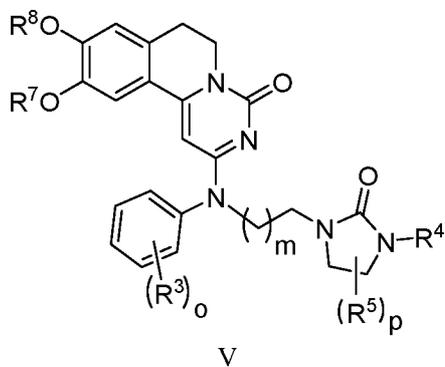
r выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4;

R^2 , m и n являются такими, как определено в п. 1, и

R^3 и o являются такими, как определено в п. 6.

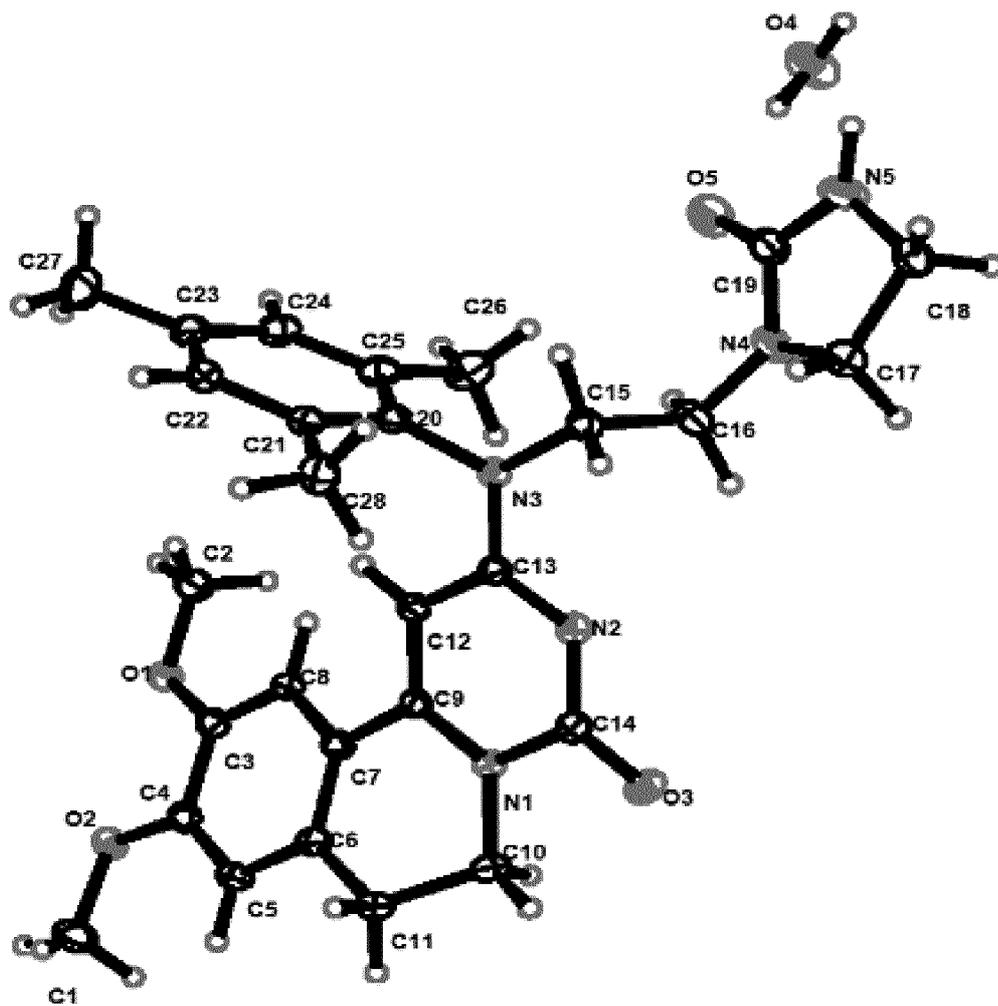
11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 10, где R^4 представляет собой водород или C_{1-6} алкил, и алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы и амино; и каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксигруппы, нитро и циано.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-11, представляющее собой соединение формулы V или его фармацевтически приемлемую соль,

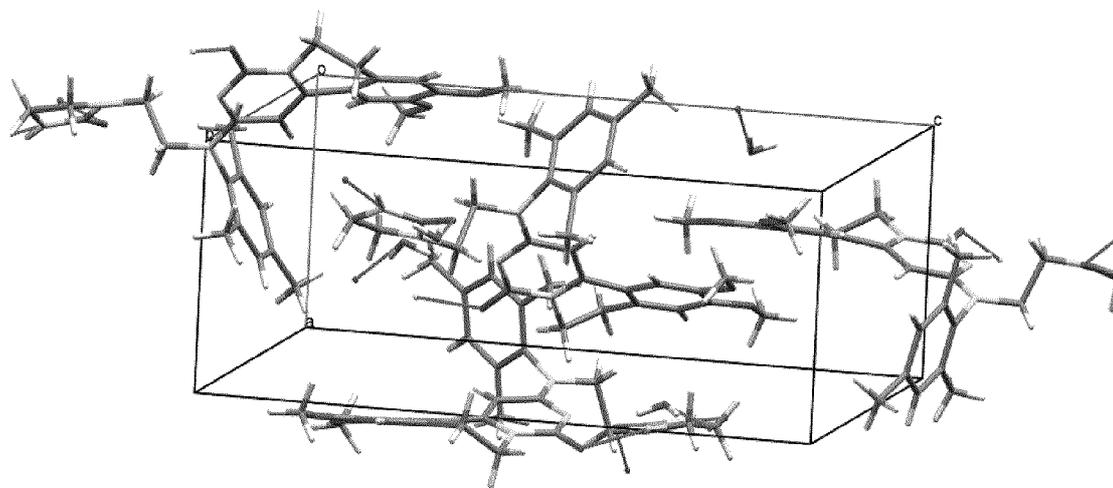


где R^7 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, C_{1-6} алкила, C_{2-7} алкенила, C_{3-7} циклоалкила и 3-7-членного гетероциклоалкила, и каждый из алкила, алкенила, циклоалкила и гетероциклоалкила независимо необязательно замещен одним или более R^{A4} ;

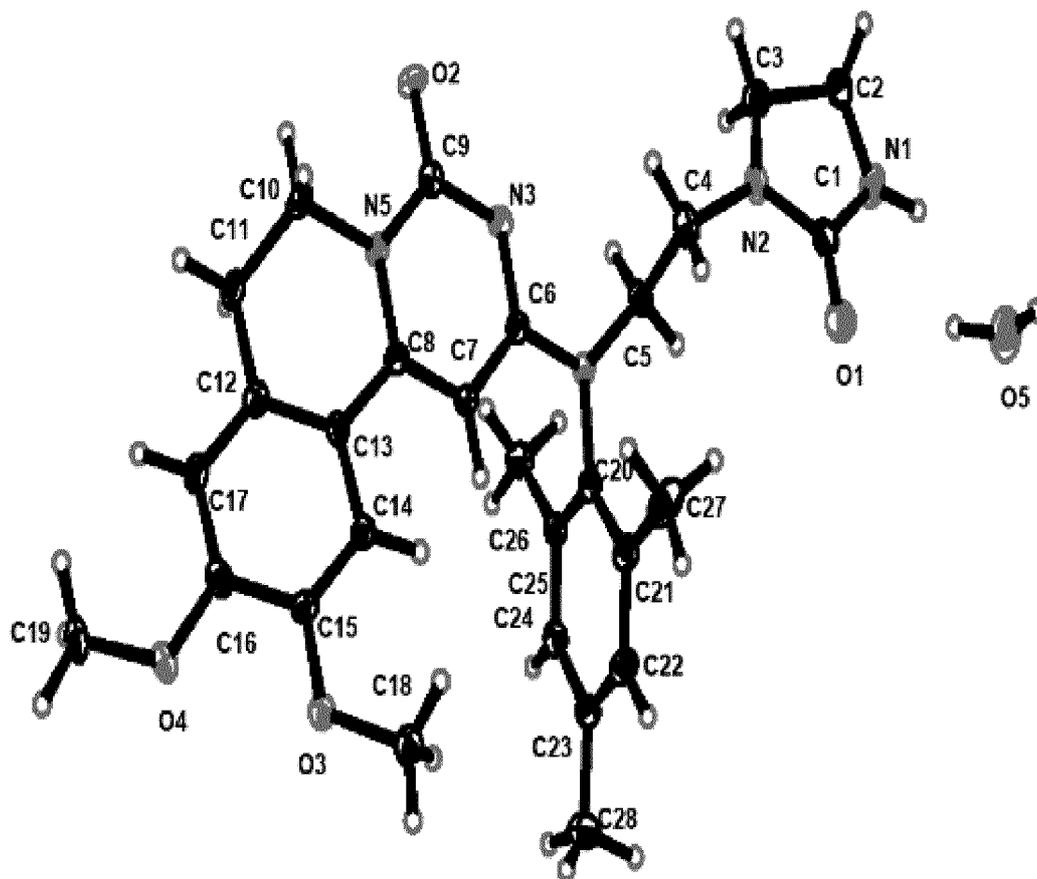
R^{A4} выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксигруппы, оксо, нитро, амино, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, и каждый из алкила, алкокси, циклоалкила и гетероциклоалкила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, гидроксигруппы, оксо,



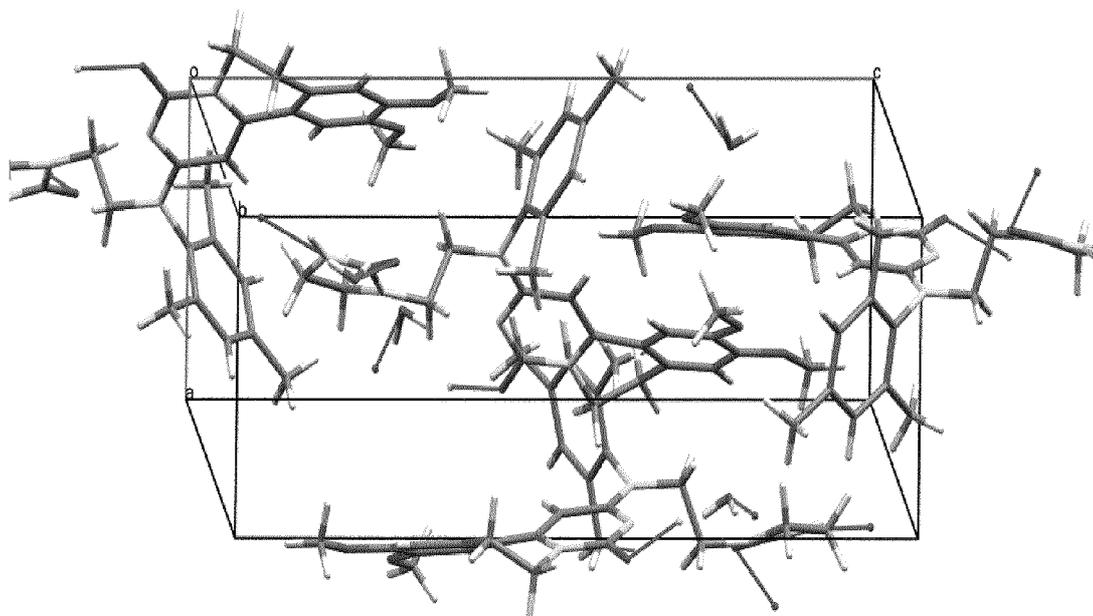
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4