

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491477 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.08.26

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)  
A61P 11/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.12.13

(54) ТРИЦИКЛИЧЕСКИЙ КОНДЕНСИРОВАННЫЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЙ ДВОЙНОЙ  
ИНГИБИТОР PDE3/4 И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202111527081.7; 202210121834.2

(72) Изобретатель:

(32) 2021.12.14; 2022.02.09

Ли Яо, Чжан Гобяо, Чжан Сяобо,

(33) CN

Чжан Ямин, Янь Линьцзе, Тан

(86) PCT/CN2022/138629

Пинмин, Юй Янь, Чжан Чэнь, Янь

(87) WO 2023/109802 2023.06.22

Панкэ (CN)

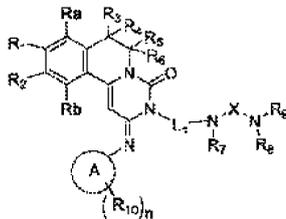
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

СИЦАН ХАЙСКО  
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)

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

(57) Раскрыты трициклическое конденсированное гетероциклическое соединение, обладающее двойным ингибирующим эффектом в отношении PDE3/4, представленное формулой (I), его стереоизомер, сольват или фармацевтически приемлемая соль, и его применение в получении лекарственного средства для лечения/предупреждения PDE3/4-опосредованных заболеваний. Каждая группа в формуле (I) определена в описании.



202491477

A1

A1

202491477

## ТРИЦИКЛИЧЕСКИЙ КОНДЕНСИРОВАННЫЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЙ ДВОЙНОЙ ИНГИБИТОР PDE3/4 И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники, к которой относится изобретение

5 Настоящее изобретение относится к двойному ингибитору PDE3/4 и его применению при получении лекарственного средства для лечения COPD и астмы.

Уровень техники

10 COPD (хроническая обструктивная болезнь легких) представляет собой группу заболеваний легких, характеризующихся ограничением потока воздуха, которое не является полностью обратимым и характеризуется прогрессией. В основном она поражает легкие и является наиболее распространенной хронической причиной ухудшения здоровья легких. Частота возникновения и уровень смертности при COPD остаются высокими. С одной стороны, COPD сложно диагностировать на ранних стадиях, и ее начало часто  
15 скрыто. Появление клинических проявлений COPD часто свидетельствует о постепенном ухудшении общего состояния здоровья пациента и постепенном нарастании симптомов со стороны дыхательной системы. С другой стороны, COPD в настоящее время неизлечима, и лекарственные средства для лечения COPD преимущественно основаны на бронходилататорах, которые могут регулировать гладкую мускулатуру дыхательных  
20 путей. Такие лекарственные средства могут только облегчать симптомы и замедлять ухудшение заболевания, однако они лечат только симптомы, а не основную причину. COPD характеризуется длительным течением заболевания, и пациентам во многих случаях требуются частые посещения врача, госпитализация при острых приступах и длительный уход, что затрачивает большое количество ресурсов здравоохранения и становится  
25 серьезной глобальной проблемой болезней. Следовательно, необходимо разрабатывать новые лекарственные средства для лечения COPD, направленные на разные цели и отвечающие различным клиническим потребностям.

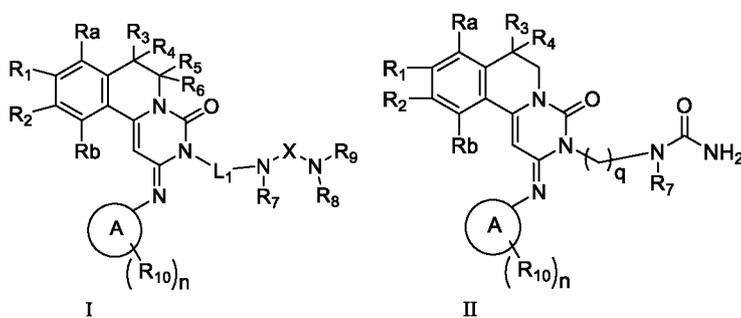
Фосфодиэстераза (PDE) является членом суперсемейства ферментных систем, включающего 11 семейств, каждое из которых участвует в разных сигнальных путях и  
30 регулирует разные физиологические процессы. Исследования показали, что PDE3 ассоциирован с сокращением гладких мышц дыхательной системы, тогда как PDE4 играет ключевую роль в воспалительном ответе, вызываемом иммунными клетками. Учитывая клинические ограничения селективных ингибиторов PDE3 или PDE4, двойной ингибитор PDE3/4 представляется более привлекательным подходом к воздействию на ключевые  
35 патологические признаки COPD и астмы. В настоящее время имеются доказательства того,

что двойной ингибитор PDE3/4 обладает синергическими ингибирующими эффектами, включая синергические противовоспалительные и бронхорасширяющие эффекты. В WO 2000058308 A1 сообщается, что соединение RPL554 обладает длительными бронхорасширяющими и противовоспалительными эффектами, но лекарственное средство характеризуется плохой растворимостью и высоким значением плазменного клиренса и подходит для ингаляционного введения; кроме того, данные о биологической активности показывают, что его ингибирующая активность в отношении PDE4 является неудовлетворительной, что может приводить к субоптимальным противовоспалительным эффектам. Следовательно, двойной ингибитор PDE3/4 по-прежнему заслуживает дальнейшего изучения.

### Сущность настоящего изобретения

В настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулой (I) или формулой (II), его стереоизомер, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где соединение характеризуется преимуществами хорошей активности, подходящих физических и химических свойств для получения, высокой биологической доступности и низкой токсичности и побочных эффектов.

Относительно соединения, представленного формулой (I) или формулой (II), или его стереоизомера, сольвата или фармацевтически приемлемой соли,



где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_a$  и  $R_b$  независимо представляют собой H, дейтерий, галоген, CN, OH,  $NH_2$ ,  $-NHC_{1-4}$ алкил,  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-OC_{1-4}$ алкил,  $-O(CH_2)_mC_{3-6}$ циклоалкил,  $-O(CH_2)_m$ фенил,  $-O(CH_2)_m$ -4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O,  $-O(CH_2)_m$ -5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O,  $C_{1-4}$ алкил,  $-(CH_2)_mC_{3-6}$ циклоалкил,  $-(CH_2)_m$ фенил,  $-(CH_2)_m$ -4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, или  $-(CH_2)_m$ -5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, где алкил, фенил, циклоалкил, гетероциклоалкил и гетероарил необязательно дополнительно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-}$

алкинила, C<sub>1-4</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси, CN, NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub> и OH;

5 в некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> независимо представляют собой H, дейтерий, галоген, CN, OH, NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-4</sub>алкил, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -OC<sub>1-4</sub>алкил, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, C<sub>1-4</sub>алкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>циклоалкил или -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-4</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси и галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси;

10 в некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> независимо представляют собой H, дейтерий, галоген, CN, OH, -OC<sub>1-4</sub>алкил, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>1-4</sub>алкил или -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>циклоалкил, где алкил и циклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси и галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси;

15 в некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> независимо представляют собой H, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>циклопропил, метил, этил, пропил, изопропил или -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>циклопропил, где метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропил, метил, этил, пропил, изопропил и циклопропил необязательно дополнительно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, дейтерированного метила, дейтерированного этила, дейтерированного пропила, дейтерированного метокси, дейтерированного этокси, дейтерированного пропокси, галогенметокси, галогенэтокси и галогенпропокси;

20 необязательно R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, или C<sub>4-7</sub>карбоцикл, где гетероцикл и карбоцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-4</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси и галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси;

30 в некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, или C<sub>5-6</sub>карбоцикл, причем гетероцикл и карбоцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси и галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси;

в некоторых вариантах осуществления  $R_1$  и  $R_2$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, или  $C_{5-6}$ карбоцикл, причем гетероцикл и карбоцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена,  $C_{1-4}$ алкила, галоген- $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкокси;

в некоторых вариантах осуществления  $R_1$  и  $R_2$  вместе с атомом, к которому они

присоединены, образуют  и необязательно замещены 1-2 группами, выбранными из дейтерия, F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, метокси, этокси, пропокси, галогенметила, галогенэтила и галогенпропила;

10  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой H, дейтерий, галоген,  $C_{1-4}$ алкил и - $(CH_2)_mC_{3-6}$ циклоалкил, где алкил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, CN и  $NH_2$ ;

в некоторых вариантах осуществления  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой H, дейтерий, галоген и  $C_{1-4}$ алкил, где алкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, CN и  $NH_2$ ;

в некоторых вариантах осуществления  $R_3$  и  $R_4$  независимо представляют собой H, дейтерий, галоген и  $C_{1-4}$ алкил, где алкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, F, Cl, Br и I;  $R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой H;

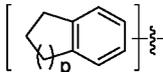
в некоторых вариантах осуществления  $R_3$  и  $R_4$  независимо представляют собой H, дейтерий, F, Cl, Br, I, метил, этил или пропил, где метил, этил или пропил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, F, Cl, Br и I;  $R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой H;

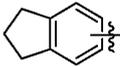
необязательно  $R_3$  и  $R_4$  или  $R_5$  и  $R_6$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $C_{3-6}$ циклоалкил;

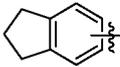
25 X представляет собой CO или  $SO_2$ ; в некоторых вариантах осуществления X представляет собой CO;

кольцо A представляет собой фенил, конденсированный  $C_{9-10}$ карбоцикл или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O;

в некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой фенил,

30  (сайт присоединения представляет собой любой атом кольца на кольце, который соответствует правилам химического связывания), пиридил, пиримидил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил или изоксазолил;

в некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой фенил,  (сайт присоединения представляет собой любой атом кольца на кольце, который соответствует правилам химического связывания), тиенил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил или изоксазолил;

5 в некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой фенил,  (сайт присоединения представляет собой любой атом кольца на кольце, который соответствует правилам химического связывания), тиенил или тиазолил;

$L_1$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкилен, где алкилен необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-4}$ алкокси,   
10 дейтерированного  $C_{1-4}$ алкокси и галоген- $C_{1-4}$ алкокси;

в некоторых вариантах осуществления  $L_1$  представляет собой  $C_{2-4}$ алкилен, где алкилен необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена,  $C_{1-4}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкокси и галоген- $C_{1-4}$ алкокси;

в некоторых вариантах осуществления  $L_1$  представляет собой  $C_{2-4}$ алкилен;

15  $R_7$  представляет собой H,  $C_{1-4}$ алкил или  $-(CH_2)_mC_{3-6}$ циклоалкил, где алкил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-4}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкокси и галоген- $C_{1-4}$ алкокси;

в некоторых вариантах осуществления  $R_7$  представляет собой H или  $C_{1-4}$ алкил, где алкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена,  $C_{1-4}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкокси и галоген- $C_{1-4}$ алкокси;

20 в некоторых вариантах осуществления  $R_7$  представляет собой H или  $C_{1-3}$ алкил, где алкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена,  $C_{1-4}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкокси и галоген- $C_{1-4}$ алкокси;

25 в некоторых вариантах осуществления  $R_7$  представляет собой H, метил, этил, пропил или изопропил, где метил, этил, пропил или изопропил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, F, Cl, Br, I, метокси, этокси, пропокси, дейтерированного метила, дейтерированного этила, дейтерированного пропила, дейтерированного метокси, дейтерированного этокси, дейтерированного пропокси, галогенметокси, галогенэтокси и галогенпропокси;

30  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляют собой H,  $C_{1-4}$ алкил и  $C_{3-6}$ циклоалкил;

в некоторых вариантах осуществления  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляют собой H;

необязательно  $R_8$  и  $R_9$  вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, где

гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из =O, дейтерия, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси и галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси;

5 в некоторых вариантах осуществления R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, где гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из =O, дейтерия, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>алкокси;

каждый R<sub>10</sub> независимо представляет собой H, галоген, CN, NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-4</sub>алкил, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, OH, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>2-4</sub>алкенил, C<sub>2-4</sub>алкинил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -O-C<sub>3-6</sub>циклоалкил или C<sub>1-4</sub>алкокси, где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и алкокси  
10 необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, CN, NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub> и OH;

в некоторых вариантах осуществления каждый R<sub>10</sub> независимо представляет собой H, галоген, CN, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>2-4</sub>алкенил, C<sub>2-4</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил или C<sub>1-4</sub>алкокси, где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и алкокси необязательно замещены 1-3 группами,  
15 выбранными из дейтерия, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила и CN;

в некоторых вариантах осуществления каждый R<sub>10</sub> независимо представляет собой H, галоген, CN, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>2-4</sub>алкенил, C<sub>2-4</sub>алкинил, C<sub>3-4</sub>циклоалкил или C<sub>1-4</sub>алкокси, где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и алкокси необязательно замещены 1-3 группами,  
20 выбранными из дейтерия, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила и CN;

в некоторых вариантах осуществления каждый R<sub>10</sub> независимо представляет собой H, F, Cl, Br, I, CN, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, этенил, пропенил, аллил, этинил, пропинил, циклопропил, циклобутил, метокси, этокси или пропокси, где метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, этенил, пропенил, аллил, этинил, пропинил, циклопропил, циклобутил, метокси, этокси и пропокси необязательно замещены 1-3  
25 группами, выбранными из дейтерия, F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила и CN;

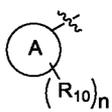
n равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

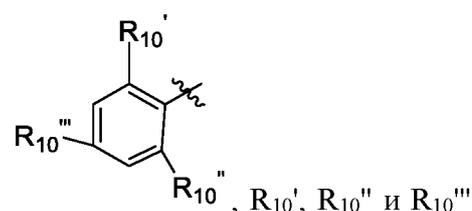
в некоторых вариантах осуществления n равняется 0, 1, 2 или 3;

каждый m независимо равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

в некоторых вариантах осуществления каждый m независимо равняется 0, 1, 2 или 3;

30 q равняется 2 или 3;

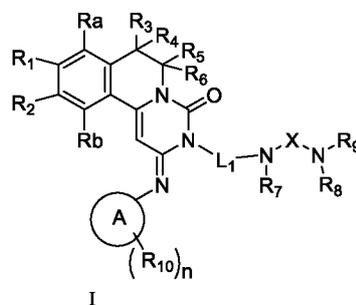
при условии, что если  представляет собой



определены в R<sub>10</sub>, и соединение удовлетворяет следующему:

- (iv)  $R_1$  и  $R_2$  одновременно не представляют собой метокси; или
- (v) не все  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $R_6$  представляют собой H; или
- (vi)  $R_{10}'''$  не представляет собой H или метил.

Более конкретно, в первом техническом решении по настоящему изобретению  
5 предусмотрено соединение, представленное формулой (I), или его стереоизомер, сольват или фармацевтически приемлемая соль,



где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_a$  и  $R_b$  независимо представляют собой H, дейтерий, галоген, CN, OH,  $NH_2$ ,  
-NHC<sub>1-4</sub>алкил, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -OC<sub>1-4</sub>алкил, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>фенил, -  
10 O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S  
или O, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S  
или O, C<sub>1-4</sub>алкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>фенил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-4-7-членный  
15 гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, или -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-5-  
6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, где алкил,  
фенил, циклоалкил, гетероциклоалкил и гетероарил необязательно дополнительно  
замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>  
алкинила, C<sub>1-4</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси,  
галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси, CN,  $NH_2$ , -NHC<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub> и OH;

необязательно  $R_1$  и  $R_2$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-7-  
20 членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, или C<sub>4-7</sub>  
карбоцикл, где гетероцикл и карбоцикл необязательно замещены 1-3 группами,  
выбранными из дейтерия, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>  
алкинила, C<sub>1-4</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси и галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси;

$R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой H, дейтерий, галоген, C<sub>1-4</sub>алкил и -  
25 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>циклоалкил, где алкил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами,  
выбранными из дейтерия, галогена, CN и  $NH_2$ ;

необязательно  $R_3$  и  $R_4$  или  $R_5$  и  $R_6$  вместе с атомом углерода, к которому они  
присоединены, образуют C<sub>3-6</sub>циклоалкил;

X представляет собой CO или SO<sub>2</sub>;

кольцо А представляет собой фенил, конденсированный C<sub>9-10</sub>карбоцикл или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O;

L<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкилен, где алкилен необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-4</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси и галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси;

R<sub>7</sub> представляет собой H, C<sub>1-4</sub>алкил или -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>циклоалкил, где алкил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-4</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси и галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси;

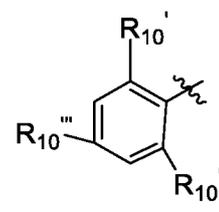
R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> независимо представляют собой H, C<sub>1-4</sub>алкил и C<sub>3-6</sub>циклоалкил; необязательно R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, где гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из =O, дейтерия, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси и галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси;

каждый R<sub>10</sub> независимо представляет собой H, галоген, CN, NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-4</sub>алкил, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, OH, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>2-4</sub>алкенил, C<sub>2-4</sub>алкинил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -O-C<sub>3-6</sub>циклоалкил или C<sub>1-4</sub>алкокси, где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и алкокси необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, CN, NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub> и OH;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый m независимо равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

при условии, что если  представляет собой



, R<sub>10</sub><sup>'</sup>, R<sub>10</sub><sup>''</sup> и R<sub>10</sub><sup>'''</sup> определены в R<sub>10</sub>, и соединение удовлетворяет следующему:

(vii) R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> одновременно не представляют собой метокси; или

(viii) не все R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> представляют собой H; или

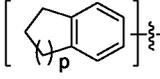
(ix) R<sub>10</sub><sup>'''</sup> не представляет собой H или метил.

Более конкретно второе техническое решение по настоящему изобретению предусматривает соединение, представленное формулой I, или его стереоизомер, сольват или фармацевтически приемлемую соль, где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> независимо представляют собой H, дейтерий, галоген, CN, OH, NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-4</sub>алкил, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -OC<sub>1-4</sub>алкил, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, C<sub>1-4</sub>алкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>циклоалкил или -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, где алкил,

циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-4</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси и галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси;

5 необязательно R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, или C<sub>5-6</sub>карбоцикл, причем гетероцикл и карбоцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси и галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси;

10 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> независимо представляют собой H, дейтерий, галоген и C<sub>1-4</sub>алкил, где алкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, CN и NH<sub>2</sub>;

кольцо A представляет собой фенил, , пиридил, пиримидил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил или изоксазолил;

15 L<sub>1</sub> представляет собой C<sub>2-4</sub>алкилен, где алкилен необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, C<sub>1-4</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси и галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси;

R<sub>7</sub> представляет собой H или C<sub>1-4</sub>алкил, где алкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, C<sub>1-4</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси и галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси;

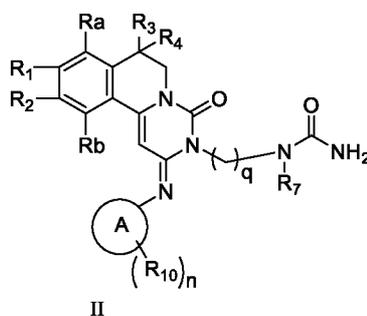
20 R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> независимо представляют собой H, C<sub>1-4</sub>алкил и C<sub>3-6</sub>циклоалкил; необязательно R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, где гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из =O, дейтерия, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>алкокси;

25 каждый R<sub>10</sub> независимо представляет собой H, галоген, CN, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>2-4</sub>алкенил, C<sub>2-4</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил или C<sub>1-4</sub>алкокси, где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и алкокси необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила и CN;

p равняется 1 или 2;

остальные описаны в первом техническом решении.

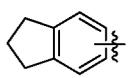
30 Более конкретно, в третьем техническом решении по настоящему изобретению предусмотрено соединение, представленное формулой I, или его стереоизомер, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где соединение характеризуется структурой формулы II:



где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_a$  и  $R_b$  независимо представляют собой H, дейтерий, галоген, CN, OH,  $-OC_{1-4}$  алкил,  $-O(CH_2)_m C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{1-4}$  алкил или  $-(CH_2)_m C_{3-6}$  циклоалкил, где алкил и циклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  алкокси, дейтерированного  $C_{1-4}$  алкила, дейтерированного  $C_{1-4}$  алкокси и галоген- $C_{1-4}$  алкокси;

необязательно  $R_1$  и  $R_2$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, или  $C_5$ - $\delta$ карбоцикл, причем гетероцикл и карбоцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена,  $C_{1-4}$  алкила, галоген- $C_{1-4}$  алкила и  $C_{1-4}$  алкокси;

$R_3$  и  $R_4$  независимо представляют собой H, дейтерий, галоген и  $C_{1-4}$  алкил, где алкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, F, Cl, Br и I;

кольцо A представляет собой фенил, , тиенил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил или изоксазолил;

$R_7$  представляет собой H или  $C_{1-3}$  алкил, где алкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена,  $C_{1-4}$  алкокси, дейтерированного  $C_{1-4}$  алкокси и галоген- $C_{1-4}$  алкокси;

каждый  $R_{10}$  независимо представляет собой H, галоген, CN,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкинил,  $C_{3-4}$  циклоалкил или  $C_{1-4}$  алкокси, где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и алкокси необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена,  $C_{1-4}$  алкила и CN;

$q$  равняется 1, 2 или 3;

остальные описаны во втором техническом решении.

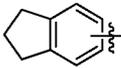
Более конкретно, в четвертом техническом решении по настоящему изобретению предусмотрено соединение, представленное формулой II, или его стереоизомер, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_a$  и  $R_b$  независимо представляют собой H, метокси, этокси, пропокси, изопропокси,  $-O(CH_2)_m$  циклопропил, метил, этил, пропил, изопропил или  $-(CH_2)_m$  циклопропил, где метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропил, метил, этил, пропил, изопропил и циклопропил необязательно

дополнительно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, дейтерированного метила, дейтерированного этила, дейтерированного пропила, дейтерированного метокси, дейтерированного этокси, дейтерированного пропокси, галогенметокси, галогенэтокси и галогенпропокси;

необязательно  $R_1$  и  $R_2$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют и необязательно замещены 1-2 группами, выбранными из дейтерия, F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, метокси, этокси, пропокси, галогенметила, галогенэтила и галогенпропила;



$R_3$  и  $R_4$  независимо представляют собой H, дейтерий, F, Cl, Br, I, метил, этил или пропил, где метил, этил или пропил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, F, Cl, Br и I;

кольцо A представляет собой фенил, , тиенил или тиазолил;

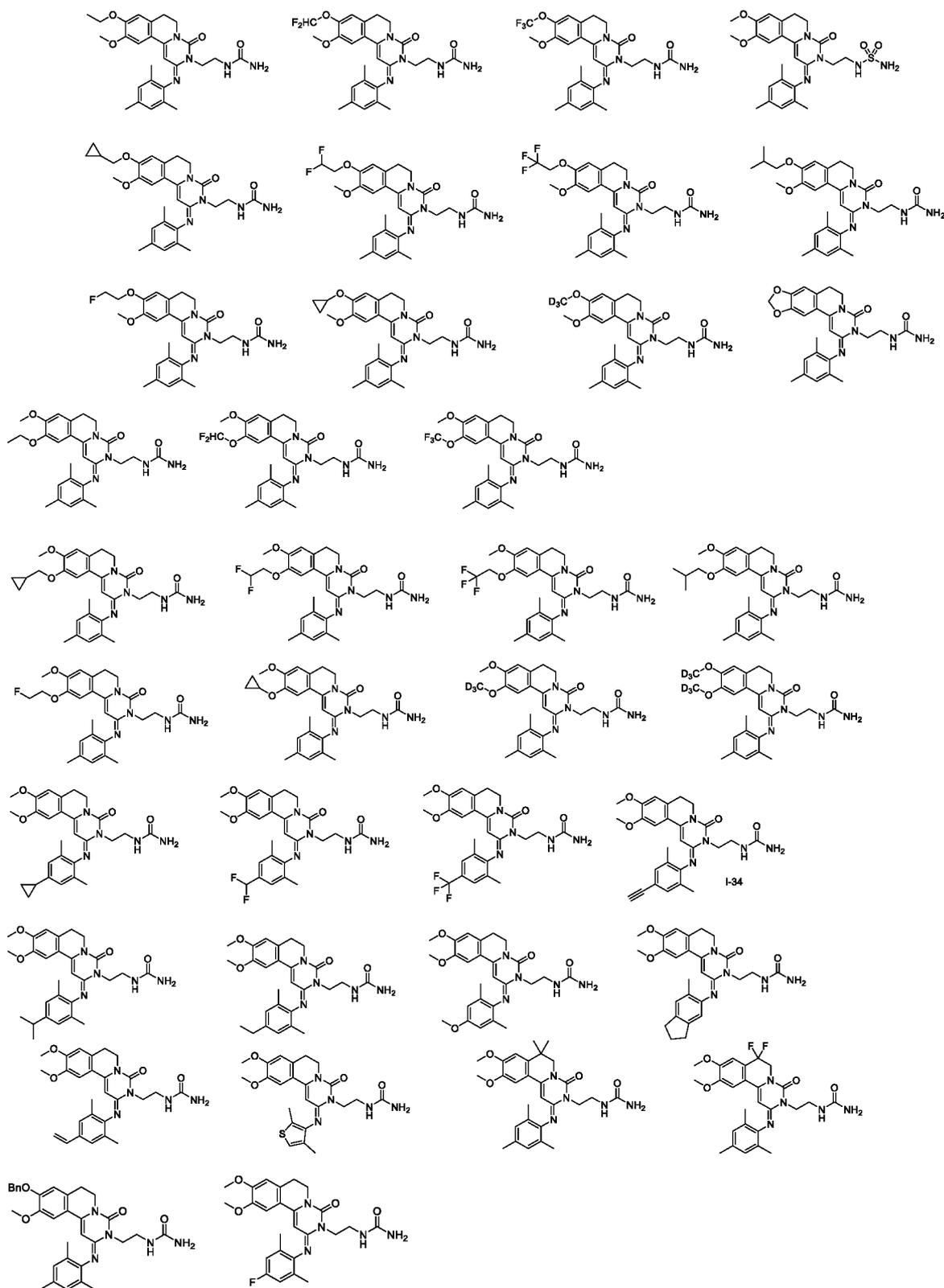
$R_7$  представляет собой H, метил, этил, пропил или изопропил, где метил, этил, пропил или изопропил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, F, Cl, Br, I, метокси, этокси, пропокси, дейтерированного метила, дейтерированного этила, дейтерированного пропила, дейтерированного метокси, дейтерированного этокси, дейтерированного пропокси, галогенметокси, галогенэтокси и галогенпропокси;

каждый  $R_{10}$  независимо представляет собой H, F, Cl, Br, I, CN, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, этенил, пропенил, аллил, этинил, пропинил, циклопропил, циклобутил, метокси, этокси или пропокси, где метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, этенил, пропенил, аллил, этинил, пропинил, циклопропил, циклобутил, метокси, этокси и пропокси необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила и CN;

q равняется 2 или 3;

остальные описаны в третьем техническом решении.

Более конкретно, в пятом техническом решении по настоящему изобретению предусмотрено соединение, представленное формулой I, или его стереоизомер, сольват или фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из следующих структур:



Более конкретно, в седьмом техническом решении по настоящему изобретению предусмотрено применение соединения или его стереоизомера, сольвата или фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из технических решений с первого по пятое, или композиции в соответствии с шестым техническим решением в  
5 получении лекарственного средства для лечения/предупреждения PDE3/4-опосредованных заболеваний.

Кроме того, PDE3/4-опосредованные заболевания выбраны из COPD и астмы.

Путь синтеза

Специалист в данной области техники сможет получить соединения по настоящему  
10 изобретению в соответствии с известными способами органического синтеза, и исходные материалы, применяемые при этом, представляют собой коммерчески доступные химические вещества и (или) соединения, описанные в химических документах. "Коммерчески доступные химические вещества" получают из обычных коммерческих источников, и поставщики включают: Titan Technology Co., Ltd., Energy Chemical Co., Ltd.,  
15 Shanghai Demo Co., Ltd., Chengdu Kelong Chemical Co., Ltd., Accela ChemBio Co., Ltd., PharmaBlock Sciences (Нанкин), Inc., WuXi Apptec Co., Ltd., J&K Scientific Co., Ltd. и т. д.

Ссылки и монографии в уровне техники подробно представляют синтез реагирующих веществ, которые могут применяться для приготовления соединений, описанных в данном документе, или представляют статьи, описывающие способ получения для справки. Ссылки  
20 и монографии включают: "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., Нью-Йорк; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations", 2nd Ed., Academic Press, Нью-Йорк, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Менло-Парк, Калифорния, 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, Нью-Йорк, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and  
25 Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, Нью-Йорк, 1992; Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", второе исправленное и расширенное издание (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd  
30 Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (редактор) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley  
35 & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition

(1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, в 8 томах; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, в более чем 55 томах; и "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, в 73 томах.

5 Конкретные и подобные реагирующие вещества могут быть выборочно идентифицированы с помощью индексов известных химических веществ, полученных Chemical Abstracts Service Американского химического общества, при этом индексы являются доступными в большинстве общественных библиотек и университетских библиотек, а также онлайн. Химические вещества, которые являются известными, но  
10 недоступными коммерчески в каталоге, необязательно получают на специальных установках химического синтеза, где множество установок, производящих стандартные химические вещества (например, перечисленные выше), предоставляют услуги синтеза на заказ. Справочным документом по получению и выбору фармацевтически приемлемых солей соединений, описанных в данном документе, является P. H. Stahl & C. G. Wermuth  
15 "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Цюрих, 2002.

#### Термины

Если не указано иное, термины по настоящему изобретению имеют следующие значения.

Все атомы углерода, водорода, кислорода, серы, азота и галогена, входящие в состав групп и соединений по настоящему изобретению, включают их изотопы и необязательно  
20 дополнительно замещены одним или несколькими из их соответствующих изотопов, где изотопы углерода включают  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ ; изотопы водорода включают протий (H), дейтерий (D, также известный как тяжелый водород) и тритий (T, также известный как сверхтяжелый водород); изотопы кислорода включают  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ ; изотопы серы  
25 включают  $^{32}\text{S}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$  и  $^{36}\text{S}$ ; изотопы азота включают  $^{14}\text{N}$  и  $^{15}\text{N}$ ; изотоп фтора включает  $^{19}\text{F}$ ; изотопы хлора включают  $^{35}\text{Cl}$  и  $^{37}\text{Cl}$ ; и изотопы брома включают  $^{79}\text{Br}$  и  $^{81}\text{Br}$ .

Термин "галоген" в данном документе означает F, Cl, Br, I или их изотопы.

Термин "галоген" или "замещен галогеном" означает, что группа замещена одной или несколькими группами, выбранными из F, Cl, Br, I или их изотопов, где максимальное  
30 число заместителей, представляющих собой атом галогена, равняется сумме количества атомов водорода, которые могут быть замещены в замещаемой группе. Без конкретного ограничения количество заместителей, представляющих собой атом галогена, представляет собой любое целое число от 1 до верхнего предела, и если количество заместителей, представляющих собой атом галогена, больше 1, то замещаемая группа может быть  
35 замещена тем же или другим атомом галогена. Как правило, включены условия замещения

1-5 атомами галогена, 1-4 атомами галогена, 1-3 атомами галогена, 1-2 атомами галогена и 1 атомом галогена.

Термин "дейтерий" относится к изотопу дейтерию водорода (H), который является синонимом "D".

5 Термин "дейтерированный" или "дейтерированное соединение" относится к случаю, когда атом водорода в группе, такой как алкильная, циклоалкильная, алкиленовая, арильная, гетероарильная, сульфидрильная, гетероциклоалкильная, алкенильная и алкинильная, замещен по меньшей мере одним атомом дейтерия, где максимальное число заместителей, представляющих собой атом дейтерия, равняется сумме количества атомов  
10 водорода, которые могут быть замещены в замещаемой группе. Без конкретного ограничения количество заместителей, представляющих собой атом дейтерия, представляет собой любое целое число от 1 до максимального, например, 1-20 атомов дейтерия, 1-10 атомов дейтерия, 1-6 атомов дейтерия, 1-3 атома дейтерия, 1-2 атома дейтерия или 1 атом дейтерия.

15 Группа "C<sub>x-y</sub>" означает группу, содержащую от x до y атомов углерода, например, "C<sub>1-6</sub>" "алкил" означает алкил, содержащий 1-6 атомов углерода.

Термин "алкил" относится к одновалентной насыщенной алифатической углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, обычно алкильной группе с 1–  
20 атомами углерода, или алкильной группе с 1–8 атомами углерода, или алкильной группе с 1–6 атомами углерода, или алкильной группе с 1–4 атомами углерода. Неограничивающие  
20 примеры алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, необутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил и т. д., и алкил может быть дополнительно замещен заместителем.

Термин "алкилен" относится к двухвалентной прямой или разветвленной насыщенной  
25 алкильной группе. Примеры алкилена включают без ограничения метилен, этилиден и т. д.

Термин "галогеналкил" означает алкильную группу, в которой один или несколько атомов водорода замещены одним или несколькими атомами галогена (например, фтором, хлором, бромом, йодом или их изотопами), где верхний предел количества заместителей, представляющих собой атом галогена, равняется сумме атомов водорода, которые могут  
30 быть замещены в алкильной группе. Без особых ограничений количество заместителей, представляющих собой атом галогена, равняется любому целому числу от 1 до верхнего предела. Как правило, алкильная группа замещена 1-5 атомами галогена, 1-3 атомами галогена, 1-2 атомами галогена или 1 атомом галогена; и если число заместителей галогена больше 1, алкильная группа может быть замещена одним или разными атомами галогена.  
35 Конкретные примеры включают без ограничения -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> и т. д.

Термин "алкокси" или "алкилокси" означает -О-алкил, такой как -О-С<sub>1-8</sub>алкил, -О-С<sub>1-6</sub>алкил, -О-С<sub>1-4</sub>алкил или -О-С<sub>1-2</sub>алкил. Неограничивающие и конкретные примеры алкокси или алкилокси включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, н-гексилокси, циклопропокси, циклобутокси и т. д.

5 Алкокси необязательно может быть замещен заместителем.

Термин "галогеналкокси" означает -О-галогеналкил, такой как -О-галоген-С<sub>1-8</sub>алкил, -О-галоген-С<sub>1-6</sub>алкил, -О-галоген-С<sub>1-4</sub>алкил или -О-галоген-С<sub>1-2</sub>алкил; верхний предел количества заместителей, представляющих собой атом галогена, равняется сумме количества атомов водорода, которые могут быть замещены в замещаемой группе. Без  
10 конкретного ограничения количество заместителей, представляющих собой атом галогена, представляет собой любое целое число от 1 до максимального, предпочтительно 1-5 атомов галогена, 1-3 атома галогена, 1-2 атома галогена и 1 атом галогена; и если количество заместителей, представляющих собой атом галогена, больше 1, то замещаемая группа может быть замещена тем же или другим атомом галогена. Неограничивающие примеры  
15 галогеналкокси включают монофторметокси, дифторметокси, трифторметокси, дифторэтилокси и т. д.

Термин "алкенил" означает прямую или разветвленную углеводородную группу, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь (C=C), и обычно содержит от 2 до 18 атомов углерода, например, от 2 до 8 атомов углерода,  
20 предпочтительнее от 2 до 6 атомов углерода и более предпочтительно от 2 до 4 атомов углерода. Примеры алкенила включают без ограничения этенил, аллил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-метил-1-бутенил, 2-метил-1-бутенил, 2-метил-3-бутенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1-метил-1-пентенил, 2-метил-1-пентенил, 1-гептенил, 2-гептенил, 3-гептенил, 4-гептенил, 1-октенил, 3-октенил, 1-ноненил, 3-ноненил, 1-деценил, 4-деценил, 1,3-бутадиен, 1,3-пентадиен, 1,4-пентадиен, 1,4-гексадиен и т. д.; и алкенил может быть дополнительно необязательно замещен заместителем.

Термин "алкенилен" означает прямую или разветвленную двухвалентную ненасыщенную углеводородную группу, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь (C=C). Если не указано иное, алкенилен содержит 2-6 атомов  
30 углерода, предпочтительно 2-4 атома углерода. Неограничивающие примеры алкенилена включают этинилен, и алкенилен необязательно может быть замещен заместителем.

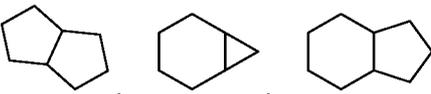
Термин "алкинил" означает прямую или разветвленную углеводородную группу, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь (C≡C), и обычно  
35 содержит от 2 до 18 атомов углерода; предпочтительно содержит от 2 до 8 атомов углерода;

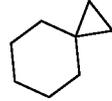


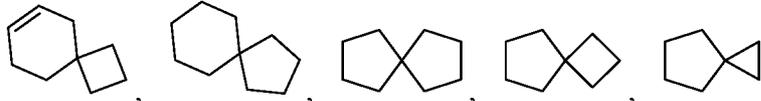
дополнительно представляет собой фенил. Неограничивающие примеры арила включают фенил, нафтил, антрил и фенантрил, и арил может быть необязательно замещен заместителем.

"Карбоцикл" или "карбоциклил" относится к насыщенному, частично ненасыщенному или ароматическому карбоциклу, и его значение включает арил и циклоалкил. Карбоцикл может быть моноциклическим, бициклическим или полициклическим, и бициклический или полициклический карбоцикл может быть представлен в виде кольца с внутренним мостиком, конденсированного кольца, спиро-кольца и их комбинации. Как правило, карбоцикл содержит 3-12 атомов углерода, или 3-10 атомов углерода, или 3-6 атомов углерода. Неограничивающие примеры моноциклического карбоцикла включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, фенил и т. д.

Бициклическое кольцо с внутренним мостиком включает  и т. д.,

бициклическое конденсированное кольцо включает ,

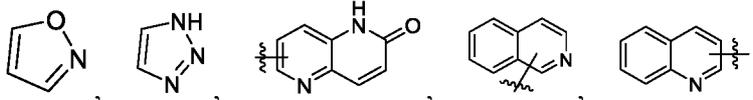
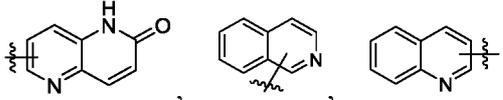
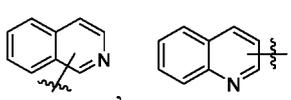
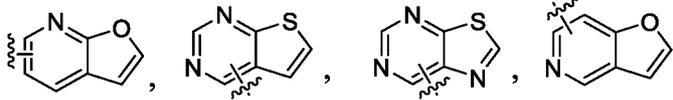
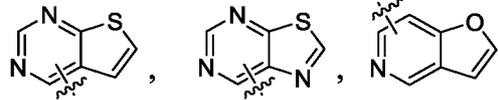
 и т. д., и бициклическое спиро-кольцо включает ,

 и т. д. Карбоцикл может быть необязательно замещен заместителем.

"Гетероциклоалкил" относится к насыщенному или частично ненасыщенному неароматическому карбоциклу, содержащему 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, S или O. Гетероциклоалкил может быть моноциклическим, бициклическим или полициклическим, бициклический или полициклический гетероциклоалкил может быть представлен в виде кольца с внутренним мостиком, конденсированного кольца, спиро-кольца или их комбинации и может содержать один или несколько ароматических колец или гетероароматических колец, но кольцевая система является неароматической в целом, и сайт присоединения может быть на ароматическом кольце или неароматическом кольце. Как правило, гетероциклоалкил представляет собой 3-20-членное кольцо. Когда гетероциклоалкил представляет собой моноциклический гетероциклоалкил, гетероциклоалкил обычно представляет собой 3-15-членное кольцо, или 3-10-членное кольцо, или 3-8-членное кольцо, или 3-6-членное кольцо; когда гетероциклоалкил представляет собой бициклический или полициклический гетероциклоалкил, гетероциклоалкил обычно представляет собой 5-12-членное кольцо, или 5-11-членное

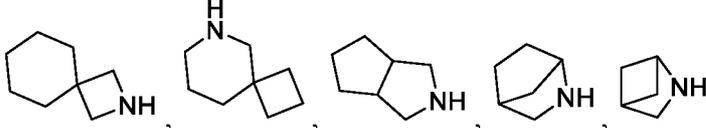
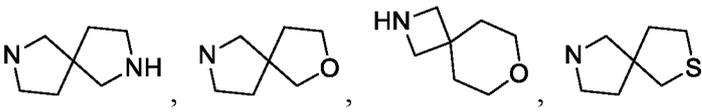
кольцо, или 6-9-членное кольцо. Гетероатомы N и S включают их степени окисления. Неограничивающие примеры гетероциклоалкила включают азетидинил, морфолинил, пиперазинил, пиперидил, тетрагидропиранил, оксетанил, пиранил, азациклопентенил, азациклогексенил, оксациклопентенил, оксациклогексенил и т. д., и гетероциклоалкил  
5 необязательно может быть замещен заместителем.

"Гетероароматическое кольцо" или "гетероарил", если не указано иное, относится к ароматическому кольцу, содержащему 1-4 гетероатома, выбранные из N, O или S и их степеней окисления, которое может быть моноциклическим, бициклическим или полициклическим, где бициклическое или полициклическое гетероароматическое кольцо  
10 или гетероарил может быть представлено в виде кольца с внутренним мостиком, конденсированного кольца, спиро-кольца и их комбинации. Бициклическое или полициклическое гетероароматическое кольцо или гетероарил могут быть образованы посредством слияния гетероарила и арила или гетероарила и гетероарила, где гетероарил или арил могут представлять собой сайт присоединения. Неограничивающие примеры  
15 гетероароматического кольца или гетероарила включают фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, пиридил, пиримидил, пиридазинил,

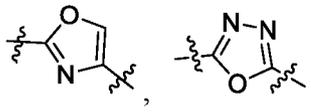
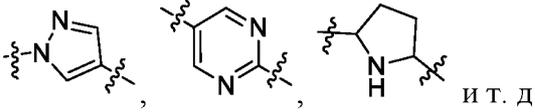
пиразинил, индолил, пуринил, , , , ,  и т. д. Гетероарил может быть  
необязательно замещен заместителем.

Термин "гетероцикл" или "гетероциклил" относится к насыщенному или ненасыщенному, ароматическому или неароматическому кольцу, содержащему 1-4 гетероатома, выбранные из N, O или S и их степеней окисления, и его значение включает гетероарил и гетероциклоалкил. Гетероцикл может быть представлен в виде моноциклического гетероцикла, бициклического гетероцикла с внутренним мостиком,  
25 бициклического конденсированного гетероцикла, бициклического спиро-гетероцикла или их комбинации. Гетероцикл обычно представляет собой 3-12-членный гетероцикл, или 5-12-членный гетероцикл, или 5-7-членный гетероцикл. Гетероциклил может быть присоединен к гетероатому или атому углерода. Неограничивающие примеры гетероциклила включают оксиранил, азиридилил, оксетанил, азетидинил, 1,3-диоксоланил,  
30 1,4-диоксоланил, 1,3-диоксанил, пиперазинил, азепанил, пиридил, фурил, тиенил, пиранил, N-алкилпирролил, пиримидил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, имидазолил, пиперидил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,3-дителил, дигидрофурил, дигидропиранил,

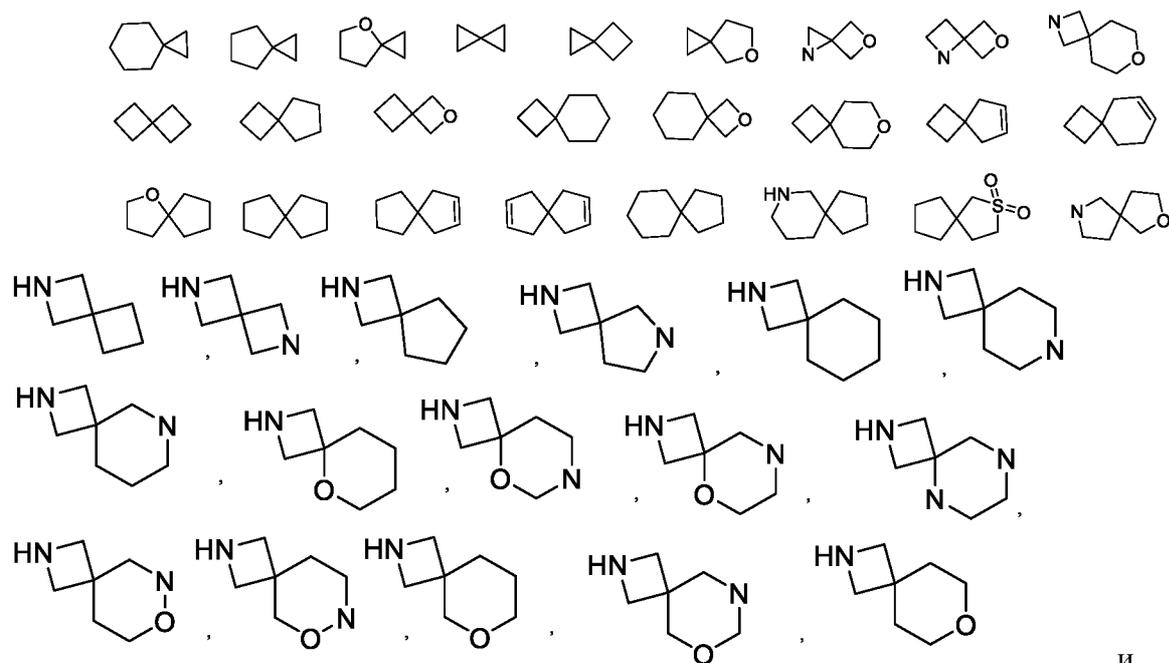
дитиоланил, тетрагидрофурил, тетрагидропирролил, тетрагидроимидазолил, оксазолил, дигидрооксазолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидротиазолил, тетрагидропиранил, бензоимидазолил, бензопиридил, пирролопиридил, бензодигидрофурил, азабицикло[3.2.1]октанил, азабицикло[5.2.0]нонанил, оксатрицикло[5.3.1.1]додецил,

5 азаадамантил, оксаспиро[3.3]гептанил, ,  и т. д., и гетероцикл необязательно может быть замещен заместителем.

Термин "гетероциклен" означает замещенную или незамещенную, насыщенную или ненасыщенную, ароматическую или неароматическую, двухвалентную гетероциклическую

10 группу. Неограничивающие примеры гетероциклена включают ,  и т. д.

Термин "спиро-кольцо" означает полициклическую группу с одним общим атомом углерода (называемым спиро-атомом) между кольцами, которая может содержать 0 или по меньшей мере 1 двойную или тройную связь и может содержать 0-5 гетероатомов,   
 15 выбранных из N, O, S, P, Si и их степеней окисления. Как правило, спиро-кольцо представляет собой 6-14-членное кольцо или 6-12-членное кольцо, или 6-10-членное кольцо. Как правило, спиро-кольцо представляет собой спиро-кольцо, образованное трехчленным кольцом и трехчленным кольцом, трехчленным кольцом и четырехчленным кольцом, трехчленным кольцом и пятичленным кольцом, трехчленным кольцом и шестичленным кольцом, четырехчленным кольцом и четырехчленным кольцом,   
 20 четырехчленным кольцом и пятичленным кольцом, четырехчленным кольцом и шестичленным кольцом, пятичленным кольцом и пятичленным кольцом или пятичленным кольцом и шестичленным кольцом. Неограничивающие примеры спиро-кольца включают:



, и спиро-кольцо может быть необязательно замещено заместителем.

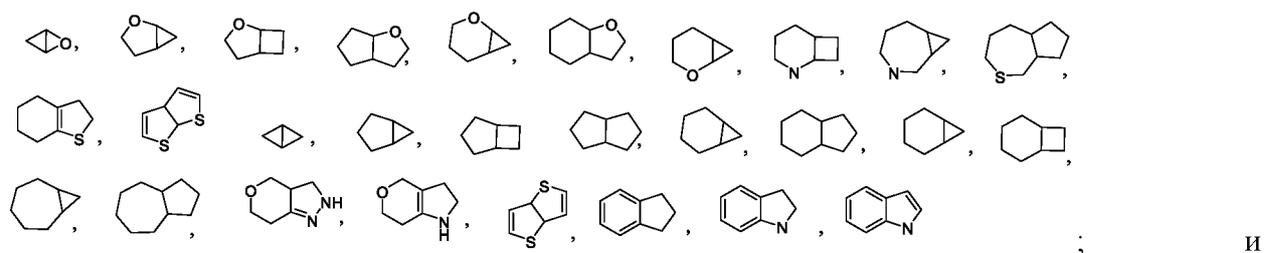
Термин "конденсированное кольцо" означает полициклическую группу, в которой

5 кольца имеют два смежных атома кольца и одну химическую связь, которые могут содержать одну или несколько двойных или тройных связей, и могут содержать 0-5 гетероатомов, выбранных из N, S, O, P, Si и их степеней окисления. Как правило, конденсированное кольцо представляет собой 5-20-членное кольцо, или 5-14-членное кольцо, или 5-12-членное кольцо, или 5-10-членное кольцо. Как правило,

10 конденсированное кольцо представлено в форме трехчленного кольца, конденсированного с четырехчленным кольцом (с указанием конденсированного кольца, образованного трехчленным кольцом и четырехчленным кольцом, и либо трехчленное кольцо, либо четырехчленное кольцо может использоваться в качестве основного кольца в соответствии с номенклатурой IUPC; аналогично далее в данном документе), трехчленного кольца,

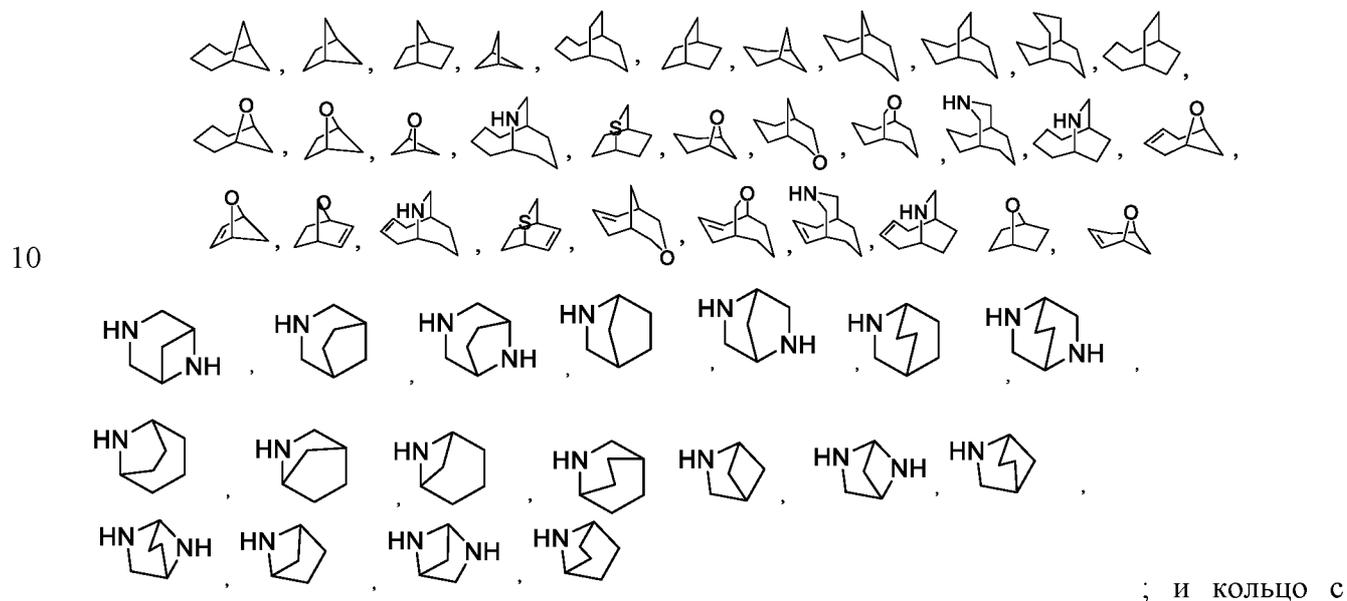
15 конденсированного с пятичленным кольцом, трехчленного кольца, конденсированного с шестичленным кольцом, четырехчленного кольца, конденсированного с четырехчленным кольцом, четырехчленного кольца, конденсированного с пятичленным кольцом, четырехчленного кольца, конденсированного с шестичленным кольцом, пятичленного кольца, конденсированного с пятичленным кольцом, пятичленного кольца,

20 конденсированным с шестичленным кольцом и шестичленного кольца, конденсированного с шестичленным кольцом. Неограничивающие примеры конденсированного кольца включают пурин, хиолин, изохиолин, бензопиран, бензофуран, бензотиофен,



и конденсированное кольцо может быть необязательно замещено заместителем.

Термин "кольцо с внутренним мостиком" означает кольцевую систему, в которой два атома кольца, не являющиеся смежными, являются общими для двух колец, которые могут  
5 содержать одну или несколько двойных или тройных связей. Кольцо с внутренним мостиком может содержать 0-5 гетероатомов, выбранных из N, S, O, P, Si и их степеней окисления. Как правило, кольцо с внутренним мостиком имеет 5-20, или 5-14, или 5-12, или 5-10 атомов кольца. Неограничивающие примеры кольца с внутренним мостиком включают адамантан,



внутренним мостиком может быть необязательно замещено заместителем.

Если не указано иное, термин "замещение" или "заместитель" означает любое замещение в положении, допустимом химической теорией, и количество заместителей  
15 соответствует правилам химической связи. Иллюстративные заместители включают без ограничения: C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-8</sub>гетероалкил, C<sub>5-12</sub>арил, 5-12-членный гетероарил, гидроксил, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>5-12</sub>арилокси, тиол, C<sub>1-6</sub>алкилтио, циано, галоген, C<sub>1-6</sub>алкилтиокарбонил, C<sub>1-6</sub>алкилкарбамоил, N-карбамоил, нитро, силил, сульфинил, сульфонил, сульфоксид, галоген-C<sub>1-6</sub>алкил, галоген-C<sub>1-6</sub>алкокси, amino, фосфовую  
20 кислоту, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>алкил), -OC(=O)(C<sub>1-6</sub>алкил), -OCO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>алкил), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(C<sub>1-6</sub>алкил)<sub>2</sub>, -OC(=O)NH(C<sub>1-6</sub>алкил), -NHC(=O)(C<sub>1-6</sub>алкил), -N(C<sub>1-6</sub>алкил)C(=O)(C<sub>1-6</sub>алкил), -

$\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$ ,  $-\text{HC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкил}$  и т. д.

Термины "необязательный" или "необязательно" означают, что события или обстоятельства, описанные далее, могут произойти, но это не обязательно, и описание включает случаи, в которых события или обстоятельства происходят или не происходят. Например, "алкил необязательно замещен F" означает, что алкил может быть замещен F, но не обязательно, и описание включает случай, когда алкил замещен F, и случай, когда алкил не замещен F.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения по настоящему изобретению, которая сохраняет биологическую эффективность и характеристики свободной кислоты или свободного основания и получена путем осуществления реакции между свободной кислотой и нетоксичным неорганическим основанием или органическим основанием, или осуществления реакции между свободным основанием и нетоксичной неорганической кислотой или органической кислотой.

Термин "фармацевтическая композиция" означает смесь одного или нескольких соединений, описанных в данном документе, или их стереоизомеров, сольватов, фармацевтически приемлемых солей или сокристаллов и других компонентов, содержащих физиологически/фармацевтически приемлемые носители и/или вспомогательные вещества.

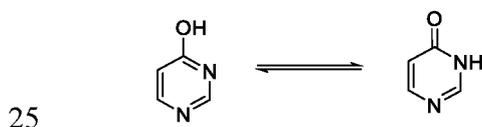
Термин "носитель" означает: систему, которая не вызывает значительного раздражения в организме и не нарушает биологическую активность и характеристики вводимого соединения, и может изменять способ поступления лекарственного средства в организм человека и распределение лекарственного средства в организме, контролировать скорость высвобождения лекарственного средства и доставку лекарственного средства в органы-мишени. Неограничивающие примеры носителя включают микрокапсулу, микросферу, наночастицу, липосому и т. д.

Термин "вспомогательное вещество" относится к веществу, которое не является терапевтическим средством само по себе, но применяется в качестве разбавителя, вспомогательного средства, связывающего средства и/или среды-носителя для добавления в фармацевтическую композицию и, тем самым, улучшает ее свойства при использовании или хранении или обеспечивает образование соединения или фармацевтической композиции в стандартной дозированной форме для введения или способствует таковому. Как известно специалистам в данной области техники, фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество может выполнять различные функции и может быть описано как смачивающее средство, буфер, суспендирующее вещество, смазывающее вещество, эмульгатор, средство для улучшения распадаемости, абсорбент, консервант, поверхностно-

активное вещество, красящее вещество, ароматизатор и подсластитель. Примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают без ограничения: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмал, такой как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза, ацетилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза и кроскармеллоза (такая как кроскармеллоза натрия); (4) порошок трагаканта; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао или воск для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) диолы, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферы, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этанол; (20) рН-буфер; (21) сложный полиэфир, поликарбонат и/или полиангидрид и (22) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в получении фармацевтических препаратов.

Термин "стереоизомер" относится к изомеру, полученному в результате различного пространственного расположения атомов в молекулах, в том числе к цис-транс-изомерам, энантиомерам и конформационным изомерам.

Соединения по настоящему изобретению также включают их таутомеры, например, когда настоящее изобретение описывает левостороннее соединение, в котором пиримидиновое кольцо замещено ОН, также включено правостороннее таутомерное соединение.



Термин "сольват" относится к веществу, образованному соединением по настоящему изобретению или его солью и стехиометрическим или нестехиометрическим количеством растворителя, связанными межмолекулярными нековалентными силами. Если растворителем является вода, то сольват представляет собой гидрат.

30 Термин "сокристалл" относится к кристаллу, образованному путем комбинирования активного фармацевтического ингредиента (API) и средства для образования сокристалла (CCF) под действием водородных связей или других нековалентных связей. Как API, так и CCF в чистом состоянии представляют собой твердое вещество при комнатной

температуре, причем между различными компонентами существует постоянное стехиометрическое соотношение. Сокристалл представляет собой многокомпонентный кристалл, который включает как двухкомпонентный сокристалл, образованный двумя нейтральными твердыми веществами, так и многоэлементный сокристалл, образованный

5 нейтральным твердым веществом и солью или сольватом.

#### Подробное описание вариантов осуществления

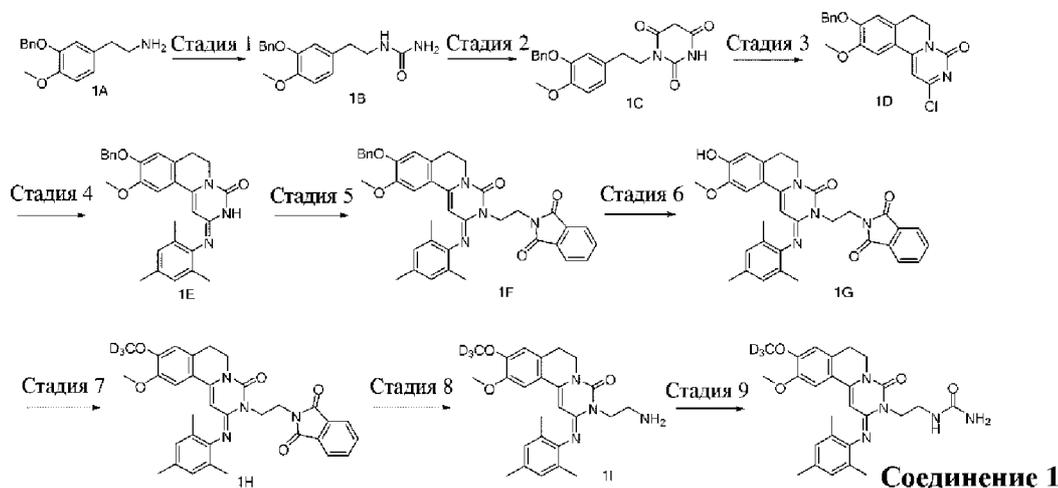
Содержание настоящего изобретения подробно описано с помощью следующих примеров. Если в примерах не указаны конкретные условия, то в экспериментальном

10 способе применяются обычные условия. Перечисленные примеры предназначены для лучшей иллюстрации содержания настоящего изобретения, но их не следует рассматривать как ограничивающие содержание настоящего изобретения. В соответствии с вышеуказанным содержанием настоящего изобретения специалисты в данной области техники могут вносить несущественные модификации и доработки в примеры, которые

15 также входят в объем защиты настоящего изобретения.

#### Пример 1.

(E)-1-(2-(2-(Мезитилимино)-10-метокси-9-(метокси-d3)-4-оксо-6,7-дигидро-2H-пиримидо[6,1-a]изохинолин-3(4H)-ил)этил)мочевина (соединение 1)



20 Стадия 1.

Соединение 2-(3-(бензилокси)-4-метоксифенил)этан-1-амин (1A) (синтезировано со ссылкой на способ, описанный в J. Med. Chem. 2013, 56, 23, 9673–9682) (51,5 г, 0,20 моль) растворяли в воде (300 мл), порциями добавляли цианат калия (32,4 г, 0,40 моль), смесь равномерно перемешивали, а затем по каплям добавляли 2 н. хлористоводородную кислоту

25 (240 мл). После завершения добавления по каплям смесь нагревали с обратным холодильником и обеспечивали протекание реакции в течение ночи. Реакционную

жидкость охлаждали до 0°C и фильтровали, а осадок на фильтре ополаскивали ледяным этанолом и высушивали с получением целевого соединения 1B (38,0 г, выход: 63%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 301.2 [M+H]^+$ .

Стадия 2.

5 Соединение 1B (38 г, 0,13 моль) растворяли в безводном этаноле (300 мл), добавляли диэтилмалонат (27 г, 0,17 моль), систему равномерно перемешивали и затем по каплям добавляли этоксид натрия (133 г, 0,39 моль, 20 вес. % в EtOH). После завершения добавления по каплям смесь нагревали с обратным холодильником и обеспечивали протекание реакции в течение ночи. Систему концентрировали до 150 мл при пониженном  
10 давлении, разбавляли водой (150 мл), регулировали pH до 6,0 с помощью 5 н. хлористоводородной кислоты и фильтровали, а осадок на фильтре промывали водой (150 мл) и высушивали с получением целевого соединения 1C (42 г, выход: 65,9%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 369.1 [M+H]^+$

Стадия 3.

15 Соединение 1C (42 г, 114 ммоль) растворяли в оксихлориде фосфора (300 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси в течение ночи при 120°C. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, а затем концентрировали при пониженном давлении, полученный осадок медленно добавляли в ледяную воду (300 мл) и для регулирования pH до 6,0 порциями добавляли насыщенный водный раствор  
20 бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали дихлорметаном (500 мл × 3), органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, а остаток разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM : MeOH (об./об.) = 40: 1) с получением целевого соединения (12,7 г, выход: 30%).

25 LC-MS (ESI):  $m/z = 369.1 [M+H]^+$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48-7.32 (m, 5H), 7.14 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.94 (t, 2H).

Стадия 4.

30 1D (8,2 г, 22,2 ммоль) растворяли в изопропанолe (120 мл), добавляли 2,4,6-триметиланилин (4,46 г, 33 ммоль) и после завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при 90°C в течение 24 часов. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (100 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали  
35 насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), высушивали над безводным

сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM : MeOH (об./об.) = 20: 1) с получением соединения 1E (8,3 г, выход: 80%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 468.2 [M+H]^+$ .

5 Стадия 5.

Соединение 1E (2,8 г, 6 ммоль), 2-(2-бромэтил)изоиндолин-1,3-дион (9,15 г, 36 ммоль), карбонат калия (7,45 г, 54 ммоль) и йодид натрия (5,4 г, 36 ммоль) последовательно добавляли в сухой 2-бутанон (60 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси в защитной атмосфере азота при 95°C в течение 48 часов. После завершения реакции  
10 реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, осадок на фильтре промывали дихлорметаном (80 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный осадок разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат (об./об.) = 1 : 0-1 : 1), с получением целевого соединения 1F (0,92 г, выход: 24%).

15 LC-MS (ESI):  $m/z = 641.2 [M+H]^+$ .

Стадия 6.

Соединение 1F (0,92 г, 1,44 ммоль) растворяли в этилацетате (20 мл), добавляли палладий на угле (0,5 г) и обеспечивали протекание реакции в смеси в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции реакционную  
20 жидкость фильтровали, осадок на фильтре промывали метанолом (30 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения 1G (0,58 г, выход: 73%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 551.2 [M+H]^+$ .

Стадия 7.

Соединение 1G (0,58 г, 1,05 ммоль) растворяли в DMF (10 мл), добавляли карбонат калия (0,29 г, 2,1 ммоль), смесь равномерно перемешивали, а затем по каплям добавляли  
25 дейтерированный йодметан (0,30 г, 2,1 ммоль). После завершения добавления по каплям обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (50 мл)  
30 и смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (60 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, а остаток разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат (об./об.) = 1 : 0-1 : 1) с получением соединения 1H (0,52 г, выход: 87%).

35 LC-MS (ESI):  $m/z = 568.2 [M+H]^+$ .

## Стадия 8.

Соединение 1H (0,52 г, 0,92 ммоль) растворяли в трихлорметане (10 мл) и этаноле (10 мл), добавляли гидразин-гидрат (0,3 г, 80 вес. %) и смесь равномерно перемешивали и обеспечивали протекание реакции в ней при комнатной температуре в течение 24 часов.

- 5 После завершения реакции реакционную жидкость фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 1 : 0-5 : 1) с получением соединения 1I (0,35 г, выход: 87%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 438.1 [M+H]^+$

## 10 Стадия 9.

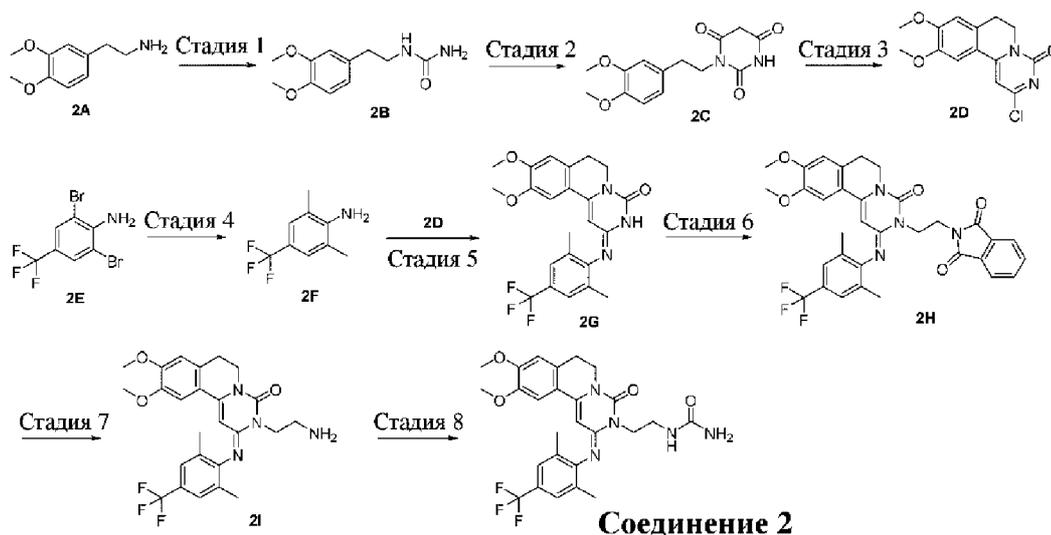
Соединение 1I (0,22 г, 0,50 ммоль) растворяли в воде (10 мл), добавляли 1 н. хлористоводородную кислоту (1 мл) и смесь равномерно перемешивали и нагревали до 80°C. Раствор цианата калия (81 мг, 1 ммоль) в воде (1 мл) по каплям добавляли в реакционную смесь. После завершения добавления по каплям обеспечивали протекание  
15 реакции в смеси при 80°C в течение дополнительных 2 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли  
20 посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 1 : 0-10 : 1) с получением соединения 1 (0,12 г, выход: 50%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 481.3 [M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.91 (s, 2H), 6.68 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.25 (br, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.61 (br, 1H).

## 25 Пример 2.

(E)-1-(2-(2-((2,6-Диметил-4-(трифторметил)фенил)имино)-9,10-диметокси-4-оксо-6,7-дигидро-2H-пиримидо[6,1-a]изохинолин-3(4H)-ил)этил)мочевина (соединение 2)



### Стадия 1.

2A (50 г, 0,28 моль) растворяли в воде (150 мл), добавляли КСНО (8,1 г, 0,10 моль), а затем медленно по каплям добавляли раствор хлороводорода (40 мл концентрированной хлористоводородной кислоты растворяли в 150 мл воды). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. После завершения реакции реакционную жидкость охлаждали до 0°C и фильтровали, осадок на фильтре промывали холодной водой (150 мл) и полученный осадок на фильтре высушивали с получением указанного в заголовке соединения 2В (51 г, 82,3%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 225.2$   $[M+H]^+$ .

### Стадия 2.

2В (51 г, 0,22 моль) растворяли в безводном этаноле (300 мл), последовательно добавляли диэтилмалонат (50 г, 0,34 моль) и этоксид натрия (47 г, 0,69 моль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи.

После завершения реакции реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части этанола, к остатку добавляли воду (150 мл), рН смеси регулировали до 6,0 с помощью разбавленной хлористоводородной кислоты (5 М) и фильтровали, а осадок на фильтре промывали холодной водой (150 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения 2С (45,0 г, 65,9%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 293.3$   $[M+H]^+$ .

### Стадия 3.

2С (20,0 г, 68,4 ммоль) растворяли в  $POCl_3$  (200 мл) и смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. После завершения реакции реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, концентрировали до 30 мл и медленно выливали в ледяную воду (300 мл), а рН смеси регулировали до 6,0 с помощью 5 н. водного раствора

гидроксида натрия и экстрагировали дихлорметаном (300 мл x 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и остаток разделяли и очищали с помощью колонки с силикагелем (дихлорметан : метанол (об./об.) = 20 : 1-10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения 2D (11,5 г, 55%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.50 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.06 – 4.03 (m, 2H), 3.86 – 3.83 (m, 6H), 2.98 – 2.95 (m, 2H).

LC-MS (ESI):  $m/z = 293.3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 4.

2E (3 г, 9,46 ммоль) и триметилбороксин (1,79 г, 14,2 ммоль) растворяли в диметиловом эфире этиленгликоля (12 мл), последовательно добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (1,09 г, 0,95 ммоль) и карбонат калия (3,92 г, 28,38 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси в атмосфере азота при 100°C. После завершения реакции реакцию прекращали, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части реакционной жидкости, а к остатку добавляли DCM (20 мл). Смесь фильтровали через диатомовую землю, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли и очищали с помощью колонки с силикагелем (дихлорметан : метанол (об./об.) = 20 : 1-10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения 2F (0,42 г, 25%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 190.2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 5.

2D (0,5 г, 1,71 ммоль) растворяли в изопропанолe (12 мл), добавляли 2F (0,49 г, 2,57 ммоль) и после завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при 90°C в течение 24 часов. После завершения реакции реакцию прекращали, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части реакционного растворителя, к остатку добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, а остаток разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM : MeOH (об./об.) = 20: 1) с получением соединения 2G (0,65 г, выход: 85%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 446.3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 6.

Соединение 2G (0,4 г, 0,9 ммоль), 2-(2-бромэтил)изоиндолин-1,3-дион (0,69 г, 2,7 ммоль), карбонат калия (0,37 г, 2,7 ммоль) и йодид натрия (0,41 г, 2,7 ммоль) последовательно растворяли в сухом ацетонитриле (20 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси в защитной атмосфере азота и в условиях микроволнового излучения при 120°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, осадок на фильтре промывали дихлорметаном (20 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный осадок разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат (об./об.) = 1 : 0-1 : 1) с получением целевого соединения 2H (0,25 г, выход: 45%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 619.3 [M+H]^+$ .

Стадия 7.

Соединение 2H (0,25 г, 0,40 ммоль) растворяли в трихлорметане (10 мл) и этаноле (10 мл), добавляли гидразин-гидрат (0,2 г, 80 вес. %) и смесь равномерно перемешивали и обеспечивали протекание реакции в ней при комнатной температуре в течение 24 часов.

После завершения реакции реакционную жидкость фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 1 : 0-5 : 1) с получением соединения 2I (0,17 г, выход: 89%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 489.1 [M+H]^+$ .

Стадия 8.

Соединение 2I (0,17 г, 0,36 ммоль) растворяли в воде (10 мл), добавляли 1 н. хлористоводородную кислоту (1 мл) и смесь равномерно перемешивали и нагревали до 80°C. В систему по каплям добавляли раствор цианата калия (81 мг, 1 ммоль) в воде (1 мл).

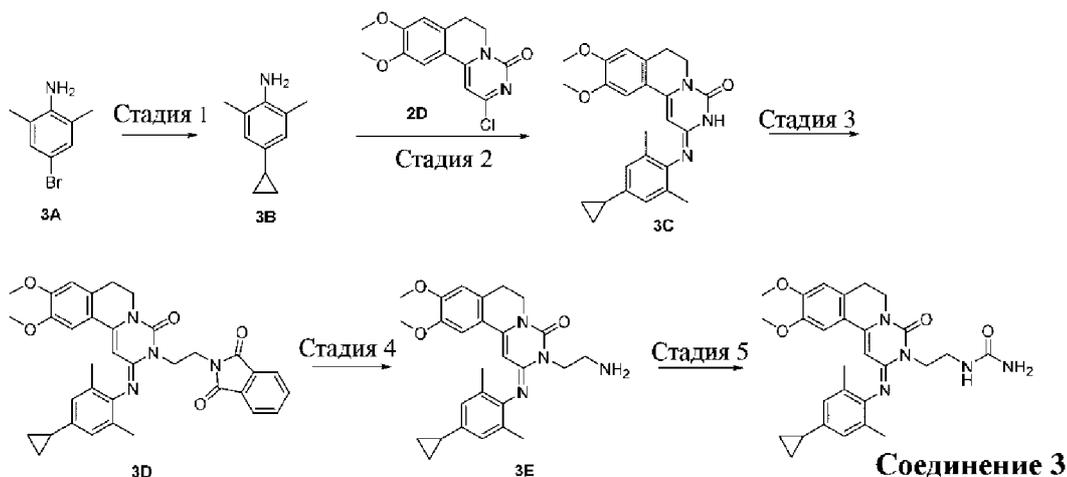
После завершения добавления по каплям обеспечивали протекание реакции в смеси в течение дополнительных 2 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 1 : 0-10 : 1) с получением соединения 2 (0,08 г, выход: 41%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  7.36 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.38-4.35 (s, 2H), 4.18-3.93 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.56-3.53 (m, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.16 (s, 6H).

LC-MS (ESI):  $m/z = 532.3 [M+H]^+$ .

## Пример 3.

(Е)-1-(2-(2-((4-Циклопропил-2,6-диметилфенил)имино)-9,10-диметокси-4-оксо-6,7-дигидро-2Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-3(4Н)-ил)этил)мочевина (соединение 3)



## 5 Стадия 1.

Соединение 3А (3 г, 15,07 ммоль) и циклопропилбороновую кислоту (1,94 г, 22,67 ммоль) растворяли в толуоле (20 мл) и воде (5 мл), последовательно добавляли ацетат палладия (0,34 г, 1,51 ммоль), трициклогексилфосфин (0,47 г, 28,38 ммоль) и фосфат калия (6,40 г, 30,14 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси в атмосфере азота при 10 100°C. После завершения реакции, что контролировали посредством TLC и LC-MS, реакцию прекращали, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части реакционной жидкости, а к остатку добавляли DCM (20 мл). Смесь фильтровали через диатомовую землю, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли и 15 очищали с помощью колонки с силикагелем (дихлорметан : метанол (об./об.) = 20 : 1-10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения 3В (0,70 г, 29%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 162.2 [M+H]^+$ .

## Стадия 2.

2D (0,5 г, 1,71 ммоль) растворяли в изопропаноле (12 мл), добавляли 3В (0,41 г, 20 2,57 ммоль) и после завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при 90°C в течение 24 часов. После завершения реакции реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным 25 водным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли

посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM : MeOH (об./об.) = 20: 1) с получением соединения 3C (0,50 г, выход: 70%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 418.3 [M+H]^+$ .

Стадия 3.

5 Соединение 3C (0,50 г, 1,20 ммоль), 2-(2-бромэтил)изоиндолин-1,3-дион (0,92 г, 3,6 ммоль), карбонат калия (0,50 г, 3,6 ммоль) и йодид натрия (0,54 г, 3,6 ммоль) растворяли в сухом ацетонитриле (20 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси в атмосфере азота и в условиях микроволнового излучения при 120°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакцию жидкость охлаждали до комнатной температуры и  
10 фильтровали, осадок на фильтре промывали дихлорметаном (20 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный осадок разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат (об./об.) = 1 : 0-1 : 1) с получением целевого соединения 3D (0,33 г, выход: 47%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 591.3 [M+H]^+$ .

15 Стадия 4.

Соединение 3D (0,33 г, 0,56 ммоль) растворяли в трихлорметане (10 мл) и этаноле (10 мл), добавляли гидразин-гидрат (0,3 г, 80 вес. %) и смесь равномерно перемешивали и обеспечивали протекание реакции в ней при комнатной температуре в течение 24 часов. После завершения реакции реакцию жидкость фильтровали, фильтрат  
20 концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 1 : 0-5 : 1) с получением соединения 3E (0,18 г, выход: 70%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 461.2 [M+H]^+$ .

Стадия 5.

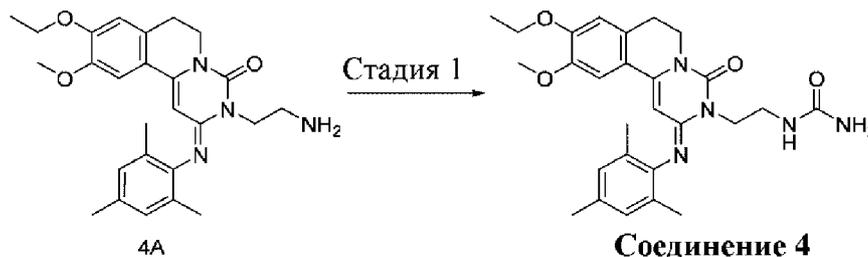
25 Соединение 3E (0,18 г, 0,39 ммоль) растворяли в воде (10 мл), добавляли 1 н. хлористоводородную кислоту (1 мл) и смесь равномерно перемешивали и нагревали до 80°C. В систему по каплям добавляли раствор цианата калия (81 мг, 1 ммоль) в воде (1 мл). После завершения добавления по каплям смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный  
30 водный раствора бикарбоната натрия (10 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 1 : 0-10 : 1) с получением соединения 3 (0,07 г, выход: 36%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  7.03-6.98 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.39-4.36 (m, 2H), 4.19-4.16 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.56-3.52 (m, 2H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.16-0.94 (m, 2H), 0.83-0.61 (m, 2H).

LC-MS (ESI):  $m/z = 504.3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 Пример 4.

(E)-1-(2-(9-Этоксидиметил-2-(метизилимино)-10-метокси-4-оксо-6,7-дигидро-2H-пиримидо[6,1-a]изохинолин-3(4H)-ил)этил)мочевина (соединение 4)



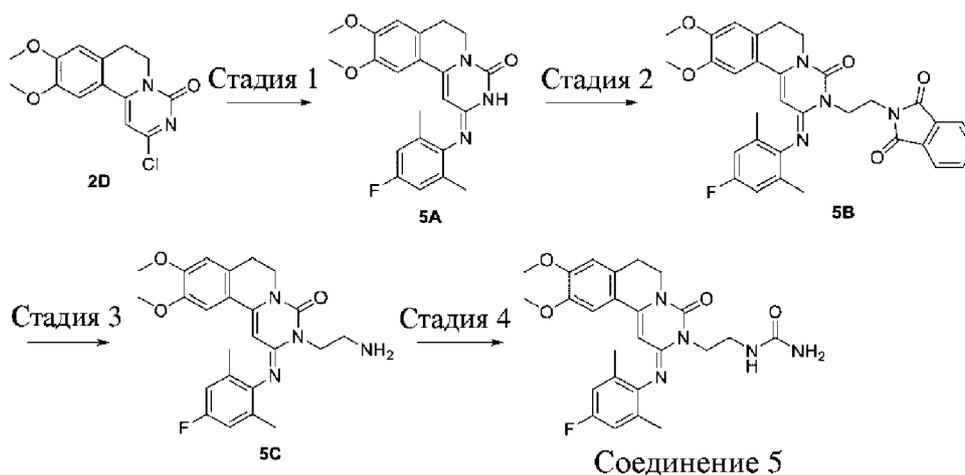
Стадия 1.

10 Соединение 4А (77 мг, 0,17 ммоль) (соединение 4А синтезировано со ссылкой на патент WO 2021143843) растворяли в воде (5 мл), добавляли цианат калия (48,3 мг, 0,6 ммоль, 3,5 экв.) и разбавленную хлористоводородную кислоту (конц. HCl (43 мкл, 0,51 ммоль, 3 экв.) разбавляли водой (5 мл)) и после завершения добавления смесь нагревали до 100°C и обеспечивали протекание реакции в ней в течение 18 часов. После  
15 обеспечения полного реагирования исходных материалов, что контролировали посредством TLC/LCMS, реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали 3 раза дихлорметаном (20 мл), органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, а полученный неочищенный продукт очищали посредством колоночной  
20 хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 10 : 1) с получением соединения 4 (81 мг, 0,16 ммоль, выход: 97%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 492.2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  6.94 (s, 2H), 6.68 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.15 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.49  
25 (m, 3H).

Пример 5. (E)-1-(2-(2-((4-Фтор-2,6-диметилфенил)имино)-9,10-диметокси-4-оксо-6,7-дигидро-2H-пиримидо[6,1-a]изохинолин-3(4H)-ил)этил)мочевина (соединение 5)



## Стадия 1.

2D (0,5 г, 1,71 ммоль) растворяли в изопропанолe (12 мл), добавляли 4-фтор-2-метиланилин (0,32 г, 2,57 ммоль) и после завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при 90°C в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM : MeOH (об./об.) = 20: 1) с получением соединения 5A (0,57 г, выход: 85%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 396.2 [M+H]^+$ .

## Стадия 2.

Соединение 5A (0,57 г, 1,5 ммоль), 2-(2-бромэтил)изоиндолин-1,3-дион (1,15 г, 4,5 ммоль), карбонат калия (0,62 г, 4,5 ммоль) и йодид натрия (0,69 г, 4,5 ммоль) растворяли в сухом ацетонитриле (20 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси в защитной атмосфере защиты и в условиях микроволнового излучения при 120°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, осадок на фильтре промывали дихлорметаном (20 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный осадок разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат (об./об.) = 1 : 0-1 : 1) с получением целевого соединения 5B (0,34 г, выход: 40%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 569.2 [M+H]^+$ .

## Стадия 3.

Соединение 5B (0,34 г, 0,60 ммоль) растворяли в трихлорметане (10 мл) и этаноле (10 мл), добавляли гидразин-гидрат (0,30 г, 80 вес. %) и смесь равномерно перемешивали и

обеспечивали протекание реакции в ней при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную жидкость фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 1 : 0-5 : 1) с получением

5 соединения 5C (0,17 г, выход: 89%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 439.1 [M+H]^+$ .

Стадия 4.

Соединение 5C (0,085 г, 0,2 ммоль) растворяли в воде (10 мл), добавляли 1 н. хлористоводородную кислоту (1 мл) и смесь равномерно перемешивали и нагревали до

10 80°C. В систему по каплям добавляли раствор цианата калия (81 мг, 1 ммоль) в воде (1 мл). После завершения добавления по каплям смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. в данных условиях. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2). Органические фазы объединяли, высушивали

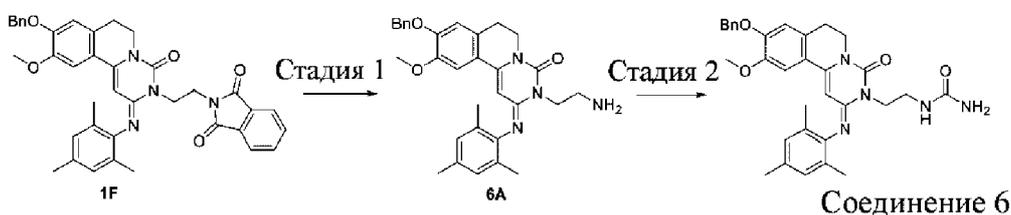
15 над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 1 : 0-10 : 1) с получением соединения 5 (0,09 г, выход: 93%).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  6.78 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.35 (s,

20 1H), 4.26-4.23 (m, 2H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.45-3.42(m, 2H), 2.84-2.81 (m, 2H), 1.99 (s, 6H).

LC-MS (ESI):  $m/z = 482.3 [M+H]^+$ .

Пример 6. (E)-1-(2-(9-(Бензилокси)-2-(мезитилимино)-10-метокси-4-оксо-6,7-дигидро-2H-пиримидо[6,1-a]изохинолин-3(4H)-ил)этил)мочевина (соединение 6)



Стадия 1.

Соединение 1F (0,2 г, 0,31 ммоль) растворяли в трихлорметане (10 мл) и этаноле (10 мл), добавляли гидразин-гидрат (194 мг, 3,1 ммоль, 10 экв., 80% вес./вес.) и обеспечивали протекание реакции в смеси в течение ночи при комнатной температуре.

30 После завершения реакции, что контролировали посредством TLC/LCMS, реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл) и смесь

экстрагировали дихлорметаном (40 мл × 2). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол = 10 : 1) с получением продукта 6А (63 мг, 0,12 ммоль, выход: 40%).

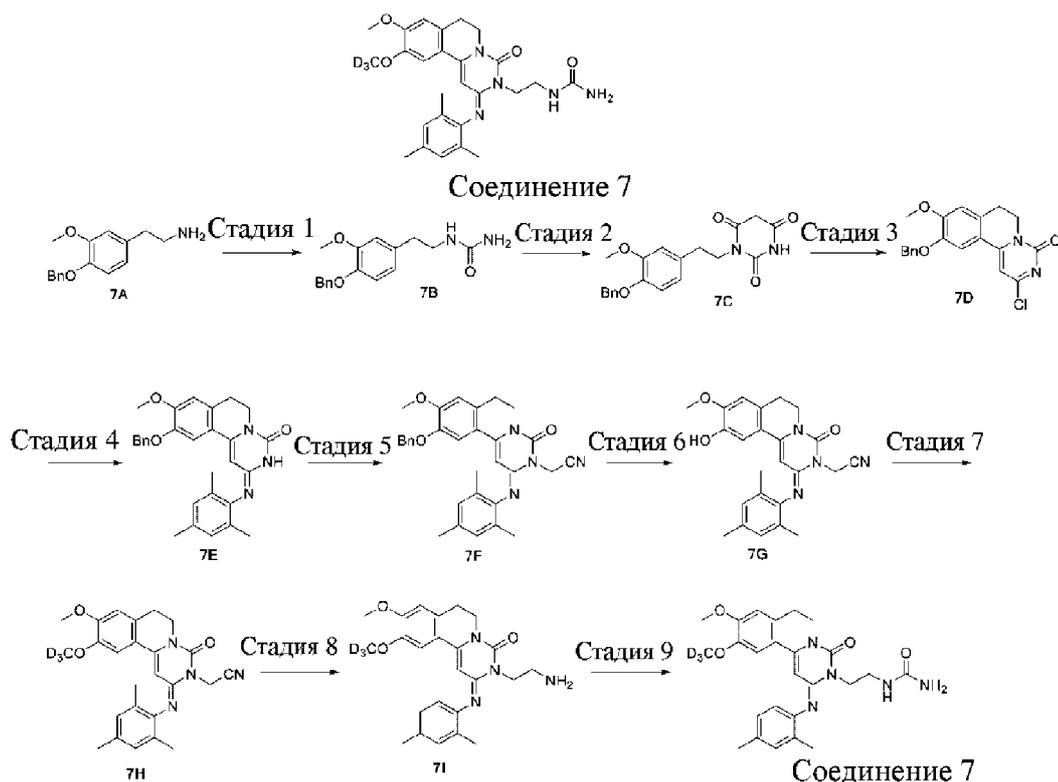
Стадия 2.

Соединение 6А (63 мг, 0,12 ммоль) растворяли в воде (5 мл), добавляли цианат калия (34 мг, 0,42 ммоль, 3,5 экв.) и концентрированную хлористоводородную кислоту (0,03 мл, 0,36 ммоль, 3 экв.), разбавленную водой (5 мл), и после завершения добавления смесь нагревали до 100°C и обеспечивали протекание реакции в ней в течение ночи. После завершения реакции, что контролировали посредством TLC/LCMS, реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный осадок разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол = 10 : 1) с получением соединения 6 (51 мг, 0,09 ммоль, выход: 77%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 554.3 [M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41-7.33 (m, 5H), 6.92 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.08 (s, 6H).

Пример 7. (E)-1-(2-(2-(Мезитилимино)-9-метокси--(метокси-d3)-4-оксо-6,7-дигидро-2H-пиримидо[6,1-a]изохинолин-3(4H)-ил)этил)мочевина (соединение 7)



#### Стадия 1.

Соединение 2-(4-(бензилокси)-3-метоксифенил)этанамин (7A) (синтезировано со ссылкой на содержание, описанное в *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(4), 856–868.) (51,5 г, 0,20 моль) растворяли в воде (300 мл), порциями добавляли цианат калия (32,4 г, 0,40 моль), смесь равномерно перемешивали, а затем по каплям добавляли 2 н. хлористоводородную кислоту (240 мл). После завершения добавления по каплям смесь нагревали с обратным холодильником и обеспечивали протекание реакции в течение ночи. Реакционную жидкость охлаждали до 0°C и фильтровали, а осадок на фильтре ополаскивали ледяным этанолом и высушивали с получением целевого соединения 7B (38,0 г, выход: 63%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 301.2 [M+H]^+$ .

#### Стадия 2.

Соединение 7B (38 г, 0,13 моль) растворяли в безводном этаноле (300 мл), добавляли диэтилмалонат (27 г, 0,17 моль), смесь равномерно перемешивали, а затем по каплям добавляли этоксид натрия (133 г, 0,39 моль, 20 вес. % в EtOH). После завершения добавления по каплям смесь нагревали с обратным холодильником и обеспечивали протекание реакции в течение ночи. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, концентрировали до 150 мл при пониженном давлении, разбавляли водой (150 мл), pH регулировали до 6,0 с помощью 5 н. хлористоводородной кислоты и

фильтровали, а осадок на фильтре промывали водой (150 мл) и высушивали с получением целевого соединения 7C (42 г, выход: 90%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 369.1 [M+H]^+$ .

Стадия 3.

5 Соединение 7C (42 г, 114 ммоль) растворяли в оксихлориде фосфора (300 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси в течение ночи при 120°C. После завершения реакции реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, остаток медленно добавляли в ледяную воду (300 мл) и добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для регулирования pH до 6,0.  
10 Смесь экстрагировали дихлорметаном (500 мл × 3), органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM : MeOH (об./об.) = 40: 1) с получением целевого соединения 7D (12,7 г, выход: 30%).

15 LC-MS (ESI):  $m/z = 369.1 [M+H]^+$ .

Стадия 4.

7D (0,82 г, 2,22 ммоль) растворяли в изопропанолу (120 мл), добавляли 2,4,6-триметиланилин (0,446 г, 3,3 ммоль), а после завершения добавления обеспечивали протекание реакции в смеси при 90°C в течение 24 часов. После завершения реакции  
20 реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (100 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали  
25 при пониженном давлении и остаток разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM : MeOH (об./об.) = 20: 1) с получением соединения 7E (0,53 г, выход: 55%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 468.2 [M+H]^+$ .

Стадия 5.

30 Соединение 7E (0,53 г, 1,13 ммоль), бромацетонитрил (0,54 г, 3,9 ммоль) и карбонат лития (0,69 г, 3,3 ммоль) последовательно растворяли в сухом ацетонитриле (10 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси в атмосфере азота при 90°C в течение 18 часов. После завершения реакции реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, осадок на фильтре промывали дихлорметаном (80 мл), фильтрат  
35 концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт

разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 1 : 0-20 : 1) с получением целевого соединения 7F (0,5 г, выход: 42%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 507.3 [M+H]^+$ .

Стадия 6.

5 Соединение 7F (0,5 г, 1,0 ммоль) растворяли в этилацетате (50 мл), добавляли палладий на угле (0,3 г, 10% вес./вес.) и обеспечивали протекание реакции в смеси в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 3 часов. После обеспечения полного реагирования исходных материалов, что регулировали посредством TLC/LCMS, реакционную жидкость фильтровали с удалением палладия на угле, осадок на фильтре  
10 дважды промывали этилацетатом (20 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1) с получением соединения 7G (0,21 г, выход: 58%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 417.3 [M+H]^+$ .

15 Стадия 7.

Соединение 7G (210 мг, 0,64 ммоль) растворяли в DMF (20 мл), последовательно добавляли дейтерированный йодметан (186 мг, 1,28 ммоль) и карбонат калия (177 мг, 1,28 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. После обеспечения полного реагирования исходных материалов, что контролировали  
20 посредством TLC/LCMS, реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (40 мл × 2). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир :  
25 этилацетат = 3 : 1) с получением соединения 7H (180 мг, выход: 64%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 434.2 [M+H]^+$ .

Стадия 8.

Соединение 7H (180 мг, 0,414 ммоль) добавляли в этанол (10 мл), порциями добавляли никель Ренея (150 мг) при комнатной температуре, добавляли гидразин-гидрат (1 мл) и  
30 смесь нагревали до 60°C и обеспечивали протекание реакции в ней в течение 1 часа. После завершения реакции реакционную жидкость охлаждали до комнатной и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 7I (0,12 г, выход: 66%), которое непосредственно применяли для последующей реакции без дополнительной очистки.

35 LC-MS (ESI):  $m/z = 438.2 [M+H]^+$ .

## Стадия 9.

Соединение 7I (0,12 г, 0,23 ммоль) растворяли в воде (10 мл), добавляли 1 н. хлористоводородную кислоту (1 мл) и смесь равномерно перемешивали и нагревали до 80°C. в систему по каплям добавляли раствор цианата калия (81 мг, 1 ммоль) в воде (1 мл).

5 После завершения добавления по каплям смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. в данных условиях. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 2). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и  
10 остаток разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 1 : 0-10 : 1) с получением соединения 7 (0,08 г, выход: 41%).

LC-MS (ESI):  $m/z = 481.3 [M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) δ 6.80 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.25  
-4.22 (m, 2H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.45-3.42 (m, 2H), 2.83-2.81 (m, 1H), 2.17 (s, 3H),  
15 1.96 (s, 6H).

## Биологическое исследование.

1. In vitro анализ ингибирующей активности соединений в отношении ферментов PDE 3A и PDE 4B2.

## Экспериментальные материалы:

20 Многоканальный ридер Envision 2104 (PerkinElmer)

Черный 96-луночный планшет (кат. № 6005540, PerkinElmer)

Набор для анализа PDE3A (BPS, кат. № 79736), набор для анализа PDE4B2 (BPS, кат. № 60343).

- Рекомбинантный фермент PDE3A
- 25 • Рекомбинантный фермент PDE4B2
- FAM-Cyclic-3', 5'-AMP
- Буфер для анализа PDE
- Связывающее вещество

Разбавитель связывающего вещества (cAMP)

30 Стадии эксперимента.

1) Получение рабочего раствора FAM cAMP. К 1980 мкл буфера для анализа PDE добавляли 20 мкл исходного раствора FAM-Cyclic-3', 5'-AMP. Смесь добавляли во все лунки по 25 мкл/лунку.

2) Получение раствора соединения: исследуемые соединения растворяли в DMSO с  
35 получением 10 mM исходного раствора. Исходный раствор соединения разбавляли в DMSO

до 100-кратной максимальной дозы разбавителя. 5 мкл 100-кратной максимальной дозы разбавителя добавляли к 45 мкл буфера для анализа PDE для получения максимальной дозы рабочего раствора соединения. Затем рабочий раствор соединения подвергали двойному разбавлению буфером для анализа PDE, содержащим 10% DMSO, с получением рабочих растворов соединения различных концентраций. Рабочие растворы соединения добавляли в лунки с соединением по 5 мкл/лунку. В каждую контрольную лунку добавляли 5 мкл буфера для анализа PDE, содержащего 10% DMSO.

3) Получение раствора фермента PDE. Исходные растворы ферментов PDE3A и PDE4B2 разбавляли до 150 пг/мкл и 50 пг/мкл соответственно буфером для анализа PDE и добавляли во все лунки с соединением и контрольные лунки со средой-носителем по 20 мкл/лунку. В лунки холостого контроля добавляли по 20 мкл буфера для анализа PDE.

4) Обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 1 ч.

5) Получение связывающего средства. К 7920 мкл разбавителя связывающего средства добавляли 80 мкл связывающего средства и смесь хорошо перемешивали и добавляли во все лунки по 100 мкл/лунку.

6) Обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 1 ч.

7) Считывали FP с помощью Envision.

8) Формула для расчета исходных данных:

$$\% \text{ степени ингибирования} = (FP_V - FP_S) / (FP_V - FP_B) \times 100\%$$

$FP_S$  = FP образца

$FP_V$  = FP контрольной среды-носителя

$FP_B$  = FP холостого контроля.

Нелинейный регрессионный анализ log[доза]-степень ингибирования проводили с помощью программного обеспечения GraphPad и рассчитывали IC<sub>50</sub>.

Результаты эксперимента.

Соединения по настоящему изобретению обладали превосходной ингибирующей активностью в отношении PDE 3 и PDE 4 со значениями IC<sub>50</sub> ниже 500 нМ. Некоторые соединения с хорошей ингибирующей активностью характеризовались значением IC<sub>50</sub>, составляющим менее 200 нМ, некоторые соединения с лучшей ингибирующей активностью характеризовались значением IC<sub>50</sub>, составляющим менее 100 нМ, и некоторые соединения с превосходной ингибирующей активностью характеризовались значением IC<sub>50</sub>, составляющим менее 50 нМ. Например, для PDE 3 значение IC<sub>50</sub> соединения 1 составляло 0,15 нМ, а значение IC<sub>50</sub> соединения 7 составляло 0,17 нМ. Результаты исследования некоторых соединений перечислены в таблице ниже.

Таблица 1. Результаты скринингового анализа соединений *in vitro*

Соединение	PDE 3A IC <sub>50</sub> (нМ)
1	A
2	B
3	A
4	A
5	B
7	A

A:  $0 \text{ нМ} < \text{IC}_{50} \leq 50 \text{ нМ}$ ;

B:  $50 \text{ нМ} < \text{IC}_{50} \leq 100 \text{ нМ}$ ;

C:  $100 \text{ нМ} < \text{IC}_{50} \leq 200 \text{ нМ}$ ;

D:  $200 \text{ нМ} < \text{IC}_{50}$ ;

5 NT: не тестировали.

2. Исследование ингибирующего действия соединений в отношении бронхоспазма, вызванного метахолином, на морских свинках

В качестве подопытных животных в этом исследовании были выбраны самцы морской свинки. Группе, получавшей лекарственное средство, перорально вводили RPL554, соединение 1 и соединение 7 в дозе 10 мг/кг соответственно, а контрольной группе вводили равную дозу растворителя. Животных помещали в аэрозольную камеру прибора WBP через 2, 4 и 6 ч. после воздействия лекарственного средства. После адаптации животные вдыхали 300 мкл раствора ацетилхолина (0,5 мг/мл) посредством распыления. После окончания воздействия метахолина (Mch) значения Penh непрерывно регистрировали в течение 7 минут. Процент ингибирования бронхоспазма соединениями рассчитывали на основе значений Penh.

Степень ингибирования бронхоспазма каждым соединением при пероральной дозе 10 мг/кг показана в таблице ниже.

Степень ингибирования	RPL554	Соединение 1	Соединение 7
6 ч.	35%	69%	80%

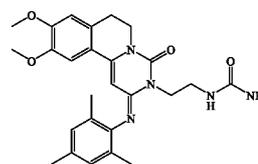
3. Эксперимент на кольцах трахеи морской свинки

20 Экспериментальный способ: кольца трахеи морской свинки помещали в специальную культуральную среду (Кребса-Хенселейта) и балансировали при напряжении 1 г в течение 40 минут; карбахол добавляли в количестве, достаточном для достижения 100% сужения колец трахеи; добавляли  $1 \times 10^6 \text{ М}$  лекарственного средства для выявления изменений сократительного напряжения колец трахеи.

Условия исследования. Разовая доза 10 мкМ, 4 образца в каждой группе, расчет времени начала 50% ингибирования и времени восстановления 50% ингибирования при этой дозе.

Название соединения	OT <sub>50</sub> (мин.)	RT <sub>50</sub> (ч.)	% ингибирования при 6,75 ч.
RPL554	25.51	> 6.75h	56.70
Соединение 7	19.97	> 6.75h	75.94

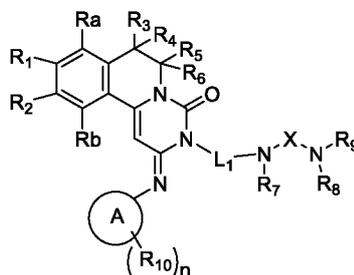
5 Вывод: в этом эксперименте соединение 7 характеризовалось более коротким временем начала и большей продолжительностью действия, чем RPL554, а его степень ингибирования в отношении сужения трахеи через 6,75 ч. была выше, чем у RPL.



Примечания: структура RPL554 представляет собой:

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (I), или его стереоизомер, сольват или фармацевтически приемлемая соль,



I

(I),

5  
10  
15  
где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_a$  и  $R_b$  независимо представляют собой H, дейтерий, галоген, CN, OH,  $NH_2$ ,  $-NHC_{1-4}$ алкил,  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-OC_{1-4}$ алкил,  $-O(CH_2)_mC_{3-6}$ циклоалкил,  $-O(CH_2)_m$ фенил,  $-O(CH_2)_m$ -4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O,  $-O(CH_2)_m$ -5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O,  $C_{1-4}$ алкил,  $-(CH_2)_mC_{3-6}$ циклоалкил,  $-(CH_2)_m$ фенил,  $-(CH_2)_m$ -4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, или  $-(CH_2)_m$ -5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, где алкил, фенил, циклоалкил, гетероциклоалкил и гетероарил необязательно дополнительно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-4}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкокси, галоген- $C_{1-4}$ алкокси, CN,  $NH_2$ ,  $-NHC_{1-4}$ алкила,  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$  и OH;

20  
необязательно  $R_1$  и  $R_2$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, или  $C_4$ -карбоцикл, где гетероцикл и карбоцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена,  $C_{1-4}$ алкила, галоген- $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-4}$ алкокси, дейтерированного  $C_{1-4}$ алкокси и галоген- $C_{1-4}$ алкокси;

25  
 $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой H, дейтерий, галоген,  $C_{1-4}$ алкил и  $-(CH_2)_mC_{3-6}$ циклоалкил, где алкил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, CN и  $NH_2$ ;

необязательно  $R_3$  и  $R_4$  или  $R_5$  и  $R_6$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $C_{3-6}$ циклоалкил;

X представляет собой CO или  $SO_2$ ;

30  
кольцо A представляет собой фенил, конденсированный  $C_{9-10}$ карбоцикл или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O;

L<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкилен, где алкилен необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-4</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси и галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси;

R<sub>7</sub> представляет собой H, C<sub>1-4</sub>алкил или -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>циклоалкил, где алкил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-4</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси и галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси;

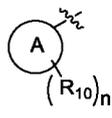
R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> независимо представляют собой H, C<sub>1-4</sub>алкил и C<sub>3-6</sub>циклоалкил;

необязательно R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, где гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из =O, дейтерия, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси и галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси;

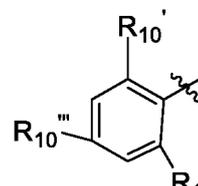
каждый R<sub>10</sub> независимо представляет собой H, галоген, CN, NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-4</sub>алкил, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, OH, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>2-4</sub>алкенил, C<sub>2-4</sub>алкинил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -O-C<sub>3-6</sub>циклоалкил или C<sub>1-4</sub>алкокси, где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и алкокси необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, CN, NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-4</sub>алкила, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub> и OH;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый m независимо равняется 0, 1, 2, 3 или 4;



при условии, что если  $(R_{10})_n$  представляет собой



$R_{10}''', R_{10}'', R_{10}''$  и  $R_{10}'$

определены в R<sub>10</sub>, и соединение удовлетворяет следующему:

- (i) R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> одновременно не представляют собой метокси; или
- (ii) не все R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> представляют собой H; или
- (iii) R<sub>10'''</sub> не представляет собой H или метил.

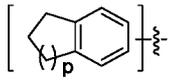
2. Соединение или его стереоизомер, сольват или фармацевтически приемлемая соль по п. 1,

где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> независимо представляют собой H, дейтерий, галоген, CN, OH, NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-4</sub>алкил, -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -OC<sub>1-4</sub>алкил, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, C<sub>1-4</sub>алкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3-6</sub>циклоалкил или -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена,

C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-4</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси и галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси;

необязательно R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, или C<sub>5-6</sub>карбоцикл, причем гетероцикл и карбоцикл необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси и галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> независимо представляют собой H, дейтерий, галоген и C<sub>1-4</sub>алкил, где алкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, CN и NH<sub>2</sub>;

10 кольцо A представляет собой фенил, , пиридил, пиримидил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил или изоксазолил;

L<sub>1</sub> представляет собой C<sub>2-4</sub>алкилен, где алкилен необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, C<sub>1-4</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси и галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси;

15 R<sub>7</sub> представляет собой H или C<sub>1-4</sub>алкил, где алкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, C<sub>1-4</sub>алкокси, дейтерированного C<sub>1-4</sub>алкокси и галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси;

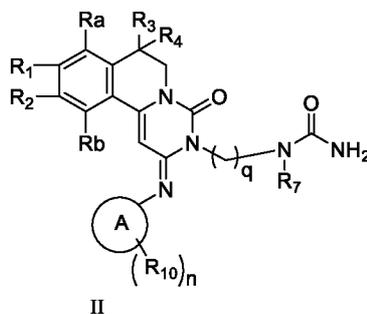
R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> независимо представляют собой H, C<sub>1-4</sub>алкил и C<sub>3-6</sub>циклоалкил;

20 необязательно R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, где гетероцикл необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из =O, дейтерия, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>алкокси;

25 каждый R<sub>10</sub> независимо представляет собой H, галоген, CN, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>2-4</sub>алкенил, C<sub>2-4</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил или C<sub>1-4</sub>алкокси, где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и алкокси необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила и CN;

p равняется 1 или 2.

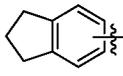
3. Соединение или его стереоизомер, сольват или фармацевтически приемлемая соль по п. 2, характеризующееся тем, что соединение имеет структуру формулы II:



где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_a$  и  $R_b$  независимо представляют собой H, дейтерий, галоген, CN, OH, -  
 ОС<sub>1-4</sub>алкил, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>С<sub>3-6</sub>циклоалкил, С<sub>1-4</sub>алкил или -(СН<sub>2</sub>)<sub>m</sub>С<sub>3-6</sub>циклоалкил, где алкил и  
 циклоалкил необязательно дополнительно замещены 1-3 группами, выбранными из  
 5 дейтерия, галогена, С<sub>1-4</sub>алкила, С<sub>1-4</sub>алкокси, дейтерированного С<sub>1-4</sub>алкила,  
 дейтерированного С<sub>1-4</sub>алкокси и галоген-С<sub>1-4</sub>алкокси;

необязательно  $R_1$  и  $R_2$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-  
 6-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, S или O, или С<sub>5</sub>-  
 6карбоцикл, причем гетероцикл и карбоцикл необязательно замещены 1-3 группами,  
 10 выбранными из дейтерия, галогена, С<sub>1-4</sub>алкила, галоген-С<sub>1-4</sub>алкила и С<sub>1-4</sub>алкокси;

$R_3$  и  $R_4$  независимо представляют собой H, дейтерий, галоген и С<sub>1-4</sub>алкил, где алкил  
 необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из дейтерия, F, Cl, Br и I;

кольцо A представляет собой фенил, , тиенил, тиазолил, изотиазолил,  
 оксазолил или изоксазолил;

15  $R_7$  представляет собой H или С<sub>1-3</sub>алкил, где алкил необязательно замещен 1-3  
 группами, выбранными из дейтерия, галогена, С<sub>1-4</sub>алкокси, дейтерированного С<sub>1-4</sub>алкокси и  
 галоген-С<sub>1-4</sub>алкокси;

каждый  $R_{10}$  независимо представляет собой H, галоген, CN, С<sub>1-4</sub>алкил, С<sub>2-4</sub>алкенил,  
 С<sub>2-4</sub>алкинил, С<sub>3-6</sub>циклоалкил или С<sub>1-4</sub>алкокси, где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и  
 20 алкокси необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, галогена, С<sub>1</sub>-  
 4алкила и CN;

q равняется 1, 2 или 3.

4. Соединение или его стереоизомер, сольват или фармацевтически приемлемая  
 25 соль по п. 3,

где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_a$  и  $R_b$  независимо представляют собой H, метокси, этокси, пропокси,  
 изопропокси, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>циклопропил, метил, этил, пропил, изопропил или -  
 (СН<sub>2</sub>)<sub>m</sub>циклопропил, где метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропил, метил,  
 этил, пропил, изопропил и циклопропил необязательно дополнительно замещены 1-3

группами, выбранными из дейтерия, F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, дейтерированного метила, дейтерированного этила, дейтерированного пропила, дейтерированного метокси, дейтерированного этокси, дейтерированного пропокси, галогенметокси, галогенэтокси и галогенпропокси;

5           необязательно R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют



и необязательно замещены 1-2 группами, выбранными из дейтерия, F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила, метокси, этокси, пропокси, галогенметила, галогенэтила и галогенпропила;

10           R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> независимо представляют собой H, дейтерий, F, Cl, Br, I, метил, этил или пропил, где метил, этил или пропил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, F, Cl, Br и I;

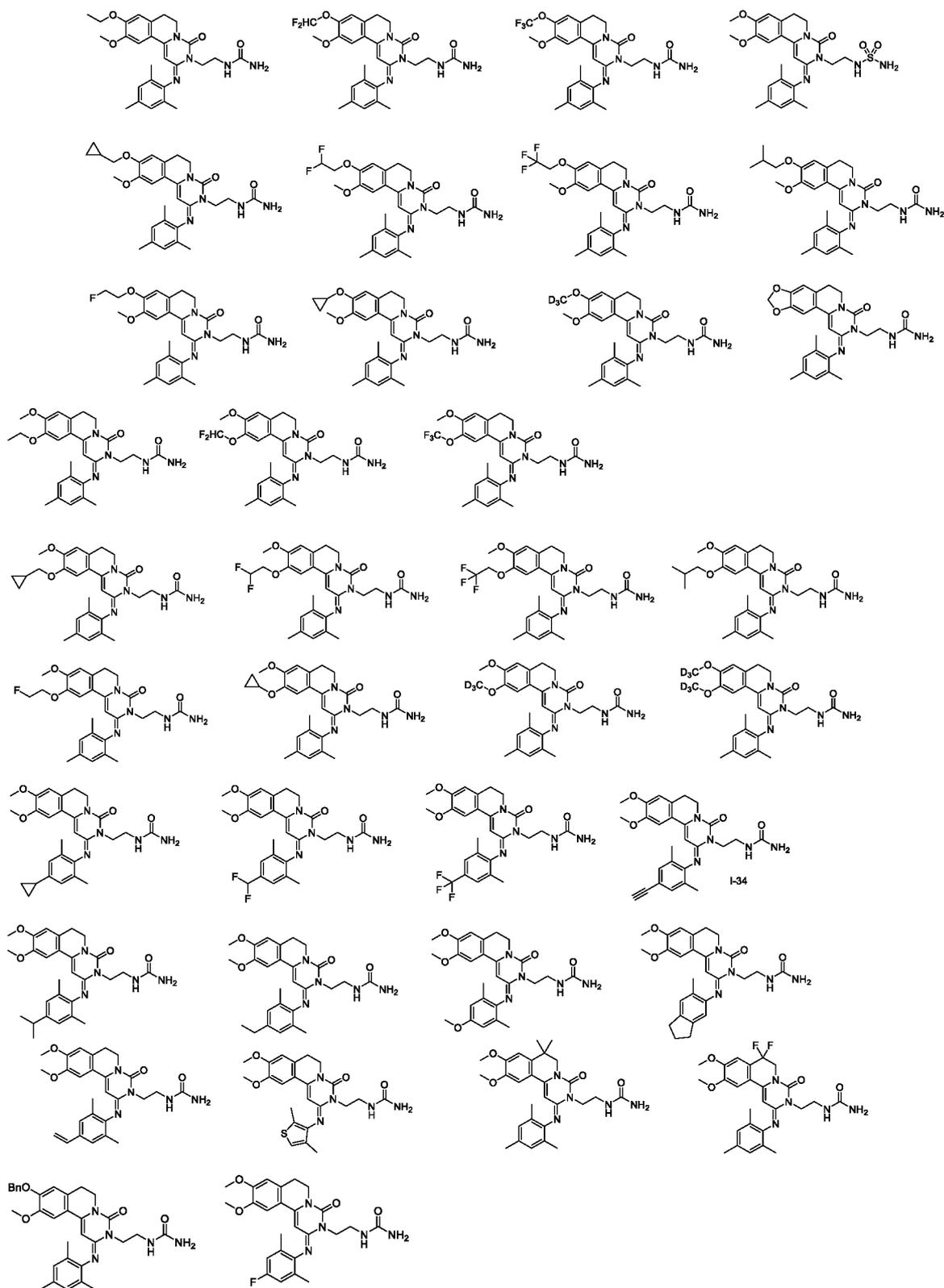
кольцо A представляет собой фенил, , тиенил или тиазолил;

15           R<sub>7</sub> представляет собой H, метил, этил, пропил или изопропил, где метил, этил, пропил или изопропил необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, F, Cl, Br, I, метокси, этокси, пропокси, дейтерированного метила, дейтерированного этила, дейтерированного пропила, дейтерированного метокси, дейтерированного этокси, дейтерированного пропокси, галогенметокси, галогенэтокси и галогенпропокси;

20           каждый R<sub>10</sub> независимо представляет собой H, F, Cl, Br, I, CN, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, этенил, пропенил, аллил, этинил, пропинил, циклопропил, циклобутил, метокси, этокси или пропокси, где метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, этенил, пропенил, аллил, этинил, пропинил, циклопропил, циклобутил, метокси, этокси и пропокси необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из дейтерия, F, Cl, Br, I, метила, этила, пропила и CN;

q равняется 2 или 3.

25           5.       Соединение или его стереоизомер, сольват или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, характеризующееся тем, что соединение выбрано из одной из следующих структур:



5

6. Фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит соединение или его стереоизомер, сольват или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-5, и фармацевтически приемлемый носитель и/или вспомогательное средство.

7. Применение соединения или его стереоизомера, сольвата или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-5 или композиции по п. 6 при получении лекарственного средства для лечения/предупреждения PDE3/4-опосредованных заболеваний.

5

8. Применение по п. 7, где PDE3/4-опосредованные заболевания выбраны из COPD и астмы.