

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202393015** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.01.19

(51) Int. Cl. **B65G 47/90** (2006.01)
B65G 43/08 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.05.16

(54) **ЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИДСОДЕРЖАЩИЕ ПИРИДИЛКСАНТИНЫ В КАЧЕСТВЕ
АНТАГОНИСТОВ A_{2B}**

(31) **63/201,905**

(32) **2021.05.18**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/072351**

(87) **WO 2022/246392 2022.11.24**

(71) Заявитель:
АДОВЭЙТ, ЛЛС (US)

(72) Изобретатель:

Томпсон Роберт (US)

(74) Представитель:

**Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) В настоящем документе описаны циклические амидсодержащие пиридилксантины и их фармацевтические композиции, пригодные в качестве антагонистов аденозиновых рецепторов A_{2B}.

A1

202393015

202393015

A1

ЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИДСОДЕРЖАЩИЕ ПИРИДИЛКСАНТИНЫ В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ A_{2B}

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] В настоящем документе описаны циклические амидсодержащие пиридилксантины и их фармацевтические композиции, пригодные в качестве антагонистов аденозиновых рецепторов A_{2B}.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Антагонисты аденозиновых рецепторов A_{2B} показаны для нескольких различных применений, включая астму и хроническое обструктивное заболевание легких (ХОБЛ). Исследовательские работы позволили получить селективные и мощные антагонисты A_{2B}. Однако антагонисты A_{2B} (например, CVT-6883 на основе ксантина) обычно плохо растворяются и одновременно характеризуются низкой биодоступностью и плохим проникновением в ткани (см., например, Bedford, S. T. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, 19, 5945-9 и Wang, G. et al., US 7601732).

[0003] Поэтому важно продолжать синтезировать и исследовать дополнительные антагонисты рецепторов A_{2B} для разработки новых и улучшенных терапевтических средств.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Соответственно, в одном аспекте описаны новые циклические амидсодержащие пиридилксантины или их фармацевтически приемлемые соли, которые являются антагонистами A_{2B}.

[0005] В другом аспекте описаны новые фармацевтические композиции, содержащие: фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений, описанных в настоящем документе, или его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой солевой формы.

[0006] В другом аспекте описаны новые способы лечения патологического состояния или симптома у млекопитающего, в которых участвует рецептор A_{2B}, и антагонизм к рецептору обеспечивает терапевтическое действие путем введения субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе.

[0007] В другом аспекте описаны новые способы лечения состояния, связанного с аденозиновым рецептором A_{2B}, у субъекта путем введения субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе.

[0008] В другом аспекте описаны соединения для применения в лекарственной терапии.

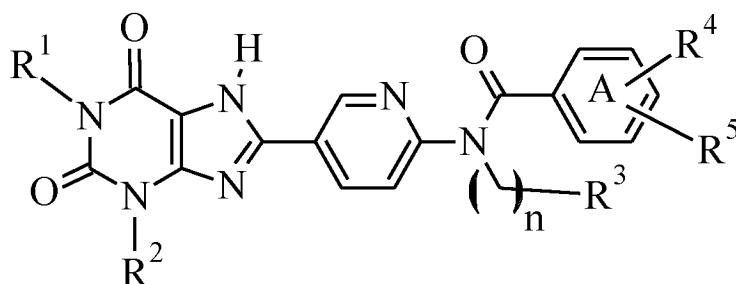
[0009] В другом аспекте описано применение соединений, описанных в настоящем документе, для получения лекарственного средства для лечения патологического состояния или симптома у млекопитающего, в котором участвует рецептор A_{2B} , и антагонизм к рецептору обеспечивает терапевтическое действие.

[0010] Эти и другие задачи, которые станут очевидными из последующего подробного описания, были решены благодаря открытию изобретателями того, что описанные соединения или их стереоизомеры, или их фармацевтически приемлемые солевые формы являются антагонистами A_{2B} .

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0011] Все приведенные ссылки в полном объеме включены в настоящий документ посредством ссылок.

[0012] В одном аспекте описаны новые соединения Формулы I или их стереоизомеры, или их фармацевтически приемлемые соли:



I

где

n равен от 1 до 10, группа $(CH_2)_n$ является замещенной от 0 до 1 группами, выбранными из:

C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила и C_{1-3} -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила;

кольцо A выбрано из фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила;

R¹ выбран из: C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, $-(CH_2)_2-OCH_3$, $-(CH_2)_3-OCH_3$, $-(CH_2)_4-OCH_3$, $-(CH_2)_2-NH(C(O)CH_3)$ и $-C_{1-6}$ -алкилен-4-10-членного циклического амида;

R² выбран из: C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, $-(CH_2)_2-OCH_3$, $-(CH_2)_3-OCH_3$, $-(CH_2)_4-OCH_3$, $-(CH_2)_2-NH(C(O)CH_3)$ и $-C_{1-6}$ -алкилен-4-10-членного циклического амида;

R³ представляет собой 4-10-членный циклический амид;

R⁴ выбран из: H, F, Cl, Br, I, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, $-C_{1-3}$ -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила, OR^6 , SR^6 , $-CN$, NR^6R^7 , CF_3 , OCF_3 , CO_2R^6 , $OC(O)R^6$, OCO_2R^6 , $C(O)NR^6R^7$, $OC(O)NR^6R^7$, NR^7COR^6 , $NR^7CO_2R^6$, $NR^7C(O)NR^6R^7$ и $S(O)_pNR^6R^7$;

R⁵ выбран из: H, F, Cl, Br, I, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, $-C_{1-3}$ -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила,

OR^6 , SR^6 , -CN, NR^6R^7 , CF_3 , OCF_3 , CO_2R^6 , $OC(O)R^6$, OCO_2R^6 , $C(O)NR^6R^7$, $OC(O)NR^6R^7$, NR^7COR^6 , $NR^7CO_2R^6$, $NR^7C(O)NR^6R^7$ и $S(O)_pNR^6R^7$;

R^6 независимо выбран из: H, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила и $-C_{1-3}$ -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила;

R^7 независимо выбран из: H, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила и $-C_{1-3}$ -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила; и

p независимо равен 0, 1 и 2;

в альтернативном варианте R^4 и R^5 отсутствуют, и кольцо A заменено группой, выбранной из: C_{1-6} -алкила, CF_3 , C_{3-6} -циклоалкила, $-CH_2-OCH_3$, $-(CH_2)_2-OCH_3$, $-CH_2-O$ -фенила и $-CH_2-O$ -пиридила;

в альтернативном варианте $-(CH_2)_n-R^3$ выбран из: C_{1-6} -алкила, $-C_{1-3}$ -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила, $-(CH_2)_2-OCH_3$, $-(CH_2)_3-OCH_3$ и $-(CH_2)_4-OCH_3$, при условии, что по меньшей мере один из R^1 и R^2 представляет собой амидсодержащую группу, независимо выбранную из: $-(CH_2)_2-NH(C(O)CH_3)$ и $-C_{1-6}$ -алкилен-4-10-членного циклического амида.

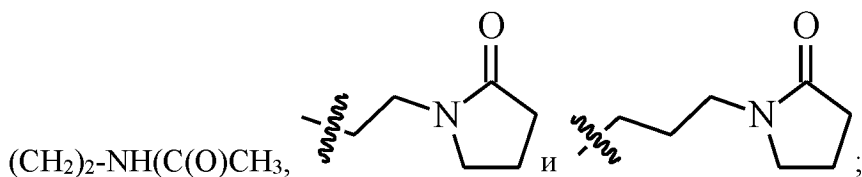
[0013] В другом аспекте описаны новые соединения Формулы I или их стереоизомеры, или их фармацевтически приемлемые соли, где:

n равен от 2 до 10, группа $(CH_2)_n$ является замещенной от 0 до 1 группами, выбранными из:

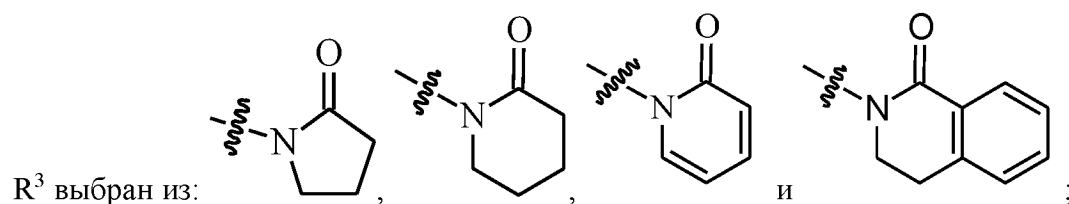
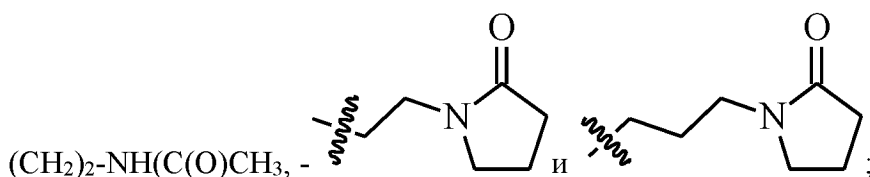
C_{1-2} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила и C_{1-2} -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила;

кольцо A выбрано из фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила;

R^1 выбран из: C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, $-(CH_2)_2-OCH_3$, $-(CH_2)_3-OCH_3$, $-(CH_2)_4-OCH_3$, -



R^2 выбран из: C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, $-(CH_2)_2-OCH_3$, $-(CH_2)_3-OCH_3$, $-(CH_2)_4-OCH_3$, -



R^4 выбран из: H, F, Cl, Br, I, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, $-C_{1-3}$ -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила, OR^6 , SR^6 , -CN, NR^6R^7 , CF_3 , OCF_3 , CO_2R^6 , $OC(O)R^6$, OCO_2R^6 , $C(O)NR^6R^7$,

$OC(O)NR^6R^7$, NR^7COR^6 , $NR^7CO_2R^6$, $NR^7C(O)NR^6R^7$ и $S(O)_pNR^6R^7$;

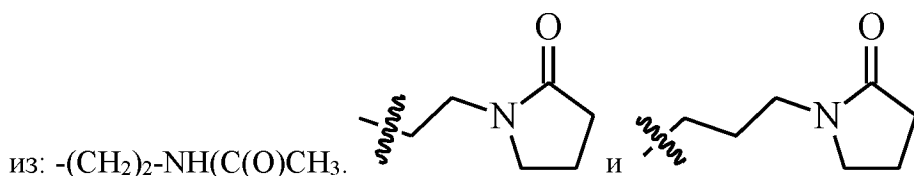
R^5 выбран из: H, F, Cl, Br, I, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, $-C_{1-3}$ -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила, OR^6 , SR^6 , - CN, NR^6R^7 , CF_3 , OCF_3 , CO_2R^6 , $OC(O)R^6$, OCO_2R^6 , $C(O)NR^6R^7$, $OC(O)NR^6R^7$, NR^7COR^6 , $NR^7CO_2R^6$, $NR^7C(O)NR^6R^7$ и $S(O)_pNR^6R^7$;

R^6 независимо выбран из: H, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила и $-C_{1-3}$ -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила;

R^7 независимо выбран из: H, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила и $-C_{1-3}$ -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила; и

p независимо равен 0, 1 и 2;

в альтернативном варианте $-(CH_2)_n-R^3$ выбран из: C_{1-6} -алкила, $-C_{1-3}$ -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила, $-(CH_2)_2-OCH_3$, $-(CH_2)_3-OCH_3$ и $-(CH_2)_4-OCH_3$, при условии, что по меньшей мере один из R^1 и R^2 представляет собой группу, независимо выбранную

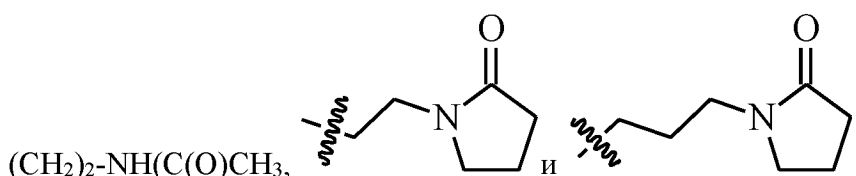


[0014] В другом аспекте описаны новые соединения Формулы I или их стереоизомеры, или их фармацевтически приемлемые соли, где:

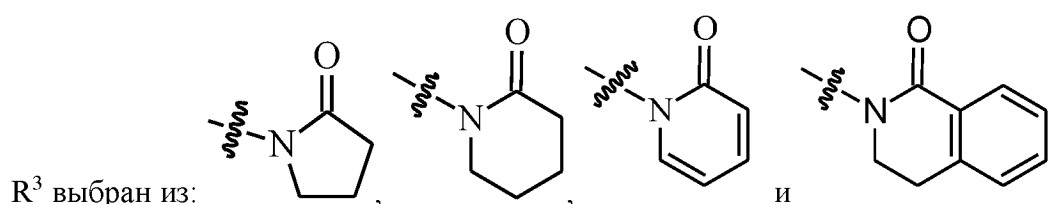
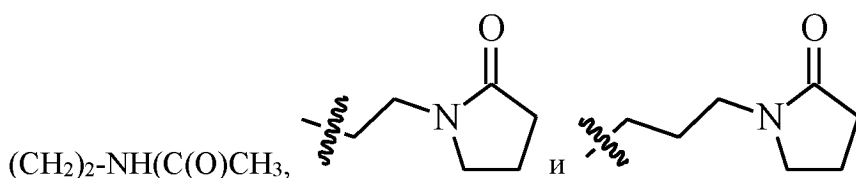
n равен от 2 до 4;

кольцо A выбрано из фенила, пиридила и пиримидила;

R^1 выбран из: n-пропила, циклопропила, $-(CH_2)_2-OCH_3$, $-(CH_2)_3-OCH_3$, $-(CH_2)_4-OCH_3$, -



R^2 выбран из: n-пропила, циклопропила, $-(CH_2)_2-OCH_3$, $-(CH_2)_3-OCH_3$, $-(CH_2)_4-OCH_3$, -



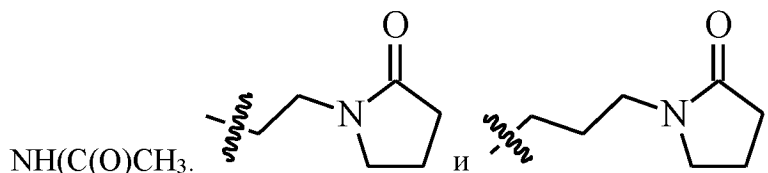
R^4 выбран из: H, F, Cl, C_{1-4} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, $-CH_2-C_{3-6}$ -циклоалкила, OR^6 , NR^6R^7 , CF_3 и OCF_3 ;

R^5 выбран из: H, F, Cl, C_{1-4} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, $-CH_2-C_{3-6}$ -циклоалкила, OR^6 , NR^6R^7 , CF_3 и OCF_3 ;

R^6 независимо выбран из: H, C_{1-4} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила и $-CH_2-C_{3-6}$ -циклоалкила;

R^7 независимо выбран из: H, C_{1-4} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила и $-CH_2-C_{3-6}$ -циклоалкила;

в альтернативном варианте $-(CH_2)_n-R^3$ выбран из: C_{1-4} -алкила, $-CH_2-C_{3-6}$ -циклоалкила, $-(CH_2)_2-OCH_3$, $-(CH_2)_3-OCH_3$ и $-(CH_2)_4-OCH_3$, при условии, что по меньшей мере один из R^1 и R^2 представляет собой группу, независимо выбранную из: $-(CH_2)_2-$

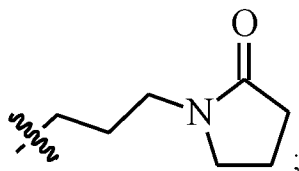
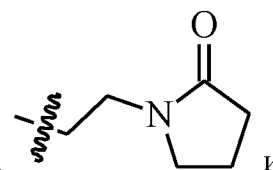


[0015] В другом аспекте описаны новые соединения Формулы I или их стереоизомеры, или их фармацевтически приемлемые соли, где:

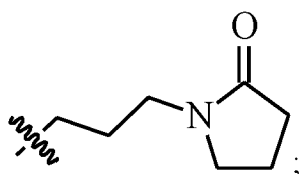
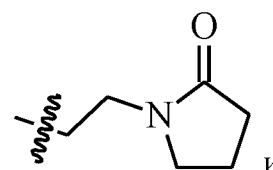
n равен от 2 до 4;

кольцо A выбрано из фенила и пиридила;

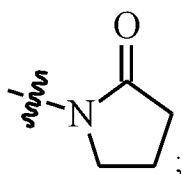
R^1 выбран из: *n*-пропила, циклопропила, $-(CH_2)_2-OCH_3$, $-(CH_2)_3-OCH_3$,



R^2 выбран из: *n*-пропила, циклопропила, $-(CH_2)_2-OCH_3$, $-(CH_2)_3-OCH_3$,



R^3 представляет собой

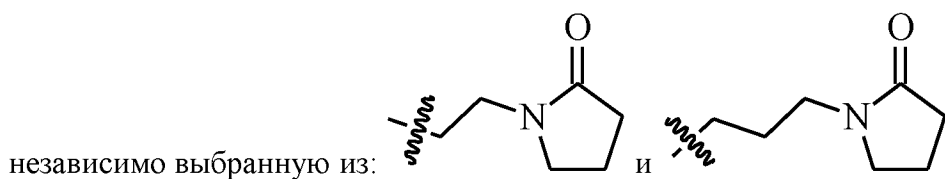


R^4 выбран из: H, F, Cl, C_{1-4} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, $-C_1$ -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила и OR^6 ;

R^5 выбран из: H и F;

R^6 независимо выбран из: H и C_{1-4} -алкила;

в альтернативном варианте $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^3$ выбран из: $-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$ и $-(\text{CH}_2)_3\text{-OCH}_3$, при условии, что по меньшей мере один из R^1 и R^2 представляет собой группу,

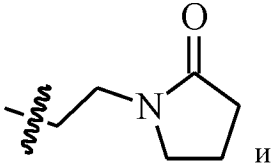
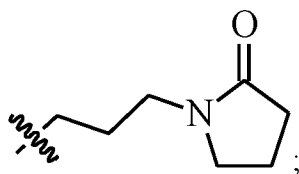


[0016] В другом аспекте описаны новые соединения Формулы I или их стереоизомеры, или их фармацевтически приемлемые соли, где:

n равен от 2 до 3;

кольцо А выбрано из фенила и пиридила;

R^1 выбран из: *n*-пропила, циклопропила, $-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-OCH}_3$

R^2 выбран из: *n*-пропила, циклопропила, $-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$ и $-(\text{CH}_2)_3\text{-OCH}_3$;

R^3 представляет собой

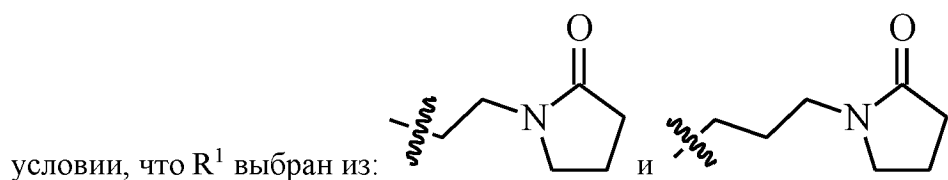


R^4 выбран из: H, F, Cl, CH_3 , циклопропила и OR^6 ;

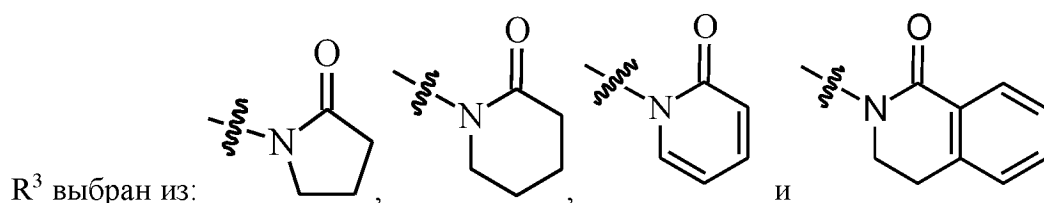
R^5 выбран из: H и F;

R^6 независимо выбран из: H и CH_3 ;

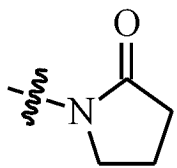
в альтернативном варианте $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^3$ выбран из: $-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$ и $-(\text{CH}_2)_3\text{-OCH}_3$, при



[0017] В другом аспекте описаны новые соединения Формулы I или их стереоизомеры, или их фармацевтически приемлемые соли, где:



[0018] В другом аспекте описаны новые соединения Формулы I или их стереоизомеры, или их фармацевтически приемлемые соли, где



R^3 представляет собой

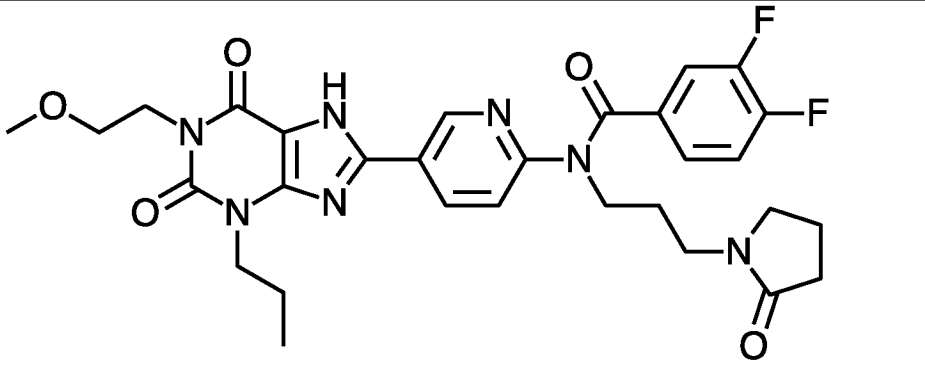
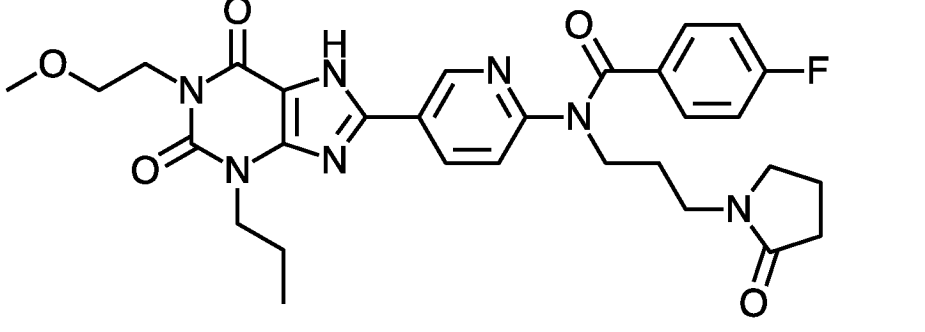
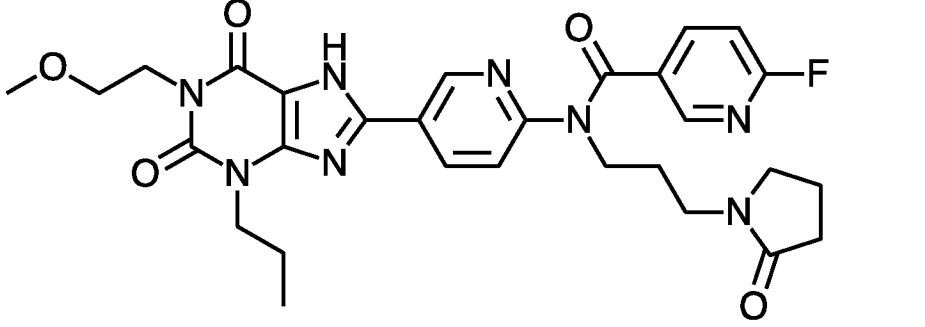
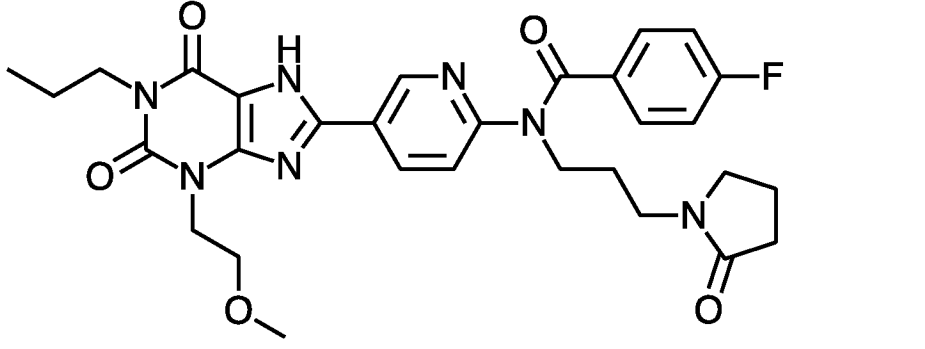
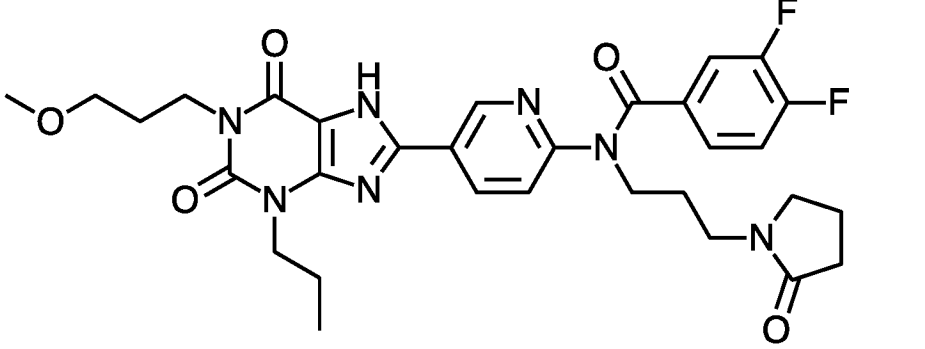
[0019] В другом аспекте описаны новые соединения Формулы I или их стереоизомеры, или их фармацевтически приемлемые соли, причем соединения перечислены в таблице 1, приведенной в настоящем документе.

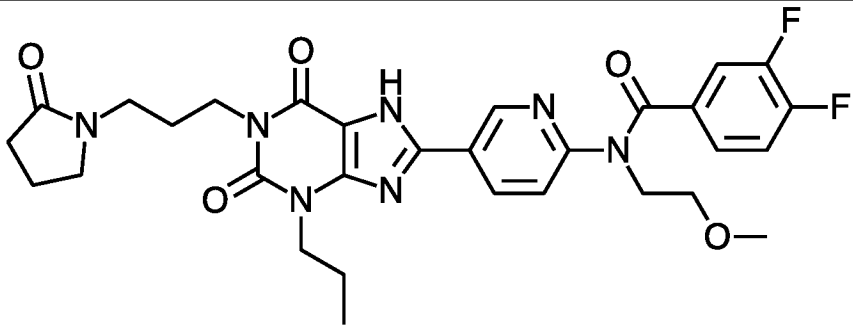
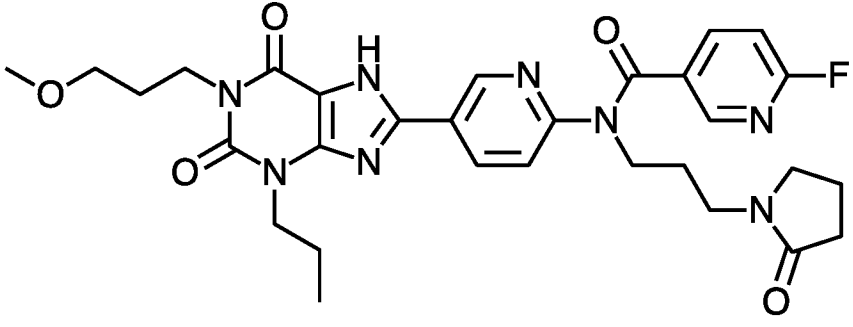
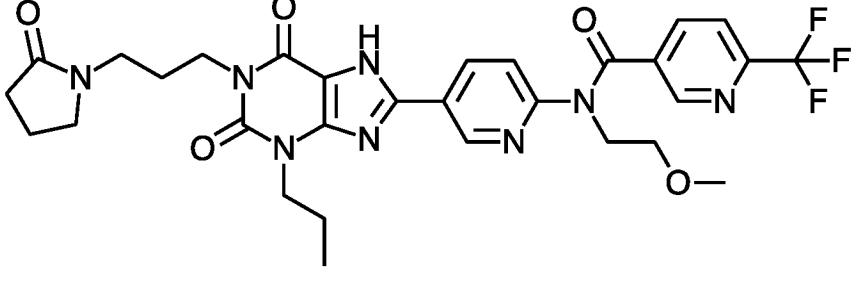
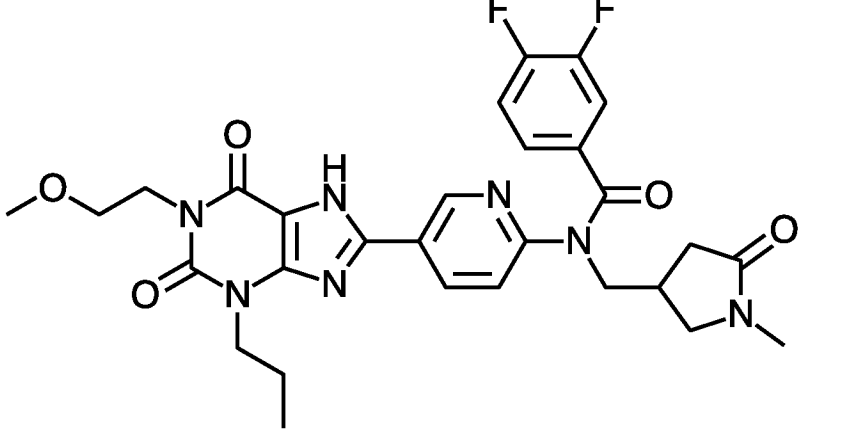
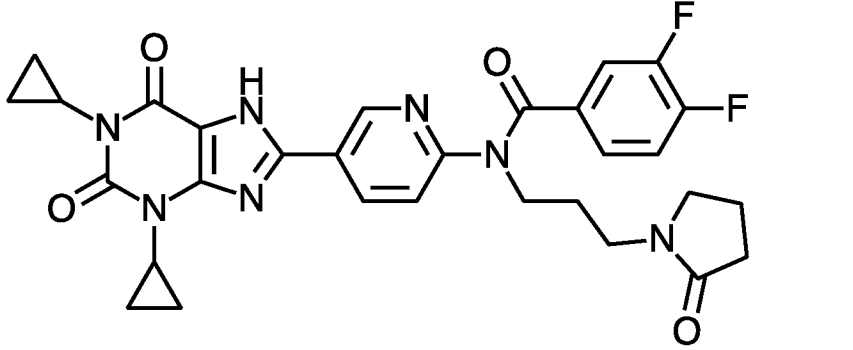
[0020] В другом аспекте описаны новые соединения Формулы I или их стереоизомеры, или их фармацевтически приемлемые соли, причем соединения перечислены в таблице 2, приведенной в настоящем документе.

[0021] В другом аспекте описаны новые соединения Формулы I или их стереоизомеры, или их фармацевтически приемлемые соли, причем соединения перечислены в таблице 3.

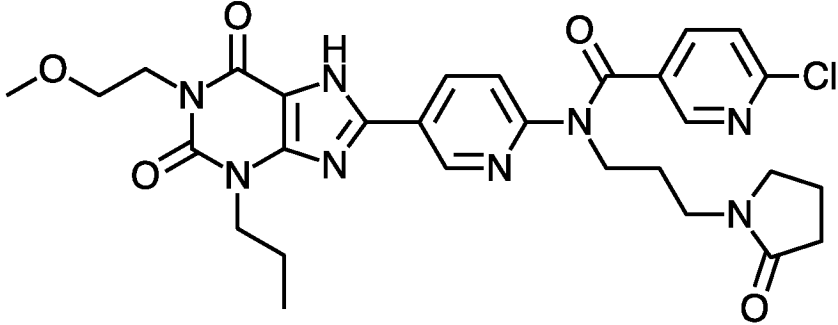
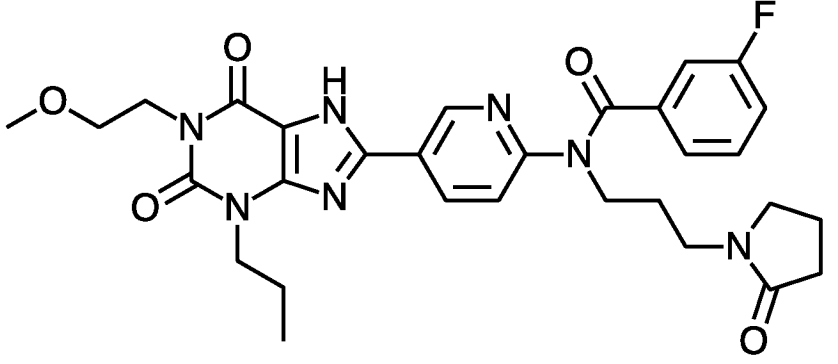
Таблица 3

1	
2	
3	

4	 <chem>CCCN1C(=O)N(COCC)C(=O)N1c2nc(C3=CC=CC=C3N3C(=O)N(CCC)C3=O)c4ccc(NC(=O)CCCN5C(=O)NCC5)c4</chem>
5	 <chem>CCCN1C(=O)N(COCC)C(=O)N1c2nc(C3=CC=C(C=C3)F)c4ccc(NC(=O)CCCN5C(=O)NCC5)c4</chem>
6	 <chem>CCCN1C(=O)N(COCC)C(=O)N1c2nc(C3=CC=NC(=C3)F)c4ccc(NC(=O)CCCN5C(=O)NCC5)c4</chem>
8	 <chem>CCCN1C(=O)N(COCC)C(=O)N1c2nc(C3=CC=C(C=C3)F)c4ccc(NC(=O)CCCN5C(=O)NCC5)c4</chem>
10	 <chem>CCCN1C(=O)N(COCCC)C(=O)N1c2nc(C3=CC=C(C=C3)F)ccc2c4ccc(NC(=O)CCCN5C(=O)NCC5)c4</chem>

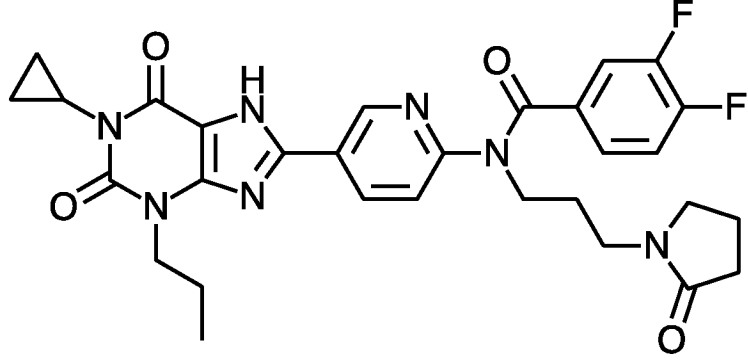
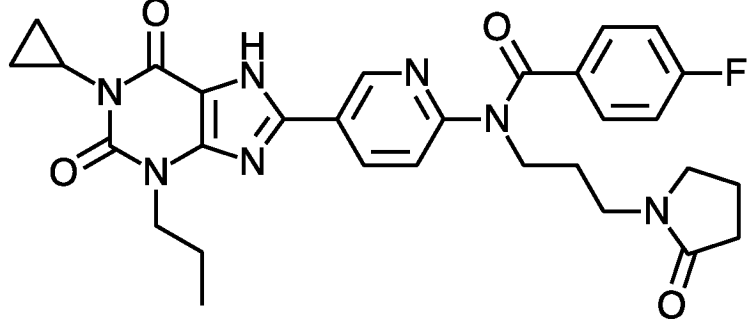
11	 <chem>CCCC1=NC(=O)N(CCC)C(=O)N1C2=NC=CC=C2N3C(=O)N(CCC)C(=O)N3C4=CC=C(C=C4)C(=O)N(CCC)C(=O)N5C(=O)N(CCC)C(=O)N5</chem>
12	 <chem>CCCC1=NC(=O)N(CCC)C(=O)N1C2=NC=CC=C2N3C(=O)N(CCC)C(=O)N3C4=CC=C(C=C4)C(=O)N(CCC)C(=O)N5C(=O)N(CCC)C(=O)N5</chem>
13	 <chem>CCCC1=NC(=O)N(CCC)C(=O)N1C2=NC=CC=C2N3C(=O)N(CCC)C(=O)N3C4=CC=C(C=C4)C(=O)N(CCC)C(=O)N5C(=O)N(CCC)C(=O)N5</chem>
15	 <chem>CCCC1=NC(=O)N(CCC)C(=O)N1C2=NC=CC=C2N3C(=O)N(CCC)C(=O)N3C4=CC=C(C=C4)C(=O)N(CCC)C(=O)N5C(=O)N(CCC)C(=O)N5</chem>
16	 <chem>CCCC1=NC(=O)N(CCC)C(=O)N1C2=NC=CC=C2N3C(=O)N(CCC)C(=O)N3C4=CC=C(C=C4)C(=O)N(CCC)C(=O)N5C(=O)N(CCC)C(=O)N5</chem>

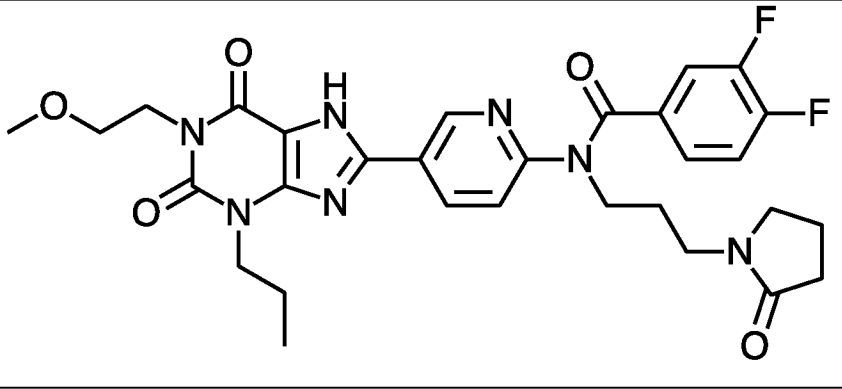
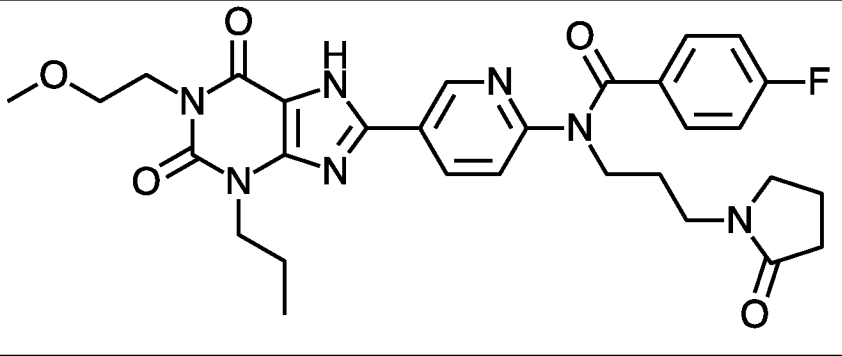
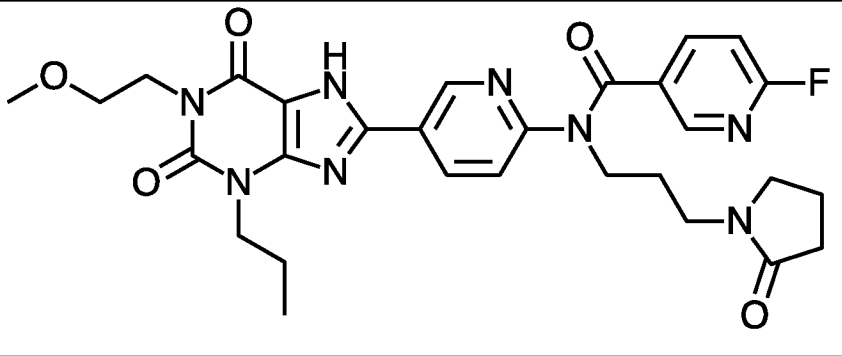
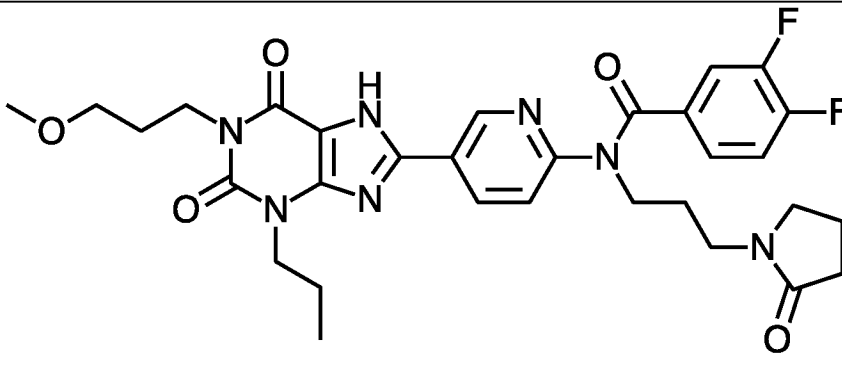
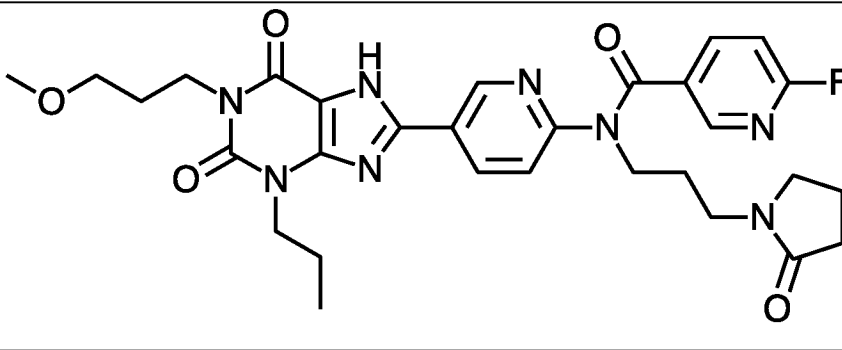
20	
24	
25	
26	
27	

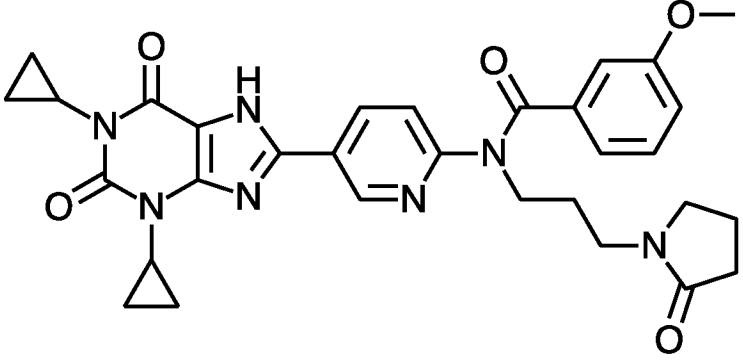
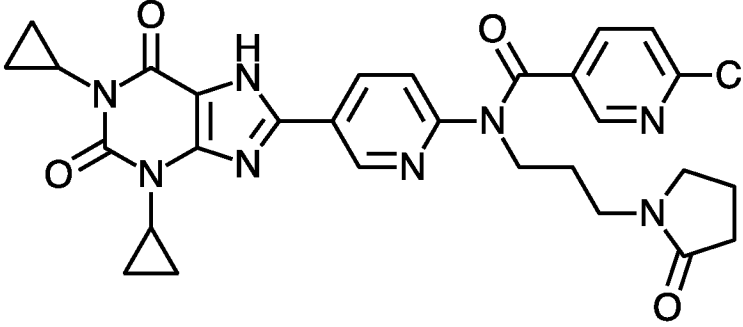
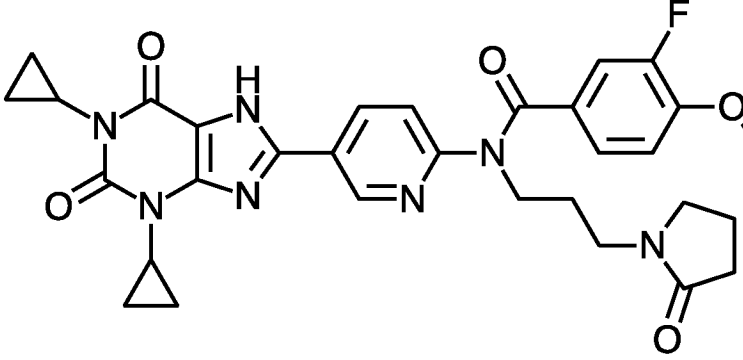
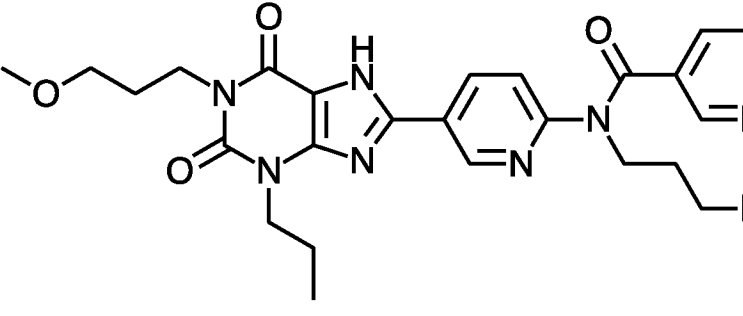
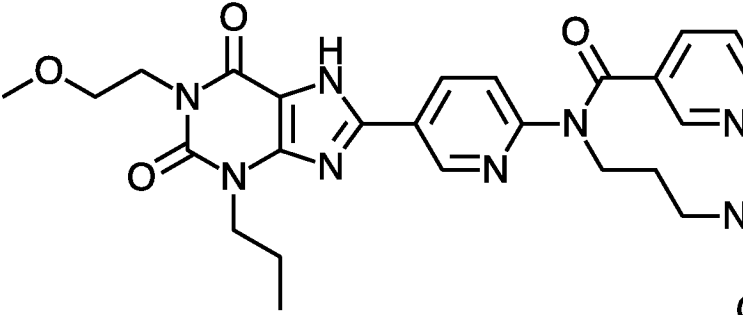
28	
30	

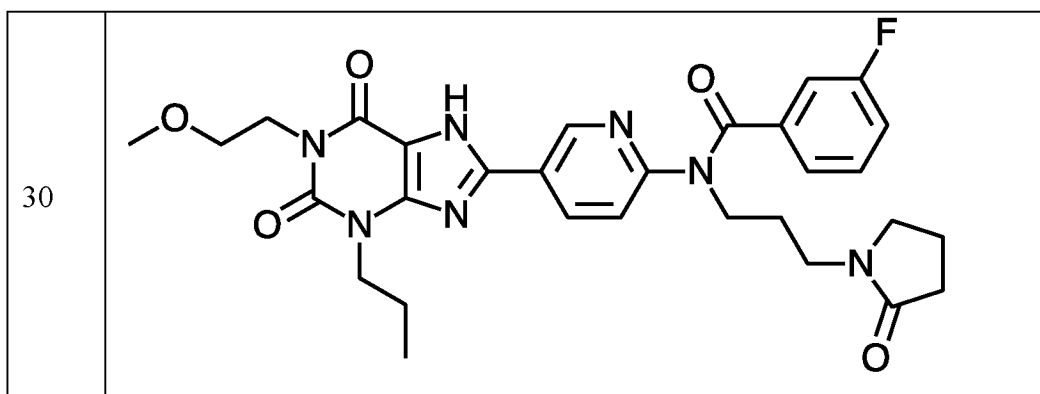
[0022] В другом аспекте описаны новые соединения Формулы I или их стереоизомеры, или их фармацевтически приемлемые соли, причем соединения перечислены в таблице 4.

Таблица 4

1	
2	

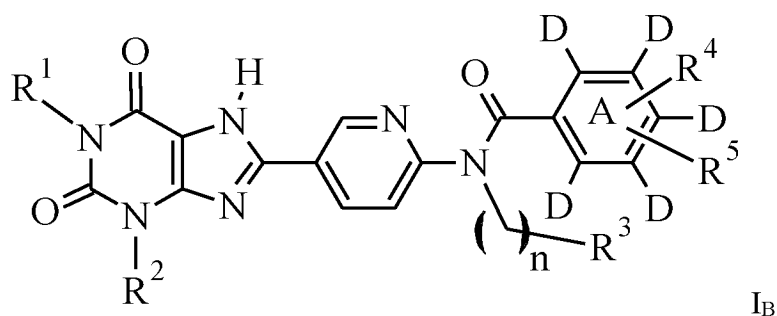
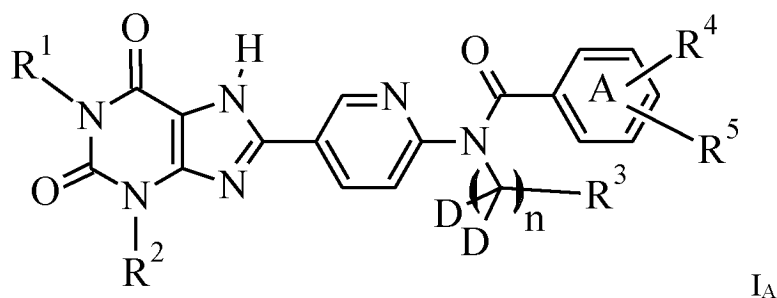
4	 <chem>CCN1C(=O)N(COC)C(=O)C2=NC=C(C3=CC=CC=C3N)N2C(=O)N1CCCC1=O</chem>
5	 <chem>CCN1C(=O)N(COC)C(=O)C2=NC=C(C3=CC=CC=C3N)N2C(=O)N1CCCC1=O</chem>
6	 <chem>CCN1C(=O)N(COC)C(=O)C2=NC=C(C3=CC=CC=C3N)N2C(=O)N1CCCC1=O</chem>
10	 <chem>CCN1C(=O)N(COC)C(=O)C2=NC=C(C3=CC=CC=C3N)N2C(=O)N1CCCC1=O</chem>
12	 <chem>CCN1C(=O)N(COC)C(=O)C2=NC=C(C3=CC=CC=C3N)N2C(=O)N1CCCC1=O</chem>

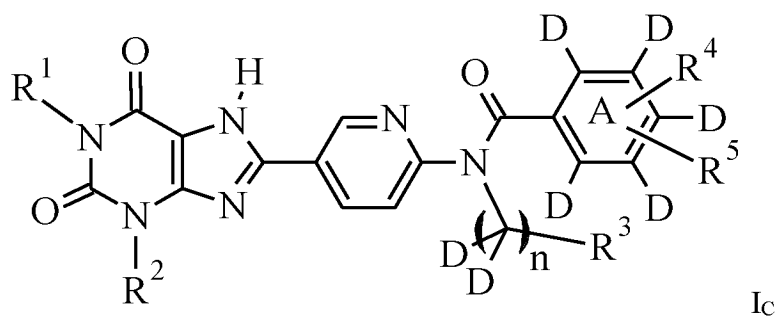
24	 <chem>C1CC1N2C(=O)NC(=O)N(C1CC1)C2c3nc4ccc(cc4n3)N(CCCN5C(=O)CC5)c6ccc(OC)cc6</chem>
25	 <chem>C1CC1N2C(=O)NC(=O)N(C1CC1)C2c3nc4ccc(cc4n3)N(CCCN5C(=O)CC5)c6ccc(Cl)cn6</chem>
26	 <chem>C1CC1N2C(=O)NC(=O)N(C1CC1)C2c3nc4ccc(cc4n3)N(CCCN5C(=O)CC5)c6cc(F)c(OC)cc6</chem>
27	 <chem>CCCN2C(=O)N(CCCOC)C(=O)N2c3nc4ccc(cc4n3)N(CCCN5C(=O)CC5)c6ccc(Cl)cn6</chem>
28	 <chem>CCCN2C(=O)N(CCCOC)C(=O)N2c3nc4ccc(cc4n3)N(CCCN5C(=O)CC5)c6ccc(Cl)cn6</chem>



[0023] В другом аспекте описаны новые соединения Формулы I или их стереоизомеры, или фармацевтически приемлемые соли, причем соединение обогащено дейтерием (например, один или большее количество H заменены на D или % присутствующего D выше, чем встречающийся в природе (например, от 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 до 100 % в конкретном положении, части или всем соединении). Например, R¹ может представлять собой дейтерированную пропильную группу (например, -CD₂CD₂CD₃). Кроме того, группы, перечисленные в кольце A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷, которые содержат водород (например, алкил, циклоалкил, алкилен, арил и гетероарил), могут быть частично или полностью заменены на D (например, CD₃, CD₂CD₃, CD₂CD(CD₃)₂, d₅-циклопропил, d₇-циклобутил, d₉-циклопентил, d₅-циклопропил-CD₂, d₅-фенил, d₄-фенил (присутствует один заместитель), d₃-фенил (присутствуют два заместителя), d₄-пиридил, d₃-пиридил (присутствует один заместитель) и d₂-пиридил (присутствуют два заместителя).

[0024] В другом аспекте описаны новые соединения Формулы I, причем соединение представляет собой обогащенное дейтерием соединение Формулы I_A-I_C или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемую соль:





где группы $-D$ или $C-D$ в кольце **A** заменены на R^4/R^5 (если они присутствуют, и считаются отсутствующими, если H в формулах I_{A-C}) или на N , если кольцо **A** представляет собой пиридинное кольцо.

[0025] Соединения, обогащенные дейтерием, описанные в настоящем документе, можно получить рядом известных способов, включая дейтериевый обмен кислотно-лабильных атомов водорода (например, контактирование соединения с $NaOD$ в D_2O) и использование дейтерированных исходных материалов (например, дейтерированного иод-аденозинуронамида).

[0026] В другом аспекте описана новая фармацевтическая композиция, содержащая: терапевтически эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0027] В другом аспекте описан новый способ лечения состояния, связанного с аденозиновым рецептором A_{2B} , у субъекта, включающий: введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0028] В другом аспекте состояние, связанное с аденозиновым рецептором A_{2B} , выбрано из астмы, бронхоспазма, хронического обструктивного заболевания легких (ХОБЛ), ангиогенеза, легочного фиброза, эмфиземы, аллергий, аллергических заболеваний (например, аллергического ринита (например, постоянного, сезонного и профессионального) и синусита), аутоиммунных заболеваний, воспаления, атеросклероза, гипертонии, застойной сердечной недостаточности, ретинопатии, диарейных заболеваний, резистентности к инсулину, диабета 1 типа, диабета 2 типа, ожирения, жировой болезни печени, боли (например, ноцицептивной боли), заживления ран, воспалительных расстройств желудочно-кишечного тракта (например, воспалительного заболевания кишечника), серповидноклеточной анемии, рака (например, мочевого пузыря (например, клеточная линия MB49) и молочной железы (например, клеточная линия 4T1-12B)), сердечного приступа, диабетической ретинопатии, гипербарической кислород-индуцированной ретинопатии, ингибирования ангиогенеза в неопластических тканях,

желудочно-кишечных расстройств, иммунологических расстройств, расстройств гиперчувствительности, неврологических расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний вследствие как клеточной гиперпролиферации, так и апоптоза.

[0029] В другом аспекте состояние представляет собой аутоиммунное заболевание, выбранное из: болезни Аддисона, аутоиммунной гемолитической анемии, болезни Крона, синдрома Гудпасчера, болезни Грейвса, тиреоидита Хашимото, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, рассеянного склероза, тяжелой миастении, обыкновенной пузырчатки, пернициозной анемии, постстрептококкового гломерулонефрита, псориаза, ревматоидного артрита, склеродермии, синдрома Шегрена, спонтанного бесплодия и системной красной волчанки.

[0030] В другом аспекте состояние, связанное с аденозиновым рецептором A_{2B} , выбрано из: астмы, резистентности к инсулину, атеросклероза, жировой болезни печени, рака мочевого пузыря и рака молочной железы.

[0031] В другом аспекте состояние, связанное с аденозиновым рецептором A_{2B} , представляет собой рак молочной железы линии клеток человека MDA-MB-231.

[0032] В другом аспекте описан новый способ применения антагониста A_{2B} в качестве обезболивающего адьюванта у субъекта, нуждающегося в обезболивании, включающий: введение субъекту:

- a. терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли; и
- b. терапевтически эффективного количества обезболивающего средства.

Преимущество этой методики заключается в том, что можно использовать более низкую дозу второго обезболивающего средства (например, опиоида, такого как морфин). Примеры обезболивающих средств включают опиоиды и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Примеры опиоидов включают морфин, оксикодон, гидрокодон, дигидрокодон, кодеин, фентанил, гидроморфон и метадон. Примеры НПВП включают аспирин, ибупрофен, напроксен, набуметон и целкоксиб.

[0033] В другом аспекте описано новое соединение для применения в лечении.

[0034] В другом аспекте описано применение новых соединений для получения лекарственного средства для лечения показаний, перечисленных в настоящем документе.

[0035] В другом аспекте примеры молекулярной массы соединений, описанных в настоящем документе, включают (a) менее около 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 или 1000 граммов на моль; (b) менее около 950 граммов на моль; (c) менее около 850 граммов на моль; и (d) менее около 750 граммов на моль.

[0036] В другом аспекте примеры растворимости соединений, описанных в настоящем документе, включают более 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 и 1000 мкг/мл.

[0037] Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах, без отступления от его сущности или существенных признаков. Настоящее изобретение охватывает все комбинации аспектов изобретения, отмеченных в настоящем документе. Понятно, что все без исключения варианты осуществления настоящего изобретения могут рассматриваться в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также следует понимать, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления следует рассматривать индивидуально как отдельный независимый вариант осуществления. Более того, любой элемент варианта осуществления предназначен для объединения с любыми другими элементами любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

[0038] Определения

[0039] Примеры, представленные в определениях, представленных в данной заявке, не являются всеобъемлющими, если не указано иное. Они включают, но не ограничиваются ими, перечисленные примеры.

[0040] Соединение или соединения включают, при необходимости, их стереоизомеры и/или их фармацевтически приемлемые соли.

[0041] «Антагонист аденозинового рецептора A_{2B} » включает соединения, которые дезактивируют аденозиновый рецептор A_{2B} с $K_i < 1$ мкМ, как определено известным анализом связывания. Антагонист аденозинового рецептора A_{2B} также может быть перекрестно реакционноспособным по отношению к другим подтипам аденозиновых рецепторов (*например*, A_1 , A_{2A} и A_3). В другом аспекте антагонист аденозинового рецептора A_{2B} может быть селективным в отношении A_{2B} (*например*, по меньшей мере 2, 10, 50 или 100/1 по сравнению с другим подтипом аденозинового рецептора).

[0042] «Состояние, связанное с аденозиновым рецептором A_{2B} » включает те заболевания или расстройства, которые прямо или косвенно вовлечены в путь аденозинового рецептора A_{2B} . Не ограничиваясь теорией, полагают, что введение антагониста аденозина в A_{2B} блокирует биологическую активность природного аденозина в рецепторе A_{2B} . Соответственно, состояние, связанное с аденозиновым рецептором A_{2B} , включает те заболевания и расстройства, которые непосредственно связаны с активностью аденозинового рецептора A_{2B} или активностью биологического пути, связанного с

аденозиновым рецептором A_{2B}.

[0043] Соединения, описанные в настоящем документе, могут иметь асимметричные центры, геометрические центры (*например*, двойную связь) или и то, и другое. Подразумеваются все хиральные, диастереомерные, рацемические формы и все геометрические изомерные формы структуры, если конкретно не указана конкретная стереохимия или изомерная форма. Соединения, описанные в настоящем документе, которые содержат асимметрически замещенный атом, могут быть выделены в оптически активной или рацемической формах. В данной области техники хорошо известно, как получить оптически активные формы, например, путем разделения рацемических форм, путем синтеза из оптически активных исходных материалов или путем использования хиральных вспомогательных веществ. Геометрические изомеры олефинов, двойные связи C=N или другие типы двойных связей могут присутствовать в соединениях, описанных в настоящем документе, и все такие стабильные изомеры включены в настоящий документ. Конкретнее геометрические цис- и транс-изомеры соединений, описанных в настоящем документе, также могут существовать и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. Все процессы, используемые для получения соединений, описанных в настоящем документе, и полученных с их помощью промежуточных соединений, считаются частью настоящего изобретения. Все таутомеры показанных или описанных соединений также считаются частью настоящего изобретения.

[0044] Настоящее изобретение включает все изотопы атомов, встречающиеся в соединениях по настоящему изобретению. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковое атомное число, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Изотопы углерода включают C-13 и C-14.

[0045] Термин «замещенный» означает, что любой один или большее количество атомов водорода в обозначенном атоме заменен выбранным из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома не превышает и что замещение приводит к образованию стабильного соединения. Когда заместитель представляет собой кето (*m.e.* =O), тогда в атоме 2 атома водорода заменены. Кето-заместители отсутствуют в ароматических фрагментах молекул.

[0046] «Стабильный» означает, что соединение является стабильным для применения в фармацевтическом производстве.

[0047] Аспекты, описанные в настоящем документе, охватывают стабильные соединения и, таким образом, исключают, если не указано иное, следующие типы связей: гетероатом-галоген, N-S, O-S, O-O и S-S.

[0048] «Алкил» включает как разветвленные, так и неразветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы, имеющие указанное количество атомов углерода. С₁₋₆-алкил, например, включает алкильные С₁, С₂, С₃, С₄, С₅ и С₆-группы. Примеры алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил и втор-пентил.

[0049] Когда «ен» завершает группу, это указывает на то, что группа присоединена к двум другим группам. Например, метилен относится к группе -СН₂.

[0050] «Циклоалкил» включает конкретное количество атомов углеводорода в насыщенном кольце, таком как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. С₃₋₈-циклоалкил включает циклоалкильные С₃, С₄, С₅, С₆, С₇ и С₈-группы.

[0051] «Циклический амид» относится к любому стабильному 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10-членному моноциклическому или бициклическому гетероциклическому кольцу, которое содержит циклообразующий амид (N-C(O)) и присоединено через N циклообразующего амида. Циклический амид состоит из амидного фрагмента (NC(O)), атомов углерода и 0, 1 или 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. В цикле, содержащем амид, могут присутствовать одна или две двойные связи. Если циклический амид является бициклическим, то неамидное кольцо может быть ароматическим (например, бензо, пиримидо или другим гетероарилом). Дополнительная группа N, если она присутствует, может представлять собой N, NH или N-заместитель, в зависимости от выбранного кольца и от того, указаны ли заместители. Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окисленными (например, S, S(O), S(O)₂ и N-O). Циклические амиды, описанные в настоящем документе, могут быть замещены по атому углерода или азота, если полученное соединение является стабильным.

[0052] В альтернативном варианте циклический амид присоединен через атом углерода вместо азота амида. Для этих циклических амидов азот амида замещен С₁₋₆-алкильной группой, которая необязательно замещена С₃₋₆-циклоалкилом или С₁₋₃-алкилен-С₃₋₆-циклоалкильной группой.

[0053] «Гетероарил» относится к любому стабильному 5, 6, 7, 8, 9 или 10-членному моноциклическому, бициклическому или трициклическому гетероциклическому кольцу, которое является ароматическим и состоит из атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Если гетероарильная группа является бициклической или трициклической, то по меньшей мере одно из двух или трех колец должно содержать гетероатом, хотя оба или все три могут содержать один или большее количество гетероатомов. Если гетероарильная группа является бициклической

или трициклической, то только одно из колец должно быть ароматическим. Группа N может представлять собой N, NH или N-заместитель, в зависимости от выбранного кольца и от того, указаны ли заместители. Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окисленными (*например*, S, S(O), S(O)₂ и N-O). Гетероарильное кольцо может быть связано с боковой группой через любой гетероатом или атом углерода, который приводит к образованию стабильной структуры. Гетероарильные циклы, описанные в настоящем документе, могут быть замещены по атому углерода или азота, если полученное соединение является стабильным.

[0054] Примеры гетероарила включают акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолил, карбазолил, 4*H*-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2*H*,6*H*-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуро[2,3-*b*]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолил, 1*H*-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3*H*-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, нафтиридилил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пиранил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоидимидазол, пиридоиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, 2*H*-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4*H*-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетразолил, 6*H*-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил.

[0055] «Млекопитающее» и «пациент» охватывают теплокровных млекопитающих, которые обычно находятся под медицинским наблюдением (*например*, люди и домашние животные). Примеры включают кошачьих, собачьих, лошадиных, бычьих, приматов, не являющихся человеком, и человека, а также просто человека.

[0056] «Процесс лечения» или «лечение» охватывает лечение болезненного состояния у млекопитающего и включает: (а) предотвращение возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к болезненному состоянию, но оно еще не было диагностировано; (б) ингибирование болезненного состояния, *например*, остановка его развития; и/или (в) облегчение

болезненного состояния, *например*, вызывая регрессию болезненного состояния до тех пор, пока не будет достигнута целевая конечная точка. Процесс лечения также включает облегчение симптома заболевания (*например*, уменьшение боли или дискомфорта), при этом такое улучшение может или не может напрямую влиять на заболевание (*например*, причину, передачу, проявление и т.д.).

[0057] Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, при этом исходное соединение модифицируют путем получения его кислотной или основной соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот с основными группами, такими как амины; соли щелочей или органических оснований с кислотными группами, такими как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли включают традиционные нетоксичные соли или соли четвертичного аммония исходного соединения, полученные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие традиционные нетоксичные соли включают, но не ограничиваются ими, соли, полученные из неорганических и органических кислот, выбранных из 1,2-этанedisульфоновой, 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксиэтансультфоновой, уксусной, аскорбиновой, бензолсультфоновой, бензойной, двухосновной карбоновой, угольной, лимонной, эдетовой, этандисульфоновой, этансультфоновой, фумаровой, глюкогоптонной, глюконовой, глутаминовой, гликолевой, гликоллиарсаниловой, гексилрезорциновой, гидрабаминовой, бромистоводородной, хлористоводородной, йодистоводородной, гидроксималеиновой, гидроксинафтойной, изетионовой, молочной, лактобионовой, лаурилсультфоновой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансультфоновой, напсиловой, азотной, щавелевой, памовой, пантотеновой, фенилуксусной, фосфорной, полигалактуроновой, пропионовой, салициклической, стеариновой, себациновой, янтарной, сульфаминовой, сульфаниловой, серной, дубильной, винной и толуолсультфоновой кислоты.

[0058] Фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, с помощью традиционных химических способов. Как правило, такие соли могут быть получены путем взаимодействия свободной кислотной или основной форм этих соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси; в целом предпочтительнее неводная среда, такая как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Списки подходящих солей можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p 1445, описание которого включено в настоящий

документ посредством ссылки.

[0059] «Терапевтически эффективное количество» включает количество соединения, описанного в настоящем документе, которое эффективно при введении отдельно или в комбинации по отношению к показаниям, перечисленным в настоящем документе. «Терапевтически эффективное количество» также включает количество комбинации заявленных соединений, эффективное для лечения целевого показания. Комбинация соединений может представлять собой синергетическую комбинацию. Синергия, как ее описывают, например, Chou and Talalay, *Adv. Enzyme Regul.* 1984, 22:27-55, возникает, когда эффект соединений при введении в комбинации превышает аддитивный эффект соединений при введении по отдельности в качестве отдельного агента. В целом синергетический эффект наиболее четко проявляется при субоптимальных концентрациях соединений. Синергия может заключаться в более низкой цитотоксичности, усиленном действии или каком-либо другом полезном эффекте комбинации по сравнению с отдельными компонентами.

[0060] Лекарственные формы и дозировки

[0061] Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть составлены в виде фармацевтических композиций и введены хозяину-млекопитающему, такому как пациент-человек, в различных формах, адаптированных к выбранному пути введения, *например*, пероральному или парентеральному, посредством внутривенного (например, непрерывного или болюсного), интратекального, внутримышечного, местного, внутрикожного, внутрибрюшинного, внутриглазного, ингаляционного или подкожного пути. Типичные фармацевтические композиции раскрыты в «*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*», A. Gennaro, ed., 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

[0062] Таким образом, соединения по настоящему изобретению можно вводить системно, *например*, перорально, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем/наполнителем, таким как инертный разбавитель или усвояемый съедобный носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы с твердой или мягкой оболочкой, могут быть спрессованы в таблетки или могут быть включены непосредственно с пищей в рацион пациента. Для перорального терапевтического введения активное соединение можно комбинировать с одним или большим количеством наполнителей и применять в форме таблеток для приема внутрь, буккальных таблеток, пастилок, капсул, настоек, суспензий, сиропов, облаток и т.п. Количество активного соединения в таких терапевтически полезных композициях таково, что достигается эффективный уровень дозировки.

[0063] Количество соединения, описанного в настоящем документе, или его активной соли, или его производного, необходимое для использования в лечении, будет варьироваться не только в зависимости от конкретного выбранного соединения или соли, но также от способа введения, природы подлежащего лечению состояния и возраста и состояния пациента, и в конечном итоге будет на усмотрении лечащего врача или врача-клинициста. Однако в целом подходящая доза будет находиться в диапазоне (а) от около 1,0 до 1000 мг/кг массы тела в сутки, (b) от около 10 до 500 мг/кг массы тела в сутки и (с) от около 5 до 20 мг/кг массы тела в сутки.

[0064] Для глазных капель композиция будет как правило содержать активный ингредиент в концентрации в целом от 0,000001 до 10 % (масс./об.), также от 0,00001 до 3 % (масс./об.), от 0,0001 до 1 % (масс./об.) и от 0,001 до 0,1 % (масс./об.) можно закапывать взрослому от одного до нескольких раз в сутки.

[0065] Для перорального введения соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить взрослому один раз или разделить на несколько приемов в дозе в целом от 0,001 до 5000 мг в сутки, также от 0,1 до 2500 мг в сутки и от 1 до 1000 мг в сутки.

[0066] Для жидкой композиции (*например*, в лосьоне) концентрация соединений, описанных в настоящем документе, может составлять от (а) около 0,1 до 25% масс. и от (b) около 0,5 до 10 % масс.. Концентрация в полутвердой или твердой композиции, такой как гель или порошок, может составлять (а) от около 0,1 до 5 % масс. и (b) от около 0,5 до 2,5 % масс..

[0067] Соединения, описанные в настоящем документе, можно удобным способом вводить в виде стандартной дозированной формы, *например*, таблеток, капсуловидных таблеток и т.д., содержащих (а) от около 4 до 400 мг, (b) от около 10 до 200 мг и (с) от около 20 до 100 мг активного ингредиента на стандартную дозированную форму.

[0068] Соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить для достижения пиковых концентраций активного соединения в плазме (а) от около 0,02 до 20 мкМ, (b) от около 0,1 до 10 мкМ и (с) от около 0,5 до 5 мкМ. Эти концентрации могут быть достигнуты, например, путем внутривенной инъекции (*например*, непрерывной или болюсной) 0,005-0,5%-ного раствора активного ингредиента или перорального введения в виде болюса, содержащего от около 4 до 400 мг активного ингредиента.

[0069] Когда соединение, описанное в настоящем документе, вводят в комбинации с другим агентом или агентами (*например*, вводят совместно), то соединение, описанное в настоящем документе, и другой агент можно вводить одновременно или в любом порядке. Их можно вводить в виде единой фармацевтической композиции или в виде отдельных композиций. Введение соединения, описанного в настоящем документе, может

осуществляться до введения другого(их) агента(ов), в течение нескольких минут или включительно до часов (*например*, 24 или 48) или даже дней после введения другого(их) агента(ов). Например, введение соединения, описанного в настоящем документе, может осуществляться в течение около 24 часов или около 12 часов.

[0070] Таблетки, пастилки, пилюли, капсулы и т.п. также могут содержать следующее: связующие вещества, такие как трагакантовая камедь, гуммиарабик, кукурузный крахмал или желатин; наполнители, такие как дикальция фосфат; разрыхляющий агент, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и т.п.; смазывающий агент, такой как стеарат магния; и может быть добавлен подсластитель, такой как сахароза, фруктоза, лактоза или аспартам, или ароматизирующий агент, такой как мята перечная, масло грушанки или вишневый ароматизатор. Когда единичная лекарственная форма представляет собой капсулу, она может содержать, в дополнение к материалам вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как растительное масло или полиэтиленгликоль. Различные другие материалы могут присутствовать в виде покрытий или иным образом модифицировать физическую форму твердой единичной лекарственной формы. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты желатином, воском, шеллаком или сахаром и т.п. Сироп или настойка могут содержать активное соединение, сахарозу или фруктозу в качестве подслащивающего агента, метил и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый ароматизатор. Конечно, любой материал, используемый при приготовлении любой единичной лекарственной формы, должен быть фармацевтически приемлемым и по существу нетоксичным в используемых количествах. Кроме того, активное соединение может быть включено в препараты и устройства с пролонгированным высвобождением.

[0071] Соединения, описанные в настоящем документе, также можно вводить внутривенно (*например*, непрерывно или болюсно) или внутривентально посредством инфузии или инъекции. Растворы соединений или их солей, описанных в настоящем документе, можно получить в воде, необязательно смешанной с нетоксичным поверхностно-активным веществом. Дисперсии могут быть также получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, триацетине и их смесях в маслах. В обычных условиях хранения и применения эти препараты могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

[0072] Фармацевтические лекарственные формы, подходящие для инъекций или инфузий, могут содержать стерильные водные растворы или дисперсии или стерильные порошки, содержащие активный ингредиент, которые приспособлены для немедленного приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций или инфузий,

необязательно инкапсулированных в липосомы. Во всех случаях конечная лекарственная форма должна быть стерильной, текучей и стабильной в условиях производства и хранения. Жидкий носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и тому подобные), растительные масла, нетоксичные глицериновые эфиры и их соответствующие смеси. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, посредством образования липосом, поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и применения поверхностно-активных веществ. Предупреждение действия микроорганизмов осуществляют с помощью различных противобактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и т.п. Во многих случаях будет желательным вводить изотонические агенты, например, сахара, буферы или хлорид натрия. Длительное всасывание инъеклируемых композиций можно обеспечить посредством применения в композициях агентов, замедляющих всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

[0073] Стерильные инъекционные растворы получают посредством введения активного соединения в требуемом количестве в соответствующий растворитель с различными другими компонентами, перечисленными выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов предпочтительными способами получения являются методики вакуумной сушки и лиофилизации, в результате которых образуется порошок активного ингредиента, а также любой необходимый дополнительный компонент, присутствующий в предварительно стерилизованном фильтрацией растворе.

[0074] Для местного применения соединения, описанные в настоящем документе, можно применять в чистой форме, *например*, когда они представляют собой жидкости. Однако обычно желательно наносить их на кожу в виде композиций или составов в сочетании с дерматологически приемлемым носителем, который может быть твердым или жидким.

[0075] Пригодные твердые носители включают тонкоизмельченные твердые вещества, такие как тальк, глина, микрокристаллическая целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия и т.п. Пригодные жидкие носители включают воду, спирты или гликоли или смеси вода-спирт/гликоль, в которых соединения по настоящему изобретению могут быть растворены или диспергированы при эффективных уровнях, необязательно с помощью нетоксичных поверхностно-активных веществ. Адьюванты, такие как ароматизаторы и дополнительные противомикробные агенты, могут быть добавлены для оптимизации свойств для конкретного применения. Полученные жидкие композиции можно наносить с

впитывающих подушечек, использовать для пропитки бинтов и других повязок или распылять на пораженный участок с помощью помповых или аэрозольных распылителей.

[0076] Примеры полезных дерматологических композиций, которые можно использовать для доставки соединений, описанных в настоящем документе, в кожу известны в данной области техники, например, см. Jacquet *et al.* (патент США № 4608392), Geria (патент США № 4992478), Smith *et al.* (патент США № 4559157) и Wortzman (патент США № 4820508). Пригодные дозировки соединений, описанных в настоящем документе, можно определить путем сравнения их активности *in vitro* и активности *in vivo* на животных моделях. Способы экстраполяции эффективных доз у мышей и других животных на человека известны в данной области техники; например, см. патент США № 4938949.

[0077] Соединения, описанные в настоящем документе, также можно вводить путем ингаляции из ингалятора, инсуффлятора, распылителя или аэрозольной упаковки или других средств доставки аэрозольного спрея. Аэрозольные упаковки могут содержать подходящий газ-вытеснитель, такой как диоксид углерода или другой подходящий газ. В случае находящегося под давлением аэрозоля единичная доза может быть определена посредством обеспечения величины для доставки отмеренного количества. Ингаляторы, инсуффляторы и распылители полностью описаны в фармацевтических справочниках, таких как *Remington's Pharmaceutical Sciences Volumes 16 (1980) или 18 (1990) Mack Publishing Co.*

[0078] Требуемая доза соединений, описанных в настоящем документе, для удобства применения может быть представлена в виде однократной дозы или в виде нескольких доз, которые вводят через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более частей дозы в сутки. Сама часть дозы может быть дополнительно разделена, *например*, на ряд отдельных, свободно расположенных введений, например, многократные ингаляции из инсуффлятора или закапывание нескольких капель в глаз.

СИНТЕЗ

[0079] Соединения, описанные в настоящем документе, можно получить рядом способов, известных специалисту в области органического синтеза. Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариаций, как понятно специалистам в данной области. Пригодные способы включают, но не ограничиваются ими, описанные ниже. Реакции проводят в растворителе, соответствующем используемым реагентам и материалам и подходящем для проводимых превращений. Специалистам в области органического синтеза будет понятно, что

функциональность, присутствующая в молекуле, должна соответствовать предполагаемым превращениям. Иногда это потребует принятия решения об изменении порядка этапов синтеза или выборе одной конкретной схемы способа вместо другой, чтобы получить целевое соединение по изобретению. Также следует признать, что другим важным фактором при планировании любого пути синтеза в этой области является разумный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в этом изобретении. Авторитетный отчет, описывающий множество альтернатив обученному практикующему специалисту, представлен в Greene and Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, Wiley and Sons, 1991). Все приведенные ссылки в полном объеме включены в настоящий документ посредством ссылок.

[0080] Один стереоизомер соединения, описанного в настоящем документе, может быть более сильным антагонистом A_{2B}, чем его аналог(и). Таким образом, в настоящий документ включены стереоизомеры. При необходимости разделение рацемического материала может быть достигнуто с помощью ВЭЖХ с использованием хиральной колонки или путем разделения с использованием разделяющего агента, такого как описанный в Wilen, S. H. *Tables of Resolve Agents and Optical Solutions* 1972, 308, или с использованием энантиомерно чистых кислот и оснований. Хиральное соединение, описанное в настоящем документе, также может быть напрямую синтезировано с использованием хирального катализатора или хирального лиганда, например, Jacobsen, E. *Acc. Chem. Res.* 2000, 33, 421-431 или с использованием других энантио- и диастереоселективных реакций и реагентов, известных специалисту в области асимметричного синтеза.

[0081] Другие признаки изобретения станут очевидными в процессе последующих описаний типичных вариантов осуществления, которые даны для иллюстрации изобретения и не предназначены для его ограничения.

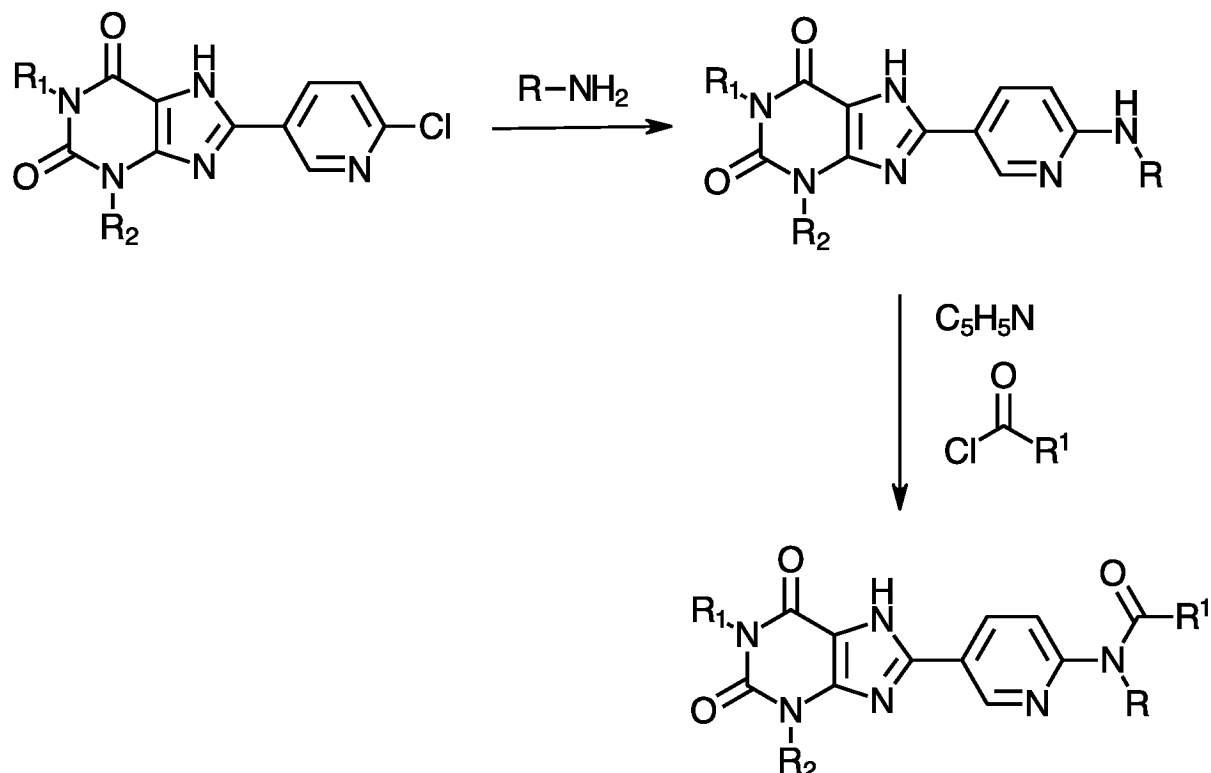
ПРИМЕРЫ

[0082] Следующие примеры являются характерными для методик, используемых для получения соединений, описанных в настоящем документе.

[0083] Общая методика:

[0084] Соединения, описанные в настоящем документе, можно получить способами, подобными тем, которые описаны в P.J. Scammells, et al., *J. Med. Chem.* 37, 2704-2712 (1994). Например, 1,3-дизамещенный 8-(6-хлорпиридин-3-ил)ксантин можно подвергнуть взаимодействию с циклическим амидом, таким как N-(3-аминопропил)-2-пирролидинон, с получением целевого промежуточного соединения. Взаимодействие промежуточного

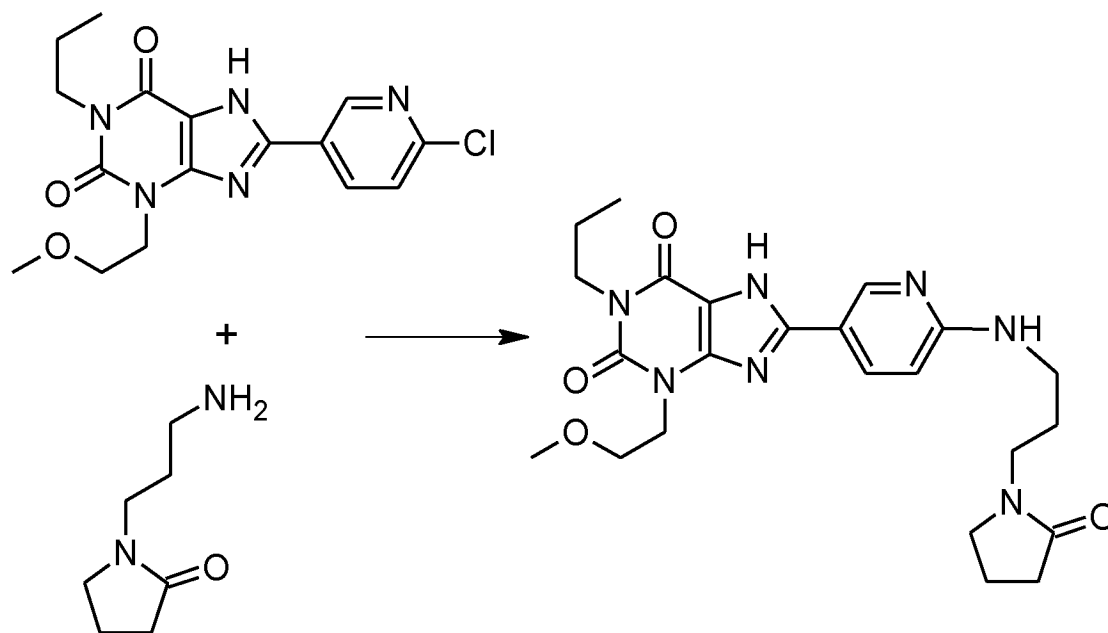
соединения с соответствующим хлорангидридом может дать целевой конечный продукт.



[0085] Подготовительный пример А:

[0086] Синтез 3-(2-метоксиэтил)-8-(6-((3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил)амино)-3-пиридил)-1-пропилксантина:

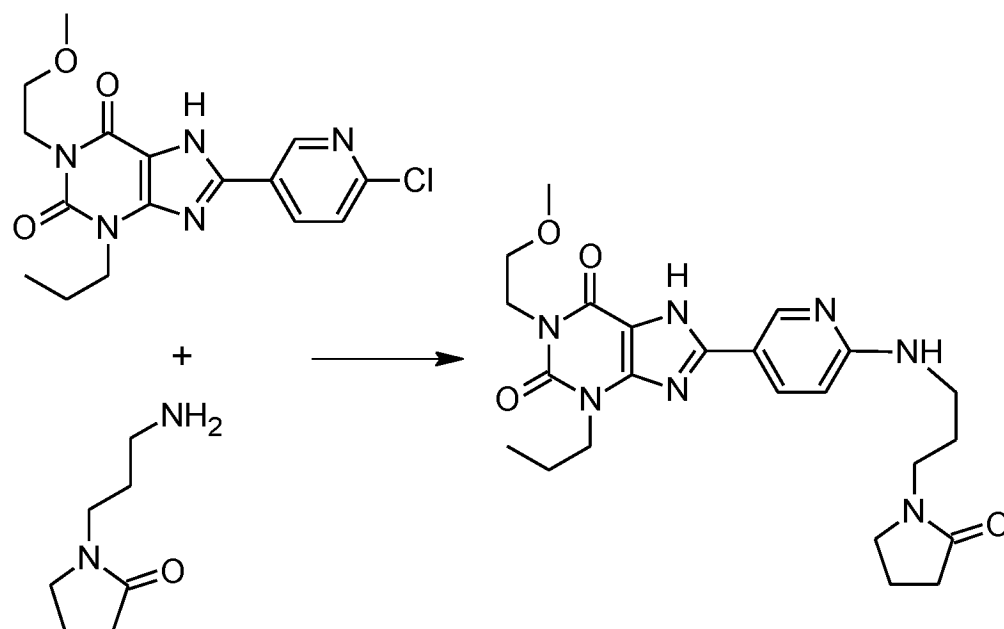
[0087] 8-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-(2-метоксиэтил)-1-пропилксантин (0,7000 г, 1,92 ммоль) объединяют с N-(3-аминопропил)-2-пирролидиноном (1,094 г, 7,70 ммоль) в колбе под давлением с небольшим объемом изопропанола или без него. Изопропанол, если он присутствует, выпаривают, раствор нагревают и перемешивают при температуре от 145 до 165 °С до тех пор, пока ВЭЖХ не покажет завершение реакции (~47 часов). Раствор переносят в колбу с добавлением ДХМ (дихлорметана) и силикагеля. Растворители удаляют с помощью роторного испарителя, и твердое вещество сушат в вакууме (<1 мм рт. ст.). Высушенное на силикагеле соединение набивают в сухом виде в небольшую колонку для колоночной хроматографии. Соединение очищают на хроматографической колонке с использованием градиента 0-4 % MeOH в ДХМ. Выход: 0,7000 г, 1,49 ммоль, выход 77,48 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=7,821, МСНР ИЭР m/z 470,20 (M+1).



[0088] Подготовительный пример В:

[0089] Синтез 1-(2-метоксиэтил)-8-(6-((3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил)амино)-3-пиридил)-3-пропилксантина:

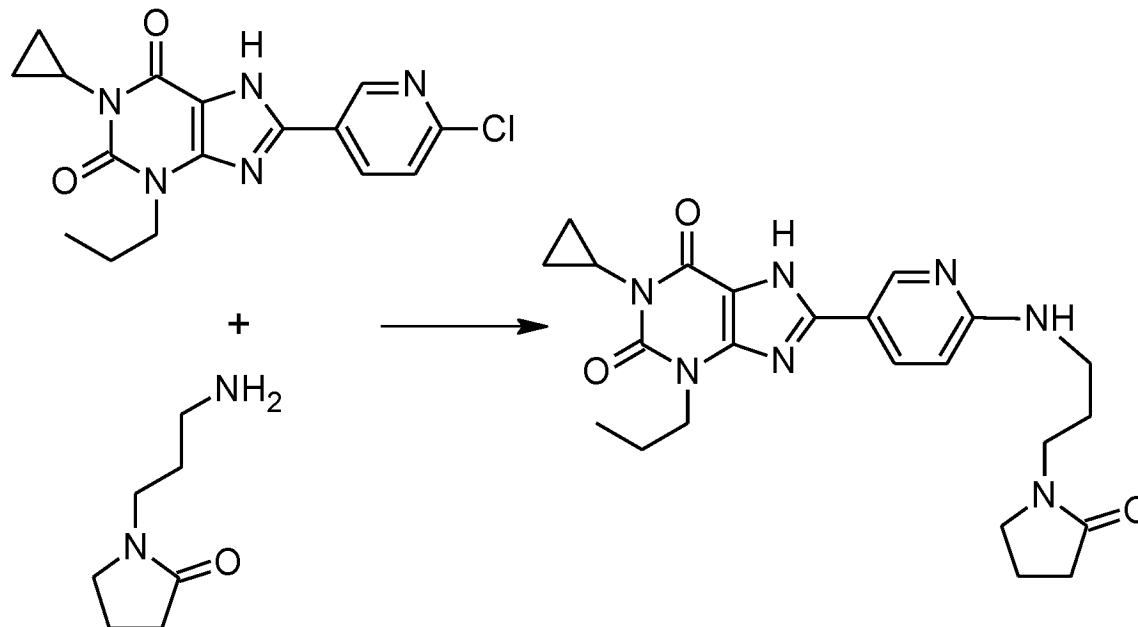
[0090] Его получают аналогично **Подготовительному примеру А**, за исключением того, что в качестве исходного материала используют 8-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)-3-пропилксантин. Выход: 0,7500 г, 1,60 ммоль, выход 52,83 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=7,659, МСНР ИЭР m/z 470,20 (M+1).



[0091] Подготовительный пример С: Синтез 1-циклопропил-8-(6-((3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил)амино)-3-пиридил)-3-пропилксантина:

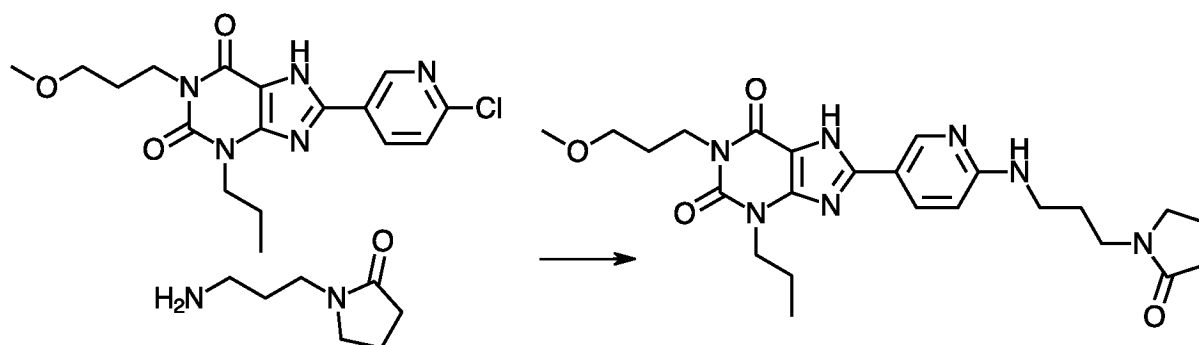
[0092] Его получают аналогично **Подготовительному примеру А**, за исключением того,

что в качестве исходного материала используют 8-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-циклопропил-3-пропилксантин. Выход: 0,6470 г, 1,4329 ммоль, 33,03 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=8,292, МСНР ИЭР m/z 452,15 (M+1).



[0093] Подготовительный пример D: Синтез 1-(3-метоксипропил)-8-(6-((3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил)амино)-3-пиридил)-3-пропилксантина:

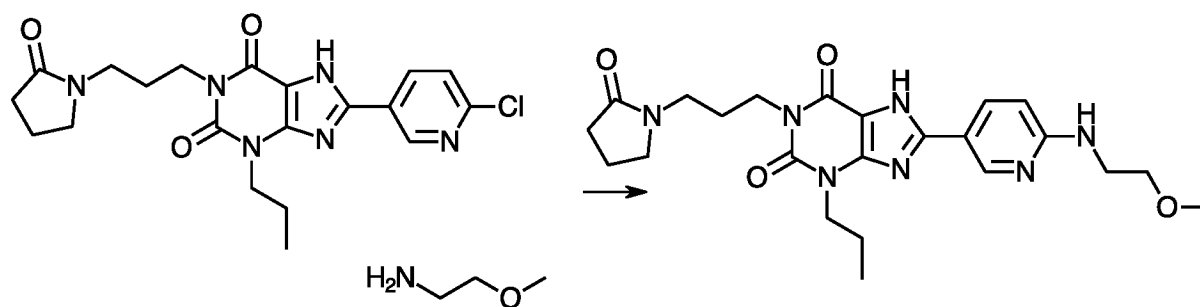
[0094] Его получают аналогично **Подготовительному примеру А**, за исключением того, что в качестве исходного материала используют 8-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-(3-метоксипропил)-3-пропилксантин. Выход: 5,5 г, 11,37 ммоль, 85,95 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=9,514, МСНР ИЭР m/z 484,35 (M+1).



[0095] Подготовительный пример E: Синтез 8-(6-(N-(2-метоксиэтил)амино)3-пиридил)-1-((2-оксо-1-пирролидинил)пропил)-3-пропилксантина:

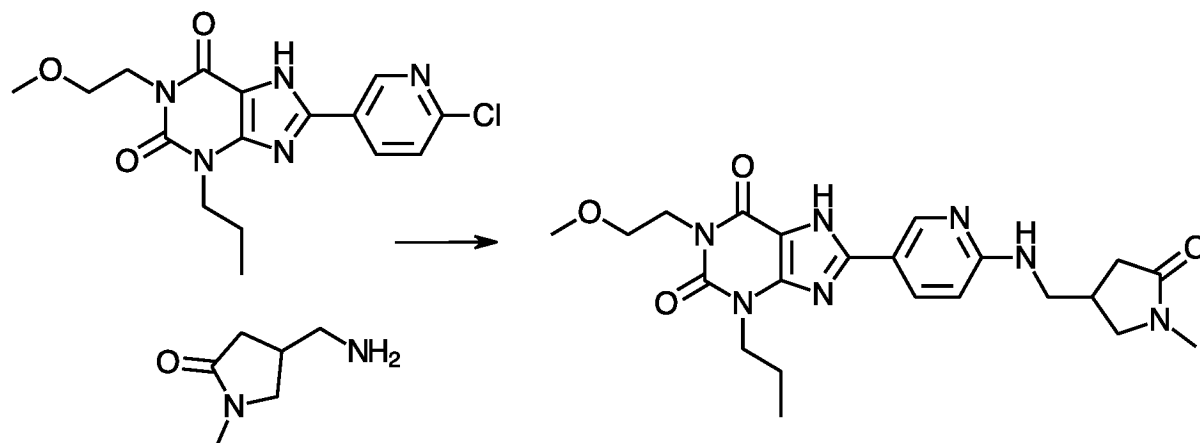
[0096] Его получают аналогично **Подготовительному примеру А**, за исключением того, что в качестве исходного материала используют 8-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил)-3-пропилксантин и 2-метоксиэтиламин. Выход: 0,8 г, 1,49 ммоль,

64,24 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=8,826, МСНР ИЭР m/z 470,25 (M+1).



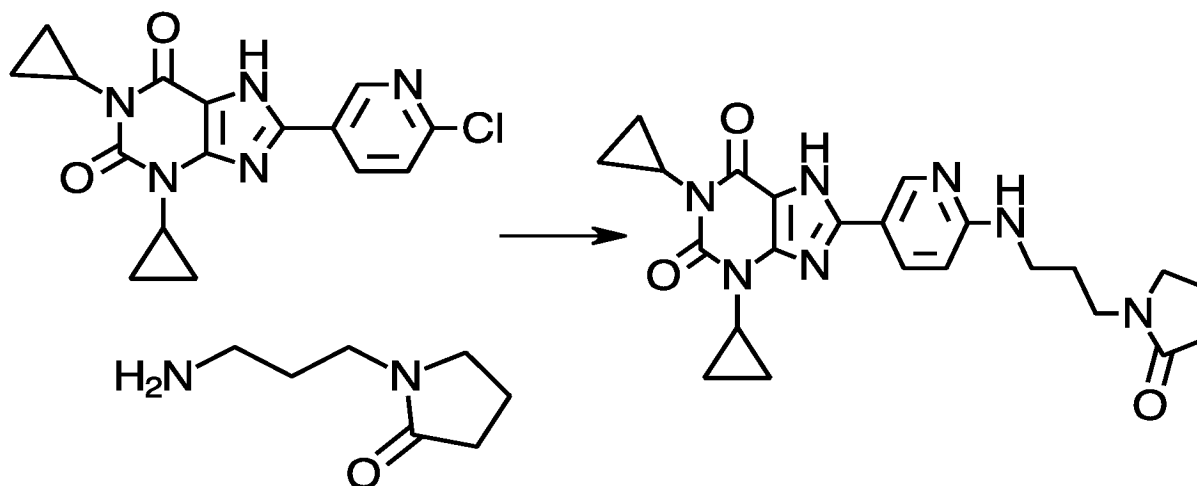
[0097] Подготовительный пример F: Синтез 8-(6-((1-метил-5-оксо-3-пирролидинил)метиламино)-3-пиридил)-1-(2-метоксиэтил)-3-пропилксантина:

[0098] Его получают аналогично **Подготовительному примеру А**, за исключением того, что в качестве исходного материала используют 8-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)-3-пропилксантин и 4-(аминометил)-1-метил-2-пирролидинон. Выход: 0,18 г, 0,40 ммоль, 28,93 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=8,701, МСНР ИЭР m/z 456,25 (M+1).



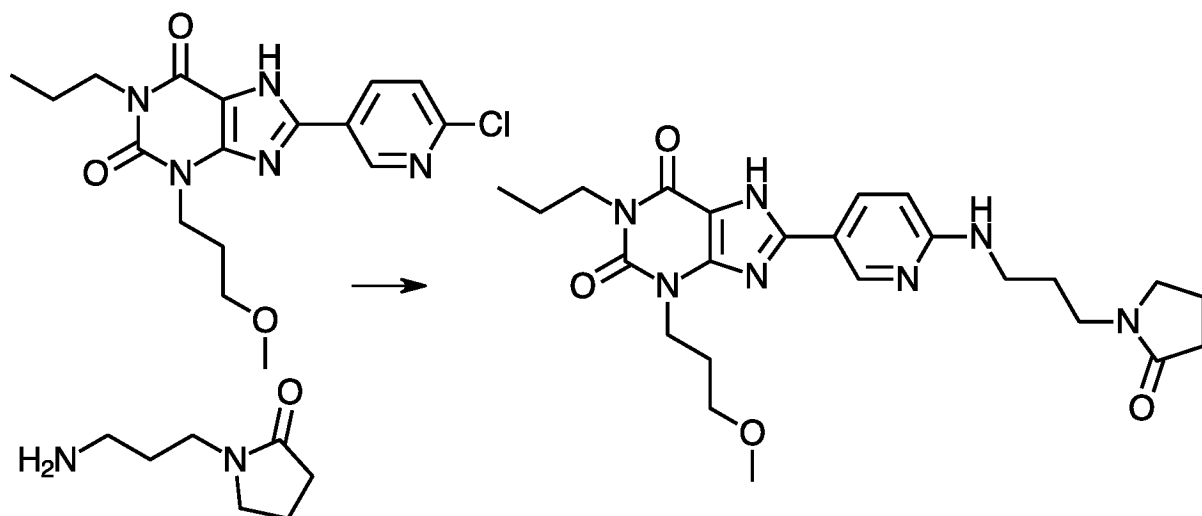
[0099] Подготовительный пример G: Синтез 1,3-дициклопропил-8-(6-((3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил)амино)-3-пиридил)ксантина:

[00100] Его получают аналогично **Подготовительному примеру А**, за исключением того, что в качестве исходного материала используют 8-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-(3-метоксипропил)-3-пропилксантин. Выход: 1,16 г, 2,58 ммоль, 88,81 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=6,804, МСНР ИЭР m/z 450,2 (M+1).



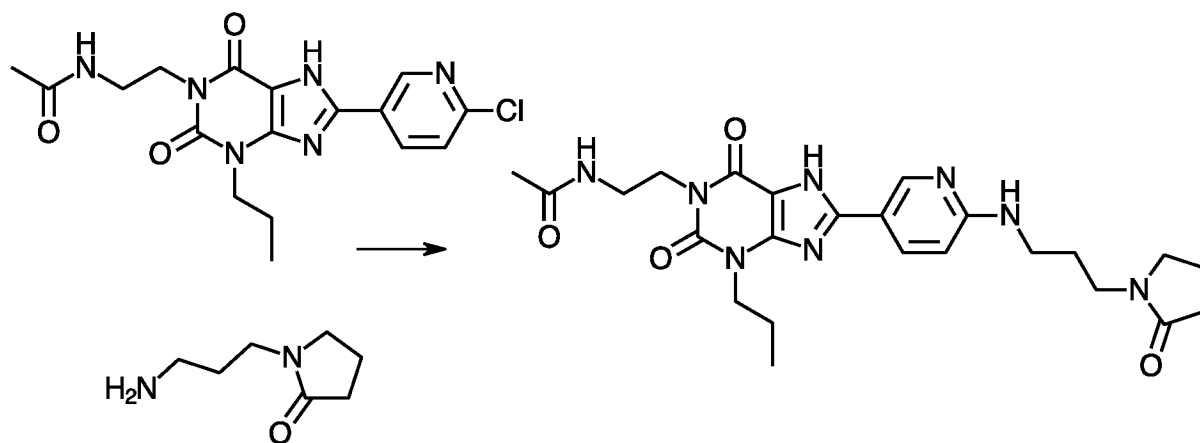
[00101] **Подготовительный пример Н: Синтез 3-(3-(2-метоксипропил)-8-(6-((3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил)амино)-3-пиридил)-3-пропилксантина:**

[00102] Его получают аналогично **Подготовительному примеру А**, за исключением того, что в качестве исходного материала используют 8-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-(3-метоксипропил)-1-пропилксантин. Выход: 0,3 г, 0,62 ммоль, 10,56 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=9,378, МСНР ИЭР m/z 484,3 (M+1).



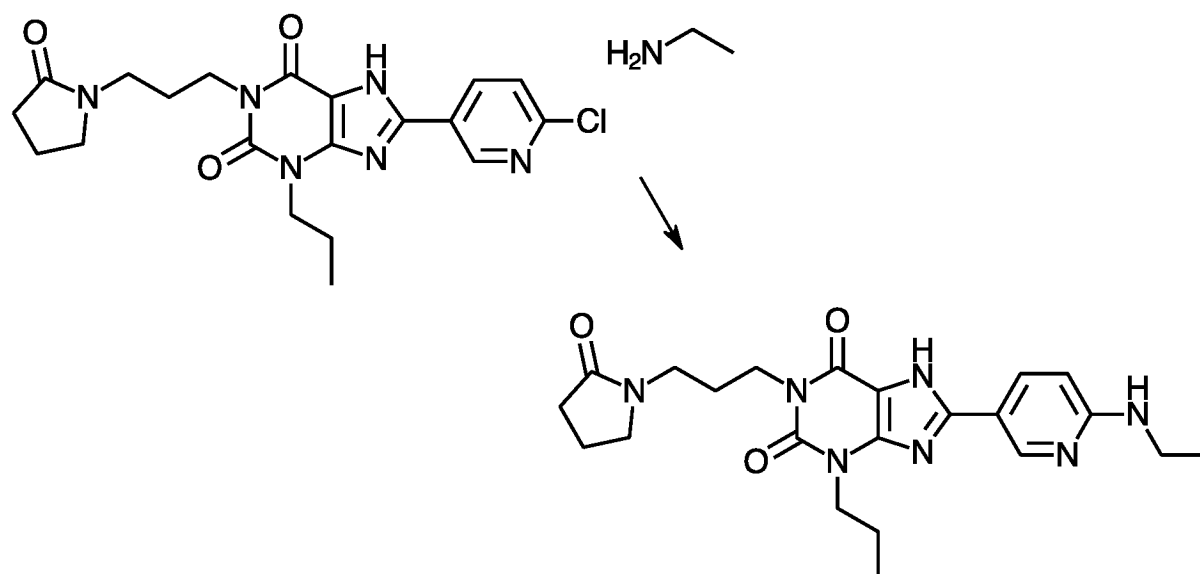
[00103] **Подготовительный пример I: Синтез 1-(2-ацетиламиноэтил)-8-(6-((3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил)амино)-3-пиридил)-3-пропилксантина:**

[00104] Его получают аналогично **Подготовительному примеру А**, за исключением того, что в качестве исходного материала используют 8-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-(2-ацетиламиноэтил)-3-пропилксантин. Выход: 0,2 г, 0,4 ммоль, 39,35 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=6,546, МСНР ИЭР m/z 497,35 (M+1).



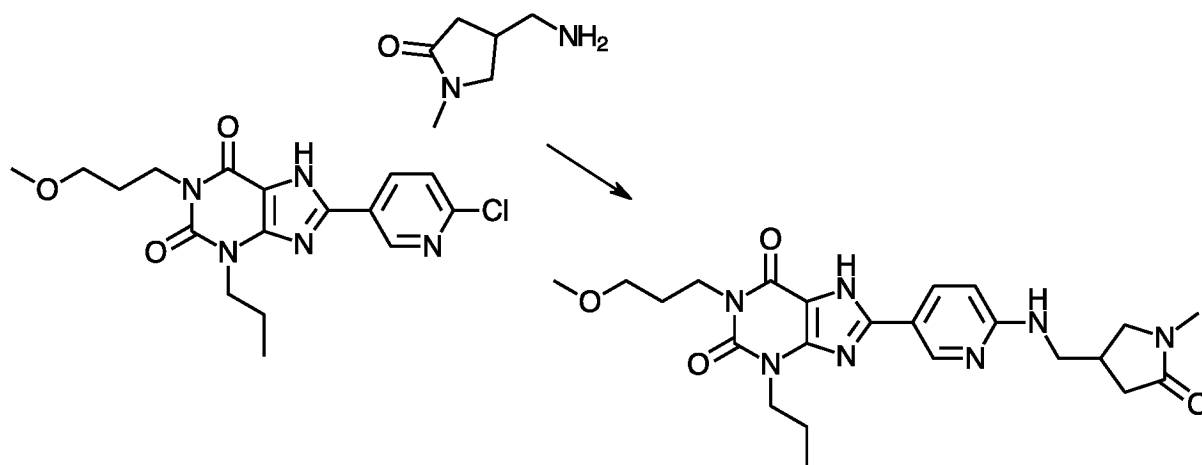
[00105] **Подготовительный пример J: Синтез 8-(6-(N-этиламино)-3-пиридил)-1-((2-оксо-1-пирролидинил)пропил)-3-пропилксантина:**

[00106] Его получают аналогично **Подготовительному примеру А**, за исключением того, что в качестве исходного материала используют 8-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил)-3-пропилксантин и этиламин. Выход: 0,500 г, 1,14 ммоль, 29,71 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=8,875, МСНР ИЭР m/z 440,25 (M+1).



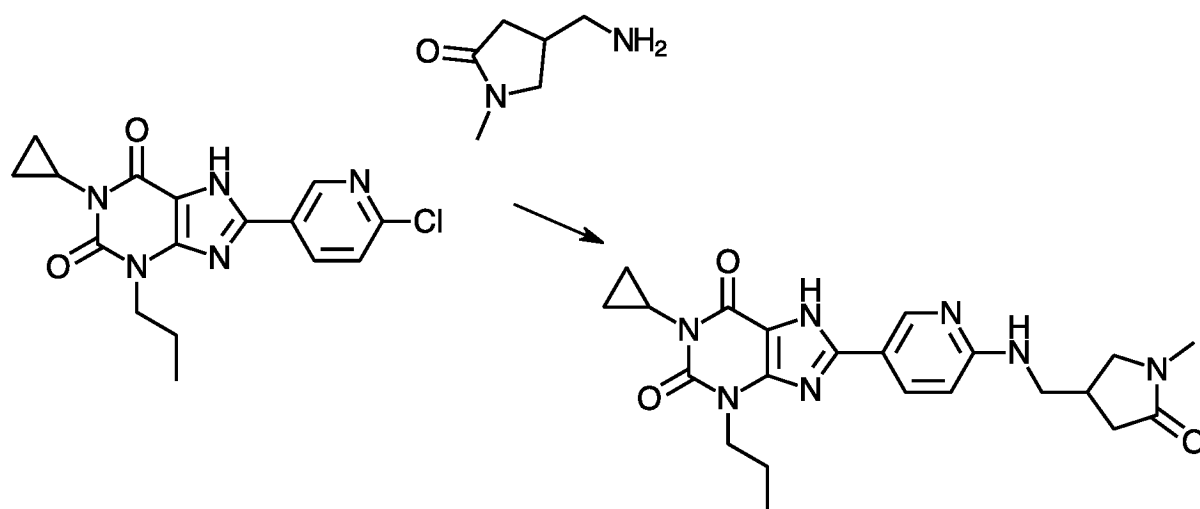
[00107] **Подготовительный пример К: Синтез 1-(3-метоксипропил)-8-(6-((1-метил-5-оксо-3-пирролидинил)метиламино)-3-пиридил)-3-пропилксантина:**

[00108] Его получают аналогично **Подготовительному примеру А**, за исключением того, что в качестве исходного материала используют 8-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-(3-метоксипропил)-3-пропилксантин и 4-(аминометил)-1-метил-2-пирролидинон. Выход: 0,265 г, 0,56 ммоль, 42,65 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=10,696, МСНР ИЭР m/z 470,20 (M+1).



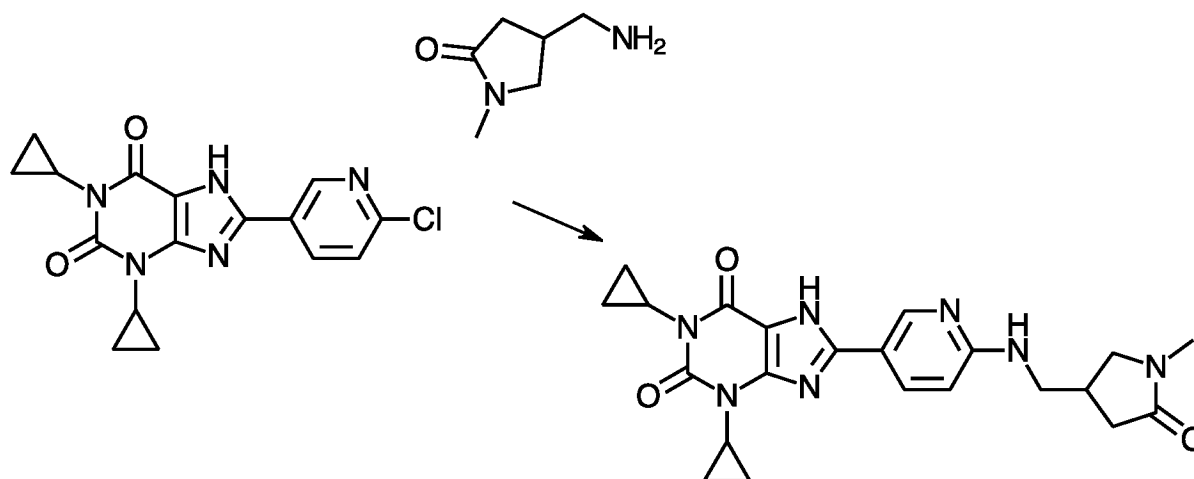
[00109] **Подготовительный пример L: Синтез 1-циклопропил-8-(6-(((1-метил-5-оксо-3-пирролидинил)метиламино))-3-пиридил)-3-пропилксантина:**

[00110] Его получают аналогично **Подготовительному примеру А**, за исключением того, что в качестве исходного материала используют 8-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-циклопропил-3-пропилксантин и 4-(аминометил)-1-метил-2-пирролидинон. Выход: 0,600 г, 1,37 ммоль, 94,84 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=10,059, МСНР ИЭР m/z 438,15 (M+1).



[00111] **Подготовительный пример М: Синтез 1,3-дциклопропил-8-(6-(((1-метил-5-оксо-3-пирролидинил)метиламино))-3-пиридил)ксантина:**

[00112] Его получают аналогично **Подготовительному примеру А**, за исключением того, что в качестве исходного материала используют 8-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-(3-метоксипропил)-3-пропилксантин и 4-(аминометил)-1-метил-2-пирролидинон. Выход: 1,035 г, 2,38 ммоль, 90,78 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=7,831, МСНР ИЭР m/z 436,20 (M+1).



[00113] **Пример 1: 8-(6-{{3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил}}(3,4-дифторфенил)карбониламино}-3-пиридил)-1-циклопропил-3-пропилксантин**

[00114] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример С** (0,1000 г, 0,22 ммоль) нагревают в сухом пиридине (15 мл) при 40 °С до растворения, около 5 минут. К раствору добавляют 3,4-дифторбензоилхлорид (0,056 мл, 0,44 ммоль), и реакцию перемешивают при 40 °С в течение 48 часов. ВЭЖХ указывает то, что реакция завершена. Добавляют воду для гашения реакционной смеси, и растворители удаляют *в вакууме*. Полученное твердое вещество растворяют ДХМ/МеОН и связывают с силикагелем для колоночной хроматографии (26 г). Колонку элюируют 0-7 % МеОН в ДХМ, и аналогичные фракции собирают и сушат *в вакууме*. Выход: 0,0901 г, 0,15 ммоль, выход 68,76 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % МеОН (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=12,570, МСНР ИЭР m/z 592,25 (M+1).

[00115] **Пример 2: 8-(6-{{3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил}}(4-фторфенил)карбониламино}-3-пиридил)-1-циклопропил-3-пропилксантин**

[00116] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример С** (0,1000 г, 0,22 ммоль) перемешивают в сухом пиридине (15 мл) при 40 °С до растворения, около 5 минут. Добавляют 4-фторбензоилхлорид (0,05 мл, 0,44 ммоль), и реакцию перемешивают при 40 °С в течение четырех дней. Добавляют дополнительное количество хлорангидрида, и реакцию перемешивают в течение ночи. Добавляют воду для гашения реакционной смеси, и растворители удаляют в вакууме. Полученное твердое вещество растворяют ДХМ/МеОН и связывают с силикагелем для колоночной хроматографии. Выход: 0,0855 г, 0,14 ммоль, выход 67,86 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % МеОН (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=12,113, МСНР ИЭР m/z 574,25 (M+1).

[00117] **Пример 3: 8-(6-{{3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил}}(6-фтор-3-пиридил)карбониламино}-3-пиридил)-1-циклопропил-3-пропилксантин**

[00118] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример С** (0,1000 г, 0,22 ммоль) нагревают в сухом пиридине (15 мл) при 40 °С до растворения, около 5 минут. К раствору добавляют 6-фторникотиноилхлорид (0,050 мл, 0,44 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. ВЭЖХ указывает на то, что реакция завершена. Добавляют воду для гашения реакционной смеси, и растворители удаляют *в вакууме*. Полученное твердое вещество растворяют ДХМ/МеОН и связывают с силикагелем для колоночной хроматографии (26 г). Выход: 0,0794 г, 0,14 ммоль, выход 62,39 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % МеОН (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=10,790, МСНР ИЭР m/z 575,25 (M+1).

[00119] Пример 4: 8-(6-{[3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил](3,4-дифторфенил)карбониламино}-3-пиридил)-1-(2-метоксиэтил)-3-пропилксантин

[00120] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример В** (0,100 г, 0,21 ммоль) объединяют с 3,4-дифторбензоилхлоридом (0,054 мл, 0,43 ммоль) в сухом пиридине (15 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. ВЭЖХ указывает на то, что реакция завершена. Добавляют воду (~2 мл) для гашения реакционной смеси. Воду и пиридин удаляют *в вакууме*, и полученное маслянистое вещество растворяют в ДХМ для очистки колоночной хроматографией на силикагеле (26 г). Колонку элюируют 0-5 % МеОН в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат *в вакууме*. Выход: 0,128 г, 0,21 ммоль, выход 98,58 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % МеОН (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=12,277, МСНР ИЭР m/z 610,20 (M+1).

[00121] Пример 5: 8-(6-{[3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил](4-фторфенил)карбониламино}-3-пиридил)-1-(2-метоксиэтил)-3-пропилксантин

[00122] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример В** (0,100 г, 0,21 ммоль) объединяют с 4-фторбензоилхлоридом (0,049 мл, 0,43 ммоль) в сухом пиридине (15 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. ВЭЖХ указывает на то, что реакция завершена. Добавляют воду для гашения реакционной смеси, и растворитель удаляют *в вакууме*. Полученное твердое вещество растворяют в ДХМ для колоночной хроматографии (26 г). Колонку элюируют 0-5 % МеОН в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат. Выход: 0,0855 г, 0,14 ммоль, выход 67,86 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % МеОН (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=11,815, МСНР ИЭР m/z 592,20 (M+1).

[00123] Пример 6: 8-(6-{[3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил](6-фтор-3-пиридил)карбониламино}-3-пиридил)-1-(2-метоксиэтил)-3-пропилксантин

[00124] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример В** (0,1000 г, 0,21 ммоль) растворяют в сухом пиридине (15 мл). К раствору добавляют 6-фторникотиноилхлорид

(0,049 мл, 0,43 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. ВЭЖХ указывает на то, что реакция завершена. Добавляют воду для гашения реакционной смеси, и растворитель удаляют *в вакууме*. Полученное твердое вещество растворяют ДХМ/MeOH и связывают с силикагелем для очистки. Хроматографическую колонку (26 г) элюируют 0-5 % MeOH в ДХМ, и подобные фракции собирают и сушат в вакууме. Выход: 0,0829 г, 0,14 ммоль, выход 65,68 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=10,547, МСНР ИЭР m/z 593,25 (M+1).

[00125] Пример 7: 8-(6-{3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил}(3,4-дифторфенил)карбониламино}-3-пиридил)-3-(2-метоксиэтил)-1-пропилксантин

[00126] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример А** (0,100 г, 0,21 ммоль) объединяют с 3,4-дифторбензоилхлоридом (0,054 мл, 0,43 ммоль) в сухом пиридине (15 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. Добавляют воду (~2 мл) для гашения реакционной смеси. Воду и пиридин удаляют *в вакууме*, и полученное маслянистое вещество растворяют в ДХМ. Соединение очищают на хроматографической колонке с силикагелем (26 г) и элюируют 0-3 % MeOH в ДХМ. Подобные фракции собирают. Выход: 0,129 г, 0,21 ммоль, выход 99,36 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=12,010, МСНР ИЭР m/z 610,25 (M+1).

[00127] Пример 8: 8-(6-{3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил}(4-фторфенил)карбониламино}-3-пиридил)-3-(2-метоксиэтил)-1-пропилксантин

[00128] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример А** (0,100 г, 0,21 ммоль) объединяют с 4-фторбензоилхлоридом (0,049 мл, 0,43 ммоль) в сухом пиридине (15 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. ВЭЖХ показывает, что реакция не завершена, и добавляют дополнительное количество хлорангидрида, и реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение дополнительных 24 часов. Добавляют воду (2 мл) для гашения реакционной смеси, и раствор сушат *в вакууме* до твердого состояния. Добавляют дополнительное количество воды и удаляют *в вакууме*. Полученное твердое вещество растворяют в ДХМ и очищают на хроматографической колонке с силикагелем (26 г) с градиентом 0-4 % MeOH в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат. Выход: 0,077 г, 0,13 ммоль, выход 61,11 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=11,483, МСНР ИЭР m/z 592,20 (M+1).

[00129] Пример 9: 8-(6-{3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил}(6-фтор-3-пиридил)карбониламино}-3-пиридил)-3-(2-метоксиэтил)-1-пропилксантин

[00130] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример А** (0,100 г, 0,21 ммоль) объединяют с 6-фторникотиноилхлоридом (0,049 мл, 0,43 ммоль) в сухом пиридине (15 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. ВЭЖХ указывает на то, что реакция не завершена. Добавляют дополнительное количество хлорангидрида, и реакционную смесь продолжают перемешивать в течение 24 часов. Добавляют дополнительное количество хлорангидрида, и реакционную смесь перемешивают еще 24 часа. Реакционную смесь гасят водой (2 мл), и растворители удаляют *в вакууме*. Добавляют ДХМ и очищают колоночной хроматографией. Колонку (26 г) элюируют 0-3 % MeOH в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат. Выход: 0,055 г, 0,09 ммоль, выход 43,58 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=9,802, МСНР ИЭР m/z 593,25 (M+1).

[00131] Пример 10: 8-(6-{[3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил](3,4-дифторфенил)карбониламино}-3-пиридил)-1-(3-метоксипропил)-3-пропилксантин

[00132] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример D** (0,150 г, 0,32 ммоль) объединяют с 3,4-дифторбензоилхлоридом (0,080 мл, 0,64 ммоль) в сухом пиридине (10 мл) и сухом ДХМ (1,58 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. Добавляют воду (~2 мл) для гашения реакционной смеси. Воду и пиридин удаляют в вакууме, и полученное маслянистое вещество растворяют в ДХМ для очистки колоночной хроматографией на силикагеле. Колонку элюируют 0-5 % MeOH в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат в вакууме. Выход: 0,1728 г, 0,28 ммоль, выход 86,73 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-85 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=12,994, МСНР ИЭР m/z 624,35 (M+1).

[00133] Пример 11: 8-{6-[(2-метоксиэтил)(3,4-дифторфенил)карбониламино]-3-пиридил}-1-[3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил]-3-пропилксантин

[00134] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример E** (0,150 г, 0,32 ммоль) объединяют с 3,4-дифторбензоилхлоридом (0,080 мл, 0,64 ммоль) в сухом пиридине (10 мл) и сухом ДХМ (1,58 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. Добавляют воду (~2 мл) для гашения реакционной смеси. Растворитель удаляют в вакууме, и полученное маслянистое вещество растворяют в ДХМ для очистки колоночной хроматографией на силикагеле. Колонку элюируют 0-5 % MeOH в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат в вакууме. Выход: 0,105 г, 0,17 ммоль, выход 53,92 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-85 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=12,632, МСНР ИЭР m/z 610,25 (M+1).

[00135] Пример 12: 8-(6-{N-[3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил](6-фтор-3-пиридил)карбониламино}-3-пиридил)-1-(3-метоксипропил)-3-пропилксантин

[00136] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример D** (0,1500 г, 0,31 ммоль) растворяют в сухом пиридине (10 мл) и сухом ДХМ (1,585 мл). К раствору добавляют 6-фторникотиноилхлорид (0,049 мл, 0,43 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. Добавляют воду для гашения реакционной смеси, и растворитель удаляют в вакууме. Полученное твердое вещество растворяют ДХМ/MeOH и связывают с силикагелем для колоночной хроматографии. Колонку элюируют 0-5 % MeOH в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат в вакууме. Выход: 0,159 г, 0,26 ммоль, выход 67,41 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=12,327, МСНР ИЭР m/z 607,3 (M+1).

[00137] Пример 13: 8-{6-[N-(2-метоксиэтил)[6-(трифторметил)-3-пиридил]карбониламино]-3-пиридил}-1-[3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил]-3-пропилксантин

[00138] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример E** (0,150 г, 0,32 ммоль) объединяют с 3,4-дифторбензоилхлоридом (0,080 мл, 0,64 ммоль) в сухом пиридине (10 мл) и сухом ДХМ (1,58 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. Добавляют воду (~2 мл) для гашения реакционной смеси. Растворитель удаляют в вакууме, и полученное маслянистое вещество растворяют в ДХМ для очистки колоночной хроматографией на силикагеле. Колонку элюируют 0-5 % MeOH в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат в вакууме. Выход: 0,114 г, 0,18 ммоль, выход 55,53 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=13,061, МСНР ИЭР m/z 643,25 (M+1).

[00139] Пример 14: 8-{6-[N-(2-метоксиэтил)[6-фтор-3-пиридил]карбониламино]-3-пиридил}-1-[3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил]-3-пропилксантин

[00140] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример E** (0,200 г, 0,43 ммоль) объединяют с 6-фторникотиноилхлоридом (0,194 мл, 1,7 ммоль) в сухом пиридине (10 мл) и сухом ДХМ (1,58 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. Добавляют воду (~2 мл) для гашения реакционной смеси. Растворитель удаляют в вакууме, и полученное маслянистое вещество растворяют в ДХМ для очистки колоночной хроматографией на силикагеле. Колонку элюируют 0-5 % MeOH в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат в вакууме. Выход: 0,130 г, 0,22 ммоль, выход 51,50 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=11,996, МСНР ИЭР m/z 593,25 (M+1).

[00141] Пример 15: 8-(6-[(1-метил-5-оксо-3-пирролидинил)метил](3,4-дифторфенил)карбониламино)-3-пиридил)-1-(2-метоксиэтил)-3-пропилксантин

[00142] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример F** (0,100 г, 0,21 ммоль)

объединяют с 3,4-дифторбензоилхлоридом (0,054 мл, 0,43 ммоль) в сухом пиридине (15 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. Добавляют воду (~2 мл) для гашения реакционной смеси. Воду и пиридин удаляют в вакууме, и полученное маслянистое вещество растворяют в ДХМ для очистки колоночной хроматографией на силикагеле. Колонку элюируют 0-5 % MeOH в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат в вакууме. Выход: 0,124 г, 0,21 ммоль, выход 52,34 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=13,310, МСНР ИЭР m/z 596,25 (M+1).

[00143] Пример 16: 8-(6-{[3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил](3,4-дифторфенил)карбониламино}-3-пиридил)-1,3-дициклопропилксантин

[00144] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример G** (0,150 г, 0,33 ммоль) объединяют с 3,4-дифторбензоилхлоридом (0,084 мл, 0,67 ммоль) в сухом пиридине (15 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. Добавляют воду (~2 мл) для гашения реакционной смеси. Воду и пиридин удаляют в вакууме, и полученное маслянистое вещество растворяют в ДХМ для очистки колоночной хроматографией на силикагеле. Колонку элюируют 0-5 % MeOH в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат в вакууме. Выход: 0,0777 г, 0,13 ммоль, выход 39,49 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=12,581, МСНР ИЭР m/z 590,20 (M+1).

[00145] Пример 17: 8-(6-{[3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил](6-фтор-3-пиридил)карбониламино}-3-пиридил)-1,3-дициклопропилксантин

[00146] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример G** (0,150 г, 0,33 ммоль) объединяют с 6-фторникотиноилхлоридом (0,076 мл, 0,67 ммоль) в сухом пиридине (15 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. Добавляют воду (~2 мл) для гашения реакционной смеси. Воду и пиридин удаляют в вакууме, и полученное маслянистое вещество растворяют в ДХМ для очистки колоночной хроматографией на силикагеле. Колонку элюируют 0-7 % MeOH в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат в вакууме. Выход: 0,105 г, 0,18 ммоль, выход 54,95 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=10,436, МСНР ИЭР m/z 573,30 (M+1).

[00147] Пример 18: 8-(6-{[3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил](циклопропил)карбониламино}-3-пиридил)-1-(3-метоксипропил)-3-пропилксантин

[00148] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример D** (0,150 г, 0,31 ммоль) объединяют с циклопропанкарбонилхлоридом (0,056 мл, 0,62 ммоль) в сухом пиридине (10

мл) и сухом ДХМ (1,58 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. Добавляют воду (~2 мл) для гашения реакционной смеси. Растворитель удаляют в вакууме, и полученное маслянистое вещество растворяют в ДХМ для очистки колоночной хроматографией на силикагеле. Колонку элюируют 0-5 % MeOH в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат в вакууме. Выход: 0,147 г, 0,27 ммоль, выход 86,02 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=13,270, МСНР ИЭР m/z 552,4 (M+1).

[00149] Пример 19: 8-(6-{[3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил](трет-бутил)карбониламино}-3-пиридил)-1-(3-метоксипропил)-3-пропилксантин

[00150] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример D** (0,150 г, 0,31 ммоль) объединяют с триметилацетилхлоридом (0,076 мл, 0,62 ммоль) в сухом пиридине (10 мл) и сухом ДХМ (1,58 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. Добавляют воду (~2 мл) для гашения реакционной смеси. Растворитель удаляют в вакууме, и полученное маслянистое вещество растворяют в ДХМ для очистки колоночной хроматографией на силикагеле. Колонку элюируют 0-5 % MeOH в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат в вакууме. Выход: 0,1611 г, 0,28 ммоль, выход 91,49 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-85 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=13,223, МСНР ИЭР m/z 568,30 (M+1).

[00151] Пример 20: 8-(6-{N-[3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил](6-трифторметил-3-пиридил)карбониламино}-3-пиридил)-1-(3-метоксипропил)-3-пропилксантин

[00152] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример D** (0,150 г, 0,31 ммоль) объединяют с 6-(трифторметил)никотиноилхлоридом (0,045 мл, 0,62 ммоль) в сухом пиридине (10 мл) и сухом ДХМ (1,58 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. Добавляют воду (~2 мл) для гашения реакционной смеси. Растворитель удаляют в вакууме, и неочищенный продукт связывают с силикагелем для колоночной хроматографии. Колонку элюируют 0-5 % MeOH в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат в вакууме. Выход: 0,1291 г, 0,20 ммоль, выход 63,38 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=13,828, МСНР ИЭР m/z 657,35 (M+1).

[00153] Пример 21: 8-(6-{[3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил](циклопентил)карбониламино}-3-пиридил)-1-(3-метоксипропил)-3-пропилксантин

[00154] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример D** (0,150 г, 0,31 ммоль) растворяют в сухом пиридине (10 мл) и сухом ДХМ (1,58 мл). Добавляют

циклопентанкарбонилхлорид (0,151 мл, 1,24 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. Добавляют воду (~2 мл) для гашения реакционной смеси. Растворитель удаляют в вакууме, и неочищенный продукт связывают с силикагелем для колоночной хроматографии. Колонку элюируют 0-5% MeOH в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат в вакууме. Выход: 0,170 г, 0,29 ммоль, выход 94,38 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-85 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=13,684, МСНР ИЭР m/z 580,35 (M+1).

[00155] Пример 22: 8-(6-{N-[3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил](6-фтор-3-пиридил)карбониламино}-3-пиридил)-3-(3-метоксипропил)-1-пропилксантин

[00156] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример Н** (0,1500 г, 0,31 ммоль) растворяют в сухом пиридине (10 мл) и сухом ДХМ (1,585 мл). К раствору добавляют 6-фторникотиноилхлорид (0,049 мл, 0,43 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при 40 С в течение 24 часов. Добавляют воду для гашения реакционной смеси, и растворитель удаляют в вакууме. Полученное твердое вещество растворяют в ДХМ/MeOH и связывают с силикагелем для колоночной хроматографии. Колонку элюируют 0-5 % MeOH в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат в вакууме. Выход: 0,159 г, 0,26 ммоль, выход 84,49 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=12,255, МСНР ИЭР m/z 607,40 (M+1).

[00157] Пример 23: 8-(6-{[3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил](6-фтор-3-пиридил)карбониламино}-3-пиридил)-1-(2-ацетиламиноэтил)-3-пропилксантин

[00158] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример I** (0,1500 г, 0,31 ммоль) растворяют в сухом пиридине (10 мл) и сухом ДХМ (1,585 мл). К раствору добавляют 6-фторникотиноилхлорид (0,049 мл, 0,43 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. Добавляют воду для гашения реакционной смеси, и растворитель удаляют в вакууме. Полученное твердое вещество растворяют в ДХМ/MeOH и связывают с силикагелем для колоночной хроматографии. Колонку элюируют 0-5 % MeOH в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат в вакууме. Выход: 0,107 г, 0,17 ммоль, выход 85,75 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=10,192, МСНР ИЭР m/z 620,40 (M+1).

[00159] Пример 24: 8-(6-{[3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил](3-метоксифенил)карбониламино}-3-пиридил)-1,3-дициклопропилксантин

[00160] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример G** (0,150 г, 0,33 ммоль) объединяют с 3-метоксибензоилхлоридом (0,114 г, 0,67 ммоль) в сухом пиридине (15 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. Добавляют воду (~2 мл) для гашения реакционной смеси. Воду и пиридин удаляют в вакууме, и полученное твердое

вещество растворяют в ДХМ/MeOH и связывают с силикагелем для колоночной хроматографии. Колонку элюируют 0-5 % MeOH в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат в вакууме. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=11,741, МСНР ИЭР m/z 584,25 (M+1).

[00161] Пример 25: 8-(6-{3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил}(6-хлор-3-пиридил)карбониламино}-3-пиридил)-1,3-дициклопропилксантин

[00162] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример G** (0,150 г, 0,33 ммоль) объединяют с 6-хлорникотиноилхлоридом (0,114 г, 0,67 ммоль) в сухом пиридине (15 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. Добавляют воду (~2 мл) для гашения реакционной смеси. Воду и пиридин удаляют в вакууме. Полученное твердое вещество растворяют в ДХМ/MeOH и связывают с силикагелем для колоночной хроматографии. Колонку элюируют 0-5 % MeOH в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат в вакууме. Выход: 0,114 г, 0,19 ммоль, выход 58,09 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=11,123, МСНР ИЭР m/z 589,25 (M+1).

[00163] Пример 26: 8-(6-{3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил}(3-фтор-4-метоксифенил)карбониламино}-3-пиридил)-1,3-дициклопропилксантин

[00164] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример G** (0,150 г, 0,33 ммоль) объединяют с 6-фторникотиноилхлоридом (0,076 г, 0,67 ммоль) в сухом пиридине (15 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. Добавляют воду (~2 мл) для гашения реакционной смеси. Воду и пиридин удаляют в вакууме, и полученное маслянистое вещество растворяют в ДХМ для очистки колоночной хроматографией на силикагеле. Колонку элюируют 0-7 % MeOH в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат в вакууме. Выход: 0,105 г, 0,18 ммоль, выход 54,95 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=11,711, МСНР ИЭР m/z 602,30 (M+1).

[00165] Пример 27: 8-(6-{N-[3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил](6-хлор-3-пиридил)карбониламино}-3-пиридил)-1-(3-метоксипропил)-3-пропилксантин

[00166] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример D** (0,150 г, 0,31 ммоль) объединяют с сухим пиридином (10 мл), 6-хлорникотинилхлоридом (0,114 г, 0,33 ммоль) и сухим ДХМ (2 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. Пиридин удаляют в вакууме, оставшийся остаток помещают в высокий вакуум для удаления следовых количеств пиридина. Неочищенное твердое вещество растворяют в ДХМ/MeOH и связывают с силикагелем для колоночной хроматографии. Затем его

очищают на колонке с силикагелем (26 г). Колонку элюируют 0-8 % MeOH в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат в вакууме. Выход: 0,154 г, 0,25 ммоль, выход 79,68 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=12,974, МСНР ИЭР m/z 623,30 (M+1).

[00167] Пример 28: 8-(6-{N-[3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил](6-хлор-3-пиридил)карбониламино}-3-пиридил)-1-(2-метоксиэтил)-3-пропилксантин

[00168] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример В** (0,150 г, 0,32 ммоль) объединяют с 6-хлорникотиноилхлоридом (0,112 г, 0,64 ммоль) в сухом пиридине (15 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. Добавляют воду (~2 мл) для гашения реакционной смеси, и растворитель удаляют в вакууме. Полученное твердое вещество растворяют в ДХМ для колоночной хроматографии. Колонку элюируют 0-5 % MeOH в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат. Выход: 0,120 г, 0,20 ммоль, выход 63,49 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=12,290, МСНР ИЭР m/z 609,20 (M+1).

[00169] Пример 29: 8-(6-{[3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил](3-фторфенил)карбониламино}-3-пиридил)-1,3-дициклопропилксантин

[00170] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример G** (0,150 г, 0,33 ммоль) объединяют с 3-фторбензоилхлоридом (0,081 мл, 0,67 ммоль) в сухом пиридине (15 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. Добавляют воду (~2 мл) для гашения реакционной смеси. Воду и пиридин удаляют в вакууме, и полученное маслянистое вещество растворяют в ДХМ для очистки колоночной хроматографией на силикагеле. Колонку элюируют 0-7 % MeOH в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат в вакууме. Выход: 0,105 г. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=12,622, МСНР ИЭР m/z 572,25 (M+1).

[00171] Пример 30: 8-(6-{[3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил](3-фторфенил)карбониламино}-3-пиридил)-1-(2-метоксиэтил)-3-пропилксантин

[00172] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример В** (0,150 г, 0,33 ммоль) объединяют с 3-фторбензоилхлоридом (0,076 мл, 0,67 ммоль) в сухом пиридине (15 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. Добавляют воду (~2 мл) для гашения реакционной смеси. Воду и пиридин удаляют в вакууме, и полученное маслянистое вещество растворяют в ДХМ для очистки колоночной хроматографией на силикагеле. Колонку элюируют 0-7 % MeOH в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат в вакууме. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=13,928, МСНР ИЭР m/z 592,25 (M+1).

[00173] Пример 31: 8-{6-[N-(этил)[6-фтор-3-пиридил]карбониламино]-3-пиридил}-1-[3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил]-3-пропилксантин

[00174] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример J** (0,240 г, 0,43 ммоль) объединяют с 6-фторникотиноилхлоридом (0,194 мл, 1,7 ммоль) в сухом пиридине (10 мл) и сухом ДХМ (1,58 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. Завершение реакции проверяют с помощью ВЭЖХ, и добавляют дополнительное количество хлорангидрида. Реакционную смесь перемешивают в течение 8 часов при 45 °С. Завершение реакции проверяют с помощью ВЭЖХ, и добавляют дополнительное количество хлорангидрида. Реакционную смесь перемешивают в течение 72 часов при 45 °С. Завершение реакции проверяют с помощью ВЭЖХ, и добавляют дополнительное количество хлорангидрида. Реакционную смесь перемешивают в течение 8 часов при 45 °С. Когда завершение реакции подтверждают с помощью ВЭЖХ, растворитель удаляют в вакууме, и неочищенный продукт связывают с силикагелем для колоночной хроматографии. Колонку элюируют 0-7 % MeOH в ДХМ, и подобные фракции собирают и сушат в вакууме. Выход: 0,240 г, 0,40 ммоль, 79,23 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=13,157, МСНР ИЭР m/z 563,30 (M+1).

[00175] Пример 32: 8-{6-[N-(этил)[4-фторфенил]карбониламино]-3-пиридил}-1-[3-(2-оксо-1-пирролидинил)пропил]-3-пропилксантин

[00176] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример J** (0,240 г, 0,51 ммоль) объединяют с 4-фторбензоилхлоридом (0,243 мл, 2,04 ммоль) в сухом пиридине (10 мл) и сухом ДХМ (1,58 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. Завершение реакции проверяют с помощью ВЭЖХ, и добавляют дополнительное количество хлорангидрида. Реакционную смесь перемешивают в течение 24 часов при 45 °С. Завершение реакции проверяют с помощью ВЭЖХ, и добавляют дополнительное количество хлорангидрида. Реакционную смесь перемешивают в течение 24 часов при 45 °С. Добавляют воду (~2 мл) для гашения реакционной смеси. Растворитель удаляют в вакууме, и полученный неочищенный материал связывают с силикагелем с помощью ДХМ/EtOH для колоночной хроматографии. Колонку элюируют 0-7 % MeOH в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат в вакууме. Выход: 0,243 г, 0,41 ммоль, 80,22 % Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=14,481, МСНР ИЭР m/z 562,30 (M+1).

[00177] Пример 33: 8-(6-{{(1-метил-5-оксо-3-пирролидинил)метил}(4-фторфенил)карбониламино}-3-пиридил)-1-(3-метоксипропил)-3-пропилксантин

[00178] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример K** (0,150 г, 0,32 ммоль)

объединяют с 4-фторбензоилхлоридом (0,151 мл, 1,28 ммоль) в сухом пиридине (10 мл) и сухом ДХМ (1,585 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. Завершение реакции проверяют с помощью ВЭЖХ, и добавляют дополнительное количество хлорангидрида. Реакционную смесь перемешивают в течение 24 часов при 45 °С. Завершение реакции проверяют с помощью ВЭЖХ, и добавляют дополнительное количество хлорангидрида. Реакционную смесь перемешивают в течение 24 часов при 45 °С. Добавляют воду (~2 мл) для гашения реакционной смеси. Растворитель удаляют в вакууме, и полученный неочищенный материал связывают с силикагелем с помощью ДХМ/EtOH для колоночной хроматографии. Колонку элюируют 0-7 % MeOH в ДХМ. Подобные фракции собирают и сушат в вакууме. Выход: 0,145 г, 0,24 ммоль, 76,59 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=13,918, МСНР ИЭР m/z 592,25 (M+1).

[00179] Пример 34: 8-(6-((1-метил-5-оксо-3-пирролидинил)метил](4-фторфенил)карбониламино}-3-пиридил)-1-циклопропил-3-пропилксантин

[00180] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример L** (0,150 г, 0,34 ммоль) объединяют с 4-фторбензоилхлоридом (0,175 мл, 1,37 ммоль) в сухом пиридине (15 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. Добавляют воду (~2 мл) для гашения реакционной смеси. Воду и пиридин удаляют в вакууме, и полученное маслянистое вещество растворяют в ДХМ для очистки колоночной хроматографией на силикагеле. Колонку элюируют 0-5 % MeOH в ДХМ, и подобные фракции собирают и сушат в вакууме. Выход: 0,1533 г, 0,27 ммоль, 79,90 %. Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=13,558, МСНР ИЭР m/z 560,30 (M+1).

[00181] Пример 35: 8-(6-((1-метил-5-оксо-3-пирролидинил)метил](4-фторфенил)карбониламино}-3-пиридил)-1,3-дициклопропилксантин

[00182] В колбе емкостью 50 мл **Подготовительный пример M** (0,150 г, 0,43 ммоль) объединяют с 4-фторбензоилхлоридом (0,194 мл, 1,7 ммоль) в сухом пиридине (10 мл) и сухом ДХМ (1,585 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 24 часов. Завершение реакции проверяют с помощью ВЭЖХ, и добавляют дополнительное количество хлорангидрида. Реакционную смесь перемешивают в течение 24 часов при 45 °С. Завершение реакции проверяют с помощью ВЭЖХ, и добавляют дополнительное количество хлорангидрида. Реакционную смесь перемешивают в течение 24 часов при 45 °С. Добавляют воду (~2 мл) для гашения реакционной смеси. Растворитель удаляют в вакууме, и полученный неочищенный материал связывают с силикагелем с помощью ДХМ/EtOH для колоночной хроматографии. Колонку элюируют 0-7 % MeOH в ДХМ.

Подобные фракции собирают и сушат в вакууме. Выход: 0,095 г, 0,16 ммоль, 46,54 %.
Условия ВЭЖХ-МС: 40 %-80 % MeOH (0,1 % муравьиной кислоты)/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты) 10 мин, выдержка 5 мин, Rt=12,124, МСНР ИЭР m/z 558,25 (M+1).

[00183] Типичные соединения, описанные в настоящем документе, были испытаны на их активность в качестве антагонистов A_{2B}, и они показали свою активность. Испытуемые соединения тестировали на антагонизм A_{2B} в соответствии с Cooper J, Hill SJ, Alexander SP. An endogenous A_{2B} adenosine receptor coupled to cyclic AMP generation in human embryonic kidney (HEK 293) cells. Br J Pharmacol. 1997 Oct;122(3):546-50. doi: 10.1038/sj.bjp.0701401. PMID: 9351513; PMCID: PMC1564960.

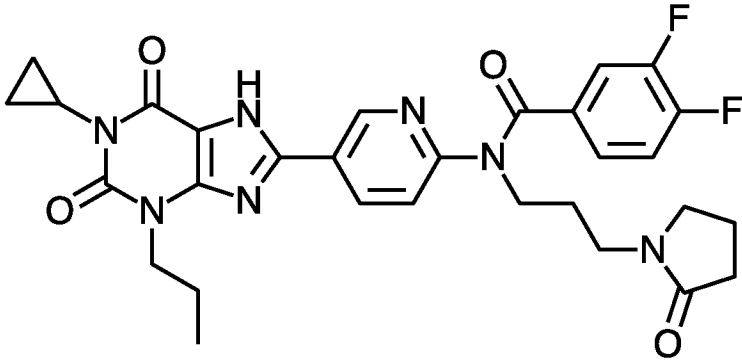
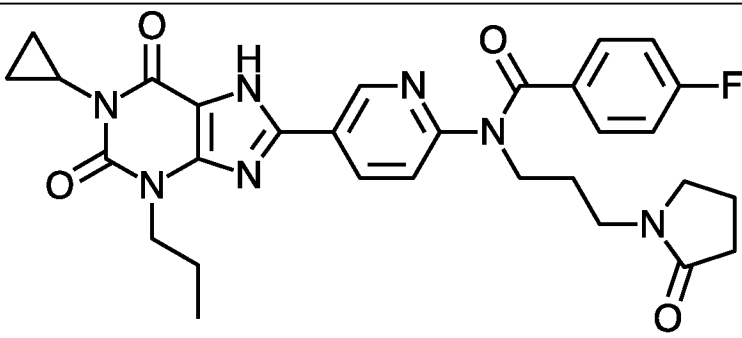
[00184] **Таблица 1:** Процент ингибирования NECA (5'-N-этилкарбоксамидоаденозина) типичными соединениями

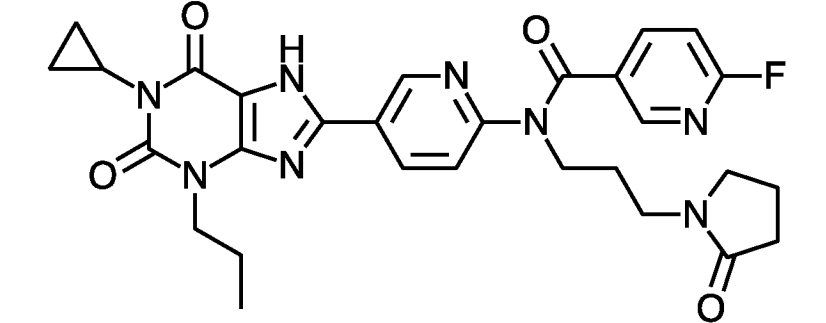
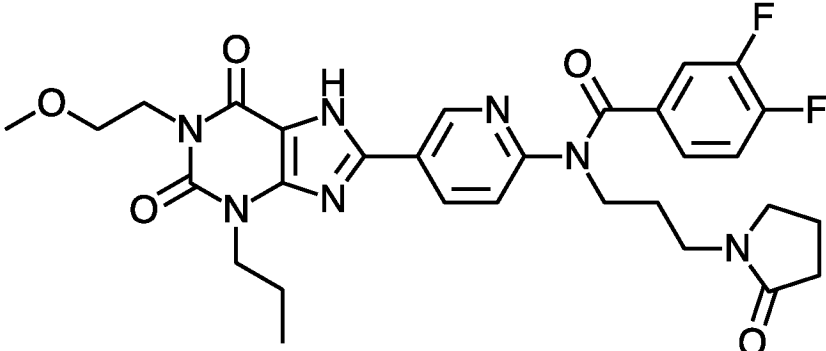
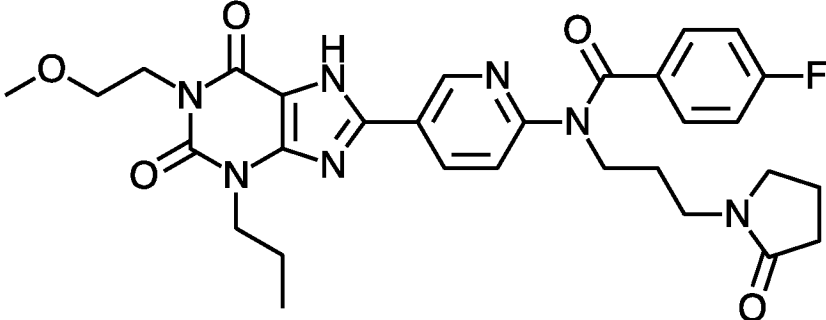
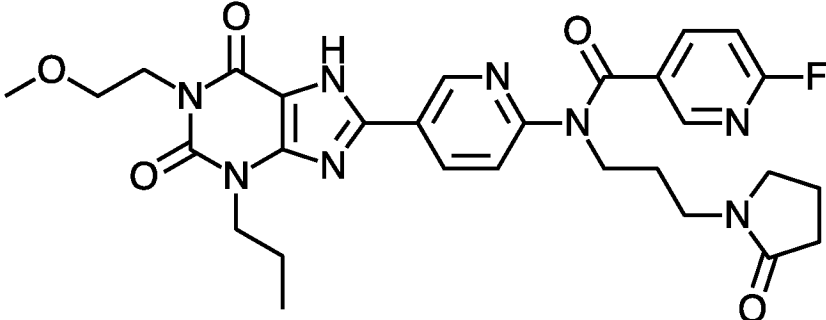
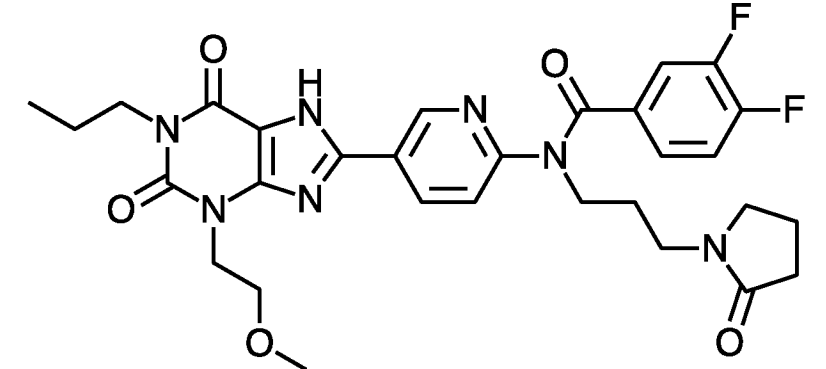
При 100 нМ или 111 нМ

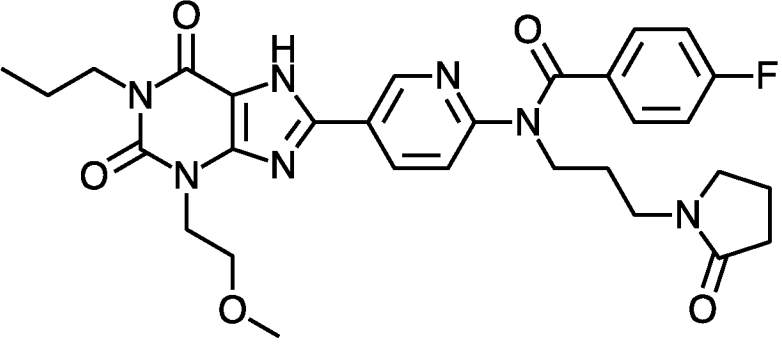
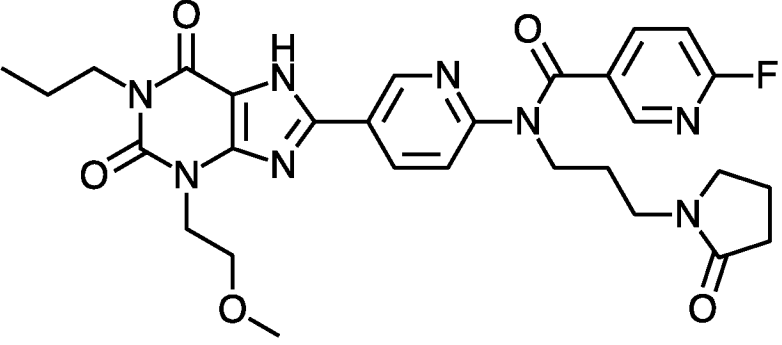
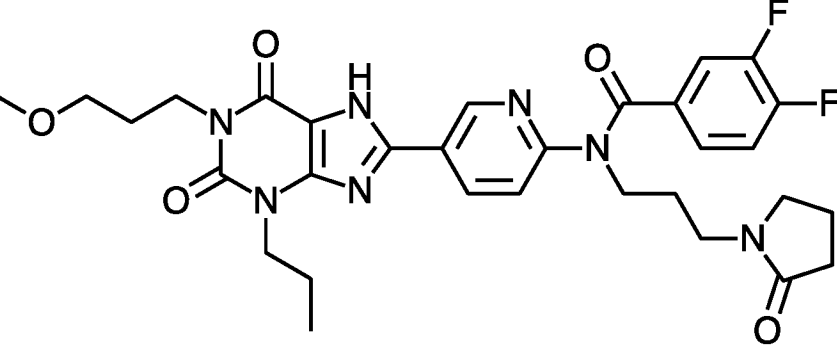
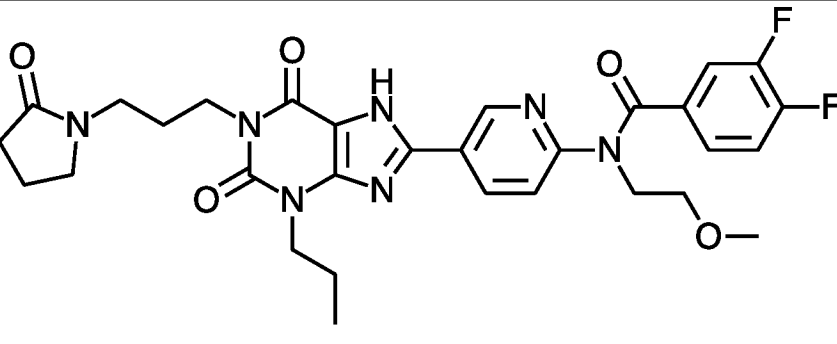
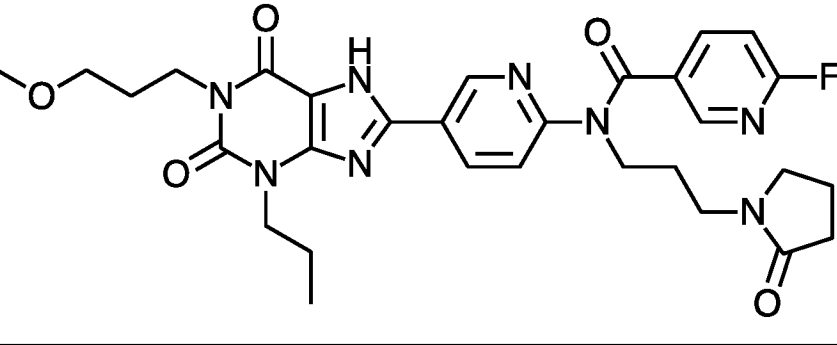
от 67 % до 100 % = +++

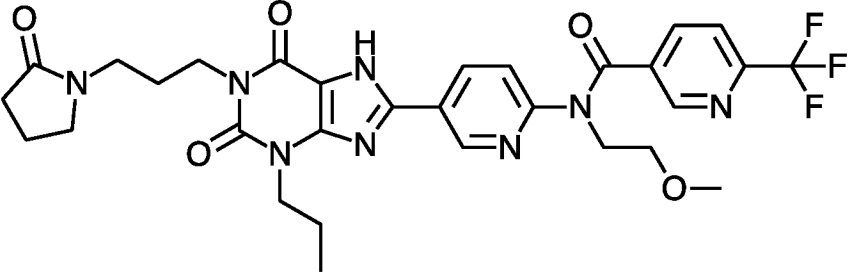
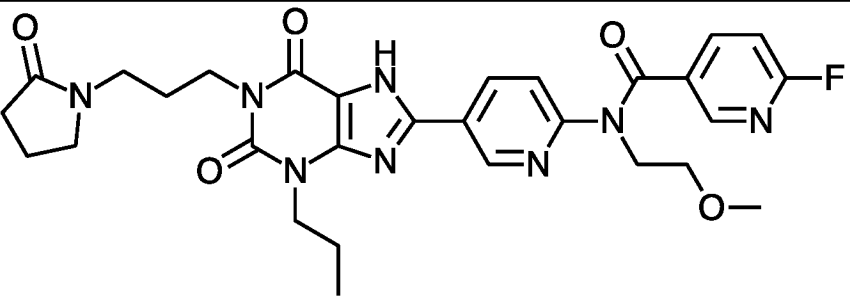
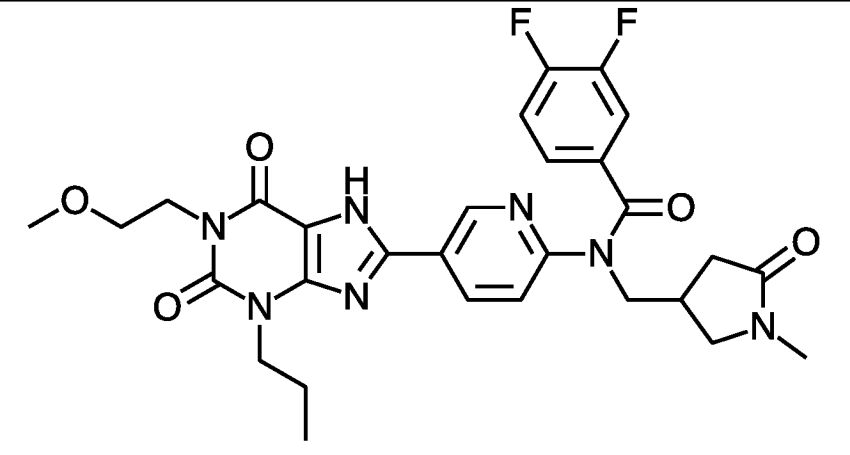
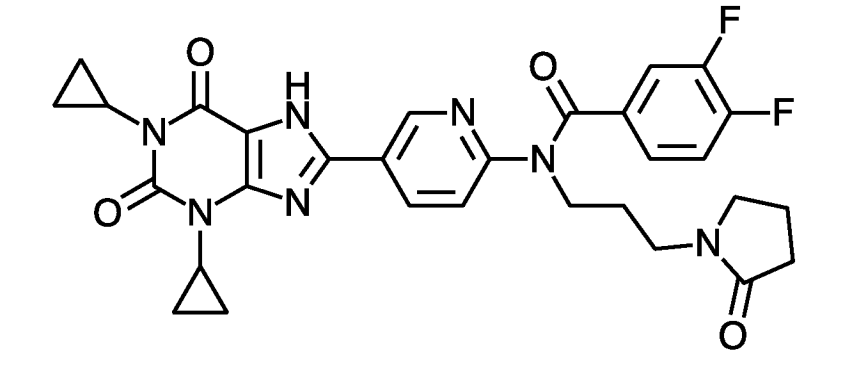
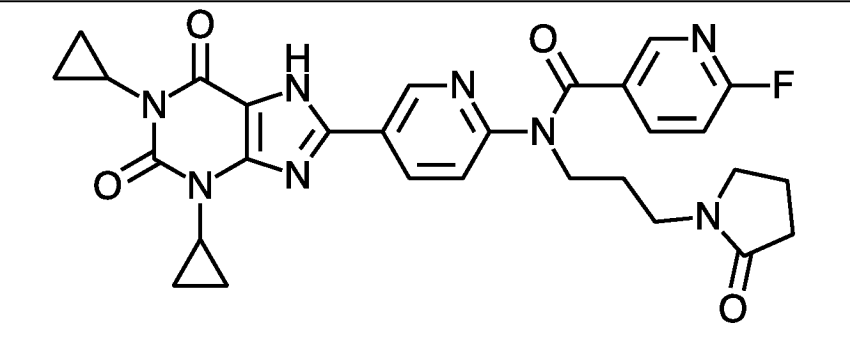
от 33 % до 67 % = ++

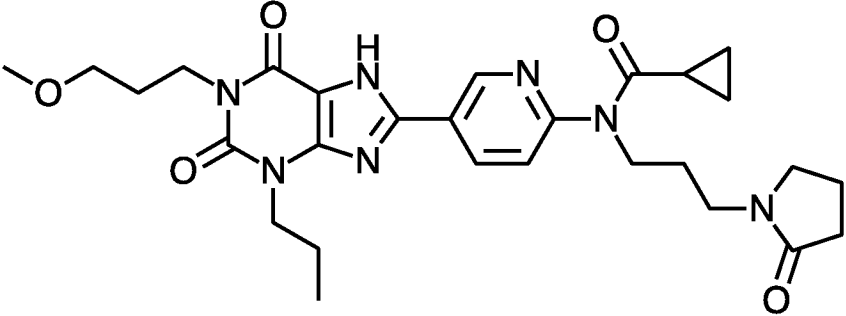
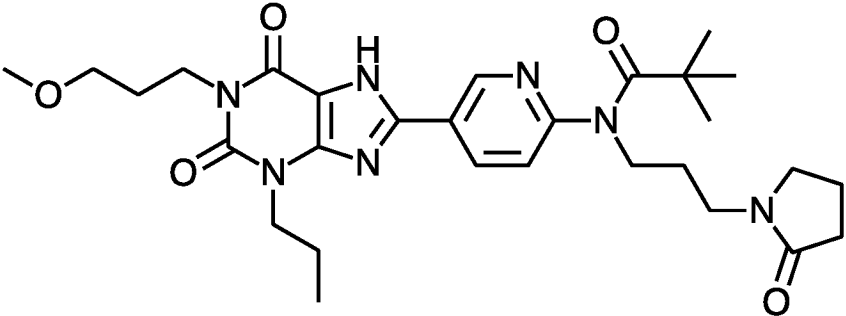
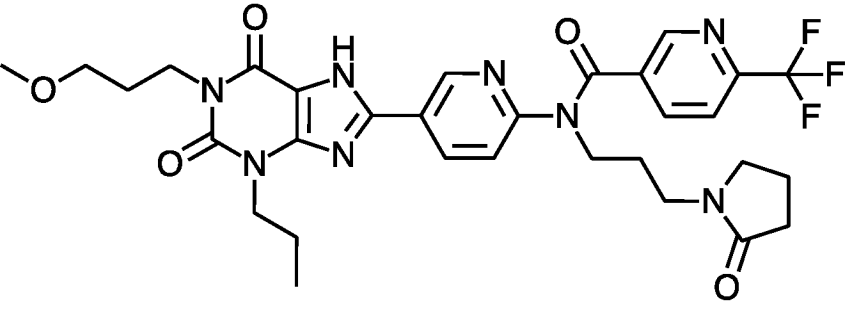
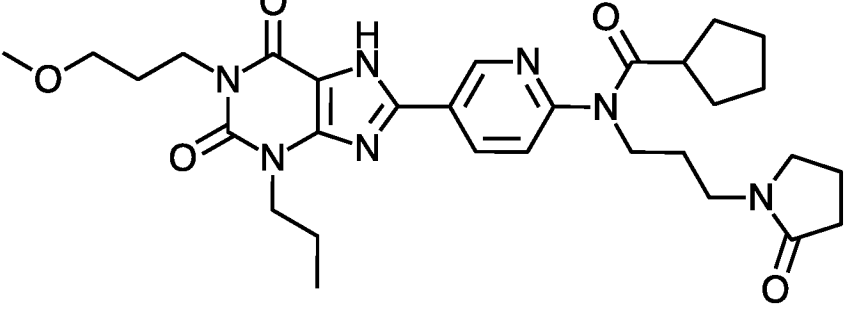
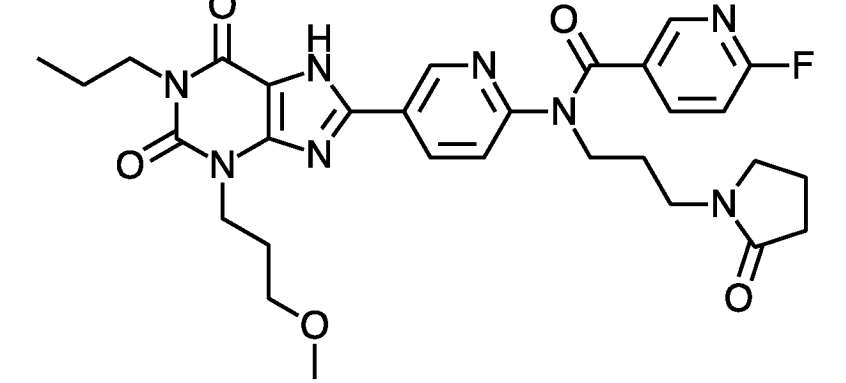
от 1 % до 33 % = +

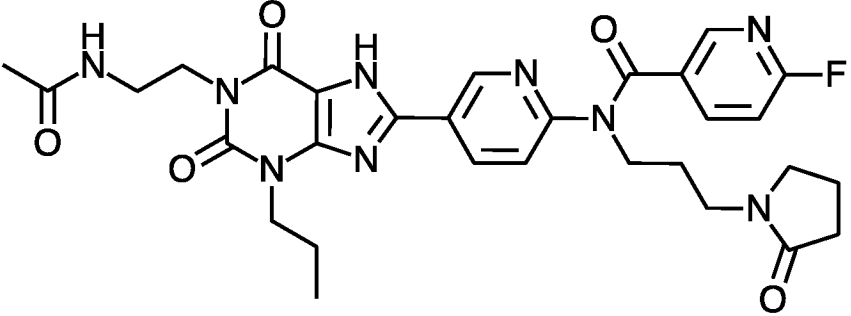
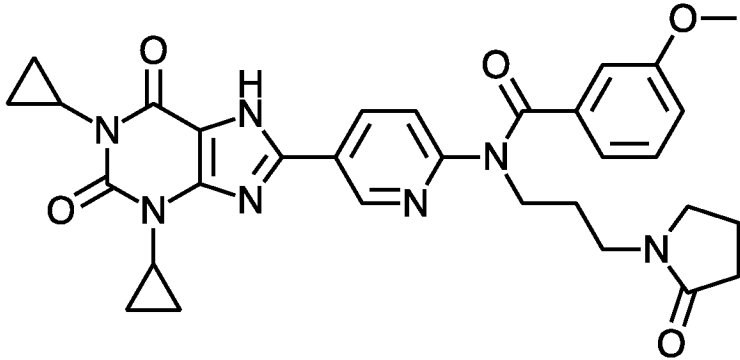
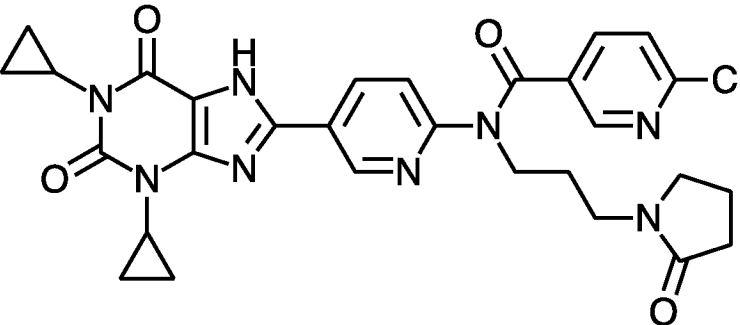
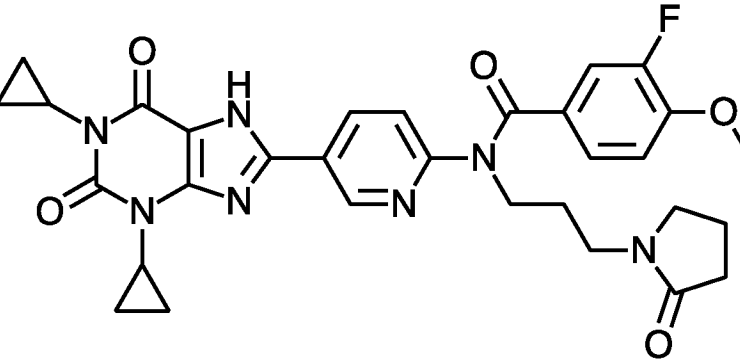
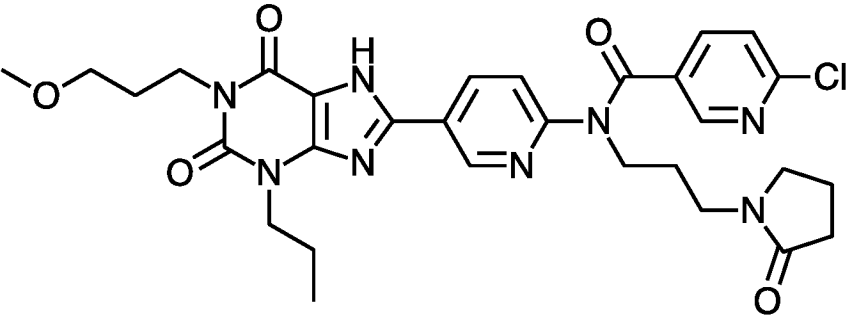
Пр. №	Структура	% ингибирования
1		+++
2		Не тестировали

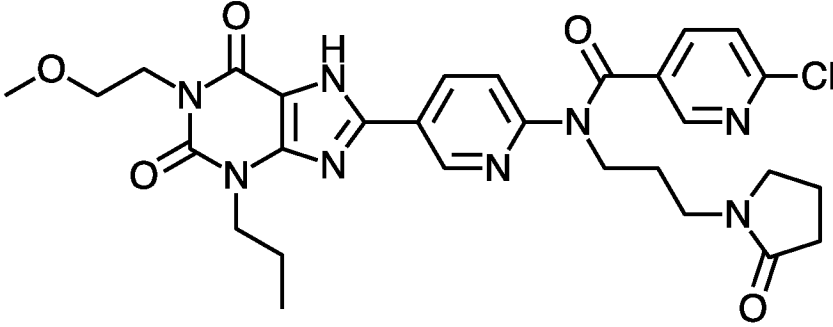
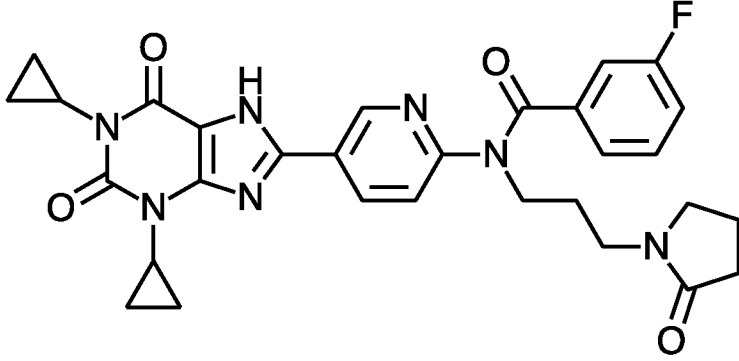
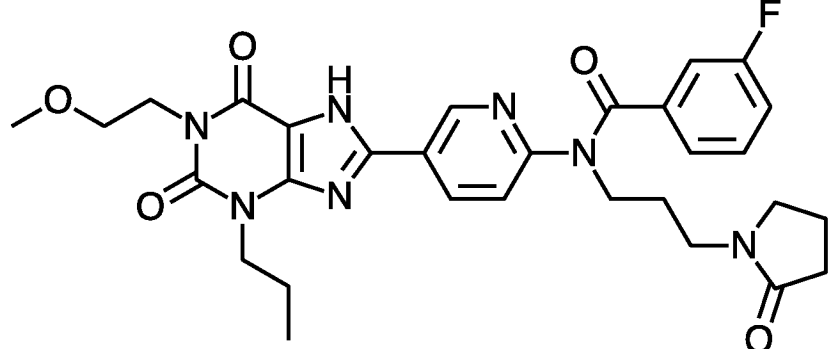
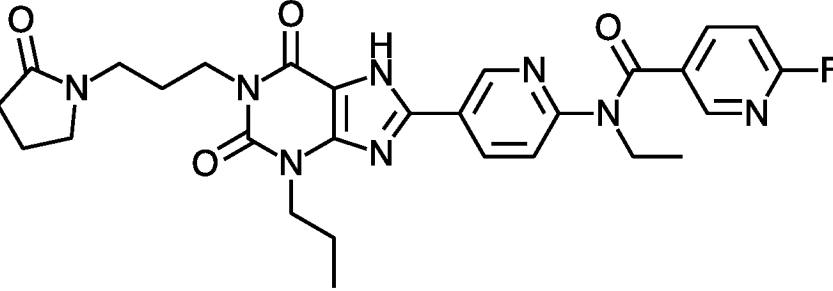
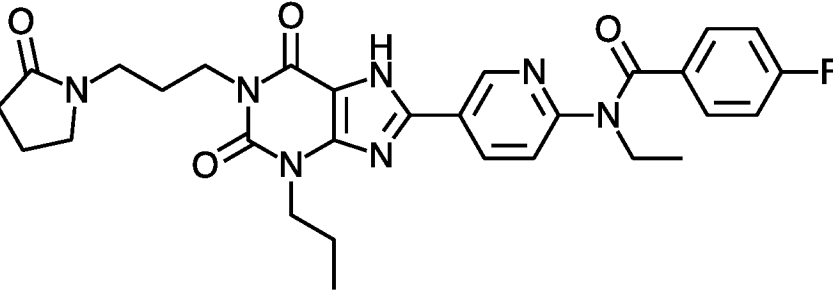
3	 <chem>CCN1C(=O)N(C2CC2)C(=O)N1C3=NC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4N(CCC)C(=O)C5=CC=CC=C5F</chem>	++
4	 <chem>CCN1C(=O)N(COC)C(=O)N1C2=NC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3N(CCC)C(=O)C4=CC(=CC=C4)F</chem>	+++
5	 <chem>CCN1C(=O)N(COC)C(=O)N1C2=NC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3N(CCC)C(=O)C4=CC(=CC=C4)F</chem>	+++
6	 <chem>CCN1C(=O)N(COC)C(=O)N1C2=NC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3N(CCC)C(=O)C4=CC=CC=C4F</chem>	+++
7	 <chem>CCN1C(=O)N(COC)C(=O)N1C2=NC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3N(CCC)C(=O)C4=CC(=CC=C4)F</chem>	+

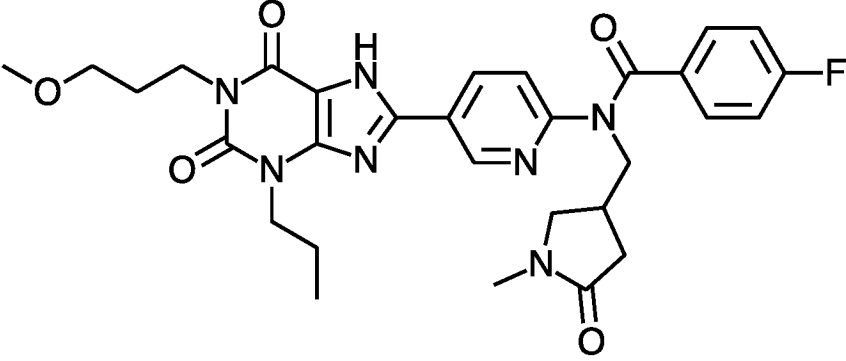
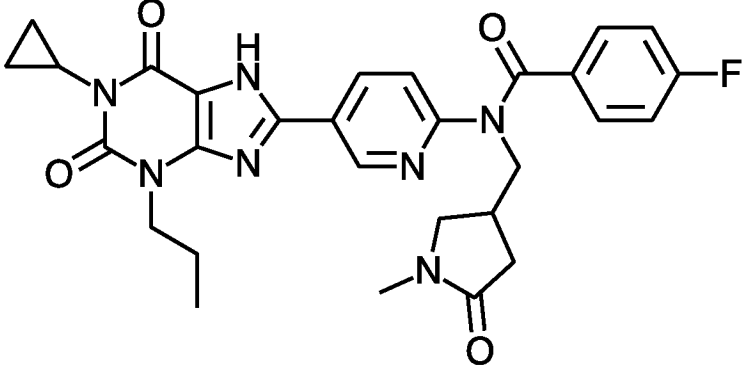
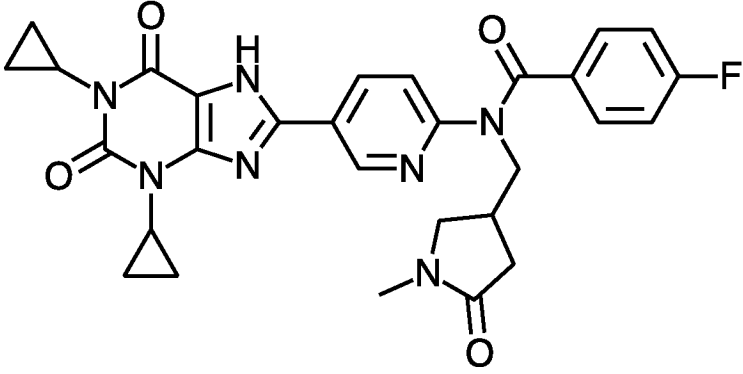
8		++
9		+
10		+++
11		++
12		+++

13		++
14		+
15		++
16		++
17		+

18		+
19		+
20		++
21		+
22		+

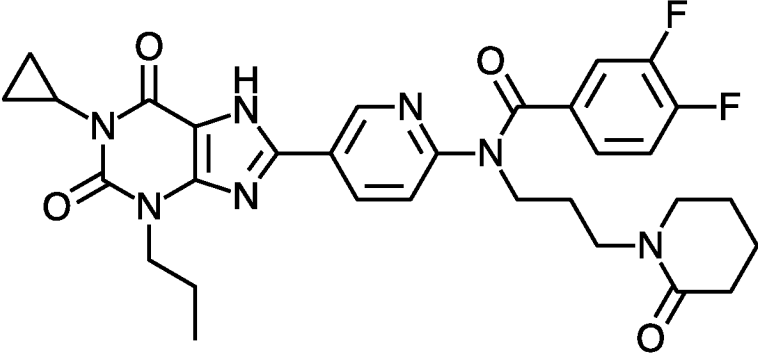
23		+
24		+++
25		+++
26		+++
27		+++

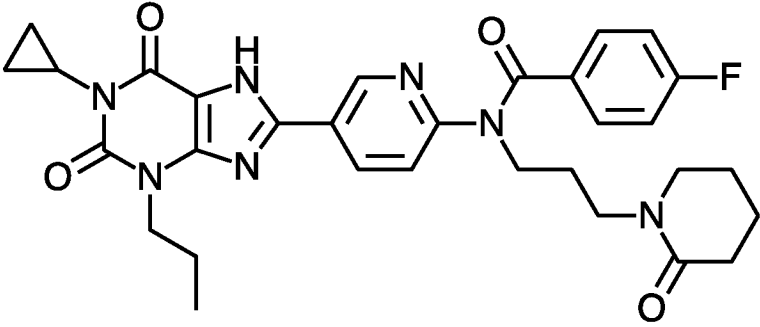
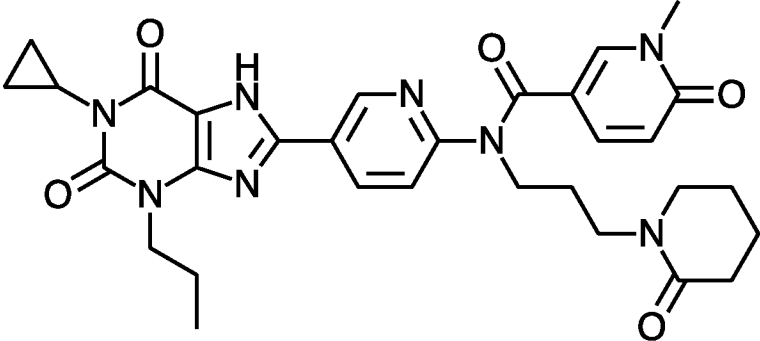
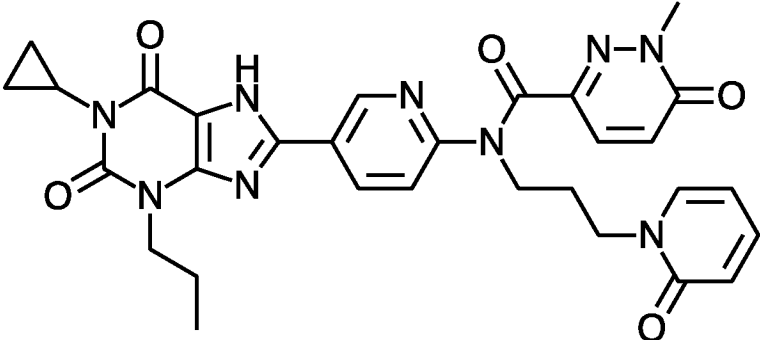
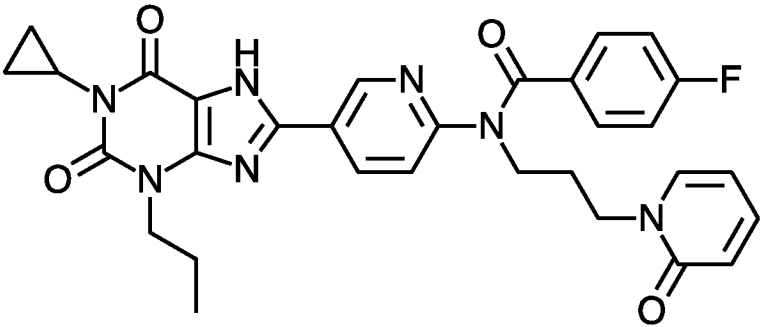
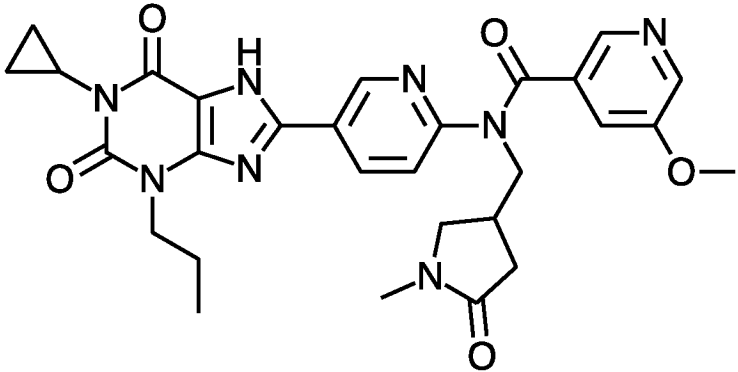
28		+++
29		+
30		+++
31		+
32		+

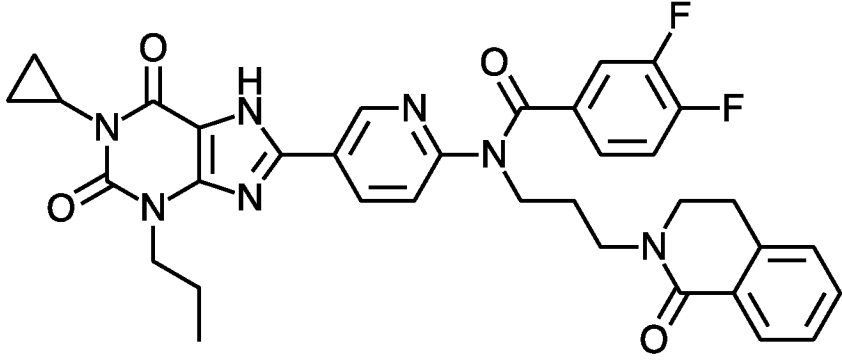
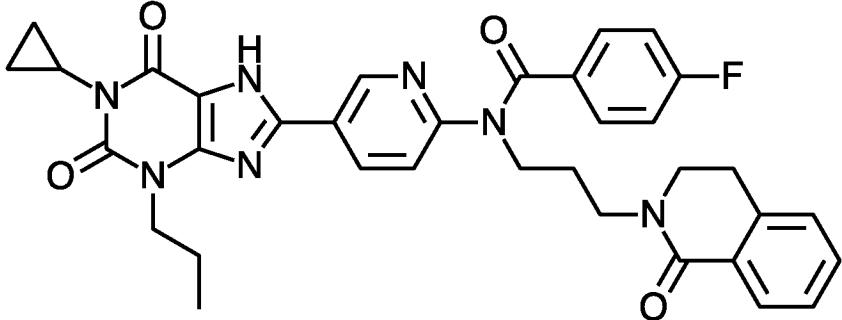
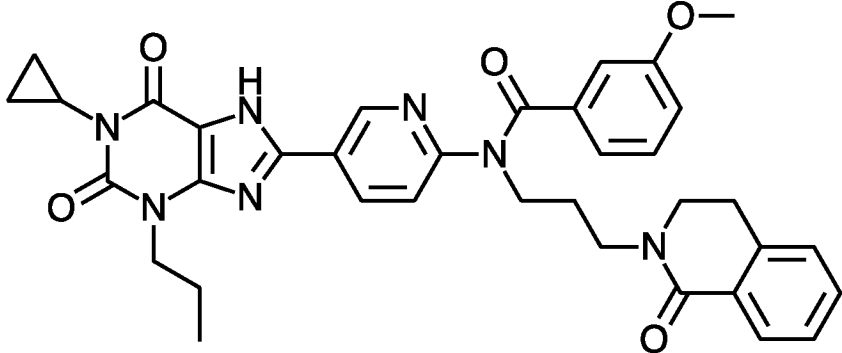
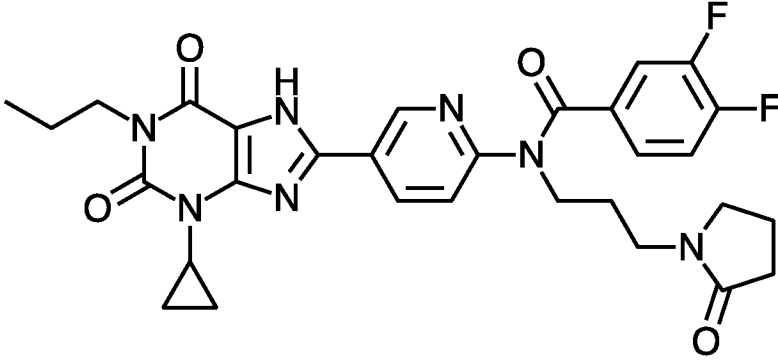
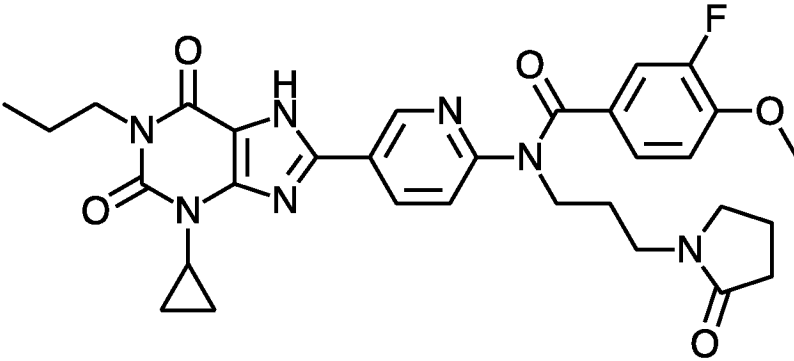
33		+
34		+
35		+

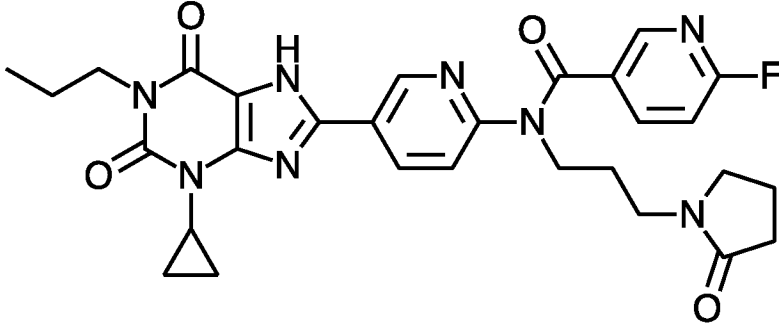
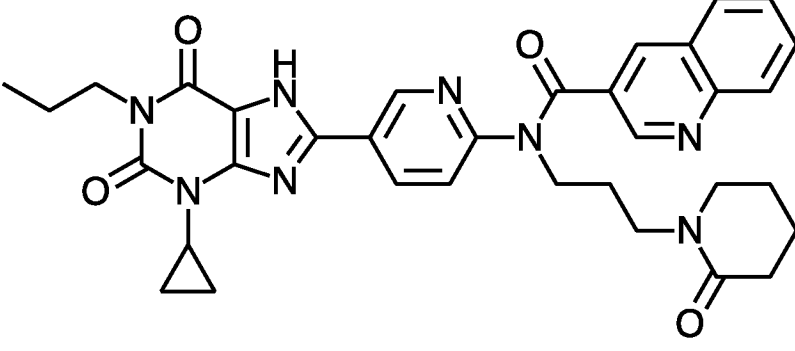
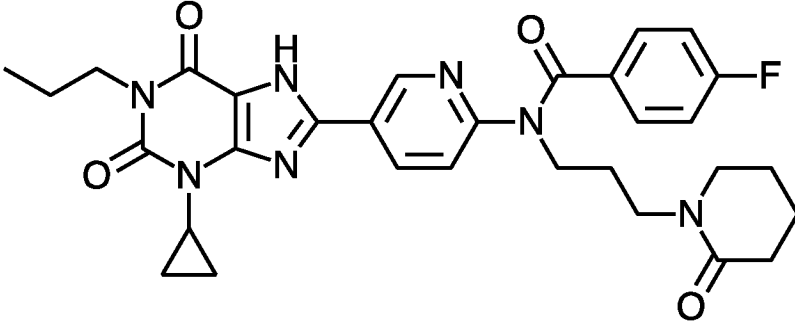
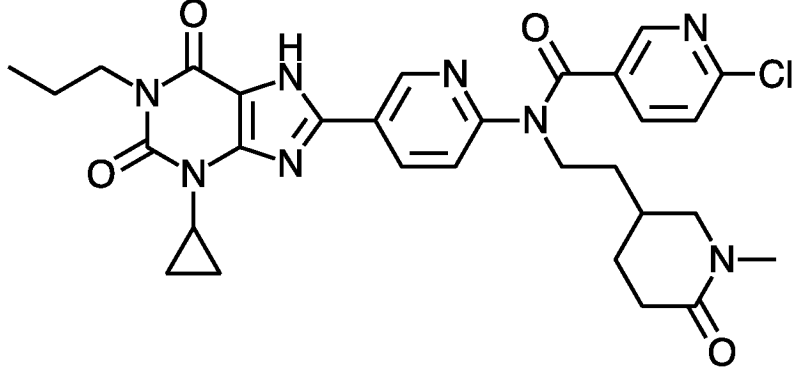
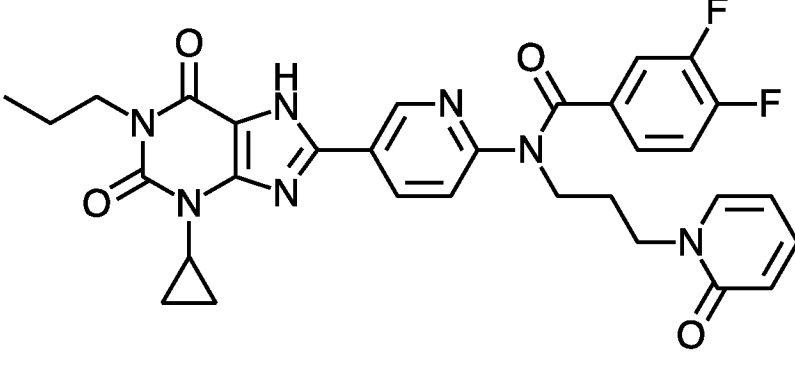
[00185] Дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, приведены в таблице 2 ниже. Эти соединения можно получить аналогично соединениям 1-35, описанным выше.

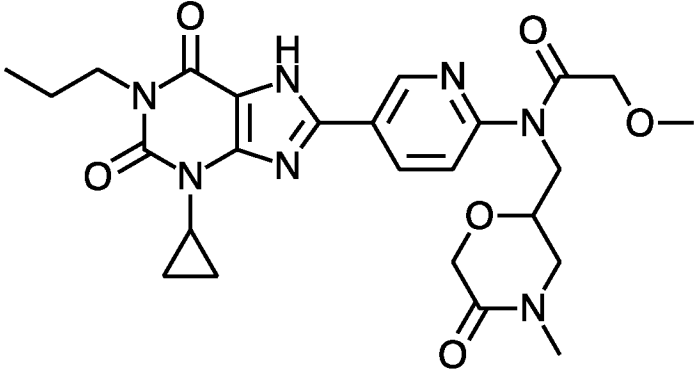
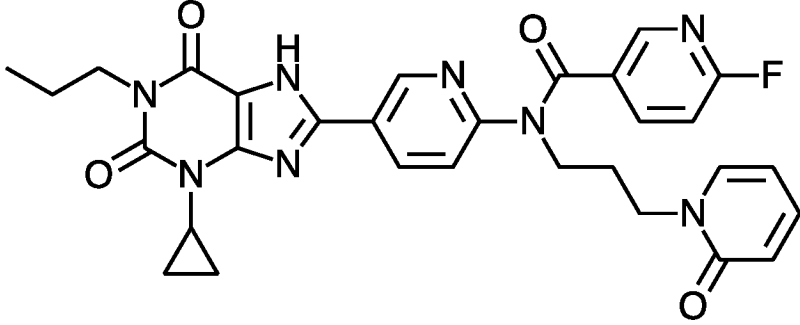
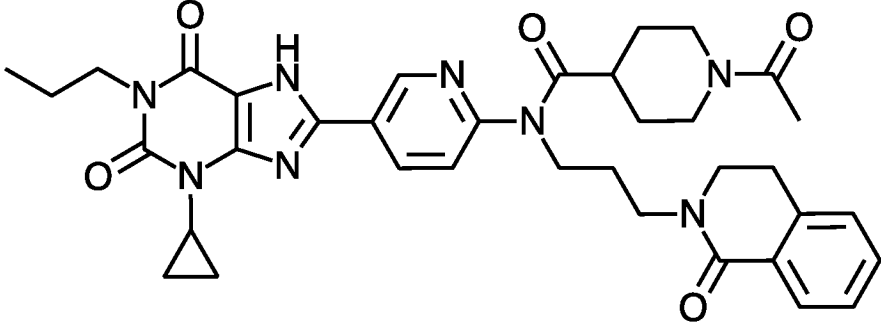
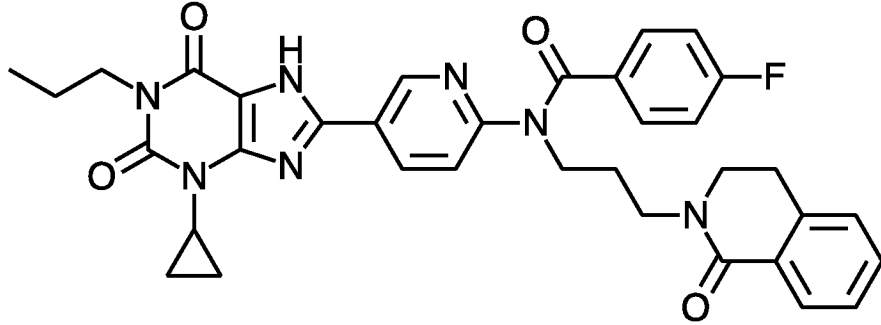
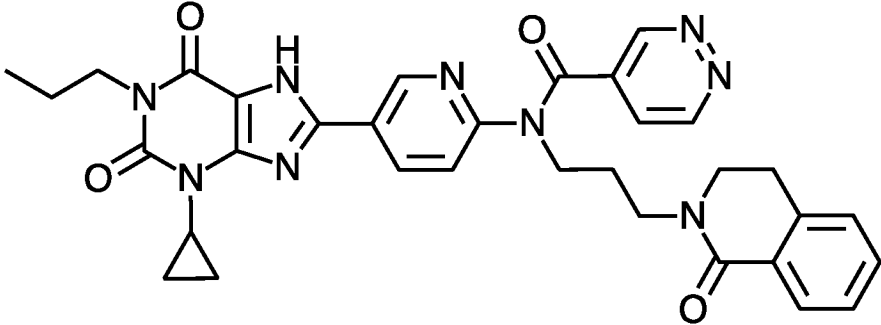
[00186] Таблица 2

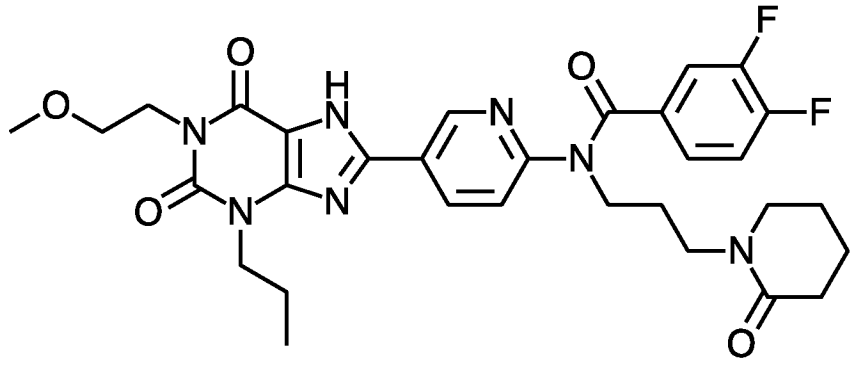
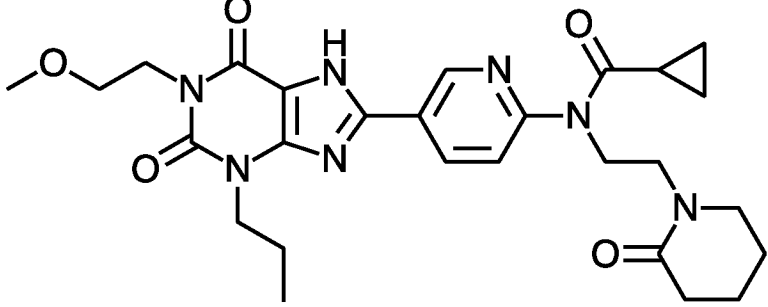
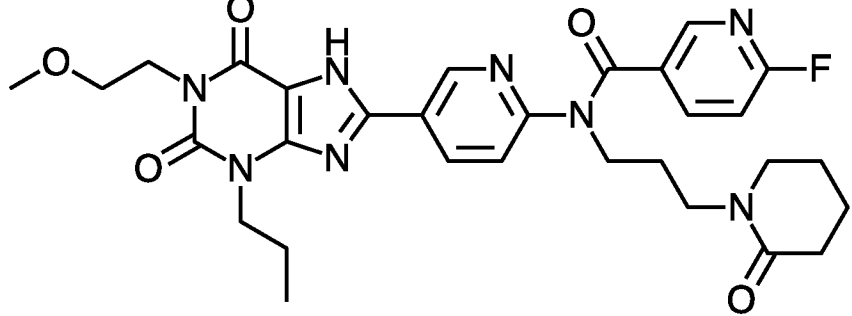
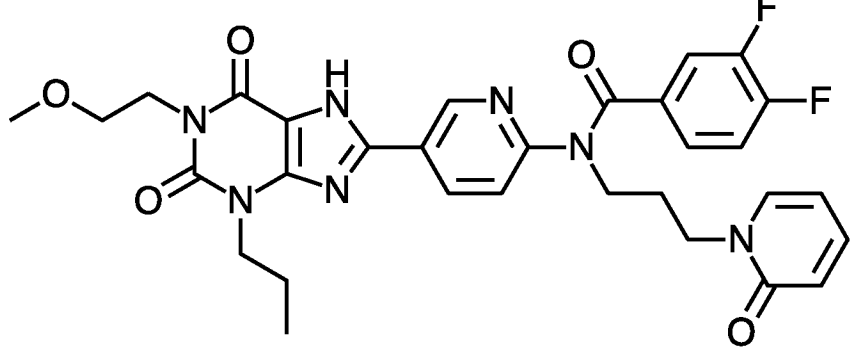
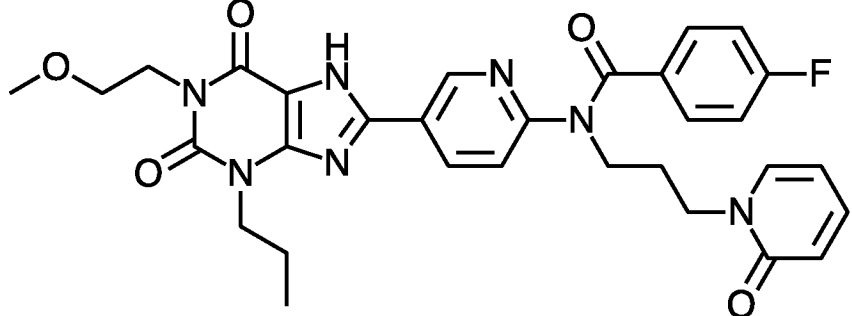
Пр. №	Структура
1	

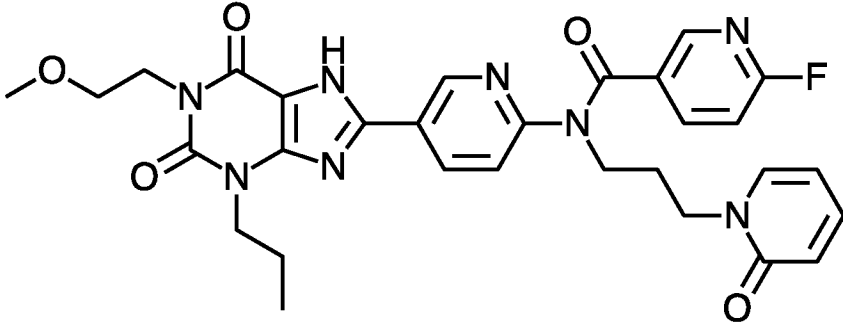
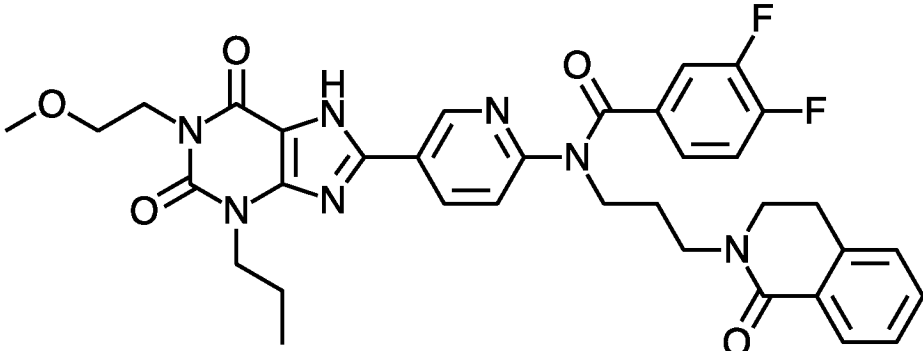
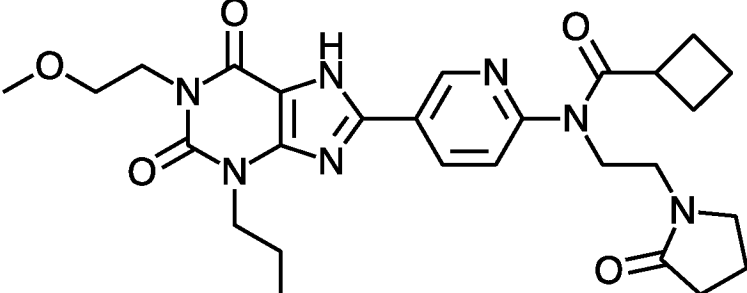
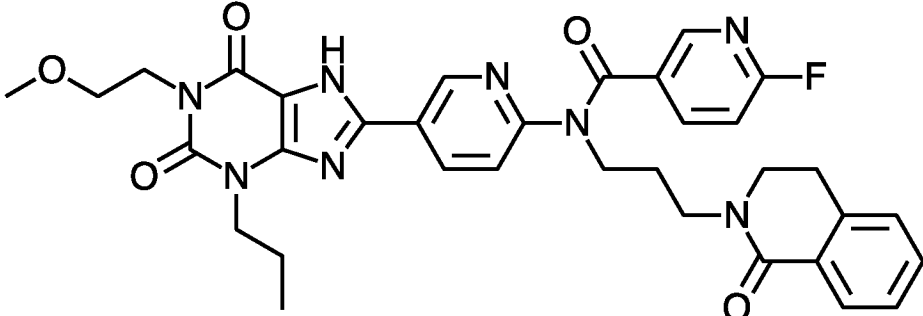
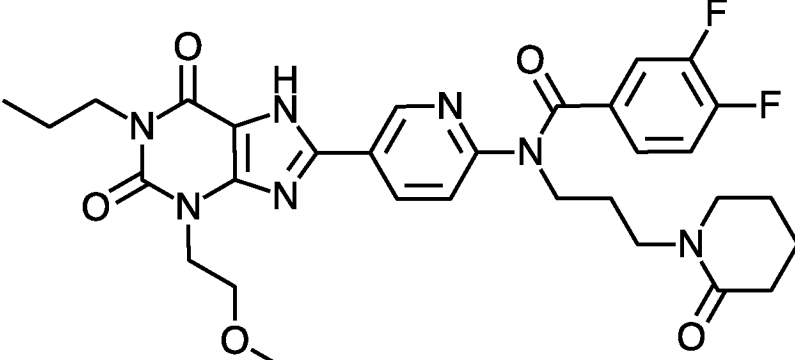
2	
3	
4	
5	
6	

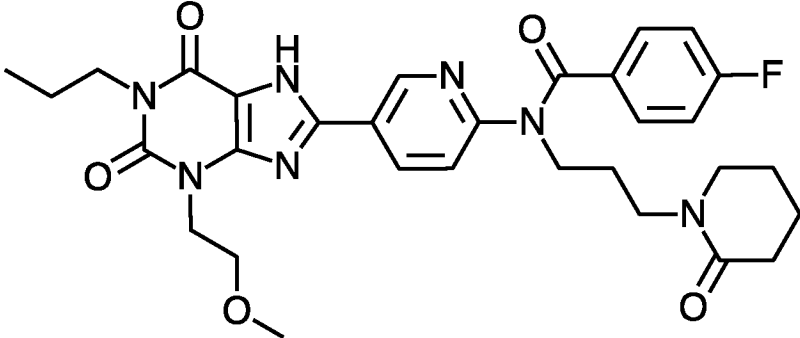
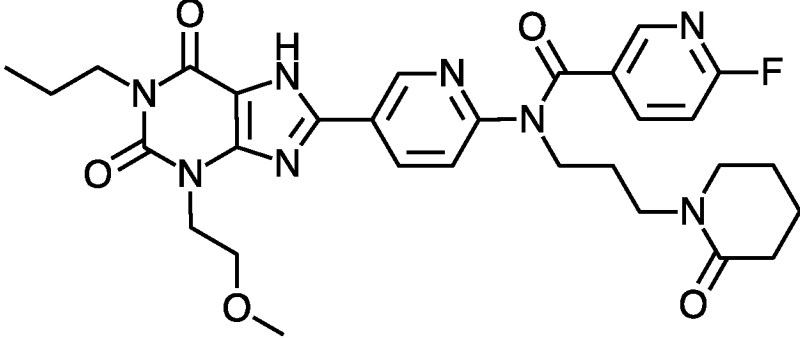
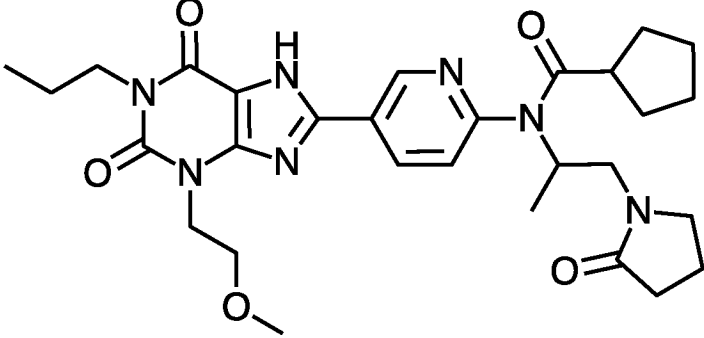
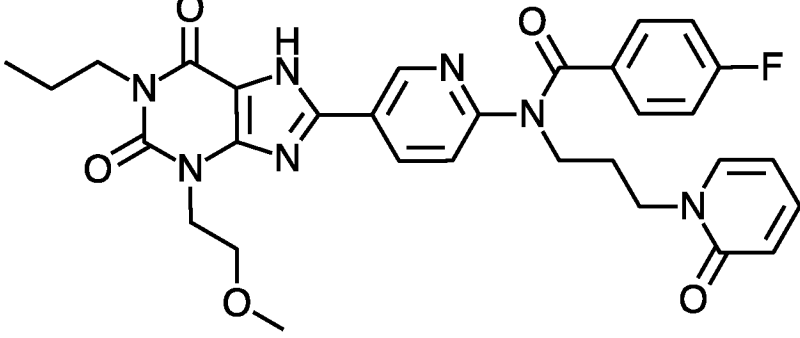
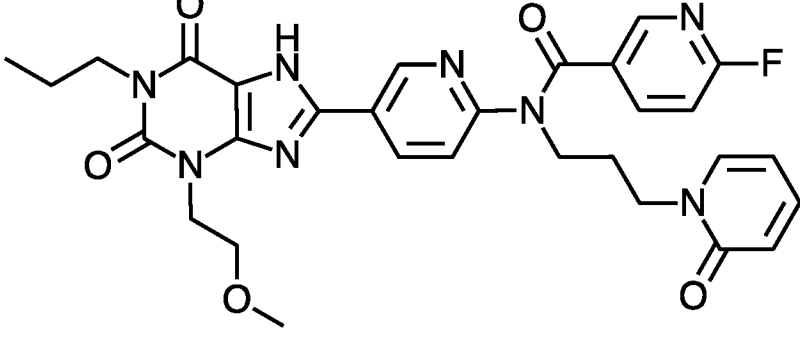
7	 <chem>CCN1C(=O)N(C2CC2)C(=O)N1C3=NC=C(C=C3)N4C=CC=CC4C(=O)NCCCC(=O)C5=CC=C(C=C5)F</chem>
8	 <chem>CCN1C(=O)N(C2CC2)C(=O)N1C3=NC=C(C=C3)N4C=CC=CC4C(=O)NCCCC(=O)C5=CC=C(C=C5)F</chem>
9	 <chem>CCN1C(=O)N(C2CC2)C(=O)N1C3=NC=C(C=C3)N4C=CC=CC4C(=O)NCCCC(=O)C5=CC=C(C=C5)OC</chem>
10	 <chem>CCCN1C(=O)N(C2CC2)C(=O)N1C3=NC=C(C=C3)N4C=CC=CC4C(=O)NCCCC(=O)C5=CC=C(C=C5)F</chem>
11	 <chem>CCCN1C(=O)N(C2CC2)C(=O)N1C3=NC=C(C=C3)N4C=CC=CC4C(=O)NCCCC(=O)C5=CC=C(C=C5)OC</chem>

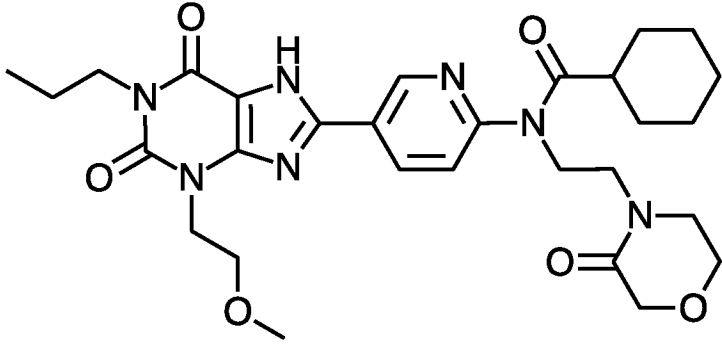
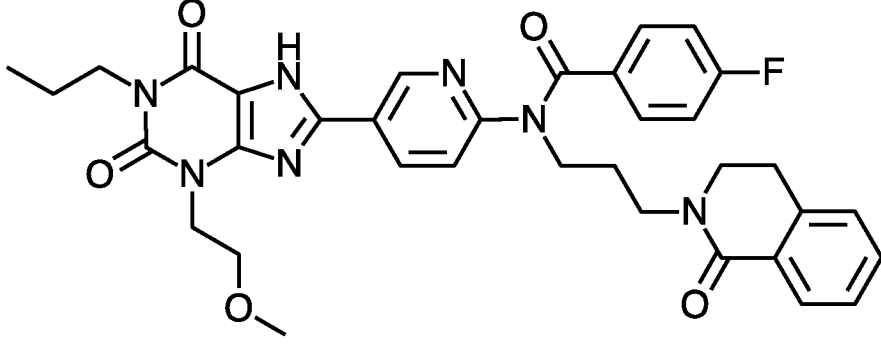
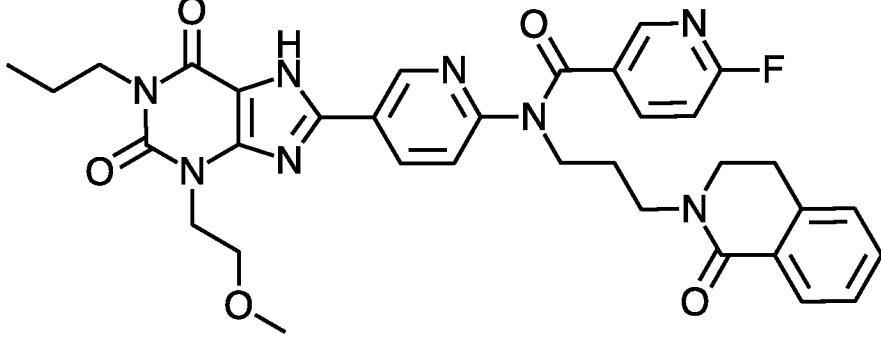
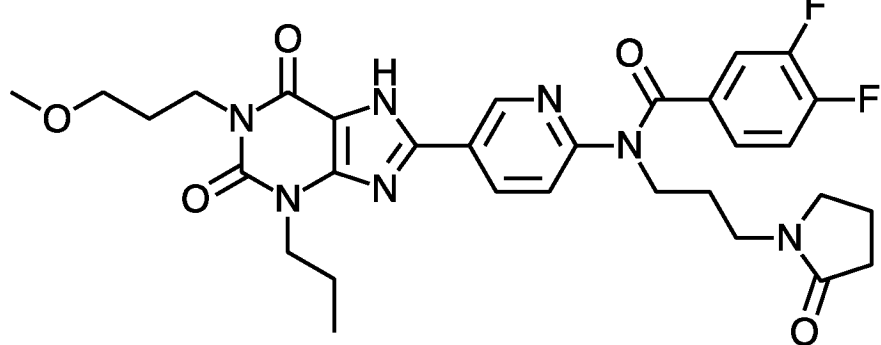
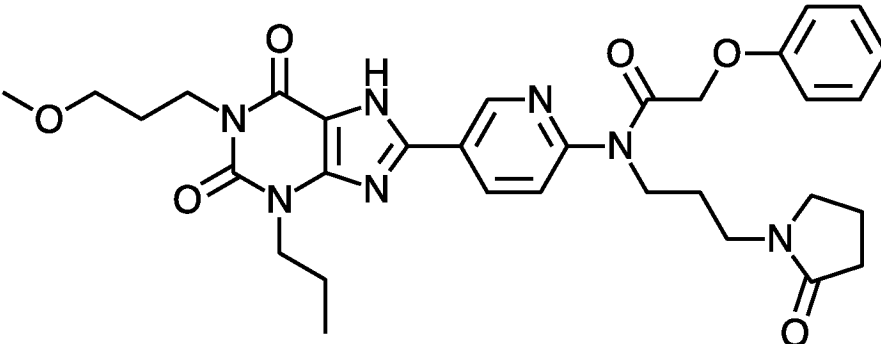
12	
13	
14	
15	
16	

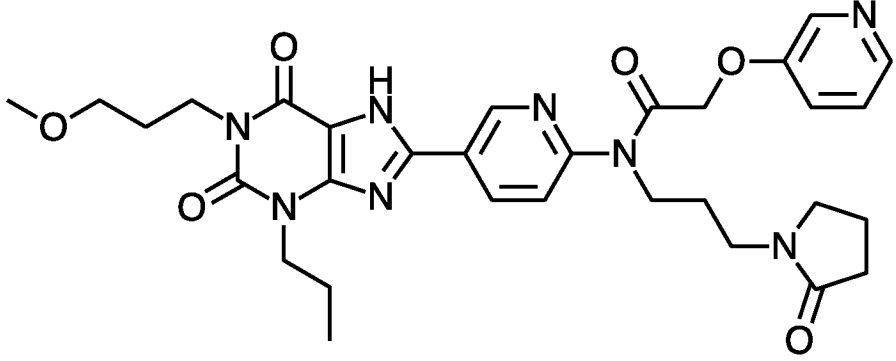
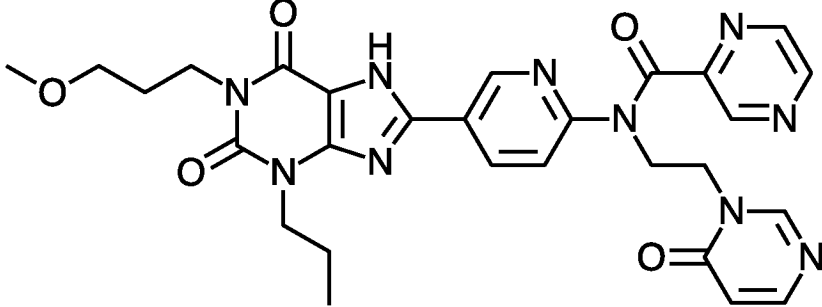
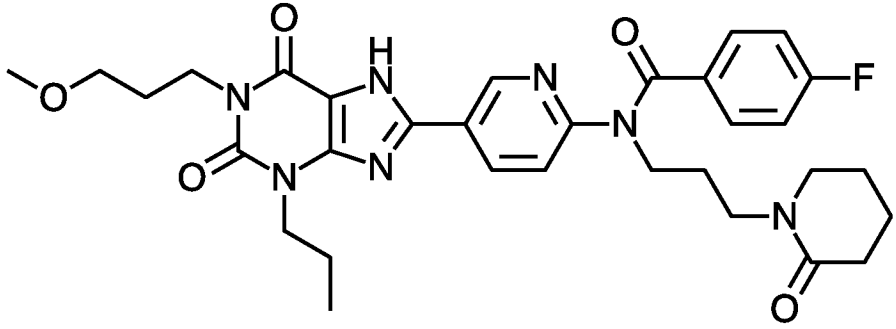
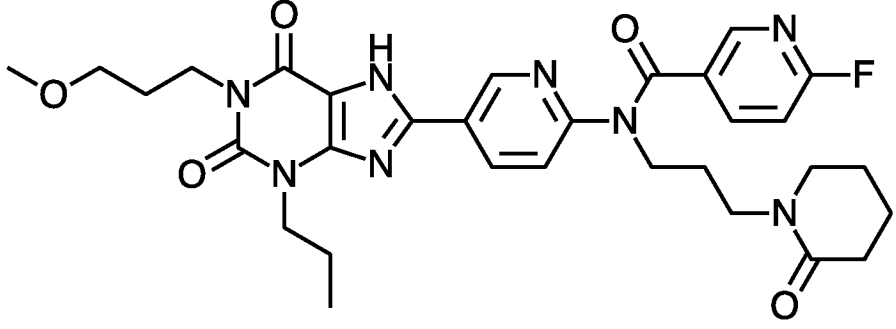
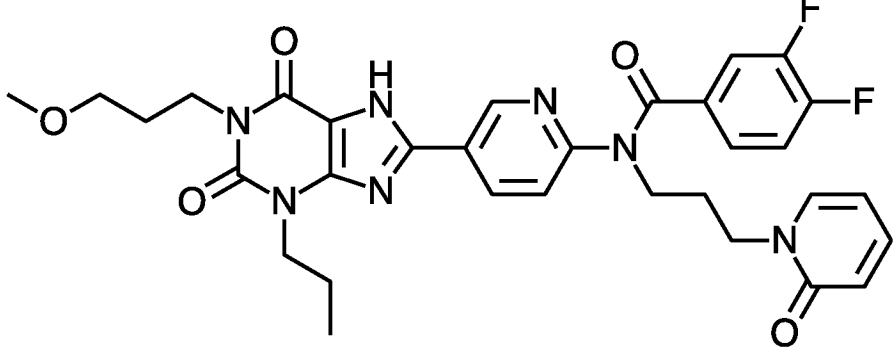
17	
18	
19	
20	
21	

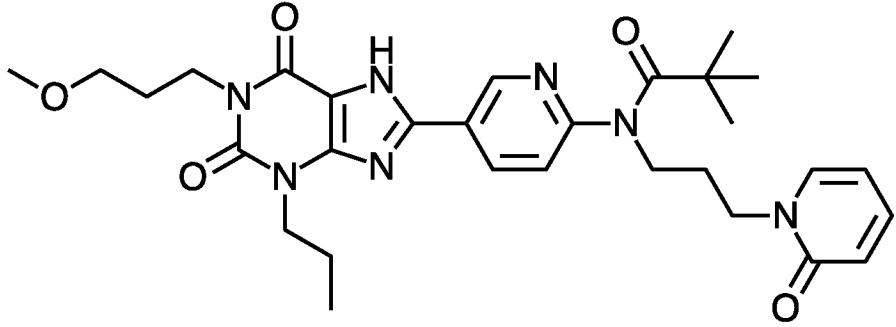
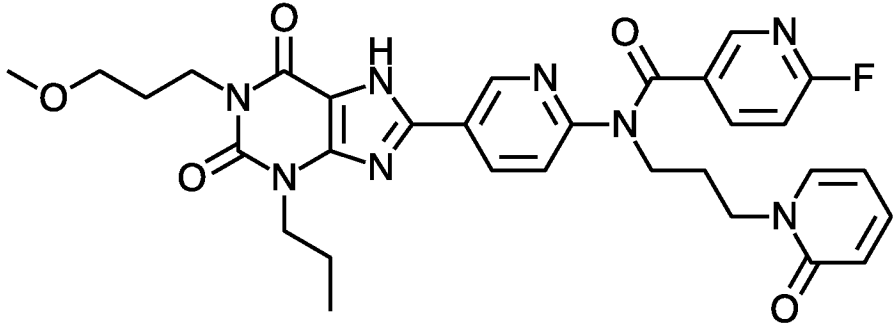
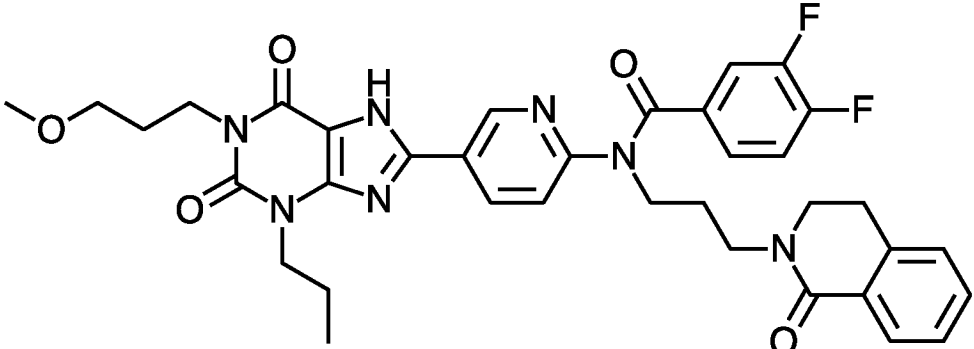
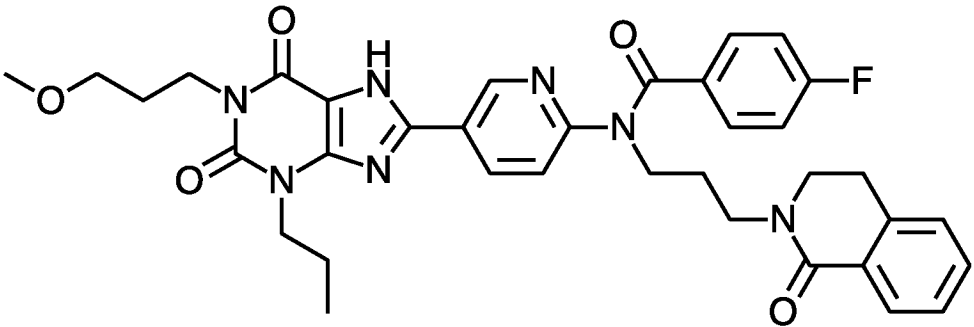
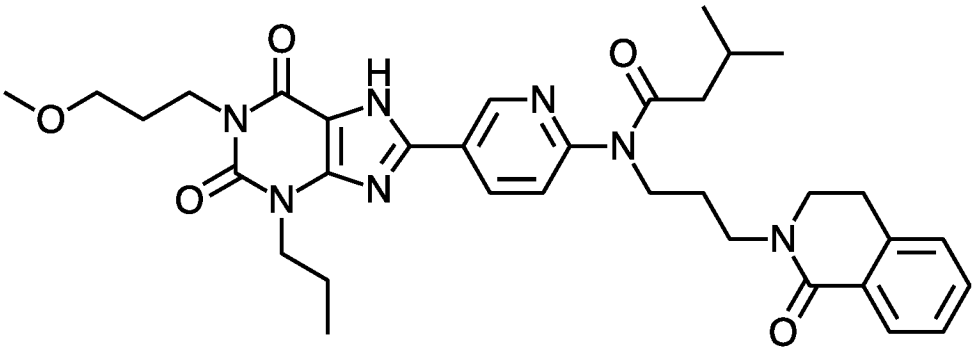
22	 <chem>CCCC1=NC(=O)N(COCC)C(=O)N1C2=NC=CC=C2N3C(=O)N(CCCN4C(=O)CCCC4)CC3</chem>
23	 <chem>CCCC1=NC(=O)N(COCC)C(=O)N1C2=NC=CC=C2N3C(=O)N(CCCN4C(=O)CC4)CC3</chem>
24	 <chem>CCCC1=NC(=O)N(COCC)C(=O)N1C2=NC=CC=C2N3C(=O)N(CCCN4C(=O)CC5=CC=NC=C5F)CC3</chem>
25	 <chem>CCCC1=NC(=O)N(COCC)C(=O)N1C2=NC=CC=C2N3C(=O)N(CCCN4C(=O)CC5=CC=C(C=C5)F)CC3</chem>
26	 <chem>CCCC1=NC(=O)N(COCC)C(=O)N1C2=NC=CC=C2N3C(=O)N(CCCN4C(=O)CC5=CC=C(C=C5)F)CC3</chem>

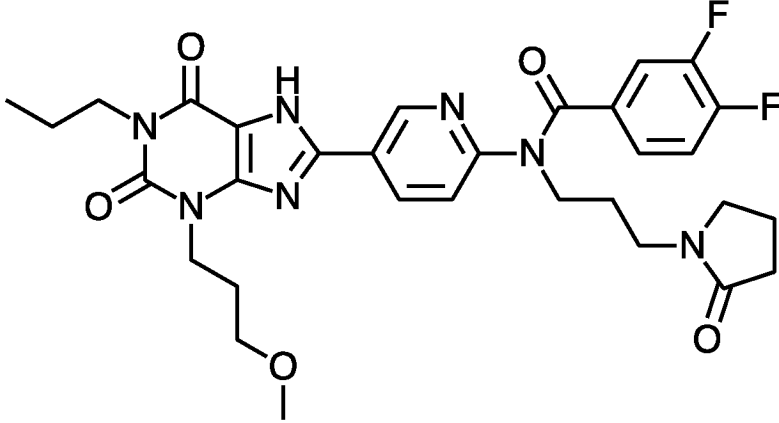
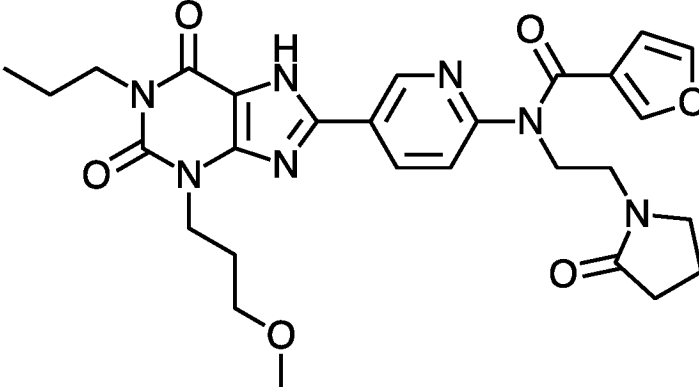
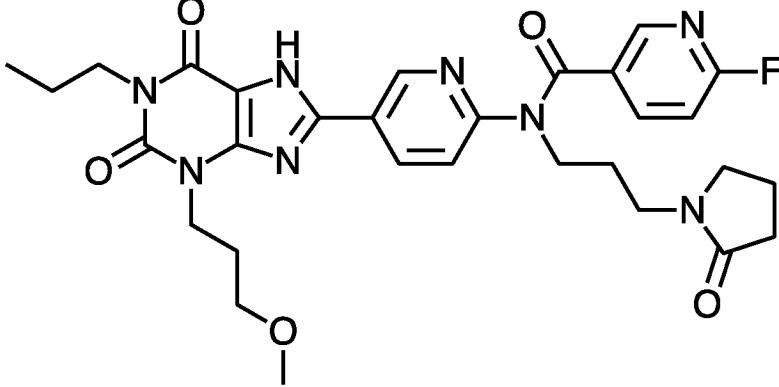
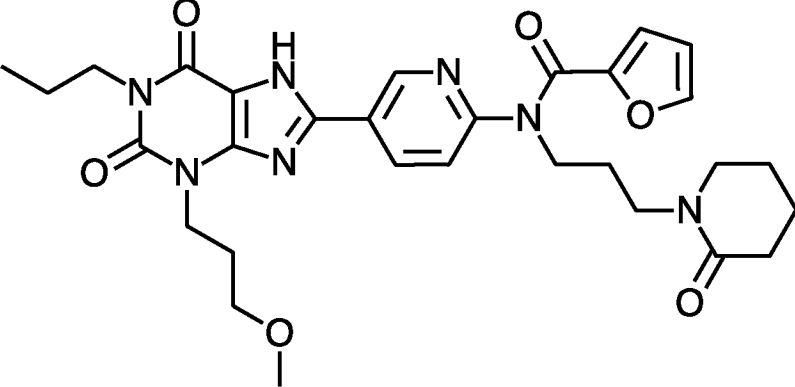
27	 <chem>CCN1C(=O)N(COC)C(=O)N1c2nc(C3=CC=CN3)c4ccccc4C(=O)N(CCC)C5=CC=CN=C5F</chem>
28	 <chem>CCN1C(=O)N(COC)C(=O)N1c2nc(C3=CC=CN3)c4ccccc4C(=O)N(CCC)C5=CC(=CC=C5)F(F)</chem>
29	 <chem>CCN1C(=O)N(COC)C(=O)N1c2nc(C3=CC=CN3)c4ccccc4C(=O)N(CCC)C5=CC=CN=C5C6CC6</chem>
30	 <chem>CCN1C(=O)N(COC)C(=O)N1c2nc(C3=CC=CN3)c4ccccc4C(=O)N(CCC)C5=CC(=CC=C5)F</chem>
31	 <chem>CCN1C(=O)N(COC)C(=O)N1c2nc(C3=CC=CN3)c4ccccc4C(=O)N(CCC)C5=CC(=CC=C5)F(F)</chem>

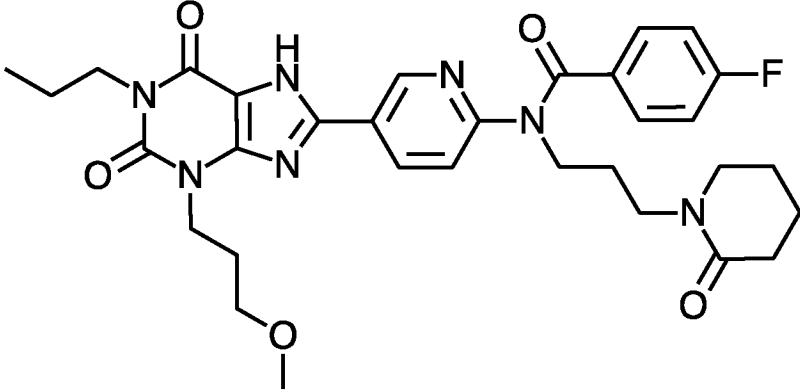
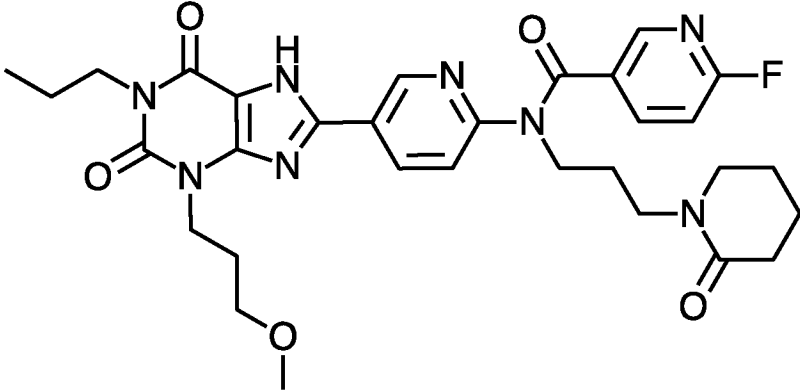
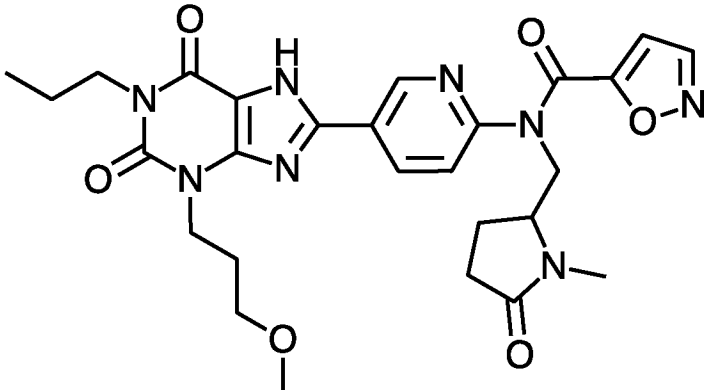
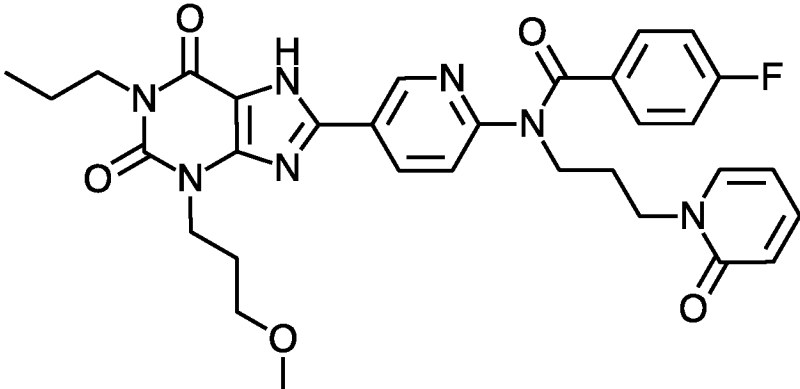
32	 <chem>CCCN1C(=O)N(COC)C(=O)N2C=NC=C(C2)C3=CC=CC=C3N(CCC)C(=O)C4=CC=C(C=C4)F</chem>
33	 <chem>CCCN1C(=O)N(COC)C(=O)N2C=NC=C(C2)C3=CC=CC=C3N(CCC)C(=O)C4=CC=C(C=C4)F</chem>
34	 <chem>CCCN1C(=O)N(COC)C(=O)N2C=NC=C(C2)C3=CC=CC=C3N(CCC)C(=O)C4C(C)CN5CCCC5C(=O)N4</chem>
35	 <chem>CCCN1C(=O)N(COC)C(=O)N2C=NC=C(C2)C3=CC=CC=C3N(CCC)C(=O)C4=CC=C(C=C4)F</chem>
36	 <chem>CCCN1C(=O)N(COC)C(=O)N2C=NC=C(C2)C3=CC=CC=C3N(CCC)C(=O)C4=CC=C(C=C4)F</chem>

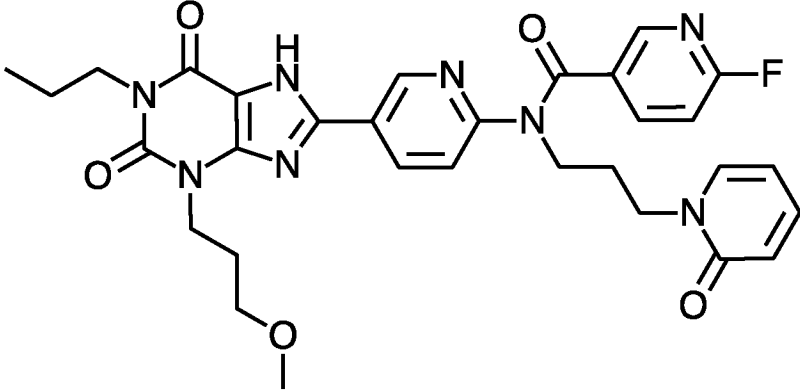
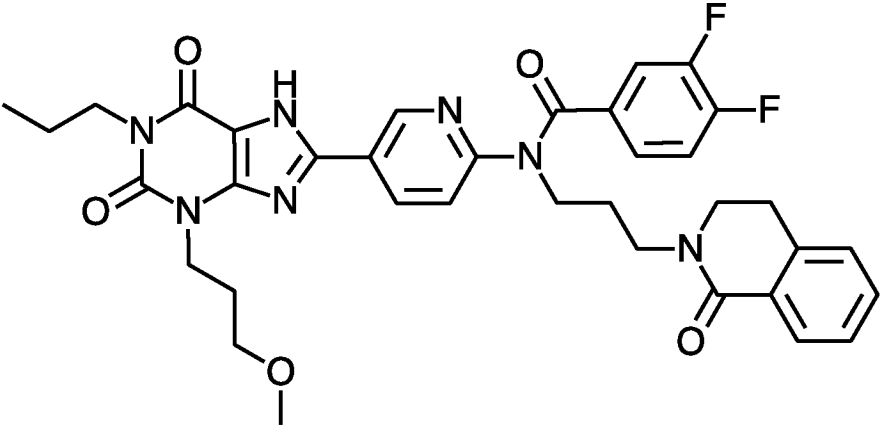
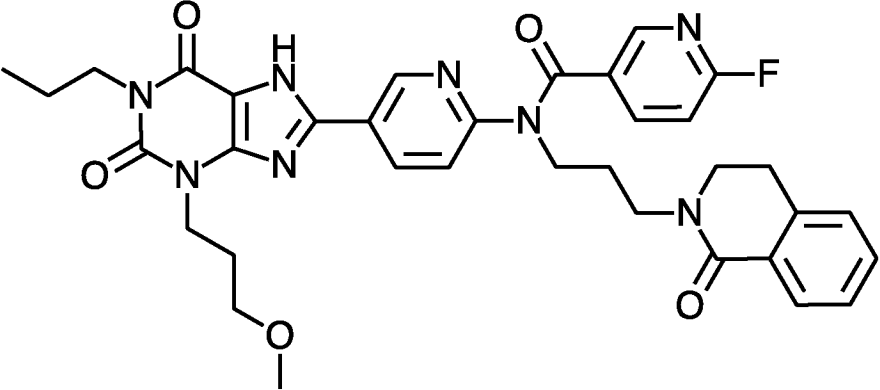
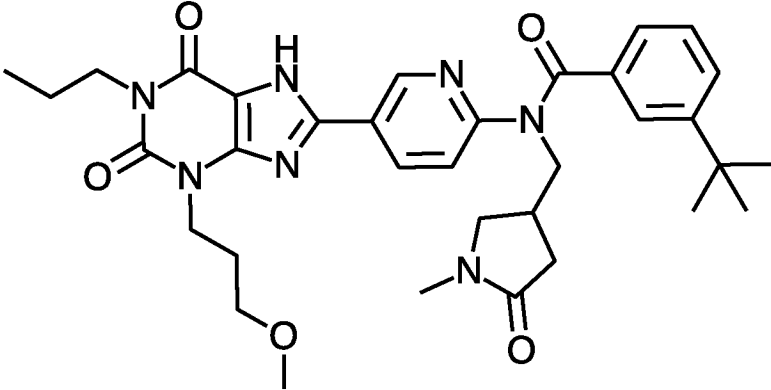
37	 <chem>CCCN1C(=O)N(COC)C(=O)N2C=NC=C(C3=CC=CN3)N2C(=O)N(CCC4CCCCC4)CC5OCCN5</chem>
38	 <chem>CCCN1C(=O)N(COC)C(=O)N2C=NC=C(C3=CC=CN3)N2C(=O)N(CCC4=CC=C(F)C=C4)CC5OCCN5</chem>
39	 <chem>CCCN1C(=O)N(COC)C(=O)N2C=NC=C(C3=CC=CN3)N2C(=O)N(CCC4=CC=C(F)C=C4)CC5OCCN5</chem>
40	 <chem>CCCN1C(=O)N(COCC)C(=O)N2C=NC=C(C3=CC=CN3)N2C(=O)N(CCC4=CC=C(F)C(F)=C4)CC5OCCN5</chem>
41	 <chem>CCCN1C(=O)N(COCC)C(=O)N2C=NC=C(C3=CC=CN3)N2C(=O)N(CCC4=CC=C(OC)C=C4)CC5OCCN5</chem>

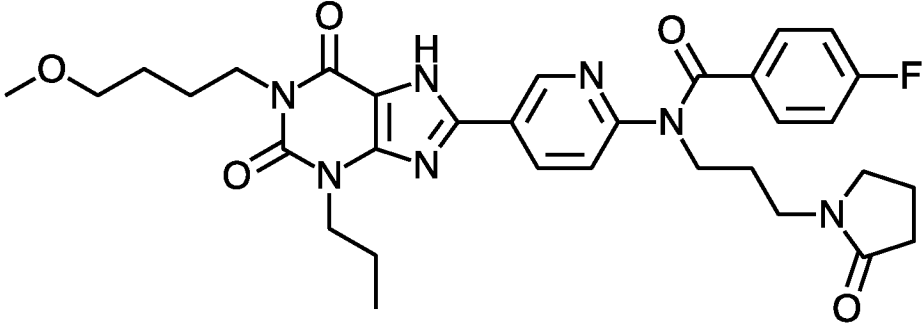
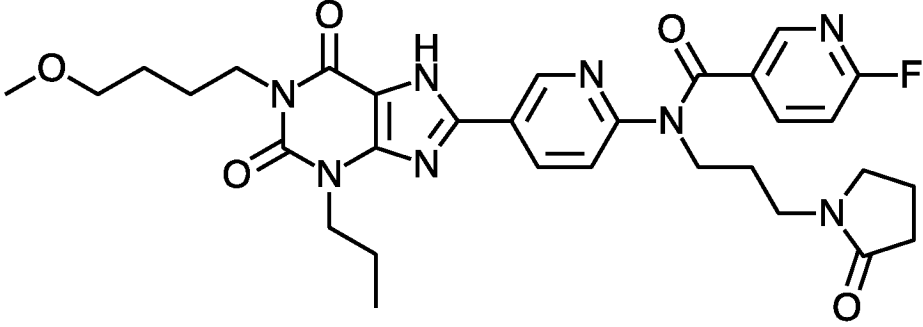
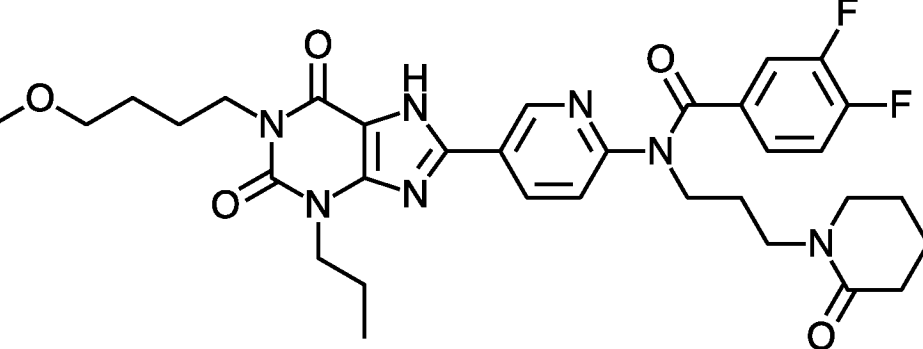
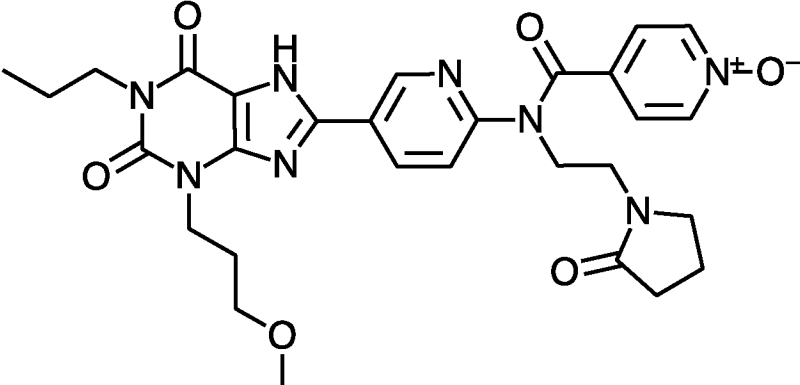
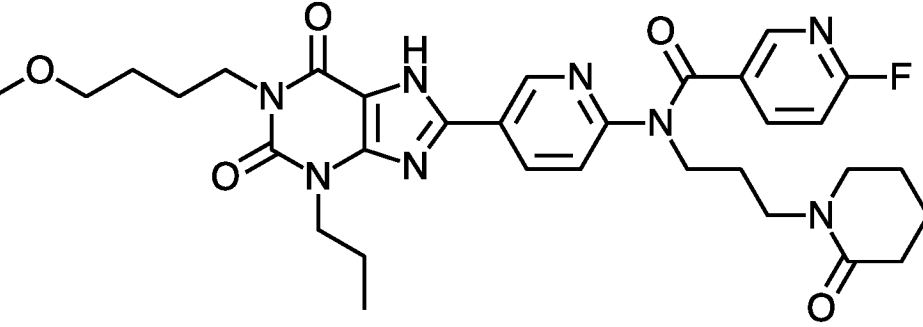
42	 <chem>CCCC1=NC(=O)N(CCC)C(=O)N1C2=NC=CC=C2N3C(=O)N(CCCN4C=CC=C4)C3=O</chem>
43	 <chem>CCCC1=NC(=O)N(CCC)C(=O)N1C2=NC=CC=C2N3C(=O)N(CCCN4C=CN=C4)C3=O</chem>
44	 <chem>CCCC1=NC(=O)N(CCC)C(=O)N1C2=NC=CC=C2N3C(=O)N(CCCc4ccc(F)cc4)C3=O</chem>
45	 <chem>CCCC1=NC(=O)N(CCC)C(=O)N1C2=NC=CC=C2N3C(=O)N(CCCc4cc(F)ncn4)C3=O</chem>
46	 <chem>CCCC1=NC(=O)N(CCC)C(=O)N1C2=NC=CC=C2N3C(=O)N(CCCc4cc(F)c(F)cc4)C3=O</chem>

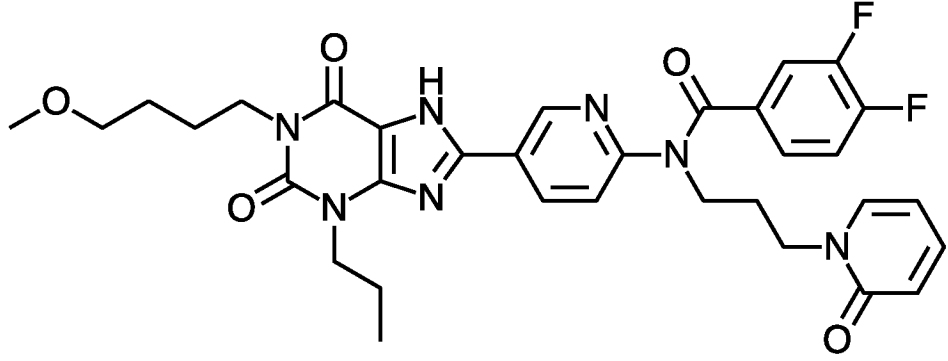
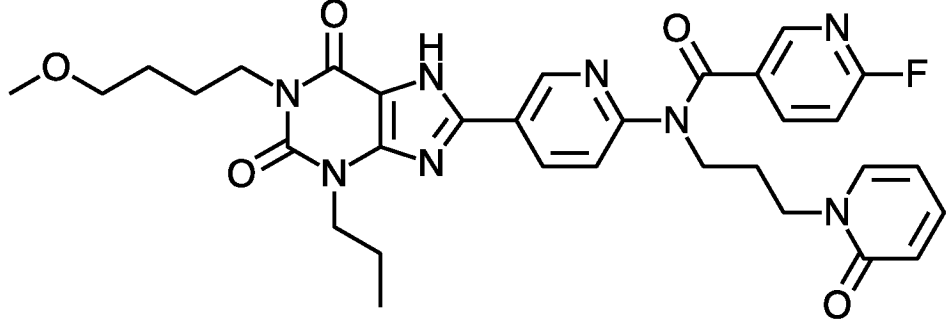
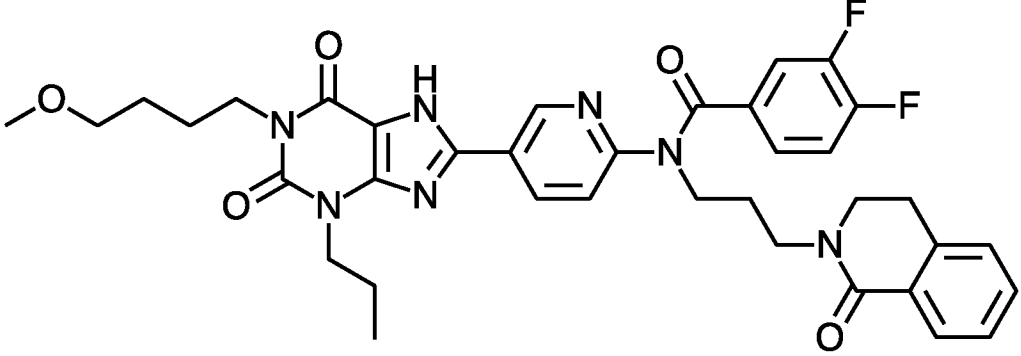
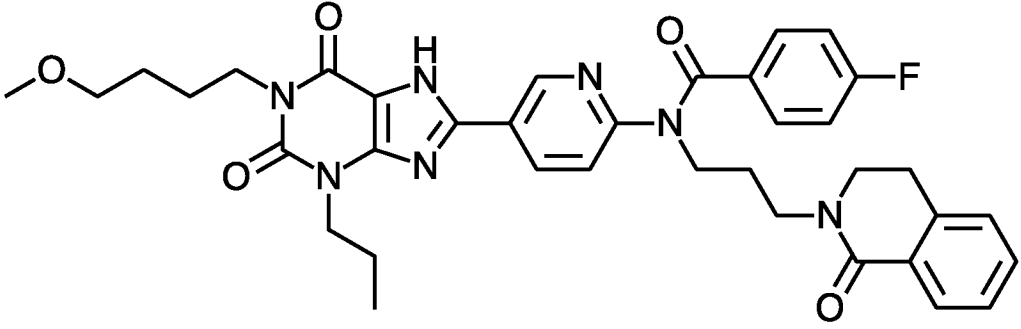
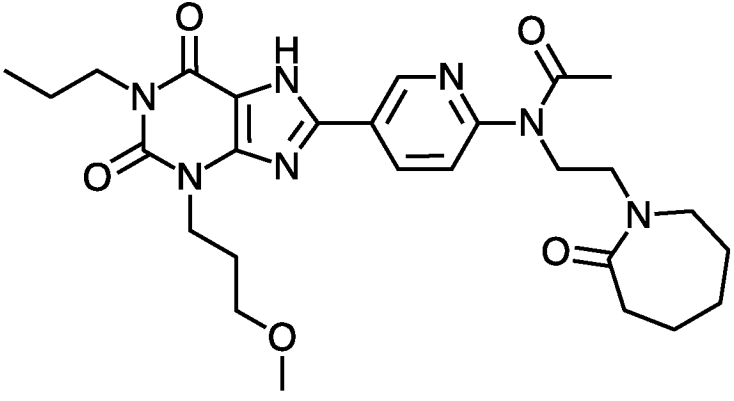
47	 <chem>CCCC1=NC(=O)N(CCC)C(=O)N1C(=O)N(CCCOC)C2=NC=CC=C2N(CCC)C(=O)C3=CC=CC=C3N3C=CC=CC3=O</chem>
48	 <chem>CCCC1=NC(=O)N(CCC)C(=O)N1C(=O)N(CCCOC)C2=NC=CC=C2N(CCC)C(=O)C3=CC=C(C=C3)N(C)C(F)=CC=C3C=O</chem>
49	 <chem>CCCC1=NC(=O)N(CCC)C(=O)N1C(=O)N(CCCOC)C2=NC=CC=C2N(CCC)C(=O)C3=CC=C(C=C3)N(C)C(F)=C(F)C=C3C=O</chem>
50	 <chem>CCCC1=NC(=O)N(CCC)C(=O)N1C(=O)N(CCCOC)C2=NC=CC=C2N(CCC)C(=O)C3=CC=C(C=C3)N(C)C(F)=CC=C3C=O</chem>
51	 <chem>CCCC1=NC(=O)N(CCC)C(=O)N1C(=O)N(CCCOC)C2=NC=CC=C2N(CCC)C(=O)C3=CC=CC=C3N(C)C(C)CC=C3C=O</chem>

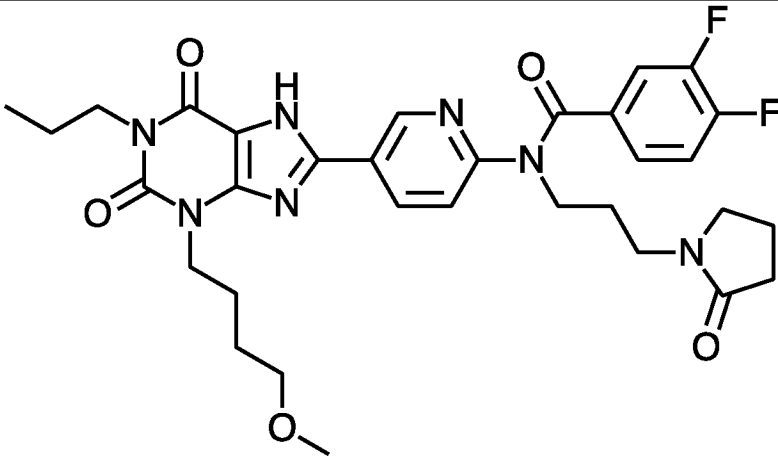
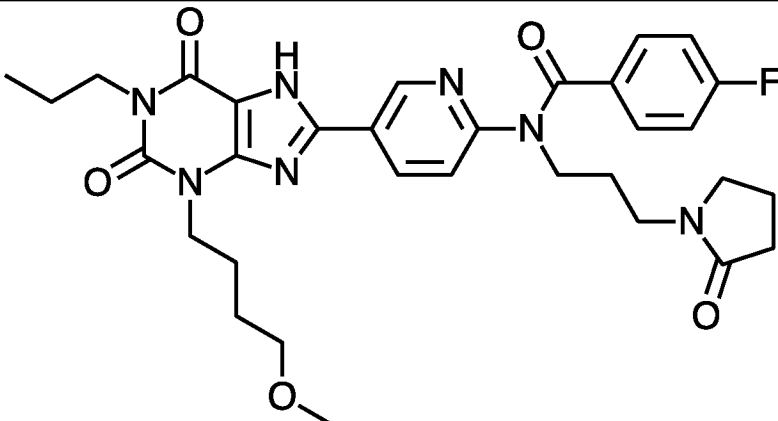
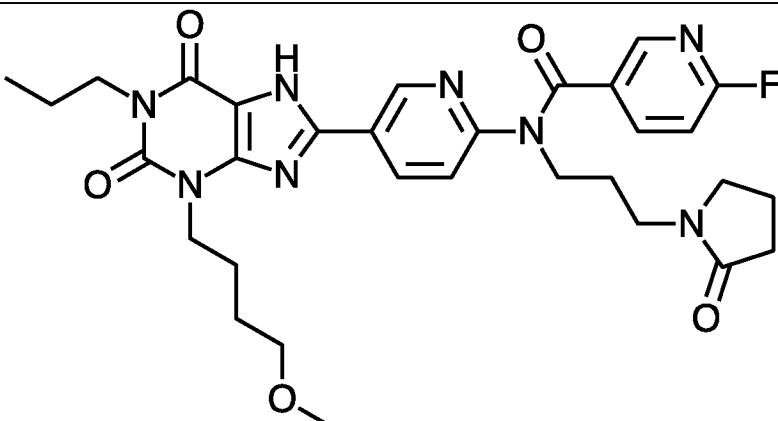
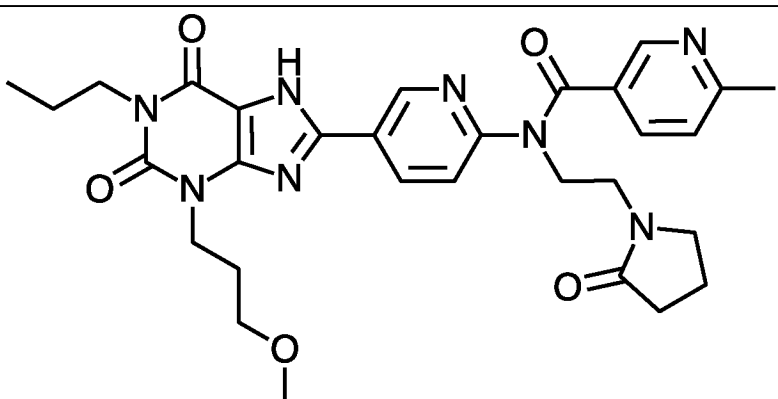
52	 <chem>CCCC1=NC(=O)NC(=O)N1C2=NC=NC=C2C3=CC=CC=C3N(CCCN4C(=O)CC4)C5=CC=C(F)C=C5F</chem>
53	 <chem>CCCC1=NC(=O)NC(=O)N1C2=NC=NC=C2C3=CC=CC=C3N(CCCN4C(=O)CC4)C5=CC=C(C=C5)O</chem>
54	 <chem>CCCC1=NC(=O)NC(=O)N1C2=NC=NC=C2C3=CC=CC=C3N(CCCN4C(=O)CC4)C5=CC=C(N=C5)F</chem>
55	 <chem>CCCC1=NC(=O)NC(=O)N1C2=NC=NC=C2C3=CC=CC=C3N(CCCN4C(=O)CC4)C5=CC=C(C=C5)O</chem>

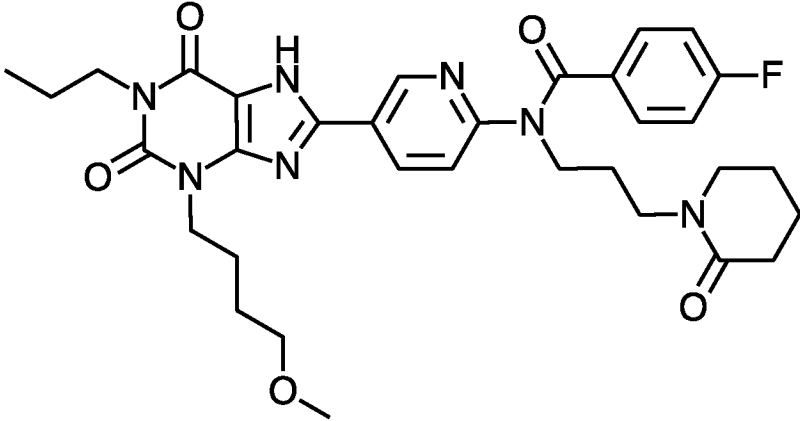
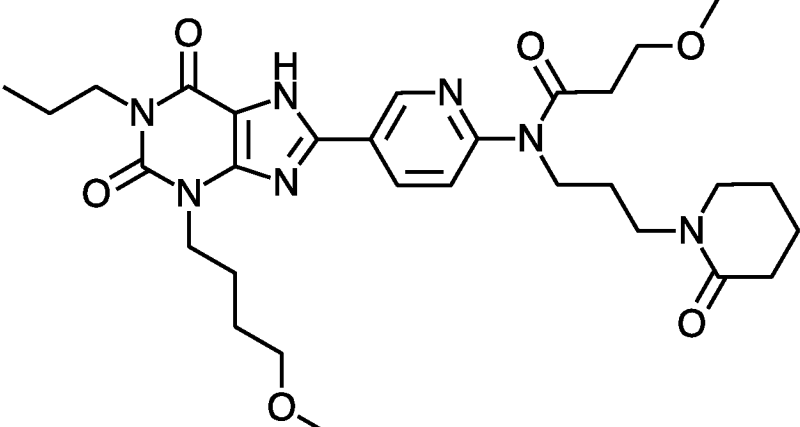
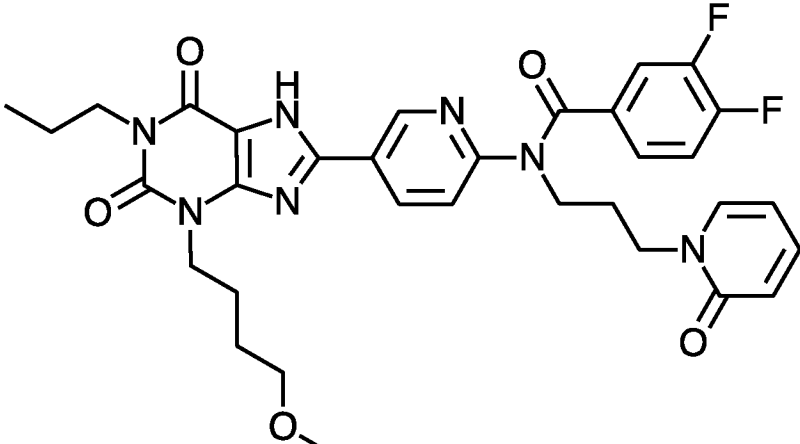
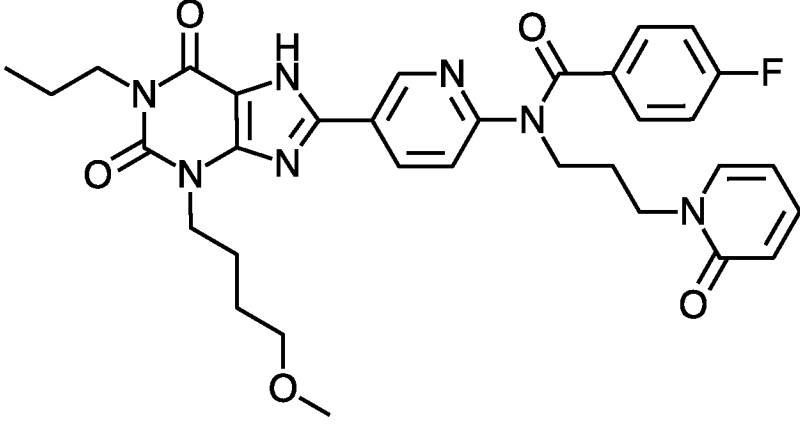
56	 <chem>CCCN1C(=O)NC2=NC(=C3C(=N1)C(=O)N(C3)CCOC)C=C2c4cccnc4N(CCCc5ccc(F)cc5)C(=O)N6CCCCC6=O</chem>
57	 <chem>CCCN1C(=O)NC2=NC(=C3C(=N1)C(=O)N(C3)CCOC)C=C2c4cccnc4N(CCCc5cc(F)ncn5)C(=O)N6CCCCC6=O</chem>
58	 <chem>CCCN1C(=O)NC2=NC(=C3C(=N1)C(=O)N(C3)CCOC)C=C2c4cccnc4N(CCCc5cncn5C)C(=O)N6CCCN6</chem>
59	 <chem>CCCN1C(=O)NC2=NC(=C3C(=N1)C(=O)N(C3)CCOC)C=C2c4cccnc4N(CCCc5cccnc5)C(=O)N6C=CC(=O)N6</chem>

60	
61	
62	
63	

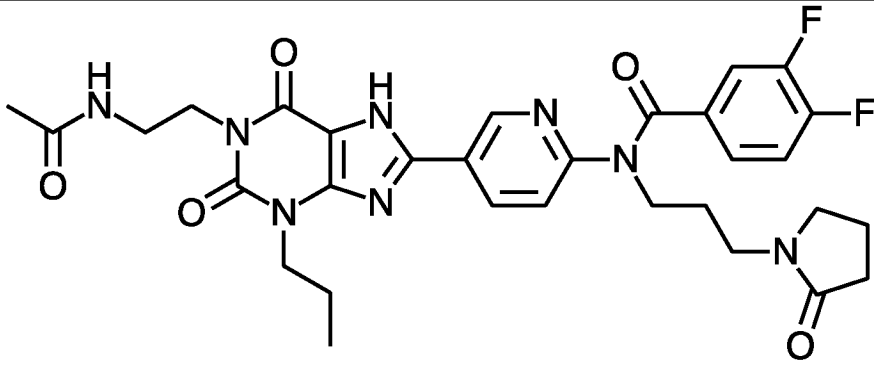
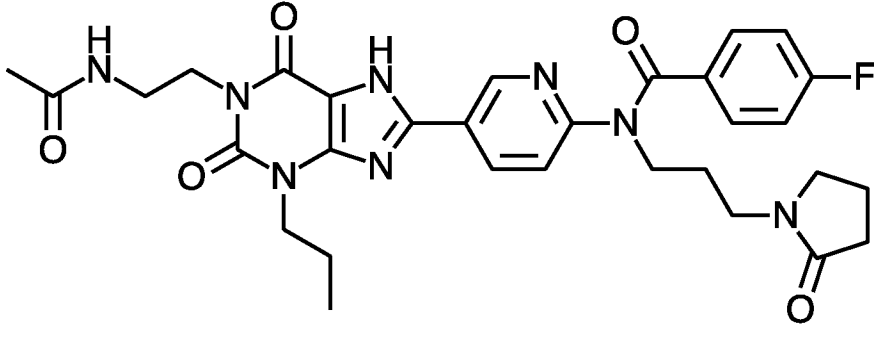
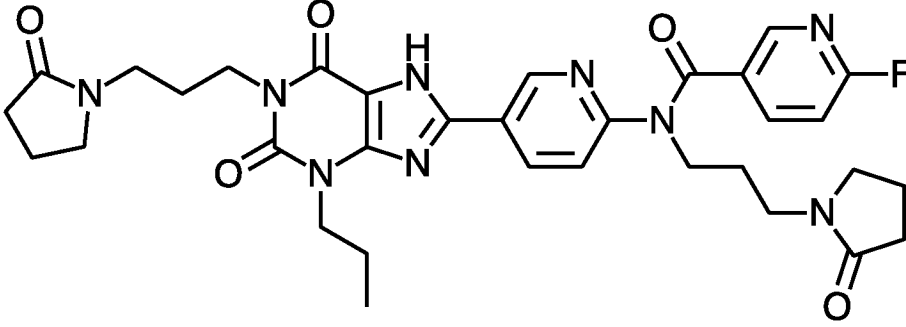
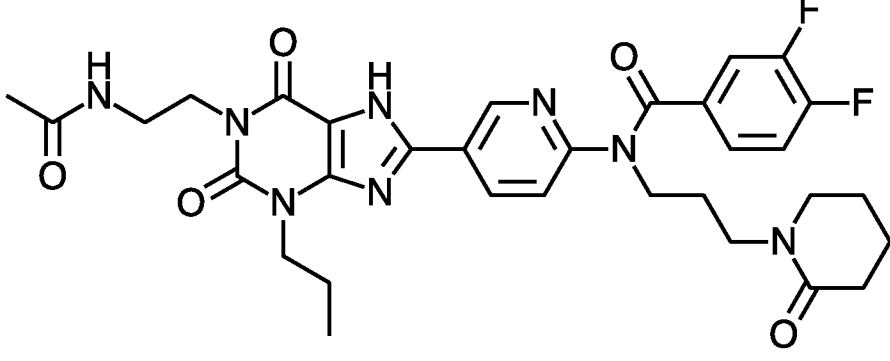
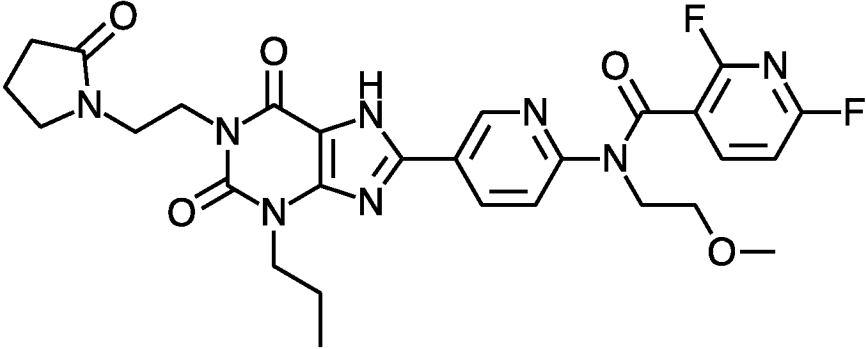
64	 <chem>CCCCN1C(=O)N(COC)C(=O)N2C(=O)N(C1=CN=C2)c3ccncc3N(CCC)C(=O)c4ccc(F)cc4</chem>
65	 <chem>CCCCN1C(=O)N(COC)C(=O)N2C(=O)N(C1=CN=C2)c3ccncc3N(CCC)C(=O)c4cc(F)nc4</chem>
66	 <chem>CCCCN1C(=O)N(COC)C(=O)N2C(=O)N(C1=CN=C2)c3ccncc3N(CCC)C(=O)c4cc(F)c(F)cc4</chem>
67	 <chem>CCCCN1C(=O)N(COC)C(=O)N2C(=O)N(C1=CN=C2)c3ccncc3N(CCC)C(=O)c4ccc([N+](=O)[O-])cc4</chem>
68	 <chem>CCCCN1C(=O)N(COC)C(=O)N2C(=O)N(C1=CN=C2)c3ccncc3N(CCC)C(=O)c4cc(F)nc4</chem>

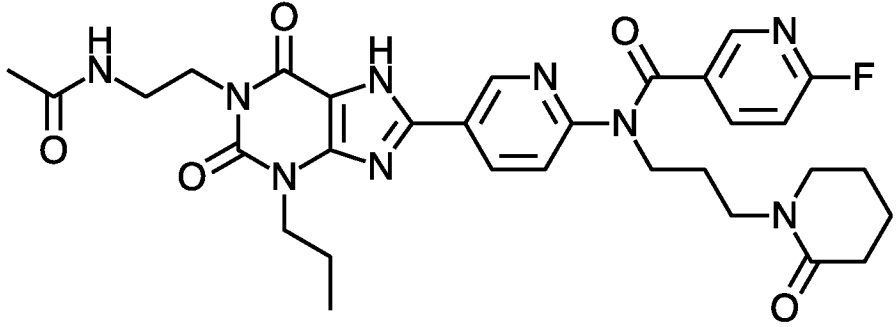
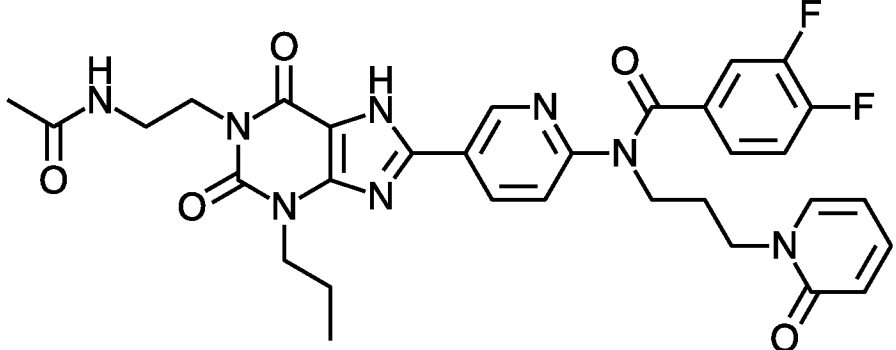
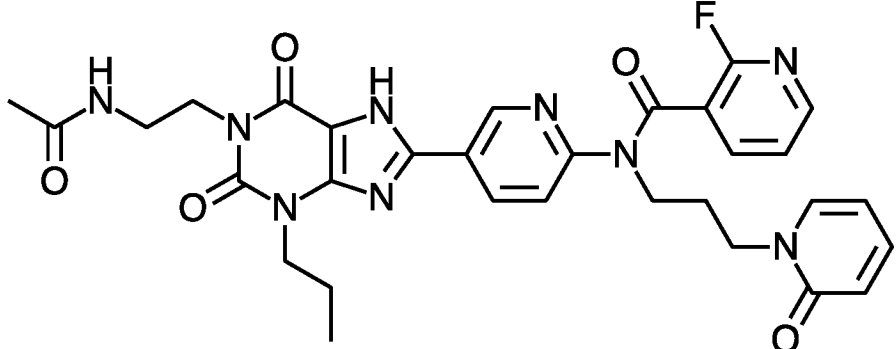
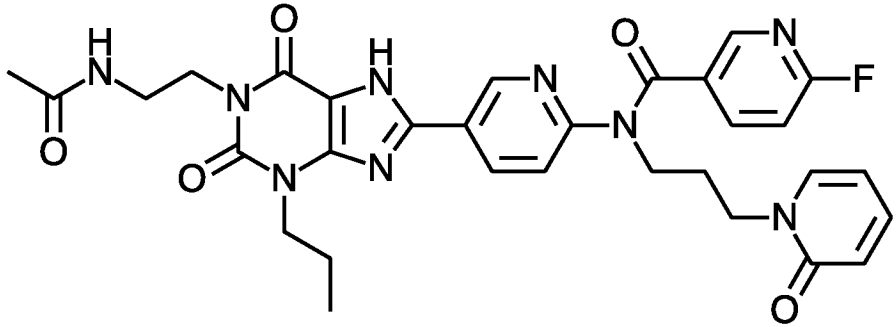
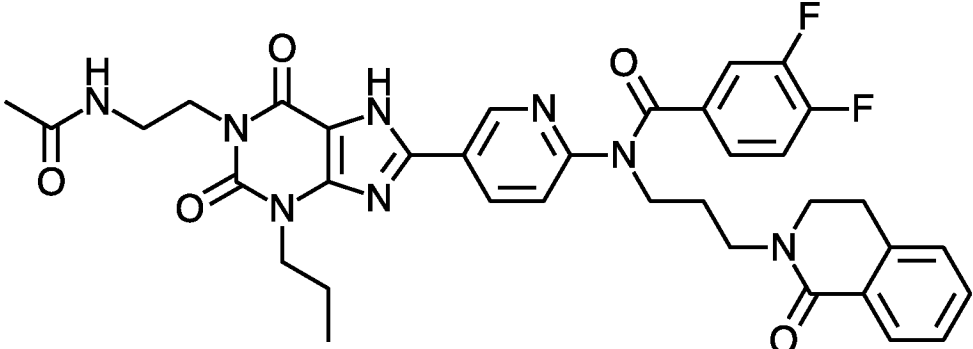
69	 <chem>CCCCN1C(=O)N(COC)C(=O)N2C=NC(C3=CC=CN3)C2=O1C(=O)N(CCC)C4=CC=CC=C4</chem>
70	 <chem>CCCCN1C(=O)N(COC)C(=O)N2C=NC(C3=CC=CN3)C2=O1C(=O)N(CCC)C4=CC=CC=C4</chem>
71	 <chem>CCCCN1C(=O)N(COC)C(=O)N2C=NC(C3=CC=CN3)C2=O1C(=O)N(CCC)C4=CC=CC=C4</chem>
72	 <chem>CCCCN1C(=O)N(COC)C(=O)N2C=NC(C3=CC=CN3)C2=O1C(=O)N(CCC)C4=CC=CC=C4</chem>
73	 <chem>CCCCN1C(=O)N(COC)C(=O)N2C=NC(C3=CC=CN3)C2=O1C(=O)N(CCC)C4=CC=CC=C4</chem>

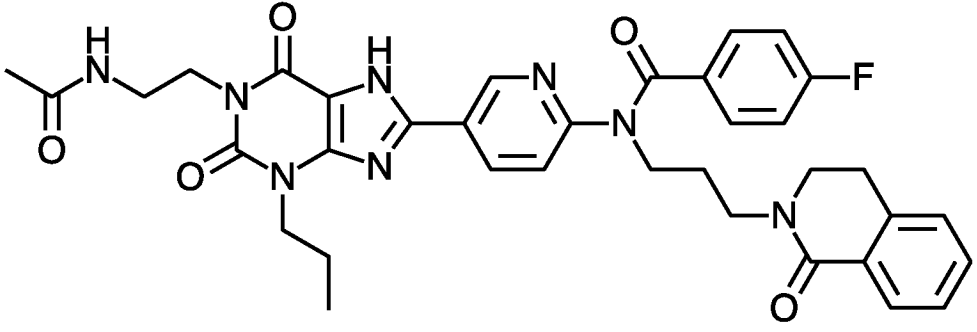
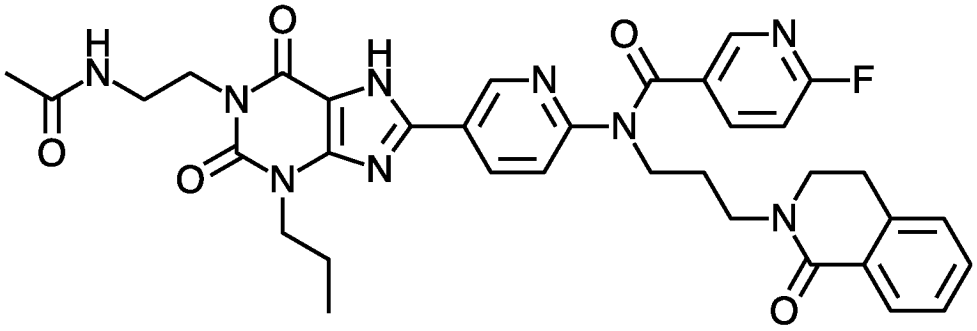
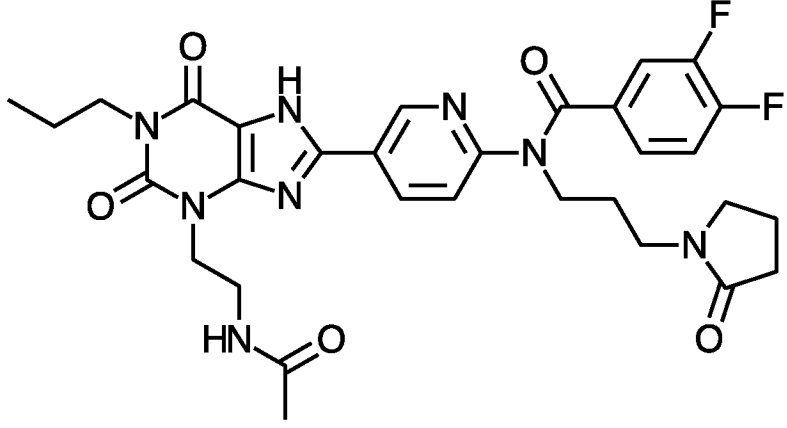
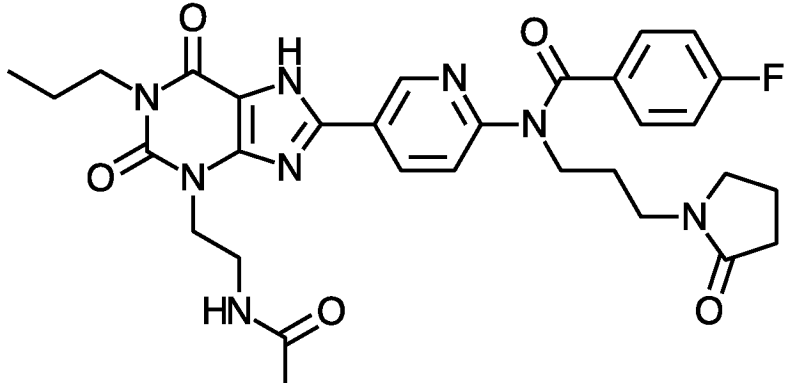
74	 <chem>CCCC1=NC(=O)NC(=O)N1C2=NC=CC=C2C3=NC=CC=C3N(CCC4=CC=C(C=C4)F)CC5=CC=C(C=C5)F</chem>
75	 <chem>CCCC1=NC(=O)NC(=O)N1C2=NC=CC=C2C3=NC=CC=C3N(CCC4=CC=C(C=C4)F)CC5=CC=C(C=C5)F</chem>
76	 <chem>CCCC1=NC(=O)NC(=O)N1C2=NC=CC=C2C3=NC=CC=C3N(CCC4=CC=NC=C4F)CC5=CC=NC=C5</chem>
77	 <chem>CCCC1=NC(=O)NC(=O)N1C2=NC=CC=C2C3=NC=CC=C3N(CCC4=CC=NC=C4C)CC5=CC=NC=C5</chem>

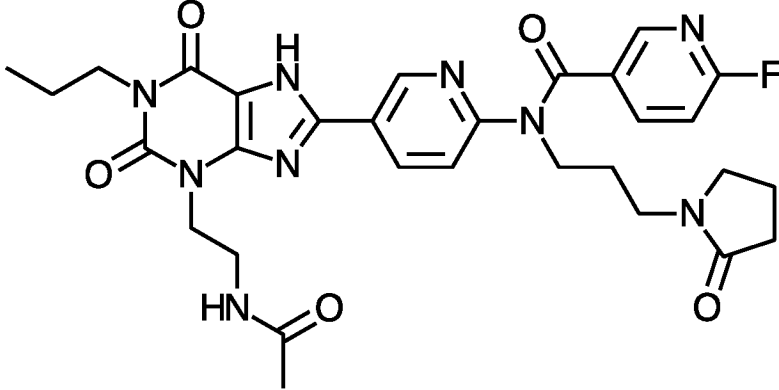
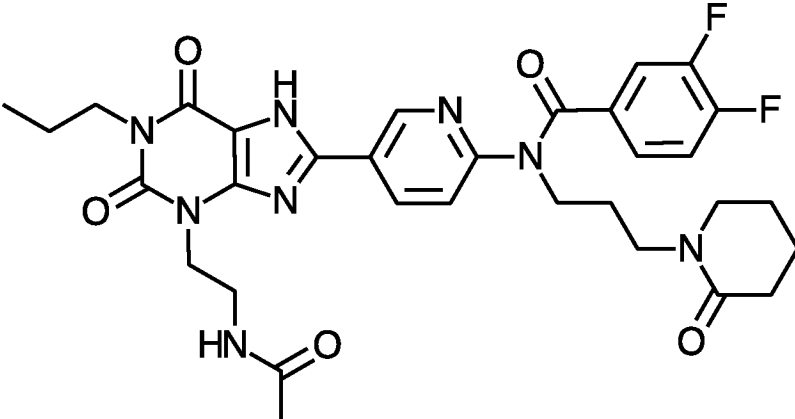
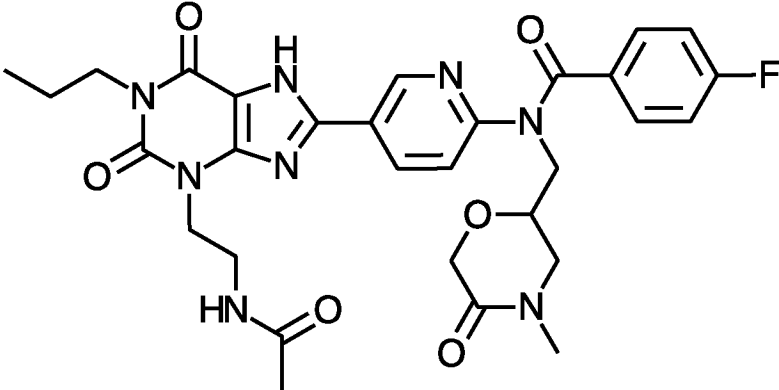
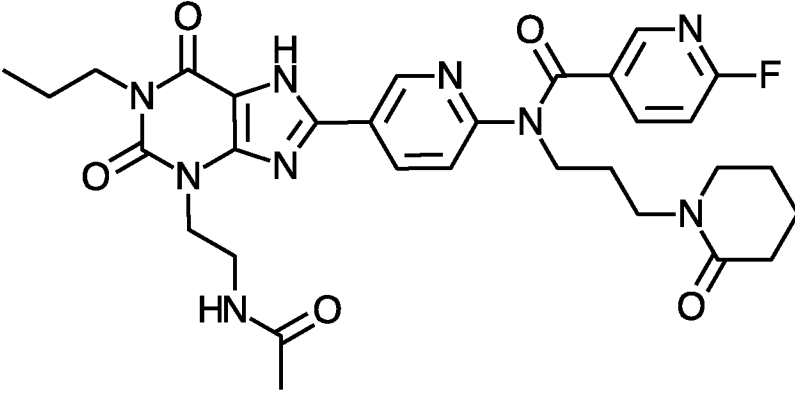
78	 <chem>CCN1C(=O)N(CCCOC)C(=O)N1c2nc3ccc(cc3n2)N(CCCN4CCCCC4=O)C(=O)c5ccc(F)cc5</chem>
79	 <chem>CCN1C(=O)N(CCCOC)C(=O)N1c2nc3ccc(cc3n2)N(CCCN4CCCCC4=O)C(=O)CCOC</chem>
80	 <chem>CCN1C(=O)N(CCCOC)C(=O)N1c2nc3ccc(cc3n2)N(CCCN4C=CC=CC4=O)C(=O)c5cc(F)c(F)cc5</chem>
81	 <chem>CCN1C(=O)N(CCCOC)C(=O)N1c2nc3ccc(cc3n2)N(CCCN4C=CC=CC4=O)C(=O)c5ccc(F)cc5</chem>

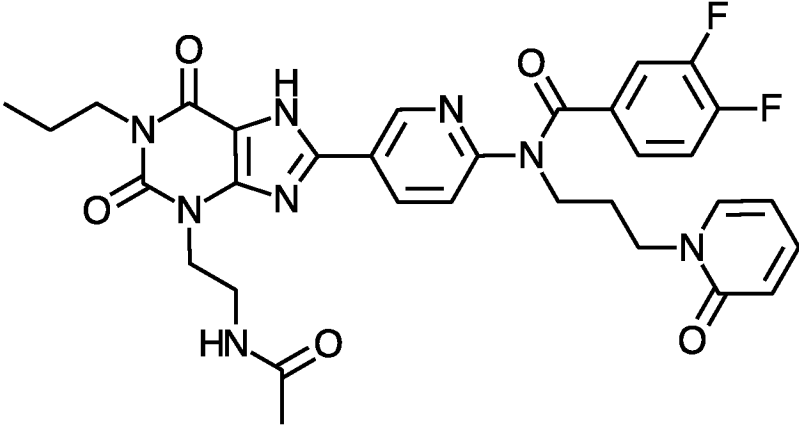
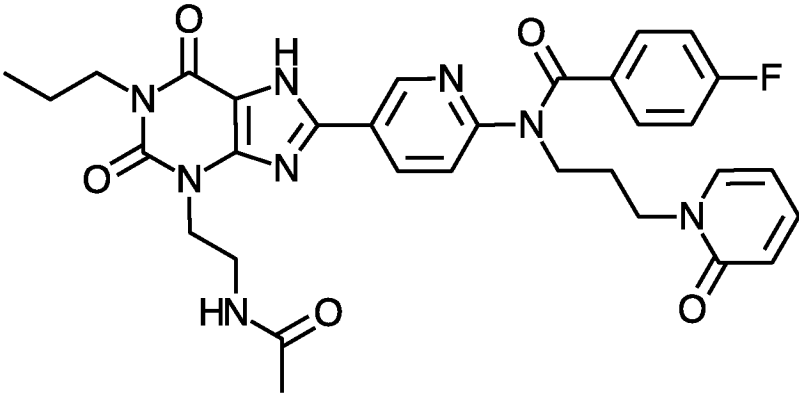
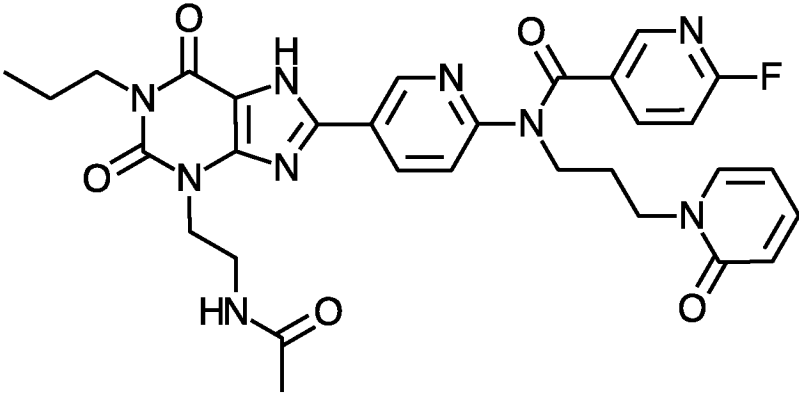
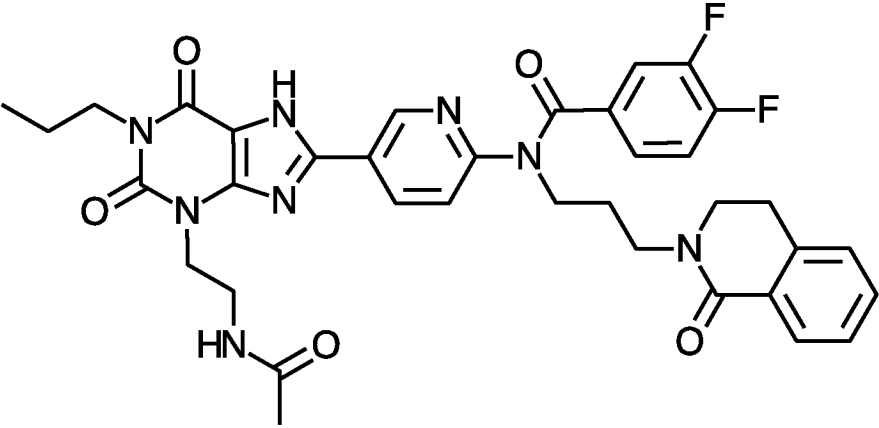
82	
83	
84	
85	

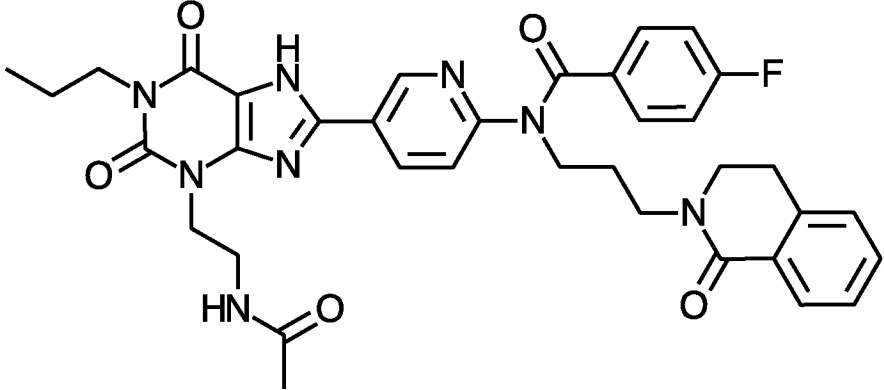
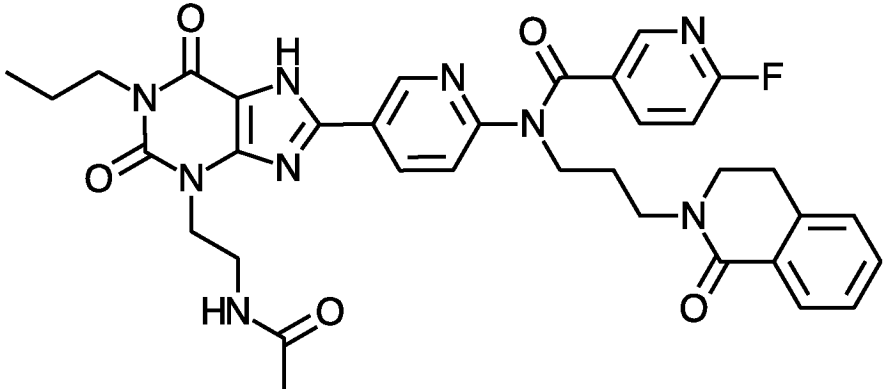
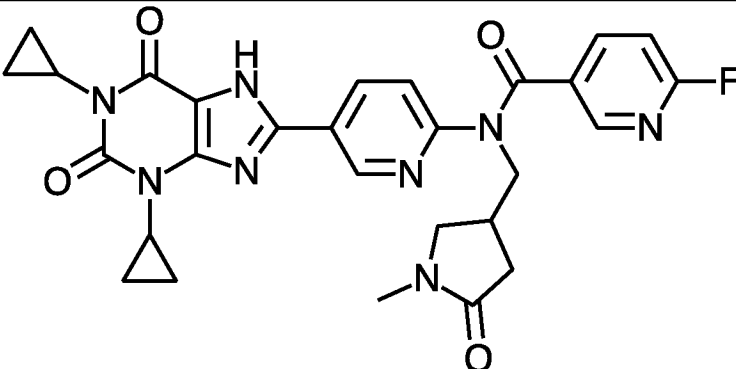
86	 <chem>CC(=O)NCCN1C(=O)c2nc(C3=CC=CN3)c4nc(=O)n1C4=CC(=O)NCCc5cc(F)c(F)cc5</chem>
87	 <chem>CC(=O)NCCN1C(=O)c2nc(C3=CC=CN3)c4nc(=O)n1C4=CC(=O)NCCc5ccc(F)cc5</chem>
88	 <chem>CCN1CCCC1CCN2C(=O)c3nc(C4=CC=CN4)c5nc(=O)n2C5=CC(=O)NCCc6cc(F)cn6</chem>
89	 <chem>CC(=O)NCCN1C(=O)c2nc(C3=CC=CN3)c4nc(=O)n1C4=CC(=O)NCCc5cc(F)c(F)cc5</chem> <chem>CCN1CCCC1CCN2C(=O)c3nc(C4=CC=CN4)c5nc(=O)n2C5=CC(=O)NCCc6cc(F)c(F)cc6</chem>
90	 <chem>CCN1CCCC1CCN2C(=O)c3nc(C4=CC=CN4)c5nc(=O)n2C5=CC(=O)NCCc6cc(F)c(F)n6</chem>

91	 <chem>CC(=O)NCCN1C(=O)c2nc(C3=CC=CC=N3)nc2C1=O.NCCN1C(=O)c2nc(C3=CC=CC=N3)nc2C1=O</chem>
92	 <chem>CC(=O)NCCN1C(=O)c2nc(C3=CC=CC=N3)nc2C1=O.NCCN1C(=O)c2cc(F)c(F)cc2C1=O</chem>
93	 <chem>CC(=O)NCCN1C(=O)c2nc(C3=CC=CC=N3)nc2C1=O.NCCN1C(=O)c2c(F)nc(C3=CC=CC=N3)c2C1=O</chem>
94	 <chem>CC(=O)NCCN1C(=O)c2nc(C3=CC=CC=N3)nc2C1=O.NCCN1C(=O)c2cc(F)c(F)cc2C1=O</chem>
95	 <chem>CC(=O)NCCN1C(=O)c2nc(C3=CC=CC=N3)nc2C1=O.NCCN1C(=O)c2cc(F)c(F)cc2C1=O</chem>

96	 <chem>CC(=O)NCCN1C(=O)c2nc(C3=CC=CC=C3N1C(=O)N2)C4=CC=CC=C4N(CCC)C5=CC=CC=C5C(=O)N6CCCC6</chem>
97	 <chem>CC(=O)NCCN1C(=O)c2nc(C3=CC=CC=C3N1C(=O)N2)C4=CC=CC=C4N(CCC)C5=CC=CC=C5C(=O)N6CCCC6</chem>
98	 <chem>CC(=O)NCCN1C(=O)c2nc(C3=CC=CC=C3N1C(=O)N2)C4=CC=CC=C4N(CCC)C5=CC=CC=C5C(=O)N6CCCC6</chem>
99	 <chem>CC(=O)NCCN1C(=O)c2nc(C3=CC=CC=C3N1C(=O)N2)C4=CC=CC=C4N(CCC)C5=CC=CC=C5C(=O)N6CCCC6</chem>

100	 <chem>CCN(C)C(=O)NCCN1C(=O)N(CCC)C(=O)N1c2nc3ccccc3n2-c4ccncc4N(CCC)C(=O)c5cc(F)nc5N6CCCC6=O</chem>
101	 <chem>CCN(C)C(=O)NCCN1C(=O)N(CCC)C(=O)N1c2cc3ccccc3n2-c4ccc(F)c(F)c4N(CCC)C(=O)c5ccncc5N6CCCCC6=O</chem>
102	 <chem>CCN(C)C(=O)NCCN1C(=O)N(CCC)C(=O)N1c2cc3ccccc3n2-c4ccc(F)cc4N(CCC)C(=O)c5ccncc5O6N(C)CC6=O</chem>
103	 <chem>CCN(C)C(=O)NCCN1C(=O)N(CCC)C(=O)N1c2cc(F)cccc2N(CCC)C(=O)c3ccncc3N4CCCCC4=O</chem>

104	 <p>Chemical structure 104: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a propyl group, a methylamino group, a 4-pyridyl group, a 3,5-difluorophenyl group, and a 2-pyridyl group.</p>
105	 <p>Chemical structure 105: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a propyl group, a methylamino group, a 4-pyridyl group, and a 4-fluorophenyl group.</p>
106	 <p>Chemical structure 106: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a propyl group, a methylamino group, a 4-pyridyl group, and a 2-fluoropyridyl group.</p>
107	 <p>Chemical structure 107: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a propyl group, a methylamino group, a 4-pyridyl group, a 3,5-difluorophenyl group, and a 2,3-dihydro-1H-indolizin-5(1H)-one group.</p>

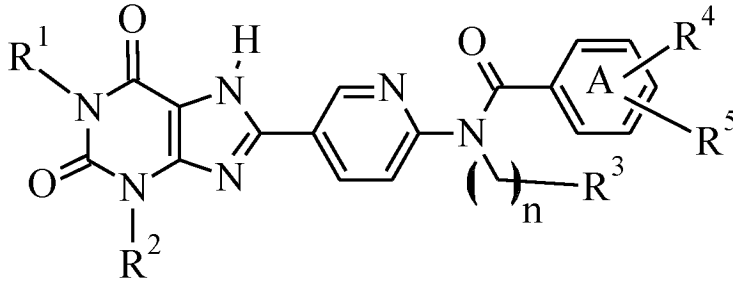
108	
109	
110	

[00187] Каждая из всех ссылок, упоминаемых в настоящем документе, целиком включена посредством ссылки.

[00188] С учетом вышеизложенных идей возможны многочисленные модификации и варианты настоящего изобретения. Следует понимать, что в пределах объема приведенной ниже формулы изобретения, изобретение может осуществляться иным образом, чем это конкретно указано в настоящем документе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы I или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль:



I

где

n равен от 1 до 10, группа $(\text{CH}_2)_n$ является замещенной от 0 до 1 группами, выбранными из:

C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила и $-\text{C}_{1-3}$ -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила;

кольцо A выбрано из фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила;

R^1 выбран из: C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, $-(\text{CH}_2)_2-\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4-\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)$ и $-\text{C}_{1-6}$ -алкилен-4-10-членного циклического амида;

R^2 выбран из: C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, $-(\text{CH}_2)_2-\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4-\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)$ и $-\text{C}_{1-6}$ -алкилен-4-10-членного циклического амида;

R^3 представляет собой 4-10-членный циклический амид;

R^4 выбран из: H, F, Cl, Br, I, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, $-\text{C}_{1-3}$ -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила, OR^6 , SR^6 , $-\text{CN}$, NR^6R^7 , CF_3 , OCF_3 , CO_2R^6 , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, OCO_2R^6 , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, NR^7COR^6 , $\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^6$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ и $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^6\text{R}^7$;

R^5 выбран из: H, F, Cl, Br, I, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, $-\text{C}_{1-3}$ -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила, OR^6 , SR^6 , $-\text{CN}$, NR^6R^7 , CF_3 , OCF_3 , CO_2R^6 , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, OCO_2R^6 , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, NR^7COR^6 , $\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^6$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ и $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^6\text{R}^7$;

R^6 независимо выбран из: H, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила и $-\text{C}_{1-3}$ -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила;

R^7 независимо выбран из: H, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила и $-\text{C}_{1-3}$ -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила; и

p независимо равен 0, 1 и 2;

в альтернативном варианте R^4 и R^5 отсутствуют, и кольцо A заменено группой, выбранной из: C_{1-6} -алкила, CF_3 , C_{3-6} -циклоалкила, $-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}$ -фенил и $-\text{CH}_2-\text{O}$ -пиридил;

в альтернативном варианте $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^3$ выбран из: C_{1-6} -алкила, $-\text{C}_{1-3}$ -алкилен- C_{3-6} -

циклоалкила, $-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-OCH}_3$ и $-(\text{CH}_2)_4\text{-OCH}_3$, при условии, что по меньшей мере один из R^1 и R^2 представляет собой амидсодержащую группу, независимо выбранную из: $-(\text{CH}_2)_2\text{-NH(C(O)CH}_3$ и $-\text{C}_{1-6}$ алкилен-4-10-членного циклического амида.

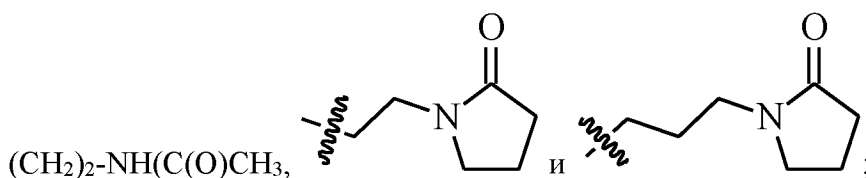
2. Соединение по п. 1 или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, где

n равен от 2 до 10, группа $(\text{CH}_2)_n$ является замещенной от 0 до 1 группами, выбранными из:

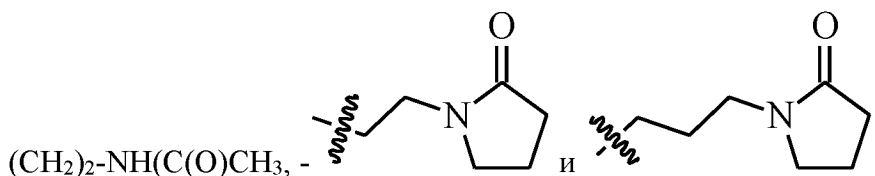
C_{1-2} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила и C_{1-2} -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила;

кольцо А выбрано из фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила;

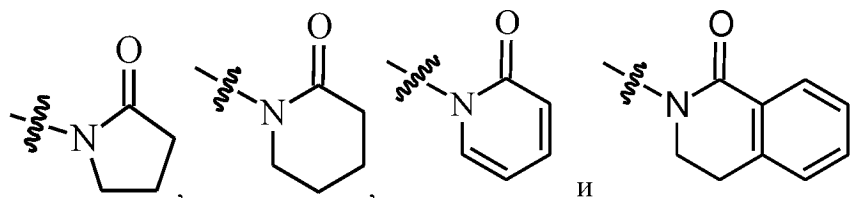
R^1 выбран из: C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, $-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{-OCH}_3$, -



R^2 выбран из: C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, $-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{-OCH}_3$, -



R^3 выбран из:



R^4 выбран из: H, F, Cl, Br, I, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, $-\text{C}_{1-3}$ -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила, OR^6 , SR^6 , - CN, NR^6R^7 , CF_3 , OCF_3 , CO_2R^6 , OC(O)R^6 , OCO_2R^6 , $\text{C(O)NR}^6\text{R}^7$, $\text{OC(O)NR}^6\text{R}^7$, NR^7COR^6 , $\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^6$, $\text{NR}^7\text{C(O)NR}^6\text{R}^7$ и $\text{S(O)}_p\text{NR}^6\text{R}^7$;

R^5 выбран из: H, F, Cl, Br, I, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, $-\text{C}_{1-3}$ -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила, OR^6 , SR^6 , - CN, NR^6R^7 , CF_3 , OCF_3 , CO_2R^6 , OC(O)R^6 , OCO_2R^6 , $\text{C(O)NR}^6\text{R}^7$, $\text{OC(O)NR}^6\text{R}^7$, NR^7COR^6 , $\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^6$, $\text{NR}^7\text{C(O)NR}^6\text{R}^7$ и $\text{S(O)}_p\text{NR}^6\text{R}^7$;

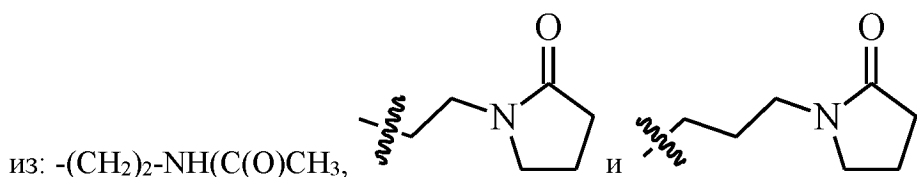
R^6 независимо выбран из: H, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила и $-\text{C}_{1-3}$ -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила;

R^7 независимо выбран из: H, C_{1-6} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила и $-\text{C}_{1-3}$ -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила; и

p независимо равен 0, 1 и 2;

в альтернативном варианте $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^3$ выбран из: C_{1-6} -алкила, $-\text{C}_{1-3}$ -алкилен- C_{3-6} -

циклоалкила, $-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-OCH}_3$ и $-(\text{CH}_2)_4\text{-OCH}_3$, при условии, что по меньшей мере один из R^1 и R^2 представляет собой группу, независимо выбранную

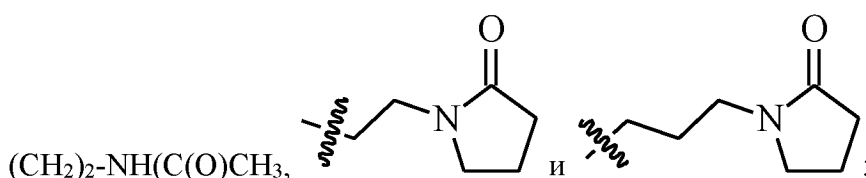


3. Соединение по п. 1 или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, где

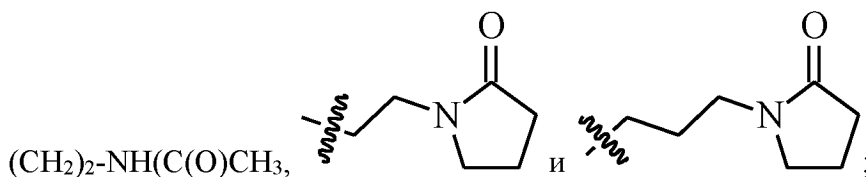
n равен от 2 до 4;

кольцо А выбрано из фенила, пиридила и пиримидила;

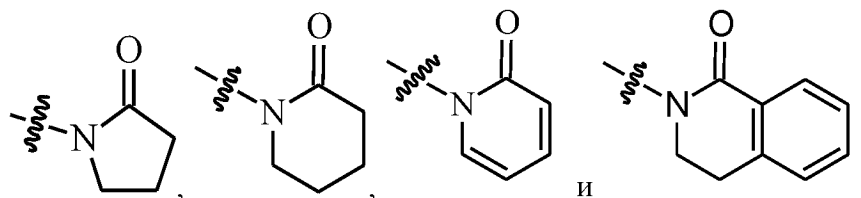
R^1 выбран из: n -пропила, циклопропила, $-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{-OCH}_3$, -



R^2 выбран из: n -пропила, циклопропила, $-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{-OCH}_3$, -



R^3 выбран из:



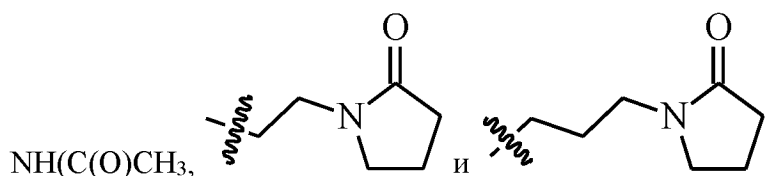
R^4 выбран из: H, F, Cl, C_{1-4} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, $-\text{CH}_2\text{-C}_{3-6}$ -циклоалкила, OR^6 , NR^6R^7 , CF_3 и OCF_3 ;

R^5 выбран из: H, F, Cl, C_{1-4} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, $-\text{CH}_2\text{-C}_{3-6}$ -циклоалкила, OR^6 , NR^6R^7 , CF_3 и OCF_3 ;

R^6 независимо выбран из: H, C_{1-4} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила и $-\text{CH}_2\text{-C}_{3-6}$ -циклоалкила;

R^7 независимо выбран из: H, C_{1-4} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила и $-\text{CH}_2\text{-C}_{3-6}$ -циклоалкила;

в альтернативном варианте $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^3$ выбран из: C_{1-4} -алкила, $-\text{CH}_2\text{-C}_{3-6}$ -циклоалкила, $-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-OCH}_3$ и $-(\text{CH}_2)_4\text{-OCH}_3$, при условии, что по меньшей мере один из R^1 и R^2 представляет собой группу, независимо выбранную из: $-(\text{CH}_2)_2\text{-}$

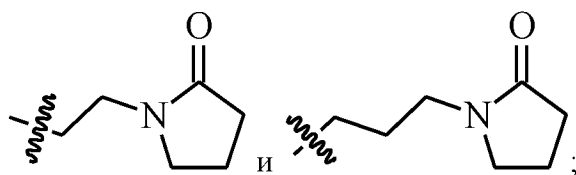


4. Соединение по п. 1 или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

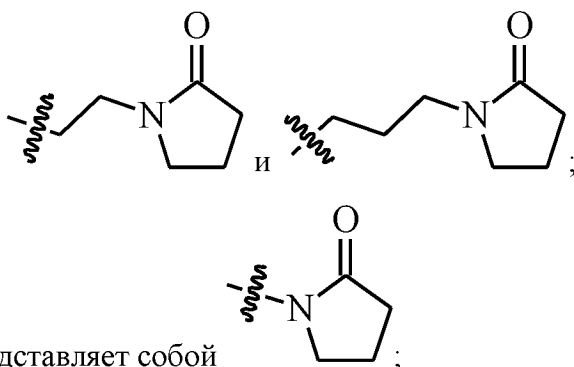
n равен от 2 до 4;

кольцо А выбрано из фенила и пиридила;

R^1 выбран из: *n*-пропила, циклопропила, $-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-OCH}_3$ и



R^2 выбран из: *n*-пропила, циклопропила, $-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-OCH}_3$ и



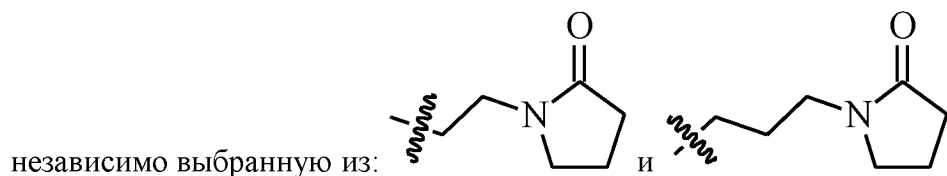
R^3 представляет собой

R^4 выбран из: H, F, Cl, C_{1-4} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, $-\text{C}_{1-4}$ -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила и OR^6 ;

R^5 выбран из: H и F;

R^6 независимо выбран из: H и C_{1-4} -алкила;

в альтернативном варианте $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^3$ выбран из: $-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$ и $-(\text{CH}_2)_3\text{-OCH}_3$, при условии, что по меньшей мере один из R^1 и R^2 представляет собой группу,

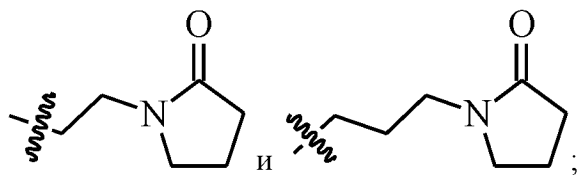


5. Соединение по п. 1 или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

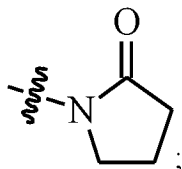
n равен от 2 до 3;

кольцо А выбрано из фенила и пиридила;

R¹ выбран из: н-пропила, циклопропила, $-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-OCH}_3$ и



R² выбран из: н-пропила, циклопропила, $-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$ и $-(\text{CH}_2)_3\text{-OCH}_3$;



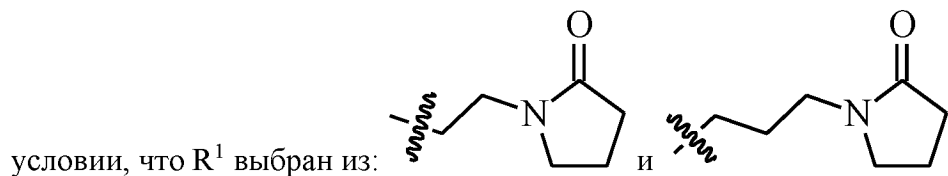
R³ представляет собой

R⁴ выбран из: H, F, Cl, CH₃, циклопропила и OR⁶;

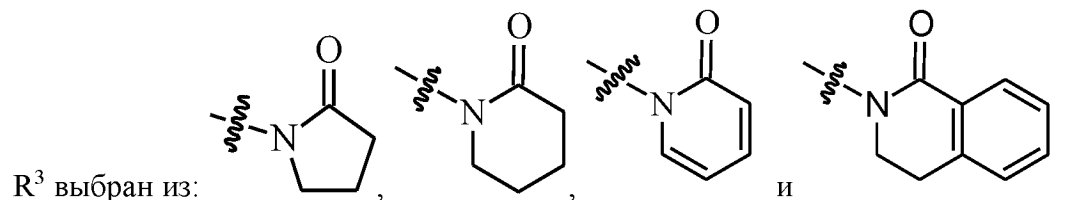
R⁵ выбран из: H и F;

R⁶ независимо выбран из: H и CH₃;

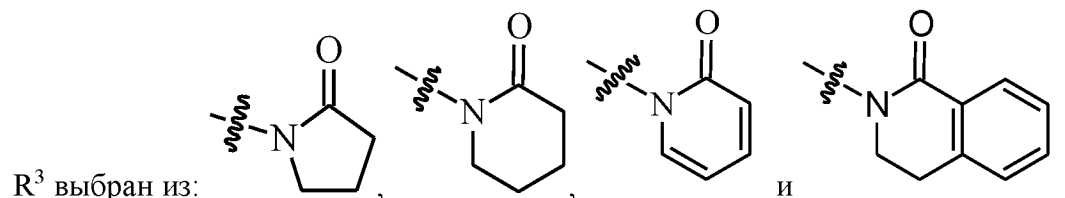
в альтернативном варианте $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^3$ выбран из: $-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$ и $-(\text{CH}_2)_3\text{-OCH}_3$, при



6. Соединение по п. 2 или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, где:



7. Соединение по п. 3 или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, где:



8. Соединение по п. 4 или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

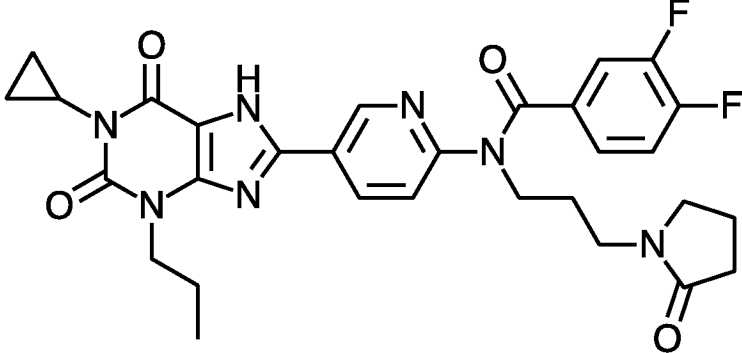
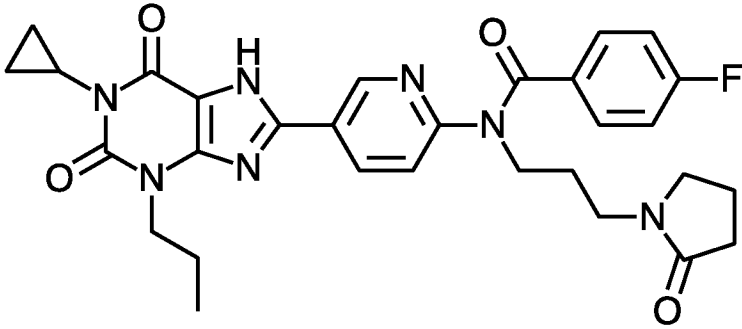


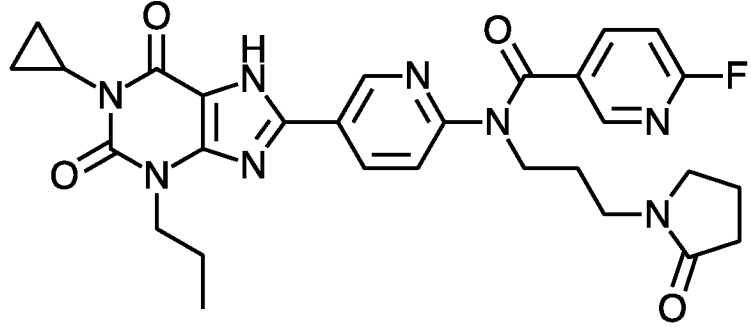
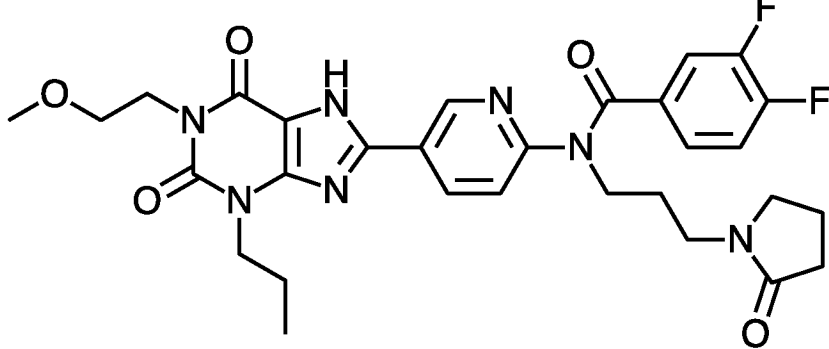
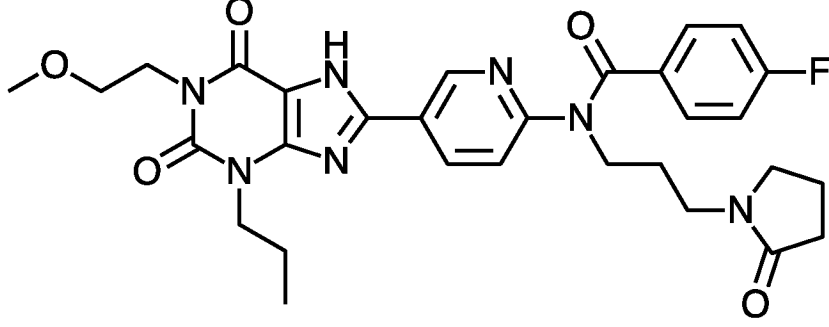
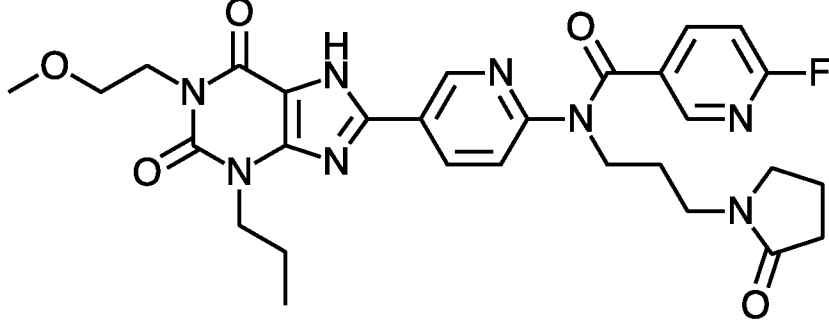
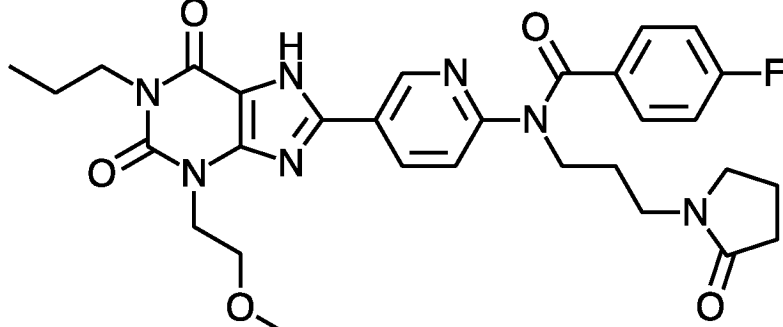
9. Соединение по п. 5 или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

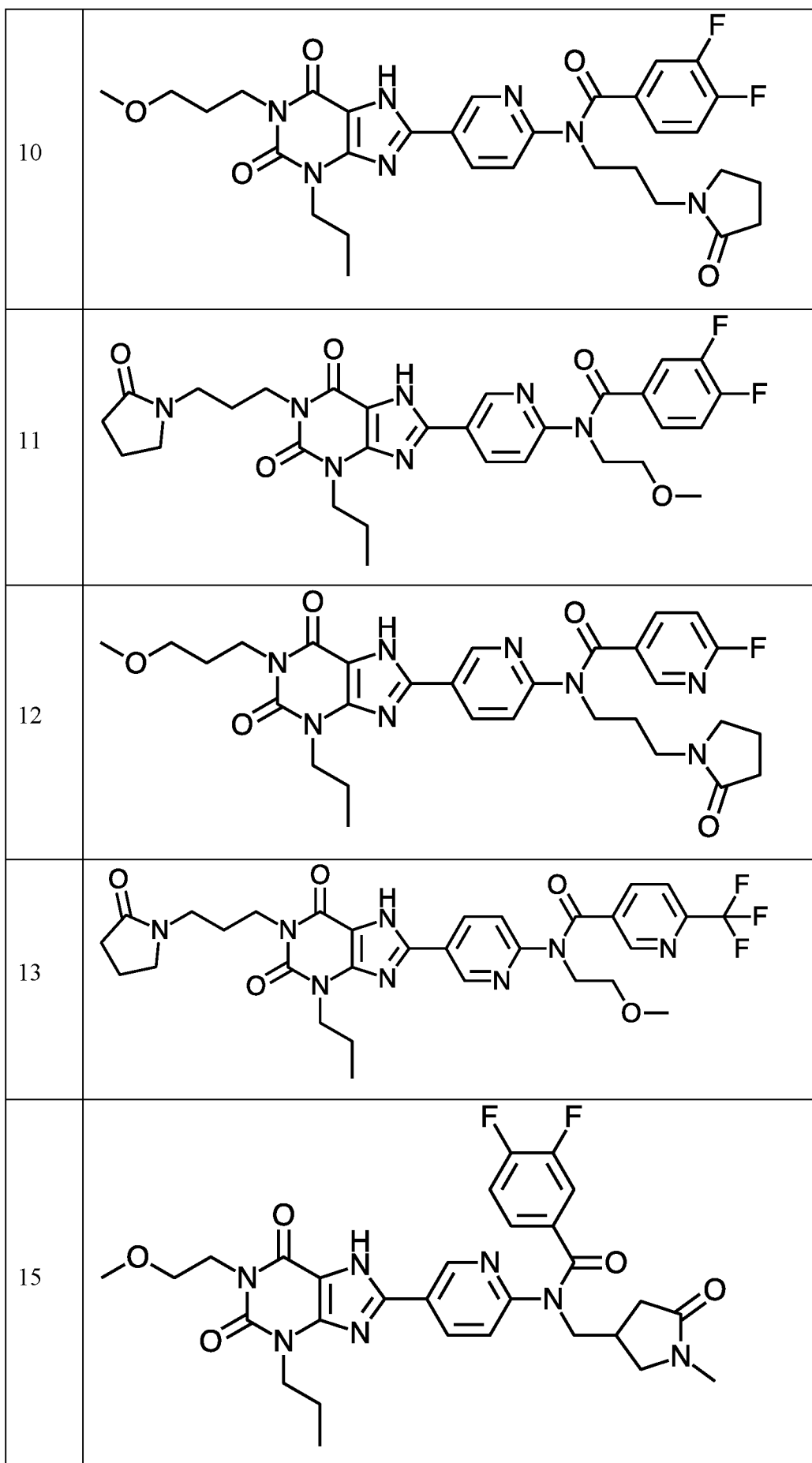


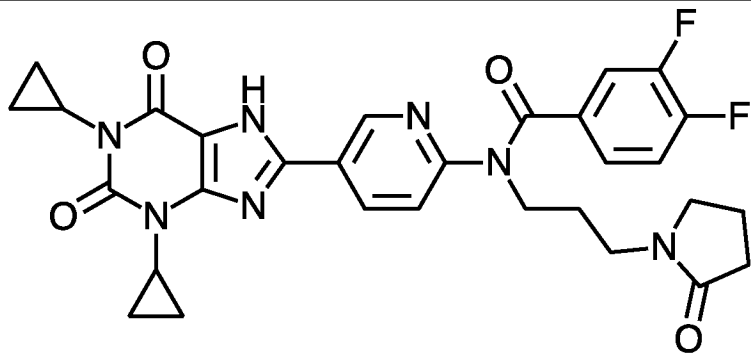
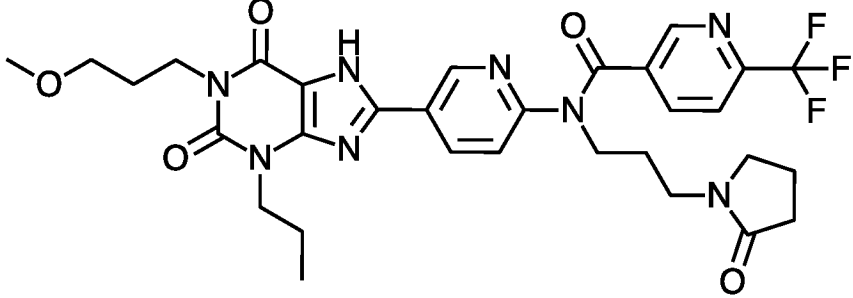
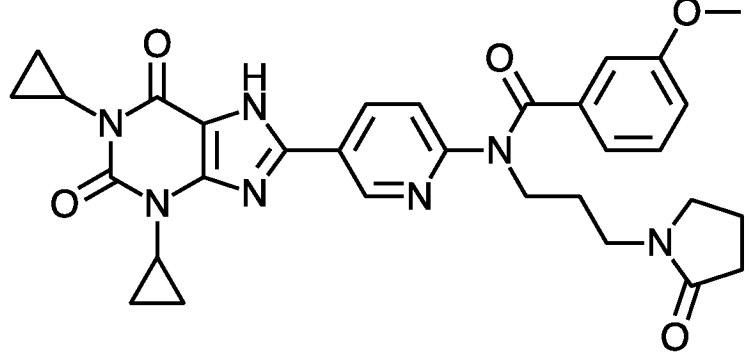
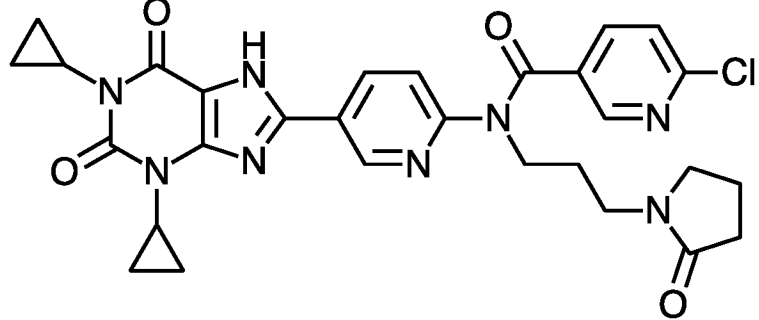
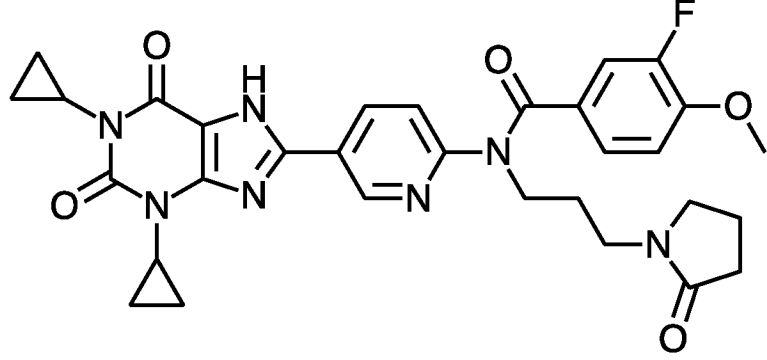
10. Соединение по п. 1, которое выбрано из соединений таблицы 1 или их стереоизомеров или их фармацевтически приемлемых солей.
11. Соединение по п. 1, которое выбрано из соединений таблицы 2 или их стереоизомеров или их фармацевтически приемлемых солей.
12. Соединение по п. 1, которое выбрано из соединений таблицы 3 или их стереоизомеров или их фармацевтически приемлемых солей.

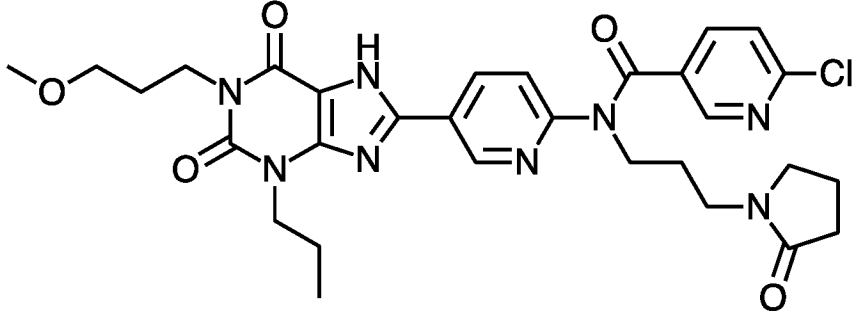
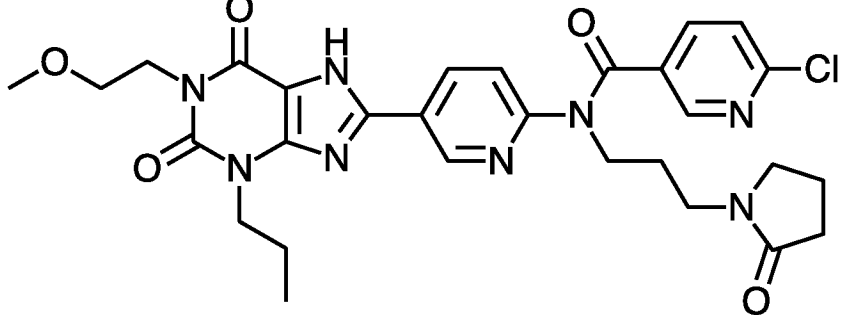
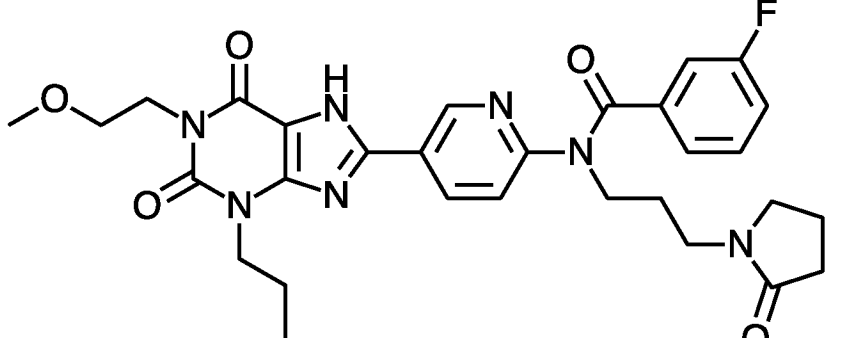
Таблица 3

1	
2	

3	 <chem>CCN1C(=O)N(C2CC2)C(=O)N1C3=NC=CC=C3N4C(=O)N(CCCN4C5=CC=CC=C5F)C6=CC=CC=N6</chem>
4	 <chem>CCN1C(=O)N(COC)C(=O)N1C2=NC=CC=C2N3C(=O)N(CCCN3C4=CC=C(C=C4)F)C5=CC=CC=C5F</chem>
5	 <chem>CCN1C(=O)N(COC)C(=O)N1C2=NC=CC=C2N3C(=O)N(CCCN3C4=CC=C(C=C4)F)C5=CC=CC=C5</chem>
6	 <chem>CCN1C(=O)N(COC)C(=O)N1C2=NC=CC=C2N3C(=O)N(CCCN3C4=CC=CC=C4N)C5=CC=CC=C5F</chem>
8	 <chem>CCN1C(=O)N(COC)C(=O)N1C2=NC=CC=C2N3C(=O)N(CCCN3C4=CC=C(C=C4)F)C5=CC=CC=C5</chem>

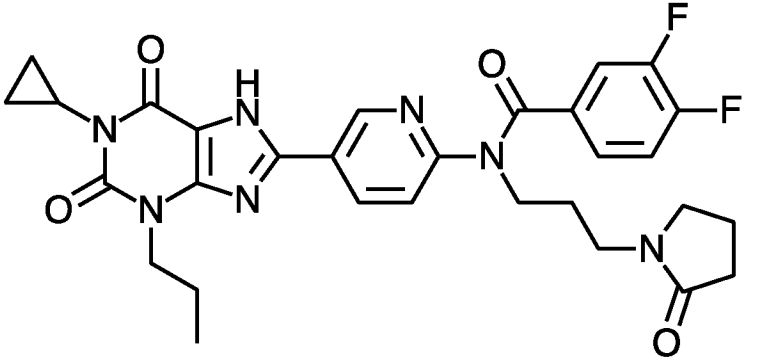


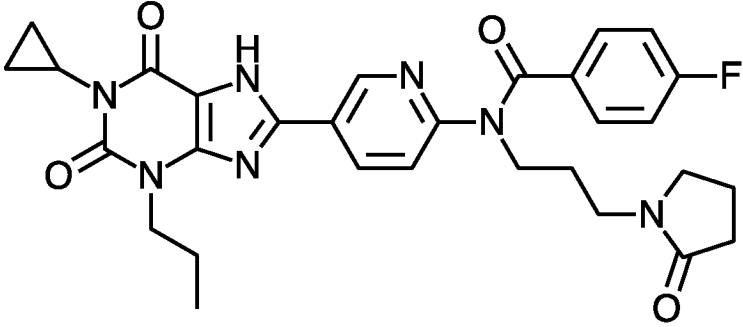
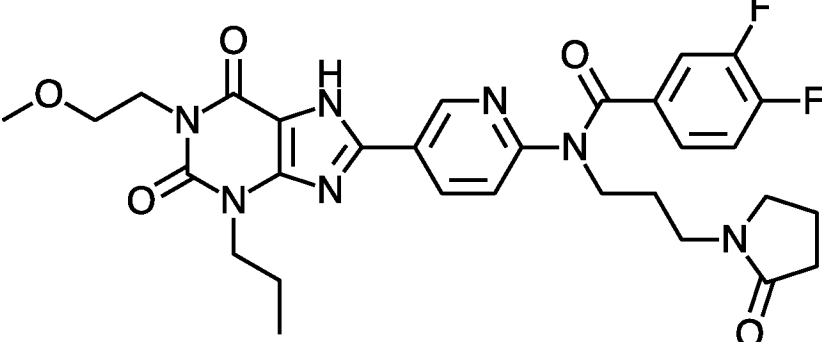
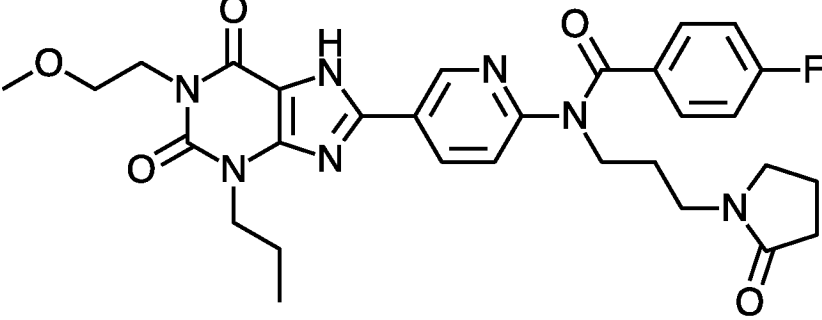
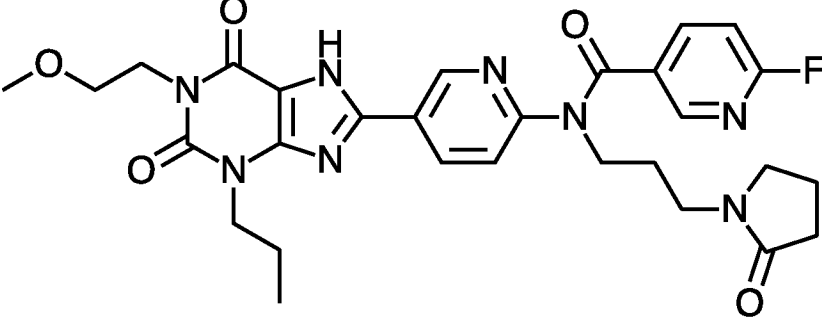
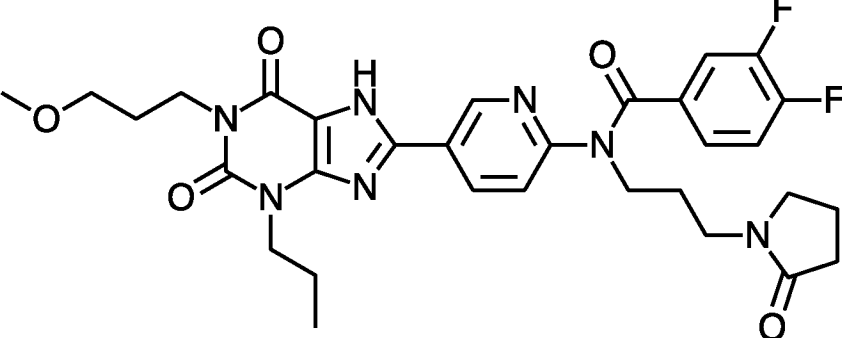
16	 <chem>C1CC1N2C(=O)N(C3CC3)C(=O)N2c4nc5ccc(cc5n4)N(CCCN(C)C)C(=O)c6cc(F)c(F)cc6</chem>
20	 <chem>CCCC1=NC(=O)N(COC)C(=O)N1c2nc3ccc(cc3n2)N(CCCN(C)C)C(=O)c4cc(C(F)(F)F)cn4</chem>
24	 <chem>C1CC1N2C(=O)N(C3CC3)C(=O)N2c4nc5ccc(cc5n4)N(CCCN(C)C)C(=O)c6cc(OC)ccc6</chem>
25	 <chem>C1CC1N2C(=O)N(C3CC3)C(=O)N2c4nc5ccc(cc5n4)N(CCCN(C)C)C(=O)c6cc(Cl)cn6</chem>
26	 <chem>C1CC1N2C(=O)N(C3CC3)C(=O)N2c4nc5ccc(cc5n4)N(CCCN(C)C)C(=O)c6cc(F)c(OC)cc6</chem>

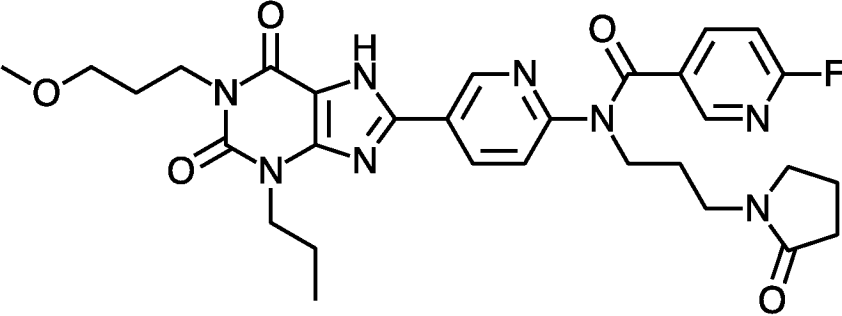
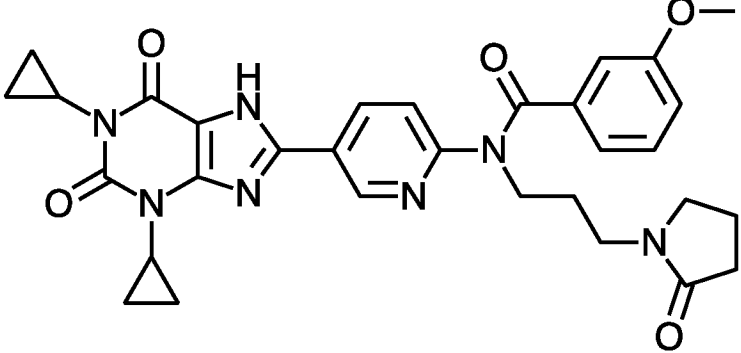
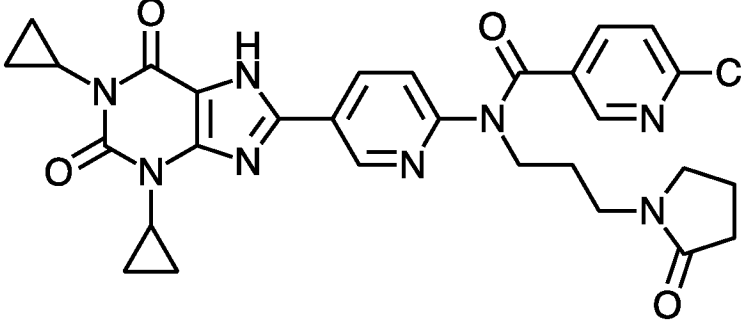
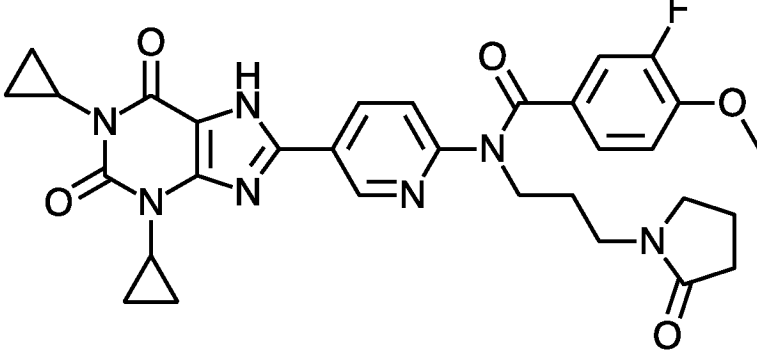
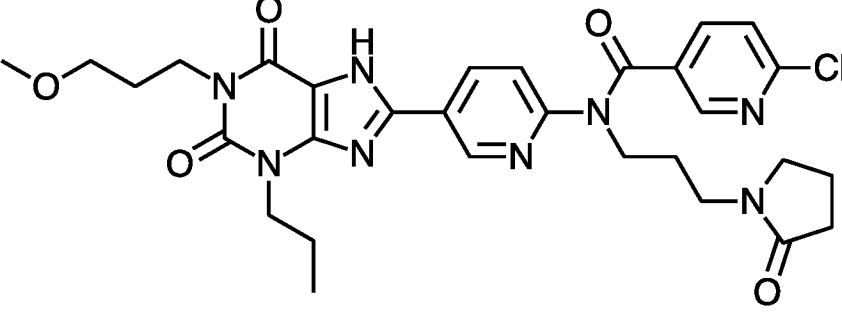
27	
28	
30	

13. Соединение по п. 1, которое выбрано из соединений таблицы 4 или их стереоизомеров или их фармацевтически приемлемых солей.

Таблица 4

1	
---	--

2	 <p>Chemical structure 2: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a cyclopropyl group, an ethyl group, and a 4-(4-fluorophenyl)butyl chain.</p>
4	 <p>Chemical structure 4: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a propyl group, a 2-methoxyethyl group, and a 3,4-difluorophenyl chain.</p>
5	 <p>Chemical structure 5: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a propyl group, a 2-methoxyethyl group, and a 4-fluorophenyl chain.</p>
6	 <p>Chemical structure 6: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a propyl group, a 2-methoxyethyl group, and a 3-fluoropyridin-2-yl chain.</p>
10	 <p>Chemical structure 10: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a propyl group, a 3-methoxypropyl group, and a 3,4-difluorophenyl chain.</p>

12	 <chem>CCCCN1C(=O)N(COC)C(=O)N2C=NC=C(C3=CC=CC=C3N4C(=O)N(CCC)CC4)N2</chem>
24	 <chem>C1CC1N2C(=O)N(C1CC1)C(=O)N3C=NC=C(C4=CC=CC=C4OC)N3</chem>
25	 <chem>C1CC1N2C(=O)N(C1CC1)C(=O)N3C=NC=C(C4=CC=CC=C4N5C(=O)N(CCC)CC5)N3</chem>
26	 <chem>C1CC1N2C(=O)N(C1CC1)C(=O)N3C=NC=C(C4=CC(=C(C=C4)OC)F)N3</chem>
27	 <chem>CCCCN1C(=O)N(COC)C(=O)N2C=NC=C(C3=CC=CC=C3N4C(=O)N(CCC)CC4)N2</chem>

28	
30	

14. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-13 или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.
15. Способ лечения состояния, связанного с аденозиновым рецептором A_{2B} , у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-13 или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли.
16. Способ по п. 15, в котором состояние, связанное с аденозиновым рецептором A_{2B} , выбрано из астмы, бронхоспазма, хронического обструктивного заболевания легких, ангиогенеза, легочного фиброза, эмфиземы, аллергий, аллергических заболеваний, аутоиммунных заболеваний, воспаления, атеросклероза, гипертонии, застойной сердечной недостаточности, ретинопатии, диарейных заболеваний, резистентности к инсулину, диабета 1 типа, диабета 2 типа, ожирения, жировой болезни печени, боли, заживления ран, воспалительных расстройств желудочно-кишечного тракта, серповидноклеточной анемии, рака, сердечного приступа, диабетической ретинопатии, гипербарической кислород-индуцированной ретинопатии, ингибирования ангиогенеза в неопластических тканях, желудочно-кишечных расстройств, иммунологических расстройств, расстройств гиперчувствительности, неврологических расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний вследствие как

клеточной гиперпролиферации, так и апоптоза.

17. Способ по п. 15, в котором состояние, связанное с аденозиновым рецептором A_{2B} , выбрано из: астмы, резистентности к инсулину, атеросклероза, жировой болезни печени, рака мочевого пузыря и рака молочной железы.
18. Способ по п. 17, в котором состояние, связанное с аденозиновым рецептором A_{2B} , представляет собой рак молочной железы линии клеток человека MDA-MB-231.
19. Способ применения антагониста A_{2B} в качестве обезболивающего адъюванта у субъекта, нуждающегося в обезболивании, включающий введение субъекту:
 - a. терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-13 или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли; и
 - b. терапевтически эффективного количества обезболивающего средства.
20. Способ по п. 19, в котором обезболивающее средство представляет собой опиод или нестероидное противовоспалительное средство.