

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491551** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.08.08

(51) Int. Cl. *A61P 25/28* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.12.16

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ БИЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(31) **63/290,783; 63/312,696**

(32) **2021.12.17; 2022.02.22**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/053113**

(87) **WO 2023/114456 2023.06.22**

(71) Заявитель:
АТИРА ФАРМА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Кавас Лин, Черч Кевин, Тейлор
Роберт, Джонстон Джуэл, Боутмен
Дуглас (US)**

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

(57) В настоящем документе представлены соединения и их композиции для модуляции факторов роста гепатоцитов. В некоторых вариантах осуществления представлены соединения и композиции для лечения заболеваний, в том числе неврологических нарушений.

202491551
A1

202491551

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581298EA/061

ПРИМЕНЕНИЕ БИЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[1] Настоящее изобретение в целом относится к применению соединений и композиций для лечения заболеваний, таких как легкое когнитивное нарушение.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[2] Фактор роста гепатоцитов (HGF) представляет собой плейотропный белковый фактор, вовлеченный в многочисленные биологические процессы, в том числе эмбриональное развитие и развитие органов, регенерацию и воспаление. HGF является важнейшим фактором развития и созревания нейронов коры головного мозга, двигательных, сенсорных, симпатических и парасимпатических нейронов. HGF транслируется и секретируется в виде неактивного про-HGF, но после расщепления образовавшиеся α и β -субъединицы соединяются дисульфидной связью с образованием активного гетеродимера. Экспрессия HGF происходит преимущественно в мезенхимальных клетках, таких как фибробласты, хондробласты, адипоциты и эндотелий. Экспрессия также была продемонстрирована в центральной нервной системе (ЦНС), в том числе в нейронах, астроцитах и эпендимальных клетках (Nakamura and Mizuno, 2010). Все биологические действия HGF опосредуются посредством MET, тирозинкиназы трансмембранного рецептора, который служит единственным известным рецептором для HGF. Известно, что MET участвует в различных биологических процессах, с продемонстрированной ролью в развитии, регенерации и реакции на повреждение. После связывания HGF с внеклеточным доменом MET, гомодимеризация белка MET приводит к автофосфорилированию внутриклеточного домена. Фосфорилирование внутриклеточных доменов MET приводит к рекрутированию и фосфорилированию различных эффекторных белков, в том числе Gab1, GRB2, фосфолипазы C и Stat3 (Gherardi et al., 2012; Organ and Tsao, 2011). Такие эффекторные белки затем взаимодействуют с нисходящими сигнальными путями, в том числе PI3K/Akt, Ras/Raf/MAPK, RAC1/CDC42, RAP/FAK и другими, чтобы влиять на широкий ряд клеточных компонентов, в том числе регуляцию генов, цитоскелетные перегруппировки, прогрессию клеточного цикла, клеточную адгезию, выживание и пролиферацию (Organ and Tsao, 2011).

[3] Поскольку HGF играет важную роль в развитии (Nakamura et al., 2011), гомеостазе (Funakoshi and Nakamura, 2003), подавлении гибели клеток и регенерации (Matsumoto et al., 2014), стимуляция сигнальной системы HGF/MET является идеальной мишенью для терапии целого ряда заболеваний. Терапевтические препараты, включающие модуляцию активности HGF, были предложены для лечения заболеваний и повреждений во многих различных типах тканей, в том числе печени, почек, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистых компонентов, легких, кожи, нервной системы и мускулатуры (Matsumoto et al., 2014). Тем не менее, высокоэффективные соединения,

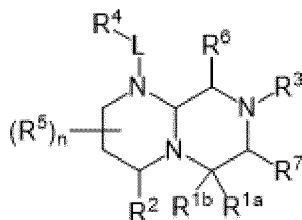
пригодные для модуляции сигнальной активности HGF/MET, еще предстоит изучить и обнаружить.

[4] Несмотря на прогресс, достигнутый в этой области, остается потребность в улучшенных соединениях и способах лечения HGF-модулированных заболеваний. Соответственно, в одном аспекте настоящего документа представлены соединения, которые модулируют HGF, для применения при лечении нейродегенеративных заболеваний.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[5] В определенных вариантах осуществления данного документа описаны соединения и их композиции для модуляции фактора роста гепатоцитов (HGF) для лечения заболеваний. Неограничивающие иллюстративные варианты осуществления включают:

[6] Вариант осуществления 1. Способ лечения легкого когнитивного нарушения у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой прямую связь, $-C(=O)-$, $-(CR^aR^b)_m-C(=O)-$, $-C(=O)-(CR^aR^b)_m-$ или $-(CR^aR^b)_m-$;

каждый R^a и R^b независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил;

R^{1a} и R^{1b} независимо представляют собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, галоген или C_6-C_{10} арилалкил;

R^2 представляет собой H, оксо или тиоксо;

R^3 представляет собой C_2-C_6 алкил, C_3-C_6 алкенил, C_3-C_6 алкинил, C_3-C_{12} циклоалкил, C_3-C_6 циклоалкилалкил, C_6-C_{10} арилалкил, 5-10-членный гетероарилалкил или 5-10-членный гетероциклилалкил,

где 5-10-членный гетероарилалкил или 5-10-членный гетероциклилалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из азота и кислорода;

R^4 представляет собой C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил или 5-10-членный гетероциклил,

где 5-10-членный гетероарил или 5-10-членный гетероциклил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из азота и кислорода;

каждый R^5 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, оксо или галоген;

R^6 представляет собой H, C_1-C_6 алкил или оксо;

R^7 представляет собой H или оксо;

m представляет собой 1 или 2; и

n представляет собой целое число от 0 до 3;

где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_{12} циклоалкил, C_3-C_{12} циклоалкилалкил, C_6-C_{10} арил, C_6-C_{10} арилалкил, 5-10-членный гетероарил, 5-10-членный гетероарилалкил, 5-10-членный гетероциклил и 5-10-членный гетероциклилалкил необязательно замещен одним-пятью заместителями, выбранными из гидроксила, галогена, амино, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, циано, $-(C=O)NH_2$, нитро, $-SO_2(C_1-C_6 \text{ алкил})$ и $-CO_2H$.

[7] Вариант осуществления 2. Способ по варианту осуществления 1, в котором L представляет собой $-C(=O)-$ или $-(CR^aR^b)_m-$.

[8] Вариант осуществления 3. Способ по варианту осуществления 1 или 2, в котором L представляет собой $-C(=O)-$.

[9] Вариант осуществления 4. Способ по варианту осуществления 1 или 2, в котором L представляет собой $-(CR^aR^b)_m-$.

[10] Вариант осуществления 5. Способ по варианту осуществления 4, в котором каждый R^a и R^b представляет собой H, а m представляет собой 1.

[11] Вариант осуществления 6. Способ по любому из вариантов осуществления 1-5, в котором каждый R^{1a} и R^{1b} независимо представляет собой H; C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена, $-CO_2H$ и $-C(=O)NH_2$; C_1-C_6 алкокси; галоген; или C_6-C_{10} арилалкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена и амино.

[12] Вариант осуществления 7. Способ по варианту осуществления 6, в котором каждый R^{1a} и R^{1b} независимо представляет собой H, метил, фтор, 2-метилбутил, $-CH_2F$, метокси, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2C(=O)NH_2$, бензил или 4-аминобензил.

[13] Вариант осуществления 8. Способ по варианту осуществления 6, в котором каждый R^{1a} и R^{1b} независимо представляет собой H или C_1-C_3 алкил.

[14] Вариант осуществления 9. Способ по варианту осуществления 8, в котором R^{1a} представляет собой метил и R^{1b} представляет собой H.

[15] Вариант осуществления 10. Способ по варианту осуществления 8, в котором каждый R^{1a} и R^{1b} представляет собой H.

[16] Вариант осуществления 11. Способ по любому из вариантов осуществления 1-10, в котором R^2 представляет собой H.

[17] Вариант осуществления 12. Способ по любому из вариантов осуществления 1-10, в котором R^2 представляет собой тиоксо.

[18] Вариант осуществления 13. Способ по любому из вариантов осуществления 1-10, в котором R^2 представляет собой оксо.

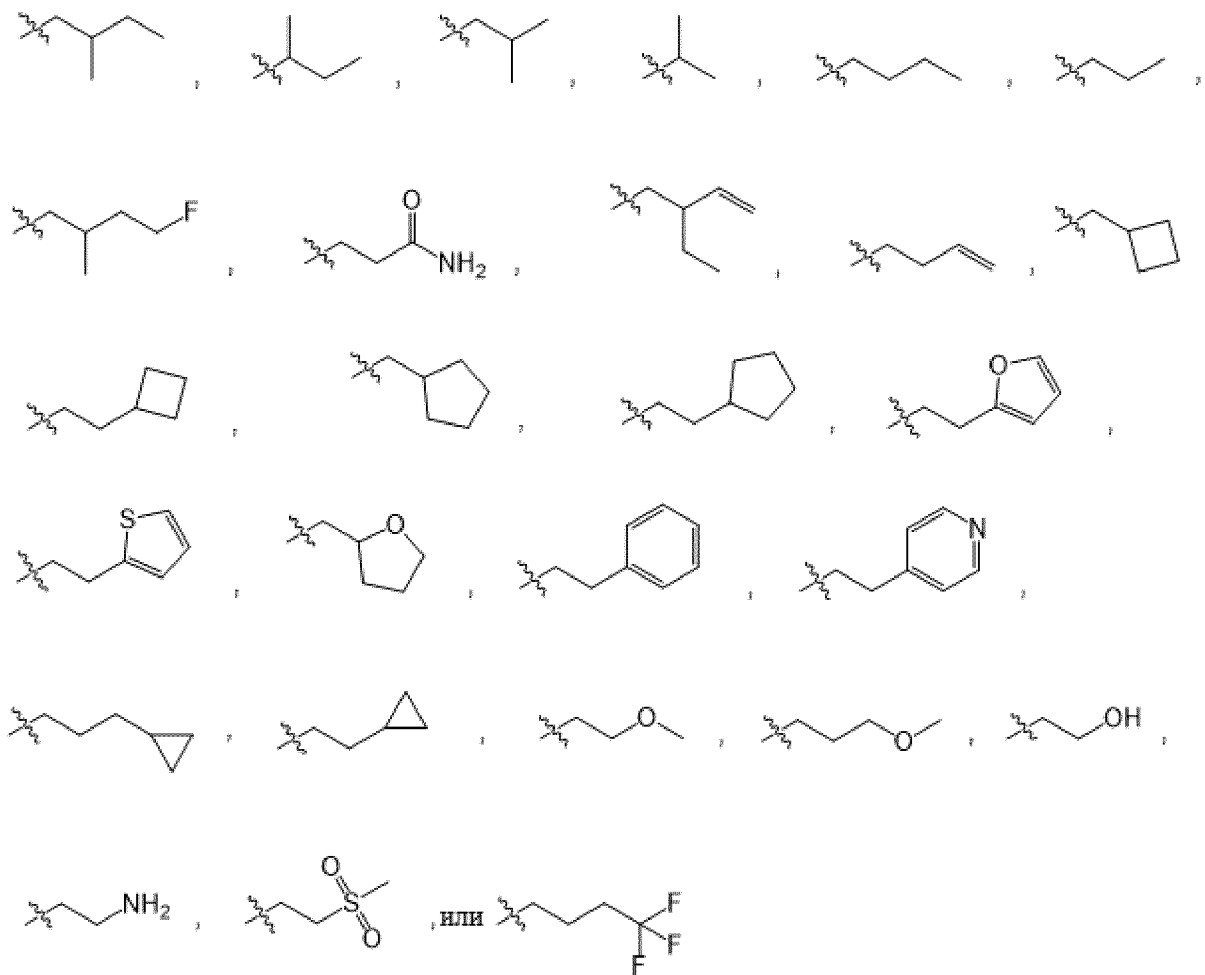
[19] Вариант осуществления 14. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, в котором R^3 представляет собой C_3-C_6 алкил, C_3-C_6 алкенил, C_3-C_6 алкинил, C_3-C_{12} циклоалкил, C_3-C_6 циклоалкилалкил, C_6-C_{10} арилалкил, 5-10-членный гетероарилалкил

или 5-10-членный гетероциклилалкил, где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арилалкил, гетероарилалкил или гетероциклилалкил необязательно замещен одним-пятью заместителями, выбранными из гидроксила, галогена, амино, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, циано, $-(C=O)NH_2$, нитро, $-SO_2(C_1$ - C_6 алкил) и $-CO_2H$.

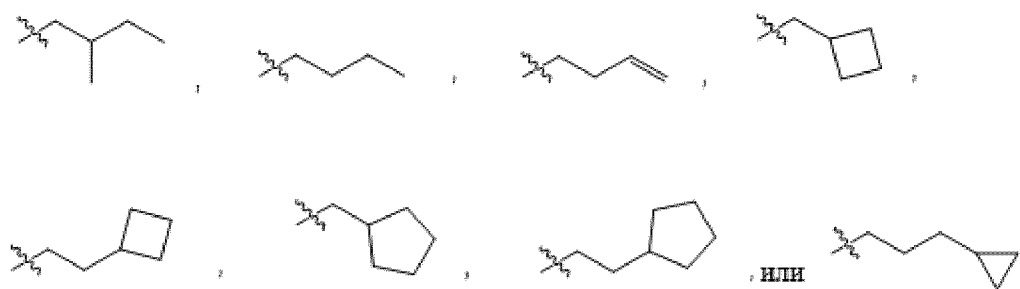
[20] Вариант осуществления 15. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, в котором R^3 представляет собой C_2 - C_6 алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена, C_1 - C_3 алкокси, гидрокси, $-NH_2$, $-SO_2(C_1$ - C_3 алкил) и $-C(=O)NH_2$; C_2 - C_6 алкенил; C_3 - C_6 циклоалкилалкил; 5-6-членный гетероарилалкил; 5-6-членный гетероциклилалкил; или C_6 арилалкил.

[21] Вариант осуществления 16. Способ по варианту осуществления 15, в котором R^3 представляет собой C_2 алкил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из C_1 - C_3 алкокси, гидрокси, $-NH_2$ и $-SO_2(C_1$ - C_3 алкил).

[22] Вариант осуществления 17. Способ по любому из вариантов осуществления 14-16, в котором R^3 представляет собой:



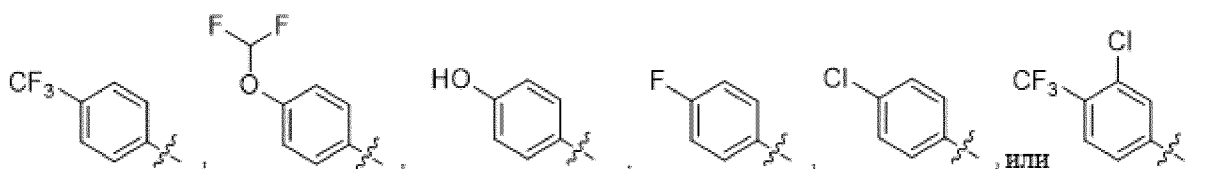
[23] Вариант осуществления 18. Способ по варианту осуществления 17, в котором R^3 представляет собой:



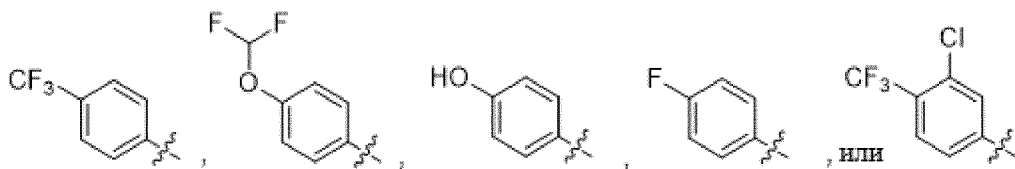
[24] Вариант осуществления 19. Способ по любому из вариантов осуществления 1-18, в котором R^4 представляет собой C_6 - C_{10} арил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 галогеналкокси.

[25] Вариант осуществления 20. Способ по варианту осуществления 19, в котором R^4 представляет собой фенил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OH$, фтора и хлора.

[26] Вариант осуществления 21. Способ по варианту осуществления 20, в котором R^4 представляет собой:



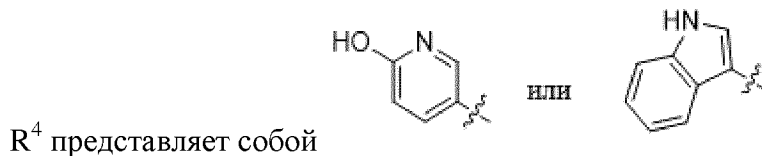
[27] Вариант осуществления 22. Способ по варианту осуществления 21, в котором R^4 представляет собой:



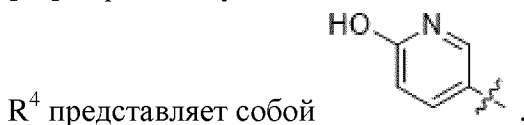
[28] Вариант осуществления 23. Способ по любому из вариантов осуществления 1-18, в котором R^4 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 галогеналкокси.

[29] Вариант осуществления 24. Способ по варианту осуществления 23, в котором R^4 представляет собой пиридил или индолил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 галогеналкокси.

[30] Вариант осуществления 25. Способ по варианту осуществления 24, в котором



[31] Вариант осуществления 26. Способ по варианту осуществления 25, в котором



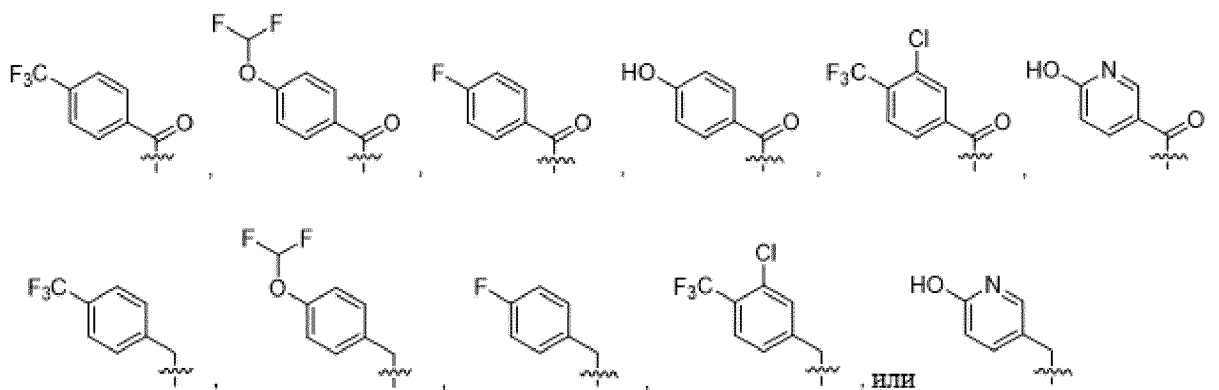
[32] Вариант осуществления 27. Способ по любому из вариантов осуществления 1-18, где R^4 представляет собой 5-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_6 галогеналкила и C_1 - C_6 галогеналкокси.

[33] Вариант осуществления 28. Способ по варианту осуществления 27, в котором R^4 представляет собой индолин.

[34] Вариант осуществления 29. Способ по варианту осуществления 28, в котором



[35] Вариант осуществления 30. Способ по любому из вариантов осуществления 1-26, в котором $-L-R^4$ представляет собой:



[36] Вариант осуществления 31. Способ по любому из вариантов осуществления 1-30, в котором n представляет собой 0.

[37] Вариант осуществления 32. Способ по любому из вариантов осуществления 1-30, в котором n представляет собой 1.

[38] Вариант осуществления 33. Способ по варианту осуществления 32, в котором R^5 представляет собой оксо или галоген.

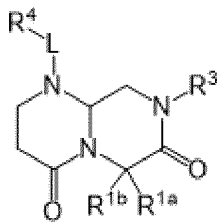
[39] Вариант осуществления 34. Способ по варианту осуществления 33, в котором R^5 представляет собой оксо или фтор.

[40] Вариант осуществления 35. Способ по любому из вариантов осуществления 1-34, в котором R^6 представляет собой H.

[41] Вариант осуществления 36. Способ по любому из вариантов осуществления 1-35, в котором R^7 представляет собой оксо.

[42] Вариант осуществления 37. Способ по любому из вариантов осуществления 1-

10, 13-31, 35 и 36, в котором соединение представляет собой соединение формулы (V):



(V).

[43] Вариант осуществления 38. Способ по варианту осуществления 37, в котором:

L представляет собой $-C(=O)-$ или $-CH_2-$;

R^{1a} и R^{1b} независимо представляют собой H или C_1-C_3 алкил, необязательно замещенный $-CO_2H$;

R^3 представляет собой C_4-C_5 алкил, C_4-C_5 алкенил или C_1-C_3 алкил, замещенный C_3-C_5 циклоалкилом; и

R^4 представляет собой фенил или пиридил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OH$, фтора и хлора.

[44] Вариант осуществления 39. Способ лечения когнитивного нарушения легкой степени у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение эффективного количества соединения, выбранного из соединений, представленных в таблице 1A, и их фармацевтически приемлемых солей.

[45] Вариант осуществления 40. Способ по любому из предыдущих пунктов, причем способ замедляет прогрессирование деменции у субъекта.

[46] Вариант осуществления 41. Способ по любому из предыдущих пунктов, при этом способ улучшает когнитивную функцию и/или замедляет прогрессирование когнитивной дисфункции у субъекта.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[47] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой принадлежит настоящее раскрытие. В следующем описании изложены определенные конкретные детали, обеспечивающие полное понимание различных вариантов осуществления настоящего изобретения. Следует понимать, что приведенное выше общее описание и последующее подробное описание являются только иллюстративными и пояснительными, и не ограничивают ни один из заявленных предметов изобретения. В тех случаях, в которых какой-либо включенный в данное описание материал по ссылке противоречит прямому содержанию настоящего изобретения, прямое содержание является определяющим. В данной заявке применение форм единственного числа включает также и множественное число, если явно не указано иное. Следует отметить, что используемые в описании изобретения и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекст явно не указывает иное. В данной заявке применение «или» означает

«и/или», если не указано иное. Кроме того, использование термина «включая», а также других форм, таких как «включать», «включает» и «включено», не является ограничивающим.

[48] Если контекст не требует иного, во всей данной заявке и формуле изобретения слово «содержать» и его варианты, такие как «содержит» и «содержащий», следует толковать в открытом, включающем смысле, то есть как «включая без ограничения».

[49] В настоящем описании любой диапазон концентрации, процентный диапазон, диапазон отношения или диапазон целых чисел следует понимать как включающий значение любого целого числа в указанном диапазоне и, при необходимости, части целого числа (например, одна десятая и одна сотая часть целого числа), если не указано иное. Кроме того, любой диапазон чисел, приведенный в данном документе в отношении любого физического признака, такого как полимерные субъединицы, размер или толщина, следует понимать как включающий любое целое число в указанном диапазоне, если не указано иное. Используемые в данном документе термины «около» и «приблизительно» означают $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ или $\pm 1\%$ указанного диапазона, значения или структуры, если не указано иное.

[50] В тексте этого описания отсылка к «одному варианту осуществления» или «варианту осуществления» означает, что конкретные признак, структура или характеристика, описанные в связи с этим вариантом осуществления, включены по меньшей мере в один вариант осуществления настоящего изобретения. Таким образом, присутствие выражений «в одном варианте осуществления» или «в варианте осуществления» в различных местах этого описания не обязательно всегда относится к одному и тому же варианту осуществления. Кроме того, конкретные признаки, структуры или характеристики могут быть любым подходящим образом скомбинированы в одном или более вариантах осуществления.

[51] «Амино» относится к радикалу $-\text{NH}_2$.

[52] «Карбокси» или «карбоксил» относится к радикалу $-\text{CO}_2\text{H}$.

[53] «Циано» относится к радикалу $-\text{CN}$.

[54] «Гидрокси» или «гидроксил» относятся к радикалу $-\text{OH}$.

[55] «Нитро» относится к радикалу $-\text{NO}_2$.

[56] «Оксо» относится к заместителю $=\text{O}$.

[57] «Тиоксо» относится к заместителю $=\text{S}$.

[58] «Тиол» относится к заместителю $-\text{SH}$.

[59] «Алкил» относится к радикалу с неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепью, состоящей только из атомов углерода и водорода, содержащему от одного до двенадцати атомов углерода ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$ алкил), предпочтительно от одного до восьми атомов углерода ($\text{C}_1\text{-C}_8$ алкил), от одного до шести атомов углерода ($\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил) или от одного до трех атомов углерода ($\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил) и который присоединен к остатку молекулы с помощью одинарной связи, *например*, метил, этил, *n*-пропил, 1-метилэтил (*изо*-пропил), *n*-бутил, *n*-пентил, 1,1-диметилэтил (*трет*-бутил), 3-

метилгексил, 2-метилгексил и т. п. Если в описании специально не указано иное, то алкильная группа является необязательно замещенной.

[60] «Алкенил» относится к радикалу с неразветвленной или разветвленной ненасыщенной углеводородной цепью, состоящей только из атомов углерода и водорода, который содержит одну или более двойных связей углерод-углерод, содержащему от двух до двенадцати атомов углерода (C_2 - C_{12} алкенил), предпочтительно от двух до восьми атомов углерода (C_2 - C_8 алкенил) или от двух до шести атомов углерода (C_2 - C_6 алкенил) и который присоединен к остатку молекулы с помощью одинарной связи, *например*, этенил, проп-1-енил, бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и т. п. Если в описании специально не указано иное, то алкенильная группа является необязательно замещенной.

[61] «Алкинил» относится к радикалу с неразветвленной или разветвленной ненасыщенной углеводородной цепью, состоящей только из атомов углерода и водорода, который содержит одну или более тройных связей углерод-углерод, содержащему от двух до двенадцати атомов углерода (C_2 - C_{12} алкинил), предпочтительно от двух до восьми атомов углерода (C_2 - C_8 алкинил) или от двух до шести атомов углерода (C_2 - C_6 алкинил) и который присоединен к остатку молекулы с помощью одинарной связи, *например*, этинил, пропирил, бутирил, пентил, гексирил и т. п. Если в описании специально не указано иное, то алкинильная группа является необязательно замещенной.

[62] «Алкокси» относится к радикалу по формуле-OR_a, где R_a представляет собой алкильный радикал, как определено выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода. Предпочтительные алкоксигруппы содержат от одного до шести атомов углерода (*т. е.* C_1 - C_6 алкокси) или от одного до трех атомов углерода (*т. е.* C_1 - C_3 алкокси) в алкильном радикале. Если в описании специально не указано иное, то алкоксигруппа является необязательно замещенной.

[63] «Ароматическое кольцо» относится к циклической планарной части молекулы (*т. е.* радикалу) с кольцом резонансных связей, что проявляет повышенную стабильность по сравнению с другими соединительными расположениями с теми же наборами атомов. Как правило, ароматические кольца содержат набор ковалентно связанных компланарных атомов и содержат число π -электронов (например, чередование двойных и одинарных связей), которое является четным, но не кратным 4 (*т. е.* $4n+2$ π -электронов, где $n=0, 1, 2, 3$ и т. п.). Ароматические кольца включают без ограничения фенил, нафтенил, имидазолил, пирролил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридонил, пиридазинил, пиримидонил. Если в описании специально не указано иное, ароматическое кольцо включает все радикалы, которые являются необязательно замещенными.

[64] «Арил» относится к радикалу карбоциклической кольцевой системы, содержащему от 6 до 18 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо (*т. е.* C_6 - C_{18} арил), предпочтительно имеющему от 6 до 10 атомов углерода (*т. е.* C_6 - C_{10} арил). Для целей вариантов осуществления настоящего изобретения арильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные

кольцевые системы или кольцевые системы с мостиковыми связями. Арильные радикалы включают без ограничения арильные радикалы, полученные из ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, флуорантена, флуорена, *асим*-индацена, *симм*-индацена, индана, индена, нафталина, феналена, фенантрена, фенила, плеядена, пирена и трифенилена. Если в описании специально не указано иное, арильная группа является необязательно замещенной.

[65] «Арилалкил» относится к радикалу по формуле $-R_b-R_c$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь и R_c представляет собой один или более арильных радикалов, как определено выше, например, бензил, дифенилметил и т. п. Арилалкильная группа может содержать C_1-C_{10} алкиленовую цепь, соединенную с C_6-C_{10} арильным радикалом (*т. е.* C_6-C_{10} арилалкил). Если в описании специально не указано иное, арилалкильная группа является необязательно замещенной.

[66] «Циклоалкил» относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому карбоциклическому радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, который может включать конденсированные кольцевые системы или кольцевые системы с мостиковыми связями, содержащими от трех до пятнадцати атомов углерода (*т. е.* C_3-C_{15} циклоалкил), предпочтительно содержащими от трех до десяти атомов углерода (*т. е.* C_3-C_{10} циклоалкил) или от трех до шести атомов углерода (*т. е.* C_3-C_6 циклоалкил), и который является насыщенным или ненасыщенным и присоединен к остатку молекулы одинарной связью. Моноциклические радикалы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Циклоалкил также включает «спироциклоалкил», если на одном и том же атоме углерода находятся два положения для замещения. Полициклические радикалы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан и т. п. Если в описании специально не указано иное, то циклоалкильная группа является необязательно замещенной.

[67] «Циклоалкилалкил» относится к радикалу по формуле $-R_b-R_c$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь и R_c представляет собой один или более циклоалкильных радикалов, как определено выше, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил и т. п. Циклоалкилалкильная группа может содержать C_1-C_{10} алкиленовую цепь, соединенную с C_3-C_{12} циклоалкильным радикалом (*т. е.* C_3-C_{12} циклоалкилалкил), или C_1-C_{10} алкиленовую цепь, соединенную с C_3-C_6 циклоалкильным радикалом (*т. е.* C_3-C_6 циклоалкилалкил). Если в описании специально не указано иное, циклоалкилалкильная группа является необязательно замещенной.

[68] «Конденсированный» относится к любой описанной в данном документе кольцевой структуре, которая конденсирована с существующей кольцевой структурой в соединениях по настоящему изобретению. Если конденсированное кольцо представляет собой гетероциклическое кольцо или гетероарильное кольцо, любой атом углерода на существующей кольцевой структуре, который станет частью конденсированного

гетероциклического кольца или конденсированного гетероарильного кольца, заменен атомом азота.

[69] «Гало» или «галоген» относится к бром, хлору, фтору или йоду.

[70] «Галогеналкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более галогеновыми радикалами, как определено выше, *например*, трифторметил, дифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и т. п. Предпочтительная галогеналкильная группа включает алкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода и замещенную одним или более галогеновыми радикалами (*т. е.* C₁-C₆ галогеналкил). Галогеновые радикалы могут быть одинаковыми или галогеновые радикалы могут быть разными. Если в описании специально не указано иное, галогеналкильная группа является необязательно замещенной.

[71] «Галогеналкокси» относится к радикалу по формуле -OR_a, где R_a представляет собой галогеналкильный радикал, как определено выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода. Предпочтительная галогеналкоксигруппа включает алкоксигруппу, содержащую от одного до шести атомов углерода (*т. е.* C₁-C₆ галогеналкокси) или содержащую от одного до трех атомов углерода (C₁-C₃ галогеналкокси) и замещенную одним или более галогеновыми радикалами. Все галогеновые радикалы могут быть одинаковыми или все галогеновые радикалы могут быть разными. Если в описании специально не указано иное, галогеналкоксигруппа является необязательно замещенной.

[72] «Гетероарил» относится к ароматической группе (например, 5-14-членная кольцевая система), содержащей одно кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, с одним или более кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Используемый в данном описании гетероарил включает от 1 до 10 кольцевых атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы в кольце. Предпочтительные гетероарильные группы содержат 5-10-членную кольцевую систему, содержащую от одного до четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы (*т. е.* 5-10-членный гетероарил), и 5-6-членную кольцевую систему, содержащую от одного до четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы (*т. е.* 5-6-членный гетероарил). Для целей вариантов осуществления настоящего изобретения гетероарильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные кольцевые системы или кольцевые системы с мостиковыми связями. Примеры гетероарильных групп включают пирролил, пиразолил, пиридилил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил, тиадазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил (*т. е.* тиенил). Гетероарил может содержать один или более фрагментов N-оксида (N-O-), таких как пиридин-N-оксид. Если в описании специально не

указано иное, гетероарильная группа является необязательно замещенной.

[73] «Гетероарилалкил» относится к радикалу по формуле $-R_b-R_c$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь и R_c представляет собой один или более гетероарильных радикалов, как определено выше. Гетероарилалкильная группа может содержать C_1-C_{10} алкиленовую цепь, соединенную с 5-10-членной гетероарильной группой (*m. e.* 5-10-членный гетероарилалкил), или C_1-C_{10} алкиленовую цепь, соединенную с 5-6-членной гетероарильной группой (*m. e.* 5-6-членный гетероарилалкил). Если в описании специально не указано иное, гетероарилалкильная группа является необязательно замещенной.

[74] «Гетероциклил» относится к насыщенной или ненасыщенной циклической алкильной группе с одним или более кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. Термин «гетероциклил» включает гетероциклоалкенильные группы (*m. e.* гетероциклильная группа, содержащая по меньшей мере одну двойную связь), гетероциклильные группы с мостиковыми связями, конденсированные гетероциклильные группы и спирогетероциклильные группы. Гетероциклил может быть одним кольцом или несколькими кольцами, где несколько колец могут быть конденсированными, с мостиковыми связями или спиро и могут содержать один или более фрагментов оксо ($C=O$) или N-оксида ($N-O-$). Любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, считается гетероциклилом, независимо от присоединения (*m. e.* может быть связано через атом углерода или гетероатом). Кроме того, термин гетероциклил предназначен для охвата любого неароматического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, которое может быть конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом, независимо от присоединения к остальной части молекулы. Используемый в данном описании гетероциклил содержит от 1 до 10 кольцевых атомов углерода, от 1 до 8 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода и от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, от 1 до 4 гетероатомов, от 1 до 3 гетероатомов или от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Предпочтительные гетероциклилы содержат от пяти до 10 членов в кольцевой системе, в том числе от одного до четырех гетероатомов, выбранных из азота и кислорода (*m. e.* 5-10-членный гетероциклил) или от пяти до восьми членов в кольцевой системе, в том числе от одного до четырех гетероатомов, выбранных из азота и кислорода (*m. e.* 5-8-членный гетероциклил). Примеры гетероциклильных групп включают диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотиоморфолинил и 1,1-диоксотиоморфолинил. Если в описании специально не указано иное, гетероциклильная группа является

необязательно замещенной.

[75] «Гетероциклилалкил» относится к радикалу по формуле $-R_b-R_c$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь и R_c представляет собой один или более гетероциклильных радикалов, как определено выше. Гетероциклилалкильная группа может содержать C_1-C_{10} алкиленовую цепь, соединенную с 5-10-членным гетероциклильным радикалом (*т. е.* 5-10-членный гетероциклилалкил), или C_1-C_{10} алкиленовую цепь, соединенную с 5-8-членным гетероциклильным радикалом (*т. е.* 5-8-членный гетероциклилалкил). Если в описании специально не указано иное, гетероциклилалкильная группа является необязательно замещенной.

[76] В некоторых вариантах осуществления термин «замещенный», используемый в данном описании, означает любую из вышеуказанных групп или другие заместители (*например*, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_{12} циклоалкил, C_3-C_{12} циклоалкилалкил, арил и гетероарил), где по меньшей мере один атом водорода (*например*, 1, 2, 3 или все атомы водорода) заменен связью с неводородным атомом, таким как без ограничения: атом галогена, такой как F, Cl, Br и I (*т. е.* «галоген»); атом кислорода в группах, таких как гидроксильные группы или алкоксигруппы (*например*, алкокси или галогеналкокси); атом азота в группах, таких как амины (*например*, $-NH_2$), амиды (*например*, $-(C=O)NH_2$) и нитро; алкильные группы, в том числе один или более атомов галогена, таких как F, Cl, Br и I (*например*, галогеналкил); и циано.

[77] Подразумевается, что каждый выбор для L, R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 необязательно замещен, как описано выше, если специально не указано иное, и при условии, что все валентности удовлетворены замещением. Главным образом, каждый выбор для L, R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 необязательно замещен, если специально не указано иное, и при условии, что такое замещение приводит к стабильной молекуле (*например*, такие группы, как H и галоген, являются необязательно замещенными).

[78] «Легкое когнитивное нарушение» и «МСІ», как используется в данном документе, относятся к снижению когнитивных способностей, которое находится между изменением когнитивных способностей при старении и ранней деменцией. Индивидуумы, страдающие МСІ, демонстрируют признаки когнитивного нарушения, которое представляет собой ухудшение по сравнению с прошлым, но способны функционировать в значительной степени независимо в своей повседневной жизни. Легкое когнитивное нарушение может быть предшественником деменции, но подразумевает когнитивные нарушения, которые недостаточно серьезны, чтобы классифицировать их как деменцию. МСІ может воздействовать на одну или более когнитивных функций, включая без ограничения обучение и память, речь, зрительно-пространственные навыки, исполнительное функционирование и психомоторное функционирование. *См., например*, Knopman et al., 2014, *Mayo Clin Proc*, 89(10): 1452-1459.

[79] «Эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» соединения или композиции относится к такому количеству соединения или композиции, которое приводит к требуемому результату в соответствии с раскрытием в настоящем

документе. Эффективные количества могут быть установлены с помощью стандартных фармацевтических процедур на клеточных культурах или экспериментальных животных, в том числе без ограничений путем определения ED₅₀ (доза, терапевтически эффективная для 50% популяции) и LD₅₀ (доза, летальная для 50% популяции). В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения приводит к уменьшению или ингибированию симптомов или продлению выживания у субъекта (*m. e.* пациента-человека). Результаты могут потребовать нескольких доз соединения.

[80] «Лечащий» или «лечение» заболевания у субъекта относится к 1) предотвращению возникновения заболевания у пациента, который предрасположен или еще не проявляет симптомы заболевания; 2) ингибированию заболевания или остановке его развития; или 3) смягчению или вызыванию регресса заболевания. Используемое в данном описании «лечение» или «проведение лечения» представляет собой подход для получения благоприятных или необходимых результатов, в том числе клинических результатов. Для целей настоящего изобретения полезные или желаемые результаты включают без ограничения одно или более из следующего: уменьшение одного или более симптомов, вызванных заболеванием или расстройством, уменьшение степени заболевания или расстройства, стабилизация заболевания или расстройства (например, предотвращение или задержка ухудшения заболевания или расстройства), отсрочка возникновения или рецидива заболевания или расстройства, отсрочка или замедление прогрессирования заболевания или расстройства, улучшение состояния при заболевании или расстройстве, обеспечение ремиссии (частичной или полной) заболевания или расстройства, снижение дозы одного или более других лекарственных препаратов, необходимых для лечения заболевания или расстройства, усиление эффекта другого лекарственного препарата, применяемого для лечения заболевания или расстройства, отсрочка прогрессирования заболевания или расстройства, повышение качества жизни и/или продление выживаемости субъекта. Также под «лечением» понимается уменьшение патологических последствий заболевания или расстройства. Способы по настоящему изобретению предусматривают любой один или более из этих аспектов лечения.

[81] Используемые в данном описании термины «индивидуум(ы)», «субъект(ы)» и «пациент(ы)» означают любого млекопитающего. Примеры включают без ограничения мышей, крыс, хомяков, морских свинок, свиней, кроликов, кошек, собак, коз, овец, коров и людей. В некоторых вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека.

[82] «Терапевтический эффект», как этот термин используется в данном документе, охватывает терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу. Терапевтический эффект включает отсрочку или устранение появления заболевания или состояния, отсрочку или устранение появления симптомов заболевания или состояния, замедление, остановку или обращение вспять прогрессирования заболевания или состояния; вызывание частичной или полной регрессии заболевания или состояния или любую их комбинацию.

[83] Используемые здесь термины «совместное введение», «вводимый в сочетании с» и их грамматические эквиваленты в контексте настоящего описания охватывают введение двух или более средств животному, в том числе людям, таким образом, что оба средства и/или их метаболиты присутствуют у субъекта в то же время. Совместное введение включает одновременное введение в отдельных композициях, введение в разное время в отдельных композициях или введение в композиции, в которой присутствуют оба агента.

[84] «Фармацевтически приемлемый» относится к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим материалам, которые можно использовать при приготовлении фармацевтической композиции, подходящей для фармацевтического применения у животного или человека.

[85] «Фармацевтически приемлемая соль» включает как соли присоединения кислоты, так и соли присоединения основания.

[86] «Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты» относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются в биологическом или ином смысле нежелательными, и которые образованы с неорганическими кислотами, такими как без ограничения хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т. п., и органическими кислотами, такими как без ограничения уксусная кислота, 2,2-дихлоруксусная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, 4-ацетамидобензойная кислота, камфорная кислота, камфор-10-сульфоновая кислота, каприновая кислота, капроновая кислота, каприловая кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, цикламиновая кислота, додецилсерная кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, галактаровая кислота, гентизиновая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, глутаминовая кислота, глутаровая кислота, 2-оксоглутаровая кислота, глицерофосфорная кислота, гликолевая кислота, гиппуровая кислота, изомасляная кислота, молочная кислота, лактобионовая кислота, лауриновая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, муциновая кислота, нафталин-1,5-дисульфоновая кислота, нафталин-2-сульфоновая кислота, 1-гидрокси-2-нафтойная кислота, никотиновая кислота, олеиновая кислота, оротовая кислота, щавелевая кислота, пальмитиновая кислота, памовая кислота, пропионовая кислота, пироглутаминовая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, 4-аминосалициловая кислота, себациновая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, тиоциановая кислота, *n*-толуолсульфоновая кислота, трифторуксусная кислота, ундециленовая кислота и т. п.

[87] «Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания» относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот,

которые не являются в биологическом или ином смысле нежелательными. Эти соли получают при добавлении неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, полученные из неорганических оснований, включают без ограничения соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т. п. Предпочтительными неорганическими солями являются соли аммония, натрия, калия, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе природных замещенных аминов, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как аммиак, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, диэтанолламин, этанолламин, деанол, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, бенетамин, бензатин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, триэтанолламин, трометамин, пурины, пиперазин, пиперидин, *N*-этилпиперидин, полиаминовые смолы и т. п. Особенно предпочтительными органическими основаниями являются изопропиламин, диэтиламин, этанолламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

[88] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли включают соли четвертичного аммония, такие как соли алкилгалогенида четвертичного амина (*например*, метилбромид).

[89] Используемый в данном описании «терапевтическое средство» относится к биологическому, фармацевтическому или химическому соединению или другому фрагменту. Неограничивающие примеры включают простую или сложную органическую или неорганическую молекулу, пептид, белок, олигонуклеотид, антитело, производное антитела, фрагмент антитела, производное витамина, углеводов, токсинов или химиотерапевтического соединения. Можно синтезировать различные соединения, например, небольшие молекулы и олигомеры (*например*, олигопептиды и олигонуклеотиды), а также синтетические органические соединения на основе различных структур ядра. Кроме того, различные природные источники могут обеспечивать соединения для скрининга, такие как экстракты растений или животных и т. п.

[90] Термин «*in vivo*» относится к событию, происходящему в организме субъекта.

[91] Также подразумевается, что варианты осуществления по настоящему изобретению охватывают все фармацевтически приемлемые соединения по формуле (I), меченные изотопами посредством замены одного или более атомов атомом с различной атомной массой или массовым числом (*т. е.* «изотопная форма» соединения по формуле (I)). Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по формуле (I), включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I , соответственно. Эти радиоактивно меченные соединения могут быть полезны при определении или измерении эффективности соединений путем характеристики, например, сайта или способа действия или связывающей аффинности в отношении

фармакологически важного сайта действия. Некоторые меченные изотопами соединения по формуле (I), например, содержащие радиоактивный изотоп, применимы при исследованиях распределения лекарственного препарата и/или субстрата в тканях. В частности ввиду легкости включения и наличия готовых средств обнаружения в этих целях применимы такие радиоактивные изотопы, как тритий, *т. е.* ^3H , и углерод-14, *т. е.* ^{14}C .

[92] Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, *т. е.* ^2H , может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, повышенным временем полувыведения *in vivo* или необходимостью меньших дозировок, и, следовательно, является предпочтительным при некоторых обстоятельствах.

[93] Замещение испускающими позитроны изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть применимо в исследованиях методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения занятости рецепторов субстрата. Меченные изотопами соединения по формуле (I) в общем случае можно получать традиционными методами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны в разделе примеров, как изложено далее, с использованием подходящих меченных изотопами реагентов вместо не меченных изотопами реагентов, которые использовали до этого.

[94] Также подразумевается, что определенные варианты осуществления охватывают *in vivo* метаболические продукты раскрытых соединений. Такие продукты могут образовываться в результате, например, окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, эстерификации и т. п. вводимого соединения, главным образом в результате ферментативного процесса. Соответственно, варианты осуществления включают соединения, полученные способом, предусматривающим введение соединения по настоящему изобретению млекопитающему в течение периода времени, достаточного для получения его метаболического продукта. Такие продукты, как правило, идентифицируют путем введения радиоактивно-меченного соединения по настоящему изобретению в выявляемой дозе животному, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна, или человеку с предоставлением достаточного времени для метаболизма и выделением продуктов его превращения из мочи, крови или других биологических образцов.

[95] Подразумевается, что «стабильное соединение» или «стабильная структура» обозначают соединение, которое является достаточно стойким, чтобы перенести выделение в достаточной степени чистоты из реакционной смеси и составление в эффективный терапевтический агент.

[96] Часто соединение по настоящему изобретению получают при кристаллизации. Используемый в данном описании термин «сольват» относится к агрегату, который содержит одну или более молекул соединения по формуле (I) с одной или более молекулами растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворителем является

вода, в этом случае сольват представляет собой гидрат. Альтернативно, в других вариантах осуществления растворителем является органический растворитель. Таким образом, соединения по формуле (I) могут существовать в виде гидрата, в том числе моногидрата, дигидрата, гемигидрата, сесквигидрата, тригидрата, тетрагидрата и т. п., а также в виде соответствующих сольватированных форм. В некоторых аспектах соединение по формуле (I) представляет собой истинный сольват, тогда как в других случаях соединение по настоящему изобретению только сохраняет добавочную воду или представляет собой смесь воды плюс некоторое количество добавочного растворителя.

[97] Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное после него событие или обстоятельства могут произойти или могут не произойти, и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит. Например, «необязательно замещенный арил» означает, что арильный радикал может быть или не быть замещенным и что описание включает как замещенные арильные радикалы, так и арильные радикалы, не имеющие замещений. Полимеры или подобные неопределенные структуры, полученные путем определения заместителей с последующим добавлением заместителей бесконечно (например, замещенный арил, имеющий замещенный алкил, который сам замещен замещенной арильной группой, которая дополнительно замещена замещенной гетероалкильной группой и т. п.), не предназначены для включения в данный документ. Подобным образом, приведенные выше определения не предназначены для включения недопустимых схем замещения (например, метил, замещенный 5 атомами фтора, или гетероарильные группы, имеющие два соседних кольцевых атома кислорода). Такие недопустимые схемы замещения хорошо известны квалифицированному специалисту.

[98] «Фармацевтическая композиция» или «фармацевтически приемлемая композиция» относится к составу соединения по настоящему изобретению и среды, в общем случае приемлемой в данной области техники для доставки биологически активного соединения млекопитающим, *например*, людям. Такая среда включает фармацевтически приемлемые носители, разбавители или вспомогательные вещества.

[99] Термин «фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество» включает без ограничения любой адъювант, носитель, вспомогательное вещество, вещество, способствующее скольжению, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель/пигмент, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, который был одобрен Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США как приемлемый для использования для людей или одомашненных животных.

[100] соединения по формуле (I) или их фармацевтически приемлемые соли или изотопные формы могут содержать один или более центров, приводящих к геометрической асимметрии, и, таким образом, могут давать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, определяемые в терминах абсолютной стереохимии как

(*R*)- или (*S*)-, или как (*D*)- или (*L*)- для аминокислот. Таким образом, варианты осуществления включают все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (*R*)- и (*S*)- или (*D*)- и (*L*)-изомеры можно получать с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделять с использованием традиционных методов, например, хроматографии и фракционной кристаллизации. Обычные способы получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разрешения рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД). Если описанные в данном документе соединения содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, подразумевается, что такие соединения включают как *E*-, так и *Z*-геометрические изомеры. Также подразумевается, что включены все таутомерные формы.

[101] «Стереоизомер» относится к соединению, состоящему из тех же атомов, связанных одними и теми же связями, но имеющих разные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. В настоящем изобретении рассматриваются различные стереоизомеры и их смеси, а также включены «энантиомеры», которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых являются несовместимыми зеркальными изображениями друг друга.

[102] «Диастереоизомеры» представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но которые не являются зеркальными отражениями друг друга.

[103] «Таутомер» относится к протонному сдвигу от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. Таким образом, варианты осуществления включают таутомеры раскрытых соединений.

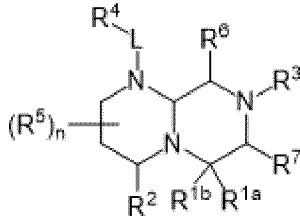
[104] Протокол химического именования и структурные схемы, используемые здесь, являются модифицированной формой номенклатурной системы ИЮПАК с использованием программного обеспечения ACD/Name версии 9.07 и/или программы составления названий ChemDraw Ultra версии 11.0.1 (CambridgeSoft). Для сложных химических названий, используемых здесь, группа заместителей, как правило, названа перед группой, к которой она прикрепляется. Например, циклопропилэтил содержит этильный скелет с циклопропильным заместителем. За исключением случаев, описанных ниже, все связи идентифицированы на приведенных здесь диаграммах химической структуры, за исключением всех связей на некоторых атомах углерода, которые, как предполагается, связаны с достаточным количеством атомов водорода для завершения валентности.

[105] Хотя различные признаки настоящего изобретения могут быть описаны в контексте одного варианта осуществления, эти признаки также могут быть предусмотрены по отдельности или в любой подходящей комбинации. Наоборот, хотя для ясности настоящее изобретение может быть описано в настоящем документе в контексте

отдельных вариантов осуществления, настоящее изобретение также может быть реализовано в единственном варианте осуществления.

Соединения

[106] В одном аспекте в данном документе представлено соединение по формуле (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L представляет собой прямую связь, $-C(=O)-$, $-(CR^aR^b)_m-C(=O)-$, $-C(=O)-(CR^aR^b)_m-$ или $-(CR^aR^b)_m-$;

каждый R^a и R^b независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил;

R^{1a} и R^{1b} независимо представляют собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, галоген или C_6-C_{10} арилалкил;

R^2 представляет собой H, оксо или тиоксо;

R^3 представляет собой C_2-C_6 алкил, C_3-C_6 алкенил, C_3-C_6 алкинил, C_3-C_{12} циклоалкил, C_3-C_6 циклоалкилалкил, C_6-C_{10} арилалкил, 5-10-членный гетероарилалкил или 5-10-членный гетероциклилалкил,

где 5-10-членный гетероарилалкил или 5-10-членный гетероциклилалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из азота и кислорода;

R^4 представляет собой C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил или 5-10-членный гетероциклил,

где 5-10-членный гетероарил или 5-10-членный гетероциклил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из азота и кислорода;

каждый R^5 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, оксо или галоген;

R^6 представляет собой H, C_1-C_6 алкил или оксо;

R^7 представляет собой H или оксо;

m представляет собой 1 или 2; и

n представляет собой целое число от 0 до 3;

где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_{12} циклоалкил, C_3-C_{12} циклоалкилалкил, C_6-C_{10} арил, C_6-C_{10} арилалкил, 5-10-членный гетероарил, 5-10-членный гетероарилалкил, 5-10-членный гетероциклил и 5-10-членный гетероциклилалкил необязательно замещен одним-пятью заместителями, выбранными из гидроксила, галогена, amino, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, циано, $-(C=O)NH_2$, нитро, $-SO_2(C_1-C_6$ алкил) и $-CO_2H$.

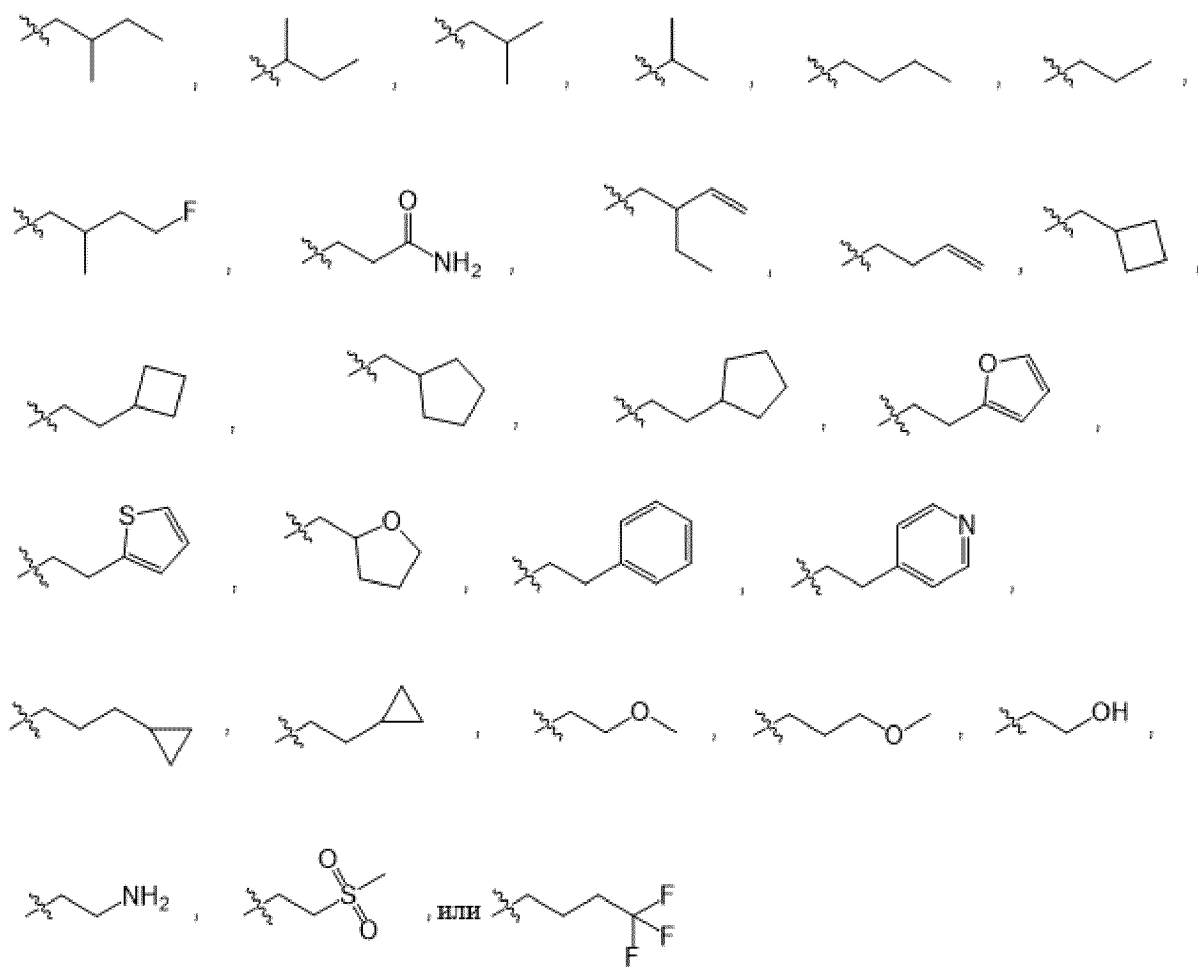
[107] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой прямую связь. В

представляет собой H; C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена, -CO₂H и -C(=O)NH₂; C₁-C₆ алкокси; галоген; или C₆-C₁₀ арилалкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена и amino. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный 1-3 галогенами, такими как фтор или хлор. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный 1-3 -CO₂H группами. В некоторых вариантах R^{1a} представляет собой C₁-C₃ алкил, замещенный 1-2 CO₂H группами, такими как -CH₂CO₂H или -CH₂CH₂CO₂H. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный 1-3 -C(=O)NH₂ группами. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой C₁-C₃ алкил, замещенный 1-2 -C(=O)NH₂ группами, такими как -CH₂C(=O)NH₂ или -CH₂CH₂C(=O)NH₂. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой C₆-C₁₀ арилалкил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена и amino. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой C₆-C₁₀ арилалкил, замещенный 1-3 галогенами, такими как фтор, хлор или бром. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой C₆-C₁₀ арилалкил, замещенный 1-3 amino. В некоторых вариантах осуществления R^{1b} представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный 1-3 галогенами, такими как фтор или хлор. В некоторых вариантах осуществления R^{1b} представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный 1-3 -CO₂H группами. В некоторых вариантах R^{1b} представляет собой C₁-C₃ алкил, замещенный 1-2 CO₂H группами, такими как -CH₂CO₂H или -CH₂CH₂CO₂H. В некоторых вариантах осуществления R^{1b} представляет собой C₁-C₆ алкил, замещенный 1-3 -C(=O)NH₂ группами. В некоторых вариантах осуществления R^{1b} представляет собой C₁-C₃ алкил, замещенный 1-2 -C(=O)NH₂ группами, такими как -CH₂C(=O)NH₂ или -CH₂CH₂C(=O)NH₂. В некоторых вариантах осуществления R^{1b} представляет собой C₆-C₁₀ арилалкил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена и amino. В некоторых вариантах осуществления R^{1b} представляет собой C₆-C₁₀ арилалкил, замещенный 1-3 галогенами, такими как фтор, хлор или бром. В некоторых вариантах осуществления R^{1b} представляет собой C₆-C₁₀ арилалкил, замещенный 1-3 amino. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1a} и R^{1b} независимо представляет собой H, метил, фтор, 2-метилбутил, -CH₂F, метокси, -CH₂CO₂H, -CH₂C(=O)NH₂, бензил или 4-аминобензил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1a} и R^{1b} независимо представляет собой H или C₁-C₃ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой метил и R^{1b} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1a} и R^{1b} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления один из R^{1a} и R^{1b} представляет собой H, а другой представляет собой C₁-C₃ алкил, такой как метил.

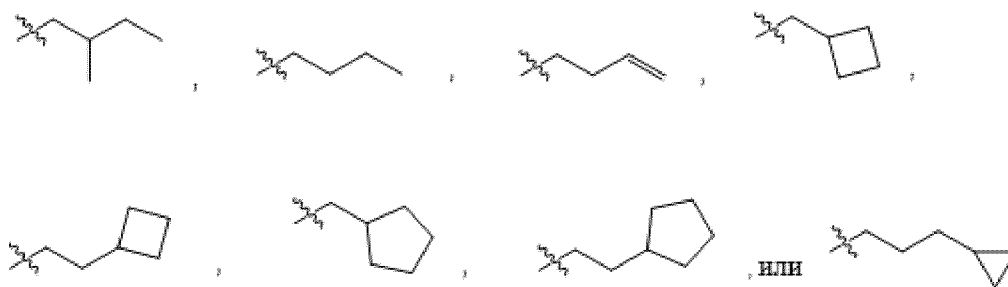
[111] В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой H, оксо или тиоксо. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой оксо. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой тиоксо.

[112] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_3-C_6 алкил, C_3-C_6 алкенил, C_3-C_6 алкинил, C_3-C_{12} циклоалкил, C_3-C_6 циклоалкилалкил, C_6-C_{10} арилалкил, 5-10-членный гетероарилалкил или 5-10-членный гетероциклилалкил, где 5-10-членный гетероарилалкил или 5-10-членный гетероциклилалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из азота и кислорода. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_3-C_6 алкил, такой как пропил, бутил, пентил или гексил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_4-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_3-C_6 алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_4-C_6 алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_3-C_6 алкинил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_4-C_6 алкинил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_3-C_6 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_3-C_6 циклоалкилалкил, такой как $-(CH_2)_{1-3}(C_3-C_6 \text{ циклоалкил})$. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_6-C_{10} арилалкил, такой как бензил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 5-10-членный гетероарилалкил, такой как $-(CH_2)_{1-3}(5-10\text{-членный гетероарил})$ или $-(CH_2)_{1-3}(5-6\text{-членный гетероарил})$. В некоторых вариантах осуществления 5-10-членный гетероарилалкил содержит 1-2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 5-10-членный гетероциклилалкил, такой как $-(CH_2)_{1-3}(5-10\text{-членный гетероциклил})$ или $-(CH_2)_{1-2}(5-6\text{-членный гетероциклил})$. В некоторых вариантах осуществления 5-10-членный гетероциклилалкил содержит 1-2 атома азота.

[113] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_3-C_6 алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена и $-C(=O)NH_2$, C_2-C_6 алкенил или C_3-C_6 циклоалкилалкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_2-C_6 алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена, C_1-C_3 алкокси, гидрокси, $-NH_2$, $-SO_2(C_1-C_3 \text{ алкил})$ и $-C(=O)NH_2$; C_2-C_6 алкенил; C_3-C_6 циклоалкилалкил; 5-6-членный гетероарилалкил; 5-6-членный гетероциклилалкил; или C_6 арилалкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_2 алкил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из C_1-C_3 алкокси, гидрокси, $-NH_2$ и $-SO_2(C_1-C_3 \text{ алкил})$. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой:



В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой:

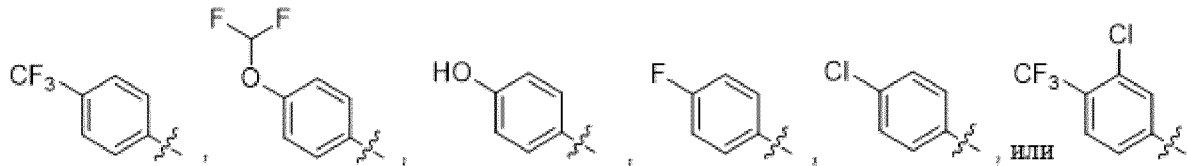


В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 2-метилбутил.

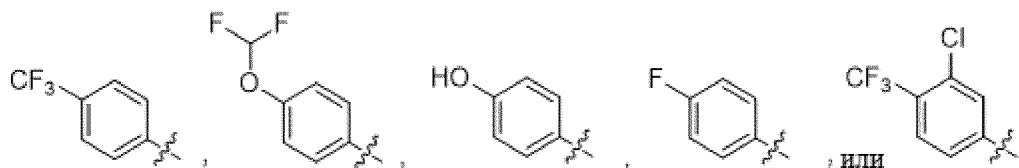
[114] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил или 5-10-членный гетероцикл, где 5-10-членный гетероарил или 5-10-членный гетероцикл содержит 1-3 гетероатома, выбранные из азота и кислорода. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_6-C_{10} арил, такой как фенил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой 5-10-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой 5-9-членный гетероцикл, содержащий 1-2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой 5-9-членный гетероцикл, содержащий 1-2 атома кислорода. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой 5-9-

членный гетероцикл, содержащий 1 атома азота и 1 атом кислорода.

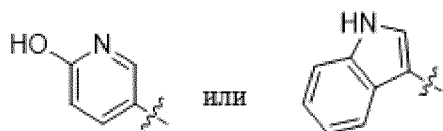
[115] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой фенил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OH$, фтора и хлора. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой:



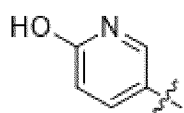
В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой:

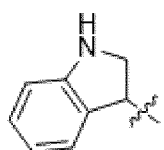


[116] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой пиридил или индолил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой

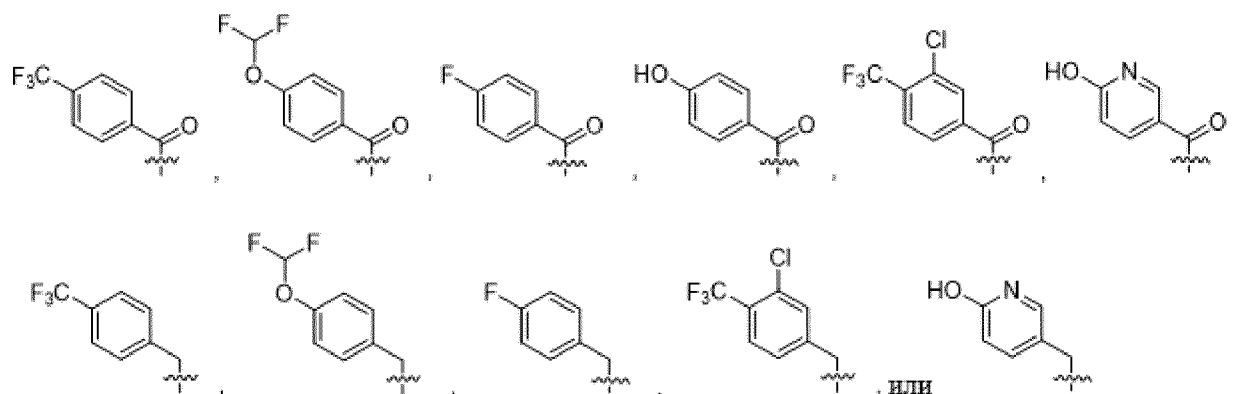


В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой пиридил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси. В некоторых вариантах осуществления R^4

представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой 5-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой индолинил.



[117] В некоторых вариантах осуществления $-L-R^4$ представляет собой $-\text{CH}_2(\text{фенил})$ или $-\text{C}(\text{O})(\text{фенил})$, где фенил замещен 1-3 заместителями, выбранными из $\text{C}_1\text{-C}_3$ галогеналкила, $\text{C}_1\text{-C}_3$ галогеналкокси, галогена и гидрокси. В некоторых вариантах осуществления $-L-R^4$ представляет собой $-\text{CH}_2(\text{пиридил})$ или $-\text{C}(\text{O})(\text{пиридил})$, где пиридил замещен 1-3 заместителями, выбранными из $\text{C}_1\text{-C}_3$ галогеналкила, $\text{C}_1\text{-C}_3$ галогеналкокси, галогена и гидрокси. В некоторых вариантах осуществления $-L-R^4$ представляет собой:



[118] В некоторых вариантах осуществления каждый R^5 независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, оксо или галоген. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, такой как метил, этил или пропил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой оксо. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой галоген, такой как фтор, хлор или бром. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой оксо или галоген. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой оксо или фтор.

[119] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или оксо. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H . В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, такой как метил, этил или пропил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой оксо.

[120] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H или оксо. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H . В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой оксо.

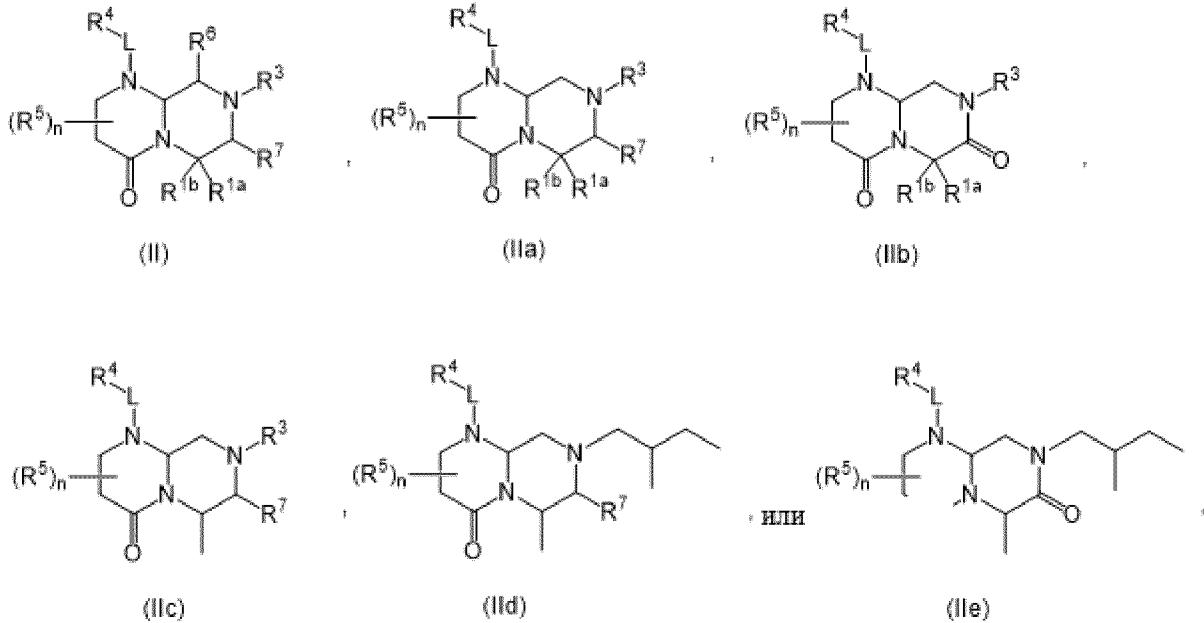
[121] В некоторых вариантах осуществления m представляет собой 1. В других вариантах осуществления m представляет собой 2.

[122] В некоторых вариантах осуществления n представляет собой 0. В других вариантах осуществления n представляет собой целое число от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления n представляет собой 1. В некоторых вариантах осуществления n представляет собой 2. В некоторых вариантах осуществления n представляет собой 3.

[123] В любых вариантах осуществления формулы (I) или их вариантах каждый $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкил, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилалкил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилалкил, 5-10-членный гетероарил, 5-10-членный гетероарилалкил, 5-10-членный гетероцикл и 5-10-членный гетероциклалкил необязательно замещен

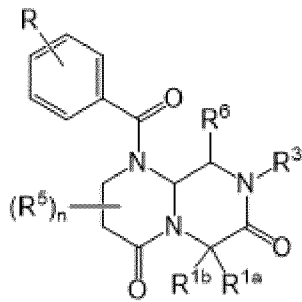
одним-тремя заместителями, выбранными из гидроксила, галогена (такого как фтор, хлор или бром), amino, C₁-C₆ галогеналкила (такого как -CF₃ или -CHF₂), C₁-C₆ алкокси (такого как метокси или этокси), C₁-C₆ галогеналкокси (такого как -OCHF₂ или -OCF₃) и - (C=O)NH₂.

[124] В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) представляет собой соединение по формуле (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId) или (IIe):

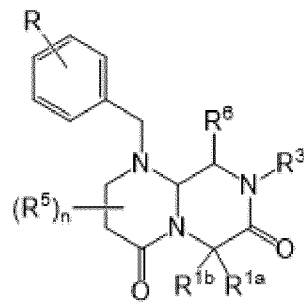


или его фармацевтически приемлемую соль, где L, R^{1a}, R^{1b}, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ и n описаны для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение по формуле (II) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение по формуле (IIa) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение по формуле (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение по формуле (IIc) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение по формуле (IId) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение по формуле (IIe) или его фармацевтически приемлемую соль.

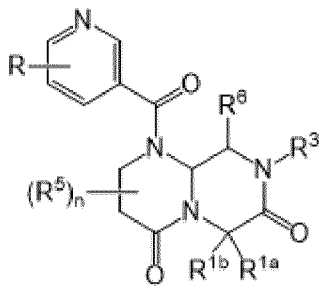
[125] В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) представляет собой соединение по формуле (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId):



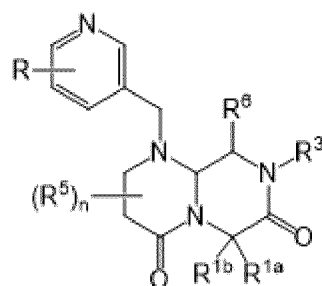
(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)

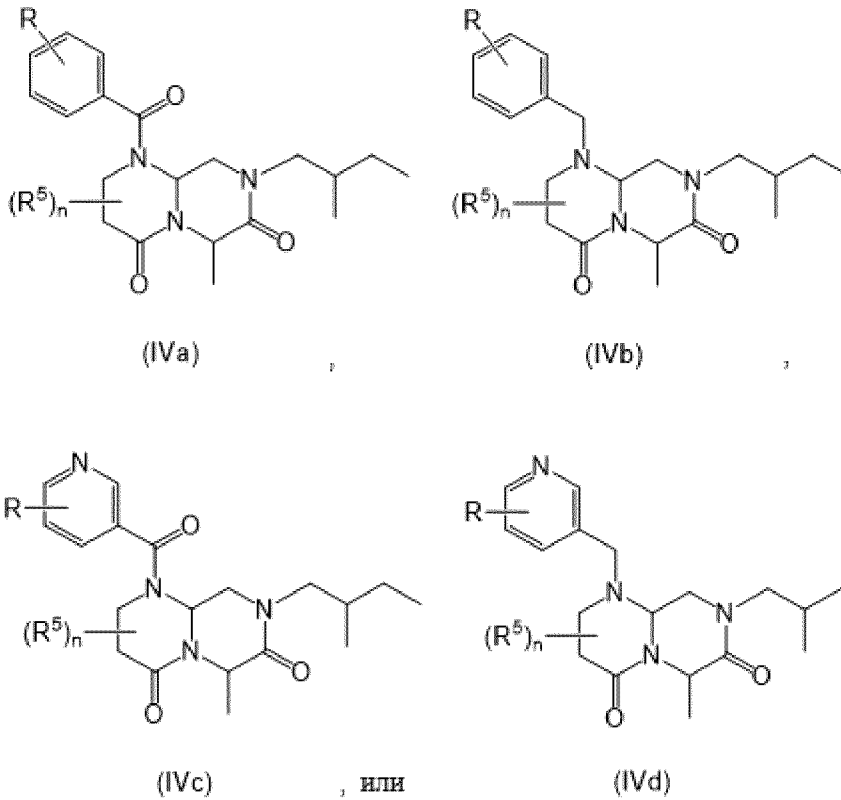


(III d)

или

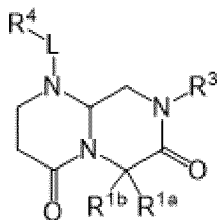
или его фармацевтически приемлемую соль, где R^{1a} , R^{1b} , R^3 , R^5 , R^6 и n описаны для формулы (I), и R представляет один или более необязательных заместителей, таких как гидроксил, галоген, amino, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 галогеналкокси, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение по формуле (IIIa) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение по формуле (IIIb) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение по формуле (IIIc) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение по формуле (III d) или его фармацевтически приемлемую соль.

[126] В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) представляет собой соединение по формуле (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd):



или его фармацевтически приемлемую соль, где R^5 и n описаны для формулы (I), и R представляет один или более необязательных заместителей, таких как гидроксил, галоген, amino, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 галогеналкокси, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение по формуле (IVa) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение по формуле (IVb) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение по формуле (IVc) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение по формуле (IVd) или его фармацевтически приемлемую соль.

[127] В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) представляет собой соединение по формуле (V):



(V)

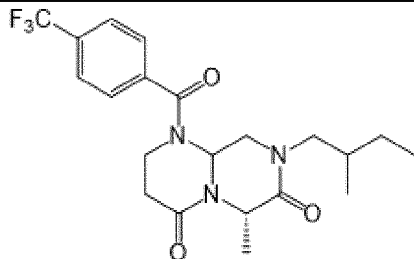
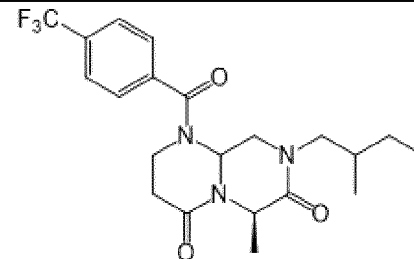
или его фармацевтически приемлемую соль, где L , R^{1a} , R^{1b} , R^3 и R^4 описаны для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-C(=O)-$ или $-CH_2-$; R^{1a} и R^{1b} независимо представляют собой H или C_1 - C_3 алкил, необязательно замещенный $-CO_2H$; R^3 представляет собой C_4 - C_5 алкил, C_4 - C_5 алкенил или C_1 - C_3 алкил,

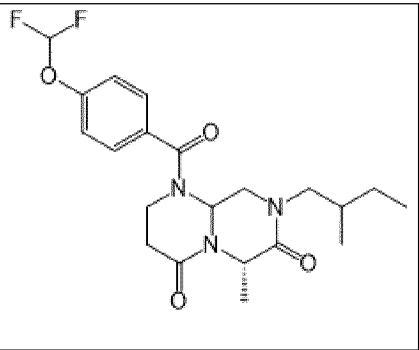
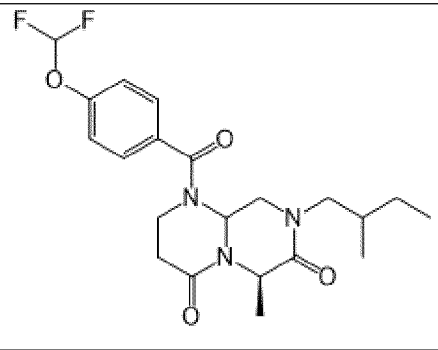
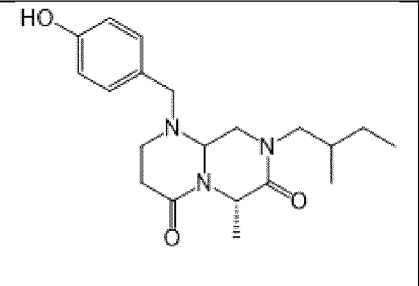
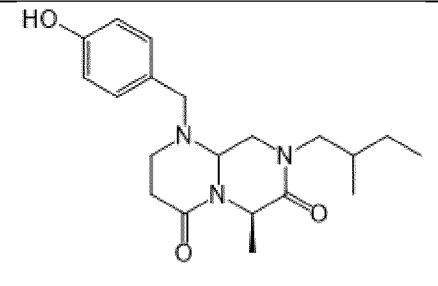
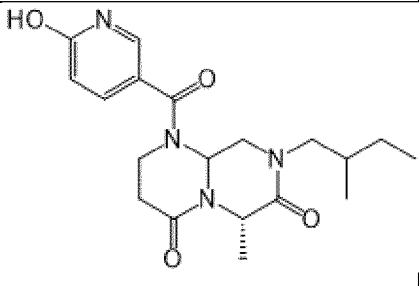
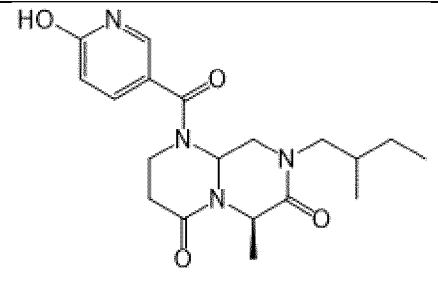
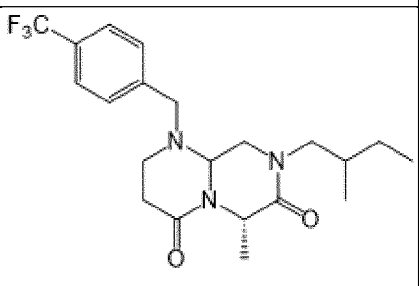
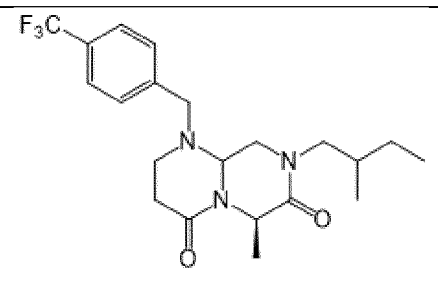
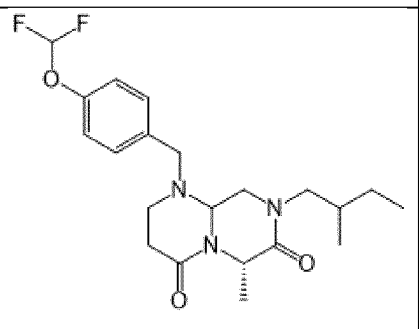
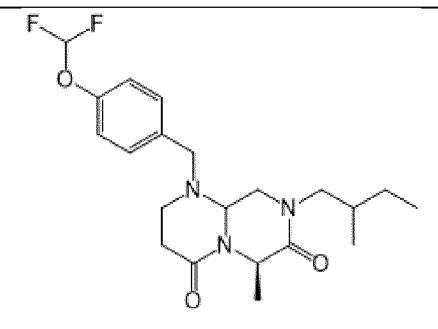
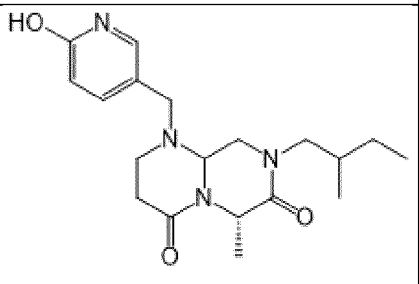
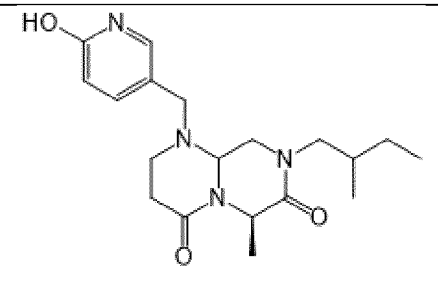
замещенный C₃-C₅ циклоалкилом; и R⁴ представляет собой фенил или пиридил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из -CF₃, -OCHF₂, -OH, фтора и хлора. В некоторых вариантах один из R^{1a} и R^{1b} представляет собой H, а другой представляет собой C₁-C₃ алкил, такой как метил.

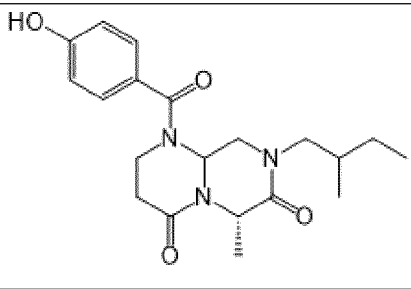
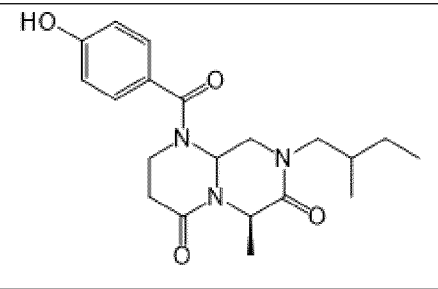
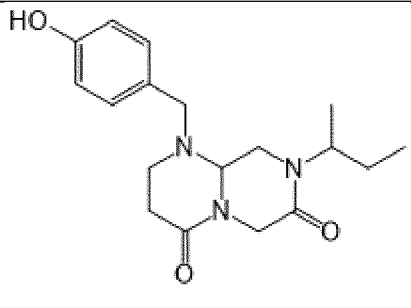
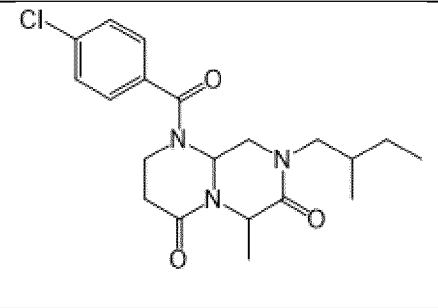
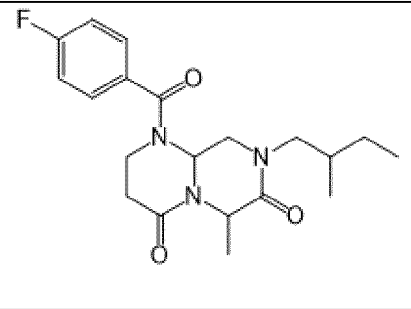
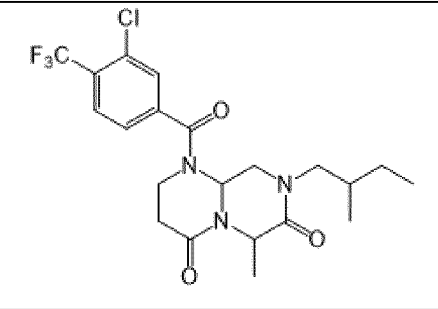
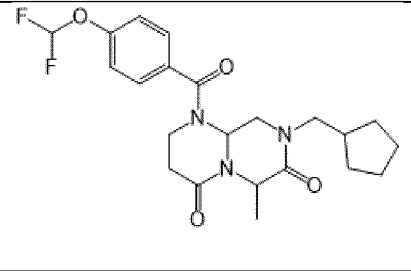
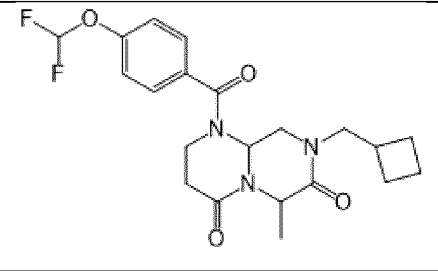
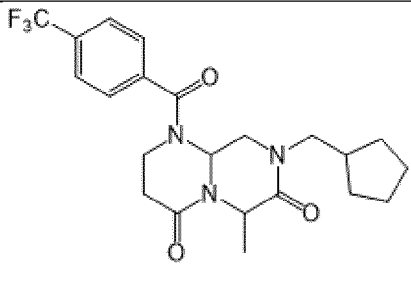
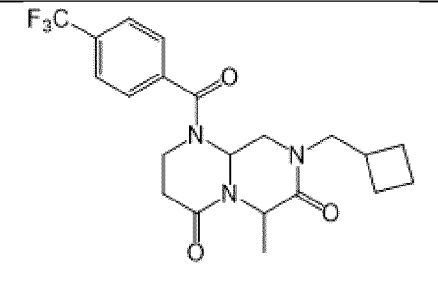
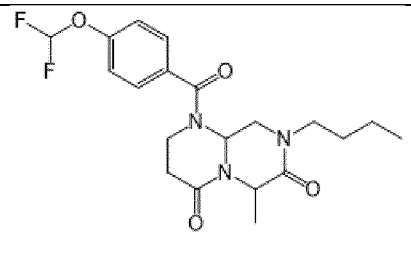
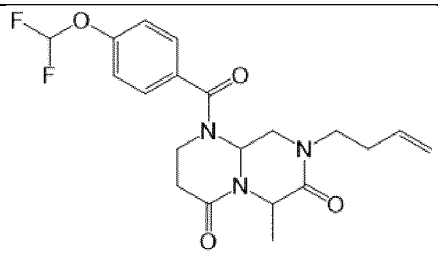
[128] В описаниях в данном документе подразумевается, что каждое из описания, вариации, варианта осуществления или аспекта фрагмента может быть объединено с каждым из описания, вариации, варианта осуществления или аспекта других фрагментов, как если бы каждая комбинация описаний была конкретно и индивидуально перечислена. Например, каждое описание, вариация, вариант осуществления или аспект, представленные в данном документе в отношении L формулы (I), могут быть объединены с каждым описанием, вариацией, вариантом осуществления или аспектом R^{1a}, R^{1b}, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ и n так же, как если бы каждая комбинация была конкретно и индивидуально приведена. Также подразумевается, что все описания, вариации, варианты осуществления или аспекты формулы (I), где это применимо, в равной степени применимы к другим формулам, подробно описанным в данном документе, и одинаково описаны, как если бы все и каждое описание, вариант, вариант осуществления или аспект были указаны отдельно и индивидуально для всех формул. Например, все описания, вариации, варианты осуществления или аспекты формулы (I), где это применимо, в равной степени применимы к другим формулам, подробно описанным в данном документе, таким как формулы (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIE), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd) и (V), и одинаково описаны также, как если бы каждое описание, вариация, вариант осуществления или аспект были отдельно и индивидуально перечислены для всех формул.

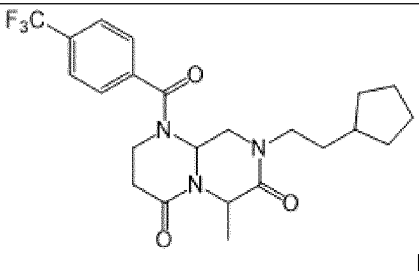
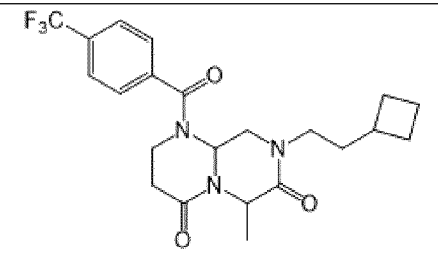
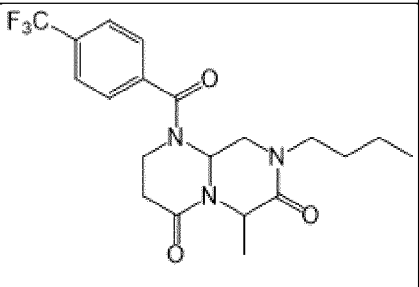
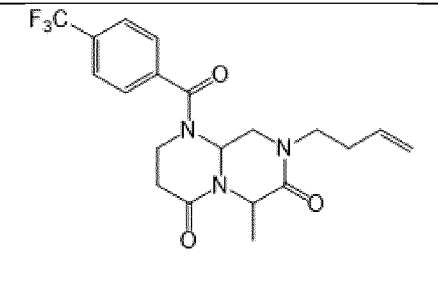
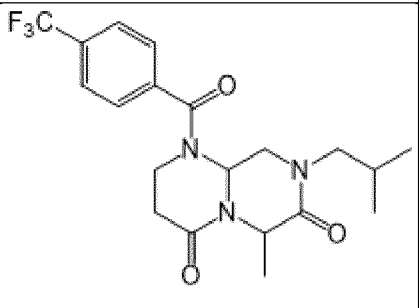
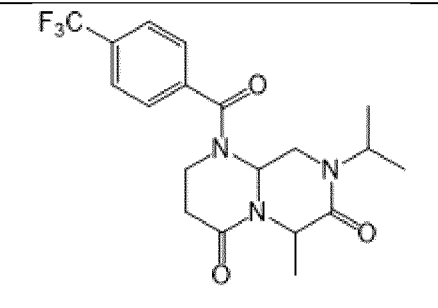
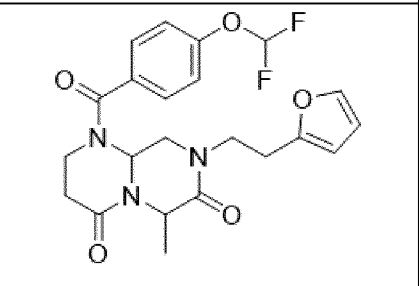
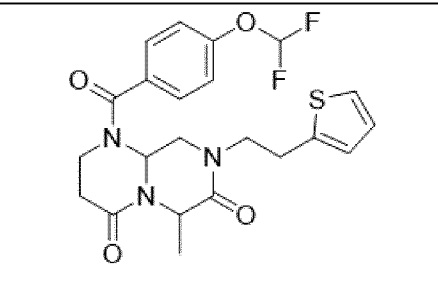
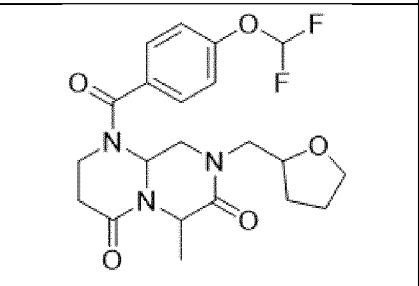
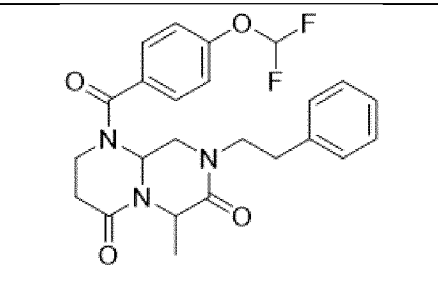
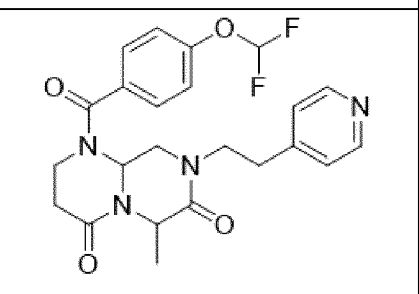
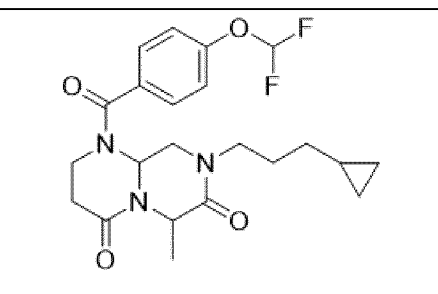
[129] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение, выбранное из соединений из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемая соль. Хотя определенные соединения, описанные в настоящем изобретении, в том числе в таблице 1, представлены в виде конкретных стереоизомеров и/или в нестереохимической форме, подразумевается, что любые или все стереохимические формы, в том числе любые энантиомерные или диастереомерные формы, и любые таутомеры или другие формы любого из соединений по настоящему изобретению, в том числе в таблице 1, описаны в данном документе.

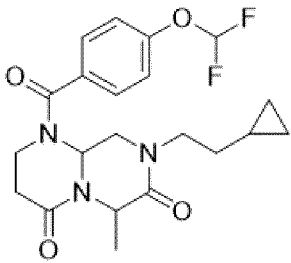
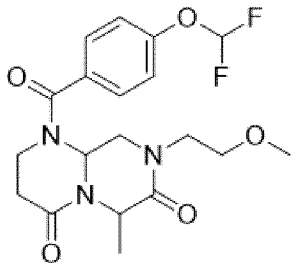
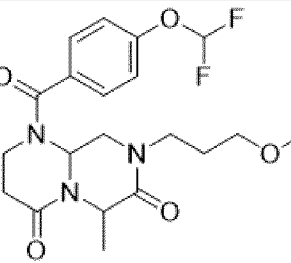
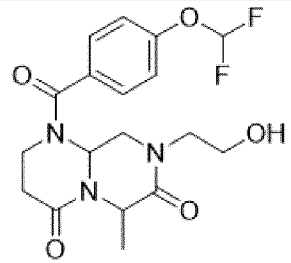
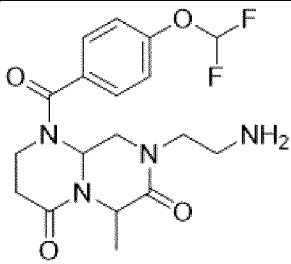
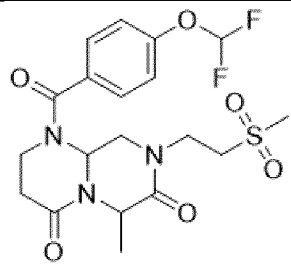
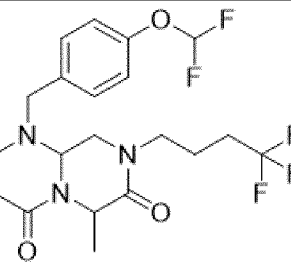
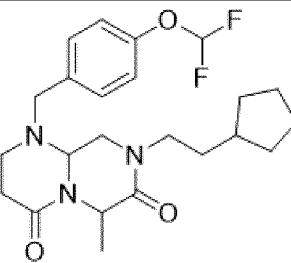
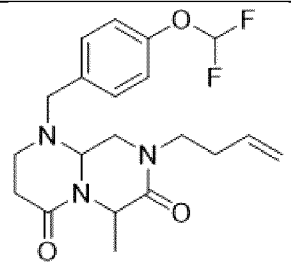
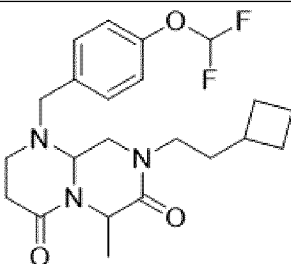
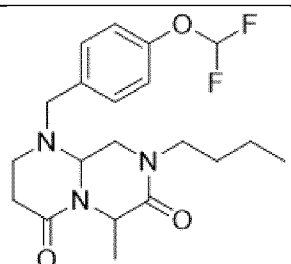
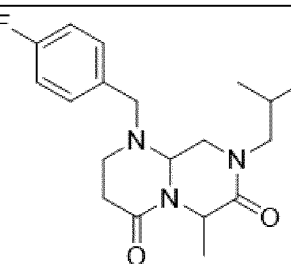
Таблица 1.

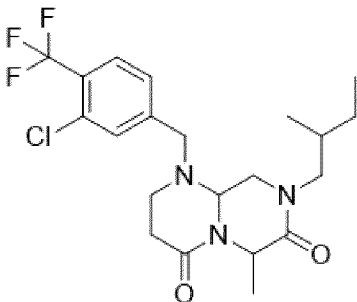
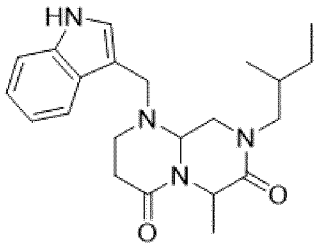
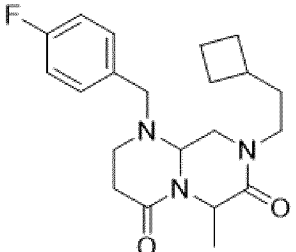
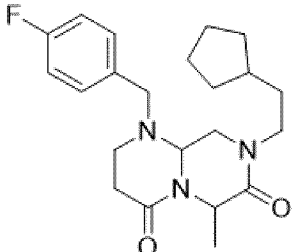
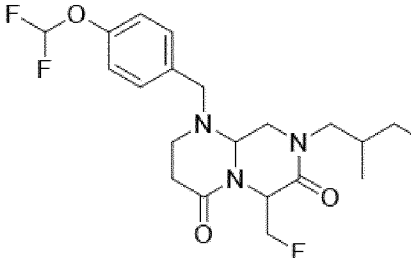
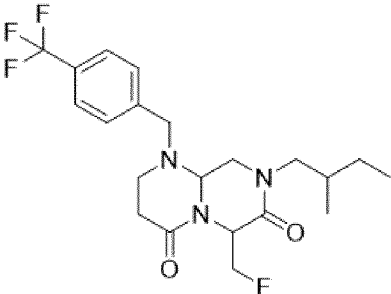
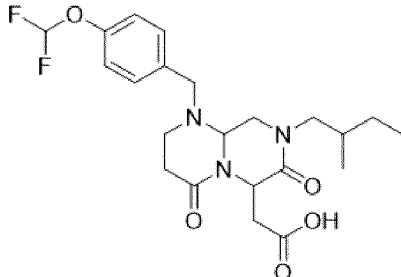
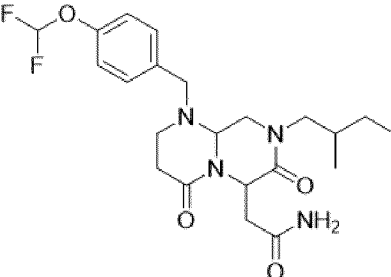
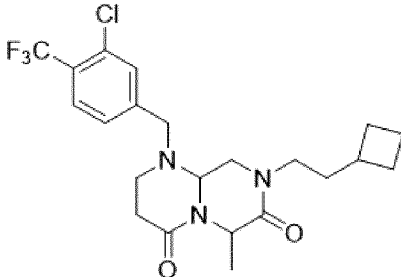
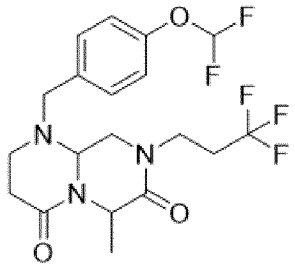
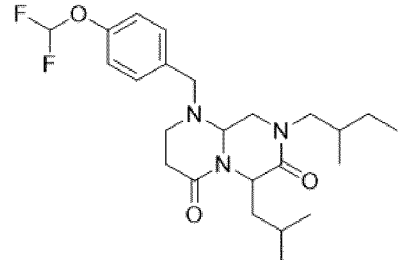
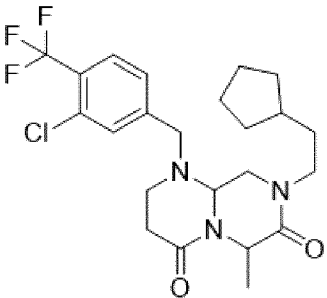
Соединение	Структура	Соединение	Структура
1a		1b	

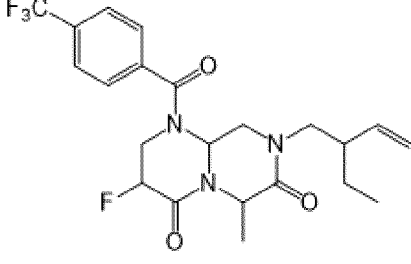
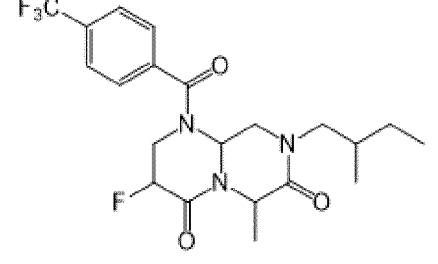
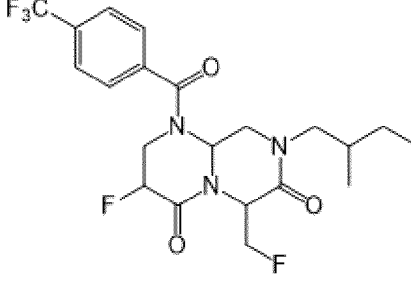
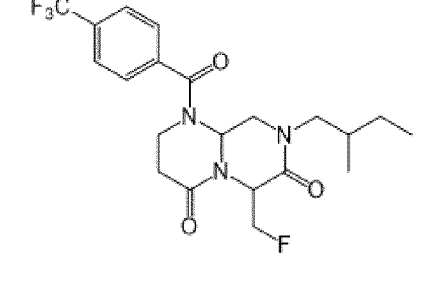
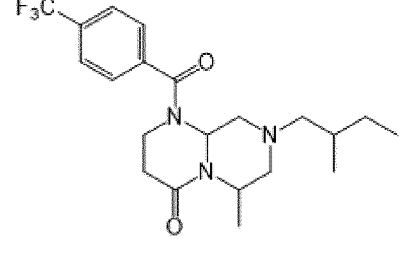
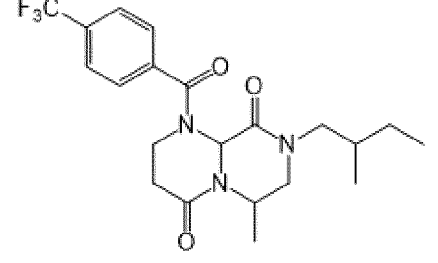
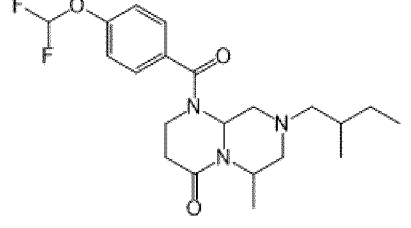
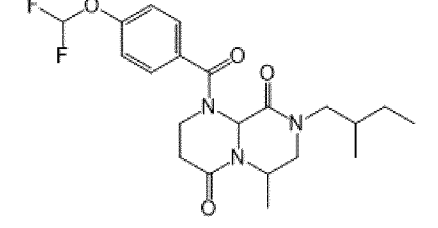
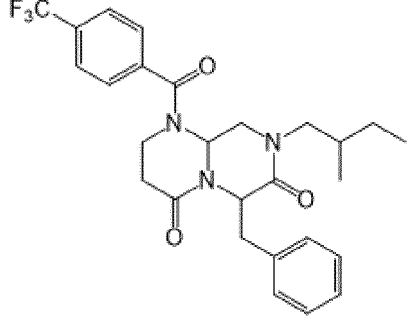
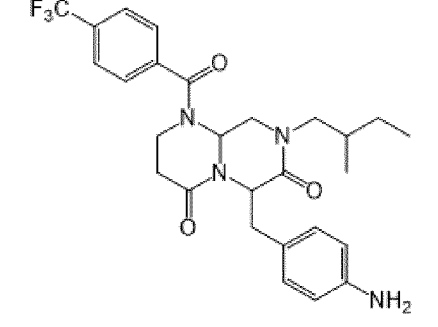
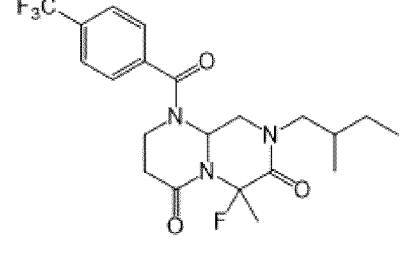
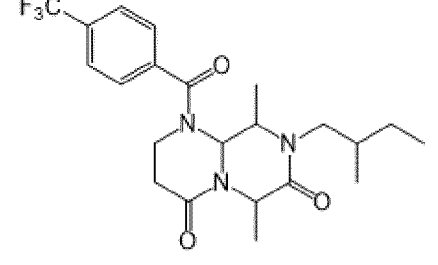
2a		2b	
3a		3b	
4a		4b	
5a		5b	
6a		6b	
7a		7b	

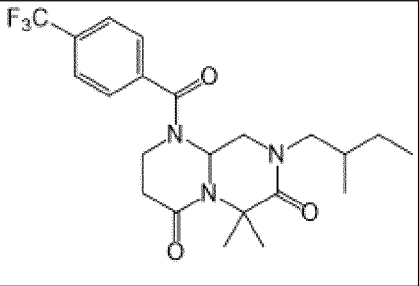
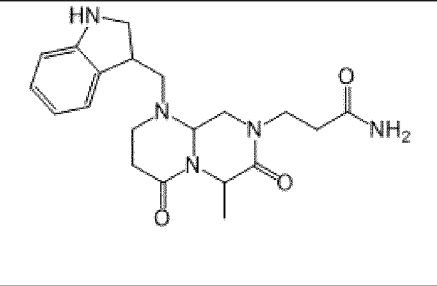
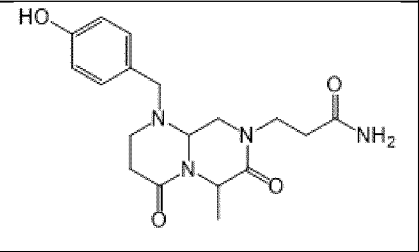
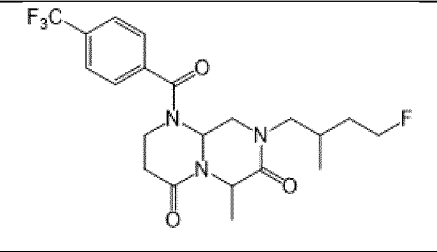
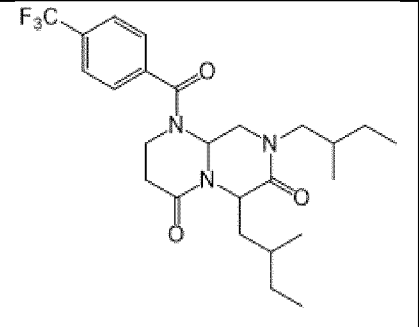
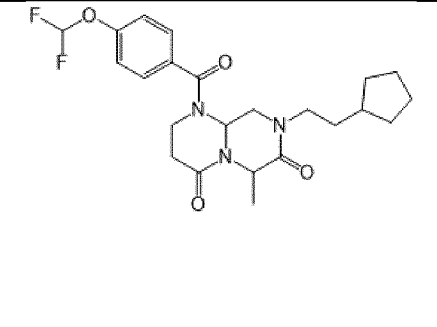
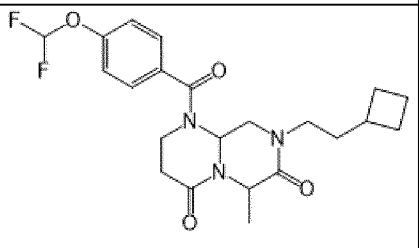
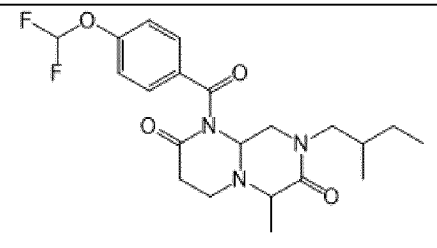
8a		8b	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	

43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	

55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	

67		68	
69		70	
71		72	
73		74	

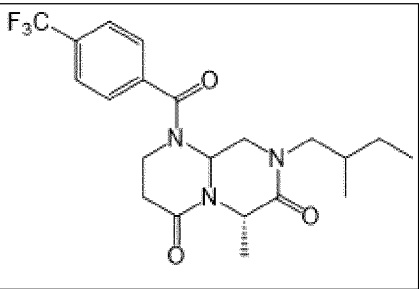
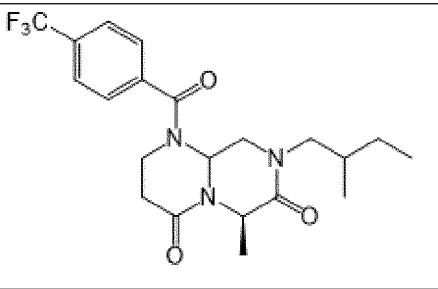
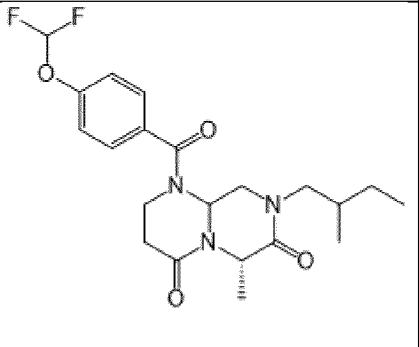
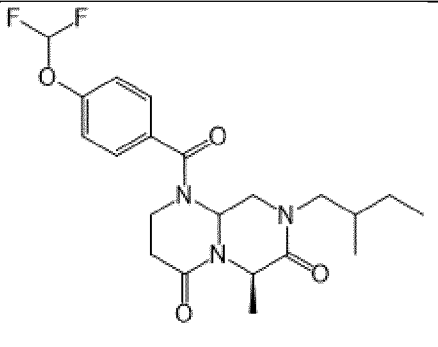
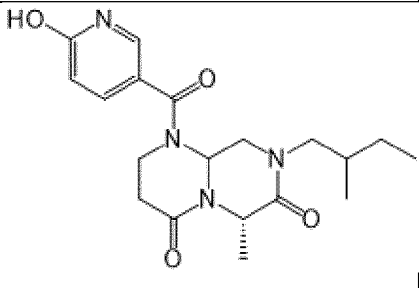
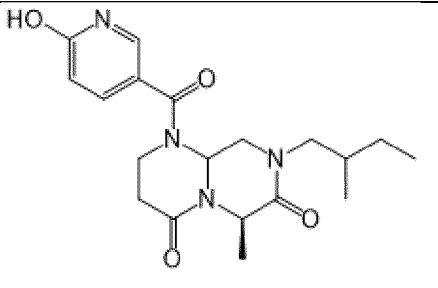
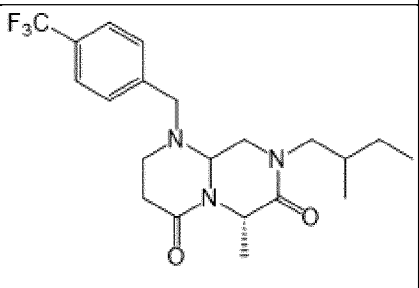
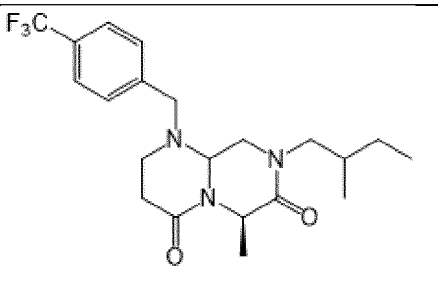
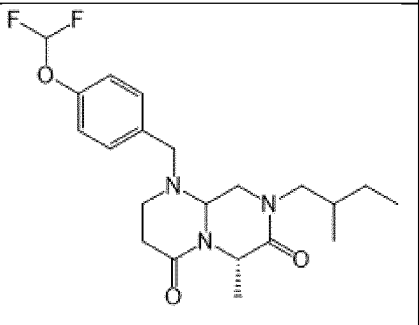
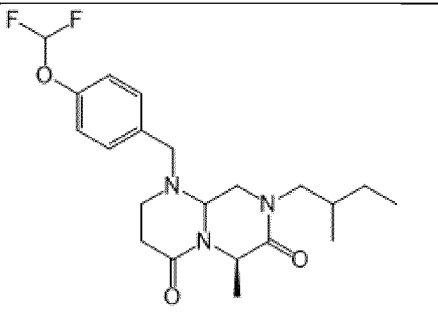
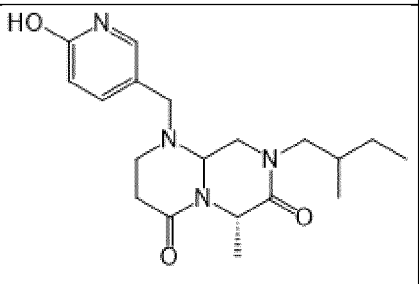
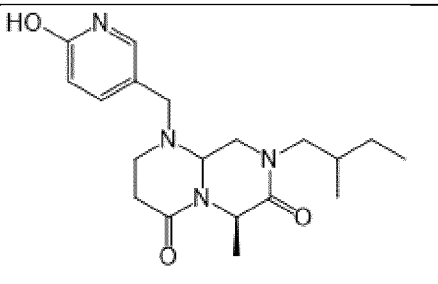
или его фармацевтически приемлемая соль.

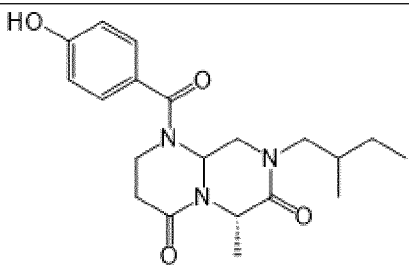
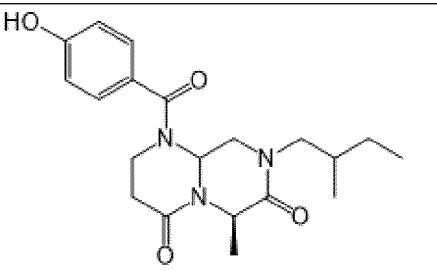
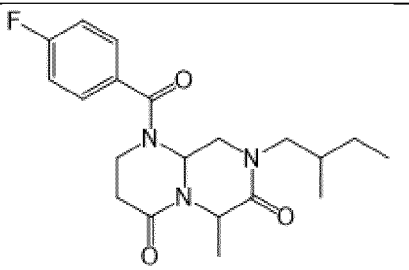
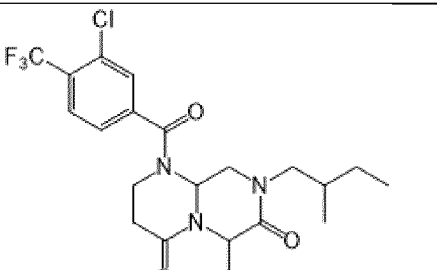
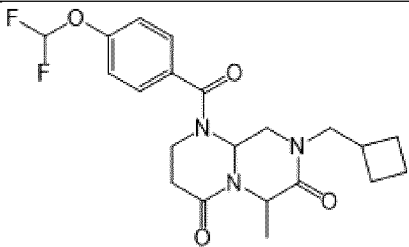
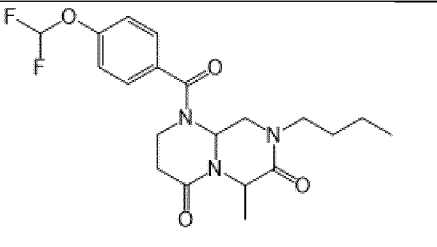
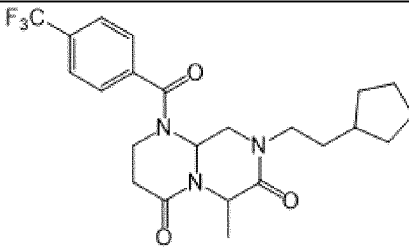
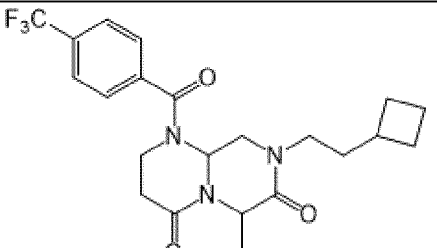
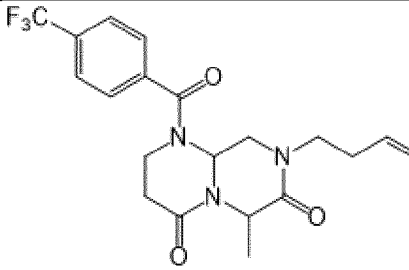
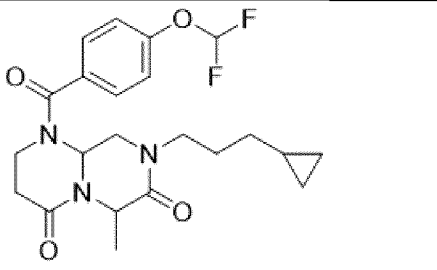
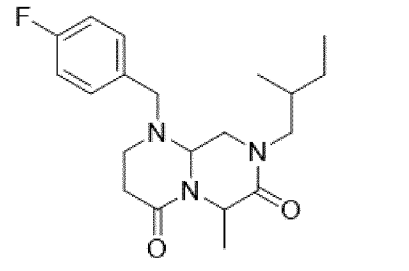
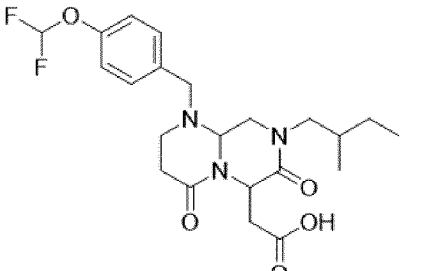
[130] В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) не представляет собой соединение **3a**, **3b**, **9**, **10**, **13**, **15**, **16**, **18**, **21**, **23-29**, **31-41**, **43-48**, **50**, **52** или **54**.

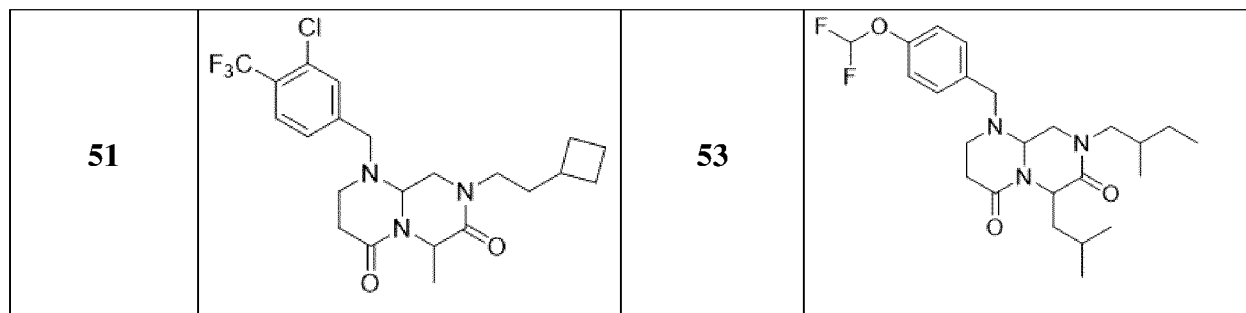
[131] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение, выбранное из соединений из таблицы 1А, или его фармацевтически приемлемая соль. Хотя определенные соединения, описанные в настоящем изобретении, в том числе в таблице 1А, представлены в виде конкретных стереоизомеров и/или в нестереохимической форме, подразумевается, что любые или все стереохимические формы, в том числе любые энантиомерные или диастереомерные формы, и любые таутомеры или другие формы любого из соединений по настоящему изобретению, в том числе в таблице 1А, описаны в данном документе.

Таблица 1А.

Соединение	Структура	Соединение	Структура
------------	-----------	------------	-----------

1a		1b	
2a		2b	
4a		4b	
5a		5b	
6a		6b	
7a		7b	

8a		8b	
11		12	
14		17	
19		20	
22		30	
42		49	



или его фармацевтически приемлемая соль.

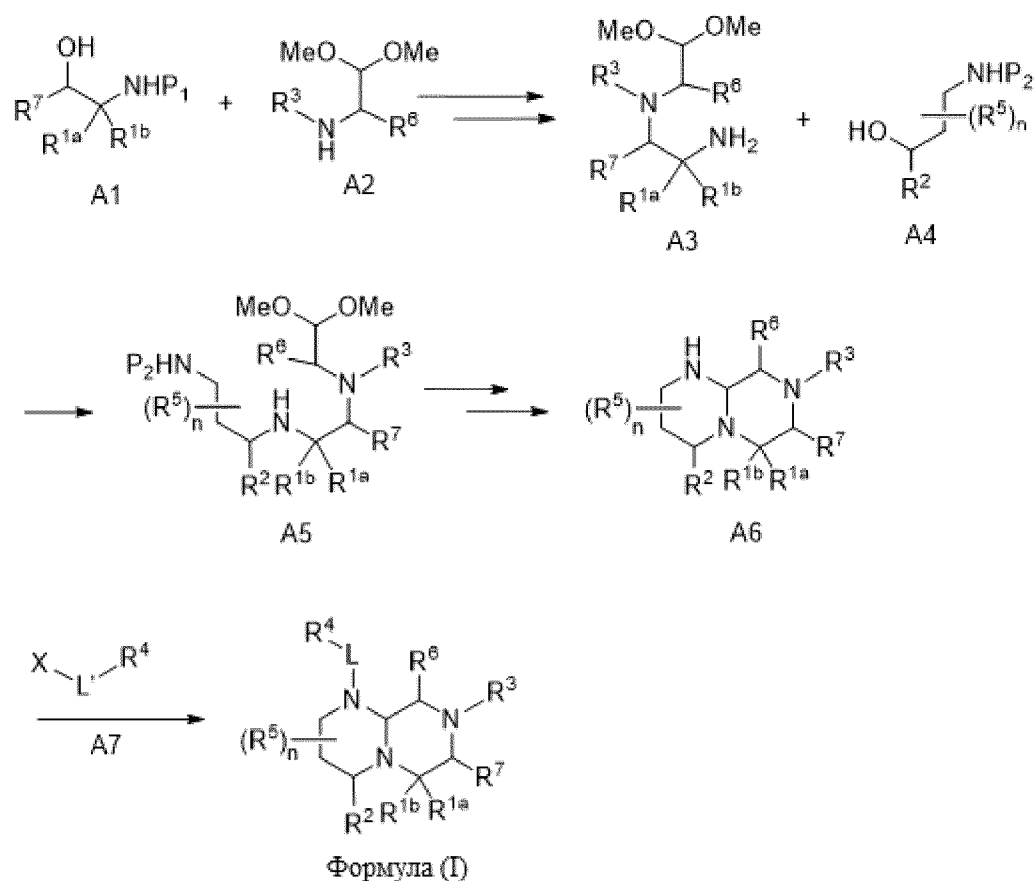
[132] Подразумевается, что в настоящем описании комбинации заместителей и/или переменных изображенных формул допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

[133] Более того, все соединения формулы (I), существующие в форме свободного основания или кислоты, могут быть преобразованы в их фармацевтически приемлемые соли путем обработки соответствующим неорганическим или органическим основанием или кислотой способами, известными специалисту в данной области техники. Соли соединений формулы (I) могут быть превращены в их форму свободного основания или кислоты с помощью стандартных методик.

Способы синтеза

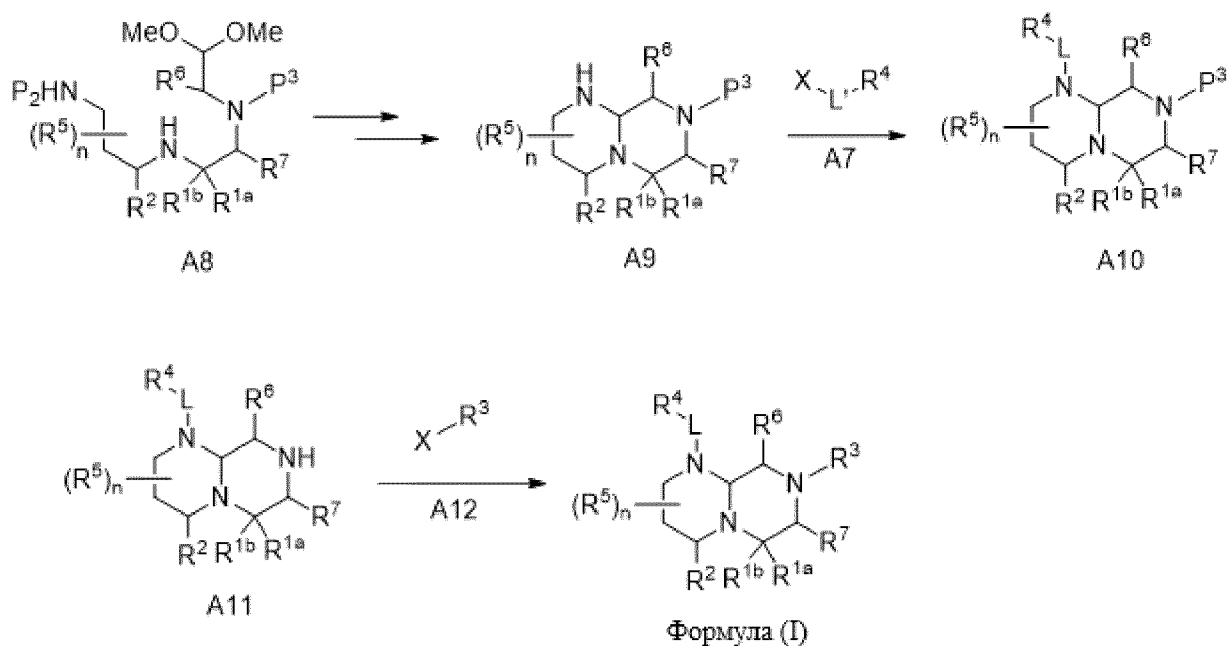
[134] Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, изотопные формы или стереоизомеры могут быть получены с использованием способов синтеза органической химии, известных в данной области техники. В общем, исходные компоненты могут быть получены из таких источников, как Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, и Fluorochem USA и т. п., или синтезированы в соответствии с источниками, известными специалистам в данной области техники (см., например, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition (Wiley, December 2000)), или получены, как описано в данном документе.

Общая схема реакции 1.



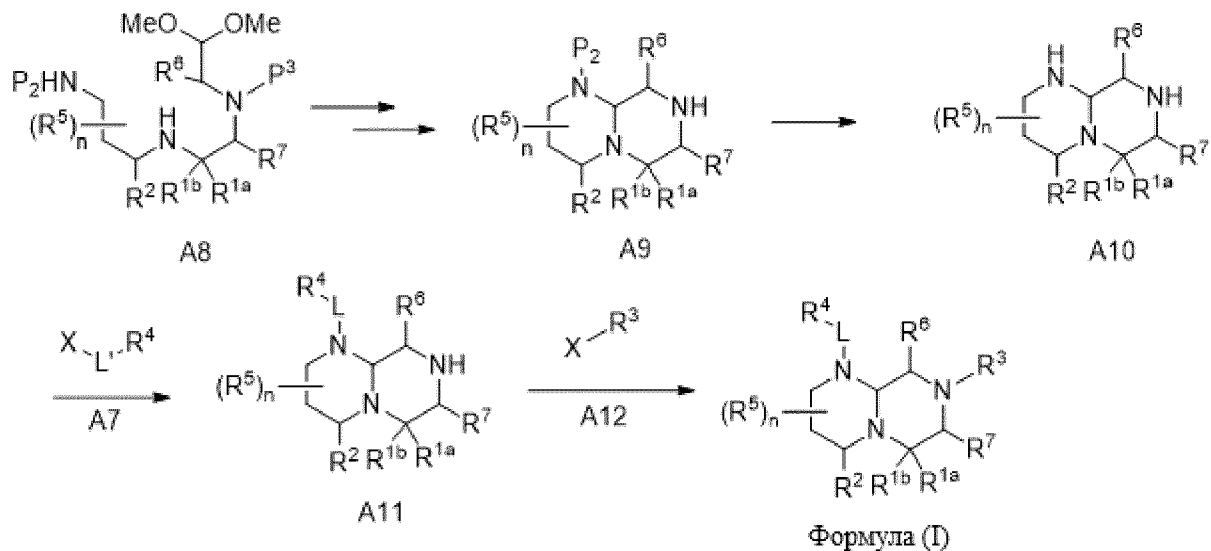
[135] Общая схема реакции 1 представляет иллюстративный способ получения соединений по формуле (I). R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L и n в общей схеме реакции 1 определены в данном описании. X представляет собой реакционноспособный фрагмент, выбранный для облегчения требуемой реакции (*например*, галоген). P_1 и P_2 представляют собой подходящие защитные группы. L' выбран таким образом, что требуемый фрагмент L образуется в результате реакции между $L'-R^4$ и вторичным амином. Соединения структуры $A1$ приобретали или готовили в соответствии со способами, известными в данной области техники. Реакция $A1$ с $A2$ в соответствующих условиях связи (*например*, T_3P и основания) приводит к получению продукта реакции связи между $A1$ и $A2$, $A3$. Затем $A3$ реагирует с $A4$ в подходящих условиях связи (*например*, T_3P и основания) с получением соединения $A5$. Соединение $A5$ затем циклизировали (*например*, с использованием муравьиной кислоты) и снимали защитные группы (*например*, с использованием пиперидина) с получением соединения $A6$. Затем осуществляли взаимодействие соединения $A6$ с соединением $A7$ с получением конечного соединения по формуле (I), как показано.

Общая схема реакции 2.



[136] Альтернативный способ синтеза соединений формулы (I) изображен на общей схеме реакции 2. R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L и n в общей схеме реакции 2 определены в данном описании. P_2 представляет собой подходящую защитную группу. Каждый X представляет собой реакционноспособный фрагмент, выбранный для облегчения требуемой реакции (*например*, галоген). L' выбран таким образом, что требуемый фрагмент L образуется в результате реакции между $L'-R^4$ и вторичным амином. Промежуточное соединение A5 получали с удаляемой защитной группой P^3 (*например* пара-метоксибензила) в качестве R^3 группы с получением промежуточного соединения A8. A8 затем циклизировали (*например*, с использованием муравьиной кислоты) и снимали защитные группы (*например*, с использованием пиперидина) с получением соединения A9. Соединение A9 затем подвергали реакции с A7 с получением соединения A10. С соединения A10 затем снимали защитные группы (*например*, с помощью нитрата церия аммония) с получением соединения A11. Соединение A11 затем подвергали реакции с A12 с получением конечного соединения по формуле (I).

Общая схема реакции 3.



[137] Способ, связанный со способом, показанным в общей схеме реакции 2, представлен в общей схеме реакции 3. В таком способе с двух атомов аминного азота бициклического ядра снимают защитные группы с получением соединения A10, затем подвергают реакции с A7 с получением соединения A11. В результате последующей реакции с A12 получают конечное соединение по формуле (I).

[138] Следует отметить, что различные альтернативные стратегии получения соединений формулы (I) доступны специалистам в данной области техники. Например, другие соединения формулы (I) могут быть получены аналогичными способами с использованием соответствующего исходного материала.

[139] Специалисты в данной области также оценят, что в способах получения описанных здесь соединений функциональные группы промежуточных соединений могут нуждаться в защите подходящими защитными группами. Такие функциональные группы могут включать гидроксильные, аминные и карбоновые кислоты. Подходящие защитные группы для гидроксильных включают триалкилсилил или диарилалкилсилил (например, *трет*-бутилдиметилсилил, *трет*-бутилдифенилсилил или триметилсилил), тетрагидропиранил, бензил и т. п. Подходящие защитные группы для аминных и амидных включают *трет*-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и т. п. Подходящие защитные группы для карбоновых кислот включают алкильные, арильные или арилалкильные сложные эфиры. Защитные группы необязательно добавляют или удаляют в соответствии со стандартными методиками, которые известны специалистам в данной области и описаны в данном документе. Применение защитных групп подробно описано Green, T.W. and P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley. Как может оценить специалист в данной области, защитная группа может также представлять собой полимерную смолу, такую как смола Ванга, смола Ринка или 2-хлортритилхлоридная смола.

Фармацевтические композиции и составы

[140] В дополнительном аспекте в данном документе представлены фармацевтические композиции. Фармацевтическая композиция содержит любое одно (или

более) из вышеперечисленных соединений и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для перорального введения. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для инъекции. В еще нескольких вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопную форму или стереоизомер, а также дополнительное терапевтическое средство. Неограничивающие примеры таких терапевтических средств описаны в данном документе ниже.

[141] Подходящие пути введения включают без ограничения пероральное, внутривенное, ректальное, аэрозольное, парентеральное, офтальмологическое, ингаляционное, трансмукозальное, трансдермальное, вагинальное, ушное, назальное и местное введение. Кроме того, только в качестве примера парентеральная доставка включает внутримышечные, подкожные, внутривенные, интрамедуллярные инъекции, а также интратекальные, прямые внутрижелудочковые, внутрибрюшинные, внутрилимфатические и интраназальные инъекции.

[142] В определенных вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопную форму или стереоизомер вводят локальным, а не системным способом, например, путем инъекции соединения непосредственно в орган, часто в депо-препарате или композиции с замедленным высвобождением. В конкретных вариантах осуществления составы пролонгированного действия вводят путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Кроме того, в других вариантах осуществления лекарственное средство доставляется в целевой системе доставки лекарственного средства, например, в липосоме, покрытой органоспецифическим антителом. В таких вариантах осуществления липосомы нацелены и избирательно выбираются органом. В других вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль, изотопная форма или стереоизомер представлено в форме состава быстрого высвобождения, в форме состава с пролонгированным высвобождением или в форме состава промежуточного высвобождения. В других вариантах осуществления описанное в данном документе соединение вводят местно.

[143] соединения по формуле (I) или их фармацевтически приемлемые соли, изотопные формы или стереоизомеры являются эффективными в широком диапазоне доз. Например, при лечении взрослых людей дозировки от 0,01 до 1000 мг, от 0,5 до 100 мг, от 1 до 50 мг в день и от 5 до 40 мг в день являются примерами дозировок, которые используются в некоторых вариантах осуществления. Иллюстративная дозировка составляет от 10 до 30 мг в день. Точная доза будет зависеть от пути введения, формы, в которой вводят соединение, субъекта, подлежащего лечению, веса тела субъекта, а также предпочтений и опыта лечащего врача.

[144] В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопную форму или стереоизомер вводят в виде

однократной дозы. Как правило, такое введение осуществляется путем инъекции, *например*, внутривенной инъекцией для быстрого введения средства. Тем не менее, при необходимости используются и другие пути. Однократная доза соединения по настоящему изобретению также может быть использована для лечения острого состояния (*например*, травматического повреждения мозга).

[145] В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопную форму или стереоизомер вводят в виде множества доз. В некоторых вариантах осуществления дозировка может быть примерно однократной, двукратной, трехкратной, четырехкратной, пятикратной, шестикратной или более шести раз в сутки. В других вариантах осуществления дозировка составляет примерно один раз в месяц, один раз каждые две недели, один раз в неделю или один раз через день. В другом варианте осуществления соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопную форму или стереоизомер и другое терапевтическое средство вводят вместе примерно от одного раза в сутки до примерно 6 раз в сутки. В другом варианте осуществления введение соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера и терапевтического средства продолжают в течение по меньшей мере около 7 суток. Еще в одном варианте осуществления введение продолжают в течение более чем приблизительно 6, 10, 14, 28 суток, два месяца, шесть месяцев или один год. В некоторых случаях достигается непрерывное дозирование и поддерживается до тех пор, пока это необходимо.

[146] Введение соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемых солей, изотопных форм или стереоизомеров может продолжаться до тех пор, пока это необходимо. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопную форму или стереоизомер вводят в течение более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 или 28 суток. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопную форму или стереоизомер вводят в течение менее 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 суток. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопную форму или стереоизомер вводят длительно на постоянной основе, *например*, для лечения хронических эффектов (*например*, деменция).

[147] В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопную форму или стереоизомер вводят в дозах. Из уровня техники известно, что из-за межсубъектной вариабельности фармакокинетики соединений для оптимальной терапии необходима индивидуализация режима дозирования. Дозировка для соединения может быть найдена путем рутинного проведения экспериментов в свете настоящего изобретения.

[148] В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) или их фармацевтически приемлемые соли, изотопные формы или стереоизомеры составлены в фармацевтические композиции. В конкретных вариантах осуществления

фармацевтические композиции составлены посредством обычных способов с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей, содержащих вспомогательные вещества и вспомогательные средства, которые облегчают процесс переработки активных соединений в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически. Подходящий состав зависит от выбранного пути введения. Любые фармацевтически приемлемые методики, носители и вспомогательные вещества используются как подходящие для составления фармацевтических композиций, описанных в данном документе: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

[149] В данном документе представлены фармацевтические композиции, содержащие соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопную форму или стереоизомер и фармацевтически приемлемый(е) разбавитель(и), вспомогательное(ые) вещество(а) или носитель(и). Также в данном документе представлены способы введения фармацевтической композиции, содержащей соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопную форму или стереоизомер и фармацевтически приемлемый(е) разбавитель(и), вспомогательное(ые) вещество(а) или носитель(и).

[150] В определенных вариантах осуществления соединения вводят в виде фармацевтических композиций, в которых соединения по формуле (I) или их фармацевтически приемлемые соли, изотопные формы или стереоизомеры смешивают с другими терапевтическими средствами, как в комбинированной терапии. В данном документе охватываются все комбинации активных ингредиентов, описанных в разделе «Способы» ниже и во всем настоящем раскрытии. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает одно или более соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемые соли, изотопные формы или стереоизомеры.

[151] Фармацевтическая композиция, используемая в данном описании, относится к смеси соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие средства, суспендирующие средства, загустители и/или вспомогательные вещества. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. В некоторых вариантах осуществления при осуществлении способов лечения или применения, представленных в данном документе, терапевтически эффективные количества соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемых солей, изотопной формы или стереоизомеров, представленных в данном документе, вводят в виде

фармацевтической композиции млекопитающему с заболеванием, расстройством или состоянием здоровья, подлежащем лечению. В конкретных вариантах осуществления млекопитающее является человеком. В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективные количества варьируют в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного здоровья субъекта, эффективности используемого соединения и других факторов. Соединения, описанные в данном документе, используются по отдельности или в комбинации с одним или более терапевтическими средствами в качестве компонентов смесей.

[152] В одном варианте осуществления одно или более соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемые соли, изотопные формы или стереоизомеры составлены в водные растворы. В конкретных вариантах осуществления водный раствор выбран, только в качестве примера, из физиологически совместимого буфера, такого как раствор Хэнка, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. В других вариантах осуществления одно или более соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемые соли, изотопные формы или стереоизомеры составлены для трансмукозального введения. В конкретных вариантах осуществления трансмукозальные составы включают обеспечивающие проникновение вещества, которые соответствуют подлежащему проникновению барьеру (*например*, гематоэнцефалитический барьер). В других вариантах осуществления, если описанные здесь соединения составлены для других парентеральных инъекций, подходящие составы включают водные или неводные растворы. В конкретных вариантах осуществления такие растворы включают физиологически совместимые буферы и/или вспомогательные вещества.

[153] В другом варианте осуществления соединения по формуле (I) или их фармацевтически приемлемые соли, изотопные формы или стереоизомеры составлены для перорального введения. Соединения составлены объединением активных соединений с, *например*, фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами. В различных вариантах осуществления соединения по формуле (I) или их фармацевтически приемлемые соли, изотопные формы или стереоизомеры составлены в пероральных лекарственных формах, которые включают только в качестве примера таблетки, порошки, пилюли, драже, капсулы, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, взвеси, суспензии и т. п.

[154] В определенных вариантах осуществления фармацевтические препараты для перорального применения получают смешиванием одного или более твердых вспомогательных веществ с одним или более соединениями по формуле (I) или их фармацевтически приемлемыми солями, изотопными формами или стереоизомерами, необязательно измельчением полученной смеси и обработкой смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных средств, при необходимости, с получением таблеток или ядер драже. Подходящими вспомогательными веществами являются, в частности, наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал,

рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия; или другие, такие как: поливинилпирролидон (PVP или повидон) или фосфат кальция. В конкретных вариантах осуществления необязательно добавляют разрыхлители. Разрыхлители включают, только в качестве примера, сшитую кроскармеллозу натрия, поливинилпирролидон, агар или альгиновую кислоту или их соли, такие как альгинат натрия.

[155] В одном варианте осуществления лекарственные формы, такие как драже и таблетки, обеспечены одним или более подходящим покрытием. В конкретных вариантах осуществления для покрытия лекарственной формы используются концентрированные растворы сахара. Сахарные растворы необязательно содержат дополнительные компоненты, такие как, только в качестве примера, аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, лаковые растворы и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители и/или пигменты также необязательно добавляют в покрытия в целях идентификации. Кроме того, красители и/или пигменты необязательно используются для характеристики различных комбинаций доз активных соединений.

[156] В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективные количества по меньшей мере одного из соединений по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера составлены в другие пероральные лекарственные формы. Пероральные лекарственные формы включают твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. В конкретных вариантах осуществления твердые капсулы содержат активные ингредиенты в смеси с одним или более наполнителями. Наполнители включают, только в качестве примера, лактозу, связующие вещества, такие как крахмал, и/или смазывающие вещества, такие как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторы. В других вариантах осуществления мягкие капсулы содержат одно или более активных соединений, которые растворены или суспендированы в подходящей жидкости. Подходящие жидкости включают, только в качестве примера, одно или более из жирных масел, жидкого парафина или жидкого полиэтиленгликоля. Кроме того, необязательно добавляются стабилизаторы.

[157] В других вариантах осуществления терапевтически эффективные количества по меньшей мере одного из соединений по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера, описанных в данном документе, составлены для трансбуккального или сублингвального введения. Составы, подходящие для трансбуккального или сублингвального введения, включают, только в качестве примера, таблетки, пастилки или гели. В других вариантах осуществления соединения по формуле (I) или их фармацевтически приемлемые соли, изотопные формы или стереоизомеры составлены для парентерального введения, включая составы, подходящие

для болюсной инъекции или непрерывной инфузии. В конкретных вариантах осуществления составы для инъекции представлены в стандартной лекарственной форме (*например*, в ампулах) или в многодозовых контейнерах. Консерванты необязательно добавляются к инъекционным составам. В других вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены в форме, подходящей для парентерального введения в виде стерильных суспензий, растворов или эмульсий в маслянистых или водных средах-носителях. Парентеральные инъекционные составы необязательно содержат составные средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. В конкретных вариантах осуществления фармацевтические составы для парентерального введения включают водные растворы активных соединений в водорастворимой форме. В дополнительных вариантах осуществления суспензию активного соединения или соединений (*например*, соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемых солей, изотопных форм или стереоизомеров) получают в виде соответствующих маслянистых инъекционных суспензий. Подходящие липофильные растворители или среды-носители для использования в фармацевтических композициях, описанных в данном документе, включают, только в качестве примера, жирные масла, такие как кунжутное масло или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды или липосомы. В определенных конкретных вариантах осуществления водные суспензии для инъекций содержат вещества, повышающие вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Необязательно, суспензия содержит подходящие стабилизаторы или средства, которые повышают растворимость соединений для обеспечения получения высококонцентрированных растворов. Альтернативно, в других вариантах осуществления активный ингредиент находится в порошкообразной форме для составления с подходящей средой-носителем, *например*, стерильной апиrogenной водой перед использованием.

[158] В других вариантах осуществления соединения по формуле (I) или их фармацевтически приемлемые соли, изотопные формы или стереоизомеры вводят местно. Соединения составлены в различные композиции для местного введения, такие как растворы, суспензии, лосьоны, гели, пасты, палочки с лекарственным препаратом, бальзамы, кремы или мази. Такие фармацевтические композиции необязательно содержат солюбилизаторы, стабилизаторы, усиливающие тоничность средства, буферы и консерванты.

[159] В других вариантах осуществления соединения по формуле (I) или их фармацевтически приемлемые соли, изотопные формы или стереоизомеры составлены для трансдермального введения. В конкретных вариантах осуществления трансдермальные составы вводят с использованием устройств для трансдермальной доставки и пластырей для трансдермальной доставки, и они могут быть липофильными эмульсиями или забуференными водными растворами, растворенными и/или диспергированными в полимере или клее. В различных вариантах осуществления такие пластыри предназначены для непрерывной, пульсирующей доставки или доставки по требованию

фармацевтических средств. В дополнительных вариантах осуществления трансдермальная доставка соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемых солей, изотопных форм или стереоизомеров осуществляется с помощью ионтофоретических пластырей и т. п. В определенных вариантах осуществления трансдермальные пластыри обеспечивают контролируемую доставку соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемых солей, изотопных форм или стереоизомеров. В конкретных вариантах осуществления скорость поглощения замедляется с использованием контролирующей скорости мембраны или путем удержания соединения в пределах полимерной матрицы или геля. В альтернативных вариантах осуществления для увеличения поглощения используются усилители поглощения. Усилители поглощения или носители включают абсорбируемые фармацевтически приемлемые растворители, которые способствуют прохождению через кожу. Например, в одном варианте осуществления трансдермальные устройства могут быть выполнены в виде повязки, содержащей опорный элемент, резервуар, содержащий соединение, необязательно с носителями, необязательно контролирующей скоростью барьер для доставки соединения в кожу хозяина с контролируемой и предварительно определенной скоростью в течение продолжительного периода времени, а также средства для крепления устройства к коже.

[160] В других вариантах осуществления соединения по формуле (I) или их фармацевтически приемлемые соли, изотопные формы или стереоизомеры составлены для введения путем ингаляции. Различные формы, подходящие для введения путем ингаляции, включают без ограничения аэрозоли, мисты или порошки. Фармацевтические композиции любого соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера обычно доставляют в форме аэрозольного спрея из упаковок под давлением или распылителя с использованием подходящего пропеллента (*например*, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа). В конкретных вариантах осуществления единица дозирования аэрозоля под давлением определена благодаря наличию клапана для доставки дозированного количества. В определенных вариантах осуществления капсулы и картриджи из, например, исключительно в качестве примера, желатина для применения в ингаляторе или инсуффляторе составлены как содержащие порошкообразную смесь соединения и подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал.

[161] В других вариантах осуществления соединения по формуле (I) или их фармацевтически приемлемые соли, изотопные формы или стереоизомеры составлены в виде ректальных композиций, таких как клизмы, ректальные гели, ректальные пены, ректальные аэрозоли, суппозиториев, железных суппозиториев или удерживающих клизм, содержащих обычные основы для суппозиториев, такие как масло какао или другие глицериды, а также синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон, PEG и тому подобное. В композициях в форме суппозиториев сначала расплавляется легкоплавкий воск, такой как без ограничения смесь глицеридов жирных кислот,

необязательно в комбинации с маслом какао.

[162] В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены посредством любого обычного способа с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей, содержащих вспомогательные вещества и вспомогательные средства, которые облегчают процесс переработки активных соединений в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически. Подходящий состав зависит от выбранного пути введения. Любые фармацевтически приемлемые способы, носители и вспомогательные вещества могут быть использованы в качестве подходящих. Фармацевтические композиции, содержащие соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопную форму или стереоизомер, изготовлены обычным способом, например, только в качестве примера, посредством обычных способов смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, отмучивания, эмульгирования, инкапсуляции, захватывания или прессования.

[163] Фармацевтические композиции включают по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество и по меньшей мере одно соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопную форму или стереоизомер, описанные в данном документе, в качестве активного ингредиента. Активный ингредиент находится в свободно-кислотной или свободно-основной форме или в фармацевтически приемлемой солевой форме. Кроме того, способы и фармацевтические композиции, описанные в данном документе, включают применение N-оксидов, кристаллических форм (также известных как полиморфы), а также активных метаболитов данных соединений, имеющих одинаковый тип активности. Все таутомеры описанных в данном документе соединений включены в объем представленных в данном документе соединений. Кроме того, соединения по формуле (I) или их фармацевтически приемлемые соли, изотопные формы или стереоизомеры охватывают несольватированные, а также сольватированные формы с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное. Сольватированные формы представленных здесь соединений также считаются раскрытыми в данном документе. Кроме того, фармацевтические композиции необязательно включают другие медицинские или фармацевтические средства, носители, адъюванты, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие средства, промоторы раствора, соли для регулирования осмотического давления, буферы и/или другие терапевтически ценные вещества.

[164] Способы получения композиций, содержащих соединения по формуле (I) или их фармацевтически приемлемые соли, изотопные формы или стереоизомеры, предусматривают составление соединений с одним или более инертными, фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами или носителями с образованием твердого, полутвердого или жидкого вещества. Твердые композиции включают без ограничения порошки, таблетки, диспергируемые гранулы, капсулы, саше и

суппозитории. Жидкие композиции включают растворы, в которых растворено соединение, эмульсии, содержащие соединение, или раствор, содержащий липосомы, мицеллы или наночастицы, содержащие соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопную форму или стереоизомер. Полутвердые композиции включают без ограничения гели, суспензии и кремы. Форма фармацевтических композиций, описанных в данном документе, включает жидкие растворы или суспензии, твердые формы, подходящие для раствора или суспензии в жидкости перед применением или в форме эмульсий. Эти композиции также необязательно содержат незначительные количества нетоксичных вспомогательных средств, таких как смачивающие или эмульгирующие средства, буферные средства pH и так далее.

[165] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопную форму или стереоизомер, иллюстративно принимает форму жидкости, в которой средства присутствуют в растворе, в суспензии или и в том, и в другом случае. Как правило, если композиция вводится в виде раствора или суспензии, первая часть средства присутствует в растворе, а вторая часть средства присутствует в виде частиц в суспензии в жидкой матрице. В некоторых вариантах осуществления жидкая композиция включает гелевый состав. В других вариантах осуществления жидкая композиция является водной.

[166] В определенных вариантах осуществления пригодные водные суспензии содержат один или более полимеров в качестве суспендирующих средств. Пригодные полимеры включают водорастворимые полимеры, такие как целлюлозные полимеры, *например*, гидроксипропилметилцеллюлозу, и нерастворимые в воде полимеры, такие как сшитые карбоксилсодержащие полимеры. Определенные фармацевтические композиции, описанные в данном документе, содержат мукоадгезивный полимер, выбранный из, *например*, карбоксиметилцеллюлозы, карбомера (полимера акриловой кислоты), поли(метилметакрилат), полиакриламида, поликарбофила, сополимера акриловой кислоты/бутилакрилата, альгината натрия и декстрана.

[167] Пригодные фармацевтические композиции также необязательно включают солюбилизующие средства, способствующие растворимости соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера. Термин «солюбилизующее средство» обычно включает средства, которые приводят к образованию мицеллярного раствора или истинного раствора средства. Определенные приемлемые неионные поверхностно-активные вещества, *например*, полисорбат 80, пригодны в качестве солюбилизующих средств, как и офтальмологически приемлемые гликоли, полигликоли, *например*, полиэтиленгликоль 400 и гликолевые эфиры.

[168] Более того, применимые фармацевтические композиции необязательно включают одно или более веществ для регулировки pH или буферных веществ, в том числе кислот, таких как уксусная, борная, лимонная, молочная, фосфорная и соляная

кислоты; основания, такие как гидроксид натрия, фосфат натрия, борат натрия, цитрат натрия, ацетат натрия, лактат натрия и трис-гидрокси-метиламинометан; и буферы, такие как цитрат/декстроза, бикарбонат натрия и хлорид аммония. Такие кислоты, основания и буферы включены в количестве, необходимом для поддержания рН композиции в приемлемом диапазоне.

[169] Кроме того, применимые композиции также, необязательно, включают одну или более солей в количестве, требуемом для доведения осмоляльности композиции до приемлемого диапазона. Данные соли включают те, которые имеют катионы натрия, калия или аммония и анионы хлорида, цитрата, аскорбата, бората, фосфата, бикарбоната, сульфата, тиосульфата или бисульфита; подходящие соли включают хлорид натрия, хлорид калия, тиосульфат натрия, бисульфит натрия и сульфат аммония.

[170] Другие применимые фармацевтические композиции необязательно включают один или более консерваторов для ингибирования микробной активности. Подходящие консерванты включают содержащие ртуть вещества, такие как мерфен и тиомерсал; стабилизированный диоксид хлора; и четвертичные аммониевые соединения, такие как хлорид бензалкония, бромид цетилтриметиламмония и хлорид цетилпиридиния.

[171] Другие пригодные композиции включают одно или более поверхностно активных веществ для повышения физической стабильности или для других целей. Подходящие неионные поверхностно-активные вещества включают полиоксиэтиленглициды жирных кислот и растительные масла, *например*, полиоксиэтилен (60) гидрированное касторовое масло; и полиоксиэтиленалкиловые эфиры и алкилфениловые эфиры, *например* октоксипол 10, октоксипол 40.

[172] Еще другие пригодные композиции включают один или более антиоксидантов для усиления химической стабильности, если необходимо. Подходящие антиоксиданты включают, только в качестве примера, аскорбиновую кислоту и метабисульфит натрия.

[173] В определенных вариантах осуществления композиции водной суспензии упаковываются в однодозовые контейнеры без возможности повторного закрытия. Альтернативно используются контейнеры для повторного использования с многократной дозой, и в данном случае они типично включают консервант в композиции.

[174] В альтернативных вариантах осуществления используются другие системы доставки гидрофобных фармацевтических соединений. Липосомы и эмульсии являются примерами средств доставки или носителей, применимых в данном описании. В определенных вариантах осуществления также используются органические растворители, такие как N-метилпирролидон. В дополнительных вариантах осуществления соединения по формуле (I) или их фармацевтически приемлемые соли, изотопные формы или стереоизомеры доставляются с помощью системы с длительным высвобождением, такой как полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащие терапевтическое средство. В данном случае используются различные материалы с длительным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления капсулы с

длительным высвобождением высвобождают соединения в течение от нескольких недель до более 100 суток. В зависимости от химической природы и биологической стабильности терапевтического реагента применяются дополнительные стратегии стабилизации белка.

[175] В определенных вариантах осуществления описанные здесь составы включают один или более антиоксидантов, металлохелатообразующих средств, тиолсодержащих соединений и/или других общих стабилизирующих средств. Примеры таких стабилизирующих средств включают без ограничения: (a) от около 0,5% до около 2% вес/об. глицерина, (b) от около 0,1% до около 1% вес/об. метионина, (c) около от 0,1% до около 2% вес/об. монотиоглицерина, (d) от около 1 мМ до около 10 мМ ЭДТА, (e) от около 0,01% до около 2% вес/об. аскорбиновой кислоты, (f) от около 0,003% до около 0,02% вес/об. полисорбата 80, (g) 0,001% до около 0,05% вес/об. полисорбата 20, (h) аргинин, (i) гепарин, (j) сульфат декстрана, (k) циклодекстрины, (l) пентозанполисульфат и другие гепариноиды, (m) двухвалентные катионы, такие как магний и цинк; или (n) их комбинацию.

[176] В некоторых вариантах осуществления концентрация соединения по формуле (I), представленного в фармацевтических композициях настоящего изобретения, составляет менее 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% или 0,0001% вес/вес, вес/объем или объем/объем.

[177] В некоторых вариантах осуществления концентрация соединения по формуле (I), представленного в фармацевтических композициях настоящего изобретения, составляет более 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19,75%, 19,50%, 19,25%, 19%, 18,75%, 18,50%, 18,25%, 18%, 17,75%, 17,50%, 17,25%, 17%, 16,75%, 16,50%, 16,25%, 16%, 15,75%, 15,50%, 15,25%, 15%, 14,75%, 14,50%, 14,25%, 14%, 13,75%, 13,50%, 13,25%, 13%, 12,75%, 12,50%, 12,25%, 12%, 11,75%, 11,50%, 11,25%, 11%, 10,75%, 10,50%, 10,25%, 10%, 9,75%, 9,50%, 9,25%, 9%, 8,75%, 8,50%, 8,25%, 8%, 7,75%, 7,50%, 7,25%, 7%, 6,75%, 6,50%, 6,25%, 6%, 5,75%, 5,50%, 5,25%, 5%, 4,75%, 4,50%, 4,25%, 4%, 3,75%, 3,50%, 3,25%, 3%, 2,75%, 2,50%, 2,25%, 2%, 1,75%, 1,50%, 1,25%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% или 0,0001% вес/вес, вес/объем или объем/объем.

[178] В некоторых вариантах осуществления концентрация соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера, представленных в фармацевтических композициях, находится в диапазоне от приблизительно 0,0001% до приблизительно 50%, от приблизительно 0,001% до приблизительно 40%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 30%, от

приблизительно 0,02% до приблизительно 29%, от приблизительно 0,03% до приблизительно 28%, от приблизительно 0,04% до приблизительно 27%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 26%, от приблизительно 0,06% до приблизительно 25%, от приблизительно 0,07% до приблизительно 24%, от приблизительно 0,08% до приблизительно 23%, от приблизительно 0,09% до приблизительно 22%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 21%, от приблизительно 0,2% до приблизительно 20%, от приблизительно 0,3% до приблизительно 19%, от приблизительно 0,4% до приблизительно 18%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 17%, от приблизительно 0,6% до приблизительно 16%, от приблизительно 0,7% до приблизительно 15%, от приблизительно 0,8% до приблизительно 14%, от приблизительно 0,9% до приблизительно 12% или от приблизительно 1% до приблизительно 10% вес/вес, вес/объем или объем/объем.

[179] В некоторых вариантах осуществления концентрация соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера, представленных в фармацевтических композициях, находится в диапазоне от приблизительно 0,001% до приблизительно 10%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 5%, от приблизительно 0,02% до приблизительно 4,5%, от приблизительно 0,03% до приблизительно 4%, от приблизительно 0,04% до приблизительно 3,5%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 3%, от приблизительно 0,06% до приблизительно 2,5%, от приблизительно 0,07% до приблизительно 2%, от приблизительно 0,08% до приблизительно 1,5%, от приблизительно 0,09% до приблизительно 1% или от приблизительно 0,1% до приблизительно 0,9% вес/вес, вес/объем или объем/объем.

[180] В некоторых вариантах осуществления количество соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера, представленных в фармацевтических композициях, равно или менее 10 г, 9,5 г, 9,0 г, 8,5 г, 8,0 г, 7,5 г, 7,0 г, 6,5 г, 6,0 г, 5,5 г, 5,0 г, 4,5 г, 4,0 г, 3,5 г, 3,0 г, 2,5 г, 2,0 г, 1,5 г, 1,0 г, 0,95 г, 0,9 г, 0,85 г, 0,8 г, 0,75 г, 0,7 г, 0,65 г, 0,6 г, 0,55 г, 0,5 г, 0,45 г, 0,4 г, 0,35 г, 0,3 г, 0,25 г, 0,2 г, 0,15 г, 0,1 г, 0,09 г, 0,08 г, 0,07 г, 0,06 г, 0,05 г, 0,04 г, 0,03 г, 0,02 г, 0,01 г, 0,009 г, 0,008 г, 0,007 г, 0,006 г, 0,005 г, 0,004 г, 0,003 г, 0,002 г, 0,001 г, 0,0009 г, 0,0008 г, 0,0007 г, 0,0006 г, 0,0005 г, 0,0004 г, 0,0003 г, 0,0002 г или 0,0001 г.

[181] В некоторых вариантах осуществления количество соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера, предоставленных в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, составляет более 0,0001 г, 0,0002 г, 0,0003 г, 0,0004 г, 0,0005 г, 0,0006 г, 0,0007 г, 0,0008 г, 0,0009 г, 0,001 г, 0,0015 г, 0,002 г, 0,0025 г, 0,003 г, 0,0035 г, 0,004 г, 0,0045 г, 0,005 г, 0,0055 г, 0,006 г, 0,0065 г, 0,007 г, 0,0075 г, 0,008 г, 0,0085 г, 0,009 г, 0,0095 г, 0,01 г, 0,015 г, 0,02 г, 0,025 г, 0,03 г, 0,035 г, 0,04 г, 0,045 г, 0,05 г, 0,055 г, 0,06 г, 0,065 г, 0,07 г, 0,075 г, 0,08 г, 0,085 г, 0,09 г, 0,095 г, 0,1 г, , 0,15 г, 0,2 г, 0,25 г, 0,3 г, 0,35 г, 0,4 г, 0,45 г, 0,5 г, 0,55

г, 0,6 г, 0,65 г, 0,7 г, 0,75 г, 0,8 г, 0,85 г, 0,9 г, 0,95 г, 1 г, 1,5 г, 2 г, 2,5 г, 3 г, 3,5 г, 4 г, 4,5 г, 5 г, 5,5 г, 6 г, 6,5 г, 7 г, 7,5 г, 8 г, 8,5 г, 9 г, 9,5 г или 10 г.

[182] В некоторых вариантах осуществления количество соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера, представленное в фармацевтических композициях, находится в диапазоне 0,0001-10 г, 0,0005-9 г, 0,001-8 г, 0,005-7 г, 0,01-6 г, 0,05-5 г, 0,1-4 г, 0,5-4 г или 1-3 г.

Наборы/промышленные изделия

[183] Для использования в терапевтических применениях, описанных в данном документе, также предусмотрены наборы и изделия для изготовления. В некоторых вариантах осуществления такие наборы предусматривают носитель, упаковку или контейнер, разделенный на отделения для приема одного или более контейнеров, таких как флаконы, пробирки и т. п., каждый из контейнера(ов) содержит один из отдельных элементов для использования в способе, описанном в данном документе. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы и пробирки. Контейнеры изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик.

[184] Промышленные изделия, представленные в данном описании, содержат упаковочные материалы. Упаковочные материалы для использования в упаковке фармацевтических продуктов включают материалы, представленные в, *например*, патентах США №№ 5,323,907, 5,052,558 и 5,033,252. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают без ограничения блистерные упаковки, бутылки, трубки, ингаляторы, насосы, мешки, флаконы, контейнеры, шприцы, бутылки и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного состава и предполагаемого способа введения и лечения. Например, контейнер(ы) включает(ют) одно или более соединений, описанных в данном документе, необязательно в композиции или в комбинации с другим средством, как раскрыто в данном документе. Контейнер(ы) необязательно имеют стерильный порт доступа (например, контейнер представляет собой пакет с раствором для внутривенного введения или флакон, имеющий пробку, которую можно проткнуть иглой для подкожных инъекций). Такие наборы дополнительно содержат соединение с идентифицирующим описанием или этикеткой или инструкциями, связанными с его использованием в описанных здесь способах.

[185] Например, набор обычно включает один или более дополнительных контейнеров, каждый из которых содержит один или более различных материалов (таких как реагенты, необязательно в концентрированной форме, и/или устройства), необходимых с коммерческой и пользовательской точки зрения для применения соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера. Неограничивающие примеры таких материалов включают без ограничения буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы, носители, упаковки, контейнеры, флаконы и/или пробирки, на которых указаны содержимое и/или инструкции по применению, и вкладыши в упаковки с инструкциями по применению. Обычно в комплекте также идет набор инструкций. Этикетка необязательно находится на

контейнере или соединена с ним. Например, этикетка находится на контейнере, если буквы, цифры или другие символы, образующие этикетку, прикреплены, сформованы или выгравированы на самом контейнере, этикетка соединена с контейнером, если она присутствует в резервуаре или носителе, в котором также находится контейнер, *например*, в качестве вкладыша в упаковку. Кроме того, этикетка используется для указания того, что содержимое должно быть использовано для конкретного терапевтического применения. Кроме того, на этикетке приведены указания по использованию содержимого, например, в описанных здесь способах. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержатся в упаковке или дозирующем устройстве, которое содержит одну или более единичных лекарственных форм, содержащих соединение, предусмотренное в данном документе. Упаковка, например, содержит металлическую или пластиковую фольгу, такую как блистерная упаковка. Или же упаковка или дозирующее устройство сопровождается инструкциями по применению. Или же упаковка или дозатор сопровождается уведомлением, ассоциированным с контейнером, по форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических препаратов, которое отражает одобрение агентством формы лекарственного средства для введения человеку или животному. Таким уведомлением, например, является маркировка, одобренная Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для отпускаемых по рецепту лекарственных средств, или одобренный листок-вкладыш. В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль, изотопную форму или стереоизомер, составленные в совместимом фармацевтическом носителе, получают, помещают в соответствующий контейнер и маркируют для лечения указанного состояния.

Способы применения/лечения

[186] Варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способу модуляции фактора роста гепатоцитов у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает введение субъекту эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе (*например*, соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера). В некоторых вариантах осуществления описанное в данном документе соединение активирует фактор роста гепатоцитов. Модуляция (*например*, ингибирование или активация) фактора роста гепатоцитов может быть оценена и продемонстрирована широким спектром способов, известных в данной области техники. Наборы и коммерчески доступные анализы могут быть использованы для определения того, был ли фактор роста гепатоцитов модулирован (*например*, ингибирован или активирован) и в какой степени.

[187] В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены соединения по формуле (I) или их фармацевтически приемлемые соли для применения в модуляции фактора роста гепатоцитов у нуждающегося в этом субъекта. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены соединения по формуле (I)

или их фармацевтически приемлемые соли для изготовления лекарственного препарата для модуляции фактора роста гепатоцитов у нуждающегося в этом субъекта.

[188] Заявитель обнаружил, что соединения по формуле (I) проявляют многообещающую активность в отношении определенных заболеваний, представляющих интерес. Соответственно, в одном аспекте в данном документе представлен способ модуляции фактора роста гепатоцитов у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту эффективного количества соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ активации фактора роста гепатоцитов у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту эффективного количества соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера.

[189] В определенных более конкретных вариантах осуществления модулирование включает лечение заболевания, состояния или повреждения.

[190] В некоторых вариантах осуществления заболевание, состояние или повреждение представляет собой легкое когнитивное нарушение. Легкое когнитивное нарушение может быть предшественником деменции, вызванной нейродегенеративным заболеванием, или может быть следствием других факторов, таких как, например, проблемы с печенью.

[191] В некоторых вариантах осуществления представлен способ лечения легкого когнитивного нарушения у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера.

[192] Также в данном документе представлен способ лечения или замедления прогрессирования легкого когнитивного нарушения у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера. Также в данном документе представлен способ лечения или замедления прогрессирования легкого когнитивного нарушения у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера.

[193] В дополнительном аспекте в данном документе представлен способ предотвращения легкого когнитивного нарушения у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ улучшения когнитивной функции и/или замедления прогрессирования когнитивной дисфункции у субъекта с легким когнитивным нарушением, при этом способ предусматривает введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I)

или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера.

[194] Варианты осуществления описанных выше способов предусматривают введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера. Раскрытые в данном документе способы в целом направлены на введение соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемых солей, изотопных форм или стереоизомеров для лечения, защиты от или обратного развития заболеваний и повреждений, ассоциированных с нервными клетками или нервной системой. То есть, варианты осуществления настоящего изобретения направлены на лечение, предотвращение или обратное развитие нейродегенеративных заболеваний, в том числе лечение деменции; восстановление травматических повреждений; и/или предотвращение когнитивной дисфункции. Определенные варианты осуществления настоящего изобретения направлены на лечение, предотвращение или обратное развитие легкого когнитивного нарушения, в том числе лечение деменции; восстановление травматических повреждений; улучшение когнитивных функций; и/или замедление прогрессирования когнитивной дисфункции.

[195] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы модуляции активности белка (*например*, фактор роста гепатоцитов) у субъектов, включая без ограничения грызунов и млекопитающих (*например*, человека), путем введения субъекту эффективного количества соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления модуляция фактора роста гепатоцитов представляет собой активацию фактора роста гепатоцитов. В некоторых вариантах осуществления коэффициент модуляции в процентах превышает 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%. В некоторых вариантах осуществления процент ингибирования превышает 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%.

[196] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам модуляции активности фактора роста гепатоцитов в клетке путем приведения в контакт указанной клетки с количеством соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера, достаточным для модуляции активности фактора роста гепатоцитов. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам модуляции активности фактора роста гепатоцитов в ткани путем приведения в контакт указанной ткани с количеством соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера, достаточным для модуляции активности фактора роста гепатоцитов в ткани. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам модуляции активности фактора роста гепатоцитов в организме путем приведения в контакт указанного организма с количеством соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера, достаточным для модуляции активности фактора роста гепатоцитов в организме. В

некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам модуляции активности фактора роста гепатоцитов у животного путем приведения в контакт животного с количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера, достаточным для модуляции активности фактора роста гепатоцитов у животного. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам модуляции активности фактора роста гепатоцитов у млекопитающего путем приведения в контакт млекопитающего с количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера, достаточным для модуляции активности фактора роста гепатоцитов у млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам модуляции активности фактора роста гепатоцитов у человека путем приведения в контакт человека с количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера, достаточным для модуляции активности фактора роста гепатоцитов у человека. В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения заболевания, опосредованного активностью фактора роста гепатоцитов, у субъекта, нуждающегося в таком лечении. В некоторых вариантах модуляция фактора роста гепатоцитов с помощью соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной формы или стереоизомера включает активацию фактора роста гепатоцитов.

[197] В других вариантах осуществления представлены способы комбинированной терапии, в которых терапевтическое средство, известное тем, что модулирует другие пути, или другие компоненты того же пути, или даже перекрывающиеся наборы целевых ферментов, используется в комбинации с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, изотопной формой или стереоизомером. В одном аспекте такая терапия включает без ограничения комбинацию одного или более соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемых солей, изотопных форм или стереоизомеров с терапевтическими средствами, терапевтическими антителами и другими формами лечения с обеспечением синергического или аддитивного терапевтического эффекта.

[198] Многие терапевтические средства, известные в настоящее время в данной области, могут быть использованы в комбинации с соединениями по формуле (I) или их фармацевтически приемлемыми солями, изотопными формами или стереоизомерами. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство выбрано из мемантина, ингибиторов холинэстеразы, антидепрессантов, анксиолитиков и/или антипсихотических препаратов. Некоторые варианты осуществления включают применение способов лечения, включающих терапию воспоминаниями, когнитивную стимулирующую терапию, обучение ориентации в реальности, физическую активность и тому подобное.

[199] Примерами ингибиторов холинэстеразы могут быть донепензил, галантамин и ривастигмин, которые помогают замедлять распад химического вещества мозга,

участвующего в памяти и мышлении. Мемантин может помочь контролировать другое химическое вещество мозга, необходимое для обучения и памяти. В некоторых аспектах мемантин может также использоваться вместе с донепезилом в комбинации с лекарственным средством для лечения умеренной и тяжелой деменции. Антидепрессанты могут включать без ограничения селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Анксиолитики могут включать без ограничения лоразепам (Ativan) или оксазепам (Serax). Некоторые варианты осуществления описанных здесь способов могут включать применение или введение антипсихотических лекарственных препаратов, таких как арипипразол (Abilify), галоперидол (Haldol), оланзапин (Zyprexa) и рисперидон (Risperdal).

[200] В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) или их фармацевтически приемлемые соли, изотопные формы или стереоизомеры составлены или введены вместе с жидкими или твердыми тканевыми барьерами, также известными как смазывающие вещества. Примеры тканевых барьеров включают без ограничения полисахариды, полигликаны, сепрафилм, интерсид и гиалуроновую кислоту.

[201] В некоторых вариантах осуществления терапевтические средства, которые вводят вместе с соединениями формулы (I) или их фармацевтически приемлемыми солями, изотопными формами или стереоизомерами, включают любое подходящее терапевтическое средство, удобно доставляемое путем ингаляции, например, анальгетики, *например*, кодеин, дигидроморфин, эрготамин, фентанил или морфин; ангиальные препараты, *например*, дилтиазем; противоаллергические средства, *например*, кромогликат, кетотифен или недокромил; противомикробные средства, *например*, цефалоспорины, пенициллины, стрептомицин, сульфаниламиды, тетрациклины или пентамидин; антигистаминные препараты, *например*, метапирален; противовоспалительные средства, *например*, беклометазон, флунизолид, будесонид, типредан, триамцинолона ацетонид или флутиказон; противокашлевые средства, *например*, носкапин; бронхорасширяющие средства, *например*, эфедрин, адреналин, фенотерол, формотерол, изопреналин, метапротеренол, фенилэфрин, фенилпропаноламин, пирбутерол, репротерол, римитрол, сальбутамол, сальметерол, тербуталин, изоэтарин, тулобутерол, орципреналин или (-)-4-амино-3,5-дихлор- α -[[[6-[2-(2-пиридинил)этокси]гексил]-амино]метил]бензолметанол; диуретики, *например*, амилорид; антихолинергические препараты, *например*, ипратропий, атропин или окситропий; гормоны, *например*, кортизон, гидрокортизон или преднизолон; ксантины, *например*, аминофиллин, теofilлинат холина, теofilлинат лизина или теofilлин; терапевтические белки и пептиды, *например*, инсулин или глюкагон. Специалисту в данной области будет понятно, что в соответствующих случаях терапевтические средства используются в форме солей (*например*, в виде солей щелочных металлов или аминов или в виде солей присоединения кислоты) или в виде сложных эфиров (*например*, низших алкиловых сложных эфиров) или в виде сольватов (*например*, гидратов) для оптимизации активности и/или стабильности терапевтического средства.

[202] Дополнительные терапевтические средства, которые можно сочетать с

соединением по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой солью, изотопной формой или стереоизомером, приведены в Goodman and Gilman's «The Pharmacological Basis of Therapeutics» Tenth Edition edited by Hardman, Limbird and Gilman or the Physician's Desk Reference, обе из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[203] соединения по формуле(I) или их фармацевтически приемлемые соли, изотопные формы или стереоизомеры могут быть использованы в комбинации с терапевтическими средствами, раскрытыми в данном документе, в зависимости от состояния, которое лечится. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления одно или более соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемые соли, изотопные формы или стереоизомеры будут совместно вводиться с другими терапевтическими средствами, как описано выше. При использовании в комбинированной терапии соединения по формуле (I) или их фармацевтически приемлемые соли, изотопные формы или стереоизомеры вводятся со вторым терапевтическим средством одновременно или раздельно. Это введение в комбинации может включать одновременное введение в одной лекарственной форме, одновременное введение отдельных лекарственных форм и раздельное введение. То есть, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль, изотопная форма или стереоизомер и любое из терапевтических средств, описанных выше, могут быть составлены вместе в одной лекарственной форме и введены одновременно. Альтернативно, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль, изотопная форма или стереоизомер и любое из терапевтических средств, описанных выше, могут быть введены одновременно, если оба присутствуют в отдельных составах. В другом альтернативном варианте, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль, изотопная форма или стереоизомер могут быть введены непосредственно вслед за любым из терапевтических средств, описанных выше, или наоборот. В некоторых вариантах осуществления протокола раздельного введения соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль, изотопная форма или стереоизомер и любое из описанных выше терапевтических средств вводятся с разницей в несколько минут, или в несколько часов, или в несколько дней.

[204] Приведенные ниже примеры и препараты дополнительно иллюстрируют и приводят в качестве примера соединения по формуле (I) или их фармацевтически приемлемые соли, изотопные формы или стереоизомеры, и способы получения таких соединений. Следует понимать, что объем настоящего изобретения ни в коей мере не ограничен объемом следующих примеров и препаратов. В следующих примерах, а также во всем описании и формуле изобретения, молекулы с одним стереоцентром, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси. Молекулы с двумя или более стереоцентрами, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси диастереомеров. Отдельные энантиомеры/диастереомеры могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники.

ПРИМЕРЫ

[205] Следующие примеры приведены в иллюстративных целях. Способы получения соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемых солей, изотопных форм или стереоизомеров приведены в данном документе или могут быть получены специалистом в данной области.

[206] Примеры и препараты, представленные ниже, дополнительно иллюстрируют и приводят в пример соединения по настоящему изобретению и способы исследования таких соединений. Следует понимать, что объем настоящего изобретения ни в коей мере не ограничен объемом следующих примеров.

[207] Химические реакции, описанные в примерах, могут быть легко адаптированы для получения ряда других соединений, раскрытых в данном документе, и альтернативные способы получения соединений по настоящему изобретению считаются входящими в объем настоящего изобретения. Например, синтез не иллюстративных соединений по настоящему изобретению может быть осуществлен с помощью модификаций, очевидных для специалистов данной области техники, например, путем соответствующей защиты мешающих групп, применением других подходящих реагентов, известных в данной области, помимо описанных, или путем внесения рутинной модификации в реакционные условия, реагенты и исходные вещества. Альтернативно, другие реакции, раскрытые в данном документе или известные в данной области, будут признаны применимыми для получения других соединений по настоящему изобретению.

[208] Если иное не указано в следующих примерах, соединения выделены в виде рацемической смеси.

[209] Следующие аббревиатуры могут быть применимы для данной заявки.

Аббревиатуры

AcOH: уксусная кислота

CAN: нитрат церия аммония

DAST: диэтиламиносеры трифторид

DCM: дихлорметан

DIPEA: N, N-диизопропилэтиламин

DMEM: среда Игла, модифицированная по способу Дульбекко

DMF: диметилформамид

DMCO: диметилсульфоксид

EMEM: минимальная эссенциальная среда Игла

EtOAc: этилацетат

EtOH: этанол

FBS: фетальная бычья сыворотка

Fmoc: флуоренилметоксикарбонил

HATU: (1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат

ЖХ/МС: жидкостная хроматография/масс-спектрометрия

Me: метил

MeOH: метанол

PBS: фосфатно-буферный солевой раствор

Pic-BH₃: пиколинборан

PMB: пара-метоксибензиловый эфир

Преп. ВЭЖХ: препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография

к. т. или КТ: комнатная температура

TFA: трифторуксусная кислота

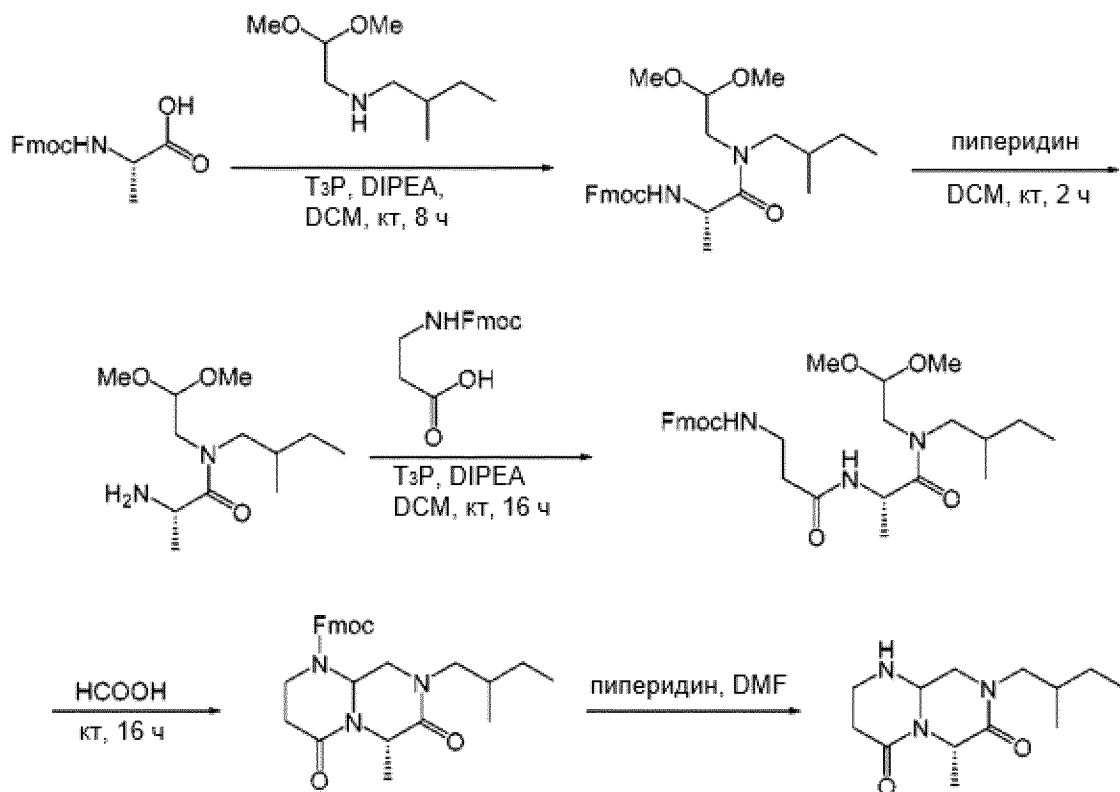
ТСХ: тонкослойная хроматография

T₃P: ангидрид пропанфосфоновой кислоты

Примеры синтеза

Пример S1. Синтез (6S)-6-метил-8-(2-метилбутил)гексагидро-4Н-пиазино[1,2-а]пиримидин-4,7(6Н)-диона. Путь синтеза для получения такого соединения исходного материала, как показано на схеме 1.

Схема 1.



[210] **Стадия 1: Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил(2S)-1-((2,2-диметоксиэтил)(2-метилбутил)амино)-1-оксопропан-2-илкарбамата.** К перемешанному раствору соединения (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбониламино)пропановой кислоты (5,0 г, 16,07) в дихлорметане (100 мл) добавляли T₃P (15,2 мл, 24,1) и DIPEA (5,6 мл, 32,1 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и добавляли N-(2,2-диметоксиэтил)-2-метилбутан-1-амин (2,81 г, 32,1 ммоль.) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение

8 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакцию смесь гасили ледяной холодной водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом колоночной флэш-хроматографии (100-200 меш силикагеля, элюировали 40% этилацетатом в петролейном эфире) с получением чистого соединения (9H-флуорен-9-ил)метил(2S)-1-((2,2-диметоксиэтил)(2-метилбутил)амино)-1-оксопропан-2-илкарбамата (5,2 г, 69,1%) в виде камедеподобного соединения.

[211] **Стадия 2: Синтез (2S)-2-амино-N-(2,2-диметоксиэтил)-N-(2-метилбутил)пропенамида.** К перемешанному раствору (9H-флуорен-9-ил)метил(2S)-1-((2,2-диметоксиэтил)(2-метилбутил)амино)-1-оксопропан-2-илкарбоната (34,0 г, 72,6 ммоль) в DMF (230 мл) добавляли 20% пиперидин в DMF (70 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции добавляли избыток DMF (100 мл), затем промывали избытком н-гексана (3 × 200 мл). Слой DMF собирали и выливали в ледяную воду (1000 мл), затем экстрагировали 10% метанолом-дихлорметаном (3 × 500 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-амино-N-(2,2-диметоксиэтил)-N-(2-метилбутил)пропанамида (20,4 г, 68,4%) в виде камедобразного твердого вещества.

[212] **Стадия 3: Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил-3-((2S)-1-((2,2-диметоксиэтил)(2-метилбутил)амино)-1-оксопропан-2-иламино)-3-оксопропилкарбоната.** К перемешанному раствору 3-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбониламино)пропановой кислоты (20,2 г, 81,2 ммоль), перемешанной в дихлорметане, при комнатной температуре (500 мл) добавляли T₃P (80 мл, 121,8 ммоль) и DIPEA (28,6 мл, 160,4 ммоль), и смесь перемешивали в течение 10 минут. К ней добавляли (2S)-2-амино-N-(2,2-диметоксиэтил)-N-(2-метилбутил)пропанамида (25,53 81,2 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакцию смесь гасили водой (500 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (2 × 500 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали методом колоночной флэш-хроматографии (100-200 меш силикагеля, элюировали 70% этилацетатом в петролейном эфире) с получением чистого соединения (9H-флуорен-9-ил)метил-3-((2S)-1-((2,2-диметоксиэтил)(2-метилбутил)амино)-1-оксопропан-2-иламино)-3-оксопропилкарбамата (21,2 г, 78,6%) в виде камедеподобного соединения.

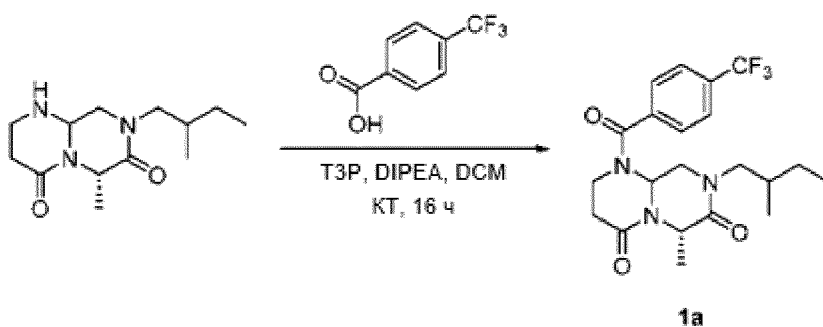
[213] **Стадия 4: Синтез (6S)-(9H-флуорен-9-ил)метил-6-метил-8-(2-метилбутил)-4,7-диоксооктагидро-1H-пиразино[1,2-a]пиримидин-1-карбоксилата.** К перемешанному раствору (9H-флуорен-9-ил)метил-3-((2S)-1-((2,2-диметоксиэтил)(2-

метилбутил)амино)-1-оксопропан-2-иламино)-3-оксопропилкарбоната (21,0 г, 38,9 ммоль) добавляли муравьиную кислоту (105 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение растворяли в насыщенном водном растворе NaHCO_3 (200 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл), затем объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом колоночной флэш-хроматографии (100-200 меш силикагеля, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире) с получением чистого соединения (6S)-(9H-флуорен-9-ил)метил-6-метил-8-(2-метилбутил)-4,7-диоксооктагидро-1H-пиразино[1,2-а]пиримидин-1-карбоксилата (25 г, 69,0%) в виде камеди.

[214] **Стадия 5: Синтез (6S)-6-метил-8-(2-метилбутил)тетрагидро-1H-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6H,8H)-диона.** К перемешанному раствору (6S)-(9H-флуорен-9-ил)метил-6-метил-8-(2-метилбутил)-4,7-диоксооктагидро-1H-пиразино[1,2-а]пиримидин-1-карбоксилата (14,0 г, 29,4 ммоль) при 0°C в DMF (70 мл) добавляли 20% пиперидин в DMF (30 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После полного расходования исходного материала добавляли дополнительное количество DMF (50 мл), затем смесь промывали избытком н-гексана (3×200 мл). Слой DMF выливали в ледяную холодную воду (1000 мл) и экстрагировали 10% метанолом-дихлорметаном (3×500 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого неочищенного соединения (6S)-6-метил-8-(2-метилбутил)тетрагидро-1H-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6H,8H)-диона (6,25 г, 83,8%) в виде твердого вещества.

Пример S2. Синтез соединения 1a. Путь синтеза для получения соединения **1a** показан на схеме 2.

Схема 2.

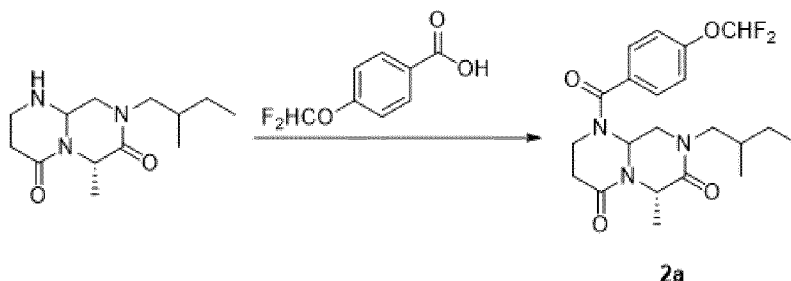


[215] К раствору 4-(трифторметил)бензойной кислоты (0,232 г, 0,91 ммоль), перемешанному в дихлорметане (20 мл), при комнатной температуре добавляли T₃P (1,2 мл, 1,37 ммоль) и DIPEA (0,42 мл, 1,82 ммоль), и смесь перемешивали в течение 15 минут.

К нему добавляли (6S)-6-метил-8-(2-метилбутил)тетрагидро-1H-пиразино[1,2-a]пиримидин-4,7(6H,8H)-дион (0,310 г, 0,91 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 8 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом преп. ВЭЖХ. Чистые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении, затем лиофилизировали с получением **1a** (0,340 г, 65,3%) в виде твердого вещества. Способ преп-ВЭЖХ: подвижная фаза А: 10 мМ бикарбоната аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; колонка: X-Select фенил-гексил (150 × 19 мм, 5 мк); поток: 16 мл/мин. МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺: 426,05.

Пример S3. Синтез соединения 2a. Путь синтеза для получения соединения **2a** показан на схеме 3.

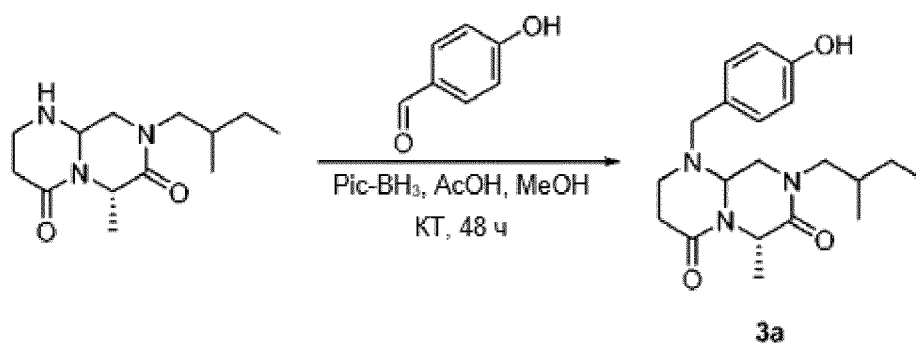
Схема 3.



[216] К раствору 4-(дифторметокси)бензойной кислоты (0,37 г, 1,968 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (0,8 мл, 5,904 ммоль) и T₃P (2,0 мл, 3,936 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли (6S)-6-метил-8-(2-метилбутил)гексагидро-4H-пиразино[1,2-a]пиримидин-4,7(6H)-дион (0,4 г, 1,578 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХ/МС. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл) и промывали водой (50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ. Чистые фракции собирали и лиофилизировали с получением **2a** (380 мг, 46%) в виде твердого вещества. Условия преп-ВЭЖХ: подвижная фаза А: 10 мМ бикарбоната аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; колонка: Kromosil фенил (150 × 25 мм, 10 мк); поток: 25 мл/мин. МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺: 424,11.

Пример S4. Синтез соединения 3a. Путь синтеза для получения соединения **3a** показан на схеме 4.

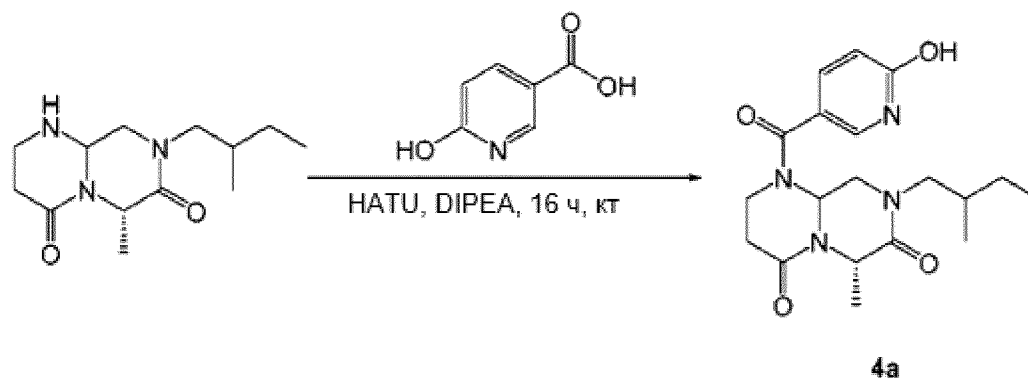
Схема 4.



[217] К раствору (6S)-6-метил-8-(2-метилбутил)тетрагидро-1H-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6H,8H)-диона (0,500 г, 1,97 ммоль), перемешанному в метаноле (20 мл), при комнатной температуре добавляли 4-гидроксибензальдегид (0,289 г, 1,97 ммоль) и уксусную кислоту (0,23 мл, 3,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. К ней добавляли пиколинборан (0,253 г, 2,37 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 48 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакцию смесь гасили ледяной холодной водой (50 мл), и смесь экстрагировали 10% метанолом-дихлорметаном (3 × 40 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом преп. ВЭЖХ. Чистые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении, затем лиофилизировали с получением **3a** (0,180 г, 46,09%) в виде твердого вещества. Способ преп-ВЭЖХ: подвижная фаза А: 10 мМ бикарбоната аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; колонка: Kromosil фенил (150 × 25 мм, 10 мк); поток: 25 мл/мин. МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺: 360,11.

Пример S5. Синтез соединения 4a. Путь синтеза для получения соединения **4a** показан на схеме 5.

Схема 5.

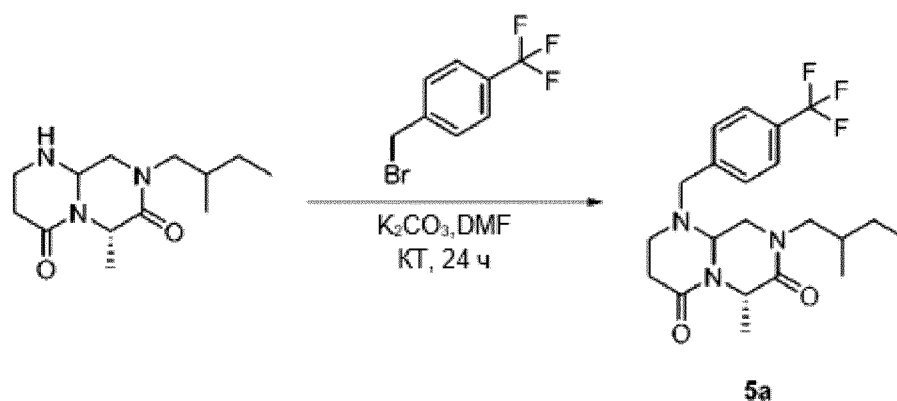


[218] К раствору 6-гидроксиникотиновой кислоты (0,340 г, 2,446 ммоль) в DMF (15 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (1,30 мл, 7,338 ммоль) и HATU (1,39 г, 3,669 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли (6S)-6-метил-8-(2-метилбутил)гексагидро-4H-пиразино[1,2-а]пиримидин-

4,7(6H)-дион (0,495 г, 1,956 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХ/МС (система ТСХ: 10% метанола/дихлорметана, R_f : 0,15, определение: УФ). Реакционную смесь гасили холодной водой (100 мл) и экстрагировали 10% метанолом/дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали холодной водой (50 мл) и холодным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ. Чистые фракции собирали и лиофилизировали с получением **4a** (160 мг, 21,8%) в виде твердого вещества. Способ преп-ВЭЖХ: подвижная фаза А: 0,01 мМ бикарбоната аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; колонка: X-Select фенил-гексил (150 \times 19 мм, 5 мк); поток: 15 мл/мин. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 375,05.

Пример S6. Синтез соединения 5a. Путь синтеза для получения соединения **5a** показан на схеме 6.

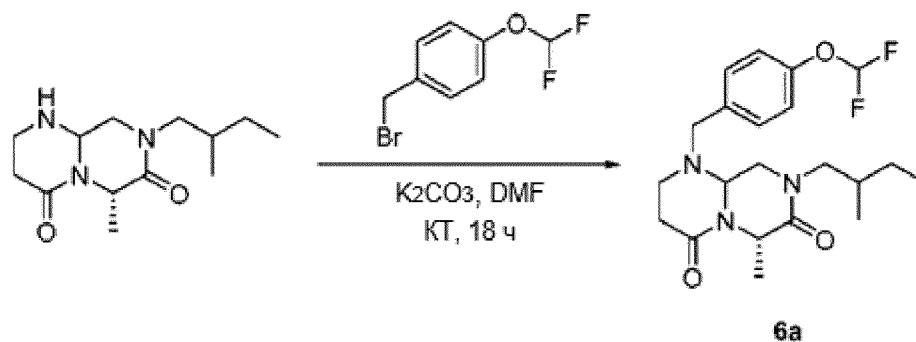
Схема 6.



[219] К раствору (6S)-6-метил-8-(2-метилбутил)тетрагидро-1H-пиразино[1,2-a]пиримидин-4,7(6H,8H)-диона (0,5 г, 1,97 ммоль) и 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола (0,470 г, 1,97 ммоль), перемешанному в DMF (20 мл), при комнатной температуре добавляли K_2CO_3 (0,546 г, 3,95 ммоль), и смесь перемешивали в течение 8 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом преп. ВЭЖХ. Чистые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении, затем лиофилизировали с получением **5a** (0,270 г, 63,8%) в виде камеди. Способ преп-ВЭЖХ: подвижная фаза А: 10 мМ бикарбоната аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; колонка: Kromosil C_{18} (150 \times 25 мм, 10 мк); поток: 25 мл/мин. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 412,2.

Пример S7. Синтез соединения 6a. Путь синтеза для получения соединения **6a** показан на схеме 7.

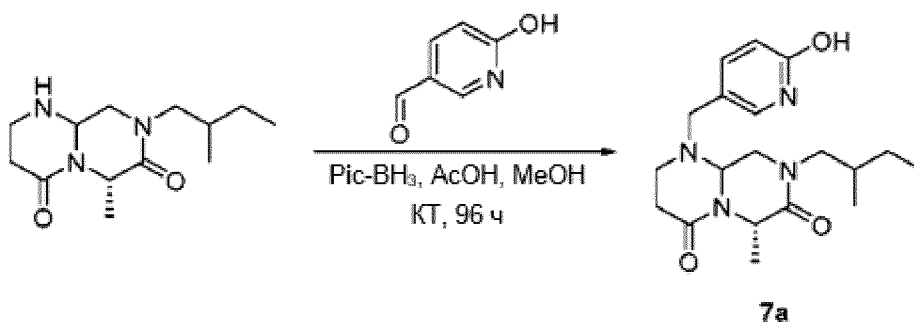
Схема 7.



[220] К раствору (6S)-6-метил-8-(2-метилбутил)тетрагидро-1H-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6H,8H)-диона (0,500 г, 1,97 ммоль) и 1-(бромметил)-4-(дифторметокси)бензола (0,466 г, 1,97 ммоль), перемешанному в DMF (20 мл), при комнатной температуре добавляли K_2CO_3 (0,546 г, 9,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакцию смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом преп. ВЭЖХ. Чистые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении, затем лиофилизировали с получением **6a** (0,178 г, 41,5%) в виде полутвердого вещества. Способ преп-ВЭЖХ: подвижная фаза А: 10 mM бикарбоната аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; колонка: X-Select C_{18} (250 × 19 мм, 5 мк); поток: 18 мл/мин. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 410,11.

Пример S8. Синтез соединения 7a. Путь синтеза для получения соединения **7a** показан на схеме 8.

Схема 8.

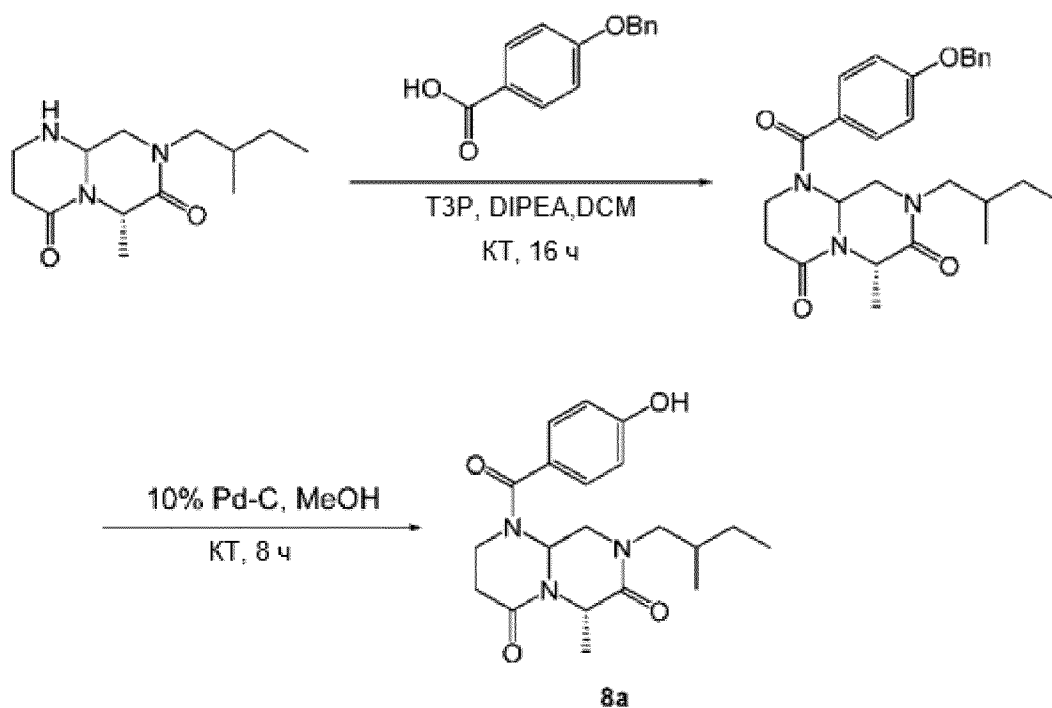


[221] К раствору соединения (6S)-6-метил-8-(2-метилбутил)тетрагидро-1H-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6H,8H)-диона (0,500 г, 1,97 ммоль), перемешанному в метаноле (20 мл), при комнатной температуре добавляли 6-гидроксинокотинальдегид (0,243 г, 1,97 ммоль) и уксусную кислоту (0,25 мл, 3,95 ммоль), и смесь перемешивали в течение 5 мин. К ней добавляли пиколинборан (0,318 г, 2,96 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 96 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакцию смесь гасили ледяной холодной водой (50 мл) и экстрагировали 10% метанолом-дихлорметаном (3 × 40 мл). Объединенные органические слои сушили

над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом преп. ВЭЖХ. Чистые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении, затем лиофилизировали с получением **7a** (0,164 г, 42%) в виде твердого вещества. Способ преп-ВЭЖХ: подвижная фаза А: 10 мМ бикарбоната аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; колонка: X-BRIDGE C_{18} (250 × 19 мм, 5 мк); поток: 18 мл/мин. МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 361,11.

Пример S9. Синтез соединения 8a. Путь синтеза для получения соединения **8a** показан на схеме 9.

Схема 9.



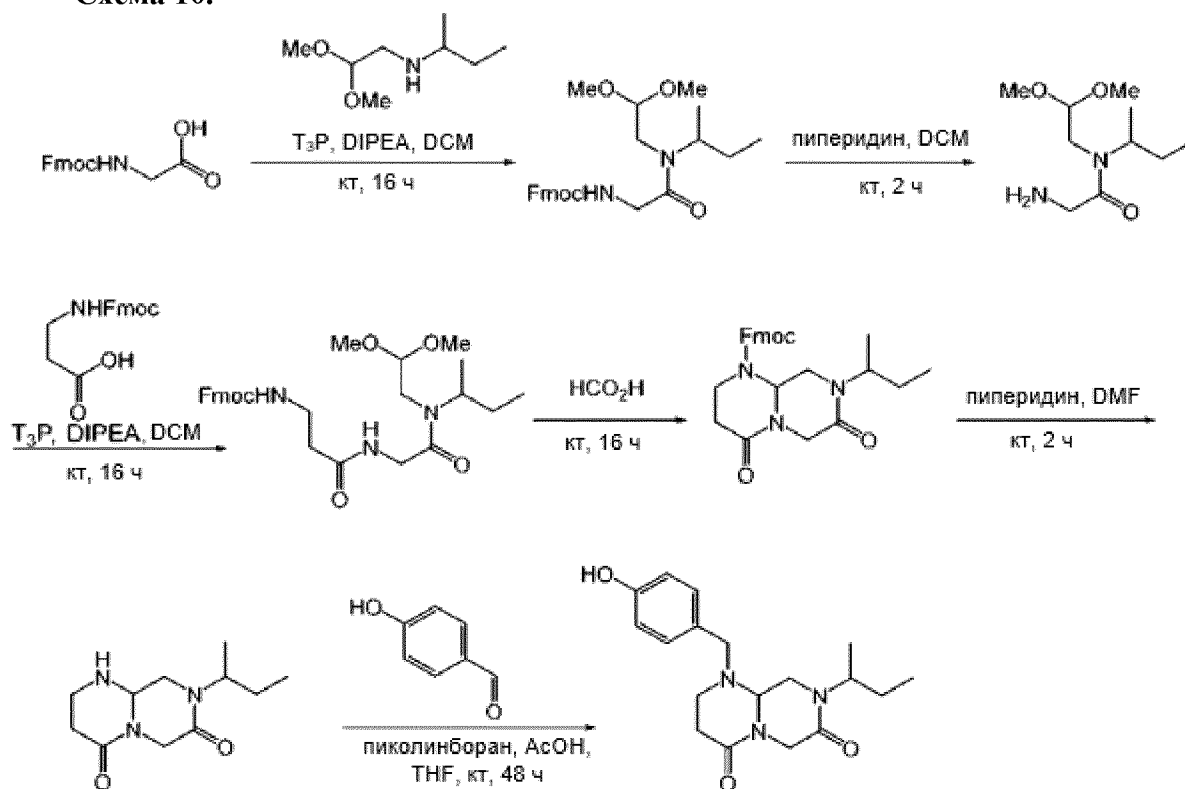
[222] **Стадия 1: Синтез (6S)-1-(4-(бензилокси)бензоил)-6-метил-8-(2-метилбутил)гексагидро-4H-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6H)-диона.** К раствору 4-(бензилокси)бензойной кислоты (0,360 г, 1,42 ммоль), перемешанному в дихлорметане (20 мл), при комнатной температуре добавляли ТЗР (1,2 мл, 1,7 ммоль) и DIPEA (0,55 мл, 2,84 ммоль), и смесь перемешивали в течение 15 мин. К ней добавляли (6S)-6-метил-8-(2-метилбутил)тетрагидро-1H-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6H,8H)-дион (0,400 г, 1,42 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакцию смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 0,9 г неочищенного материала. Анализ неочищенного материала методом ЖХ/МС показывал 54,59% требуемого продукта. Неочищенный материал использовали на следующей стадии без очистки.

[223] **Стадия 2: Синтез соединения 8a.** К раствору (6S)-1-(4-(бензилокси)бензоил)-6-метил-8-(2-метилбутил)тетрагидро-1H-пиразино[1,2-

а) пиридин-4,7(6Н,8Н)-диона (0,900 г), перемешанного в метаноле (20 мл), при комнатной температуре добавляли 10% Pd-C (0,200 г) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре с баллоном H₂ в течение 8 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакцию смесь фильтровали через целит и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение растворяли в дихлорметане (50 мл), промывали водным раствором NaHCO₃ (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Фильтрат сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение растирали с диэтиловым эфиром с получением **8a** (0,330 г, 82%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺: 374,11.

Пример S10. Синтез соединения 9. Путь синтеза для получения соединения **9** показан на схеме 10.

Схема 10.



9

[224] **Стадия 1: Синтез (9Н-флуорен-9-ил)метил-2-(втор-бутил(2,2-диметоксиэтил)амино)-2-оксоэтилкарбоната.** К перемешанному раствору 2-(((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбониламино)уксусной кислоты (10 г, 33,6 ммоль) в дихлорметане (100 мл), охлажденному до 0°C, добавляли DIPEA (11,88 мл, 67,3 ммоль), N-(2,2-диметоксиэтил)бутан-2-амин (10,84 г, 67,3 ммоль) и T₃P (53,0 мл, 84,1 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции добавляли ледяную воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 150 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном

давлении с получением требуемого неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали методом колоночной флэш-хроматографии (100-200 меш силикагеля) и элюировали 20-25% этилацетатом в петролейном эфире с получением (9H-флуорен-9-ил)метил-2-(втор-бутил(2,2-диметоксиэтил)амино)-2-оксоэтилкарбамата (10,8 г, 72,9%) в виде твердого вещества.

[225] **Стадия 2: Синтез 2-амино-N-втор-бутил-N-(2,2-диметоксиэтил)ацетамида.** К раствору (9H-флуорен-9-ил)метил-2-(втор-бутил(2,2-диметоксиэтил)амино)-2-оксоэтилкарбамата (10,8 г, 24,5 ммоль) в DMF (20 мл), охлажденному до 0°C, добавляли пиперидин (2,4 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После того, как ТСХ показала полное расходование исходного материала, реакционную смесь разбавляли петролейным эфиром (2 × 100 мл), затем добавляли воду и смесь разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 × 150 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого чистого продукта 2-амино-N-втор-бутил-N-(2,2-диметоксиэтил)ацетамида (3,6 г, 67,2%) в виде твердого вещества.

[226] **Стадия 3: Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил-3-(2-(втор-бутил(2,2-диметоксиэтил)амино)-2-оксоэтиламино)-3-оксопропилкарбоната.** К перемешанному раствору 2-амино-N-втор-бутил-N-(2,2-диметоксиэтил)ацетамида (3,6 г, 16,5 ммоль) в дихлорметане (40 мл) добавляли DIPEA (31,91 мл, 49,5 ммоль), 3-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбониламино)пропановую кислоту (5,14 г, 16,5 ммоль) и T₃P (39,13 г, 33 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную воду (100 мл) добавляли и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 × 150 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии с использованием силикагеля (230-400 меш; 23-25% этилацетата/петролейного эфира в качестве элюента). Собранные чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением (9H-флуорен-9-ил)метил-3-(2-(втор-бутил(2,2-диметоксиэтил)амино)-2-оксоэтиламино)-3-оксопропилкарбамата (4,1 г, 48,6%) в виде камеди.

[227] **Стадия 4: Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил-8-втор-бутил-4,7-диоксооктагидро-1H-пиразино[1,2-a]пиримидин-1-карбоксилата.** Раствор (9H-флуорен-9-ил)метил-3-(2-(втор-бутил(2,2-диметоксиэтил)амино)-2-оксоэтиламино)-3-оксопропилкарбамата (4,1 г, 8,01 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл) перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После того, как ТСХ показала полное расходование исходного материала, реакционную смесь концентрировали и полученную массу разбавляли водой и экстрагировали

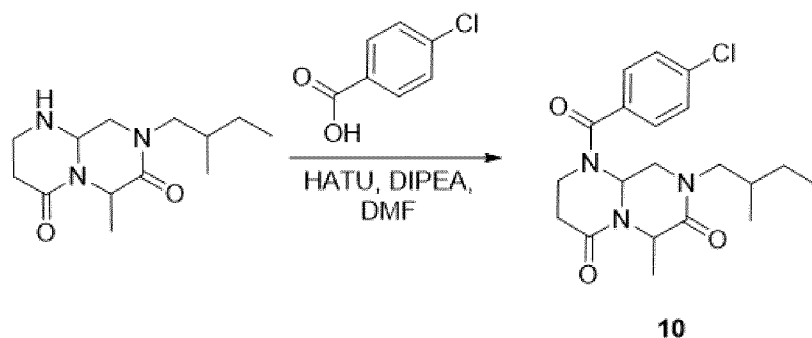
дихлорметаном (2 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта (9H-флуорен-9-ил)метил-8-втор-бутил-4,7-диоксооктагидро-1H-пиразино[1,2-а]пиримидин-1-карбоксилата (3,2 г, 89,3%) в виде камеди.

[228] **Стадия 5: Синтез 8-втор-бутилтетрагидро-1H-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6H,8H)-диона.** К раствору (9H-флуорен-9-ил)метил-8-втор-бутил-4,7-диоксооктагидро-1H-пиразино[1,2-а]пиримидин-1-карбоксилата (3,2 г, 7,1 ммоль) в DMF (20 мл), охлажденному до 0°C, добавляли пиперидин (0,7 мл, 1,0 экв.) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После того, как ТСХ показала полное расходование исходного материала, реакцию перемешивали петролейным эфиром (2 × 50 мл) с удалением неполярных примесей. Добавляли холодную воду и экстрагировали дихлорметаном (2 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением чистого продукта 8-втор-бутилтетрагидро-1H-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6H,8H)-диона (900 мг, 55,9%) в виде твердого вещества.

[229] **Стадия 6: Синтез соединения 9.** К перемешанному раствору (8-(втор-бутил)гексагидро-4H-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6H)-диона (0,500 г, 2,2 ммоль) и 4-гидроксibenзальдегида (0,271 г, 2,2 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли уксусную кислоту (0,27 мл, 2,0 экв.) и пиколинборан (0,285 г, 2,6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакцию смесь гасили ледяной холодной водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение анализировали методом ЖХ/МС. Данные ЖХ/МС неочищенного вещества показывали 8,28% требуемой массы. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии над силикагелем (100-200) и 50-70% этилацетатом в петролейном эфире и элюировали требуемое соединение. С помощью ЖХ/МС элюированных фракций показывали 72,16% требуемой массы, которую дополнительно очищали методом преп. ВЭЖХ. После очистки методом преп. ВЭЖХ фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении, затем лиофилизировали с получением **9** (0,168 г, 22,8%) в виде твердого вещества. Способ преп-ВЭЖХ: подвижная фаза А: 10 мМ бикарбоната аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; колонка: X-BRIDGE C₁₈ (150 × 19 мм, 5 мк); поток: 18 мл/мин. МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺: 332,2.

Пример S11. Синтез соединения 10. Путь синтеза для получения соединения **10** показан на схеме 11.

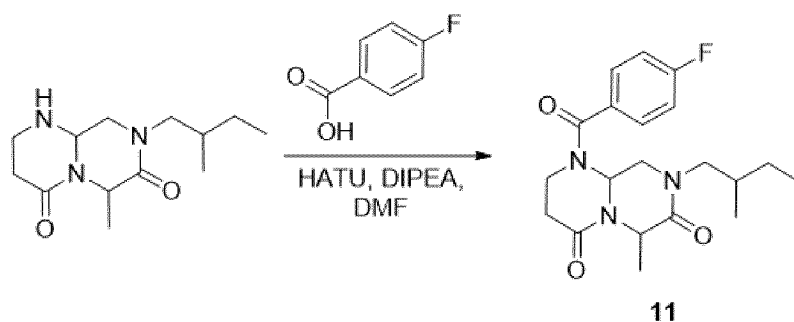
Схема 11.



[230] К раствору 6-метил-8-(2-метилбутил)гексагидро-4Н-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6Н)-диона (250 мг, 0,98 ммоль) и 4-хлорбензойной кислоты (170 мг, 1,09 ммоль) в DMF (4 мл) при 0°С добавляли HATU (413 мг, 1,08 ммоль), а затем DIPEA (0,35 мл, 1,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь гасили ледяной холодной водой (50 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Органический слой промывали холодной H₂O (30 мл), а затем насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 30% EtOAc в гексанах) с получением 1-(4-хлорбензоил)-6-метил-8-(2-метилбутил)гексагидро-4Н-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6Н)-диона **10** (150 мг, 0,383 ммоль, выход 39,2%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺: 392,05. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,66-0,89 (м, 6 H) 0,91-1,42 (м, 4 H) 1,57-1,78 (м, 1 H) 2,16-2,35 (м, 2 H) 2,55-2,65 (м, 2 H) 3,08-3,23 (м, 2 H) 3,28-3,40 (м, 1 H) 3,51-3,64 (м, 2 H) 4,76-4,89 (м, 1 H) 5,88-6,02 (м, 1 H) 7,46-7,56 (м, 4 H).

Пример S12. Синтез соединения 11. Путь синтеза для получения соединения **11** показан на схеме 12.

Схема 12.

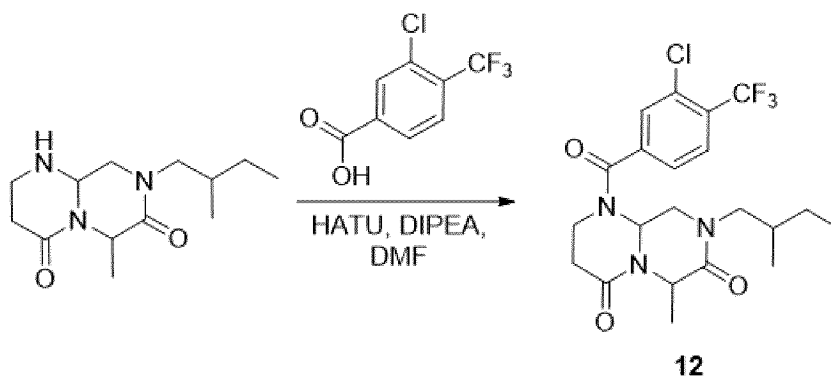


[231] К раствору 6-метил-8-(2-метилбутил)гексагидро-4Н-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6Н)-диона (250 мг, 0,98 ммоль) и 4-фторбензойной кислоты (153 мг, 1,09 ммоль) в DMF (4 мл) при 0°С добавляли HATU (413 мг, 1,08 ммоль), а затем DIPEA (0,35 мл, 1,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь гасили ледяной холодной водой (50 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Органический слой промывали холодной H₂O (30 мл), а затем насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и

концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 30% EtOAc в гексанах) с получением 1-(4-фторбензоил)-6-метил-8-(2-метилбутил)гексагидро-4Н-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6Н)-диона **11** (140 мг, 0,37 ммоль, выход 38,0%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 376,05. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 0,69-0,81 (м, 3 H) 0,86 (т, $J=7,23$ Гц, 3 H) 0,95-1,14 (м, 2 H) 1,20-1,43 (м, 4 H) 1,59-1,80 (м, 2 H) 2,26 (д, $J=16,95$ Гц, 1 H) 2,55-2,72 (м, 1 H) 3,20-3,31 (м, 2 H) 3,35-3,39 (м, 1 H) 3,52-3,70 (м, 2 H) 4,73-4,89 (м, 1 H) 7,33 (т, $J=8,73$ Гц, 2 H) 7,61 (дд, $J=8,23, 5,73$ Гц, 2 H).

Пример S13. Синтез соединения 12. Путь синтеза для получения соединения **12** показан на схеме 13.

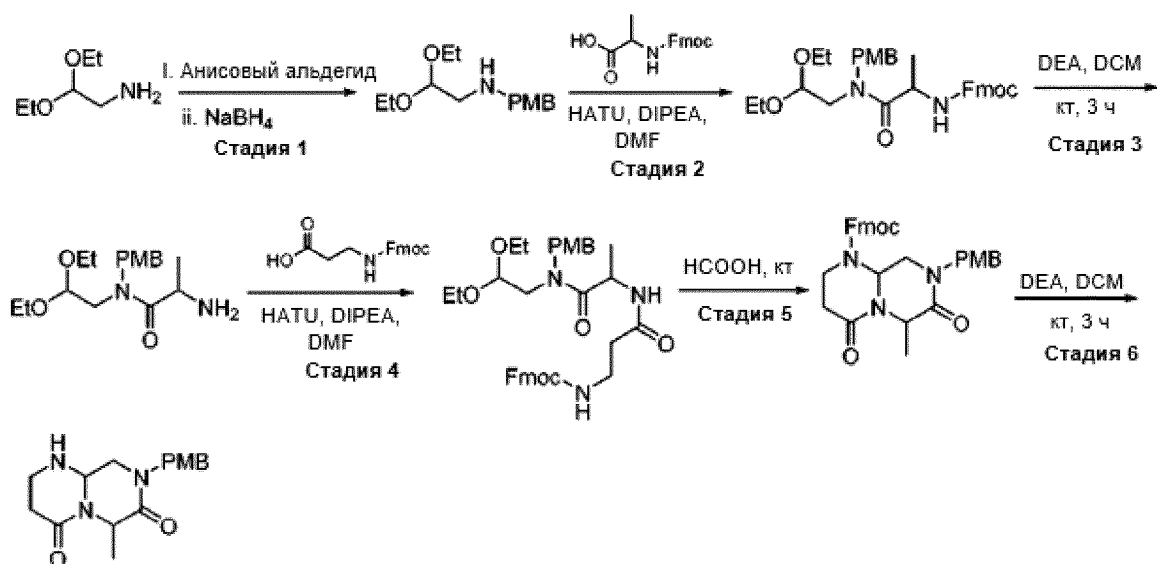
Схема 13.



[232] К раствору 6-метил-8-(2-метилбутил)гексагидро-4Н-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6Н)-диона (250 мг, 0,98 ммоль) и 3-хлор-4-(трифторметил)бензойной кислоты (242 мг, 1,09 ммоль) в DMF (4 мл) при 0°C добавляли HATU (413 мг, 1,08 ммоль), а затем DIPEA (0,35 мл, 1,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь гасили ледяной холодной водой (50 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Органический слой промывали холодной H_2O (30 мл), а затем насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 30% EtOAc в гексанах) с получением 1-(3-хлор-4-(трифторметил)бензоил)-6-метил-8-(2-метилбутил)гексагидро-4Н-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6Н)-диона **12** (250 мг, 0,55 ммоль, выход 55,2%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 460,0. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 0,74-0,93 (м, 6 H) 0,98-1,19 (м, 2 H) 1,28-1,46 (м, 3 H) 1,64-1,81 (м, 1 H) 2,22 (д, $J=17,45$ Гц, 1 H) 2,57-2,70 (м, 1 H) 3,14 (дд, $J=13,21, 6,23$ Гц, 1 H) 3,25-3,31 (м, 2 H) 3,44-3,57 (м, 1 H) 3,61-3,87 (м, 2 H) 4,78-4,90 (м, 1 H) 5,89-6,05 (м, 1 H) 7,72 (д, $J=7,98$ Гц, 1 H) 7,90-8,02 (м, 2 H).

Пример S14. Синтез промежуточного соединения 8-(4-метоксибензил)-6-метилгексагидро-4Н-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6Н)-диона. Путь синтеза для получения этого промежуточного соединения показан на схеме 14.

Схема 14.



[233] **Стадия 1: Синтез 2,2-диэтокси-N-(4-метоксибензил)этан-1-амина.**

Круглодонную колбу объемом 500 мл заполняли анисовым альдегидом (12 мл, 90,22 ммоль) и 2,2-диэтоксиэтанамин (10 г, 75,18 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться при комнатной температуре и к ней добавляли EtOH (100 мл), а затем NaBH₄ (4,28 г, 112,7 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После полного расходования исходного материала (отслеживаемого с помощью ТСХ) реакционную смесь концентрировали при пониженном вакууме. Полученное неочищенное вещество растворяли в EtOAc (300 мл). Органический слой промывали соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 70% EtOAc в гексанах) с получением 2,2-диэтокси-N-(4-метоксибензил)этан-1-амина (15 г, 59,28 ммоль, выход 78%) в виде жидкости. МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺: 254,3.

[234] **Стадия 2: (9H-флуорен-9-ил)метил(1-((2,2-диэтоксиэтил)(4-метоксибензил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат.** К перемешанному раствору (((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)аланина (32 г, 102,76 ммоль) в сухом DMF (140 мл), поддерживаемому при 0°C, добавляли HATU (42 г, 110,67 ммоль), DIPEA (21,06 мл, 118,57 ммоль), а затем 2,2-диэтокси-N-(4-метоксибензил)этан-1-амин (20 г, 79,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После полного расходования исходного материала реакционную смесь гасили ледяной холодной водой (300 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (200 мл x 2). Органический слой промывали холодной H₂O (200 мл), а затем соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученное неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 50% EtOAc в гексанах) с получением (9H-флуорен-9-ил)метил(1-((2,2-диэтоксиэтил)(4-метоксибензил)амино)-1-оксопропан-2-

ил)карбамата (28 г, 51,22 ммоль, выход 64,8%) в виде камедообразной жидкости. МС (ИЭР) m/z $[M+H-EtOH]^+$: 501,2.

[235] Стадия 3: Синтез 2-амино-N-(2,2-диэтоксиэтил)-N-(4-метоксибензил)пропанамида. К раствору (9H-флуорен-9-ил)метил(1-((2,2-диэтоксиэтил)(4-метоксибензил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (28 г, 51,22 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) добавляли диэтиламин (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После полного расходования исходного материала (отслеживаемого с помощью ТСХ) реакционную смесь концентрировали и полученное неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 5% MeOH в DCM) с получением 2-амино-N-(2,2-диэтоксиэтил)-N-(4-метоксибензил)пропанамида (14,5 г, 44,75 ммоль, выход 87%) в виде вязкой жидкости. МС (ИЭР) m/z $[M+H-EtOH]^+$: 279,05.

[236] Стадия 4: Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил(3-((1-((2,2-диэтоксиэтил)(4-метоксибензил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-3-оксопропил)карбамата. К перемешанному раствору 3-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (14,78 г, 47,53 ммоль) в сухом DMF (120 мл), поддерживаемому при 0°C, добавляли NATU (18,06 г, 47,53 ммоль), DIPEA (9,21 мл, 51,85 ммоль), а затем 2-амино-N-(2,2-диэтоксиэтил)-N-(4-метоксибензил)пропанамид (14 г, 43,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакционную смесь гасили ледяной холодной водой (200 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (200 мл x 2). Органический слой промывали холодной H_2O (500 мл), а затем насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 30% EtOAc в гексанах) с получением (9H-флуорен-9-ил)метил(3-((1-((2,2-диэтоксиэтил)(4-метоксибензил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-3-оксопропил)карбамата (18 г, 29,14 ммоль, выход 67,44%) в виде вязкой жидкости. МС (ИЭР) m/z $[M+H-EtOH]^+$: 572.

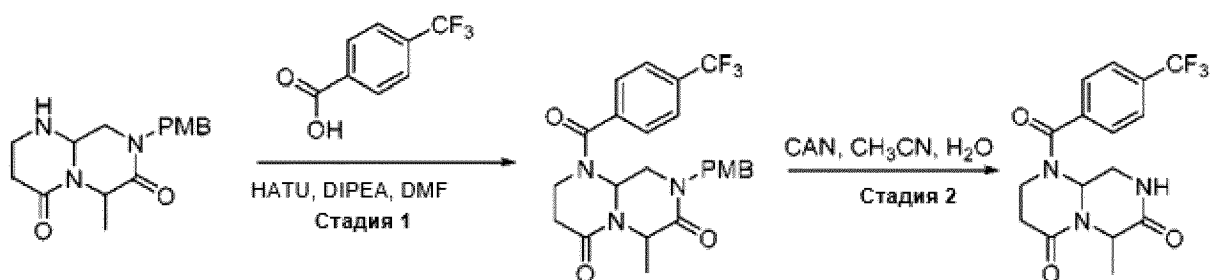
[237] Стадия 5: Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил 8-(4-метоксибензил)-6-метил-4,7-диоксогексагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиримидин-1(6H)-карбоксилата. Раствор (9H-флуорен-9-ил)метил(3-((1-((2,2-диэтоксиэтил)(4-метоксибензил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-3-оксопропил)карбамата (18 г, 29,14 ммоль) в муравьиной кислоте (120 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали и полученное неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 30% EtOAc в гексанах) с получением (9H-флуорен-9-ил)метил-8-(4-метоксибензил)-6-метил-4,7-диоксогексагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиримидин-1(6H)-карбоксилата (14,5 г, 27,58 ммоль, выход 94%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 526.

[238] Стадия 6: Синтез 8-(4-метоксибензил)-6-метилгексагидро-4H-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6H)-диона. К раствору (9H-флуорен-9-ил)метил-8-(4-метоксибензил)-6-метил-4,7-диоксогексагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиримидин-1(6H)-

карбоксилата (14 г, 26,63 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл) добавляли диэтиламин (100 мл) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После полного расходования исходного материала (отслеживаемого с помощью ТСХ) реакцию смесь концентрировали и полученное неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 5% MeOH в DCM) с получением 8-(4-метоксибензил)-6-метилгексагидро-4H-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6H)-диона (7 г, 23,07 ммоль, выход 87%) в виде липкого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 304.

Пример S15. Синтез промежуточного соединения 8-(4-метоксибензил)-6-метилгексагидро-4H-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6H)-диона. Путь синтеза для получения этого промежуточного соединения показан на схеме 15.

Схема 15.



[239] **Стадия 1: Синтез 8-(4-метоксибензил)-6-метил-1-(4-(трифторметил)бензоил)гексагидро-4H-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6H)-диона.** К раствору 4-(трифторметил)бензойной кислоты (5,26 г, 27,69 ммоль) в DMF (100 мл), поддерживаемому при 0 °С, добавляли HATU (10,52 г, 27,69 ммоль), DIPEA (12,30 мл, 69,23 ммоль), а затем 8-(4-метоксибензил)-6-метилгексагидро-4H-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6H)-дион (7 г, 23,07 ммоль), и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь гасили ледяной холодной водой (200 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (200 мл x 2). Органический слой промывали холодной H_2O (200 мл), а затем насыщенным солевым раствором (150 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 30% EtOAc в гексанах) с получением 8-(4-метоксибензил)-6-метил-1-(4-(трифторметил)бензоил)гексагидро-4H-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6H)-диона (9 г, 18,92 ммоль, выход 82,04%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 476,15 и МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 498,05.

[240] **Стадия 2: Синтез 6-метил-1-(4-(трифторметил)бензоил)гексагидро-4H-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6H)-диона.** К раствору 8-(4-метоксибензил)-6-метил-1-(4-(трифторметил)бензоил)гексагидро-4H-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6H)-диона (9 г, 18,92 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (2:1, 150 мл), поддерживаемому при 0 °С, добавляли CAN (31,15 г, 56,82 ммоль) и реакцию смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения

реакционную смесь гасили насыщенным раствором водн. NaHCO_3 (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл $\times 2$). Объединенный органический слой промывали H_2O (200 мл), а затем насыщенным соевым раствором (150 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 10% MeOH в DCM) с получением 6-метил-1-(4-(трифторметил)бензоил)гексагидро-4H-пиразино[1,2-a]пиримидин-4,7(6H)-диона (3,5 г, 9,85 ммоль, выход 52,8%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$: 397,0. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,25-1,46 (м, 3 H) 2,15-2,30 (м, 1 H) 2,56-2,69 (м, 1 H) 3,16 (д, $J=4,99$ Гц, 1 H) 3,22-3,30 (м, 1 H) 3,42-3,72 (м, 2 H) 4,70-4,87 (м, 1 H) 5,85-5,95 (м, 1 H) 7,75 (д, $J=7,98$ Гц, 2 H) 7,86 (д, $J=7,98$ Гц, 2 H) 8,11 (brs, 1 H).

Пример S16. Общая процедура А для синтеза конечных соединений.

[241] К раствору 6-метил-1-(4-(трифторметил)бензоил)гексагидро-4H-пиразино[1,2-a]пиримидин-4,7(6H)-диона (200 мг, 0,56 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли KO^tBu (1 M в THF , 1,69 ммоль, 1,69 мл), а затем алкилгалогенид (1,12 ммоль), и реакционную смесь подвергали микроволновому облучению при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили H_2O (25 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл $\times 3$). Объединенные органические слои промывали соевым раствором и концентрировали. Неочищенный полученный продукт очищали методом CombiFlash.

Пример S17. Синтез соединения 15.

[242] Соединение **15** синтезировали с помощью общей процедуры А с использованием (бромметил)циклопентана в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 438,65. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,02-1,26 (м, 3 H) 1,28-1,42 (м, 2 H) 1,44-1,76 (м, 6 H) 1,80-2,08-2,33 (м, 2 H) 2,55-2,71 (м, 1 H) 3,22 (дд, $J=12,96$, 7,48 Гц, 1 H) 3,26-3,32 (м, 1 H) 3,39 (д, $J=6,98$ Гц, 1 H) 3,49-3,57 (м, 1 H) 3,59-3,74 (м, 1 H) 3,76-3,91 (м, 1 H) 4,80-4,90 (м, 1 H) 5,95-6,05 (м, 1 H) 7,72-7,79 (м, 2 H) 7,84-7,91 (м, 2 H).

Пример S18. Синтез соединения 16.

[243] Соединение **16** синтезировали с помощью общей процедуры А с использованием бромметилциклобутана в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 424,15. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,29-1,44 (м, 2 H) 1,58-1,89 (м, 4 H) 1,90-2,08 (м, 2 H) 2,16-2,31 (м, 1 H) 2,55-2,70 (м, 2 H) 3,18-3,31 (м, 1 H) 3,25-3,26 (м, 1 H) 3,34-3,42 (м, 1 H) 3,36-3,57 (м, 2 H) 3,60-3,69 (н, 1 H) 3,71-3,83 (м, 1 H) 4,75-4,89 (м, 1 H) 5,90-6,05 (м, 1 H) 7,70-7,79 (м, 2 H) 7,87 (д, $J=8,31$ Гц, 2 H).

Пример S19. Синтез соединения 19.

[244] Соединение **19** синтезировали с помощью общей процедуры А с использованием (2-бромэтил)циклопентана в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 452,35. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,94-1,18 (м, 3 H) 1,26-1,61 (м, 9 H) 1,66-1,83 (м, 2 H) 2,16-2,31 (м, 1 H) 2,56-2,70 (м, 1 H) 3,16-3,28 (м, 1 H) 3,35-3,56 (м, 3 H) 3,60-3,73 (м, 1 H) 3,77-3,90 (м, 1 H) 4,72-4,92 (м, 1 H) 5,94-6,06 (м, 1 H) 7,77 (д, $J=7,98$ Гц, 2 H)

7,87 (д, $J=7,98$ Гц, 2 Н).

Пример S20. Синтез соединения 20.

[245] Соединение **20** синтезировали с помощью общей процедуры А с использованием (2-бромэтил)циклобутана в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 438,25. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,27-1,44 (м, 3 Н) 1,50-1,71 (м, 4 Н) 1,71-1,88 (м, 2 Н) 1,93-2,09 (м, 2 Н) 2,13-2,34 (м, 2 Н) 2,56-2,70 (м, 2 Н) 3,25-3,32 (м, 1 Н) 3,35-3,42 (м, 1 Н) 3,45-3,55 (м, 1 Н) 3,59-3,72 (м, 1 Н) 3,74-3,90 (м, 1 Н) 4,75-4,89 (м, 1 Н) 5,94-6,05 (м, 1 Н) 7,71-7,79 (м, 2 Н) 7,87 (д, $J=8,31$ Гц, 2 Н).

Пример S21. Синтез соединения 21.

[246] Соединение **21** синтезировали с помощью общей процедуры А с использованием 1-бромбутана в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 412,20. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 0,81-0,97 (м, 3 Н) 1,15-1,57 (м, 7 Н) 2,15-2,31 (м, 1 Н) 2,57-2,69 (м, 1 Н) 3,14-3,28 (м, 1 Н) 3,35-3,60 (м, 3 Н) 3,62-3,73 (м, 1 Н) 3,74-3,92 (м, 1 Н) 4,75-4,91 (м, 1 Н) 5,94-6,06 (м, 1 Н) 7,76 (д, $J=7,34$ Гц, 2 Н) 7,87 (д, $J=7,83$ Гц, 2 Н).

Пример S22. Синтез соединения 22.

[247] Соединение **22** синтезировали с помощью общей процедуры А с использованием 4-бромбут-1-ена в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 410,20. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,28-1,45 (м, 3 Н) 2,14-2,38 (м, 3 Н) 2,55-2,69 (м, 1 Н) 3,36-3,57 (м, 4 Н) 3,58-3,72 (м, 1 Н) 3,75-3,89 (м, 1 Н) 4,75-4,90 (м, 1 Н) 4,98-5,19 (м, 2 Н) 5,69-5,84 (м, 1 Н) 5,93-6,05 (м, 1 Н) 7,76 (д, $J=7,98$ Гц, 2 Н) 7,88 (д, $J=7,98$ Гц, 2 Н).

Пример S23. Синтез соединения 23.

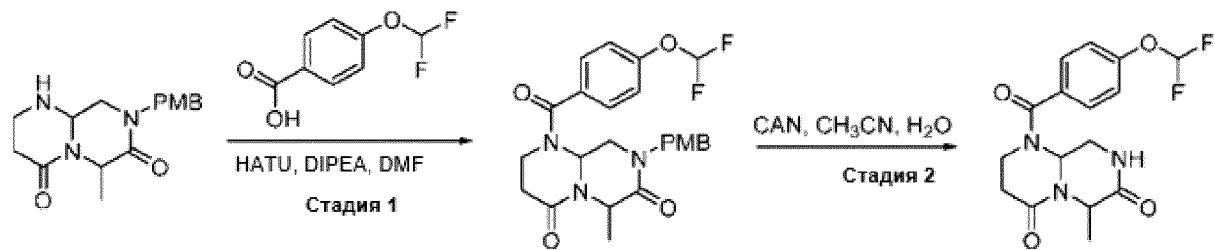
[248] Соединение **23** синтезировали с помощью общей процедуры А с использованием 1-бром-2-метилпропана в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 412,25. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 0,80-0,96 (м, 6 Н) 1,30-1,48 (м, 3 Н) 1,85-2,03 (м, 1 Н) 2,15-2,31 (м, 1 Н) 2,57-2,70 (м, 1 Н) 3,06-3,16 (м, 1 Н) 3,18-3,28 (м, 1 Н) 3,36-3,45 (м, 1 Н) 3,44-3,57 (м, 1 Н) 3,60-3,74 (м, 1 Н) 3,73-3,87 (м, 1 Н) 4,77-4,92 (м, 1 Н) 5,93-6,07 (м, 1 Н) 7,76 (д, $J=7,48$ Гц, 2 Н) 7,87 (д, $J=7,48$ Гц, 2 Н).

Пример S24. Синтез соединения 24.

[249] Соединение **24** синтезировали с помощью общей процедуры А с использованием 2-бромпропана в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 398,55. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,10 (д, $J=5,49$ Гц, 6 Н) 1,28-1,45 (м, 3 Н) 2,16-2,24 (м, 1 Н) 2,56-2,71 (м, 1 Н) 3,34-3,40 (м, 1 Н) 3,44-3,79 (м, 3 Н) 4,59-4,72 (м, 1 Н) 4,75-4,90 (м, 1 Н) 5,86-6,00 (м, 1 Н) 7,79 (д, $J=7,98$ Гц, 2 Н) 7,83-7,92 (м, 2 Н).

Пример S25. Синтез промежуточного соединения 1-(4-(дифторметокси)бензоил)-6-метилгексагидро-4Н-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6Н)-диона. Путь синтеза для получения этого промежуточного соединения показан на схеме 16.

Схема 16.



[250] **Стадия 1: Синтез 1-(4-(дифторметокси)бензоил)-8-(4-метоксибензил)-6-метилгексагидро-4Н-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6Н)-диона.** К раствору 4-(дифторметокси)бензойной кислоты (1,71 г, 9,08 ммоль) в DMF (25 мл), поддерживаемому при 0 °С, добавляли HATU (3,45 г, 9,08 ммоль), DIPEA (4,34 мл, 24,8 ммоль), а затем 8-(4-метоксибензил)-6-метилгексагидро-4Н-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6Н)-дион (2,5 г, 8,25 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь гасили ледяной холодной водой (50 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органический слой промывали холодной H₂O (100 мл), а затем насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 30% EtOAc в гексанах) с получением 1-(4-(дифторметокси)бензоил)-8-(4-метоксибензил)-6-метилгексагидро-4Н-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6Н)-диона (3,5 г, 7,38 ммоль, выход 89,5%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺: 474,12.

[251] **Стадия 2: Синтез 1-(4-(дифторметокси)бензоил)-6-метилгексагидро-4Н-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6Н)-диона.** К раствору 1-(4-(дифторметокси)бензоил)-8-(4-метоксибензил)-6-метилгексагидро-4Н-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6Н)-диона (3,0 г, 6,34 ммоль) в CH₃CN:H₂O (2:1, 45 мл), поддерживаемому при 0°С, добавляли CAN (12,0 г, 21,90 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакцию смесь гасили насыщенным раствором водн. NaHCO₃ (100 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл x 2). Объединенный органический слой промывали H₂O (250 мл), а затем насыщенным солевым раствором (250 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 10% MeOH в DCM) с получением 1-(4-(дифторметокси)бензоил)-6-метилгексагидро-4Н-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6Н)-диона (2,0 г, 5,66 ммоль, выход 89,6%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺: 353,95. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,10-1,39 (м, 3 Н) 2,17-2,18 (м, 1 Н) 2,52-2,68 (м, 1 Н) 3,18-3,27 (м, 2 Н) 3,44-3,71 (м, 2 Н) 4,69-4,83 (м, 1 Н) 5,75-5,92 (м, 1 Н) 7,24 (д, J=7,83 Гц, 2 Н) 7,32 (т, J=72,0 Гц, 1 Н) 7,57 (д, J=8,31 Гц, 2 Н) 8,04 (brs, 1 Н).

Пример S26. Общая процедура В для синтеза конечных соединений.

[252] К раствору 1-(4-(дифторметокси)бензоил)-6-метилгексагидро-4Н-

пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6Н)-диона (200 мг, 0,56 ммоль) в DMF (4 мл), поддерживаемому при 0°C, добавляли NaN (122 мг, 2,8 ммоль, 55% дисперсии в минеральном масле) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 минут. К этой реакционной смеси добавляли алкилгалогенид (1,6 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь гасили ледяной H₂O (15 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (15 мл×3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором и концентрировали. Неочищенный полученный продукт очищали методом CombiFlash.

Пример S27. Синтез соединения 13.

[253] Соединение **13** синтезировали с помощью общей процедуры В с использованием (бромметил)циклопентана в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺: 436,05. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,07-1,16 (м, 3 Н) 1,32 (д, J=6,48 Гц, 3 Н) 1,41-1,73 (м, 7 Н) 2,06-2,21 (м, 1 Н) 2,21-2,34 (м, 1 Н) 2,54-2,70 (м, 1 Н) 3,14-3,29 (м, 1 Н) 3,35-3,45 (м, 1 Н) 3,52-3,69 (м, 1 Н) 3,75-3,93 (м, 1 Н) 4,75-4,91 (м, 1 Н) 5,88-5,99 (м, 1 Н) 7,27 (д, J=8,48 Гц, 2 Н) 7,35 (т, J=72,0 Гц, 1 Н) 7,61 (д, J=8,98 Гц, 2 Н).

Пример S28. Синтез соединения 14.

[254] Соединение **14** синтезировали с помощью общей процедуры В с использованием (бромметил)циклобутана в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺: 421,14. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,16-1,25 (м, 1 Н) 1,27-1,43 (м, 3 Н) 1,54-1,73 (м, 2 Н) 1,73-1,86 (м, 2 Н) 1,89-2,03 (м, 2 Н) 2,24 (д, J=17,12 Гц, 1 Н) 2,53-2,69 (м, 2 Н) 3,20-3,28 (м, 1 Н) 3,29-3,40 (м, 1 Н) 3,40-3,66 (м, 2 Н) 3,69-3,87 (м, 1 Н) 4,75-4,86 (м, 1 Н) 5,74-6,02 (м, 1 Н) 7,26 (д, J=8,31 Гц, 2 Н)) 7,33 (т, J=72,0 Гц, 1 Н) 7,59 (д, J=8,31 Гц, 2 Н).

Пример S29. Синтез соединения 17.

[255] Соединение **20** синтезировали с помощью общей процедуры В с использованием 1-бромбутана в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺: 410,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 0,81-0,96 (м, 3 Н) 1,15-1,39 (м, 4 Н) 1,40-1,55 (м, 2 Н) 2,26 (д, J=16,95 Гц, 1 Н) 2,53-2,70 (м, 2 Н) 3,12-3,30 (м, 2 Н) 3,38-3,46 (м, 1 Н) 3,56-3,74 (м, 2 Н) 3,75-3,92 (м, 1 Н) 4,84 (к, J=6,81 Гц, 1 Н) 5,86-6,06 (м, 1 Н) 7,28 (д, J=7,98 Гц, 2 Н) 7,36 (т, J=72,0 Гц, 1 Н) 7,62 (д, J=8,48 Гц, 2 Н).

Пример S30. Синтез соединения 18.

[256] Соединение **18** синтезировали с помощью общей процедуры В с использованием 4-бромбут-1-ена в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺: 408,06. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,16-1,45 (м, 3 Н) 2,18-2,33 (м, 3 Н) 2,53-2,70 (м, 1 Н) 3,36-3,46 (м, 3 Н) 3,51-3,72 (м, 2 Н) 3,74-3,90 (м, 1 Н) 4,84 (к, J=6,65 Гц, 1 Н) 4,91-5,15 (м, 2 Н) 5,67-5,84 (м, 1 Н) 5,86-6,03 (м, 1 Н) 7,29 (д, J=8,48 Гц, 2 Н) 7,36 (т, J=72,0 Гц, 1 Н) 7,61 (д, J=8,48 Гц, 2 Н).

Пример S31. Синтез соединения 27.

[257] Соединение **27** синтезировали с помощью общей процедуры В с использованием 2-(бромметил)тетрагидрофурана в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР)

m/z $[M+H]^+$: 438,1. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,48-7,55 (м, 2 H), 7,20-7,30 (м, 2 H), 6,40-6,76 (м, 1 H), 5,90-6,20 (м, 1 H), 5,16-5,26 (м, 1 H), 4,06-4,17 (м, 2H), 3,82-3,92 (м, 4 H), 3,61-3,77 (м, 2 H), 2,83-2,99 (м, 1 H), 2,47-2,59 (м, 2 H), 2,01-2,12 (м, 4 H), 1,49 (с, 3 H).

Пример S32. Синтез соединения 28.

[258] Соединение **28** синтезировали с помощью общей процедуры В с использованием (2-бромэтил)бензола в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 458,10. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40-7,50 (м, 2 H), 7,20-7,28 (м, 2 H), 7,33-7,43 (м, 5 H), 6,40-6,76 (м, 1 H), 5,90-6,20 (м, 1 H), 5,16-5,26 (м, 1 H), 3,72-3,96 (м, 2H), 3,44-3,52 (м, 1 H), 3,25-3,35 (м, 2 H), 2,83-2,99 (м, 2 H), 2,47-2,59 (м, 1 H), 2,42-2,60 (м, 1 H), 2,30-2,57 (м, 1H), 1,49 (с, 3 H).

Пример S33. Синтез соединения 29.

[259] Соединение **29** синтезировали с помощью общей процедуры В с использованием 4-(2-бромэтил)пиридина в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 459,10. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,50-8,58 (м, 2 H), 7,24-7,46 (м, 4 H), 7,18 (д, $J=7,99$ Гц, 2 H), 6,40-6,76 (м, 1 H), 5,90-6,20 (м, 1 H), 5,16-5,26 (м, 1 H), 3,72-3,96 (м, 2H), 3,44-3,52 (м, 1 H), 3,25-3,35 (м, 2 H), 2,83-2,99 (м, 2 H), 2,47-2,59 (м, 1 H), 2,42-2,60 (м, 1 H), 2,30-2,57 (м, 1H), 1,49 (с, 3 H).

Пример S34. Синтез соединения 30.

[260] Соединение **30** синтезировали с помощью общей процедуры В с использованием (3-бромпропил)циклопропана в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 459,10. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,50-8,58 (м, 2 H), 7,24-7,46 (м, 4 H), 7,18 (д, $J=7,99$ Гц, 2 H), 6,40-6,76 (м, 1 H), 5,90-6,20 (м, 1 H), 5,16-5,26 (м, 1 H), 3,72-3,96 (м, 2H), 3,44-3,52 (м, 1 H), 3,25-3,35 (м, 2 H), 2,83-2,99 (м, 2 H), 2,47-2,59 (м, 1 H), 2,42-2,60 (м, 1 H), 2,30-2,57 (м, 1H), 1,49 (с, 3 H).

Пример S35. Синтез соединения 31.

[261] Соединение **31** синтезировали с помощью общей процедуры В с использованием (2-бромэтил)циклопропана в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 422,2. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,48 (д, $J=8,01$ Гц, 2H), 7,20-7,28 (м, 2 H), 6,40-6,76 (м, 1 H), 5,90-6,20 (м, 1 H), 5,16-5,26 (м, 1 H), 3,72-3,96 (м, 1H), 3,46-3,64 (м, 5 H), 2,46-2,64 (м, 2 H), 1,43-1,56 (м, 5 H), 0,43-0,65 (м, 2H), 0,75-0,85 (м, 2 H).

Пример S36. Синтез соединения 32.

[262] Соединение **32** синтезировали с помощью общей процедуры В с использованием 1-бром-2-метоксиэтана в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 412,1. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,52-7,62 (м, 2 H), 7,16-7,34 (м, 3 H), 5,85-5,95 (м, 1 H), 4,80-4,90 (м, 1 H), 3,85-3,95 (м, 1 H), 3,70-3,80 (м, 2 H), 3,25-3,46 (м, 5H), 3,22 (с, 3 H), 2,62-2,72 (м, 1 H), 2,20-2,30 (м, 1 H), 1,49 (с, 3 H).

Пример S37. Синтез соединения 33.

[263] Соединение **33** синтезировали с помощью общей процедуры В с использованием 1-бром-3-метоксипропана в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 426,20. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,52-7,62 (м, 2 H), 7,16-7,34 (м, 3 H), 5,85-

5,95 (м, 1 Н), 4,80-4,90 (м, 1 Н), 3,85-3,95 (м, 1 Н), 3,70-3,80 (м, 2 Н), 3,58-3,68 (м, 2Н), 3,45-3,55 (м, 4Н), 3,22 (с, 3 Н), 2,62-2,72 (м, 1 Н), 2,20-2,30 (м, 2 Н), 1,49 (с, 3 Н).

Пример S38. Синтез соединения 36.

[264] Соединение **36** синтезировали с помощью общей процедуры В с использованием (2-бромэтил)метилсульфона в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 459,95. 1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM) δ 7,49 (д, $J=8,01$ Гц, 2 Н), 7,15-7,26 (м, 2 Н), 6,40-6,76 (м, 1 Н), 5,90-6,20 (м, 1 Н), 5,15-5,25 (м, 1 Н), 3,86-3,97 (м, 3 Н), 3,66-3,77 (м, 2 Н), 3,38-3,49 (м, 3 Н), 2,97 (с, 3 Н), 2,59-2,69 (м, 2 Н), 1,49 (с, 3 Н).

Пример S39. Синтез соединения 34.

[265] **Стадия 1.** К раствору 1-(4-(дифторметокси)бензоил)-6-метилгексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона (0,300 г, 0,849 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли Cs_2CO_3 (0,827 г, 2,547 ммоль), а затем (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилан (0,243 г, 1,018 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь нагревали при 120°С в закупоренной пробирке в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакционную смесь медленно гасили ледяной холодной водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенный органический слой промывали ледяным солевым раствором (3×30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 8-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1-(4-(дифторметокси)бензоил)-6-метилгексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона (0,250 г, неочищенный). Неочищенное соединение как таковое использовали для следующей реакции без проведения дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 512,10.

[266] **Стадия 2.** К раствору 8-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1-(4-(дифторметокси)бензоил)-6-метилгексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона (0,250 г, 0,4886 ммоль) в THF (5 мл) добавляли TBAF (3 мл) при температуре 0 °С. Реакционную смесь оставляли достигать комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакционную смесь медленно гасили ледяной холодной водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенный органический слой промывали ледяным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Полученное неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш; 10% MeOH в DCM) с получением 1-(4-(дифторметокси)бензоил)-8-(2-гидроксиэтил)-6-метилгексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона (0,102 г, выход 52%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 398,2. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,52-7,62 (м, 2 Н), 7,16-7,34 (м, 3 Н), 5,92-6,02 (м, 1 Н), 6,78-6,88 (м, 2 Н), 3,86-3,92 (м, 1 Н), 3,47-3,62 (м, 6 Н), 3,21-3,31 (м, 1Н), 2,57-2,67 (м, 1 Н), 2,25-3,35 (м, 1 Н), 1,49 (с, 3 Н).

Пример S40. Синтез соединения 35.

[267] **Стадия 1.** К раствору 1-(4-(дифторметокси)бензоил)-6-метилгексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона (0,300 г, 0,849 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли NaN (0,050 г, 1,274 ммоль), а затем 2-бромацетонитрил (0,112 г, 0,933 ммоль) при 0 °С, и

реакционную смесь оставляли стоять при комнатной температуре в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакцию смесь медленно гасили ледяной холодной водой (70 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенный органический слой промывали ледяным солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Полученное неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш; 10% MeOH в DCM) с получением 2-(1-(4-(дифторметокси)бензоил)-6-метил-4,7-диоксооктагидро-8*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-8-ил)ацетонитрила (0,120 г, выход 36%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z* [M+H]⁺: 393,05.

[268] **Стадия 2.** К раствору 2-(1-(4-(дифторметокси)бензоил)-6-метил-4,7-диоксооктагидро-8*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-8-ил)ацетонитрила (0,120 г, 0,305 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли конц. HCl (0,100 мл), а затем оксид платины (0,012 г, 0,030 ммоль) при комнатной температуре, и реакцию смесь нагревали в атмосфере газообразного водорода в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита. Слой целита промывали этанолом (20 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение растирали с *n* пентаном с получением 8-(2-аминоэтил)-1-(4-(дифторметокси)бензоил)-6-метилгексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона (0,110 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z* [M+H]⁺: 397,05. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO *d*₆) δ 7,96 (с, 2 H), 7,55-7,65 (м, 2 H), 7,20-7,35 (м, 3 H), 5,90-6,20 (м, 1 H), 4,85-4,95 (м, 1 H), 3,82-3,92 (м, 1H), 3,55-3,85 (м, 2 H), 3,35-3,45 (м, 3 H), 2,95-3,05 (м, 2 H), 2,60-2,70 (м, 1H), 2,20-2,30 (м, 1 H), 1,35 (с, 3 H).

Пример S41. Общая процедура C для синтеза конечных соединений.

[269] К раствору 1-(4-(дифторметокси)бензоил)-6-метилгексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона (0,200 г, 0,566 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (0,735 г, 2,264 ммоль, 4 экв.), а затем алкилгалогенид (0,679 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °С, и реакцию смесь нагревали при 50 °С при микроволновом облучении в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакцию смесь медленно гасили ледяной холодной водой (6 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Полученное неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии с получением конечного соединения.

Пример S42. Синтез соединения 25.

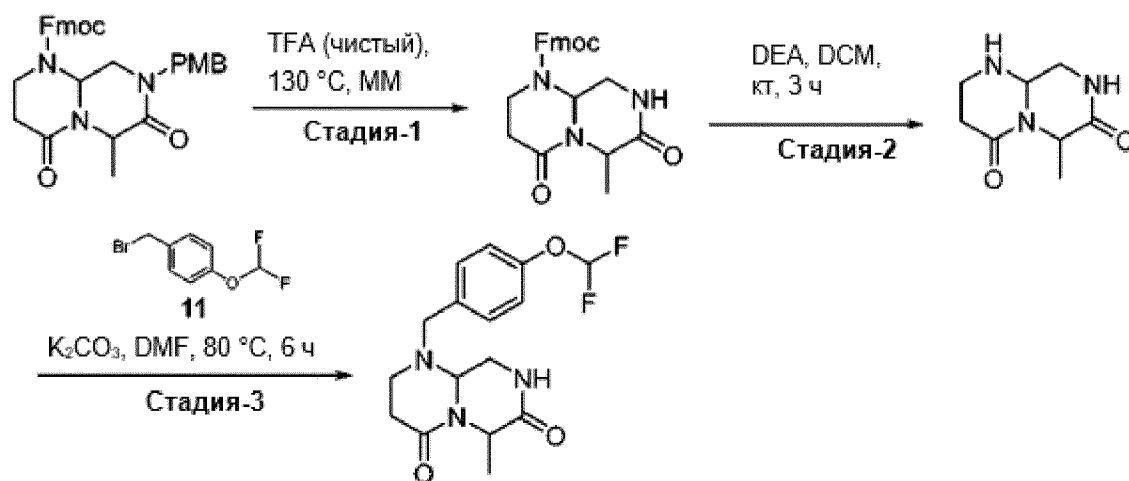
[270] Соединение **25** синтезировали с помощью общей процедуры C с использованием 2-(2-йодэтил)фурана в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) *m/z* [M+H]⁺: 448,10. ¹H ЯМР: δ 7,40-7,50 (м, 2 H), 7,28-7,38 (м, 1 H), 7,15-7,25 (м, 2 H), 6,39-6,78 (м, 1 H), 6,25-6,35 (м, 1 H), 5,90-6,12 (м, 2 H), 5,25-5,35 (м, 1 H), 5,10-5,20 (м, 1 H), 3,70-3,80 (м,

1 H), 3,50-3,60 (м, 1 H), 3,20-3,40 (м, 2 H), 2,95-3,05 (м, 3 H), 2,45-2,60 (м, 2 H), 1,59 (с, 3 H).

Пример S43. Синтез соединения 26.

[271] Соединение **26** синтезировали с помощью общей процедуры С с использованием 2-(2-бромэтил)тиофена в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 464,1. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40-7,48 (м, 2 H), 7,15-7,26 (м, 3 H), 6,85-6,95 (м, 2 H), 6,39-6,95 (м, 2 H), 5,90-6,20 (м, 1 H), 5,15-5,25 (м, 1 H), 3,72-3,96 (м, 2 H), 3,47-3,54 (м, 1 H), 3,32-3,42 (м, 3 H), 3,10-3,20 (м, 2 H), 2,42-2,56 (м, 2 H), 1,49 (с, 3 H).

Пример S44. Синтез промежуточного соединения 1-(4-(диформетокси)бензил)-6-метилгексагидро-4H-пиразино[1,2-a]пиримидин-4,7(6H)-диона.



[272] **Стадия 1: Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил-6-метил-4,7-диоксогексагидро-2H-пиразино[1,2-a]пиримидин-1(6H)-карбоксилата.** Раствор (9H-флуорен-9-ил)метил-8-(4-метоксибензил)-6-метил-4,7-диоксогексагидро-2H-пиразино[1,2-a]пиримидин-1(6H)-карбоксилата (1,0 г, 26,63 ммоль) в TFA (10 мл) перемешивали при 130 °C в течение 2 ч в микроволновой печи. После полного расходования исходного материала (отслеживаемого с помощью ТСХ) реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом (100 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией (силикагель 100-200 меш; 5% MeOH в DCM) с получением (9H-флуорен-9-ил)метил-6-метил-4,7-диоксогексагидро-2H-пиразино[1,2-a]пиримидин-1(6H)-карбоксилата (300 мг, выход 42%) в виде липкого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 406.

[273] **Стадия 2: Синтез 6-метилгексагидро-4H-пиразино[1,2-a]пиримидин-4,7(6H)-диона.** К раствору (9H-флуорен-9-ил)метил-6-метил-4,7-диоксогексагидро-2H-пиразино[1,2-a]пиримидин-1(6H)-карбоксилата (300 мг, 0,74 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли диэтиламин (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После полного расходования исходного материала (отслеживаемого с помощью ТСХ) реакционную смесь концентрировали и неочищенный

продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 10% MeOH в DCM) с получением 6-метилгексагидро-4*H*-пиазино[1,2-*a*]пиаимидин-4,7(6*H*)-диона (120 мг, выход 92%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺: 184.

[274] **Стадия 3: Синтез 1-(4-(дифторметокси)бензил)-6-метилгексагидро-4*H*-пиазино[1,2-*a*]пиаимидин-4,7(6*H*)-диона.** К раствору 6-метилгексагидро-4*H*-пиазино[1,2-*a*]пиаимидин-4,7(6*H*)-диона (0,700 г, 3,820 ммоль) в DMF (8,0 мл) добавляли K₂CO₃ (1,58 г, 11,46 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 10 мин. К полученной реакционной смеси добавляли 1-(бромметил)-4-(дифторметокси)бензол (1,086 г, 4,584 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 6 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 5% MeOH в DCM) с получением 1-(4-(дифторметокси)бензил)-6-метилгексагидро-4*H*-пиазино[1,2-*a*]пиаимидин-4,7(6*H*)-диона (0,550 г, выход 43,0%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺: 340,34.

Пример S45. Общая процедура D для синтеза конечных соединений.

[275] К раствору 1-(4-(дифторметокси)бензил)-6-метилгексагидро-4*H*-пиазино[1,2-*a*]пиаимидин-4,7(6*H*)-диона (0,100 г, 0,2949 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NaN (0,021 г, 0,8847 ммоль) при 0 °C, а затем соответствующий алкилгалогенид (2 экв.), и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакционную смесь медленно гасили насыщенным раствором водн. NaHCO₃ (2 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Объединенные органические слои промывали H₂O (5 мл), а затем насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали методом колоночной хроматографии combiflash (5% MeOH в DCM) с получением конечного продукта.

Пример S46. Синтез соединения 37.

[276] Соединение 37 синтезировали с помощью общей процедуры D с использованием 4-бром-1,1,1-трифторбутана в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺: 354,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,41 (д, $J=7,13$ Гц, 3 H), 1,71-1,86 (м, 2 H), 2,01-2,15 (м, 2 H), 2,26-2,35 (м, 1 H), 2,60-2,67 (м, 1 H), 2,89-3,01 (м, 1 H), 3,07-3,15 (м, 1 H), 3,21-3,34 (м, 2 H), 3,46-3,65 (м, 2 H), 3,81-3,95 (м, 2 H), 4,35-4,41 (м, 1 H), 5,20-5,29 (м, 1 H), 6,53 (т, $J=72,0$ Гц, 1 H), 7,08-7,16 (м, 2 H), 7,30-7,36 (м, 2 H).

Пример S47. Синтез соединения 38.

[277] Соединение 38 синтезировали с помощью общей процедуры D с использованием (2-бромэтил)циклопентана в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺: 436,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,01-1,15 (м, 2 H), 1,41 (д, $J=7,13$ Гц, 3 H), 1,45-1,62 (м, 8 H), 1,66-1,80 (м, 2 H), 2,23-2,34 (м, 1 H), 2,58-2,72 (м, 1 H), 2,89-2,98 (м, 1

H), 3,04-3,18 (м, 2 H), 3,23-3,33 (м, 1 H), 3,43-3,54 (м, 1 H), 3,55-3,65 (м, 1 H), 3,78-3,93 (м, 1 H), 4,31-4,39 (м, 1 H), 5,15-5,26 (м, 1 H), 6,53 (т, $J=72,0$ Гц, 1 H), 7,13 (д, $J=8,50$ Гц, 2 H), 7,34 (д, $J=8,50$ Гц, 2 H).

Пример S48. Синтез соединения 39.

[278] Соединение **39** синтезировали с помощью общей процедуры D с использованием 4-бромбут-1-ена в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 394,2. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,41 (д, $J=7,13$ Гц, 3 H), 2,23-2,35 (м, 3 H), 2,60-2,71 (м, 1 H), 2,92-3,01 (м, 1 H), 3,06-3,14 (м, 1 H), 3,22-3,46 (м, 3 H), 3,53-3,64 (м, 1 H), 3,79-3,93 (м, 2 H), 4,28-4,38 (м, 1 H), 4,91-5,00 (м, 2 H), 5,16-5,26 (м, 1 H), 5,64-5,76 (м, 1 H), 6,52 (т, $J=72,0$ Гц, 1 H), 7,10-7,16 (м, 2 H), 7,30-7,36 (м, 2 H).

Пример S49. Синтез соединения 40.

[279] Соединение **40** синтезировали с помощью общей процедуры D с использованием (2-бромэтил)циклобутена в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 422,25 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,41 (д, $J=7,13$ Гц, 3 H), 1,56-1,65 (м, 4 H), 1,73-1,92 (м, 2 H), 1,95-2,07 (м, 2 H), 2,14-2,25 (м, 1 H), 2,26-2,35 (м, 1 H), 2,59-2,72 (м, 1 H), 2,91-2,99 (м, 1 H), 3,04-3,14 (м, 2 H), 3,23-3,43 (м, 2 H), 3,53-3,63 (м, 1 H), 3,87 (к, $J=13,38$ Гц, 2 H), 4,29-4,39 (м, 1 H), 5,17-5,24 (м, 1 H), 6,53 (т, $J=72,0$ Гц, 1 H), 7,13 (д, $J=8,63$ Гц, 2 H), 7,30-7,37 (м, 2 H).

Пример S50. Синтез соединения 41.

[280] Соединение **41** синтезировали с помощью общей процедуры D с использованием 1-бромбутана в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 396,05. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 0,86 (т, $J=7,34$ Гц, 3 H), 1,14-1,24 (м, 2 H), 1,24-1,30 (м, 2 H), 1,38-1,50 (м, 2 H), 1,98-2,10 (м, 1 H), 2,53-2,61 (м, 2 H), 2,64-2,77 (м, 2 H), 3,07-3,25 (м, 3 H), 3,32-3,41 (м, 1 H), 3,62-3,73 (м, 1 H), 3,87-3,93 (м, 2 H), 4,49-4,58 (м, 1 H), 4,84-4,94 (м, 1 H), 7,15 (д, $J=8,56$ Гц, 2 H), 7,22 (т, $J=72,0$ Гц, 1 H), 7,43 (д, $J=8,56$ Гц, 1 H).

Пример S51. Синтез соединения 52.

[281] Соединение **52** синтезировали с помощью общей процедуры D с использованием 2-трифторметил-1-бромэтана в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 420,16. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч./млн 7,31-7,38 (м, 2 H), 7,11-7,16 (м, 2 H), 6,31-6,73 (м, 1 H), 5,26 (к, $J=7,21$ Гц, 1 H), 4,23-4,44 (м, 2 H), 3,98-4,13 (м, 1 H), 3,80-3,93 (м, 3 H), 3,59 (т, $J=11,07$ Гц, 1 H), 3,10 (дд, $J=11,51$, 3,75 Гц, 1 H), 2,90-2,99 (м, 1 H), 2,62-2,72 (м, 1 H), 2,32 (дд, $J=4,38$, 2,38 Гц, 1 H), 2,28 (дд, $J=4,31$, 2,31 Гц, 1 H), 1,48 (д, $J=7,25$ Гц, 1 H), 1,41 (д, $J=7,13$ Гц, 3 H).

Пример S52. Общая процедура E для синтеза конечных соединений.

[282] К раствору 6-метил-8-(2-метилбутил)гексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона (0,300 г, 1,184 ммоль) в DMF (6 мл), перемешанному в колбе, погруженной в баню с ледяной водой, добавляли карбонат цезия (0,771 г, 2,368 ммоль, 2 экв.), а затем соответствующий алкилгалогенид (1,1 экв.). Колбу удаляли из бани и перемешивали до тех пор, пока ТСХ не показало полное расходование исходного материала. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (70 мл) и водный слой

экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой промывали ледяным солевым раствором (50 мл × 3), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением конечного соединения.

Пример S53. Синтез соединения 42.

[283] Соединение **42** синтезировали с помощью общей процедуры E с использованием 4-(бромметил)-2-хлор-1-(трифторметил)бензола в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 362,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 0,75-0,89 (м, 3 H), 0,82-0,87 (м, 3 H), 0,96-1,13 (м, 1 H), 1,23-1,31 (м, 4 H), 1,64-1,75 (м, 1 H), 2,06-2,09 (м, 1 H), 2,55-2,62 (м, 1 H), 2,65-2,76 (м, 1 H), 3,05-3,15 (м, 1 H), 3,15-3,26 (м, 3 H), 3,64-3,74 (м, 1 H), 3,84-3,95 (м, 2 H), 4,52-4,60 (м, 1 H), 4,86-4,94 (м, 1 H), 7,17 (т, $J=8,76$ Гц, 2 H), 7,41 (дд, $J=8,19, 5,82$ Гц, 2 H).

Пример S54. Синтез соединения 43.

[284] Соединение **43** синтезировали с помощью общей процедуры E с использованием 4-(бромметил)-2-хлор-1-(трифторметил)бензола в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 446,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) 0,72-0,80 (м, 3 H), 0,80-0,87 (м, 3 H), 0,96-1,10 (м, 1 H), 1,21-1,27 (м, 1 H), 1,28-1,34 (м, 3 H), 1,62-1,79 (м, 1 H), 2,00-2,13 (м, 1 H), 2,53-2,65 (м, 1 H), 2,66-2,76 (м, 1 H), 3,00-3,10 (м, 1 H), 3,17-3,29 (м, 3 H), 3,62-3,72 (м, 1 H), 4,00-4,08 (м, 2 H), 4,55-4,65 (м, 1 H), 4,85-4,95 (м, 1 H), 7,52-7,60 (м, 1 H), 7,73 (с, 1 H), 7,80-7,88 (м, 1 H).

Пример S55. Синтез соединения 44.

[285] К раствору 6-метил-8-(2-метилбутил)гексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона (0,420 г, 1,657 ммоль) и 1*H*-индол-3-карбальдегида (0,264 г, 1,823 ммоль) в DCE (15 мл) добавляли уксусную кислоту (1 мл, 1,657 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 80°C в течение 1 ч. К полученной реакционной смеси порционно добавляли NaBH₄ (0,188 г, 4,973 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C и перемешивали в течение 4 ч. Если анализ ТСХ (5% MeOH в DCM) показывал полное израсходование исходного вещества, реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и водный слой экстрагировали DCM (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 5% MeOH в DCM), а затем промывали водой (30 мл) и сушили при пониженном давлении с получением соединения **44** (0,250 г, выход 39%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 383,4. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 0,70 (т, $J=7,09$ Гц, 3 H), 0,75-0,82 (м, 3 H), 0,91-1,11 (м, 1 H), 1,22-1,31 (м, 3 H), 1,57-1,72 (м, 1 H), 1,97-2,07 (м, 1 H), 2,55-2,70 (м, 2 H), 2,83 (дт, $J=10,91, 2,74$ Гц, 1 H), 2,95-3,07 (м, 1 H), 3,10-3,26 (м, 3 H), 3,54-3,69 (м, 1 H), 3,96-4,04 (м, 1 H), 4,06-4,15 (м, 1 H), 4,54-4,64 (м, 1 H), 4,84-4,95 (м, 1 H), 6,94-7,02 (м, 1 H), 7,04-7,13 (м, 1 H), 7,29-7,40 (м, 2 H), 7,65 (д, $J=7,95$ Гц, 1 H), 10,95 (с, 1 H).

Пример S55. Синтез промежуточного соединения 1-(4-фторбензил)-6-

метилгексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона.

[286] К раствору 6-метилгексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона (250 мг, 1,40 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли карбонат калия (580 мг, 4,20 ммоль), а затем 4-фторбензилбромид (0,320 г, 1,70 ммоль), и перемешивали при температуре 80°C в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь отслеживали посредством ТСХ (5% MeOH в DCM). Реакционную смесь выливали в ледяную воду (50 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 5% MeOH в DCM) с получением 1-(4-фторбензил)-6-метилгексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона (160 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества. MS (ИЭР) *m/z* [M+H]⁺: 292.

Пример S56. Синтез соединения 45.

[287] К раствору 1-(4-фторбензил)-6-метилгексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона (80 мг, 0,2739 ммоль) в DMF (3 мл) в бане с ледяной водой при 0°C добавляли NaN (20 мг, 0,2739 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин, затем добавляли (2-бромэтил)циклобутан (67 мг, 0,41 ммоль) через 3 ч. После полного расходования исходного материала (отслеживаемого с помощью ТСХ) реакцию смесь гасили ледяной холодной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 5% MeOH в DCM) с получением 8-(2-циклобутилэтил)-1-(4-фторбензил)-6-метилгексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона (13 мг, выход 16%) в виде камедообразной жидкости. MS (ИЭР) *m/z* [M+H]⁺: 374. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃Cl₃): δ 7,30-7,40 (м, 2H), 7,00-7,10 (м, 2H), 5,15-5,25 (м, 1H), 4,25-4,35 (м, 1H), 3,80-3,95 (м, 2H), 3,55-3,65 (м, 1H), 3,25-3,45 (м, 2H), 3,05-3,20 (м, 2H), 2,90-3,0 (м, 1H), 2,60-2,70 (м, 1H), 2,15-2,40 (м, 2H), 1,75-2,10 (м, 4H), 1,55-1,65 (м, 4H), 1,20-1,30 (м, 3H).

Пример S57. Синтез соединения 46.

[288] К раствору 1-(4-фторбензил)-6-метилгексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона (80 мг, 0,2739 ммоль) в DMF (3 мл) в бане с ледяной водой при 0°C добавляли NaN (20 мг, 0,2739 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин, затем через 3 часа добавляли (2-бромэтил)циклопентан (72 мг, 0,41 ммоль), израсходование исходного материала отслеживали с помощью ТСХ, реакцию смесь гасили ледяной холодной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 5% MeOH в DCM) с получением 8-(2-циклопентилэтил)-1-(4-фторбензил)-6-метилгексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона в виде камедообразной жидкости.

Пример S58. Синтез промежуточного соединения хлористоводородной соли 6-(фторметил)-8-(2-метилбутил)гексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-

диона.

[289] **Стадия 1: Синтез *N*-(2,2-диэтоксиэтил)-2-метилбутан-1-амина.** К перемешанному чистому 2,2-диэтоксиэтан-1-амину (20,0 г, 0,137 ммоль) добавляли 2-метилбутаналь (11,60 г, 0,137 ммоль) при комнатной температуре и реакцию смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч. К полученной реакционной смеси медленно добавляли этанол (200 мл), а затем NaBH₄ (15,40 г, 0,413 ммоль) при комнатной температуре, и реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч. После полного расходования исходного материала (отслеживаемого с помощью ТСХ). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно гасили насыщенным раствором NH₄Cl (100 мл). Водн. слой экстрагировали EtOAc (200 мл x 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (400 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Полученное неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 10% MeOH в DCM) с получением *N*-(2,2-диэтоксиэтил)-2-метилбутан-1-амина (25,8 г, выход 88%) в виде бесцветной жидкости. МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺: 204,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,80-0,89 (м, 6 H) 1,11 (т, J=6,98 Гц, 6H) 1,35-1,48 (м, 2 H) 2,28-2,32 (м, 1 H) 2,41-2,45 (м, 1 H) 2,55 (д, J=5,49 Гц, 2 H) 3,42-3,52 (м, 2 H) 3,57-3,65 (м, 2 H) 4,49 (т, J=5,49 Гц, 1 H).

[290] **Стадия 2: (9*H*-флуорен-9-ил)метил(1-((2,2-диэтоксиэтил)(2-метилбутил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)карбамат.** К перемешанному раствору (((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)серина (15,0 г, 45,81 ммоль) в сухом DMF (150 мл), поддерживаемом при 0°C, добавляли NATU (26,0 г, 68,80 ммоль), DIPEA (23,92 мл, 137,61 ммоль), а затем *N*-(2,2-диэтоксиэтил)-2-метилбутан-1-амин (12,10 г, 59,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После полного расходования исходного материала реакцию смесь гасили ледяной холодной водой (500 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (250 мл x 2). Объединенный органический слой промывали холодной H₂O (200 мл), а затем солевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 80% EtOAc в гексанах) с получением (9*H*-флуорен-9-ил)метил(1-((2,2-диэтоксиэтил)(2-метилбутил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)карбамата (21,0 г, выход 89,43%) в виде желтого липкого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z [M+Na]⁺: 535,35.

[291] **Стадия 3: Синтез 2-амино-*N*-(2,2-диэтоксиэтил)-3-гидрокси-*N*-(2-метилбутил)пропенамида.** К перемешанному раствору (9*H*-флуорен-9-ил)метил(1-((2,2-диэтоксиэтил)(2-метилбутил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)карбамата (21,0 г, 41,01 ммоль) в сухом DCM (110 мл), поддерживаемом при 0°C, добавляли диэтиламин (58 мл, 2,80 объема) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После полного расходования исходного материала (отслеживаемого с помощью ТСХ) реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с

получением неочищенного продукта. Полученное неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 5% MeOH в DCM) с получением 2-амино-*N*-(2,2-диэтоксипропан-2-ил)-3-гидрокси-*N*-(2-метилбутил)пропанамида (9,50 г, выход 80%) в виде желтого липкого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 291,4.

[292] **Стадия 4: Синтез (9*H*-флуорен-9-ил)метил (3-((1-((2,2-диэтоксипропан-2-ил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-3-оксопропил)карбамата.** К перемешанному раствору 3-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (9,50 г, 30,54 ммоль) в сухом DMF (95 мл), поддерживаемом при 0°C, добавляли HATU (17,40 г, 45,81 ммоль), DIPEA (16,0 мл, 91,62 ммоль), а затем 2-амино-*N*-(2,2-диэтоксипропан-2-ил)-3-гидрокси-*N*-(2-метилбутил)пропанамида (13,20 г, 45,81 ммоль) при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь гасили ледяной холодной водой (200 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (200 мл x 2). Органический слой промывали холодной H₂O (500 мл), а затем насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 80% EtOAc в гексанах) с получением (9*H*-флуорен-9-ил)метил(3-((1-((2,2-диэтоксипропан-2-ил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-3-оксопропил)карбамата (8,0 г, выход 31,0%) в виде вязкого желтого масла. МС (ИЭР) m/z $[M-H]^-$: 582,2.

[293] **Стадия 5: Синтез (9*H*-флуорен-9-ил)метил-6-(гидроксиметил)-8-(2-метилбутил)-4,7-диоксогексагидро-2*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-1(6*H*)-карбоксилата.** Перемешивали раствор (9*H*-флуорен-9-ил)метил(3-((1-((2,2-диэтоксипропан-2-ил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-3-оксопропил)карбамата (8,0 г, 13,77 ммоль) в муравьиной кислоте (48,0 мл, 6,0 объема) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (9*H*-флуорен-9-ил)метил 6-(гидроксиметил)-8-(2-метилбутил)-4,7-диоксогексагидро-2*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-1(6*H*)-карбоксилата (6,0 г, неочищенный) в виде коричневого полутвердого вещества. Неочищенное соединение использовали как есть в следующей реакции без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 492,2.

[294] **Стадия 6: Синтез 6-(гидроксиметил)-8-(2-метилбутил)гексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона.** К раствору (9*H*-флуорен-9-ил)метил 6-(гидроксиметил)-8-(2-метилбутил)-4,7-диоксогексагидро-2*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-1(6*H*)-карбоксилата (6,0 г, 12,20 ммоль) в CH₂Cl₂ (36,0 мл) добавляли диэтиламин (18,0 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После полного расходования исходного материала (отслеживаемого с помощью ТСХ) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный материал очищали методом колоночной

хроматографии (силикагель 100-200 меш; 5% MeOH в DCM) с получением 6-(гидроксиметил)-8-(2-метилбутил)гексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона (3,0 г, выход 93,75%) в виде вязкого бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 270,20.

[295] **Стадия 7: Синтез трет-бутил-6-(гидроксиметил)-8-(2-метилбутил)-4,7-диоксогексагидро-2*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-1(6*H*)-карбоксилата.** К раствору 6-(гидроксиметил)-8-(2-метилбутил)гексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона (3,0 г, 11,15 ммоль) в CH₂Cl₂ (60 мл) добавляли триэтиламин (4,5 мл, 33,45 ммоль), а затем ангидрид Вос (3,78 мл, 16,72 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После полного расходования исходного материала (отслеживаемого с помощью ТСХ) реакционную смесь медленно гасили ледяной холодной водой (30 мл) и экстрагировали DCM (40 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 10% MeOH в DCM) с получением трет-бутил-6-(гидроксиметил)-8-(2-метилбутил)-4,7-диоксогексагидро-2*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-1(6*H*)-карбоксилата (8,0 г, выход 31,0%) в виде вязкого желтого масла. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 370,25.

[296] **Стадия 8: Синтез трет-бутил-6-(фторметил)-8-(2-метилбутил)-4,7-диоксогексагидро-2*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-1(6*H*)-карбоксилата.** К раствору 6-(гидроксиметил)-8-(2-метилбутил)-4,7-диоксогексагидро-2*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-1(6*H*)-карбоксилата (1,50 г, 4,065 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли DAST (1,97 г, 12,19 ммоль) при -78 °С и перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакции (отслеживаемой с помощью ТСХ) реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (15 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный материал очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 5% MeOH в DCM) с получением трет-бутил-6-(фторметил)-8-(2-метилбутил)-4,7-диоксогексагидро-2*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-1(6*H*)-карбоксилата (0,800 г, выход 72,0%) в виде бесцветного вязкого масла. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$: 372,2.

[297] **Стадия 9: Синтез хлористоводородной соли 6-(фторметил)-8-(2-метилбутил)гексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона.** К перемешанному раствору трет-бутил-6-(фторметил)-8-(2-метилбутил)-4,7-диоксогексагидро-2*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-1(6*H*)-карбоксилата (1,0 г, 2,695 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (5 мл) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После полного расходования исходного материала (отслеживаемого с помощью ТСХ) реакционную смесь гасили

насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением хлористоводородной соли 6-(фторметил)-8-(2-метилбутил)гексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона (0,630 г, неочищенный) в виде коричневого липкого масла. МС (ИЭР) *m/z* [M+H]⁺ свободное основание: 271,00.

Пример S59. Синтез соединения 47.

[298] К раствору хлористоводородной соли 6-(фторметил)-8-(2-метилбутил)гексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона (0,150 г, 0,550 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли K₂CO₃ (0,381 г, 2,760 ммоль), а затем 1-(бромметил)-4-(дифторметокси)бензол (0,261 г, 1,100 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения (отслеживаемого с помощью ТСХ) реакционную смесь медленно гасили ледяной холодной водой (6 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом преп. ВЭЖХ с получением 1-(4-(дифторметокси)бензил)-6-(фторметил)-8-(2-метилбутил)гексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона (0,040 г, выход 17,0%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z* [M+H]⁺: 428,10. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,34 (д, J =8,01, 2 H), 7,11 (д, J =8,01, 2 H), 6,32-6,69 (м, 1 H), 5,14-5,25 (м, 2 H), 4,60-4,76 (м, 2 H), 3,84-3,97 (м, 2 H), 3,35-3,45 (м, 2 H), 3,12-3,40 (м, 4 H), 2,85-3,05 (м, 1 H), 2,65-2,75 (м, 1 H), 2,29-2,34 (м, 1 H), 1,65-1,75 (м, 1H), 1,30-1,40 (м, 1 H), 1,05 -1,18 (м, 1 H), 0,80-0,90 (м, 6 H).

Пример S60. Синтез соединения 48.

[299] К раствору хлористоводородной соли 6-(фторметил)-8-(2-метилбутил)гексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона (0,340 г, 1,253 ммоль) в DMF (3,4 мл) добавляли Cs₂CO₃ (0,814 г, 2,506 ммоль), а затем 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензол (0,598 г, 2,506 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения (отслеживаемого с помощью ТСХ) реакционную смесь медленно гасили ледяной холодной водой (6 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом преп. ВЭЖХ с получением 6-(фторметил)-8-(2-метилбутил)-1-(4-(трифторметил)бензил)гексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона (0,045 г, выход 8,0%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z* [M+H]⁺: 430,10. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,34 (д, J =8,01, 2 H), 7,11 (д, J =8,01, 2 H), 5,14-5,25 (м, 2 H), 4,60-4,76 (м, 2 H), 3,84-3,97 (м, 2 H), 3,35-3,45 (м, 2 H), 3,12-3,40 (м, 4 H), 2,85-3,05 (м, 1 H), 2,65-2,75 (м, 1 H), 2,29-2,34 (м, 1 H), 1,65-1,75 (м, 1H), 1,30-1,40 (м, 1 H), 1,05 -1,18 (м, 1 H), 0,80-0,90 (м, 6 H).

Пример S61. Синтез промежуточного соединения метил-2-(1-(4-(дифторметокси)бензил)-8-(2-метилбутил)-4,7-диоксооктагидро-2*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-6-ил)ацетата.

[300] Стадия 1: Синтез метил-3-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-((2,2-диэтоксиэтил)(2-метилбутил)амино)-4-оксобутаноата. К раствору 2-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-метокси-4-оксобутановой кислоты (1,90 г, 9,475 ммоль), перемешанному при 0°C в сухом DMF (30 мл), добавляли HATU (3,60 г, 1,137 ммоль), а затем DIPEA (2,70 мл, 1,895 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 мин. К полученной реакционной смеси добавляли *N*-(2,2-диэтоксиэтил)-2-метилбутан-1-амин (3,50 г, 9,475 ммоль), затем смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч. После полного расходования исходного материала (отслеживаемого с помощью ТСХ) реакционную смесь гасили ледяной холодной водой (100 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали холодной H₂O (50 мл), а затем солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали методом колоночной хроматографии CombiFlash с использованием 50% EtOAc в *n*-гексанах с получением метил-3-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-((2,2-диэтоксиэтил)(2-метилбутил)амино)-4-оксобутаноата (4,30 г, выход 83,0%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z* [M+H-EtOH]⁺: 509,2.

[301] Стадия 2: Синтез метил-3-амино-4-((2,2-диэтоксиэтил)(2-метилбутил)амино)-4-оксобутаноата. К раствору метил-3-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-((2,2-диэтоксиэтил)(2-метилбутил)амино)-4-оксобутаноата (1,36 г, 2,451 ммоль) в CH₂Cl₂ (27,0 мл) добавляли диэтиламин (1,53 мл, 14,71 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. После полного расходования исходного материала (отслеживаемого с помощью ТСХ) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии CombiFlash с использованием 5% MeOH в DCM с получением метил-3-амино-4-((2,2-диэтоксиэтил)(2-метилбутил)амино)-4-оксобутаноата (0,700 г, выход 86%) в виде желтой вязкой жидкости. МС (ИЭР) *m/z* [M+H-EtOH]⁺: 287,68.

[302] Стадия 3: Синтез метил-3-(3-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-4-((2,2-диэтоксиэтил)(2-метилбутил)амино)-4-оксобутаноата. К перемешанному раствору 3-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (0,490 г, 1,594 ммоль) в сухом DMF (10 мл), поддерживаемому при 0°C, добавляли HATU (0,720 г, 1,913 ммоль), DIPEA (0,555 мл, 3,188 ммоль), а затем добавляли метил-3-амино-4-((2,2-диэтоксиэтил)(2-метилбутил)амино)-4-оксобутаноат (0,530 г, 1,594 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч. После завершения

реакционную смесь гасили ледяной холодной водой (20 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Органический слой промывали холодной H₂O (10 мл), а затем насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии Combiflash с использованием 5% MeOH в DCM с получением метил-3-(3-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-4-((2,2-диэтоксиэтил)(2-метилбутил)амино)-4-оксобутаноата (0,630 г, выход 70%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z* [M+H-EtOH]⁺: 580,20.

[303] **Стадия 4: Синтез (9*H*-флуорен-9-ил)метил 6-(2-метокси-2-оксоэтил)-8-(2-метилбутил)-4,7-диоксогексагидро-2*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-1(6*H*)-карбоксилата.** К перемешанному раствору метил-3-(3-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-4-((2,2-диэтоксиэтил)(2-метилбутил)амино)-4-оксобутаноата (0,300 г, 0,4794 ммоль) добавляли муравьиную кислоту (1,5 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали и полученное неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 0-5% MeOH в DCM) с получением (9*H*-флуорен-9-ил)метил-6-(2-метокси-2-оксоэтил)-8-(2-метилбутил)-4,7-диоксогексагидро-2*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-1(6*H*)-карбоксилата (0,200 г, выход 80%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z* [M+H]⁺: 534,67.

[304] **Стадия 5: Синтез метил-2-(8-(2-метилбутил)-4,7-диоксооктагидро-2*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-6-ил)ацетата.** К раствору (9*H*-флуорен-9-ил)метил-6-(2-метокси-2-оксоэтил)-8-(2-метилбутил)-4,7-диоксогексагидро-2*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-1(6*H*)-карбоксилата (0,240 г, 0,4499 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,5 мл) добавляли диэтиламин (0,280 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После полного расходования исходного материала (отслеживаемого с помощью ТСХ) реакционную смесь концентрировали и неочищенный материал очищали методом колоночной хроматографии combiflash с использованием 0-5% MeOH в DCM с получением метил-2-(8-(2-метилбутил)-4,7-диоксооктагидро-2*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-6-ил)ацетата (0,130 г, выход 93%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z* [M-H]⁺: 310,4.

[305] **Стадия 6: Синтез метил-метил-2-(1-(4-(дифторметокси)бензил)-8-(2-метилбутил)-4,7-диоксооктагидро-2*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-6-ил)ацетата.** К раствору метил-2-(8-(2-метилбутил)-4,7-диоксооктагидро-2*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-6-ил)ацетата (3,08 г, 9,890 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли K₂CO₃ (4,10 г, 29,66 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 мин. К полученной реакционной смеси добавляли 1-(бромметил)-4-(дифторметокси)бензол (3,48 г, 14,36 ммоль) и перемешанную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь гасили ледяной холодной водой (200 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (200 мл x 2). Органический слой промывали холодной H₂O (200 мл), а затем насыщенным соевым раствором (150 мл), сушили над

Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии Combiflash (5% MeOH в DCM) с получением метил-2-(1-(4-(дифторметокси)бензил)-8-(2-метилбутил)-4,7-диоксооктагидро-2*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-6-ил)ацетата (2,20 г, выход 48%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z* [M-CH₃]⁺: 454,10.

Пример S61. Синтез соединения 49.

[306] К раствору метил-2-(1-(4-(дифторметокси)бензил)-8-(2-метилбутил)-4,7-диоксооктагидро-2*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-6-ил)ацетата (2,20 г, 4,705 ммоль) в THF (22,0 мл) добавляли NaOH (0,560 г, 14,11 ммоль), а затем воду (4 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в воде (10 мл), медленно подкисляли 6 н HCl (10 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Полученный твердый осадок фильтровали через воронку Бюхнера и сушили при пониженном давлении с получением 2-(1-(4-(дифторметокси)бензил)-8-(2-метилбутил)-4,7-диоксооктагидро-2*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-6-ил)уксусной кислоты (0,85 г, выход 40%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z* [M+H]⁺: 454,10. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,28-7,38 (м, 2 H), 7,11 (д, *J*=7,99 Гц, 2 H), 6,33-6,71 (м, 1 H), 5,36-5,40 (м, 1 H), 4,70-4,80 (м, 1 H), 4,65-4,75 (м, 1 H), 3,80-4,00 (м, 2 H), 3,55-3,65 (м, 1 H), 3,35-3,45 (м, 1 H), 2,85-3,30 (м, 6 H), 2,70-2,80 (м, 1 H), 2,25-2,35 (м, 1 H), 1,65-1,76 (м, 1 H), 1,25-1,35 (м, 1H), 1,10-1,20 (м, 1H), 0,8-0,9 (м, 6 H).

Пример S62. Синтез соединения 50.

[307] К раствору 2-(1-(4-(дифторметокси)бензил)-8-(2-метилбутил)-4,7-диоксооктагидро-2*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-6-ил)уксусной кислоты (0,470 г, 1,036 ммоль) в THF (5 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (0,500 г, 3,109 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. К полученной реакционной смеси добавляли водн. NH₃ (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакционную смесь медленно гасили ледяной холодной водой (6 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Полученное неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии Combiflash с использованием 5% MeOH в DCM, а затем преп. ВЭЖХ с получением 2-(1-(4-(дифторметокси)бензил)-8-(2-метилбутил)-4,7-диоксооктагидро-2*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-6-ил)ацетамида (0,070 г, выход 15%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z* [M+H]⁺: 453,20. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,30-7,40 (м, 2 H), 7,05-7,15 (м, 2 H), 6,39-6,70 (м, 1 H), 5,20-5,40 (м, 2 H), 4,75-4,85 (м, 1 H), 3,95-4,05 (м, 1 H), 3,75-3,85 (м, 1 H), 3,50-3,60 (м, 1 H), 3,30-3,40 (м, 1 H), 3,05-3,25 (м, 2 H), 2,85-2,95 (м, 2 H), 2,55-2,70 (м, 1 H), 2,25-2,35 (м, 1H), 1,70-1,80 (м, 2H), 1,30-1,40 (м, 2H), 1,05-1,20 (м, 2H), 0,75-0,90

(м, 6H).

Пример S63. Синтез промежуточного соединения 1-(3-хлор-4-(трифторметил)бензил)-6-метилгексагидро-4H-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6H)-диона.

[308] К раствору 6-метилгексагидро-4H-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6H)-диона (500 мг, 2,732 ммоль) в DMF (7 мл) добавляли карбонат калия (1,13 г, 8,196 ммоль), а затем 4-(бромметил)-2-хлор-1-(трифторметил)бензол (0,894 г, 3,278 ммоль) и перемешивали при температуре 80°C в течение 12 ч. После завершения реакции отслеживали посредством ТСХ (5% MeOH в DCM). Реакционную смесь выливали в ледяную воду (50 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 5% MeOH в DCM) с получением 1-(3-хлор-4-(трифторметил)бензил)-6-метилгексагидро-4H-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6H)-диона (320 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺: 376,34.

Пример S64. Общая процедура F для синтеза конечных соединений.

[309] К раствору 1-(3-хлор-4-(трифторметил)бензил)-6-метилгексагидро-4H-пиразино[1,2-а]пиримидин-4,7(6H)-диона (150 мг, 0,400 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C добавляли Cs₂CO₃ (4 экв.) и перемешивали в течение 20 мин, затем добавляли соответствующий алкилгалогенид (1,2 экв.) при комнатной температуре и реакционную смесь нагревали при 80°C и перемешивали в течение 12 ч. После расходования исходного материала (отслеживаемого с помощью ТСХ) реакционную смесь гасили ледяной холодной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 5% MeOH в DCM) с получением конечных соединений.

Пример S65. Синтез соединения 51.

[310] Соединение **51** синтезировали с помощью общей процедуры F с использованием (2-бромэтил)циклобутана в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺: 458,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 7,70 (д, J=8,07 Гц, 1 H), 7,54 (с, 1 H), 7,33 (д, J=8,68 Гц, 1 H), 4,34 (дд, J=10,64, 3,55 Гц, 1 H), 3,87-3,99 (м, 2 H), 3,61 (т, J=11,13 Гц, 1 H), 3,25-3,42 (м, 2 H), 3,08-3,19 (м, 2 H), 2,89-2,98 (м, 1 H), 2,64-2,74 (м, 1 H) 2,29-2,38 (м, 1 H) 2,17-2,27 (м, 1 H) 1,97-2,09 (м, 2 H) 1,72-1,92 (м, 3 H) 1,58-1,66 (м, 4 H) 1,55 (ушир. с, 3 H).

Пример S66. Синтез соединения 54.

[311] Соединение **54** синтезировали с помощью общей процедуры F с использованием (2-бромэтил)циклопентана в качестве алкилгалогенида. МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺: 472,15. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч./млн 7,69 (д, J=8,11 Гц, 1 H) 7,52-7,56 (м, 1 H) 7,33 (д, J=7,89 Гц, 1 H), 5,23 (к, J=7,23 Гц, 1 H), 4,36 (дд, J=10,52, 3,29 Гц, 1 H), 3,87-3,98 (м, 2 H), 3,63 (т, J=11,07 Гц, 1 H), 3,46-3,56 (м, 1 H), 3,25-3,35 (м, 1 H), 3,12-3,23 (м, 2

H), 2,87-2,97 (м, 1 H), 2,60-2,70 (м, 1 H), 2,29-2,37 (м, 1 H), 1,66-1,82 (м, 2 H), 1,54-1,63 (м, 1 H), 1,51 (д, $J=2,63$ Гц, 2 H), 1,42 (д, $J=7,23$ Гц, 3 H), 1,26 (ушир. с, 2 H) 1,04-1,16 (м, 2 H) 0,80-0,92 (м, 2 H).

Пример S67. Синтез соединения 53.

[312] **Стадия 1: Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил(1-((2,2-диэтоксиэтил)(2-метилбутил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата.** К перемешанному раствору (((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)лейцина (20,0 г, 56,58 ммоль) в сухом DMF (200 мл) добавляли HATU (21,50 г, 56,58 ммоль), а затем DIPEA (10,62 мл, 61,10 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 мин. К полученной реакционной смеси добавляли *N*-(2,2-диэтоксиэтил)-2-метилбутан-1-амин (11,48 г, 56,58 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. После полного расходования исходного материала (отслеживаемого с помощью ТСХ) реакционную смесь гасили ледяной холодной водой (100 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл x 4). Объединенные органические слои промывали холодной H₂O (50 мл x 2), а затем солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии CombiFlash с использованием 5% MeOH в DCM с получением (9H-флуорен-9-ил)метил(1-((2,2-диэтоксиэтил)(2-метилбутил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (14,5 г, выход 47,57%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺: 539,04.

[313] **Стадия 2: Синтез 2-амино-N-(2,2-диэтоксиэтил)-4-метил-N-(2-метилбутил)пентанамида.** К раствору (9H-флуорен-9-ил)метил(1-((2,2-диэтоксиэтил)(2-метилбутил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (8,50 г, 15,77 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) добавляли диэтиламин (16 мл, 157,7 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. После полного расходования исходного материала (отслеживаемого с помощью ТСХ) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии CombiFlash с использованием 5% MeOH в DCM с получением 2-амино-N-(2,2-диэтоксиэтил)-4-метил-N-(2-метилбутил)пентанамида (3,60 г, выход 72%) в виде желтой вязкой жидкости. МС (ИЭР) m/z [M+H-EtOH]⁺: 272,10.

[314] **Стадия 3: Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил(3-((1-((2,2-диэтоксиэтил)(2-метилбутил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)амино)-3-оксопропил)карбамата.** К перемешанному раствору 3-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (3,80 г, 12,28 ммоль) в сухом DMF (35 мл), поддерживаемом при 0 °С, добавляли HATU (6,48 г, 17,05 ммоль) и DIPEA (4,90 мл, 28,42 ммоль), а затем добавляли 2-амино-N-(2,2-диэтоксиэтил)-4-метил-N-(2-метилбутил)пентанамид (3,60 г, 11,37 ммоль). Реакционную смесь оставляли достигать комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь гасили ледяной холодной водой (20 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Органический слой промывали

холодной H₂O (10 мл), а затем насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии Combiflash с использованием 5% MeOH в DCM с получением (9*H*-флуорен-9-ил)метил(3-((1-((2,2-диэтоксиэтил)(2-метилбутил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)амино)-3-оксопропил)карбамата (3,8 г, выход 55%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺: 565,30.

[315] **Стадия 4: Синтез (9*H*-флуорен-9-ил)метил-6-изобутил-8-(2-метилбутил)-4,7-диоксогексагидро-2*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-1(6*H*)-карбоксилата.** К перемешанному раствору (9*H*-флуорен-9-ил)метил 6-изобутил-8-(2-метилбутил)-4,7-диоксогексагидро-2*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-1(6*H*)-карбоксилата (3,80 г, 6,231 ммоль) добавляли муравьиную кислоту (20 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 0-5% MeOH в DCM) с получением (9*H*-флуорен-9-ил)метил-6-изобутил-8-(2-метилбутил)-4,7-диоксогексагидро-2*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-1(6*H*)-карбоксилата (3,60 г, выход 94%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺: 518,23.

[316] **Стадия 5: Синтез 6-изобутил-8-(2-метилбутил)гексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона.** К раствору (9*H*-флуорен-9-ил)метил 6-изобутил-8-(2-метилбутил)-4,7-диоксогексагидро-2*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-1(6*H*)-карбоксилата (3,60 г, 6,954 ммоль) в CH₂Cl₂ (36 мл) добавляли диэтиламин (6,8 мл, 69,54 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После полного расходования исходного материала (отслеживаемого с помощью ТСХ) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии combiflash с использованием 10-50% этилацетата в *n*-гексане с получением 6-изобутил-8-(2-метилбутил)гексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона (1,20 г, выход 60%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺: 296,10.

[317] **Стадия 6: Синтез 1-(4-(дифторметокси)бензил)-6-изобутил-8-(2-метилбутил)гексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона.** К раствору 6-изобутил-8-(2-метилбутил)гексагидро-4*H*-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-4,7(6*H*)-диона (0,170 г, 0,576 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли K₂CO₃ (0,159 г, 1,152 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. К полученной реакционной смеси добавляли 1-(бромметил)-4-(дифторметокси)бензол (0,150 г, 0,632 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь гасили ледяной холодной водой (200 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Органический слой промывали холодной H₂O (20 мл), а затем насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали методом преп. ВЭЖХ с получением 1-(4-(дифторметокси)бензил)-6-изобутил-8-(2-метилбутил)гексагидро-4*H*-пиразино[1,2-

a)]пиримидин-4,7(6H)-диона (0,103 г, выход 40%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺: 452,3. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО d₆) δ 7,42 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 7,14-7,24 (м, 3 H), 5,0-5,10 (м, 1 H), 4,50-4,60 (м, 1H), 3,90-4,00 (м, 2 H), 3,60-3,70 (м, 1 H), 3,02-3,40 (м, 4 H), 2,70-2,85 (м, 2 H), 2,0-2,10 (м, 1 H), 1,50-1,70 (м, 4H), 1,20-1,35 (м, 1H), 1,0-1,10 (м, 1H), 0,70-0,98 (м, 12H).

Биологические примеры

Пример В1. ИФА с фосфо-MET.

[318] Соединения подвергали скринингу на активность в отношении системы HGF/MET с использованием наборов ИФА (Cell Signaling) с фосфо-MET (pMET). Уровни pMET были обнаружены в образцах с низкой (1 нг/мл) и высокой (10 нг/мл) концентрациями HGF.

[319] Клетки HEK293 получали путем пропускания в 6-луночные мультипланшеты и выращивали при 37°C при 5% CO₂ в DMEM+10% FBS до приблизительно 90% конфлюентности. Затем клетки выдерживали в условиях голодания в течение по меньшей мере 8 часов в среде роста, не содержащей сыворотку.

[320] Иллюстративные соединения получали в DMEM+0,1% FBS, разбавляли и добавляли к среде для обработки с 1 нг/мл рекомбинантного белка HGF (R&D Systems). Клетки инкубировали в трех повторностях при 37°C и 5% CO₂ в течение 15 минут. Затем образцы обрабатывали 180 мкл ледяного буфера RIPA (радиоиммунопреципитационный анализ) и клетки лизировали на льду в течение 15 минут. Лизаты очищали центрифугированием при 16 000-г в течение 15 минут и супернатант оставляли. Образцы нормализовали с помощью анализа BCA лизатов для определения концентраций белка во всех образцах.

[321] От 50 до 100 мкг лизата общего белка загружали в лунки для ИФА в наборе сэндвиче-ИФА с pMET (Cell Signaling, № в каталоге 7227C), обеспечивая равную загрузку белка в каждой лунке. ИФА проводили в соответствии с инструкциями производителя. После появления цвета поглощение считывали на оптическом планшетном ридере при 450 нм.

[322] Показатели активности определяли с использованием пиковой эффективности путем масштабирования доз испытуемого соединения по шкале 1-10 между дозами 1 нг/мл и 10 нг/мл HGF в соответствии со следующей формулой:

$$y=1 + (x-A)*(10-1)/(B-A)$$

где y представляет собой нормализованную точку данных, x представляет собой исходную точку данных, A представляет собой среднее значение HGF при 1 нг/мл и B представляет собой среднее значение HGF при 10 нг/мл. Результаты для рассчитанной мощности показаны в таблице 2.

Таблица 2. Активность иллюстративных соединений

Соединение	Активность	Соединение №	Активность
1a	++++	2a	++

3a	-	4a	+
5a	+	6a	+
7a	++	8a	+
9	-	10	-
11	+++	12	++
13	-	14	++++
15	-	16	-
17	+++	18	-
19	+++	20	+
21	-	22	+++
23	-	24	-
25	-	26	-
27	-	28	-
29	-	30	+++
31	-	32	-
33	-	34	-
35	-	36	-
37	-	38	-
39	-	40	-
41	-	42	++++
43	-	44	-
45	-	46	-
47	-	48	-
49	++++	50	-
51	+++	52	-
53	++	54	-

- означает, что соединение не смогло значительно усилить фосфорилирование MET

+ означает максимальную активность при или выше 100 нМ

++ означает максимальную активность при или выше 10 нМ

+++ означает максимальную активность при или выше 1 нМ

++++ означает максимальную активность при или выше 0,1 нМ

Пример В2. Анализ поведения рассеивания клеток.

[323] Клетки MDCK выращивали в нормальных условиях и наблюдали спонтанное образование плотных колоний по мере их пролиферации. Клетки MDCK реагируют на обработку HGF, удаляясь друг от друга (рассеивание), что количественно оценивается для

определения уровня активации HGF/MET в популяции клеток. В этом эксперименте клетки MDCK высевали в 96-луночном формате, обрабатывали HGF и соединениями примеров, флуоресцентно окрашивали, получали изображения в широких полях и количественно оценивали поведение рассеивания. Количественную характеристику определяли путем анализа числа непрерывных групп клеток по сравнению с общей окрашенной площадью изображения (нормализованное количество частиц).

[324] Клетки MDCK высевали с низкой плотностью в планшеты для визуализации с черными стенками и оставляли на ночь при 37°C и 5% CO₂ в DMEM+10% FBS. Затем клетки выдерживали до 2 часов в DMEM без FBS («среда голодания»). Образцы, содержащие соединения примеров, готовили в DMEM без FBS и включали 5 нг/мл белка HGF («среда для обработки»). Контрольную кривую также составляли для каждого планшета с использованием концентраций HGF 0, 5, 10 и 20 нг/мл. Среду голодания заменяли средой для обработки и клетки инкубировали в течение 24 часов при 37°C и 5% CO₂.

[325] После инкубации клетки фиксировали, заменяя среду для обработки холодным этанолом и инкубируя в течение 20 минут при 4°C. Затем клетки повторно гидратировали промыванием PBS, а затем раствором для окрашивания (флуоресцентный агглютинин зародышей пшеницы; WGA488 при 20 мкг/мл в PBS). Клетки инкубировали с окрашивающим раствором 30 минут при комнатной температуре, после чего окрашивающий раствор заменяли свежим PBS.

[326] Поля клеток визуализировали с помощью устройства для формирования изображений высокого содержания iCyte в зеленой длине волны. Изображения преобразовывали в бинарные и анализировали на размер частиц и их количество. В целях анализа отдельная клетка, не касающаяся других клеток, или разделенные колонии клеток идентифицировали как частицы, а количество частиц нормализовали по общей площади сигнала, чтобы учесть различия в количестве клеток. Увеличение числа частиц указывало на то, что отдельные клетки удалялись друг от друга в результате поведения рассеивания. Активность соединения оценивали по статистическому увеличению нормализованного количества частиц по сравнению с обработкой только HGF. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты анализа рассеивания клеток с помощью соединений примеров.

Соединение	Активность	Соединение	Активность
1a	++++	2a	+
3a	-	4a	+
5a	++++	6a	+++
7a	++	8a	+++
9	-	10	-
11	++	12	++

13	-	14	+++
15	-	16	-
17	-	18	-
19	+++	20	+++
21	-	22	++
23	-	24	-
25	-	26	-
27	НТ	28	-
29	НТ	30	++
31	-	32	-
33	-	34	-
35	-	36	-
37	-	38	НТ
39	-	40	НТ
41	-	42	+++
43	-	44	-
45	НТ	46	-
47	НТ	48	НТ
49	++++	50	-
51	+++	52	-
53	+++	54	-

указывает на то, что соединение не смогло значительно улучшить поведение рассеивания клеток

+ означает максимальную активность при или выше 100 нМ

++ означает максимальную активность при или выше 10 нМ

+++ означает максимальную активность при или выше 1 нМ

++++ означает максимальную активность при или выше 0,1 нМ

НТ означает, что соединение не тестировали

Пример В3. Анализ растворимости.

[327] Растворимость в воде является важнейшим свойством лекарственного средства, которое помогает предсказать биодоступность. Как правило, соединения с растворимостью в воде <100 мкг/мл являются малоэффективными лекарственными средствами. Для оценки растворимости соединений проводили турбидиметрический анализ растворимости с соединениями примеров в диапазоне концентраций 3-300 мкМ.

[328] Для оценки растворимости соединения по мутности исследуемые соединения сначала растворяли в органическом растворителе (ДМСО) при концентрации 10 мМ.

Затем этот раствор соединения разводили в водном растворителе (PBS) сериями разведений от 3 до 300 мкМ в 96-луночном аналитическом планшете. Растворы инкубировали при 37°C в течение 2 часов.

[329] В лунках с исследуемыми соединениями, превышающими предел растворимости, соединение будет осаждаться, эффективно блокируя прохождение света и тем самым увеличивая сигнал поглощения УФ света при длине волны 620 нм. Соединения считались нерастворимыми в исследуемой концентрации, если помутнение повышало поглощение более чем на 10% по сравнению с контрольным показателем. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4. Растворимость иллюстративных соединений.

Соединение	Растворимость	Соединение	Растворимость
1a	++++	2a	++++
3a	++++	4a	++++
5a	++++	6a	++++
7a	++++	8a	++++
9	++++	10	++++
11	++++	12	++++
13	++++	14	++++
15	++++	16	++++
17	++++	18	++++
19	++++	20	++++
21	++++	22	++++
23	++++	24	++++
25	++++	26	++++
27	+++	28	+++
29	++++	30	++++
31	++++	32	++++
33	++++	34	++++
35	++++	36	++++
37	++++	38	+++
39	++++	40	++++
41	++++	42	++++
43	+++	44	+++
45	++++	46	++++
47	++++	48	+++

49	++++	50	++++
51	+++	52	+++
53	+++	54	++

+ указывает на растворимость при 10 мкМ

++ указывает на растворимость при 30 мкМ

+++ указывает на растворимость при 100 мкМ

++++ указывает на растворимость при 300 мкМ

Пример В4. Анализ проницаемости.

[330] Биодоступные лекарственные средства должны проникать через клеточные мембраны слизистой оболочки пищеварительного тракта. Для оценки проницаемости соединений примеров проводили параллельный анализ проницаемости искусственных мембран *in vitro* (РАМРА).

[331] Исследуемые соединения должны иметь стандартную кривую в окончательно считанном планшете для определения разделенной концентрации каждого лекарственного средства. Для каждого соединения готовили 6-точечную стандартную кривую от 0 до 200 мкМ в фосфатно-буферном солевом растворе (PBS).

[332] Раствор исследуемого соединения (300 мкл в PBS) добавляли в донорскую (нижнюю) лунку планшета РАМРА в 5 повторах, а среду-носитель PBS (200 мкл) добавляли в акцепторные (верхние) лунки соответствующих лунок, чтобы соответствовать загрузке донорского планшета. Затем нижнюю и верхнюю части планшетов РАМРА соединяли вместе. Планшеты РАМРА затем инкубировали при комнатной температуре в течение 5 часов. После инкубации 150 мкл донорного раствора добавляли в УФ-совместимый планшет, содержащий соответствующую стандартную кривую. 150 мкл раствора акцепторной лунки добавляли рядом с соответствующей стандартной кривой и образцами донорской лунки для данного соединения. Затем планшет считывали с помощью УФ-планшетного ридера.

[333] Проницаемость и удерживание мембраны затем рассчитывали по следующим формулам:

$$\text{Проницаемость (см/сек): } (P_e)(\text{см/сек}) = \{-\ln [1 - CA(t) / C_{eq}]\} / [A * (1/VD + 1/VA) * t]$$

(уравнение 1)

где:

A=фильтрующая поверхность (0,3 см²);

VD=объем донорской лунки (0,3 мл);

VA=объем акцепторной лунки (0,2 мл);

t=время инкубации (секунды);

CA(t)=концентрация соединения в акцепторной лунке в момент времени t;

CD(t)=концентрация соединения в донорской лунке в момент времени t; и

$C_{eq} = [CD(t) * VD + CA(t) * VA] / (VD + VA)$.

Удерживание мембраны (R)= $1 - [CD(t) * VD + CA(t) * VA] / (C_0 * VD)$

(уравнение 2)

где:

CD(t), VD, CA(t) и VA определены для уравнения 1, и

C₀—начальная концентрация в донорской лунке (200 мкМ).

[334] Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5. Проницаемость иллюстративных соединений.

Соединение	Проницаемость	Соединение	Проницаемость
1a	++	2a	+++
3a	+++	4a	+
5a	+++	6a	+++
7a	+	8a	+
9	++	10	НТ
11	++	12	+++
13	НТ	14	++
15	НТ	16	НТ
17	++	18	НТ
19	+++	20	+++
21	НТ	22	+++
23	НТ	24	НТ
25	НТ	26	НТ
27	НТ	28	НТ
29	НТ	30	+++
31	НТ	32	НТ
33	НТ	34	НТ
35	НТ	36	НТ
37	НТ	38	НТ
39	НТ	40	НТ
41	НТ	42	++
43	НТ	44	НТ
45	НТ	46	НТ
47	НТ	48	НТ
49	++	50	НТ
51	+++	52	НТ
53	+++	54	+++

+ указывает на проницаемость выше 1×10^{-5} см/сек

++ указывает на проницаемость выше 2×10^{-6} см/сек

+++ указывает на проницаемость ниже 2×10^{-6} см/сек

НТ означает, что соединение не тестировали

Пример В5. Анализ цитотоксичности.

[335] Данный эксперимент был разработан для получения предварительной оценки цитотоксичности. Соединения испытывали в высоких концентрациях, чтобы определить, наблюдались ли какие-либо цитотоксические эффекты в культурах клеток гепатоцитов (НерG2) путем измерения высвобождения лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в культуральную среду в качестве измерения лизированных/погибших клеток.

[336] Клетки НерG2 высевали в 96-луночные планшеты для клеточных культур и оставляли на ночь при 37°C, 5% CO₂ в ЕМЕМ+10% FBS. Обработки проводили в полной среде (ЕМЕМ+10% FBS) и включали серию разведений исследуемых соединений от 0,1 до 100 мкМ. Известный цитотоксина церивастатин использовали в качестве положительного контроля анализа и готовили в конечной концентрации 0,5 мкМ.

[337] Среду роста заменяли средой для обработки (ЕМЕМ+10% FBS, содержащей испытуемое соединение, растворенное в ДМСО), и клетки инкубировали с испытуемыми соединениями в течение 48 часов. В конце инкубационного периода супернатантную среду из каждой лунки переносили в новый планшет и добавляли рабочий раствор для анализа ЛДН. Раствор для анализа ЛДН подвергали колориметрической реакции в соотношении с количеством лактатдегидрогеназы (внутриклеточного белка, который был обнаружен в среде только в присутствии лизированных клеток) в среде. Количественную оценку цветной реакции проводили путем измерения поглощения при длине волны 490 нм.

[338] Диапазон сигнала в анализе определяли по отсутствию манипуляций при обработке отрицательным контролем и полному лизису всех клеток в контрольном образце для лизиса. Соединения, повышающие уровень цитотоксичности более чем на 20% по сравнению с образцами отрицательного контроля, считались цитотоксичными в данном анализе. Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6. Цитотоксичность иллюстративных соединений.

Соединение	Цитотоксичность	Соединение	Цитотоксичность
1a	++++	2a	++++
3a	НТ	4a	++++
5a	++++	6a	++++
7a	++++	8a	++++
9	++++	10	НТ
11	++++	12	++++
13	НТ	14	++++
15	НТ	16	НТ

17	++++	18	НТ
19	++++	20	++++
21	НТ	22	++++
23	НТ	24	НТ
25	НТ	26	НТ
27	НТ	28	НТ
29	НТ	30	++++
31	НТ	32	НТ
33	НТ	34	НТ
35	НТ	36	НТ
37	НТ	38	НТ
39	НТ	40	НТ
41	НТ	42	++++
43	НТ	44	НТ
45	НТ	46	НТ
47	НТ	48	НТ
49	++++	50	НТ
51	+++	52	НТ
53	+++	54	+++

+ указывает на нетоксичность при 0,1 мкМ

++ указывает на нетоксичность при 1 мкМ

+++ указывает на нетоксичность при 10 мкМ

++++ указывает на нетоксичность при 100 мкМ

НТ означает, что соединение не тестировали

Пример В6. Анализы стабильности in vitro.

[339] Биодоступность можно оценить по стабильности соединения при воздействии условий в организме. В качестве первоначальной оценки свойств стабильности в различных условиях, присутствующих у животных, соединения примеров испытывали на стабильность в батарее смоделированных компартментов тела. Соединения испытывали на стабильность в следующих растворах: искусственный желудочный сок (SGF: 34,2 мМ NaCl, pH 1,2), искусственный желудочный сок с пищеварительным ферментом пепсина (SGF+фермент: SGF с 3,2 мг/мл пепсина), искусственный кишечный сок со смесью ферментов в панкреатине свиного происхождения (SIF+фермент: 28,7 мМ NaH₂PO₄, 105,7 мМ NaCl, pH 6,8, 10 мг/мл панкреатина), плазма крысы и плазма человека.

[340] Испытуемые соединения инкубировали при конечной концентрации 5 мкМ в вышеуказанных растворах при 37°C с удалением образцов в следующие моменты времени: 0, 1, 2 и 4 часа. Реакции останавливали и подготавливали к количественному

определению путем добавления избыточного гасящего раствора, содержащего внутренний стандарт (ацетонитрил, 200 нг/мл буцетина). Испытуемое соединение и внутренний стандарт в каждом образце определяли количественно с помощью ЖХ-МС/МС, и после внутренней нормализации к буцетину концентрацию испытуемого соединения выражали в процентах от концентрации в точке времени 0 часов. Стабильность в соответствующем испытуемом растворе затем определяли по проценту, оставшемуся в точке времени 4 часа. Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7. Стабильность соединений примеров in vitro.

Соединение	SGF	SGF+Ферм.	SIF	Плазма крыс	Плазма человека
1a	++++	++++	++++	++	++
2a	++++	+++	++++	++	++
3a	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
4a	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
5a	+++	+	+++	++	++
6a	+++	+	++	+++	++
7a	++++	+++	++	НТ	НТ
8a	++++	+++	+++	++++	++
9	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
10	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
11	+++	+++	++++	++++	+++
12	+++	+++	++	++++	+++
13	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
14	++	++	+++	+++	+++
15	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
16	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
17	+++	+++	+++	++	+++
18	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
19	+++	++	+	+++	+++
20	+++	+++	+++	++	+++
21	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
22	+++	+++	+++	+++	+++

+ указывает на остаток 20-39% соединения через 4 часа

++ указывает на остаток 40-79% соединения через 4 часа

+++ указывает на остаток 80-99% соединения через 4 часа

++++ указывает на остаток 100% соединения через 4 часа

НТ означает, что соединение не тестировали

Пример В7. Фармакокинетика In Vivo.

[341] Введение соединений примеров выбранными путями с последующим забором крови и количественным определением соединений в плазме использовали для определения фармакокинетического (ФК) профиля соединений. Соединения вводили крысам Sprague-Dawley смешанного пола весом по меньшей мере 250 грамм путем растворения испытуемого соединения в ДМСО и последующего разведения соединения в соответствующей среде-носителе, либо в солевом растворе, либо в солевом растворе и полиэтиленгликоле. Дозирование осуществляли либо путем пункции хвостовой вены (в/в), либо перорально (п/о), и животным вводили соединение в соответствии с их весом из расчета 1 мл/кг. В выбранные промежутки времени после введения (10, 20, 40, 60, 120 и 360 минут) кровь собирали путем забора крови из хвостовой вены. Цельную кровь затем обрабатывали центрифугированием с получением плазмы. Содержание соединений в образцах плазмы количественно определяли методом ЖХ-МС/МС и сравнивали с внутренним стандартом и стандартными кривыми для точного определения концентрации.

[342] Затем концентрации в плазме усредняли для каждой временной точки и строили график как функцию от времени. Площадь под кривой рассчитывали путем интегрирования кривой, C_{max} представляет собой наибольшую концентрацию, достигнутую в плазме, а T_{max} определяли по времени достижения C_{max} . Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8. Фармакокинетические параметры иллюстративных соединений.

Соединение	AUC		C_{max}		T_{max}	
	В/В	П/О	В/В	П/О	В/В	П/О
1a	++	++	+++	+	+++	++
2a	+++	++	+++	++	+++	++
3a	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
4a	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
5a	++	+	++	+	+++	++
6a	+++	+	+++	+	+++	++
7a	++++	+	++++	+	+++	++
8a	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
9	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
10	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
11	+++	++	++	++	+++	+++
12	++	++	++	+	+++	+
13	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
14	+++	+++	++	++	+++	+

15	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
16	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
17	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
18	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
19	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
20	+++	+++	+++	++	+++	+
21	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
22	+++	++	++	++	+++	++

AUC: ++++ означает скорректированную дозой AUC плазмы выше 3000 нг*ч/мл; +++ означает скорректированную дозой AUC плазмы 1000-2999 нг*ч/мл; ++ означает скорректированную дозой AUC плазмы 100-999 нг*ч/мл; + означает скорректированную дозой AUC плазмы 1-100 нг*ч/мл.

Cmax: ++++ означает скорректированную дозой Cmax плазмы выше 3000 нг/мл; +++ означает скорректированную дозой Cmax плазмы 1000-2999 нг/мл; ++ означает скорректированную дозой Cmax плазмы 100-999 нг/мл; + означает скорректированную дозой Cmax плазмы 1-100 нг/мл.

Tmax: +++ означает Tmax ниже 30 минут; ++ означает Tmax 30-60 минут; + означает Tmax выше 60 минут.

НТ означает, что соединение не тестировали.

Пример В8. Расчет пероральной доступности.

[343] Пероральная биодоступность играет решающую роль при разработке терапевтических препаратов из малых молекул для перорального введения. Расчеты пероральной биодоступности (%F) выполняли путем сравнения фармакокинетических данных *in vivo* (пример В7) с использованием внутривенного дозирования в качестве максимально возможного воздействия и определения скорости воздействия после п/о введения. В этих исследованиях скорректированную дозой AUC при п/о введении делили на скорректированную дозой AUC при в/в введении и умножали на 100 с получением %F. Результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9. Рассчитанная пероральная доступность соединений примеров.

Соединение	Пероральная биодоступность
1a	+++
2a	+++
3a	НТ
4a	НТ
5a	++
6a	++
7a	+

8a	НТ
9	НТ
10	НТ
11	+++
12	+++
13	НТ
14	++++
15	НТ
16	НТ
17	НТ
18	НТ
19	НТ
20	++++
21	НТ
22	+++

++++ означает пероральную биодоступность выше 50%

+++ означает пероральную биодоступность 25-50%

++ означает пероральную биодоступность 1-25%

+ означает пероральную биодоступность ниже 1%

НТ означает, что соединение не тестировали

Пример В9. Неспецифическое связывание белков.

[344] Воздействие соединений примеров на плазму и ткани оценивали по их неспецифической аффинности к связыванию с белком в тканях-мишенях или жидкостях для определения доли соединения, доступной для взаимодействия с мишенью. Неспецифическое связывание определяли в плазме крови и гомогенате мозга, собранных у разнополых крыс Sprague-Dawley.

[345] Известные концентрации испытуемых соединений смешивали с плазмой или гомогенатом мозга и инкубировали в донорской камере устройства быстрого равновесного диализа (RED) с пустым буфером PBS в камере для приема. После инкубации в течение 4 часов при 37°C в инкубаторе с орбитальным встряхиванием соединение в каждой камере количественно определяли методом ЖХ-МС/МС. Фракцию несвязанного вещества ($f_{u, \text{ткань}}$) рассчитывали с использованием следующей формулы:

$$f_{u, \text{ткань}} = \frac{1}{1 + \left(\frac{1}{f_{u, \text{гомогенат}}} - 1 \right) * D}$$

где:

$f_{u, \text{ткань}}$ представляет собой фракцию несвязанного вещества в ткани;

$f_{u, \text{гомогенат}}$ представляет собой отношение концентрации в буферной камере к концентрации в камере для образца; и

D представляет собой коэффициент разбавления, используемый для получения образца.

[346] Результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10. Неспецифическое связывание белков соединений примеров.

Соединение	Фракция несвязанного вещества	
	Плазма	Головной мозг
1a	+++	++
2a	+++	++
3a	НТ	НТ
4a	НТ	НТ
5a	+	+
6a	++	+
7a	++++	+++
8a	НТ	НТ
9	НТ	НТ
10	НТ	НТ
11	+	++
12	++	++
13	НТ	НТ
14	++	++++
15	НТ	НТ
16	НТ	НТ
17	НТ	НТ
18	НТ	НТ
19	НТ	НТ
20	++	+++
21	НТ	НТ
22	++	++++

++++ означает фракцию несвязанного вещества выше 0,9

+++ означает фракцию несвязанного вещества от 0,5 до 0,9

++ означает фракцию несвязанного вещества от 0,1 до 0,5

+ означает фракцию несвязанного вещества ниже 0,1

НТ означает, что соединение не тестировали

Пример В10. Распределение в тканях in vivo.

[347] Скорость распределения в тканях-мишенях является важной характеристикой терапевтических молекул. Распределение в тканях соединений примеров проводили у разнополых крыс Sprague-dawley. Исследуемые соединения вводили путем инъекции в хвостовую вену (IV), ткани собирали при T_{max} (через 10 минут после введения). Животных глубоко анестезировали изофлураном, цельную кровь собирали из правого предсердия и обрабатывали центрифугированием с получением плазмы. Затем животных полностью перфузировали PBS, который вводили в левый желудочек для предотвращения загрязнения тканей кровью.

[348] Ткани собирали и гомогенизировали, а содержание соединений в ткани-мишени определяли количественно с помощью ЖХ-МС/МС. Скорости распределения в тканях определяли путем деления концентрации соединения в тканях на концентрацию в плазме и умножали на 100. Результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11. Распределение в тканях in vivo соединений примеров.

Соединение	Распределение в ткани (% экспозиции в плазме при 10 мин после в/в дозы)					
	Мышца	Седалищный нерв	Головной мозг	Гиппокамп	Мозжечок	Кортикальный слой
1a	НТ	НТ	++	++	++	++
2a	++++	++++	++	++	+	++
3a	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
4a	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
5a	НТ	НТ	++++	++++	++++	++++
6a	++++	++++	++	++	++	++
7a	++	++++	+	+	+	+
8a	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
9	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
10	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
11	НТ	++	++	+	+	+
12	НТ	+++	++	++	++	++
13	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
14	НТ	++	++	++	++	++
15	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
16	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
17	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
18	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
19	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ

20	НТ	++++	++++	+++	++++	++++
21	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
22	НТ	+++	++	++	++	++

++++ означает распределение выше 70%

+++ означает распределение от 40 до 69%

++ означает распределение от 5 до 39%

+ означает распределение от 0,05 до 5%

НТ означает, что соединение не тестировали

Пример В11. Эффективность In Vivo: Скополамин-индуцированный дефицит пространственной памяти в водном лабиринте Морриса.

[349] Соединения примеров **2a** и **6a** оценивали на их способность обращать вспять вызванный химическими веществами дефицит пространственной памяти у крыс в водном лабиринте Морриса. Водный лабиринт состоит из большой круглой емкости (диаметр 2,1 м), заполненной водой с температурой 26-28°C глубиной ~30 см, вода была замутнена белой краской. Круглую платформу (диаметром 13 см) закрепляли так, чтобы она находилась на 2-3 см ниже поверхности воды. Вокруг емкости размещали высококонтрастные визуальные индикаторы для облегчения пространственной ориентации подопытных животных. Испытание заключалось в том, что животное помещали в воду лицом к стенке емкости в одном из трех случайно назначенных стартовых положений и позволяли ему плавать и искать скрытую платформу до 120 секунд. Время, необходимое животному для обнаружения платформы, регистрировали как латентность спасения. Животных подвергали испытаниям 5 раз в день с 30-секундным периодом отдыха между испытаниями. Испытание проводили в общей сложности 8 дней подряд.

[350] Животных разделяли на группы (N=8 на группу) в зависимости от способа обработки. Контрольные животные получали только пустую среду-носитель. Группы со скополамином получали 3 мг/кг скополамина, растворенного в стерильном солевом растворе, путем внутрибрюшинной (IP) инъекции за 30 минут до начала испытаний. Группы с испытуемым соединением получали испытуемое соединение в различных концентрациях через желудочный зонд (PO), растворенное в 48% стерильном солевом растворе, 50% полиэтиленгликоле (PEG-400) и 2% ДМСО за 40 минут до начала испытания. Латентности спасения регистрировали для каждого животного по 5 испытаний каждый день в течение 8 последовательных дней. Изменения в кривых латентности спасения статистически анализировали с помощью двухфакторного дисперсионного анализа с апостериорным критерием Бонферрони. Результаты представлены в таблице 12.

[351] Соединение примера **1a** оценивали на его способность обращать вспять вызванный химическими веществами дефицит пространственной памяти у крыс в водном лабиринте Морриса. Водный лабиринт состоит из большой круглой емкости (диаметр 1,5 м), заполненной водой с температурой 23-26°C глубиной ~30 см, вода была замутнена

белой краской. Круглую платформу закрепляли так, чтобы она находилась на 2-3 см ниже поверхности воды. Вокруг емкости размещали высококонтрастные визуальные индикаторы для облегчения пространственной ориентации подопытных животных. Испытание заключалось в том, что животное помещали в воду лицом к стенке емкости в одном из трех случайно назначенных стартовых положений и позволяли ему плавать и искать скрытую платформу до 90 секунд. Время, необходимое животному для обнаружения платформы, регистрировали как латентность спасения. Животных подвергали испытаниям 5 раз в день с 30-секундным периодом отдыха между испытаниями. Испытание проводили в общей сложности 5 дней подряд.

[352] Животных разделяли на группы (N=12 на группу) в зависимости от способа обработки. Контрольные животные получали только пустую среду-носитель. Группы со скополамином получали 2 мг/кг скополамина, растворенного в стерильном солевом растворе, путем внутрибрюшинной (IP) инъекции за 30 минут до начала испытаний. Группы с испытуемым соединением получали испытуемое соединение в различных концентрациях через желудочный зонд (PO), растворенное в 78% стерильном солевом растворе, 20% полиэтиленгликоле (PEG-400) и 2% ДМСО за 40 минут до начала испытания. Латентности спасения регистрировали для каждого животного по 5 испытаний каждый день в течение 5 последовательных дней. Изменения в кривых латентности спасения статистически анализировали с помощью двухфакторного дисперсионного анализа с апостериорным критерием Бонферрони. Результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12. Эффективность In Vivo иллюстративных соединений.

Соединение	Доза (мг/кг)	Улучшение когнитивных способностей
1a	8	-
	2	-
	0,5	+
2a	10	-
	1	+++
	0,1	-
6a	10	++
	1	-

+++ означает апостериорное р-значение ниже 0,01

++ означает апостериорное р-значение от 0,05 до 0,01

+ означает апостериорное р-значение от 0,06 до 0,05

- означает апостериорное р-значение выше 0,06

Пример В12. Широкая защита от нейротоксичности с помощью соединения 1a in vitro.

[353] Предполагается, что активация передачи сигналов HGF/MET защищает

клетки, в том числе нейроны, от их гибели. Для демонстрации свойств иллюстративных соединений, повышающих HGF/MET, проверяли способность соединения 1a повышать жизнеспособность культивируемых первичных нейронов, подвергнутых химическому воздействию, которое приводит к гибели нейронов по разным механизмам. При обработке перекисью водорода (H₂O₂) возникает токсический окислительный стресс. Обработка полученным из бактерий липополисахаридом (LPS) вызывает гибель воспалительных клеток. Обработка избытком глутамата (Glut) вызывает эксайтотоксичность в культурах нейронов. Обработка 1-метил-4-фенилпиридином (MPP⁺) вызывает гибель клеток путем ингибирования митохондриальной функции.

[354] Первичные культуры кортикальных нейронов крысы выращивали при 37°C, 5% CO₂ в полной нейробазальной среде, дополненной B27/GDNF/BDNF, содержащей 10% FBS, до созревания, и затем высевали в 384-луночные планшеты по 5 000 клеток/луночку. Затем культуры обрабатывали в течение 15 минут 1 мкМ, 100 нМ, 10 нМ, 1 нМ или 0,1 нМ соединения 1a. Затем клетки подвергали отдельным условным воздействиям в течение 24 часов в следующих концентрациях: H₂O₂ при 1 мкМ, LPS при 1 мкМ, глутамат при 25 мкМ, MPP⁺ при 500 мкМ. Все препараты содержали рекомбинантный человеческий HGF (R&D Systems) в концентрации 5 нг/мл.

[355] Для количественной оценки нейрозащиты жизнеспособность клеток измеряли с помощью люминесцентного анализатора жизнеспособности клеток Cell Titer-Glo (Promega, кат. №G7571). Данные нормализовали по отношению к контролю ДМСО+HGF, установленному на 100% жизнеспособности клеток. Статистический анализ для каждой группы (n=4) проводили с помощью одностороннего ANOVA с критерием множественного сравнения Тьюки.

[356] Результаты представлены в таблице 13. Данные представлены в виде статистической значимости по сравнению с контрольным воздействием, где н/з=не значимо, +=p<0,05, ++=p<0,01 и +++=p<0,001.

Таблица 13. Соединение 1a защищает первичные нейроны крыс от различных нейротоксических воздействий

Воздействие	Влияние воздействия (% жизнеспособности по сравнению со средой-носителем)	[соединение 1a] + HGF (5 нг/мл)					Положительный контроль МК-801 (1 мкМ)
		1 мкМ	100 нМ	100 нМ	1 нМ	0,1 нМ	
H ₂ O ₂ (1 мкМ)	64,23	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Глутамат (25 мкМ)	49,55	+++	+++	+++	+++	+++	+++
LPS (1 мкМ)	49,19	+++	+++	+++	н/з	+++	+++
MPP ⁺ (500)	49,85	+++	+++	+++	+++	+++	+++

мкМ)							
------	--	--	--	--	--	--	--

[357] В этом исследовании обработка соединением 1a действовала как эффективное нейропротекторное средство в широком диапазоне концентраций по отношению ко всей когорте исследуемых воздействий. Этот результат указывает на то, что усиление передачи сигналов HGF/MET с помощью соединения 1a оказывает мощное нейропротекторное действие на нейроны крысы в культуре.

Пример В13: Ослабление когнитивных нарушений, вызванных скополамином.

[358] Легкое когнитивное нарушение может быть оценено на моделях грызунов с помощью доставки различных соединений, которые нарушают нормальную передачу сигналов нейротрансммиттера. Скополамин представляет собой соединение, которое хорошо известно с точки зрения антагонизма мускариновых ацетилхолиновых рецепторов, никотиновых рецепторов, а также глутаматергических рецепторов, таких как NMDA-рецепторы. Таким образом, доставка скополамина приводит к когнитивным нарушениям, которые можно оценить в различных когнитивных задачах. Положительная модуляция системы HGF/MET может способствовать активации NMDA-рецепторов и приводит к прокогнитивным действиям. Два исследуемых соединения, соединение 1a и соединение 5a, оценивали на предмет их способности защищать от когнитивных нарушений, вызванных скополамином.

[359] В этом исследовании легкое когнитивное нарушение смоделировали на здоровых в целом самцах мышей CD-1 (возраст 4-5 недель на момент начала исследования) путем резкой доставки 0,89 мг/кг скополамина (растворенного в солевом растворе). Исследуемые соединения вводили перорально через желудочный зонд за 0,5 часа до воздействия скополамина, а через 0,5 часа после воздействия скополамина (1 час после воздействия испытуемого соединения) оценивали когнитивные способности в задаче спонтанного чередования в Т-образном лабиринте. Экспериментальный протокол состоял из одной сессии, которую начинали с 1 испытания «принудительный выбор», а затем 14 испытаний «свободный выбор». В первом испытании «принудительный выбор» животное удерживали 5 секунд в начальном рукаве, а затем отпускали, пока левый или правый целевой рукав блокировали горизонтальной дверью. После того как мышь попадала в открытый целевой рукав и возвращалась в исходное положение, открывали дверь левого или правого целевого рукава, и животному давали возможность свободно выбирать между левым и правым целевым рукавом («испытания на свободный выбор»). Полагали, что животное входило в рукав, если оно упиралось в него четырьмя лапами. Нормальные животные будут выбирать для исследования ранее не исследованный рукав, что регистрировали как спонтанное чередование. Исследование ранее выбранной группы свидетельствует о том, что животное уже не помнит, какой рукав была исследован ранее, и считается поведением с когнитивным дефицитом. Сессию заканчивали, и животное удаляли из лабиринта, как только было проведено 14 испытаний со свободным выбором или прошло 10 минут, в зависимости от того, какое событие наступило раньше.

[360] Анализируемые переменные включали процент спонтанных чередований (формула), результаты представлены в таблице 14. Этот процент определяли как попадание в другой целевой рукав Т-образного лабиринта в ходе последовательных испытаний (например, левый-правый-левый-правый) и рассчитывали по формуле: (% чередований=количество чередований/14* 100). Оба соединения ослабляли степень когнитивных нарушений, вызванных скополамином, на что указывало увеличение процента спонтанных чередований по сравнению с контрольной группой, принимавшей только скополамин. Статистический анализ проводили с помощью 1-стороннего ANOVA с пост-испытанием множественных сравнений Даннета.

Таблица 14. Вызванные скополамином когнитивные нарушения в задаче Т-лабиринта

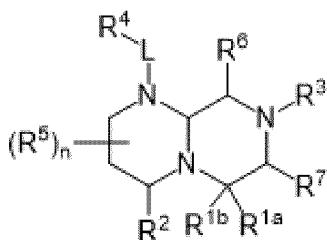
	Среденоситель	SCO	Соединение 1a (мг/кг перорально)					Соединение 5a (мг/кг перорально)				
			0,5	2	8	16	32	1,25	2,5	5	10	20
Доза		0,89	0,5	2	8	16	32	1,25	2,5	5	10	20
Спонтанные чередования, %	69	37	52	55	47	51	55	51	57	52	55	52
Значимость (по сравнению только со скополамином)			**	**	н/з	*	**	*	**	*	**	*

*= $p < 0,05$, **= $p < 0,01$, н/з - не значимо

[361] Хотя настоящее изобретение было описано довольно подробно посредством иллюстрации и примера в целях ясности понимания, описания и примеры не следует истолковывать как ограничивающие объем настоящего изобретения. Содержание всей патентной и научной литературы, цитируемой в данном документе, явным образом и в полном объеме включено посредством ссылки в данное описание.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения когнитивного нарушения легкой степени у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение эффективного количества соединения по формуле (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой прямую связь, $-C(=O)-$, $-(CR^aR^b)_m-C(=O)-$, $-C(=O)-(CR^aR^b)_m-$ или $-(CR^aR^b)_m-$;

каждый R^a и R^b независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил;

R^{1a} и R^{1b} независимо представляют собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, галоген или C_6-C_{10} арилалкил;

R^2 представляет собой H, оксо или тиоксо;

R^3 представляет собой C_2-C_6 алкил, C_3-C_6 алкенил, C_3-C_6 алкинил, C_3-C_{12} циклоалкил, C_3-C_6 циклоалкилалкил, C_6-C_{10} арилалкил, 5-10-членный гетероарилалкил или 5-10-членный гетероциклилалкил,

где 5-10-членный гетероарилалкил или 5-10-членный гетероциклилалкил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из азота и кислорода;

R^4 представляет собой C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил или 5-10-членный гетероциклил,

где 5-10-членный гетероарил или 5-10-членный гетероциклил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из азота и кислорода;

каждый R^5 независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, оксо или галоген;

R^6 представляет собой H, C_1-C_6 алкил или оксо;

R^7 представляет собой H или оксо;

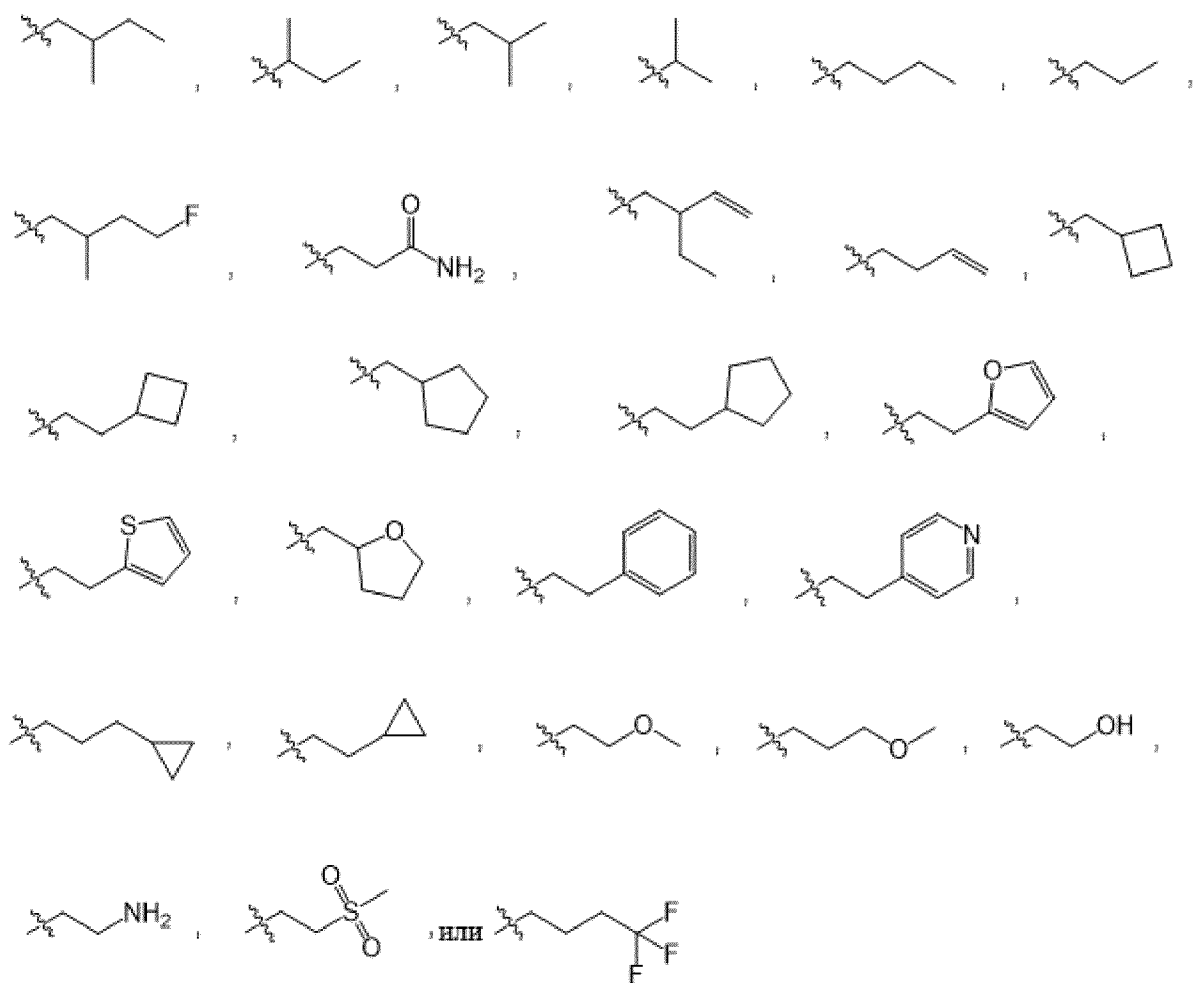
m представляет собой 1 или 2; и

n представляет собой целое число от 0 до 3;

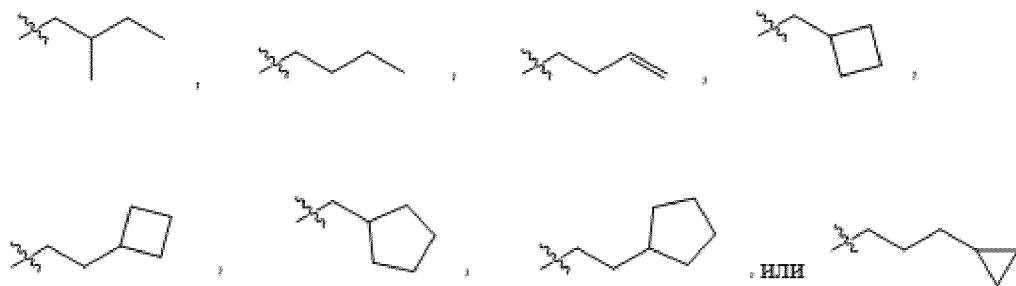
где каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_{12} циклоалкил, C_3-C_{12} циклоалкилалкил, C_6-C_{10} арил, C_6-C_{10} арилалкил, 5-10-членный гетероарил, 5-10-членный гетероарилалкил, 5-10-членный гетероциклил и 5-10-членный гетероциклилалкил необязательно замещен одним-пятью заместителями, выбранными из гидроксила, галогена, amino, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, циано, $-(C=O)NH_2$, нитро, $-SO_2(C_1-C_6$ алкил) и $-CO_2H$.

2. Способ по п. 1, в котором L представляет собой $-C(=O)-$ или $-(CR^aR^b)_m-$.

3. Способ по п. 1 или п. 2, в котором L представляет собой $-C(=O)-$.
4. Способ по п. 1 или п. 2, в котором L представляет собой $-(CR^aR^b)_m-$.
5. Способ по п. 4, в котором каждый R^a и R^b представляет собой H, а m представляет собой 1.
6. Способ по любому из пп. 1-5, в котором каждый R^{1a} и R^{1b} независимо представляет собой H; C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена, $-CO_2H$ и $-C(=O)NH_2$; C_1-C_6 алкокси; галоген; или C_6-C_{10} арилалкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена и amino.
7. Способ по п. 6, в котором каждый R^{1a} и R^{1b} независимо представляет собой H, метил, фтор, 2-метилбутил, $-CH_2F$, метокси, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2C(=O)NH_2$, бензил или 4-аминобензил.
8. Способ по п. 6, в котором каждый R^{1a} и R^{1b} независимо представляет собой H или C_1-C_3 алкил.
9. Способ по п. 8, в котором R^{1a} представляет собой метил и R^{1b} представляет собой H.
10. Способ по п. 8, в котором каждый R^{1a} и R^{1b} представляет собой H.
11. Способ по любому из пп. 1-10, в котором R^2 представляет собой H.
12. Способ по любому из пп. 1-10, в котором R^2 представляет собой тиоксо.
13. Способ по любому из пп. 1-10, в котором R^2 представляет собой оксо.
14. Способ по любому из пп. 1-13, в котором R^3 представляет собой C_3-C_6 алкил, C_3-C_6 алкенил, C_3-C_6 алкинил, C_3-C_{12} циклоалкил, C_3-C_6 циклоалкилалкил, C_6-C_{10} арилалкил, 5-10-членный гетероарилалкил или 5-10-членный гетероциклилалкил, где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арилалкил, гетероарилалкил или гетероциклилалкил необязательно замещен одним-пятью заместителями, выбранными из гидроксила, галогена, amino, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, циано, $-(C=O)NH_2$, нитро, $-SO_2(C_1-C_6$ алкил) и $-CO_2H$.
15. Способ по любому из пп. 1-13, в котором R^3 представляет собой C_2-C_6 алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена, C_1-C_3 алкокси, гидроксид, $-NH_2$, $-SO_2(C_1-C_3$ алкил) и $-C(=O)NH_2$; C_2-C_6 алкенил; C_3-C_6 циклоалкилалкил; 5-6-членный гетероарилалкил; 5-6-членный гетероциклилалкил; или C_6 арилалкил.
16. Способ по п. 15, в котором R^3 представляет собой C_2 алкил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из C_1-C_3 алкокси, гидроксид, $-NH_2$ и $-SO_2(C_1-C_3$ алкил).
17. Способ по любому из пп. 14-16, в котором R^3 представляет собой:



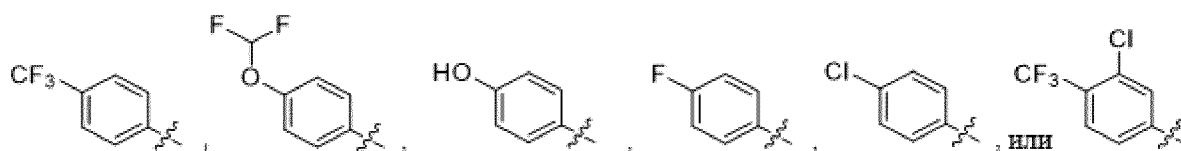
18. Способ по п. 17, в котором R^3 представляет собой:



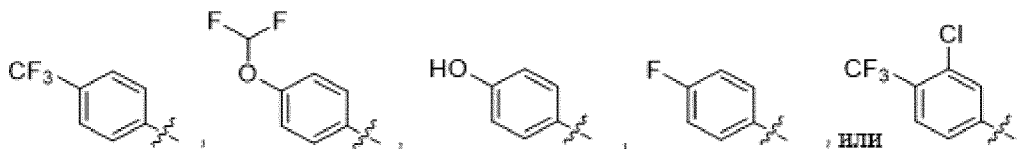
19. Способ по любому из пп. 1-18, в котором R^4 представляет собой C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси.

20. Способ по п. 19, в котором R^4 представляет собой фенил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OH$, фтора и хлора.

21. Способ по п. 20, в котором R^4 представляет собой:



22. Способ по п. 21, в котором R^4 представляет собой:

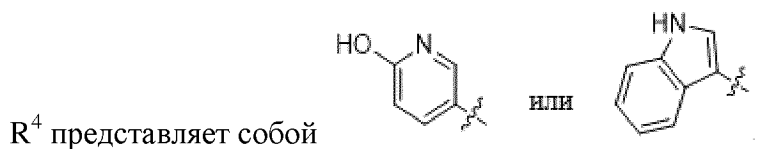


23. Способ по любому из пп. 1-18, в котором R^4 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси.

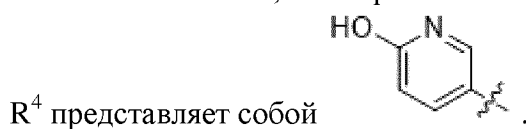
24. Способ по п. 23, в котором

R^4 представляет собой пиридил или индолил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси.

25. Способ по п. 24, в котором

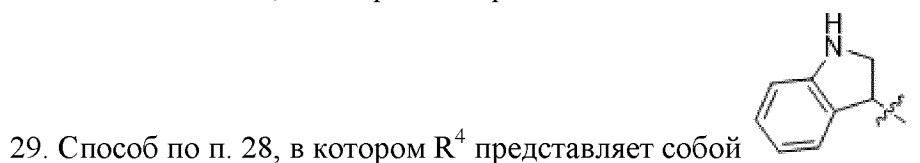


26. Способ по п. 25, в котором

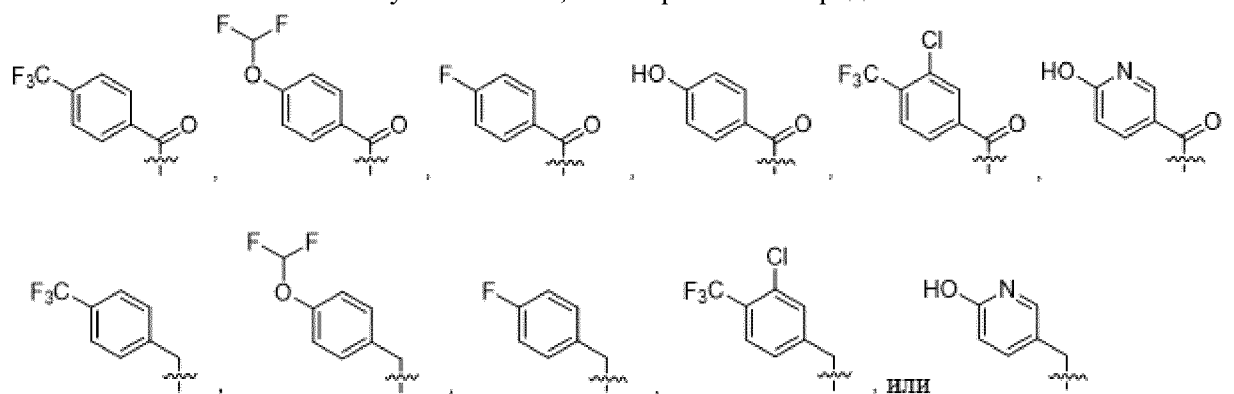


27. Способ по любому из пп. 1-18, в котором R^4 представляет собой 5-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси.

28. Способ по п. 27, в котором R^4 представляет собой индолинил.



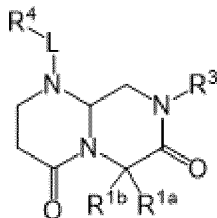
30. Способ по любому из пп. 1-26, в котором $-L-R^4$ представляет собой:



31. Способ по любому из пп. 1-30, в котором n представляет собой 0.

32. Способ по любому из пп. 1-30, в котором n представляет собой 1.

33. Способ по п. 32, в котором R^5 представляет собой оксо или галоген.
 34. Способ по п. 33, в котором R^5 представляет собой оксо или фтор.
 35. Способ по любому из пп. 1-34, в котором R^6 представляет собой Н.
 36. Способ по любому из пп. 1-35, в котором R^7 представляет собой оксо.
 37. Способ по любому из пп. 1-10, 13-31, 35 и 36, в котором соединение представляет собой соединение по формуле (V):



(V) или его фармацевтически приемлемая соль.

38. Способ по п. 37, в котором:

L представляет собой $-C(=O)-$ или $-CH_2-$;

R^{1a} и R^{1b} независимо представляют собой Н или C_1-C_3 алкил, необязательно замещенный $-CO_2H$;

R^3 представляет собой C_4-C_5 алкил, C_4-C_5 алкенил или C_1-C_3 алкил, замещенный C_3-C_5 циклоалкилом; и

R^4 представляет собой фенил или пиридил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OH$, фтора и хлора.

39. Способ лечения когнитивного нарушения легкой степени у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение эффективного количества соединения, выбранного из соединений, представленных в таблице 1А, и их фармацевтически приемлемых солей.

40. Способ по любому из предыдущих пунктов, причем способ замедляет прогрессирование деменции у субъекта.

41. Способ по любому из предыдущих пунктов, причем способ улучшает когнитивную функцию или замедляет прогрессирование когнитивной дисфункции у субъекта.

42. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором соединение применяют путем перорального приема или внутривенного введения.

По доверенности