



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 239/48 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 239/48 (2021.08); C07D 401/12 (2021.08); C07D 403/12 (2021.08); C07D 405/12 (2021.08); A61K 31/505 (2021.08); A61K 31/506 (2021.08); A61P 9/00 (2021.08); A61P 11/00 (2021.08); A61P 25/04 (2021.08); A61P 43/00 (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2018134945, 09.03.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
09.03.2017

Дата регистрации:
08.12.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

14.03.2016 US 62/308,157;

18.07.2016 US 62/363,630

(43) Дата публикации заявки: 15.04.2020 Бюл. № 11

(45) Опубликовано: 08.12.2021 Бюл. № 34

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 15.10.2018

(86) Заявка РСТ:
US 2017/021477 (09.03.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/160569 (21.09.2017)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ХОУЛИ Рональд Чарльз (US),
ИБРАХИМ Прабха (US),
ФОРД Энтони П. (US),
ДЖЕВЕР Джоэл Р. (US)

(73) Патентообладатель(и):

ЭФФЕРЕНТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ИНК.
(US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 2953567 A, 20.09.1960. US 2007/
049610 A1, 01.03.2007. WO 2007/025900 A1,
08.03.2007. US 2011/0077242 A1, 31.03.2011. WO
2007/025901 A1, 08.03.2007. WO 2007/025925 A1,
08.03.2007. WO 2007/025899 A1, 08.03.2007. RU
2422441 C2, 27.06.2011. WO 00/59893 A1,
12.10.2000. US 2010/0286390 A1, 11.11.2010. WO
2014/200078 A1, 18.12.2014. PUBCHEM CID:
(см. прод.)

(54) ПИРИМИДИНЫ, ИХ ВАРИАНТЫ И ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к органической химии,
а именно к конкретным производным
пиридина, указанным в формуле изобретения.
Технический результат – производные

пиридина, обладающие ингибирующей
активностью в отношении пуриnergических
рецепторов P2X3 и/или P2X2/3. 4 табл., 50 пр.

(56) (продолжение):

608444, create date 27.03.2005. CARTER D. S. et al.: "Identification and SAR of novel diaminopyrimidines. Part 1: The discovery of RO-4, a dual P2X₃/P2X₂/P3 antagonist for the treatment of pain" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 15.03.2009, vol.19, no.6, pp.1628-1631.

R U 2 7 6 1 4 3 9 C 2

R U 2 7 6 1 4 3 9 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 239/48 (2006.01)*C07D 401/12* (2006.01)*C07D 403/12* (2006.01)*C07D 405/12* (2006.01)*A61K 31/505* (2006.01)*A61K 31/506* (2006.01)*A61P 9/00* (2006.01)*A61P 11/00* (2006.01)*A61P 25/04* (2006.01)*A61P 43/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 239/48 (2021.08); C07D 401/12 (2021.08); C07D 403/12 (2021.08); C07D 405/12 (2021.08); A61K 31/505 (2021.08); A61K 31/506 (2021.08); A61P 9/00 (2021.08); A61P 11/00 (2021.08); A61P 25/04 (2021.08); A61P 43/00 (2021.08)

(21)(22) Application: **2018134945, 09.03.2017**

(24) Effective date for property rights:
09.03.2017

Registration date:
08.12.2021

Priority:

(30) Convention priority:
14.03.2016 US 62/308,157;
18.07.2016 US 62/363,630

(43) Application published: **15.04.2020 Bull. № 11**(45) Date of publication: **08.12.2021 Bull. № 34**(85) Commencement of national phase: **15.10.2018**

(86) PCT application:
US 2017/021477 (09.03.2017)

(87) PCT publication:
WO 2017/160569 (21.09.2017)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"

(72) Inventor(s):

HAWLEY, Ronald Charles (US),
IBRAHIM, Prabha (US),
FORD, Anthony, P. (US),
GEVER, Joel, R. (US)

(73) Proprietor(s):

AFFERENT PHARMACEUTICALS INC. (US)**(54) PYRIMIDINES, THEIR OPTIONS AND APPLICATION**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to organic chemistry, namely to specific pyrimidine derivatives specified in the invention formula.

EFFECT: pyrimidine derivatives having an inhibiting activity relatively to purinergic P2X3 and/or P2X2/3 receptors.

1 cl, 4 tbl, 50 ex

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к соединениям пиридина и их вариантам, а также к их применению, например, для лечения заболеваний, связанных с P2X пуринергических рецепторов, и более конкретно, к антагонистам P2X3 и/или P2X2/3, применяемым для

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Представленная здесь информация и цитированные ссылки представлены только для лучшего понимания читателя, и не являются признанием того, что любая из ссылок

или информация являются известным уровнем техники для данного изобретения. Пурины, действующие через пуринергические рецепторы поверхности клеток, вовлечены во множество физиологических и патологических ролей. АТФ, и до меньшей степени, аденозин, могут стимулировать окончания чувствительных нервов, вызывая интенсивную боль и раздражение и явное повышение отделения сенсорных нервов.

Рецепторы АТФ классифицируют на два основных семейства, P2Y- и P2X-пуринергические рецепторы, на основе молекулярной структуры, механизмов трансдукции и фармакологических характеристик. P2Y-пуринергические рецепторы являются рецепторами, сопряженными с G-белком, в то время как P2X-пуринергические рецепторы являются семейством АТФ-зависимых катионных каналов. Известно, что пуринергические рецепторы, в частности, P2X рецепторы, образуют гетеромультимеры. В настоящее время были клонированы кДНК для семи P2X подъединиц (P2X1, P2X2, P2X3, P2X4, P2X5, P2X6 и P2X7), каждая из которых способна производить гомотримерные каналы, и некоторые из которых способны образовывать гетеротримерные рецепторы (например, P2X2/3, P2X4/6 и P2X1/5). Также были описаны структурные и хромосомные карты мышиных и человеческих геномных P2X3 рецепторных подъединиц. In vitro, со-экспрессия P2X2 и P2X3 рецепторных подъединиц необходима для производства АТФ-зависимых токов со свойствами, видимыми в некоторых чувствительных нейронах.

P2X3 рецепторные подъединицы найдены на первичных сенсорных афферентах, иннервирующих органы и ткани грызунов и человека. Существующие данные подтверждают, что АТФ может выделяться из эпителиальных/эндотелиальных клеток полых органов, или из мышечных слоев в результате растяжения, движения, инфекции и воспаления при повреждении. АТФ, выделяемая таким образом, может играть роль в передаче информации на ближайшие чувствительные нейроны. P2X рецепторы изучались во множестве нейронов, включая чувствительные, симпатические, парасимпатические, мезентериальные и центральные нейроны. Некоторые исследования показывают, что P2X пуринергические рецепторы играют роль в афферентной нейротрансмиссии из многих систем органов и тканей, и что модуляторы P2X рецепторов потенциально применяют в лечении функциональных расстройств органа или ткани, и смягчении обычных хронических симптомов и признаков важных заболеваний или состояний.

Доказательства также подтверждают роль эндогенной АТФ и пуринергических рецепторов в ноцицептивных реакциях у мышей. Было показано, что АТФ-вызванная активация P2X3 рецепторов на нервных окончаниях спинномозгового ганглия в заднем роге спинного мозга стимулирует выделение глутамата, ключевого нейротрансмиттера, вовлеченного в ноцицептивную подачу сигналов. P2X3 рецепторы были идентифицированы на ноцицептивных нейронах в пульпе зуба. Таким образом, АТФ, выделяемая из болезненных или поврежденных клеток во многих тканевых системах,

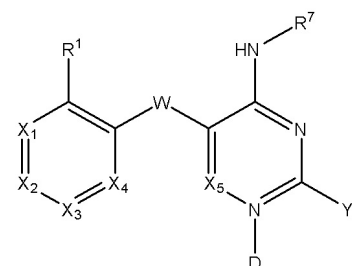
может приводить к боли через активацию P2X3-содержащих рецепторов на ноцицептивных окончаниях чувствительного нерва. Это согласуется с наблюдениями, сделанными при вызове боли и дискомфорта внутрикожным введением АТФ в человеческой волдырной базовой модели или после вливания в мышечный слой. Было показано, что антагонисты P2X являются обезболивающими во многих животных моделях. Это доказательство позволяет предположить, что P2X3-содержащие каналы вовлечены в сенсibilизацию нервов, которые управляют и сохраняют повышенную ноцицептивную подачу сигналов, и что модуляторы P2X рецепторов потенциально применимы в качестве ингибиторов сенсibilизации и могут применяться в качестве обезболивающих, противозудных, противокашлевых препаратов и для лечения автономной гиперчувствительности.

Применение антагонистов P2X2 и P2X2/3 для лечения боли описано у Carter, et al., (*Bioorganic and Medical Chemistry Letters*, 2009, 19(6), 1628-1635; doi:10.1016/j.bmcl.2009.02.003). Изучалось отношение структура-активность ряда диаминопиримидинов. Селективность этих соединений к P2X3 и P2X2/3 в сравнении с другими P2X пуриnergическими рецепторами также описана.

У Vandenbeuch et al. (*J. Physiol*, 2015, 593(5), 1113-1125; doi: 10/1113/jphysiol.2014.281014) описана роль обоих P2X3 и P2X2/3 каналов в трансдукции вкуса.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом аспекте данного изобретения представлены соединения формулы 1:



Формула 1,

или их фармацевтически приемлемая соль, где:

W является CH₂, NR (где R является H или C₁₋₃ алкилом), O или S;

X₁ является N или CR²;

X₂ является N или CR³;

X₃ является N или CR⁴;

X₄ является N или CR⁵, при условии, однако, что не более двух X₁, X₂, X₃ или X₄ являются N одновременно;

X₅ является N или CR⁶, при условии, однако, что когда X₁ является CR², X₂ является CR³, X₃ является CR⁴ и X₄ является CR⁵, W не является O или -CH₂-;

Y выбирают из водорода или -NHR^d, где R^d выбирают из: водорода; C₁₋₁₂-алкила; C₃₋₁₂-циклоалкила; C₄₋₁₂-циклоалкилалкила; C₁₋₁₂-галоалкила; C₁₋₁₂-галоалкокси; C₁₋₁₂-гидроксиалкила; C₂₋₁₂-алкоксиалкила; ацетила; C₁₋₁₂-алкилсульфонила; C₂₋₁₂-алкилсульфонилалкила; C₂₋₁₂-аминокарбонилалкила; C₁₋₁₂-гидроксикарбонилалкила; C₂₋₁₂-гидроксиалкилоксикарбонилалкила; C₅₋₁₂-арила; C₆₋₁₂-арилалкила; C₅₋₁₂-арилсульфонила; C₅₋₁₂-гетероарила; C₆₋₁₂-гетероарилалкила;

C₅₋₁₂-гетероарилсульфонила; C₃₋₁₂-гетероциклила; или C₄₋₁₂-гетероциклилалкила;

D является необязательным кислородом;

R¹ выбирают из C₁₋₁₂-алкила; C₂₋₁₂-алкенила; C₂₋₁₂-алкинила; C₃₋₁₂-циклоалкила; C₃₋₁₂-циклоалкенила; гало; C₁₋₁₂-галоалкила; или C₁₋₁₂-гидроксиалкила;

R², R³, R⁴ и R⁵ каждый независимо выбирают из водорода; C₁₋₁₂-алкила; C₂₋₁₂-алкенила; C₂₋₁₂-алкинила; amino; галогена; амидо; C₁₋₁₂-галоалкила; C₁₋₁₂-алкокси; гидрокси; C₁₋₁₂-галоалкокси; нитро; C₁₋₁₂-гидроксиалкила; C₂₋₁₂-алкоксиалкила; C₁₋₁₂-гидроксиалкокси; C₃₋₁₂-алкинилалкокси; C₁₋₁₂-алкилсульфонила; C₅₋₁₂-арилсульфонила; циано; C₆₋₁₂-арила; C₅₋₁₂-гетероарила; C₃₋₁₂-гетероциклила; C₄₋₁₂-гетероциклилалкокси; C₆₋₁₂-арилокси; C₅₋₁₂-гетероарилокси; C₇₋₁₂-арилалкилокси; C₆₋₁₂-гетероаралкилокси; необязательно замещенного фенокси; -(CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^f или -(CH₂)_m-(Z)_n-SO₂-(NR^g)_{n'}-R^f, где m, n и n' каждый независимо является 0 или 1,

Z является O или NR^g,

R^f выбирают из водорода, C₁₋₁₂-алкила, гидрокси, C₁₋₁₂-алкокси, amino, C₁₋₁₂-гидроксиалкила или C₂₋₁₂-алкоксиалкила и

каждый R^g независимо является водородом или C₁₋₁₂-алкилом;

R³ и R⁴ вместе с атомами, к которым они прикреплены, могут образовывать пяти- или шестичленное кольцо, которое необязательно включает один или два гетероатома, выбранных из O, S и N;

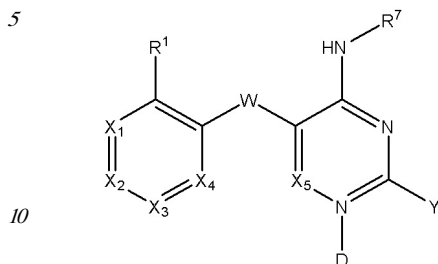
R² и R³ могут вместе образовывать алкилендиокси; или R² и R³ вместе с атомами, к которым они прикреплены, могут образовывать пяти- или шестичленное кольцо, которое необязательно включает один или два гетероатома, выбранных из O, S и N;

R⁶ выбирают из водорода; C₁₋₁₂-алкила; и

R⁷ выбирают из водорода; C₁₋₁₂-алкила; C₃₋₁₂-циклоалкила; C₄₋₁₂-циклоалкилалкила; C₁₋₁₂-галоалкила; C₁₋₁₂-галоалкокси; C₁₋₁₂-гидроксиалкила; C₂₋₁₂-алкоксиалкила; ацетила; C₁₋₁₂-алкилсульфонила; C₂₋₁₂-алкилсульфонилалкила; C₂₋₁₂-аминокарбонилалкила; C₂₋₁₂-гидроксикарбонилалкила; C₃₋₁₂-гидроксиалкилоксикарбонилалкила; C₆₋₁₂-арила; C₇₋₁₂-арилалкила; C₆₋₁₂-арилсульфонила; C₅₋₁₂-гетероарила; C₆₋₁₂-гетероарилалкила; C₅₋₁₂-гетероарилсульфонила; C₃₋₁₂-гетероциклила; или C₄₋₁₂-гетероциклилалкила.

В определенных аспектах данного описания, соединения формулы 1 имеют >десятикратную (10×) селективность к P2X₃ гомотримерному рецептору по сравнению с P2X_{2/3} гетеротримерным рецептором. В другом аспекте, соединения формулы 1 имеют >20× селективность к P2X₃ рецептору по сравнению с P2X_{2/3} рецептором. В другом аспекте, соединения формулы 1 имеют >30× селективность к P2X₃ рецептору по сравнению с P2X_{2/3} рецептором. В другом аспекте, соединения формулы 1 имеют >40× селективность к P2X₃ рецептору по сравнению с P2X_{2/3} рецептором. В другом аспекте, соединения формулы 1 имеют >50× селективность к P2X₃ рецептору по сравнению с P2X_{2/3} рецептором. В другом аспекте, соединения формулы 1 имеют >1, но менее 10× селективность к P2X₃ рецептору по сравнению с P2X_{2/3} рецептором.

Во втором аспекте, в данном описании представлены способы лечения заболевания, опосредованного антагонистом P2X3 рецептора, антагонистом P2X2/3 рецептора или обоими, указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таковом, эффективного количества соединения формулы 1:



Формула 1,

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

W является CH₂, NR (где R является H или C₁₋₃ алкилом), O или S;

X₁ является N или CR²;

X₂ является N или CR³;

X₃ является N или CR⁴;

X₄ является N или CR⁵, при условии, однако, что не более двух X₁, X₂, X₃ или X₄ являются N одновременно;

X₅ является N или CR⁶, при условии, однако, что когда X₁ является CR², X₂ является CR³, X₃ является CR⁴ и X₄ является CR⁵, W не является O или -CH₂-;

Y выбирают из водорода или -NHR^d, где R^d выбирают из: водорода; C₁₋₁₂-алкила; C₃₋₁₂-циклоалкила; C₄₋₁₂-циклоалкилалкила; C₁₋₁₂-галоалкила; C₁₋₁₂-галоалкокси; C₁₋₁₂-гидроксиалкила; C₂₋₁₂-алкоксиалкила; ацетила; C₁₋₁₂-алкилсульфонила; C₂₋₁₂-алкилсульфонилалкила; C₂₋₁₂-аминокарбонилалкила; C₁₋₁₂-гидроксикарбонилалкила; C₂₋₁₂-гидроксиалкилоксикарбонилалкила; C₅₋₁₂-арила; C₆₋₁₂-арилалкила; C₅₋₁₂-арилсульфонила; C₅₋₁₂-гетероарила; C₆₋₁₂-гетероарилалкила; C₅₋₁₂-гетероарилсульфонила; C₃₋₁₂-гетероциклила; или C₄₋₁₂-гетероциклилалкила;

D является необязательным кислородом;

R¹ выбирают из C₁₋₁₂-алкила; C₂₋₁₂-алкенила; C₂₋₁₂-алкинила; C₃₋₁₂-циклоалкила; C₃₋₁₂-циклоалкенила; гало; C₁₋₁₂-галоалкила; или C₁₋₁₂-гидроксиалкила;

R², R³, R⁴ и R⁵ каждый независимо выбирают из водорода; C₁₋₁₂-алкила; C₂₋₁₂-алкенила; C₂₋₁₂-алкинила; амино; галогена; амидо; C₁₋₁₂-галоалкила; C₁₋₁₂-алкокси; гидрокси; C₁₋₁₂-галоалкокси; нитро; C₁₋₁₂-гидроксиалкила; C₂₋₁₂-алкоксиалкила; C₁₋₁₂-гидроксиалкокси; C₃₋₁₂-алкинилалкокси; C₁₋₁₂-алкилсульфонила; C₅₋₁₂-арилсульфонила; циано; C₆₋₁₂-арила; C₅₋₁₂-гетероарила; C₃₋₁₂-гетероциклила; C₄₋₁₂-гетероциклилалкокси; C₆₋₁₂-арилокси; C₅₋₁₂-гетероарилокси; C₇₋₁₂-арилалкилокси; C₆₋₁₂-гетероаралкилокси; необязательно замещенного фенокси; -(CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^f или -(CH₂)_m-(Z)_n-SO₂-(NR^g)_{n'}-R^f, где m, n и n' каждый независимо является 0 или 1,

Z является O или NR^g ,

R^f выбирают из водорода, C_{1-12} -алкила, гидрокси, C_{1-12} -алкокси, амина, C_{1-12} -гидроксиалкила или C_{2-12} -алкоксиалкила и

каждый R^g независимо является водородом или C_{1-12} -алкилом;

R^3 и R^4 вместе с атомами, к которым они прикреплены, могут образовывать пяти- или шестичленное кольцо, которое необязательно включает один или два гетероатома, выбранных из O, S и N;

R^2 и R^3 могут вместе образовывать алкилендиокси; или R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они прикреплены, могут образовывать пяти- или шестичленное кольцо, которое необязательно включает один или два гетероатома, выбранных из O, S и N;

R^6 выбирают из водорода; C_{1-12} -алкила; и

R^7 выбирают из водорода; C_{1-12} -алкила; C_{3-12} -циклоалкила; C_{4-12} -циклоалкилалкила; C_{1-12} -галоалкила; C_{1-12} -галоалкокси; C_{1-12} -гидроксиалкила; C_{2-12} -алкоксиалкила; ацетила; C_{1-12} -алкилсульфонила; C_{2-12} -алкилсульфонилалкила; C_{2-12} -аминокарбонилалкила; C_{2-12} -гидроксикарбонилалкила; C_{3-12} -гидроксиалкилоксикарбонилалкила; C_{6-12} -арила; C_{7-12} -арилалкила; C_{6-12} -арилсульфонила; C_{5-12} -гетероарила; C_{6-12} -гетероарилалкила; C_{5-12} -гетероарилсульфонила; C_{3-12} -гетероциклила; или C_{4-12} -гетероциклилалкила.

Типовые заболевания и состояния, которые рационально лечить антагонистом рецептора P2X3 или антагонистом рецептора P2X2/3 или антагонистом обоих каналов, рассматриваемые здесь, включают расстройства мочевыводящих путей (оно же уропатия), болезненные состояния, связанные с мочевыводящими путями (они же болезненные состояния мочевыводящих путей), гиперактивность мочевого пузыря (она же гиперактивность детрузора или императивное недержание), обструкцию выходного отверстия (она же доброкачественная гипертрофия простаты), недостаточность выходного отверстия, гиперчувствительность тазового дна, синдром болезненного мочевого пузыря, эндометриоз, респираторные симптомы, кашель или позывы к кашлю, связанные с респираторным заболеванием, астму, гипертензию, сердечную недостаточность, диспноэ (оно же затруднение дыхания), апноэ во сне, признаки и симптомы гипертонуса каротидного гломуса и гиперрефлексии (такие как одышка и утомляемость), симпатическую гиперактивность у субъекта и подобные. Кроме того, признаки и симптомы инфекции верхних дыхательных путей, включая простудные и лихорадочные симптомы фарингит, ринит, заложенность носа, сильный кашель, ринорею и чихание, целевые состояния для лечения антагонистом P2X3-содержащих рецепторов.

В других случаях заболеванием может быть заболевание, связанное с болью. Заболеванием, связанным с болью, может быть: воспалительная боль; хирургическая боль; висцеральная боль; зубная боль; предменструальная боль; центральная боль; боль из-за ожогов; мигрень или гистаминовая головная боль; повреждение нервов; невралгия; неврит; невралгии; отравление; ишемическое повреждение; интерстициальный цистит; раковая боль; боль при вирусной, паразитарной или бактериальной инфекции; посттравматическая боль; или боль, связанная с синдромом раздраженного кишечника и воспалительными заболеваниями кишечника.

В других случаях, расстройства или болезненные состояния могут включать

печеночно-клеточную карциному, шум в ушах, мигрень, зуд (прурит), сахарный диабет, эндометриоз и дисменорею, окклюзионную болезнь периферических артерий (ОБПА), перемежающуюся хромоту, острую и хроническую сердечную недостаточность, метаболический синдром, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ),
 5 атопический дерматит и другие формы экземы или дерматита, узловатую чесотку, бурсит, тендонит, фибромиалгию, подагру, замену суставов, каплевидную склеродермию, псориаз и псориазный артрит, герпетическую лихорадку, камни в почках, камни в желчном пузыре, расстройства обоняния, расстройства вкуса, включая дисгевзию или неврогенный глоссит, компульсивное переедание, гиперфагию, ожирение,
 10 гастроэзофагеальное рефлюксное заболевание (ГЭРЗ) или боль при серповидноклеточной анемии и ишемии.

В данном изобретении также представлены фармацевтические композиции, содержащие соединения, способы применения соединений и способы получения соединений.

15 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРМИНОВ

Если не указано иначе, следующие термины, применяемые в этой заявке, включая описание и формулу изобретения, имеют данные здесь определения.

Необходимо отметить, что в описании и формуле изобретения термины в единственном числе включают множественное число, если в контексте четко не указано
 20 иное.

"Агонист" относится к соединению, которое улучшает активность другого соединения или клеточного рецептора.

"Антагонист" относится к соединению, которое уменьшает или предотвращает действие другого соединения или клеточного рецептора. Селективность антагониста
 25 к P2X3 подъединице, содержащей тримерные типы каналов, например, вызывает повышенный интерес при поиске терапевтически предпочтительных лекарственных средств. Это происходит благодаря повышенному пониманию, связанному с клиническим опытом с антагонистами первого поколения, потенциального вклада блокады разных тримеров с желаемым (например, эффективность в качестве
 30 противокашлевых, антигипертензивных и антигипералгезических) и менее желательных (например, переносимость, такая как гипогевзия, ротоглоточная дизестезия) проявлений у лечимых пациентов.

Улучшенная клиническая эффективность (профиль эффективность-переносимость) ожидается на основе открытий, подтверждающих, что каналы, образованные только
 35 из P2X3 подъединиц (гомомерные P2X3 или P2X3.3.3), найдены в ноцицептивных чувствительных волокнах, отвечающих за медиацию раздражительных, болезненных и тягостных ("целевых") патологических симптомов, таких как кашель, вытекающих, в основном, из производных из нервного гребешка чувствительных нейронов ЗКСМ и определенных головных (тройничных, горловых) ганглий. Наоборот, P2X каналы,
 40 вовлеченные в АТФ медиацию вкуса, иннервацию вкусовых сосочков языка и ротоглотки, образуются в плакодально производных чувствительных нейронов, а именно, из коленовидных, каменистых и узелковых головных ганглий, такие как гетеротримерные P2X2/3 (т.е. P2X2.3.3 и P2X2.2.3) каналы, найденные экспрессирующимися этими клетками.

45 Следовательно, антагонисты с повышенной мощностью (pIC_{50}) на P2X3 гомотримерах по сравнению с P2X2/3 гетеротримерами достигают большего смягчения сенсibilизации ноцицептора и симптомов боли, неотложных позывов к мочеиспусканию, раздражения, диспноэ, утомляемости и автономной гиперрефлексии до того, как будет достигнуто

воздействие, которое вызывает вкусовые нарушения и проблемы с переносимостью и соблюдением режима пациентом.

"Алкил" означает одновалентную линейную или разветвленную насыщенную углеводородную группу, состоящую только из атомов углерода и водорода, имеющую от одного до двенадцати атомов углерода.

"Низший алкил" относится к алкильной группе, содержащей от одного до шести атомов углерода, т.е. C_3 алкилу. Примеры алкильных групп включают, но не ограничены ими, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, н-гексил, октил, додецил и подобные.

"Алкилен" означает линейный или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от одного до двенадцати атомов, или разветвленный насыщенный двухвалентный радикал, содержащий от трех до шести атомов углерода, например, метилен, этилен, 2,2-диметилэтилен, пропилен, 2-метилпропилен, бутилен, пентилен и подобные.

"Алкенил" означает линейный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от двух до двенадцати атомов углерода, или разветвленный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до двенадцати атомов углерода, содержащий, по крайней мере, одну двойную связь. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничены ими, этенил (винил, $-CH=CH_2$), 1-пропенил ($-CH=CH-CH_3$), 2-пропенил (аллил, $-CH_2-CH=CH_2$) и изопропенил (1-метилвинил, $-C(CH_3)=CH_2$).

"Алкинил" означает линейный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от двух до двенадцати атомов углерода, или разветвленный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от трех до двенадцати атомов углерода, содержащий, по крайней мере, одну тройную связь. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничены ими, этинил ($-C\equiv CH$) и 2-пропинил (пропаргил, $-CH_2C\equiv CH$).

"Алкокси" означает группу формулы $-OR$, где R является алкильной группой, такой как определена выше. Примеры алкоксигрупп включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, изо-пропокси и подобные.

"Алкоксиалкил" означает группу формулы R^a-O-R^b , где R^a является алкилом и R^b является алкиленом, как определено выше. Типовые алкоксиалкильные группы включают, например, 2-метоксиэтил, 3-метоксипропил, 1-метил-2-метоксиэтил, 1-(2-метоксиэтил)-3-метоксипропил и 1-(2-метоксиэтил)-3-метоксипропил.

"Алкоксиалкоксиалкил" означает группу формулы $-R-O-R'-O-R''$ где R и R' каждый является алкиленом и R'' является алкилом, как определено выше.

"Алкилкарбонилалкил" означает группу формулы $-R-O-C(O)-R'$, где R является алкиленом и R' является алкилом, как определено выше.

"Алкилкарбонил" означает группу формулы $-R'-R''$, где R' является $-C(=O)-$ и R'' является алкилом, как определено выше.

"Алкилсульфонил" означает группу формулы $-R'-R''$, где R' является $-SO_2-$ и R'' является алкилом, как определено выше.

"Алкилсульфонилалкил" означает группу формулы $-R'-R''-R'''$ где R' является алкилом, R'' является $-SO_2-$ и R''' является алкилом, как определено выше.

"Алкиламино" означает группу формулы $-NR-R'$, где R является водородом или алкилом и R' является алкилом, как определено выше.

"Алкоксиамино" означает группу формулы $-NR-OR'$, где R является водородом или алкилом, и R' является алкилом, как определено выше.

"Алкилсульфанил" означает группу формулы $-SR$, где R является алкилом, как

определено выше.

"Ион щелочного металла" означает одновалентный ион металла I группы, такого как литий, натрий, калий, рубидий или цезий, предпочтительно натрий или калий.

"Ион щелочноземельного металла" означает двухвалентный ион металла II группы, такого как бериллий, магний, кальций, стронций или барий, предпочтительно магний или кальций.

"Амино" означает группу $-NR'R''$, где R' и R'' каждый независимо является водородом или алкилом. "Амино" в данном случае включает "алкиламино" и "диалкиламино".

"Алкиламиноалкил" означает группу $-R-NHR'$, где R является алкиленом и R' является алкилом. Алкиламиноалкил включает метиламинометил, метиламиноэтил, метиламинопропил, этиламиноэтил и подобные.

"Диалкиламиноалкил" означает группу $-R-NR'R''$, где R является алкиленом и R' и R'' являются алкилом, как определено выше. Диалкиламиноалкил включает диметиламинометил, диметиламиноэтил, диметиламинопропил, N-метил-N-этиламиноэтил и подобные.

"Аминоалкил" означает группу $-R-R'$ где R' является амино и R является алкиленом, как определено выше. "Аминоалкил" включает аминометил, аминоэтил, 1-аминопропил, 2-аминопропил и подобные.

"Аминоалкокси" означает группу $-OR-R^1$, где R' является амино и R является алкиленом, как определено выше.

"Алкилсульфониламидо" означает группу формулы $-NR'SO_2-R$, где R является алкилом и R' является водородом или алкилом.

"Аминокарбонилалкил" или "карбамилалкил" означает группу $-R-O-C(=O)-R'$, где R' является амино и R является алкиленом, как определено выше.

"Аминосульфонил" означает группу $-SO_2-NR'R''$, где R' и R'' каждый независимо является водородом или алкилом. "Аминосульфонил" в данном описании включает "алкиламиносульфонил" и "диалкиламиносульфонил".

"Алкинилалкокси" означает группу формулы $-O-R-R'$, где R является алкиленом и R' является алкинилом, как определено выше.

"Арил" означает одновалентную циклическую ароматическую углеводородную группу, состоящую из моно-, би- или трициклического ароматического кольца. Арильная группа может быть необязательно замещена, как определено выше. Примеры арильных групп включают, но не ограничены ими, необязательно замещенный фенил, нафтил, фенантрин, флуоренил, инденил, пенталенил, азуленил, оксифенил, бифенил, метиленидифенил, аминодифенил, дифенилсульфидил, дифенилсульфонил, дифенилизопропилиденил, бензодиоксанил, бензофуранил, бензодиоксилил, бензопиранил, бензоксазинил, бензоксазинонил, бензопиперадинил, бензопиперазинил, бензопирролидинил, бензоморфолинил, метиленидиоксифенил, этиленидиоксифенил и подобные, включая их частично гидрированные производные.

"Арилалкил" и "аралкил", которые могут применяться взаимозаменяемо, означают радикал $-R^aR^b$, где R^a является алкиленовой группой и R^b является арильной группой, как определено выше; например, фенилалкилы, такие как бензил, фенилэтил, 3-(3-хлорфенил)-2-метилпентил и подобные являются примерами арилалкила.

"Арилсульфонил" означает группу формулы $-SO_2-R$, где R является арилом, как определено выше.

"Арилокси" означает группу формулы $-O-R$, где R является арилом, как определено выше.

"Аралкилокси" или "арилалкилокси" означает группу формулы $-O-R-R'$, где R является алкиленом и R' является арилом, как определено выше.

"Цианоалкил" означает группу формулы $-R'-R''$, где R' является алкиленом, как определено выше, и R'' является циано или нитрилом.

5 "Циклоалкил" означает одновалентную насыщенную карбоциклическую группу, состоящую из моно- или бициклических колец. Циклоалкил необязательно может быть замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо является гидроксидом, алкилом, алкоксидом, галогеном, галоалкилом, амином, моноалкиламино или диалкиламино, если не указано иначе. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил
10 и подобные, включая их частично ненасыщенные производные.

"Циклоалкенил" означает одновалентную ненасыщенную карбоциклическую группу, содержащую моно- или бициклические кольца, содержащие, по крайней мере, одну двойную связь. Циклоалкенил необязательно может быть замещен одним или более
15 заместителями, где каждый заместитель независимо является гидроксидом, алкилом, алкоксидом, галогеном, галоалкилом, амином, моноалкиламино или диалкиламино, если не указано иначе. Примеры циклоалкенильных групп включают, но не ограничены ими, циклопропен, циклобутен, циклопентен, циклогексен, циклогептен.

"Циклоалкилалкил" означает группу формулы $-R'-R''$, где R' является алкиленом и
20 R'' является циклоалкилом, как определено выше.

"Циклоалкилен" означает двухвалентный насыщенный карбоциклический радикал, состоящий из моно- или бициклических колец. Циклоалкилен необязательно может быть замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо является гидроксидом, алкилом, алкоксидом, галогеном, галоалкилом, амином, моноалкиламино
25 или диалкиламино, если не указано иначе.

"Циклоалкилалкилен" означает группу формулы $-R'-R''-$, где R' является алкиленом и R'' является циклоалкиленом, как определено выше.

"Гетероалкил" означает алкильный радикал, как определено выше, где один, два или три атома водорода замещены заместителем, независимо выбранным из группы,
30 включающей $-OR^a$, $-NR^bR^c$ и $-S(O)_nR^d$ (где n является целым числом от 0 до 2), с пониманием того, что место присоединения гетероалкильного радикала находится на атоме углерода, где R^a является водородом, ацилом, алкилом, циклоалкилом или циклоалкилалкилом; R^b и R^c независимо друг от друга являются водородом, ацилом,
35 алкилом, циклоалкилом или циклоалкилалкилом; и если n равно 0, R^d является водородом, алкилом, циклоалкилом или циклоалкилалкилом, и если n равно 1 или 2, R^d является алкилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, амином, ациламино, моноалкиламино или диалкиламино. Типовые примеры включают, но не ограничены ими, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил, 2,3-дигидроксипропил, 1-гидроксиметилэтил, 3-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипропил, 2-гидрокси-1-метилпропил, 2-аминоэтил, 3-аминопропил, 2-метилсульфонилэтил, аминосульфонилметил, аминосульфонилэтил, аминосульфонилпропил, метиламиносульфонилметил, метиламиносульфонилэтил, метиламиносульфонилпропил
40 и подобные.

"Гетероарил" означает моноциклический или бициклический радикал, содержащий от 5 до 12 атомов в кольце, имеющий, по крайней мере, одно ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома в кольце, выбранных из N, O или S, где

оставшиеся атомы кольца являются С, с пониманием того, что место присоединения гетероарильного радикала находится на ароматическом кольце. Гетероарильное кольцо может быть необязательно замещено, как определено выше. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничены ими, необязательно замещенный имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиразинил, тиенил, бензотиенил, тиофенил, фуранил, пиранил, пиридил, пирролил, пиразолил, пиримидил, хинолинил, изохинолинил, бензофурил, бензотиофенил, бензотиопиранил, бензимидазолил, бензооксазолил, бензооксадиазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензопиранил, индолил, изоиндолил, триазолил, триазинил, хиноксалинил, пуринил, хиназолинил, хинолизинил, нафтиридирил, птеридинил, карбазолил, азапинил, диазепинил, акридинил и подобные, включая их частично гидрированные производные.

"Гетероарилалкил" или "гетероаралкил" означает группу формулы $-R-R'$, где R является алкиленом и R' является гетероарилом, как определено выше.

"Гетероарилсульфонил" означает группу формулы $-SO_2-R$, где R является гетероарилом, как определено выше.

"Гетероарилокси" означает группу формулы $-O-R$, где R является гетероарилом, как определено выше.

"Гетероаралкилокси" означает группу формулы $-O-R-R'$, где R является алкиленом и R' является гетероарилом, как определено выше.

"Гетероциклилалкокси" означает группу формулы $-O-R-R'$, где R является алкиленом и R' является гетероциклилом, как определено выше.

Термины "гало", "галоген" и "галогенид", которые могут применяться взаимозаменяемо, относятся к заместителю фтору, хлору, бром или йоду. В некоторых вариантах, галоген относится к фторному заместителю.

"Галоалкил" означает алкил, как определено выше, в котором один или более водород замещен одинаковыми или разными галогенами. В некоторых вариантах, галоалкилом является фторалкил; в некоторых вариантах, галоалкилом является перфторалкил. Типовые галоалкилы включают $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, перфторалкил (например, $-CF_3$), и подобные.

"Галоалкокси" означает группу формулы $-OR$, где R является галоалкильной группой, как определено выше. В некоторых вариантах, галоалкокси является фторалкокси; в некоторых вариантах, галоалкокси является перфторалкокси. Типовым галоалкокси является дифторметокси.

"Гетероциклоамино" означает насыщенное кольцо, где, по крайней мере, один атом кольца является N, NH или N-алкилом, и оставшиеся атомы кольца образуют алкиленовую группу.

"Гетероциклил" означает одновалентную насыщенную группу, содержащую от одного до трех колец, включающую один, два, три или четыре гетероатома (выбранных из азота, кислорода и серы). Гетероциклическое кольцо может быть необязательно замещено, как определено выше. Примеры гетероциклических групп включают, но не ограничены ими, необязательно замещенный пиперидинил, пиперазинил, гомопиперазинил, азапинил, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, хинуклидинил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, тиадиазолилидинил, бензотиазолидинил, бензоазолилидинил, дигидрофурил, тетрагидрофурил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид,

тиаморфолинилсульфон, дигидрохинолинил, дигидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и подобные.

"Гетероциклилалкил" означает группу формулы $-R-R'$, где R является алкиленом и R' является гетероциклилом, как определено выше.

5 "Гетероциклилокси" означает группу формулы $-OR$, где R является гетероциклилом, как определено выше.

"Гетероциклилалкокси" означает группу формулы $-OR-R'$, где R является алкиленом и R' является гетероциклилом, как определено выше.

10 "Гидроксиалкокси" означает группу формулы $-OR$, где R является гидроксиалкилом, как определено выше.

"Гидроксиалкиламино" означает группу формулы $-NR-R'$, где R является водородом или алкилом и R' является гидроксиалкилом, как определено выше.

15 "Гидроксиалкиламиноалкил" означает группу формулы $-R-NR'-R''$, где R является алкиленом, R' является водородом или алкилом и R'' является гидроксиалкилом, как определено выше.

"Гидроксиалкил" означает алкильную группу, как определено выше, замещенную одной или более, предпочтительно, одной, двумя или тремя гидроксигруппами, при условии, что один и тот же атом углерода не несет более одной гидроксигруппы. Типовые примеры включают, но не ограничены ими, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 20 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 1-(гидроксиметил)-2-метилпропил, 2-гидроксибутил, 3-гидроксибутил, 4-гидроксибутил, 2,3-дигидроксипропил, 2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил, 2,3-дигидроксибутил, 3,4-дигидроксибутил и 2-(гидроксиметил)-3-гидроксипропил.

25 "Гидроксикарбонилалкил" или "карбоксиалкил" означает группу формулы $-R-(CO)-OH$, где R является алкиленом, как определено выше.

"Гидроксиалкилоксикарбонилалкил" или "гидроксиалкоксикарбонилалкил" означает группу формулы $-R-C(O)-O-R-OH$, где каждый R является алкиленом, и они могут быть одинаковыми или разными.

30 "Гидроксиалкил" означает алкильную группу, как определено выше, замещенную одной или более, предпочтительно, одной, двумя или тремя гидроксигруппами, при условии, что один и тот же атом углерода не несет более одной гидроксигруппы. Типовые примеры включают, но не ограничены ими, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 1-(гидроксил-5-метил)-2-метилпропил, 2-гидроксибутил, 3-гидроксибутил, 4-гидроксибутил, 2,3-дигидроксипропил, 2-гидрокси-35 1-гидроксиметилэтил, 2,3-дигидроксибутил, 3,4-дигидроксибутил и 2-(гидроксиметил)-3-гидроксипропил.

40 "Гидроксициклоалкил" означает циклоалкильную группу, как определено выше, где один, два или три атома водорода в циклоалкильном радикале замещены гидроксизаместителем. Типовые примеры включают, но не ограничены ими, 2-, 3- или 4-гидроксициклогексил и подобные.

"Мочевина" или "уреидо" означает группу формулы $-NR'-C(O)-NR''R'''$, где R, R'' и R''' каждый независимо является водородом или алкилом.

"Карбамат" означает группу формулы $-O-C(O)-NR'R''$, где R' и R'' каждый независимо является водородом или алкилом.

45 "Карбокси" означает группу формулы $-C(O)OH$.

"Сульфонамидо" означает группу формулы $-SO_2-NR'R''$, где R', R'' и R''' каждый независимо является водородом или алкилом.

"Нитро" означает $-NO_2$.

"Циано" означает -CN.

"Фенокси" означает фенильное кольцо, которое замещено, по крайней мере, одной -ОН группой.

"Ацетил" означает -C(=O)-CH₃.

5 "С_{n-m}-" применяют в качестве префикса функциональной группы, где 'n' и 'm' являются целыми числами (т.е. 0, 1, 2, 12), например, С₁₋₁₂-алкил или С₅₋₁₂-гетероарил. Префикс обозначает количество или интервал атомов углерода, присутствующих в функциональной группе. В случае кольцевых систем, префикс означает количество атомов в кольце или интервал атомов в кольце, независимо от того, являются ли атомы
10 кольца атомами углерода или гетероатомами. В случае если функциональная группа состоит из кольцевой группы и не кольцевой группы (т.е. "арилалкил" состоит из арильной группы и алкильной группы), префикс применяют для обозначения того, сколько атомов углерода и атомов кольца присутствует в целом. Например, для арилалкила, "С₇-арилалкил" может применяться для обозначения "фенил-CH₂-". Для
15 некоторых функциональных групп может присутствовать 0 атомов углерода, например, С₀-аминосulфони́л (т.е. -SO₂-NH₂, где обе потенциальные группы R являются водородом), и '0' означает отсутствие атомов углерода.

"Пептид" означает амид, полученный из двух или более аминокислот сочетанием
20 одной кислоты с карбоксильной группой. "Монопептид" означает одну аминокислоту, "дипептид" означает соединение амида, содержащее две аминокислоты, "трипептид" означает соединение амида, содержащее три аминокислоты и так далее. С-окончание "пептида" может быть объединено с другой группой через функциональную группу сложного эфира.

25 "Необязательно замещенный", при применении для описания "арила", "фенила", "гетероарила", "циклогексила" или "гетероциклила", означает арил, фенил, гетероарил, циклогексил или гетероциклил, который необязательно независимо замещен одним-четырьмя заместителями, предпочтительно, одним или двумя заместителями, выбранными из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероалкила, гидроксилалкила,
30 галогена, нитро, циано, гидрокси, алкокси, амина, ациламина, моноалкиламино, диалкиламино, галоалкила, галоалкокси, гетероалкила, -COR (где R является водородом, алкилом, фенилом или фенилалкилом), -(CR'R'')_n-COOR (где n является целым числом от 0 до 5, R' и R'' независимо являются водородом или алкилом и R является водородом, алкилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, фенилом или фенилалкилом) или -
35 (CR'R'')_n-CONR^aR^b (где n является целым числом от 0 до 5, R' и R'' независимо являются водородом или алкилом и R^a и R^b независимо друг от друга являются водородом, алкилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, фенилом или фенилалкилом).

"Уходящая группа" означает группу со значением, обычно связанным с ней в
40 синтетической органической химии, т.е. атом или группу, замещаемую после реакции замещения. Примеры уходящих групп включают, но не ограничены ими, галоген, алкан- или ариленсульфонилокси, такую как метансульфонилокси, этансульфонилокси, тиометил, бензолсульфонилокси, тозилокси и тиенилокси, дигалофосфиноилокси, необязательно замещенный бензилокси, изопропилокси, ацилокси и подобные.

45 "Модулятор" означает молекулу, которая взаимодействует с целью. Взаимодействия включают, но не ограничены ими, агонист, антагонист и подобные, как определено выше.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что описанное далее событие или

обстоятельство может, но не должно случиться, и что описание включает случаи, где событие или обстоятельство случается, и случае, где не случается.

"Заболевание" и "болезненное состояние" означает любое заболевание, состояние, симптом, расстройство или показание.

5 "Инертный органический растворитель" или "инертный растворитель" означает растворитель, который является инертным в условиях реакции, описанной для него, и включает, например, бензол, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, хлороформ, метиленхлорид или дихлорметан, дихлорэтан, диэтиловый эфир, этилацетат, ацетон, метилэтилкетон, метанол, этанол, пропанол, 10 изопропанол, трет-бутанол, диоксан, пиридин и подобные. Если не указано иначе, растворители, применяемые в реакциях в соответствии с данным изобретением, являются инертными растворителями.

"Фармацевтически приемлемый" означает, что может применяться для получения фармацевтических композиций, которые обычно безопасны, не токсичны и ни 15 биологически, ни в другом смысле не являются нежелательными, и включает такие, которые применимы в ветеринарии и медицине.

"Фармацевтически приемлемые соли" соединения означают соли, которые фармацевтически приемлемы, как определено выше, и которые обладают желаемым фармакологическим действием исходного соединения. Такие соли включают: кислотно- 20 аддитивные соли, полученные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и подобные; или полученные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, камфорсульфоновая кислота, лимонная кислота, этансульфоновая кислота, фумаровая 25 кислота, глюконовая кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гликолевая кислота, гидроксинафтовая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, слизевая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, пропионовая кислота, салициловая кислота, янтарная 30 кислота, винная кислота, п-толуолсульфоновая кислота, триметилуксусная кислота и подобные; или соли, полученные при замещении кислотного протона, присутствующего в исходном соединении, либо ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла, либо ионом алюминия; или сочетания с органическим или неорганическим основанием. Приемлемые органические основания 35 включают диэтаноламин, этаноламин, N-метилглюкамин, триэтаноламин, триметиламин, трометамин и подобные. Приемлемые неорганические основания включают гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия и гидроксид натрия.

Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями являются соли, полученные из уксусной кислоты, хлористоводородной кислоты, серной кислоты, 40 метансульфоновой кислоты, малеиновой кислоты, фосфорной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, натрия, калия, кальция, цинка и магния.

Необходимо понимать, что все ссылки на фармацевтически приемлемые соли включают формы с добавлением растворителя (сольваты) или кристаллические формы (полиморфы), одной и той же кислотно-аддитивной соли.

45 Термины "про-лекарство" и "пролекарство", которые могут применяться взаимозаменяемо здесь, относятся к любому соединению, которое выделяет активное исходное лекарственное средство формулы I in vivo, когда такое пролекарство вводят млекопитающему. Пролекарства соединения формулы I получают модификацией одной

или более функциональных групп, присутствующих в соединении формулы I так, чтобы модификация могла расщепляться *in vivo* с выделением исходного соединения.

Пролекарства включают соединения формулы I, где гидроксильная, амино или сульфгидрильная группа в соединении формулы I связана с любой группой, которая может отщепляться *in vivo* с восстановлением свободной гидроксильной, амино или сульфгидрильной группы, соответственно. Примеры пролекарств включают, но не ограничены ими, сложные эфиры (например, производные ацетата, формиата и бензоата), карбаматы (например, N,N-диметиламинокарбонил) гидроксифункциональных групп в соединениях формулы I, производные N-ацила (например N-ацетил) основания N-Манниха, основания Шиффа и енамины аминофункциональных групп, оксимины, ацетали, кетали и енольные эфиры кетоновых и альдегидных функциональных групп в соединениях формулы I, и подобные, см. Bundegaard, "Design of Prodrugs" pl-92, Elsevier, New York-Oxford (1985) и подобные.

"Защитная группа" или "защищающая группа" означает группу, которая селективно блокирует одно реакционноспособное место в мультифункциональном соединении так, чтобы химическая реакция могла проводиться селективно на других незащищенных реакционноспособных местах, в значении, обычно связанном с ней в синтетической химии. Определенные способы в данном описании зависят от защитных групп, блокирующих реакционноспособные атомы азота и/или кислорода, присутствующие в реагентах. Например, термины "амино-защитная группа" и "азот-защитная группа" применяются взаимозаменяемо и относятся к тем органическим группам, которые могут защищать атом азота от нежелательных реакций во время синтеза. Типовые азот-защитные группы включают, но не ограничены ими, трифторацетил, ацетамидо, бензил (Bn), бензилоксикарбонил (карбобензилокси, CBZ), п-метоксибензилоксикарбонил, п-нитробензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил (BOC) и подобные. Специалист в данной области техники знает, как выбирать группу по простоте удаления и способности выдерживать представленные ниже реакции.

"Сольваты" означают формы с добавлением растворителя, которые содержат стехиометрическое или не стехиометрическое количество сорастворителя. Некоторые соединения имеют тенденцию к удержанию фиксированной молярной доли молекул растворителя в кристаллическом твердом веществе, тем самым образуя сольват. Если растворителем является вода, сольват образуется в виде гидрата, если растворителем является спирт, сольват образуется в виде алкоголята. Гидраты получают объединением одной или более молекул воды с одним или более веществами, где вода сохраняет свое молекулярное состояние как H₂O, такое сочетание способно образовывать один или более гидратов.

"Субъект" означает млекопитающее и не млекопитающее. Млекопитающие означают любых членов класса млекопитающих, включая, но не ограничиваясь ими, человека; не человеческих приматов, таких как шимпанзе и другие человекообразные и обезьяны; сельскохозяйственных животных, таких как коровы, лошади, овцы, козы и свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки; и подобных. Примеры не млекопитающих включают, но не ограничены ими, птиц и подобных. Термин "субъект" не означает определенный возраст или пол.

"Расстройства мочевыводящих путей" или "уропатия", применяемые взаимозаменяемо с "симптомами мочевыводящих путей" означают патологические изменения в мочевыводящих путях. Примеры расстройств мочевыводящих путей включают, но не ограничены ими, недержание, доброкачественную гипертрофию простаты (ДГП),

простатит, гиперрефлексию детрузора, обструкцию выходного отверстия, частое мочеиспускание, ночную полиурию, неотложные позывы к мочеиспусканию, гиперактивный мочевой пузырь, тазовую гиперчувствительность, императивное недержание, уретрит, простатодинию, цистит, идиопатическую гиперчувствительность мочевого пузыря и подобные.

"Болезненные состояния, связанные с мочевыводящими путями" или "болезненные состояния мочевыводящих путей" или "уропатия", применяемые взаимозаменяемо с "симптомами мочевыводящих путей" означают патологические изменения в мочевыводящих путях или дисфункцию гладких мышц мочевого пузыря или его иннервацию, приводящую к расстройству хранения мочи или опорожнения. Симптомы мочевыводящих путей включают, но не ограничены ими, гиперактивный мочевой пузырь (также известный как гиперактивность детрузора), обструкцию выходного отверстия, недостаточность выходного отверстия и тазовую гиперчувствительность.

"Гиперактивный мочевой пузырь" или "гиперактивность детрузора" включает, но не ограничена ими, изменения, симптоматически проявляющиеся как срочность, частота, изменение емкости мочевого пузыря, недержание, низкий порог мочеиспускания, нестабильные сокращения мочевого пузыря, спастичность сфинктеров, гиперрефлексию детрузора (неврогенный мочевой пузырь; асинергия), нестабильность детрузора и подобные.

"Обструкция выходного отверстия" включает, но не ограничена ими, доброкачественную гипертрофию простаты (ДГП), заболевание стриктуры уретры, опухоли, низкие скорости вытекания, затруднение начала мочеиспускания, неотложные позывы к мочеиспусканию, надлобковую боль и подобные.

"Недостаточность выходного отверстия" включает, но не ограничена ими, гиперподвижность уретры, наследственную недостаточность сфинктеров, смешанное недержание, недержание при стрессе и подобные.

"Тазовая гиперчувствительность" включает, но не ограничена ими, тазовую боль, интерстициальный (клеточный) цистит, простатодинию, простатит, вульвадинию, уретрит, орхидалгию, гиперактивный мочевой пузырь и подобные.

"Кашель" включает острый, подострый и хронический кашель, резистентный к лечению кашель, идиопатический хронический кашель, поствиральный кашель, ятрогенный кашель, кашель, связанный со стеканием слизи по носоглотке, кашель, связанный с инфекцией верхних дыхательных путей, астмой и/или ХОБЛ, кашель, связанный с коллагенозом, кашель, связанный с гастроэзофагеальным рефлюксным заболеванием (ГЭРЗ), кашель, связанный с курением или формой бронхита, нейронную гиперчувствительность, лежащую в основе острого, подострого или хронического кашля, и подобные.

Термин "гипертензия" в данном описании относится к состоянию или заболеванию, хорошо известному в данной области техники, при котором кровяное давление у млекопитающих хронически повышено. В определенных вариантах гипертензия может относиться к состоянию, при котором систолическое кровяное давление субъекта в состоянии покоя превышает около 120 мм рт.ст. и/или диастолическое давление превышает около 80 мм рт.ст. В определенных вариантах гипертензия может относиться к состоянию, при котором систолическое кровяное давление субъекта в состоянии покоя превышает около 115 мм рт.ст.; или превышает около 120 мм рт.ст.; или превышает около 125 мм рт.ст.; или превышает около 130 мм рт.ст.; или превышает около 135 мм рт.ст.; или превышает около 140 мм рт.ст.; или превышает около 145 мм рт.ст.; или превышает около 150 мм рт.ст.; или превышает около 155; или превышает

около 160; или превышает около 165; или превышает около 170 и/или диастолическое давление в состоянии покоя превышает около 75 мм рт.ст.; или превышает около 80 мм рт.ст.; или превышает около 85 мм рт.ст.; или превышает около 90 мм рт.ст.; или превышает около 95 мм рт.ст.; или превышает около 100 мм рт.ст.; или превышает около 105 мм рт.ст.; или превышает около 110 мм рт.ст. В некоторых вариантах, гипертензия может быть первичной или вторичной гипертензией. В некоторых вариантах, гипертензией может быть резистентная к постоянному лечению гипертензия, определяемая как стабильная гипертензия (артериальное офисное давление в состоянии покоя >140/90 [СКД/ДКД]) несмотря на применение 2 или 3 гипотензивных лекарственных средств, включая диуретики, а также гипертензия у пациентов, которые не переносят предпочтительные современные гипотензивные лекарственные средства или у которых одобренные лекарственные средства не позволяют достичь рекомендованных уровней контроля КД. Диагностика гипертензии у субъекта может в различных вариантах проводиться специалистом, квалифицированным для постановки такого диагноза в конкретной юрисдикции.

Термин "сердечная недостаточность" в данном описании относится к состоянию или заболеванию, хорошо известному в данной области техники, которое связано с неспособностью сердца поддерживать кровоток, достаточный для поддержания потребностей тела. Диагностика сердечной недостаточности может, в определенных вариантах, основываться на результатах эхокардиографии, характерных для сердечной недостаточности. В некоторых вариантах, сердечная недостаточность может относиться к состоянию, часто называемому застойная сердечная недостаточность. В некоторых вариантах, сердечная недостаточность может относиться к систолической сердечной недостаточности, так же называемой сердечной недостаточностью из-за пониженной фракции выброса (HFREF), или сердечной недостаточности из-за систолической дисфункции левого желудочка. В некоторых вариантах, сердечная недостаточность может относиться к сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFPEF), также известной как диастолическая сердечная недостаточность или сердечная недостаточность с нормальной фракцией выброса (HFNEF). В некоторых вариантах, сердечной недостаточностью может быть хроническая сердечная недостаточность, и в других вариантах, сердечной недостаточностью может быть острая сердечная недостаточность. Диагностика сердечной недостаточности у субъекта в различных вариантах может производиться специалистом, квалифицированным для постановки такого диагноза в конкретной юрисдикции.

Термин "диспноэ" в данном описании относится к состоянию или заболеванию, хорошо известному в данной области техники, при котором субъект испытывает чувства или ощущения, связанные с ухудшением дыхания. В некоторых вариантах диспноэ может относиться к состоянию, соответствующему определению диспноэ по American Thoracic Society, т.е. "субъективное чувство дискомфорта при дыхании, которое включает качественно разные ощущения с переменной интенсивностью". В некоторых вариантах диспноэ может относиться к ощущениям нарушенного дыхания, неудобства осознания дыхания и/или одышке. Диагностика диспноэ у субъекта может в различных вариантах проводиться специалистом, квалифицированным для постановки такого диагноза в конкретной юрисдикции.

Термин "приступы апноэ во сне" в данном описании относится к состоянию или заболеванию, хорошо известному в данной области техники, характеризующему прерыванием дыхания (например, паузами в дыхании или эпизодами поверхностного или нечастого дыхания, сопровождающимися ишемией/гипоксемией) во время сна. В

некоторых аспектах приступами апноэ во сне являются апноэ сна центрального происхождения, синдром обструктивного апноэ во сне или смешанное апноэ во сне. В некоторых вариантах, приступы апноэ во сне могут характеризоваться более чем 5 случаями апноэ за час сна; или более около 10 случаями апноэ за час сна; или более около 15 случаями апноэ за час сна; или более около 20 случаями апноэ за час сна или более около 25 случаями апноэ за час сна, или более около 30 случаями апноэ за час сна; или более около 35 случаями апноэ за час сна. Диагностика диспноэ у субъекта может в различных вариантах проводиться специалистом, квалифицированным для постановки такого диагноза в конкретной юрисдикции.

Термин "сонный гломус" в данном описании относится к небольшому кластеру хеморецепторов и поддерживающих клеток, расположенных рядом с вилкой (раздвоением) сонной артерии. Сонный гломус также называют в данной области техники каротидным гломусом или каротидным синусом. Термин "изменение тонуса сонного гломуса" или активности в данном описании означает модификацию уровня возбуждения афферентов хеморецептора нерва каротидного синуса, которые обильно высвобождаются в ответ на разрегулированные уровни химических веществ (гиперрефлексия), а также ослабление аномального спонтанного высвобождения таких нервных волокон, которое может возникнуть при отсутствии химической разрегуляции (гипертоничность).

"Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое, при введении субъекту для лечения болезненного состояния, достаточно для проведения такого лечения болезненного состояния. "Терапевтически эффективное количество" может варьироваться в зависимости от соединения, лечимого болезненного состояния, тяжести или лечимой болезни, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, способа и формы введения, мнения лечащего врача или ветеринара и других факторов.

Термины "как определено выше" и "такие, как определены выше" при описании переменных включают в себя ссылку на широкое определение переменной, а также на предпочтительные, более предпочтительные и наиболее предпочтительные определения, если имеются.

"Лечение" или "лечение" болезненного состояния включает:

(i) профилактику болезненного состояния, т.е. предотвращение развития клинических симптомов болезненного состояния у субъекта, который может быть поражен или предрасположен болезненному состоянию, но который еще не имеет или не демонстрирует симптомы болезненного состояния.

(ii) ингибирование болезненного состояния, т.е. остановку развития болезненного состояния или его клинических симптомов, или

(iii) облегчение болезненного состояния, т.е. временный или постоянный регресс болезненного состояния или его клинических симптомов.

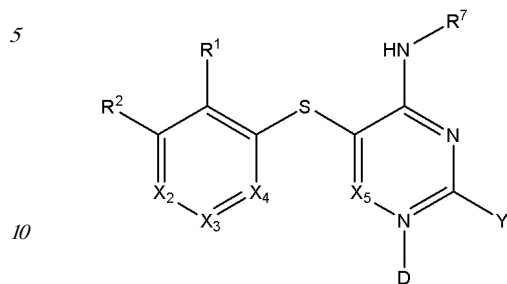
Термины "обработка", "контакт" и "реакция" в отношении химической реакции означают добавление или смешивание двух или более реагентов в подходящих условиях для получения указанного и/или желаемого продукта. Должно быть понятно, что реакция, которая дает указанный и/или желаемый продукт, необязательно может быть непосредственным результатом сочетания двух реагентов, добавленных изначально, т.е., могут быть одно или более промежуточных соединений, которые дают смесь, которая в конечном итоге дает указанный и/или желаемый продукт.

Любая открытая валентность на атоме углерода, кислорода, серы или азота в структурах указывает на присутствие атома водорода.

Все патенты и публикации, указанные здесь, включены сюда в качестве ссылок

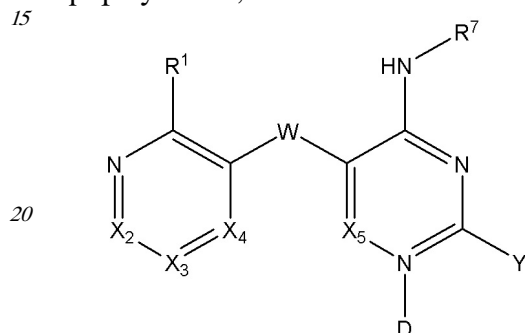
полностью.

В определенных вариантах, X_1 в Формуле 1 является $C-R^2$ и W является S, с получением соединения формулы 1a как ниже:



Формула 1a.

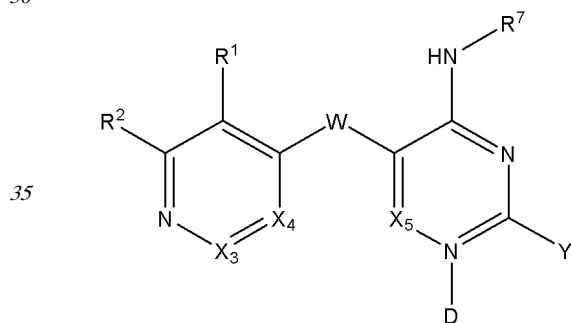
В определенных вариантах, X_1 в формуле 1 является N, с получением соединений формулы 1b, как ниже:



Формула 1b.

25 В некоторых вариантах формулы 1b, W является O. В некоторых вариантах формулы 1b, W является S. В некоторых вариантах формулы 1b, W является CH_2 . В некоторых вариантах формулы 1b, W является NR.

В определенных вариантах, X_1 в формуле 1 является $C-R^2$ и X_2 является N, с получением соединения формулы 1c, как ниже:

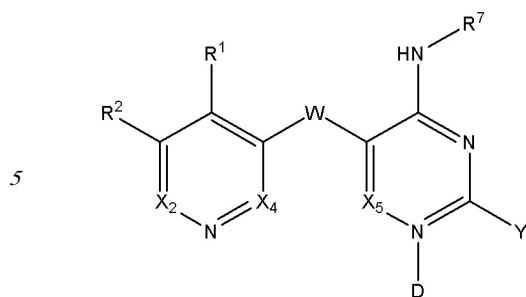


Формула 1c.

40 В некоторых вариантах формулы 1c, W является O. В некоторых вариантах формулы 1c, W является S. В некоторых вариантах формулы 1c, W является CH_2 . В некоторых вариантах формулы 1c, W является NR.

В определенных вариантах, X_1 в формуле 1 является $C-R^2$ и X_3 является N, с получением соединения формулы 1d, как ниже:

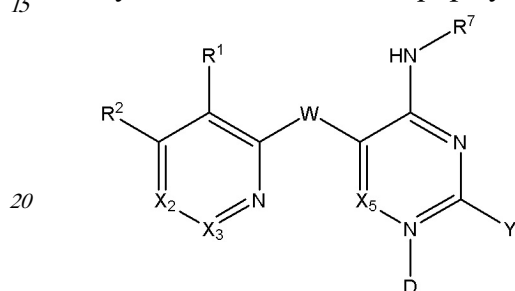
45



Формула 1d.

10 В некоторых вариантах формулы 1d, W является O. В некоторых вариантах формулы 1d, W является S. В некоторых вариантах формулы 1d, W является CH₂. В некоторых вариантах формулы 1d, W является NR.

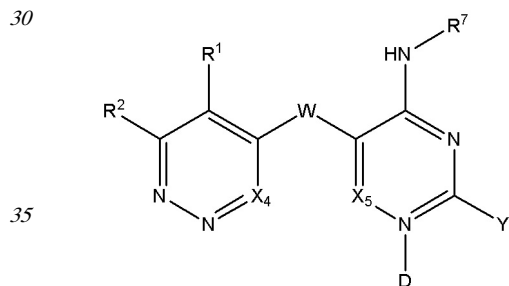
15 В определенных вариантах, X₁ в формуле 1 является C-R² и X₄ является N, с получением соединения формулы 1e, как ниже:



Формула 1e.

25 В некоторых вариантах формулы 1e, W является O. В некоторых вариантах формулы 1e, W является S. В некоторых вариантах формулы 1e, W является CH₂. В некоторых вариантах формулы 1e, W является NR.

30 В определенных вариантах, X₁ в формуле 1 является C-R² и оба X₂ и X₃ являются N, с получением соединения формулы 1f, как ниже:



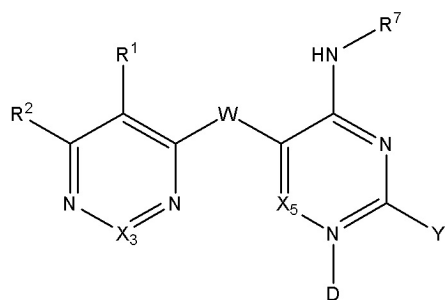
Формула 1f

40 В некоторых вариантах формулы 1f, W является O. В некоторых вариантах формулы 1f, W является S. В некоторых вариантах формулы 1f, W является CH₂. В некоторых вариантах формулы 1f, W является NR.

В определенных вариантах, X₁ в формуле 1 является C-R² и оба X₂ и X₄ являются N, с получением соединения формулы 1g, как ниже:

45

5



Формула 1g.

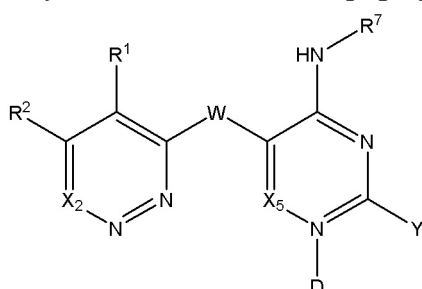
10

В некоторых вариантах формулы 1g, W является O. В некоторых вариантах формулы 1g, W является S. В некоторых вариантах формулы 1g, W является CH₂. В некоторых вариантах формулы 1g, W является NR.

15

В определенных вариантах, X₁ в формуле 1 является C-R² и оба X₃ и X₄ являются N, с получением соединения формулы 1h, как ниже:

20



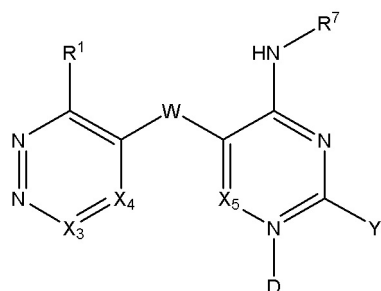
Формула 1h.

25

В некоторых вариантах формулы 1h, W является O. В некоторых вариантах формулы 1h, W является S. В некоторых вариантах формулы 1h, W является CH₂. В некоторых вариантах формулы 1h, W является NR.

В определенных вариантах, оба X₁ и X₂ формулы I являются N, с получением соединения формулы 1i как ниже:

30



35

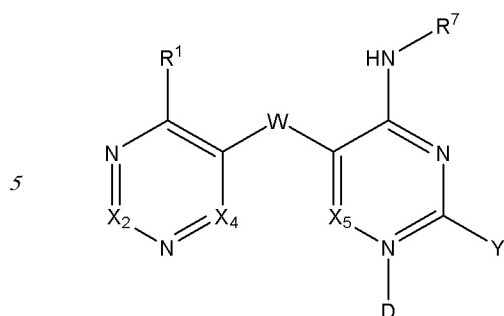
Формула 1i.

40

В некоторых вариантах формулы 1i, W является O. В некоторых вариантах формулы 1i, W является S. В некоторых вариантах формулы 1i, W является CH₂. В некоторых вариантах формулы 1i, W является NR.

В определенных вариантах, оба X₁ и X₃ формулы I являются N, с получением соединения формулы 1j, как ниже:

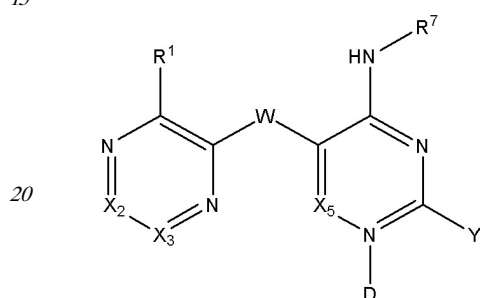
45



Формула 1j.

10 В некоторых вариантах формулы 1j, W является O. В некоторых вариантах формулы 1j, W является S. В некоторых вариантах формулы 1j, W является CH₂. В некоторых вариантах формулы 1j, W является NR.

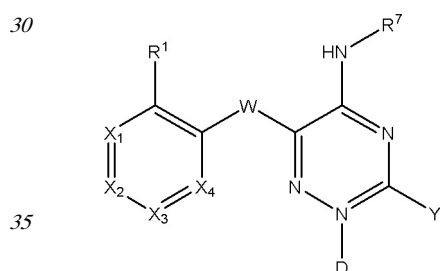
15 В определенных вариантах, оба X₁ и X₄ формулы I являются N, с получением соединения формулы 1k, как ниже:



Формула 1k.

25 В некоторых вариантах формулы 1k, W является O. В некоторых вариантах формулы 1k, W является S. В некоторых вариантах формулы 1k, W является CH₂. В некоторых вариантах формулы 1k, W является NR.

В определенных вариантах, X₅ формулы I является N, с получением соединения формулы 1l, как ниже:

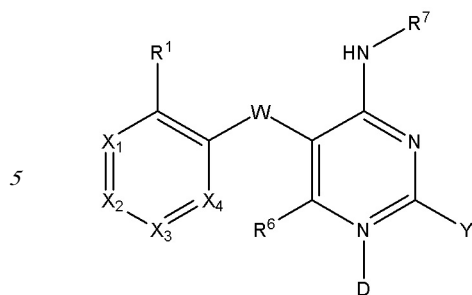


Формула 1l.

40 В некоторых вариантах формулы 1l, W является O. В некоторых вариантах формулы 1l, W является S. В некоторых вариантах формулы 1l, W является CH₂. В некоторых вариантах формулы 1l, W является NR.

В определенных вариантах, X₅ формулы I является C-R⁶, с получением соединения формулы 1m, как ниже:

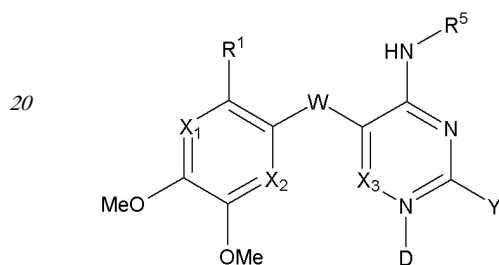
45



Формула 1m.

10 В некоторых вариантах формулы 1m, W является O. В некоторых вариантах формулы 1m, W является S. В некоторых вариантах формулы 1m, W является CH₂. В некоторых вариантах формулы 1m, W является NR. В определенных вариантах формулы 1m, если X₁ является C-R², X₂ является C-R³, X₃ является C-R⁴ и X₄ является C-R⁵, W не является O или -CH₂-.

15 В определенных вариантах, X₂ и X₃ формулы I каждый является C-OMe, с получением соединения формулы 1n, как ниже:



25 Формула 1n

В некоторых вариантах формулы 1n, W является O. В некоторых вариантах формулы 1n, W является S. В некоторых вариантах формулы 1n, W является CH₂. В некоторых вариантах формулы 1n, W является NR.

30 В определенных вариантах любой из формул 1-1n, R⁵ и R⁶ являются водородом.

В определенных вариантах любой из формул 1-1n, R⁶ является водородом или метилом.

В определенных вариантах любой из формул 1-1n, R² является водородом.

В определенных вариантах любой из формул 1-1n, D отсутствует.

35 В определенных вариантах любой из формул 1-1n, R¹ выбирают из C₁₋₁₂-алкила, C₂₋₁₂-алкенила и C₃₋₁₂-циклоалкила. В некоторых из этих вариантов, R¹ выбирают из этила, циклопропила, изопропенила и изопропила. В конкретных вариантах, R¹ является изопропилом. В конкретных вариантах, R¹ является этилом. В конкретных вариантах, R¹ является циклопропилом.

40 В определенных вариантах любой из формул 1-1n, R⁷ выбирают из: C₁₋₁₂-алкила, C₃₋₁₂-циклоалкила; C₄₋₁₂-циклоалкилалкила; C₁₋₁₂-галоалкила; C₁₋₁₂-гидроксиалкила; C₂₋₁₂-алкоксиалкила; C₂₋₁₂-алкилсульфонилалкила; ацетила; C₁₋₁₂-алкилсульфонила; C₆₋₁₂-арила; C₇₋₁₂-арилалкила; C₆₋₁₂-арилсульфонила; C₅₋₁₂-гетероарила; C₆₋₁₂-гетероарилалкила; C₅₋₁₂-гетероарилсульфонила; C₃₋₁₂-гетероциклила; и C₄₋

12-гетероциклилалкила.

В определенных вариантах любой из формул 1-1n, R^7 выбирают из C_{1-12} -алкила, C_{1-12} -гидроксиалкила и C_{1-12} -галоалкила.

В определенных вариантах любой из формул 1-1n, Y является $-NHR^d$. В некоторых из этих вариантов формулы 1, R^d выбирают из: C_{1-12} -алкила, C_{3-12} -циклоалкила; C_{4-12} -циклоалкилалкила; C_{1-12} -галоалкила; C_{1-12} -гидроксиалкила; C_{2-12} -алкоксиалкила; C_{2-12} -алкилсульфонилалкила; ацетила; C_{1-12} -алкилсульфонила; C_{6-12} -арила; C_{7-12} -арилалкила; C_{6-12} -арилсульфонила; C_{5-12} -гетероарила; C_{6-12} -гетероарилалкила; C_{5-12} -гетероарилсульфонила; C_{3-12} -гетероциклила; и C_{4-12} -гетероциклилалкила. В конкретных вариантах, R^d выбирают из C_{1-12} -алкила, C_{1-12} -гидроксиалкила и C_{1-12} -галоалкила.

В определенных вариантах любой из формул 1-1n, R^3 и R^4 каждый независимо является C_{1-12} -алкилом, C_{2-12} -алкинилом, циано, C_{0-12} -сульфонамидо, $-COOH$, C_{5-12} -гетероарилом, галогеном, C_{1-12} -алкокси, C_{1-12} -галоалкокси или C_{1-12} -алкилсульфонилом.

В определенных вариантах любой из формул 1-1n, R^3 является галогеном, C_{1-12} -алкокси, C_{1-12} -галоалкокси или гидрокси. В других вариантах, R^3 является метокси, фтором или хлором. В конкретных вариантах, R^3 является метокси. В определенных вариантах R^3 является гидрокси.

В определенных вариантах любой из формул 1-1n, R^4 является C_{1-12} -алкилом, C_{2-12} -алкинилом, циано, C_{0-12} -сульфонамидо, $-COOH$, галогеном, C_{1-12} -алкокси, C_{1-12} -алкилсульфонилом или C_{5-12} -гетероарилом. В других вариантах, R^4 является метокси, йодом, метансульфонилом или C_{5-12} -гетероарилом. В конкретных вариантах, R^4 является метокси, метилом, циано, бромом, хлором, йодом, $-C\equiv C-CH_3$, $-C\equiv CH$, $-COOH$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$ или тетразолилом. В определенных вариантах R^4 может быть метокси, хотя в других вариантах R^4 может быть йодом.

В определенных вариантах любой из формул 1-1n, R^7 , R^d и R^e являются водородом.

В определенных вариантах любой из формул 1-1n, R^3 и R^4 вместе с атомами, к которым они прикреплены, могут образовывать пяти- или шестичленное кольцо, которое необязательно включает один или два гетероатома, выбранных из O, S и N.

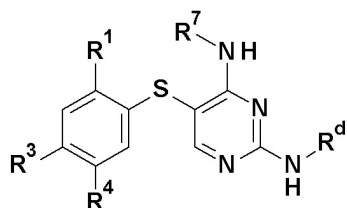
Во многих таких вариантах R^3 и R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать: пятичленную ароматическую группу с одним атомом азота, т.е. пиррольное кольцо; пятичленную ароматическую группу с двумя атомами азота, т.е. пиразольное или имидазольное кольцо; пятичленную ароматическую группу с одним атомом азота и одним атомом кислорода, т.е. оксазольное или изоксазольное кольцо; пятичленную ароматическую группу с одним атомом азота и одним атомом серы, т.е. тиазольное или изотиазольное кольцо; пятичленную ароматическую группу с одним атомом кислорода, т.е. фуранильное кольцо; или пятичленную ароматическую группу

с одним атомом серы, т.е. тиофенильное кольцо.

В определенных вариантах любой из формул 1-1n, R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они прикреплены, могут образовывать пяти- или шестичленное кольцо, которое необязательно включает один или два гетероатома, выбранных из O, S и N.

Во многих таких вариантах R^3 и R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать: пятичленную ароматическую группу с одним атомом азота, т.е. пиррольное кольцо; пятичленную ароматическую группу с двумя атомами азота, т.е. пиразольное или имидазольное кольцо; пятичленную ароматическую группу с одним атомом азота и одним атомом кислорода, т.е. оксазольное или изоксазольное кольцо; пятичленную ароматическую группу с одним атомом азота и одним атомом серы, т.е. тиазольное или изотиазольное кольцо; пятичленную ароматическую группу с одним атомом кислорода, т.е. фуранильное кольцо; или пятичленную ароматическую группу с одним атомом серы, т.е. тиофенильное кольцо.

В некоторых вариантах данного описания, соединения могут иметь формулу 2:



Формула 2

где:

R^1 является C_{1-12} -алкилом; C_{2-12} -алкенилом; C_{3-12} -циклоалкилом; или C_{3-12} -циклоалкенилом; или гало;

R^3 и R^4 каждый независимо является: водородом; C_{1-12} -алкилом; C_{2-12} -алкенилом; C_{2-12} -алкинилом; амина; галогеном; амидо; C_{1-12} -галоалкилом; C_{1-12} -алкокси; гидроксид; C_{1-12} -галоалкокси; нитро; C_{1-12} -гидроксиалкилом; C_{2-12} -алкоксиалкилом; C_{1-12} -гидроксиалкокси; C_{3-12} -алкинилалкокси; C_{2-12} -алкилсульфонилом; C_{6-12} -арилсульфонилом; циано; C_{6-12} -арилом; C_{5-12} -гетероарилом; C_{3-12} -гетероциклилом; C_{4-12} -гетероциклилалкокси; C_{6-12} -арилокси; C_{5-12} -гетероарилокси; C_{7-12} -арилалкилокси; C_{6-12} -гетероарилалкилокси; необязательно замещенным фенокси; $-(CH_2)_m-(Z)_n-(CO)-R^f$ или $-(CH_2)_m-(Z)_n-SO_2-(NR^g)_n-R^f$, где m, n и n' каждый независимо является 0 или 1,

Z является O или NR^g ,

R^f является водородом, C_{1-12} -алкилом, гидроксид, C_{1-12} -алкокси, амина, C_{1-12} -гидроксиалкилом или C_{2-12} -алкоксиалкилом, и каждый R^g независимо является

водородом или C_{1-12} -алкилом; или R^3 и R^4 вместе с атомами, к которым они прикреплены, могут образовывать пяти- или шестичленное кольцо, которое необязательно включает один или два гетероатома, выбранных из O, S и N;

R^7 выбирают из водорода; C_{1-12} -алкила; C_{3-12} -циклоалкила; C_{4-12} -циклоалкилалкила; C_{1-12} -галоалкила; C_{1-12} -галоалкокси; C_{1-12} -гидроксиалкила; C_{2-12} -алкоксиалкила; ацетила; C_{1-12} -алкилсульфонила; C_{2-12} -алкилсульфониалкила; C_{2-12} -

12-аминокарбонилоксиалкила; C₂₋₁₂-гидроксикарбонилалкила; C₂₋₁₂-гидроксиалкилоксикарбонилалкила; C₆₋₁₂-арила; C₇₋₁₂-арилалкила; C₆₋₁₂-арилсульфонила; C₅₋₁₂-гетероарила; C₆₋₁₂-гетероарилалкила; C₅₋₁₂-гетероарилсульфонила; C₃₋₁₂-гетероциклила; и C₄₋₁₂-гетероциклилалкила; и

R^d выбирают из водорода; C₁₋₁₂-алкила; C₃₋₁₂-циклоалкила; C₄₋₁₂-циклоалкилалкила; C₁₋₁₂-галоалкила; C₁₋₁₂-галоалкокси; C₁₋₁₂-гидроксиалкила; C₂₋₁₂-алкоксиалкила; ацетила; C₁₋₁₂-алкилсульфонила; C₂₋₁₂-алкилсульфонилалкила; C₂₋₁₂-аминокарбонилоксиалкила; C₂₋₁₂-гидроксикарбонилалкила; C₂₋₁₂-гидроксиалкилоксикарбонилалкила; C₆₋₁₂-арила; C₇₋₁₂-арилалкила; C₆₋₁₂-арилсульфонила; C₅₋₁₂-гетероарила; C₆₋₁₂-гетероарилалкила; C₅₋₁₂-гетероарилсульфонила; C₃₋₁₂-гетероциклила; и C₄₋₁₂-гетероциклилалкила.

В определенных вариантах формулы 2, R¹ выбирают из C₁₋₁₂-алкила, C₂₋₁₂-алкенила и C₃₋₁₂-циклоалкила. В некоторых из этих вариантов, R¹ выбирают из этила, циклопропила, изопропенила и изопропила. В конкретных вариантах, R¹ является изопропилом. В конкретных вариантах, R¹ является этилом. В конкретных вариантах, R¹ является циклопропилом.

В определенных вариантах формулы 2, R⁷ выбирают из: C₁₋₁₂-алкила, C₃₋₁₂-циклоалкила; C₄₋₁₂-циклоалкилалкила; C₁₋₁₂-галоалкила; C₁₋₁₂-гидроксиалкила; C₂₋₁₂-алкоксиалкила; C₂₋₁₂-алкилсульфонилалкила; ацетила; C₁₋₁₂-алкилсульфонила; C₆₋₁₂-арила; C₇₋₁₂-арилалкила; C₆₋₁₂-арилсульфонила; C₅₋₁₂-гетероарила; C₆₋₁₂-гетероарилалкила; C₅₋₁₂-гетероарилсульфонила; C₃₋₁₂-гетероциклила; и C₄₋₁₂-гетероциклилалкила.

В определенных вариантах формулы 2, R⁷ выбирают из C₁₋₁₂-алкила, C₁₋₁₂-гидроксиалкила и C₁₋₁₂-галоалкила.

В определенных вариантах формулы 2, R^d выбирают из: C₁₋₁₂-алкила, C₃₋₁₂-циклоалкила; C₄₋₁₂-циклоалкилалкила; C₁₋₁₂-галоалкила; C₁₋₁₂-гидроксиалкила; C₂₋₁₂-алкоксиалкила; C₂₋₁₂-алкилсульфонилалкила; ацетила; C₁₋₁₂-алкилсульфонила; C₆₋₁₂-арила; C₇₋₁₂-арилалкила; C₆₋₁₂-арилсульфонила; C₅₋₁₂-гетероарила; C₆₋₁₂-гетероарилалкила; C₅₋₁₂-гетероарилсульфонила; C₃₋₁₂-гетероциклила; и C₄₋₁₂-гетероциклилалкила. В других вариантах, R^d выбирают из C₁₋₁₂-алкила, C₁₋₁₂-гидроксиалкила и C₁₋₁₂-галоалкила.

В определенных вариантах формулы 1, R³ и R⁴ каждый независимо является C₁₋₁₂-алкилом, C₂₋₁₂-алкинилом, циано, C₀₋₁₂-сульфонамидо, -COOH, C₅₋₁₂-гетероарилом, галогеном, C₁₋₁₂-алкокси, C₁₋₁₂-галоалкокси или C₁₋₁₂-алкилсульфонила.

В определенных вариантах формулы 1, R³ является галогеном, C₁₋₁₂-алкокси, C₁₋₁₂-галоалкокси или гидрокси. В других вариантах, R³ является метокси, фтором или

хлором. В конкретных вариантах, R^3 является метокси. В определенных вариантах R^3 является гидроксидом.

В определенных вариантах формулы 1, R^4 является C_{1-12} -алкилом, C_{2-12} -алкинилом, циано, C_{0-12} -сульфонамидо, -COOH, галогеном, C_{1-12} -алкокси, C_{1-12} -алкилсульфонилом или C_{5-12} -гетероарилем. В других вариантах, R^4 является метокси, йодом, метансульфонилом или C_{5-12} -гетероарилем. В конкретных вариантах, R^4 является метокси, метилом, циано, бромом, хлором, йодом, $-C\equiv C-CH_3$, $-C\equiv CH$, -COOH, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$ или тетразолилом. В определенных вариантах R^4 может быть метокси, хотя в других вариантах R^4 может быть йодом.

В определенных вариантах формулы 2, R^7 , R^d и R^e являются водородом.

В определенных вариантах формулы 2, R^4 является C_{5-12} -гетероарилем. Гетероарилем может быть, в определенных вариантах, тетразолил, пиразолил, оксазолил, имидазолил, тиазолил, тиофенил, триазолил, фуранил, изоксазолил, оксадиазолил, бензотиофенил, пиридилил или пирролил. Более конкретно, гетероарилем может быть тетразол-5-ил, пиразол-1-ил, 3-метилпиразол-1-ил, оксазол-2-ил, оксазол-5-ил, имидазол-2-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиофен-3-ил, 5-хлортиофен-2-ил, 1-метилимидазол-2-ил, имидазол-1-ил, пиразол-3-ил, 2-метилтиазол-4-ил, фуран-2-ил, 3,5-диметилпиразол-1-ил, 4,5-дигидрооксазол-2-ил, изоксазол-5-ил, [1,2,4]-оксадиазол-3-ил, бензо[b]тиофен-3-ил, оксазол-4-ил, фуран-3-ил, 4-метилтиофен-2-ил, тиазол-5-ил, тетразол-1-ил, [1,2,4]-триазол-1-ил, 2-метилтиазол-5-ил, 1-метилпиразол-4-ил, 2-тиолимидазол-1-ил, пиридин-2-ил или 2,5-диметилпиррол-1-ил).

В определенных вариантах формулы 2, R^3 и R^4 вместе с атомами, к которым они прикреплены, могут образовывать пяти- или шестичленное кольцо, которое необязательно включает один или два гетероатома, выбранных из O, S и N. Во многих таких вариантах R^3 и R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать: пятичленную ароматическую группу с одним атомом азота, т.е. пиррольное кольцо; пятичленную ароматическую группу с двумя атомами азота, т.е. пиразольное или имидазольное кольцо; пятичленную ароматическую группу с одним атомом азота и одним атомом кислорода, т.е. оксазольное или изоксазольное кольцо; пятичленную ароматическую группу с одним атомом азота и одним атомом серы, т.е. тиазольное или изотиазольное кольцо; пятичленную ароматическую группу с одним атомом кислорода, т.е. фуранильное кольцо; или пятичленную ароматическую группу с одним атомом серы, т.е. тиофенильное кольцо.

В другом варианте формулы 2, R^1 является C_{1-12} -алкилом, C_{2-12} -алкенилом, C_{3-12} -циклоалкилом или галогеном, R^3 является C_{1-12} -алкокси, гидроксидом или галогеном, и R^4 является C_{1-12} -алкилом, C_{2-12} -алкинилом, циано, C_{0-12} -сульфонамидо, -COOH, галогеном, C_{1-12} -алкокси, C_{1-12} -алкилсульфонилом или C_{5-12} -гетероарилем, выбранным из тетразолила, пиразолила, оксазолила, имидазолила, тиазолила, тиофенила, триазолила, фуранила, изоксазолила, оксадиазолила, бензотиофенила, пиридинила и пирролила.

В еще одном варианте формулы 2, R^1 является C_{1-12} -алкилом, C_{2-12} -алкенилом, C_{3-12} -циклоалкилом или галогеном, R^3 является C_{1-12} -алкокси, гидроксидом или галогеном, и R^4 является C_{1-12} -алкилом, C_{2-12} -алкинилом, циано, C_{0-12} -сульфонамидо, -COOH, галогеном, C_{1-12} -алкокси, C_{1-12} -алкилсульфонилом или C_{5-12} -гетероарилем, выбранным из тетразолила, пиразолила, оксазолила, имидазолила, тиазолила, тиофенила, триазолила, фуранила, изоксазолила, оксадиазолила, бензотиофенила, пиридинила и пирролила.

12-циклоалкилом или галогеном, R^3 является C_{1-12} -алкокси, гидроксид или гало, и R^4 является C_{1-12} -алкилом, C_{2-12} -алкинилом, циано, C_{0-12} -сульфонамидо, -COOH, галогеном, C_{1-12} -алкокси или C_{1-12} -алкилсульфонилом.

5 В еще одном варианте формулы 2, R^1 является C_{1-12} -алкилом, C_{2-12} -алкенилом, C_{3-12} -циклоалкилом или галогеном, R^3 является C_{1-12} -алкокси, гидроксид или галогеном, и R^4 является C_{5-12} -гетероарилем, выбранным из тетразолила, пиразолила, оксазолила, имидазолила, тиазолила, тиофенила, триазолила, фуранила, изоксазолила, оксадиазолила, бензотиофенила, пиридинила и пирролила.

10 В еще одном варианте формулы 2, R^1 является C_{1-12} -алкилом, C_{2-12} -алкенилом, C_{3-12} -циклоалкилом или галогеном, R^3 является C_{1-12} -алкокси, гидроксид или галогеном, R^4 является C_{1-12} -алкилом, C_{2-12} -алкинилом, циано, C_{0-12} -сульфонамидо, -COOH, галогеном, C_{1-12} -алкокси или C_{1-12} -алкилсульфонилом, R^7 является водородом, и R^d является водородом, C_{1-12} -алкилом, C_{1-12} -гидроксиалкилом или C_{1-12} -галоалкилом.

20 В еще одном варианте формулы 2, R^1 является C_{1-12} -алкилом, C_{2-12} -алкенилом, C_{3-12} -циклоалкилом или галогеном, R^3 является C_{1-12} -алкокси, гидроксид или галогеном, R^4 является C_{5-12} -гетероарилем, выбранным из тетразолила, пиразолила, оксазолила, имидазолила, тиазолила, тиофенила, триазолила, фуранила, изоксазолила, оксадиазолила, бензотиофенила, пиридинила и пирролила, R^7 является водородом, и R^d является водородом, C_{1-12} -алкилом, ацетилом, C_{1-12} -гидроксиалкилом или C_{1-12} -галоалкилом.

30 В еще одном варианте формулы 2, R^1 является изопропилом, изопропенилом, циклопропилом или йодом, R^3 является C_{1-12} -алкокси, гидроксид или галогеном, и R^4 является C_{1-12} -алкилом, C_{2-12} -алкинилом, циано, C_{0-12} -сульфонамидо, -COOH, галогеном, C_{1-12} -алкокси, C_{1-12} -алкилсульфонилом или C_{5-12} -гетероарилем.

35 В еще одном варианте формулы 2, R^1 является изопропилом, изопропенилом, циклопропилом или йодом, R^3 является C_{1-12} -алкокси, гидроксид или гало, R^4 является C_{1-12} -алкилом, C_{2-12} -алкинилом, циано, C_{0-12} -сульфонамидо, -COOH, галогеном, C_{1-12} -алкокси, C_{1-12} -алкилсульфонилом или C_{5-12} -гетероарилем, R^7 является водородом, и R^d является водородом, C_{1-12} -алкилом, C_{1-12} -гидроксиалкилом или C_{1-12} -галоалкилом.

40 В еще одном варианте формулы 2, R^1 является изопропилом или йодом, R^3 является метокси, гидроксид, хлором, бромом или йодом, и R^4 является метокси, метилом, циано, бромом, хлором, йодом, $-C\equiv C-CH_3$, $-C\equiv CH$, -COOH, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$ или тетразолилом.

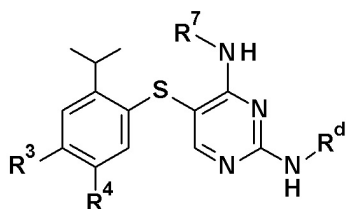
В еще одном варианте формулы 2, R^1 является изопропилом или йодом, R^3 является метокси, гидроксид, хлором, бромом или йодом, R^4 метокси, метилом, циано, бромом,

хлором, йодом, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ или тетразолилом, R^7 является водородом, и R^d является водородом, C_{1-12} -алкилом, C_{1-12} -гидроксиалкилом или C_{1-12} -галоалкилом.

В еще одном варианте формулы 2, R¹ является изопропилом, R³ является метокси, гидрокси, хлором, бромом или йодом, и R⁴ является метокси, метилом, циано, бромом, хлором, йодом, -C≡C-CH₃, -C≡CH, -COOH, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂ или тетразолил.

В еще одном варианте формулы 2, R¹ является изопропилом, R³ является метокси, гидроксидом, хлором, бромом или йодом, R⁴ является метокси, метилом, циано, бромом, хлором, йодом, -C≡C-CH₃, -C≡CH, -COOH, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂ или тетразолил, R⁷ являются водородом, и R^d является водородом, C₁₋₁₂-алкилом, C₁₋₁₂-гидроксиалкилом или C₁₋₁₂-галоалкилом.

В других вариантах данного описания соединения могут иметь формулу 3:



Формула 3

где:

R^3 и R^4 каждый независимо является: водородом; C_{1-12} -алкилом; C_{2-12} -алкенилом; C_{2-12} -алкинилом; амино; галогеном; амидо; C_{1-12} -галоалкилом; C_{1-12} -алкокси; гидрокси; C_{1-12} -галоалкокси; нитро; C_{1-12} -гидроксиалкилом; C_{2-12} -алкоксиалкилом; C_{1-12} -гидроксиалкокси; C_{3-12} -алкинилалкокси; C_{1-12} -алкилсульфонилом; C_{6-12} -арилсульфонилом; циано; C_{6-12} -арилом; C_{5-12} -гетероарилом; C_{3-12} -гетероциклилом; C_{4-12} -гетероциклилалкокси; C_{6-12} -арилокси; C_{5-12} -гетероарилокси; C_{7-12} -арилалкилокси; C_{6-12} -гетероаралкилокси; необязательно замещенным фенокси; $-(CH_2)_m-(Z)_n-(CO)-R^f$ или $-(CH_2)_m-(Z)_n-SO_2-(NR^g)_n-R^f$, где m , n и n' каждый независимо является 0 или 1,

Z является O или NR^g ,

R^f является водородом, C_{1-12} -алкилом, гидроксигруппой, C_{1-12} -алкоксигруппой, аминогруппой, C_{1-12} -гидроксиалкилом или C_{2-12} -алкоксиалкилом, и каждый R^g независимо является водородом или C_{1-12} -алкилом;

R^3 и R^4 вместе с атомами, к которым они прикреплены, могут образовывать пяти- или шестичленное кольцо, которое необязательно включает один или два гетероатома, выбранных из O, S и N;

R⁷ выбирают из: водорода; C₁₋₁₂-алкила; C₃₋₁₂-циклоалкила; C₄₋₁₂-циклоалкилалкила; C₁₋₁₂-галоалкила; C₁₋₁₂-галоалкокси; C₁₋₁₂-гидроксиалкила; C₂₋₁₂-алкоксиалкила; ацетила; C₁₋₁₂-алкилсульфонила; C₂₋₁₂-алкилсульфонилалкила; C₂₋

12-аминокарбонилоксиалкила; C₂₋₁₂-гидроксикарбонилалкила; C₂₋₁₂-гидроксиалкилоксикарбонилалкила; C₆₋₁₂-арила; C₇₋₁₂-арилалкила; C₆₋₁₂-арилсульфонила; C₅₋₁₂-гетероарила; C₆₋₁₂-гетероарилалкила; C₅₋₁₂-гетероарилсульфонила; C₃₋₁₂-гетероциклила; и C₄₋₁₂-гетероциклилалкила; и

R^d выбирают из: водорода; C₁₋₁₂-алкила; C₃₋₁₂-циклоалкила; C₄₋₁₂-циклоалкилалкила; C₁₋₁₂-галоалкила; C₁₋₁₂-галоалкокси; C₁₋₁₂-гидроксиалкила; C₂₋₁₂-алкоксиалкила; ацетила; C₁₋₁₂-алкилсульфонила; C₂₋₁₂-алкилсульфонилалкила; C₂₋₁₂-аминокарбонилоксиалкила; C₂₋₁₂-гидроксикарбонилалкила; C₂₋₁₂-гидроксиалкилоксикарбонилалкила; C₆₋₁₂-арила; C₇₋₁₂-арилалкила; C₆₋₁₂-арилсульфонила; C₅₋₁₂-гетероарила; C₆₋₁₂-гетероарилалкила; C₅₋₁₂-гетероарилсульфонила; C₃₋₁₂-гетероциклила; и C₄₋₁₂-гетероциклилалкила.

В определенных вариантах Формула 3, R⁷ выбирают из: C₁₋₁₂-алкила, C₃₋₁₂-циклоалкила; C₄₋₁₂-циклоалкилалкила; C₁₋₁₂-галоалкила; C₁₋₁₂-гидроксиалкила; C₂₋₁₂-алкоксиалкила; C₂₋₁₂-алкилсульфонилалкила; ацетила; C₁₋₁₂-алкилсульфонила; C₆₋₁₂-арила; C₇₋₁₂-арилалкила; C₆₋₁₂-арилсульфонила; C₅₋₁₂-гетероарила; C₆₋₁₂-гетероарилалкила; C₅₋₁₂-гетероарилсульфонила; C₃₋₁₂-гетероциклила; и C₄₋₁₂-гетероциклилалкила.

В определенных вариантах формулы 3, R⁷ выбирают из C₁₋₁₂-алкила, C₁₋₁₂-гидроксиалкила и C₁₋₁₂-галоалкила.

В определенных вариантах формулы 3, R^d выбирают из: C₁₋₁₂-алкила, C₃₋₁₂-циклоалкила; C₄₋₁₂-циклоалкилалкила; C₁₋₁₂-галоалкила; C₁₋₁₂-гидроксиалкила; C₂₋₁₂-алкоксиалкила; C₂₋₁₂-алкилсульфонилалкила; ацетила; C₁₋₁₂-алкилсульфонила; C₆₋₁₂-арила; C₇₋₁₂-арилалкила; C₆₋₁₂-арилсульфонила; C₅₋₁₂-гетероарила; C₆₋₁₂-гетероарилалкила; C₅₋₁₂-гетероарилсульфонила; C₃₋₁₂-гетероциклила; и C₄₋₁₂-гетероциклилалкила.

В определенных вариантах формулы 3, R^d выбирают из: C₁₋₁₂-алкила, C₁₋₁₂-гидроксиалкила и C₁₋₁₂-галоалкила.

В определенных вариантах формулы 3, R³ и R⁴ каждый независимо является C₁₋₁₂-алкилом, C₂₋₁₂-алкинилом, циано, C₀₋₁₂-сульфонамидо, -COOH, C₅₋₁₂-гетероарилом, галогеном, C₁₋₁₂-алкокси, C₁₋₁₂-галоалкокси или C₁₋₁₂-алкилсульфонилом.

В определенных вариантах формулы 3, R³ является галогеном, C₁₋₁₂-алкокси, C₁₋₁₂-галоалкокси или гидрокси. В других вариантах, R³ является метокси, фтором или хлором. В конкретных вариантах, R³ является метокси. В определенных вариантах R³ является гидрокси.

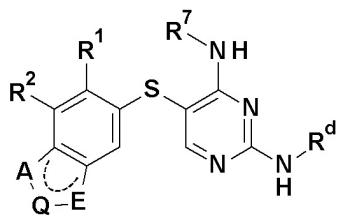
В определенных вариантах формулы 3, R⁴ является C₁₋₁₂-алкилом, C₂₋₁₂-алкинилом, циано, C₀₋₁₂-сульфонамидо, -COOH, галогеном, C₁₋₁₂-алкокси, C₁₋₁₂-алкилсульфонилом или C₅₋₁₂-гетероарилом. В других вариантах, R⁴ является метокси, йодом,

метансульфонилом или C₅₋₁₂-гетероарилом. В конкретных вариантах, R⁴ является метокси, метилом, циано, бромом, хлором, йодом, -C≡C-CH₃, -C≡CH, -COOH, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂ или 5-тетразолил. В определенных вариантах R⁴ может быть метокси, хотя в других вариантах R⁴ может быть йодом.

В определенных вариантах формулы 3, R⁷ и R^d являются водородом.

В определенных вариантах формулы 3, R⁴ является C₅₋₁₂-гетероарилом. Гетероарилом может быть, в определенных вариантах, тетразолил, пиазолил, оксазолил, имидазолил, тиазолил, тиофенил, триазолил, фуранил, изоксазолил, оксадиазолил, бензотиофенил, пиридилил или пирролил. Более конкретно, гетероарилом может быть тетразол-5-ил, пиазол-1-ил, 3-метилпиазол-1-ил, оксазол-2-ил, оксазол-5-ил, имидазол-2-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиофен-3-ил, 5-хлортиофен-2-ил, 1-метилимидазол-2-ил, имидазол-1-ил, пиазол-3-ил, 2-метилтиазол-4-ил, фуран-2-ил, 3,5-диметилпиазол-1-ил, 4,5-дигидрооксазол-2-ил, изоксазол-5-ил, [1,2,4]-оксадиазол-3-ил, бензо[b]тиофен-3-ил, оксазол-4-ил, фуран-3-ил, 4-метилтиофен-2-ил, тиазол-5-ил, тетразол-1-ил, [1,2,4]-триазол-1-ил, 2-метилтиазол-5-ил, 1-метилпиазол-4-ил, 2-тиолимидазол-1-ил, пиридин-2-ил или 2,5-диметилпиррол-1-ил).

В определенных вариантах формулы 3, R³ и R⁴ вместе с атомами, к которым они прикреплены, могут образовывать пяти- или шестичленное кольцо, которое необязательно включает один или два гетероатома, выбранных из O, S и N; см. формулу 4:



Формула 4

где:

R¹ является C₁₋₁₂-алкилом; C₂₋₁₂-алкенилом; C₃₋₁₂-циклоалкилом; или C₃₋₁₂-циклоалкенилом; или галогеном;

R² является водородом; C₁₋₁₂-алкилом; C₂₋₁₂-алкенилом; C₂₋₁₂-алкинилом; амина; галогеном; амидо; C₁₋₁₂-галоалкилом; C₁₋₁₂-алкокси; гидроксид; C₁₋₁₂-галоалкокси; нитро; C₁₋₁₂-гидроксиалкилом; C₂₋₁₂-алкоксиалкилом; C₁₋₁₂-гидроксиалкокси; C₃₋₁₂-алкинилалкокси; C₁₋₁₂-алкилсульфонилом; C₆₋₁₂-арилсульфонилом; циано; C₆₋₁₂-арилом; C₅₋₁₂-гетероарилом; C₃₋₁₂-гетероциклилом; C₄₋₁₂-гетероциклилалкокси; C₆₋₁₂-арилокси; C₅₋₁₂-гетероарилокси; C₇₋₁₂-арилалкилокси; C₆₋₁₂-гетероарилалкилокси; необязательно замещенным фенокси; или -(CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^f или -(CH₂)_m-(Z)_n-SO₂-(NR^g)_n-R^f, где m, n и n' каждый независимо является 0 или 1,

Z является O или NR^g,

R^f является водородом, C₁₋₁₂-алкилом, гидроксид, C₁₋₁₂-алкокси, амина, C₁₋₁₂-гидроксиалкилом или C₂₋₁₂-алкоксиалкилом, и где R^g независимо является водородом

или C₁₋₁₂-алкилом;

R⁷ выбирают из: водорода; C₁₋₁₂-алкила; C₃₋₁₂-циклоалкила; C₄₋₁₂-циклоалкилалкила; C₁₋₁₂-галоалкила; C₁₋₁₂-галоалкокси; C₁₋₁₂-гидроксиалкила; C₂₋₁₂-алкоксиалкила; ацетила; C₁₋₁₂-алкилсульфонила; C₂₋₁₂-алкилсульфонилалкила; C₂₋₁₂-аминокарбонилоксиалкила; C₂₋₁₂-гидроксикарбонилалкила; C₂₋₁₂-гидроксиалкилоксикарбонилалкила; C₆₋₁₂-арила; C₇₋₁₂-арилалкила; C₆₋₁₂-арилсульфонила; C₅₋₁₂-гетероарила; C₆₋₁₂-гетероарилалкила; C₅₋₁₂-гетероарилсульфонила; C₃₋₁₂-гетероциклила; и C₄₋₁₂-гетероциклилалкила;

R^d выбирают из: водорода; C₁₋₁₂-алкила; C₃₋₁₂-циклоалкила; C₄₋₁₂-циклоалкилалкила; C₁₋₁₂-галоалкила; C₁₋₁₂-галоалкокси; C₁₋₁₂-гидроксиалкила; C₂₋₁₂-алкоксиалкила; ацетила; C₁₋₁₂-алкилсульфонила; C₂₋₁₂-алкилсульфонилалкила; C₂₋₁₂-аминокарбонилоксиалкила; C₂₋₁₂-гидроксикарбонилалкила; C₂₋₁₂-гидроксиалкилоксикарбонилалкила; C₆₋₁₂-арила; C₇₋₁₂-арилалкила; C₆₋₁₂-арилсульфонила; C₅₋₁₂-гетероарила; C₆₋₁₂-гетероарилалкила; C₅₋₁₂-гетероарилсульфонила; C₃₋₁₂-гетероциклила; и C₄₋₁₂-гетероциклилалкила;

Q является (CR⁹)_x, один из A и E является O, S или NR¹⁰, и другой является (CR⁹)_x или N, где каждый x независимо является 1 или 2; или

Q является N, один из A и E является NR¹⁰ и другой является (CR⁹)_x;

каждый R⁹ независимо является водородом, C₁₋₁₂-алкилом, галогеном или C₁₋₁₂-алкокси; и

R¹⁰ является водородом, C₁₋₁₂-алкилом, C₁₋₁₂-гидроксиалкилом, C₂₋₁₂-алкоксиалкилом, -(CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^f или -(CH₂)_m-(Z)_n-SO₂-(NR^g)_n-R^f.

Во многих таких вариантах R³ и R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать: пятичленную ароматическую группу с одним атомом азота, т.е. пиррольное кольцо; пятичленную ароматическую группу с двумя атомами азота, т.е. пиразольное или имидазольное кольцо; пятичленную ароматическую группу с одним атомом азота и одним атомом кислорода, т.е. оксазольное или изоксазольное кольцо; пятичленную ароматическую группу с одним атомом азота и одним атомом серы, т.е. тиазольное или изотиазольное кольцо; пятичленную ароматическую группу с одним атомом кислорода, т.е. фуранильное кольцо; или пятичленную ароматическую группу с одним атомом серы, т.е. тиофенильное кольцо.

В дополнительных вариантах, R³ и R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать шестичленное циклоалкильное, гетероциклическое, ароматическое или гетероароматическое кольцо, например, гетероциклическое или гетероароматическое с одним атомом азота (например, тетрагидрохинолин или хинолин), шестичленное гетероциклическое или гетероароматическое с двумя атомами азота, например, тетрагидроциннолиновое/тетрагидрохиназолиновое/тетрагидрохиноксалиновое или циннолиновое/хиназолиновое/хиноксалиновое кольцо; шестичленный гетероцикл с одним атомом азота и одним атомом кислорода, т.е. бензоксазиновое кольцо; шестичленный гетероцикл с одним атомом азота и одним атомом серы, т.е. бензотиазоновое кольцо; шестичленный гетероцикл с одним атомом кислорода, т.е.

хромановое кольцо; или шестичленный гетероцикл с одним атомом серы, т.е. тioxромановое кольцо.

В определенных вариантах формулы 4, А является NR^{10} , Q и E являются CR^9 , и $x=1$;
 5 в определенных вариантах формулы 4, А является NR^{10} , Q и E являются CR^9 и $x=2$.

В определенных вариантах формулы 4, E является NR^{10} , А и Q являются CR^9 , и $x=1$;
 в определенных вариантах формулы 4, E является NR^{10} , А и Q являются CR^9 и $x=2$.

В определенных вариантах формулы 4, Q является NR^{10} , А и E являются CR, и $x=1$;
 10 в определенных вариантах формулы 4, Q является NR^{10} , А и E являются CR и $x=2$.

В определенных вариантах формулы 4, А является O, E является N, Q является CR^9 и $x=1$; в определенных вариантах формулы 4, А является O, E является N, Q является CR^9 и $x=2$.

15 В определенных вариантах формулы 4, А является N, E является O, Q является CR^9 и $x=1$; в определенных вариантах формулы 4, А является N, E является O, Q является CR^9 и $x=2$.

В определенных вариантах формулы 4, А является S, E является N, Q является CR^9 и $x=1$; в определенных вариантах формулы 4, А является S, E является N, Q является CR^9 и $x=2$.
 20

В определенных вариантах формулы 4, А является N, E является S, Q является CR^9 и $x=1$; в определенных вариантах формулы 4, А является N, E является S, Q является CR^9 и $x=2$.
 25

В определенных вариантах формулы 4, E является S, А и Q являются CR^9 и $x=1$; в определенных вариантах формулы 4, E является S, А и Q являются CR^9 и $x=2$.

В определенных вариантах формулы 4, E является O, А и Q являются CR^9 и $x=1$; в
 30 определенных вариантах формулы 4, E является O, А и Q являются CR^9 и $x=2$.

В определенных вариантах формулы 4, А является S, E и Q являются CR^9 и $x=1$; в определенных вариантах формулы 4, А является S, E и Q являются CR^9 и $x=2$.

В определенных вариантах формулы 4, А является O, E и Q являются CR^9 и $x=1$; в
 35 определенных вариантах формулы 4, А является O, E и Q являются CR^9 и $x=2$.

В определенных вариантах формулы 4, А является NR^{10} , Q является N, E является CR^9 и $x=1$; в определенных вариантах формулы 4, А является NR^{10} , Q является N, E является CR^9 и $x=2$.
 40

В определенных вариантах формулы 4, E является NR^{10} , Q является N, А является CR^9 и $x=1$; в определенных вариантах формулы 4, E является NR^{10} , Q является N, А является CR^9 и $x=2$.

45 В определенных вариантах формулы 4, R^2 является водородом.

В определенных вариантах формулы 4, R^1 является C_{1-12} -алкилом, C_{2-12} -алкенилом или C_{3-12} -циклоалкилом. В других вариантах, R^1 является этилом, циклопропилом,

изопропенилом или изопропилом. В конкретных вариантах, R^1 является изопропилом. В конкретных вариантах, R^1 является этилом. В конкретных вариантах, R^1 является циклопропилом.

В определенных вариантах формулы 4, R^7 выбирают из: C_{1-12} -алкила, C_{3-12} -циклоалкила; C_{4-12} -циклоалкилалкила; C_{1-12} -галоалкила; C_{1-12} -гидроксиалкила; C_{2-12} -алкоксиалкила; C_{2-12} -алкилсульфонилалкила; ацетила; C_{1-12} -алкилсульфонила; C_{6-12} -арила; C_{7-12} -арилалкила; C_{6-12} -арилсульфонила; C_{5-12} -гетероарила; C_{6-12} -гетероарилалкила; C_{5-12} -гетероарилсульфонила; C_{3-12} -гетероциклила; и C_{4-12} -гетероциклилалкила.

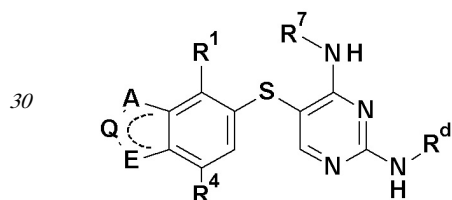
В определенных вариантах формулы 4, R^7 выбирают из: C_{1-12} -алкила, C_{1-12} -гидроксиалкила и C_{1-12} -галоалкила.

В определенных вариантах формулы 4, R^d выбирают из: C_{1-12} -алкила, C_{3-12} -циклоалкила; C_{4-12} -циклоалкилалкила; C_{1-12} -галоалкила; C_{1-12} -гидроксиалкила; C_{2-12} -алкоксиалкила; C_{2-12} -алкилсульфонилалкила; ацетила; C_{1-12} -алкилсульфонила; C_{6-12} -арила; C_{7-12} -арилалкила; C_{6-12} -арилсульфонила; C_{5-12} -гетероарила; C_{6-12} -гетероарилалкила; C_{5-12} -гетероарилсульфонила; C_{3-12} -гетероциклила; и C_{4-12} -гетероциклилалкила.

В определенных вариантах формулы 4, R^d выбирают из: C_{1-12} -алкила, C_{1-12} -гидроксиалкила и C_{1-12} -галоалкила.

В определенных вариантах формулы 4, R^7 и R^d являются водородом.

В некоторых вариантах данного описания соединения могут иметь формулу 5:



Формула 5

где:

R^1 является: C_{1-12} -алкилом; C_{2-12} -алкенилом; C_{3-12} -циклоалкилом; или C_{3-12} -циклоалкенилом; или галогеном;

R^4 является: водородом; C_{1-12} -алкилом; C_{2-12} -алкенилом; C_{2-12} -алкинилом; амина; галогеном; амидо; C_{1-12} -галоалкилом; C_{1-12} -алкокси; гидрокси; C_{1-12} -галоалкокси; нитро; C_{1-12} -гидроксиалкилом; C_{2-12} -алкоксиалкилом; C_{1-12} -гидроксиалкокси; C_{3-12} -алкинилалкокси; C_{1-12} -алкилсульфонил; C_{6-12} -арилсульфонил; циано; C_{6-12} -арилом; C_{5-12} -гетероарилом; C_{3-12} -гетероциклилом; C_{4-12} -гетероциклилалкокси; C_{6-12} -арилокси; C_{5-12} -гетероарилокси; C_{7-12} -арилалкилокси; C_{6-12} -гетероарилалкилокси; необязательно замещенным фенокси; или $-(CH_2)_m-(Z)_n-(CO)-R^f$ или $-(CH_2)_m-(Z)_n-SO_2-(NR^g)_n-R^f$, где m, n и n' каждый независимо является 0 или 1,

Z является O или NR^g , R^f является водородом, C_{1-12} -алкилом, гидроксигруппой, C_{1-12} -алкоксигруппой, аминогруппой, C_{1-12} -гидроксиалкилом или C_{2-12} -алкоксиалкилом, и каждый R^g независимо является водородом или алкилом;

R^7 выбирают из водорода; C_{1-12} -алкила; C_{3-12} -циклоалкила; C_{4-12} -циклоалкилалкила; C_{1-12} -галоалкила; C_{1-12} -галоалкокси; C_{1-12} -гидроксиалкила; C_{2-12} -алкоксиалкила; ацетила; C_{1-12} -алкилсульфонила; C_{2-12} -алкилсульфонилалкила; C_{2-12} -аминокарбонилалкила; C_{2-12} -гидроксикарбонилалкила; C_{2-12} -гидроксиалкилоксикарбонилалкила; C_{6-12} -арила; C_{7-12} -арилалкила; C_{6-12} -арилсульфонила; C_{5-12} -гетероарила; C_{6-12} -гетероарилалкила; C_{5-12} -гетероарилсульфонила; C_{3-12} -гетероциклила; и C_{4-12} -гетероциклилалкила;

R^d выбирают из: водорода; C_{1-12} -алкила; C_{3-12} -циклоалкила; C_{4-12} -циклоалкилалкила; C_{1-12} -галоалкила; C_{1-12} -галоалкокси; C_{1-12} -гидроксиалкила; C_{2-12} -алкоксиалкила; ацетила; C_{1-12} -алкилсульфонила; C_{2-12} -алкилсульфонилалкила; C_{2-12} -аминокарбонилалкила; C_{2-12} -гидроксикарбонилалкила; C_{2-12} -гидроксиалкилоксикарбонилалкила; C_{6-12} -арила; C_{7-12} -арилалкила; C_{6-12} -арилсульфонила; C_{5-12} -гетероарила; C_{6-12} -гетероарилалкила; C_{5-12} -гетероарилсульфонила; C_{3-12} -гетероциклила; и C_{4-12} -гетероциклилалкила;

Q является $(CR^9)_x$, один из A и E является O, S или NR^{10} и другой является $(CR^9)_x$ или N, где каждый x независимо является 1 или 2; или

Q является N, один из A и E является NR^{10} и другой является $(CR^9)_x$;

каждый R^9 независимо является водородом, C_{1-12} -алкилом, галогеном или C_{1-12} -алкоксигруппой; и

R^{10} является водородом, C_{1-12} -алкилом, C_{1-12} -гидроксиалкилом, C_{2-12} -алкоксиалкилом, $-(CH_2)_m-(Z)_n-(CO)-R^f$ или $-(CH_2)_m-(Z)_n-SO_2-(NR^g)_n-R^f$.

В определенных вариантах формулы 5, A является NR^{10} , Q и E являются CR^9 и $x=1$; в определенных вариантах формулы 5, A является NR^{10} , Q и E являются CR^9 и $x=2$.

В определенных вариантах формулы 5 E является NR^{10} , A и Q являются CR^9 и $x=1$; в определенных вариантах формулы 5, E является NR^{10} , A и Q являются CR^9 и $x=2$.

В определенных вариантах формулы 5, Q является NR^{10} , A и E являются CR^9 и $x=1$; в определенных вариантах формулы 5, Q является NR^{10} , A и E являются CR^9 и $x=2$.

В определенных вариантах формулы 5, A является O, E является N, Q является CR^9 и $x=1$; в определенных вариантах формулы 5, A является O, E является N, Q является CR^9 и $x=2$.

В определенных вариантах формулы 5, A является N, E является O, Q является CR^9 и $x=1$; в определенных вариантах формулы 5, A является N, E является O, Q является CR^9 и $x=2$.

В определенных вариантах формулы 5, A является S, E является N, Q является CR^9

и $x=1$; в определенных вариантах формулы 5, А является N, Е является О, Q является CR^9 и $x=2$.

В определенных вариантах формулы 5, А является N, Е является S, Q является CR^9 и $x=1$; в определенных вариантах формулы 5, А является N, Е является S, Q является CR^9 и $x=2$.

В определенных вариантах формулы 5, Е является S, А и Q являются CR^9 и $x=1$; в определенных вариантах формулы 5, Е является S, А и Q являются CR^9 и $x=2$.

В определенных вариантах формулы 5, Е является О, А и Q являются CR^9 и $x=1$; в определенных вариантах формулы 5, Е является О, А и Q являются CR^9 и $x=2$.

В определенных вариантах формулы 5, А является S, Е и Q являются CR^9 и $x=1$; в определенных вариантах формулы 5, А является S, Е и Q являются CR^9 и $x=2$.

В определенных вариантах формулы 5, А является О, Е и Q являются CR^9 и $x=1$; в определенных вариантах формулы 5, А является О, Е и Q являются CR^9 и $x=2$.

В определенных вариантах формулы 5, А является NR^{10} , Q является N, Е является CR^9 и $x=1$; в определенных вариантах формулы 5, А является NR^{10} , Q является N, Е является CR^9 и $x=2$.

В определенных вариантах формулы 5, Е является NR^{10} , Q является N, А является CR^9 и $x=1$; в определенных вариантах формулы 5, Е является NR^{10} , Q является N, А является CR^9 и $x=2$.

В определенных вариантах формулы 5, R^1 является C_{1-12} -алкилом, C_{2-12} -алкенилом или C_{3-12} -циклоалкилом. Предпочтительно, R^1 является этилом, циклопропилом, изопропенилом или изопропилом. В определенных вариантах, R^1 является изопропилом.

В конкретных вариантах, R^1 является этилом. В конкретных вариантах, R^1 является циклопропилом.

В определенных вариантах формулы 5, R^7 выбирают из: C_{1-12} -алкила, C_{3-12} -циклоалкила; C_{4-12} -циклоалкилалкила; C_{1-12} -галоалкила; C_{1-12} -гидроксиалкила; C_{2-12} -алкоксиалкила; C_{2-12} -алкилсульфонилалкила; ацетила; C_{1-12} -алкилсульфонила; C_{6-12} -арила; C_{7-12} -арилалкила; C_{6-12} -арилсульфонила; C_{5-12} -гетероарила; C_{6-12} -гетероарилалкила; C_{5-12} -гетероарилсульфонила; C_{3-12} -гетероциклила; и C_{4-12} -гетероциклилалкила.

В определенных вариантах формулы 5, R^7 выбирают из C_{1-12} -алкила, C_{1-12} -гидроксиалкила и C_{1-12} -галоалкила.

В определенных вариантах формулы 5, R^d выбирают из: C_{1-12} -алкила, C_{3-12} -циклоалкила; C_{4-12} -циклоалкилалкила; C_{1-12} -галоалкила; C_{1-12} -гидроксиалкила; C_{2-12} -алкоксиалкила; C_{2-12} -алкилсульфонилалкила; ацетила; C_{1-12} -алкилсульфонила; C_{6-12} -арила; C_{7-12} -арилалкила; C_{6-12} -арилсульфонила; C_{5-12} -гетероарила; C_{6-12} -гетероарилалкила; C_{5-12} -гетероарилсульфонила; C_{3-12} -гетероциклила; и C_{4-12} -гетероциклилалкила.

12-гетероциклилалкила.

В определенных вариантах формулы 5, R^d выбирают из C_{1-12} -алкила, C_{1-12} -гидроксиалкила и C_{1-12} -галоалкила.

5 В определенных вариантах формулы 5, R^7 и R^d являются водородом.

В определенных вариантах формулы 1, R^4 является C_{1-12} -алкилом, C_{2-12} -алкинилом, циано, C_{0-12} -сульфонамидо, -COOH, галогеном, C_{1-12} -алкокси, C_{1-12} -алкилсульфонилом или C_{5-12} -гетероарилом. В других вариантах, R^4 является метокси, йодом, метансульфонилом или C_{5-12} -гетероарилом. В конкретных вариантах, R^4 является метокси, метилом, циано, бромом, хлором, йодом, $-C\equiv C-CH_3$, $-C\equiv CH$, -COOH, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$ или тетразолилом. В определенных вариантах R^4 может быть метокси, хотя в других вариантах R^4 может быть йодом.

В определенных вариантах формулы 5, R^4 является C_{5-12} -гетероарилом. C_{5-12} -гетероарилом может быть, в определенных вариантах, тетразолил, пиазолил, оксазолил, имидазолил, тиазолил, тиофенил, триазолил, фуранил, изоксазолил, оксадиазолил, бензотиофенил, пиридинил или пирролил. Более конкретно, гетероарилом может быть тетразол-5-ил, пиазол-1-ил, 3-метилпиазол-1-ил, оксазол-2-ил, оксазол-5-ил, имидазол-2-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиофен-3-ил, 5-хлортиофен-2-ил, 1-метилимидазол-2-ил, имидазол-1-ил, пиазол-3-ил, 2-метилтиазол-4-ил, фуран-2-ил, 3,5-диметил-пиазол-1-ил, 4,5-дигидрооксазол-2-ил, изоксазол-5-ил, [1,2,4]-оксадиазол-3-ил, бензо[b]тиофен-3-ил, оксазол-4-ил, фуран-3-ил, 4-метилтиофен-2-ил, тиазол-5-ил, тетразол-1-ил, [1,2,4]-триазол-1-ил, 2-метилтиазол-5-ил, 1-метилпиазол-4-ил, 2-тиолимидазол-1-ил, пиридин-2-ил или 2,5-диметилпиррол-1-ил).

В вариантах данного описания, где любой из R^7 или R^d является C_{3-12} -гетероциклилом или группой, которая включает гетероциклильную группу, указанным гетероциклилом или гетероциклильной группой может быть пиперидинил, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиопиранил или 1,1-диоксотетрагидротиопиранил. Более предпочтительно, указанным гетероциклилом или гетероциклильной группой может быть пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-метансульфонилпиперидин-4-ил, тетрагидропиран-4-ил, тетрагидротиопиран-4-ил или 1,1-диоксотетрагидротиопиран-4-ил.

Где любой из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^c , R^d , R^f , R^g или R^h является C_{1-12} -алкилом или содержит алкильную группу, таким алкилом предпочтительно является низший алкил, т.е. C_{1-6} -алкил, и более предпочтительно, C_{1-4} -алкил.

В данном изобретении также представлен способ лечения заболевания или состояния с применением антагониста P2X3 рецептора, антагониста P2X2/3 рецептора или обоих, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таковом, эффективного количества соединения любой из формул 1-5. Заболеванием может мочеполовое заболевание или заболевание мочевыводящих путей. В других случаях, заболеванием может быть заболевание, связанное с болью. Заболеванием мочевыводящих путей может быть: пониженная емкость мочевого пузыря; частое мочеиспускание; императивное недержание; недержание при стрессе; гиперреактивность мочевого пузыря; доброкачественная гипертрофия простаты; простатит; гиперрефлексия

детрузора; частое мочеиспускание; ночная полиурия; неотложные позывы к мочеиспусканию; гиперактивный мочевой пузырь; тазовая гиперчувствительность; уретрит; простатит; болевой синдром в тазу; простатодиния; цистит; или идиопатическая гиперчувствительность мочевого пузыря.

- 5 Заболеванием, связанным с болью, может быть: воспалительная боль; хирургическая боль; висцеральная боль; зубная боль; предменструальная боль; центральная боль; ожоговая боль; мигрень или гистаминовые головные боли; повреждения нервов; неврит; невралгии; невропатия; отравление; ишемическое повреждение; интерстициальный цистит; раковая боль; вирусная, паразитарная или бактериальная инфекция;
- 10 посттравматическая боль; боль, связанная с синдромом раздраженного кишечника, воспалением кишечника; или подобные.

- В определенных аспектах, в данном изобретении также представлены способы лечения кашля или позывов к кашлю, связанных с респираторным заболеванием, гипертензией, сердечной недостаточностью, диспноэ, апноэ во сне, утомляемостью,
- 15 непереносимостью физической нагрузки, изменением тонуса или активности сонного гломуса у субъекта, и подобные. В дополнительных случаях, расстройства или болезненные состояния могут включать печеночно-клеточную карциному, звон в ушах, мигрень, зуд, диабет, эндометриоз и дисменорею, окклюзивную болезнь периферических артерий (ОБПА), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), атопический
- 20 дерматит и другие формы экземы или дерматита, бурсит, тендонит, фибромиалгию, подагру, замену суставов, каплевидную склеродермию, псориаз и псориазный артрит, герпетическую лихорадку, камни в почках, камни в желчном пузыре, расстройства обоняния, расстройства вкуса, включая дисгевзию или неврогенный глоссит, гастроэзофагеальное рефлюксное заболевание (ГЭРЗ), компульсивное переедание и
- 25 ожирение или боль при серповидноклеточной анемии и ишемии.

- В некоторых вариантах способ лечения заболевания, опосредованного антагонистом P2X3 рецептора, антагонистом P2X2/3 рецептора или обоими, включает введение субъекту, нуждающемуся в таковом, эффективного количества соединения любой из формул 1-5, которое обладает селективностью к P2X3 по сравнению с P2X2/3. Например,
- 30 если лечимое заболевание лечат, по крайней мере, рецептором P2X3, соединение может демонстрировать большую селективность P2X3, чем к P2X2/3.

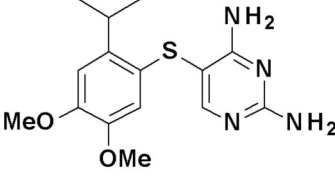
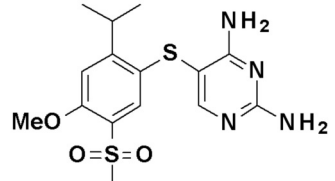
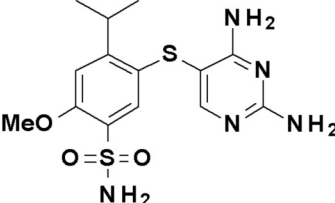
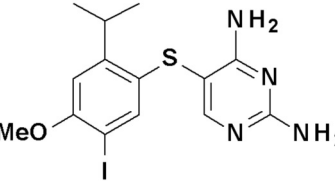
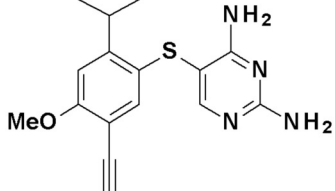
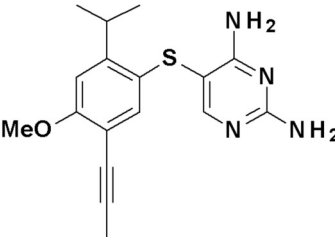
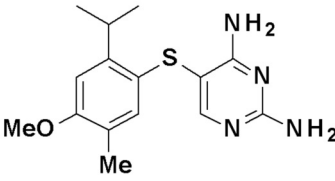
Таким образом, в данном изобретении представлено лечение, которое имеет пониженные побочные эффекты, например, пониженные вкусовые эффекты.

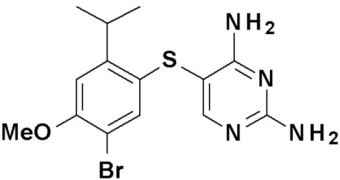
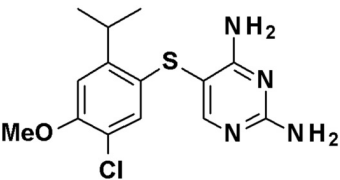
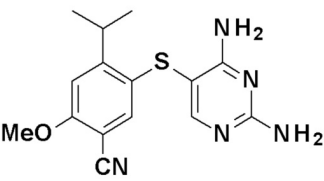
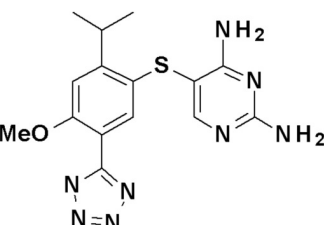
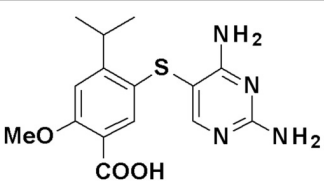
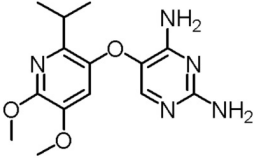
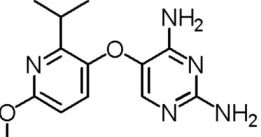
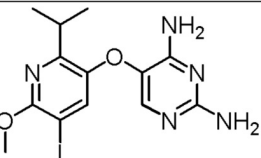
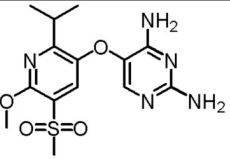
- Типовые соединения в соответствии со способами данного изобретения показаны в
- 35 таблице 1.

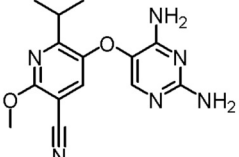
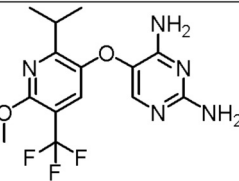
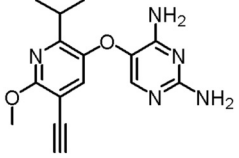
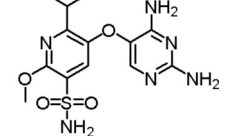
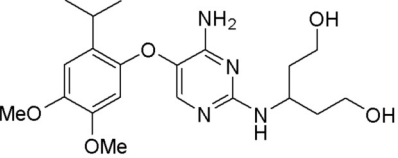
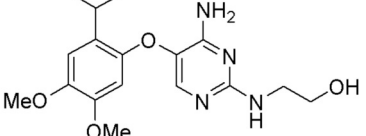
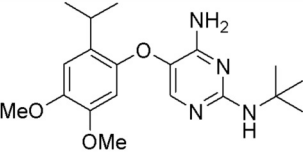
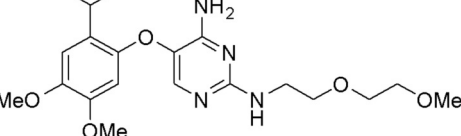
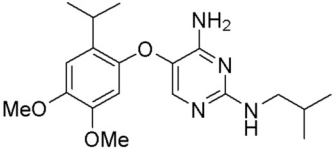
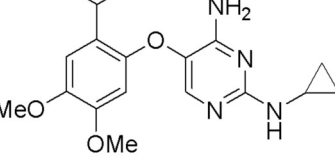
ТАБЛИЦА 1

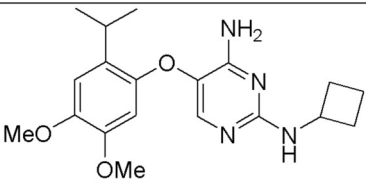
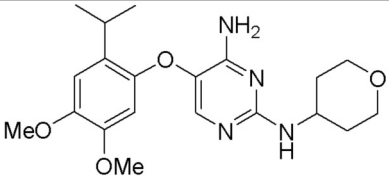
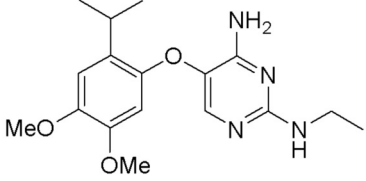
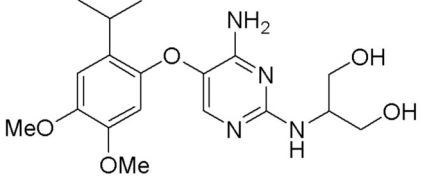
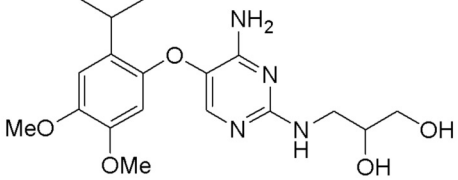
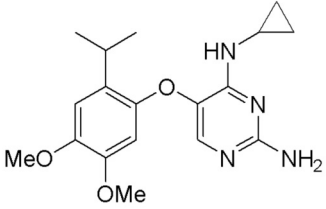
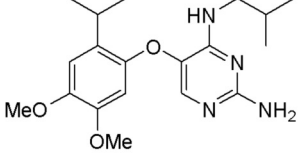
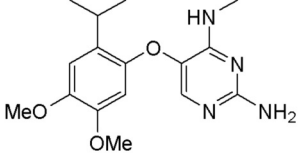
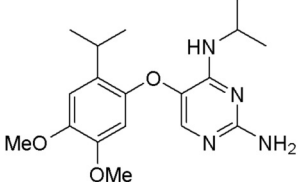
40

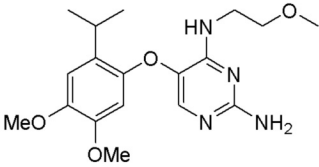
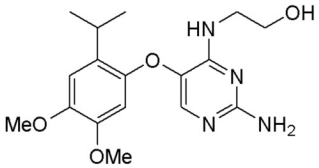
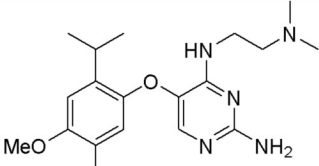
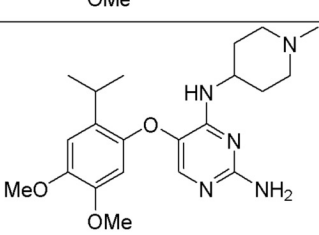
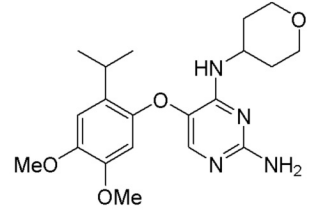
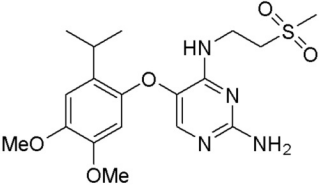
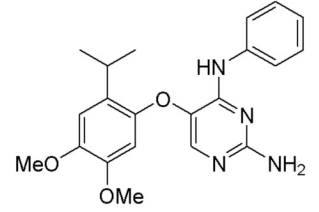
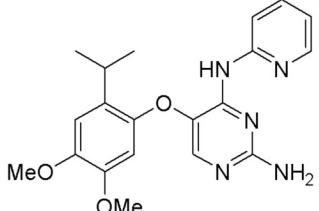
45

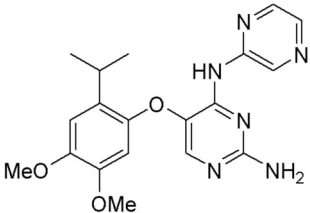
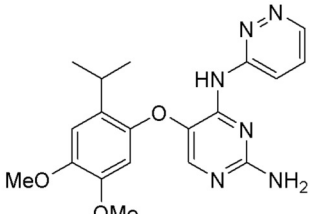
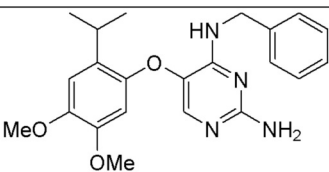
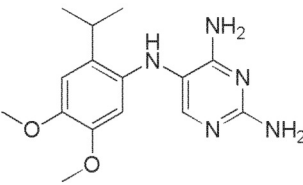
Соединение №	Структура	ММ найдено [M+H] ⁺
1		321,2
2		369,0
3		370,0
4		417,0
5		315,0
6		329,1
7		305,0

5	8		368,9
10	9		325,0
15	10		316,1
20	11		359,1
25	12		335,1
30	13		306,0
35	14		276,1
40	15		401,9
45	16		354,1

17		301,1
18		344,2
19		300,1
20		355,0
21		407,3
22		349,2
23		361,2
24		407,2
25		361,2
26		345,3

27		359,2
28		389,2
29		333,2
30		379,2
31		379,2
32		345,2
33		361,2
34		319,3
35		347,2

36		363,2
37		349,1
38		376,3
39		402,3
40		389,2
41		411,3
42		381,2
43		382,3

44		383,3
45		383,1
46		395,2
47	 AF056	

Соединения в соответствии с данным изобретением могут быть получены множеством способов, изображенных на иллюстративных схемах реакций синтеза, показанных и изображенных здесь.

Исходные материалы и реагенты, применяемые для получения этих соединений, обычно либо доступны от коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Co., либо их получают способами, известными специалистам в данной области техники по методикам, указанным в ссылках, таких как Fieser и Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volumes 1-5 и Supplementals; и Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40. Следующие схемы реакций синтеза являются только иллюстративными для некоторых способов, которыми могут быть синтезированы соединения в соответствии с данным изобретением, и различные модификации этих схем реакций синтеза могут быть сделаны и будут предложены специалистом в данной области техники с учетом описания, представленного в заявке.

Исходные материалы и промежуточные соединения схем реакций синтеза могут быть выделены и очищены, при желании, с помощью обычных методов, включая, но не ограничиваясь ими, фильтрацию, дистилляцию, кристаллизацию, хроматографию и подобные. Такие продукты могут быть охарактеризованы с помощью обычных средств, включая физические константы и спектральные данные.

Если не указано иначе, описанные здесь реакции предпочтительно проводят в инертной атмосфере при атмосферном давлении при температуре реакции в интервале от около -78°C до около 150°C , более предпочтительно, от около 0°C до около 125°C , и наиболее предпочтительно и удобно, при комнатной температуре (или окружающей среды) (КТ), например, около 20°C .

На схеме А иллюстрирован один способ синтеза, применяемый для получения определенного соединения формулы (1):

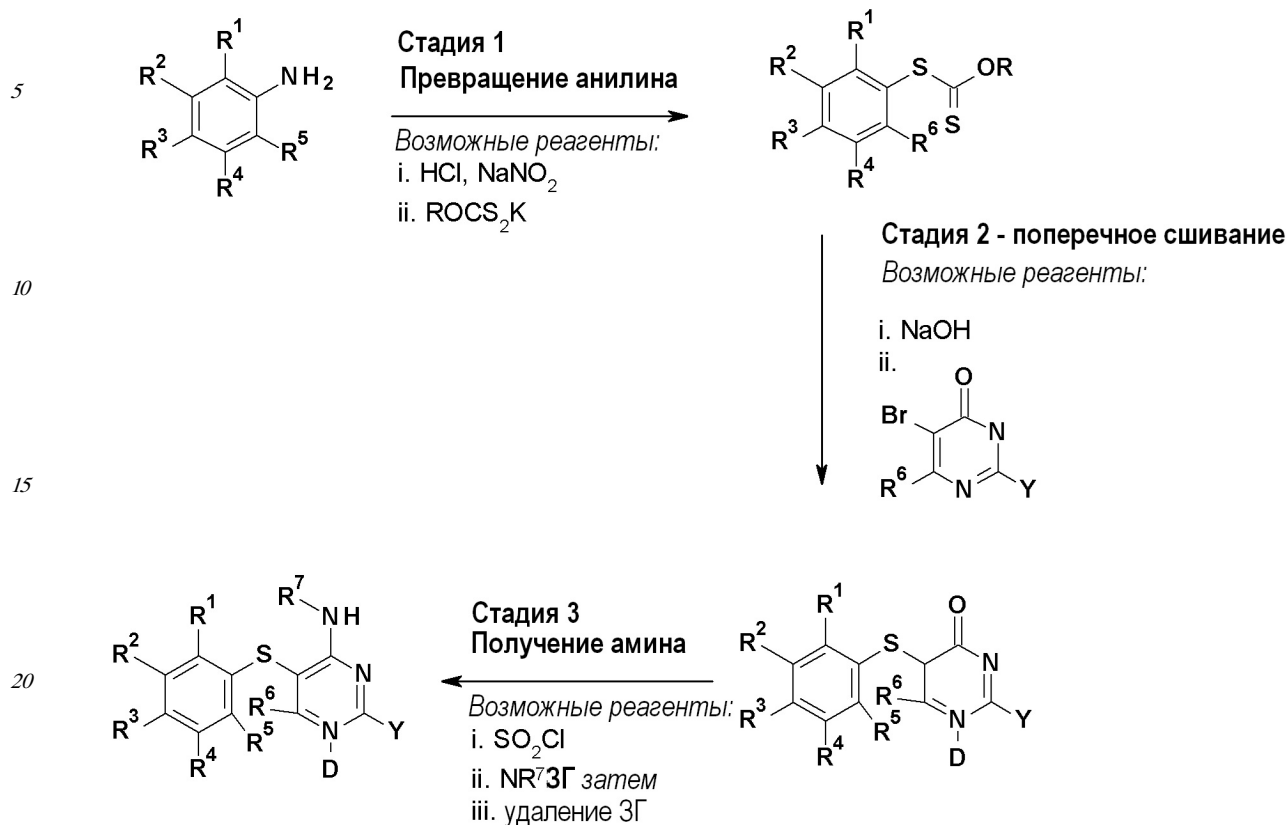


Схема А

В общем, Схема А включает:

взаимодействие необязательно замещенного анилина с ROCS₂K;

взаимодействие полученного сложного тиоэфира с оксидом бромпиридина; и
аминирование полученного полициклического соединения.

Схема В иллюстрирует другой метод синтеза, применяемый для получения
конкретного соединения формулы (1):

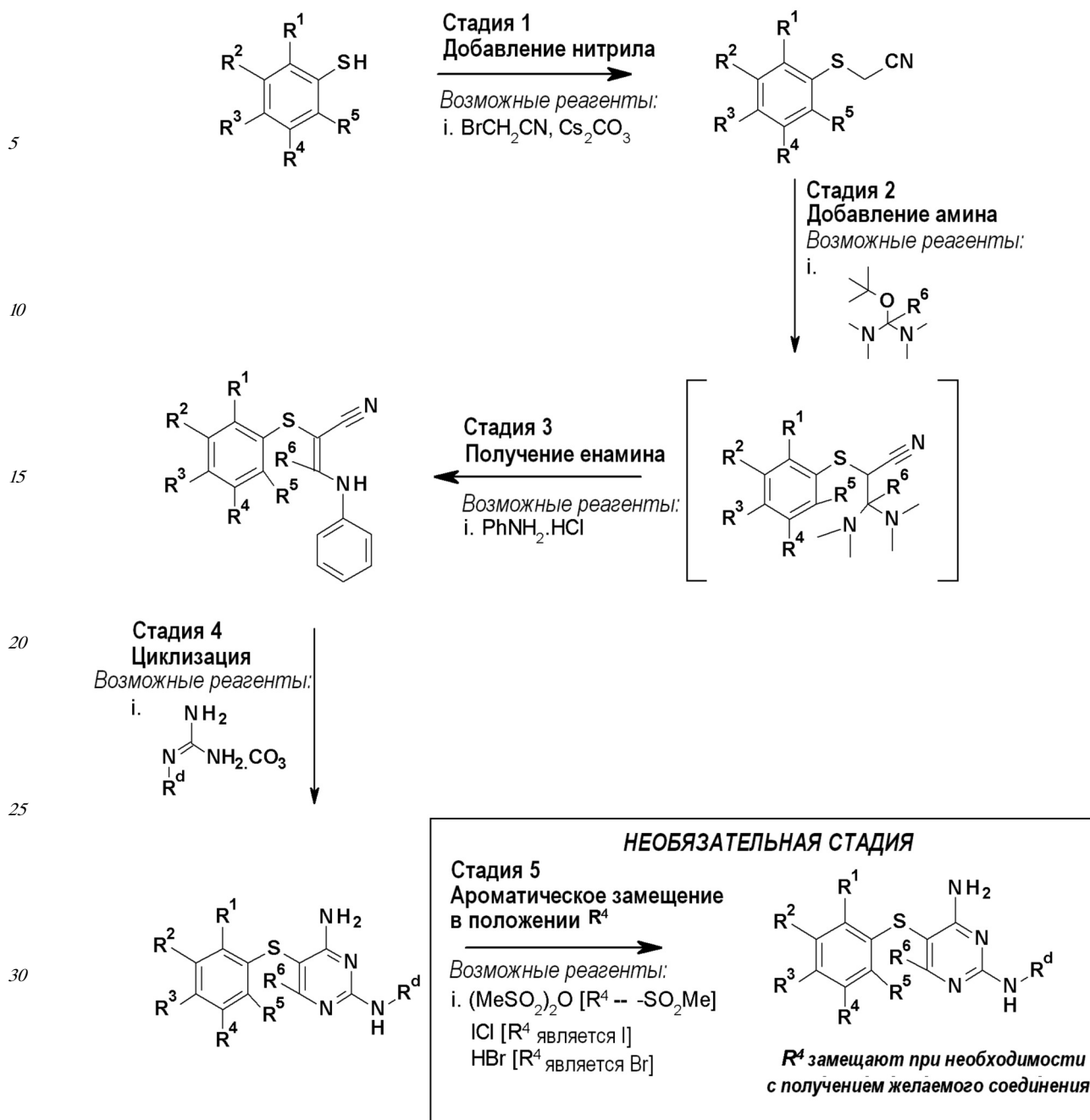


Схема В

В общем, Схема В включает:

взаимодействие необязательно замещенного тиофенола с BrCH_2CN и Cs_2CO_3 ;

добавление амина к полученному тиоэфффу;

получение енаминов из полученного амина; и

циклизацию полученного соединения с получением соединения формулы 1.

На Схеме В дополнительные стадии могут применяться для изменения замещения фенильного кольца. Например, если R^4 является метилом или алкинилом, эти соединения могут быть получены через соответствующее соединение, где R^4 является йодом, например поперечным сшиванием для обмена йодной группы на метильную или алкинильную группу.

Схема С иллюстрирует еще один метод синтеза, применяемый для получения конкретного соединения формулы (1):

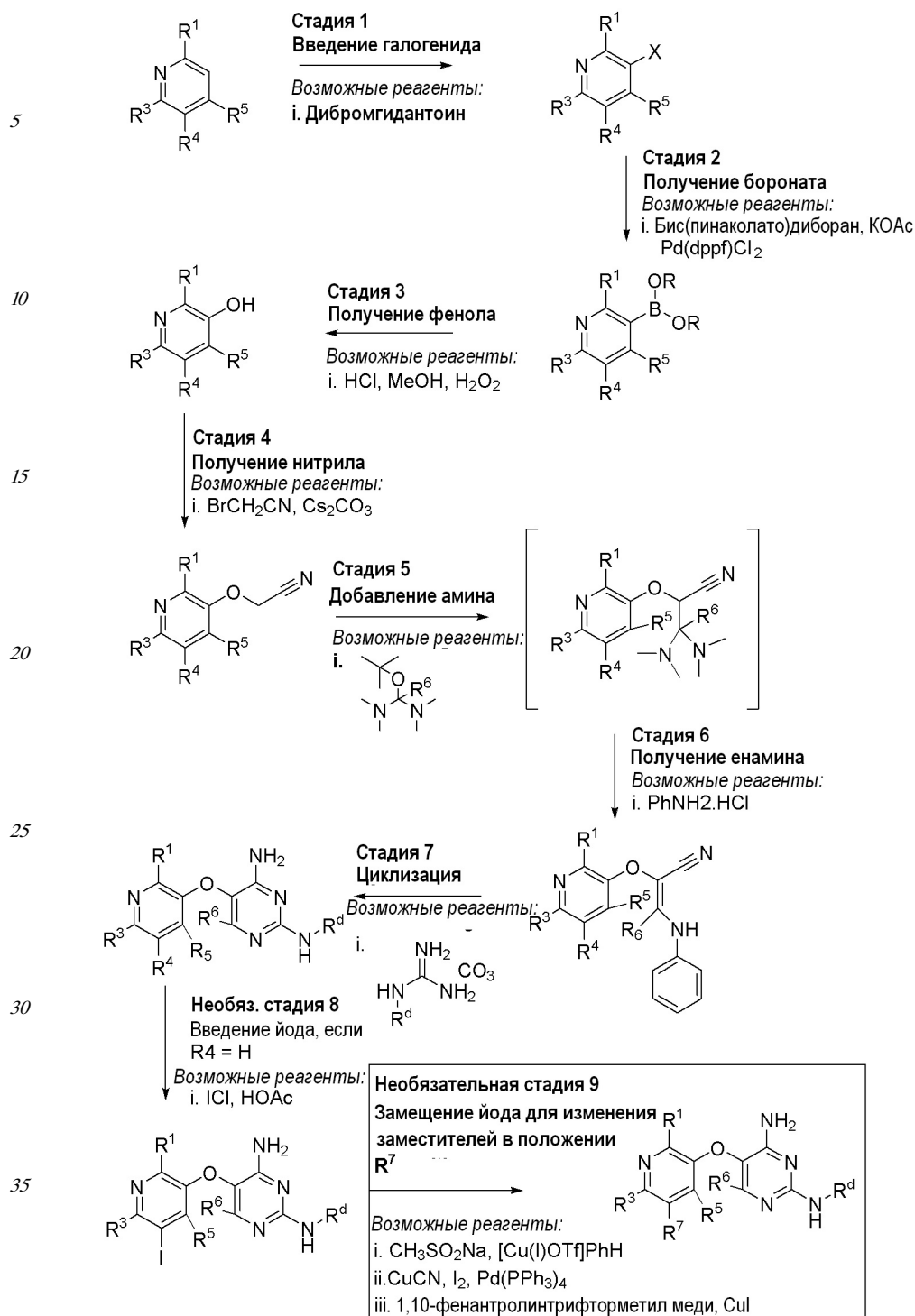


Схема С

В общем, Схема С включает:

галогенирование необязательно замещенного пиридина;

борирование полученного галогенированного пиридина;

превращение бороната в гидроксипиридин;

взаимодействие гидроксипиридина с BrCH₂CN и Cs₂CO₃;

добавление амина к полученному нитриловому эфиру;

получение енамина из полученного амина; и

циклизацию полученного соединения с получением соединения формулы 1.

Схема D иллюстрирует еще один метод синтеза, применяемый для получения конкретного соединения формулы (1):

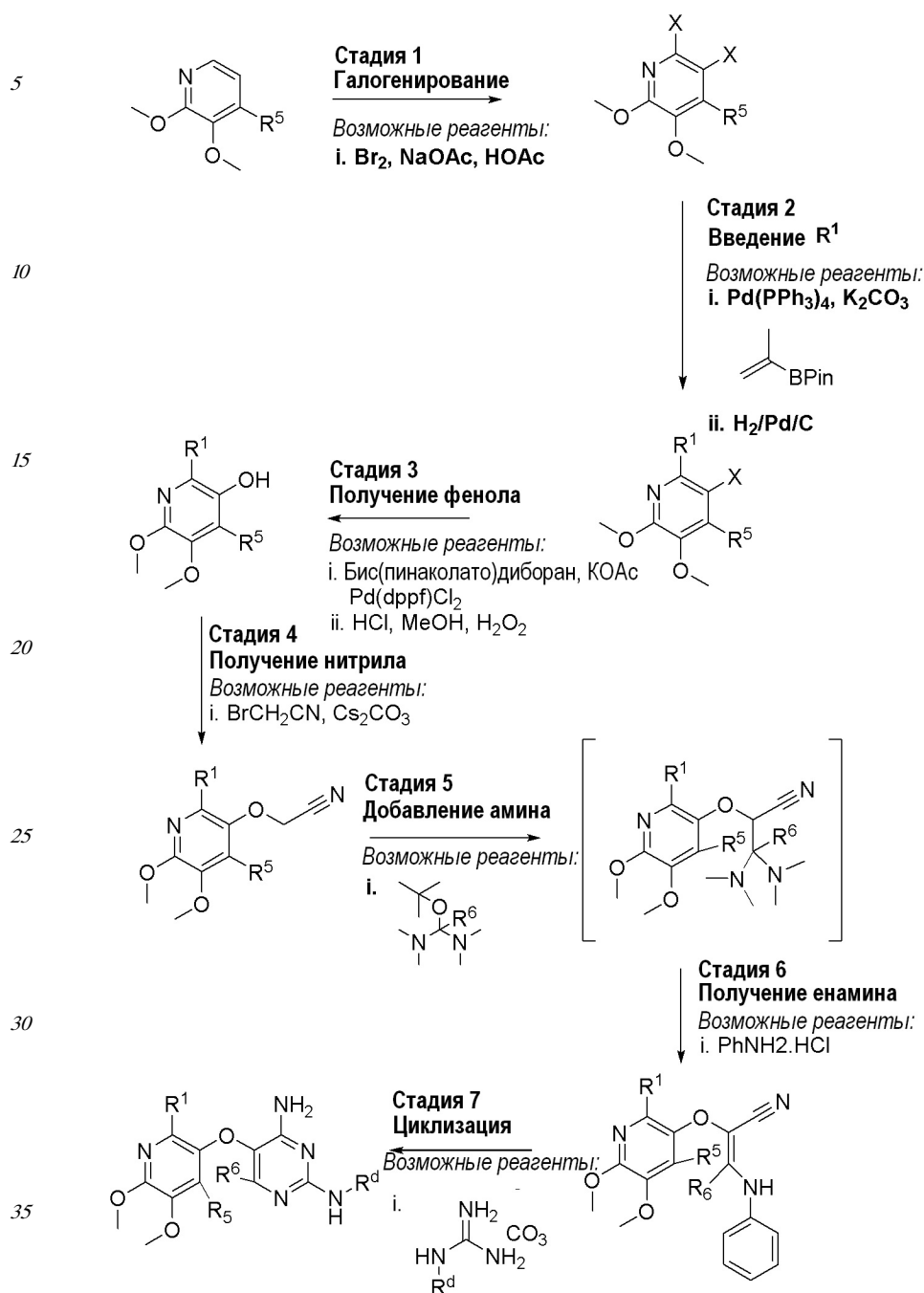


Схема D

В общем, Схема D включает:

галогенирование диметоксипиридина;

введение R^1 в галогенированный диметоксипиридин;

превращение полученного соединения в гидроксипиридин;

взаимодействие гидроксипиридина с BrCH_2CN и Cs_2CO_3 ;

добавление амина к полученному сложному цианоэфиру;

получение енамина из полученного амина; и

циклизацию полученного соединения с получением соединения формулы 1.

Схема D применяется конкретно к соединениям, где $\text{R}^4 = \text{OCH}_3$. Первые две стадии

являются вариантом общей схемы, указанной выше.

Схема 1 иллюстрирует типовой метод синтеза, применяемый для получения конкретного соединения формулы 1n:

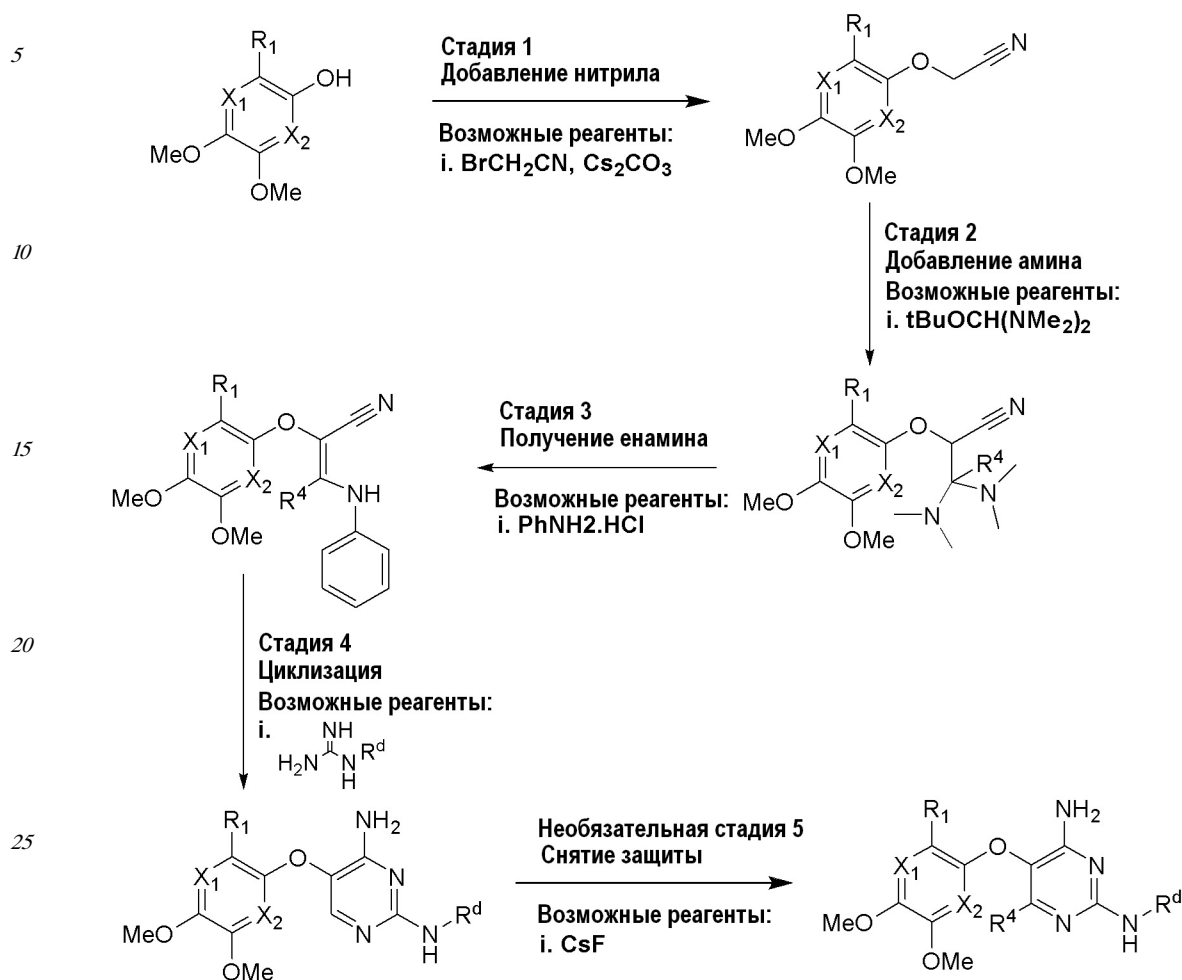


Схема 1

В общем, Схема 1 включает:

Взаимодействие диметоксифенола с BrCH_2CN и Cs_2CO_3 ;

добавление амина к полученному нитроловому эфиру;

получение енамина из полученного амина; и

циклизация полученного соединения с получением соединения формулы 1. В некоторых случаях необязательная стадия требуется для удаления защитных групп для открытия R^d

Схема 2 иллюстрирует другой способ синтеза, применяемый для получения промежуточного соединения, применяемого в синтезе соединения формулы 1n, конкретно для применения на стадии 4 на схеме 1:

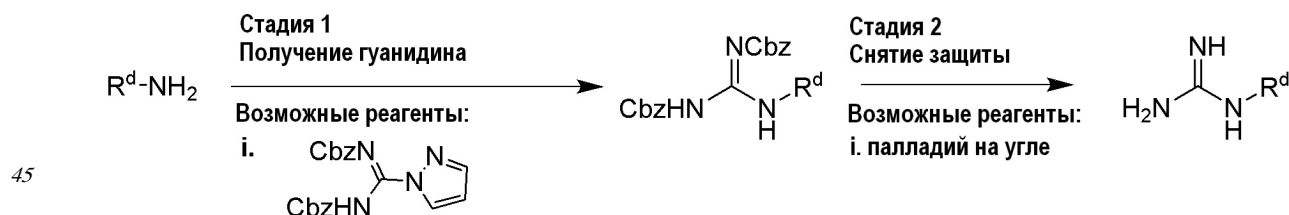


Схема 2

В общем, Схема 2 включает:

Взаимодействие амина с защищенным пиразолгуанидиновым реагентом;
снятие защиты с получением гуанидина, подходящего для применения на стадии 4
схемы 1.

Схема 3 иллюстрирует другой метод синтеза, применяемый для получения
конкретного соединения формулы 1n:

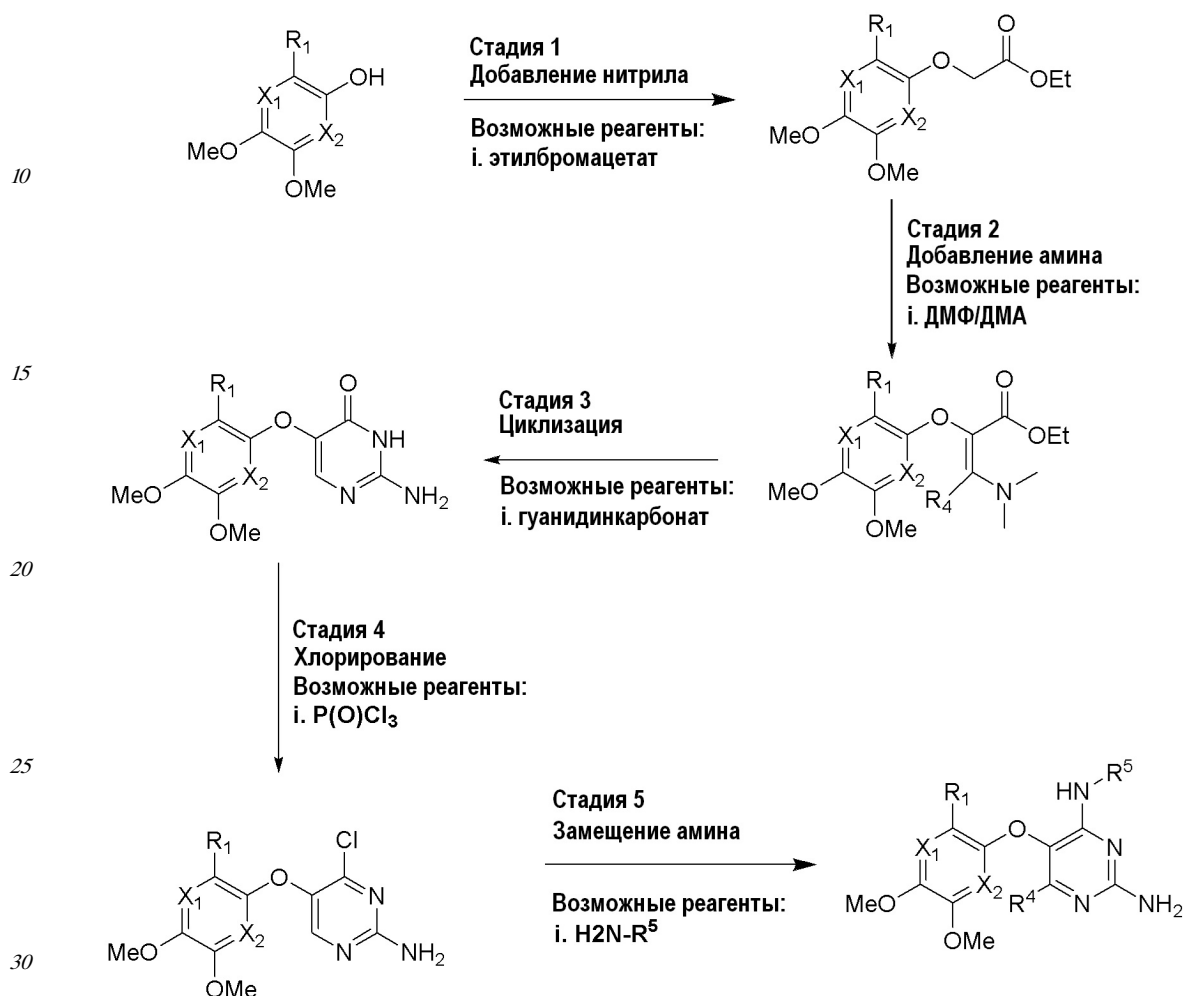


Схема 3

В общем, Схема 3 включает:

взаимодействие диметоксифенола с этилбромацетатом и Cs₂CO₃;

получение енамина из полученного амина;

циклизацию полученного соединения с получением пириmidона;

хлорирование с получением хлорпириmidина; и

замещение хлора с получением соединения формулы 1n.

Соединения в соответствии с данным изобретением применяют для лечения широкого
спектра мочеполовых заболеваний, состояний и расстройств, включая болезненные
состояния мочевыводящих путей, связанные с обструкцией выходного отверстия
мочевого пузыря и состояниями недержания мочи, такими как пониженная емкость
мочевого пузыря, частое мочеиспускание, императивное недержание, недержание мочи
при стрессе, гиперреактивность мочевого пузыря, доброкачественная гипертрофия
простаты (ДГП), простатит, гиперрефлексия детрузора, частое мочеиспускание, ночная
полиурия, неотложные позывы к мочеиспусканию, гиперактивный мочевой пузырь,
тазовая гиперчувствительность, уретрит, простатит, синдром тазовой боли,
простатодиния, цистит и идиопатическая гиперчувствительность мочевого пузыря и

другие симптомы, связанные с гиперактивным мочевым пузырем.

Соединения в соответствии с данным изобретением также применяют для лечения кашля или позывов к кашлю, связанных с респираторным заболеванием, гипертензией, сердечной недостаточностью, диспноэ, апноэ во сне, измененным тонусом или активностью сонного гломуса или у субъекта, и подобные.

Соединения в соответствии с данным изобретением также могут применяться в качестве обезболивающих при лечении заболеваний или состояний, связанных с болью по множеству причин, включающих, но не ограниченных ими, воспалительную боль, хирургическую боль, висцеральную боль, зубную боль, предменструальную боль, центральную боль, ожоговую боль, мигрень или гистаминовые головные боли, повреждения нервов, неврит, невралгии, отравление, ишемическое повреждение, интерстициальный цистит, раковую боль, вирусную, паразитарную или бактериальную инфекцию, посттравматические повреждения (включая переломы и спортивные травмы) и боль, связанную с функциональными заболеваниями кишечника, такими как синдром раздраженного кишечника.

Данное изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие, по крайней мере, одно соединение в соответствии с данным изобретением или отдельный изомер, рацемическую или не рацемическую смесь изомеров или их фармацевтически приемлемую соль или сольват, вместе с, по крайней мере, одним фармацевтически приемлемым носителем, и, необязательно, другими терапевтическими и/или профилактическими ингредиентами.

В общем, соединения в соответствии с данным изобретением вводят в терапевтически эффективном количестве любым из приемлемых способов введения агентов, которые находят похожее применение. Подходящие интервалы доз обычно составляют 1-500 мг в сутки, предпочтительно, 1-100 мг в сутки, и наиболее предпочтительно, 1-30 мг в сутки, в зависимости от множества факторов, таких как тяжесть лечимого заболевания, возраст и относительное состояние здоровья субъекта, эффективность применяемого соединения, способ и форма введения, показания, на которые направлено введение, и предпочтения и практика медицинского специалиста. Специалист в области лечения таких заболеваний сможет, без излишнего экспериментирования и, исходя из квалификации и описания этой заявки, определить терапевтически эффективное количество соединений в соответствии с данным изобретением для данного заболевания.

Соединения в соответствии с данным изобретением могут вводиться в виде фармацевтических композиций, включая такие, которые подходят для перорального (включая буккальное и подъязычное), ректального, назального, местного, легочного, вагинального или парентерального (включая внутримышечное, внутриартериальное, интратекальное, подкожное и внутривенное) введения, или в форме, подходящей для введения ингаляцией или инфузией. Предпочтительным способом введения является пероральный с применением суточного режима дозирования, который может быть скорректирован в зависимости от степени заболевания.

Соединение или соединения в соответствии с данным изобретением, вместе с одним или более обычными адъювантами, носителями или разбавителями, могут быть в виде фармацевтических композиций и стандартных лекарственных форм. Фармацевтические композиции и стандартные лекарственные формы могут содержать обычные ингредиенты в обычных долях, с или без добавления дополнительных активных соединений или действующих веществ, и стандартные лекарственные формы могут содержать любое подходящее эффективное количество активного ингредиента, соразмерное с предполагаемой к применению суточной дозой. Фармацевтические

композиции могут применяться в виде твердых веществ, таких как таблетки или заполненные капсулы, полутвердые вещества, порошки, композиции с замедленным выделением, или жидкостей, таких как растворы, суспензии, эмульсии, эликсиры и заполненные капсулы для перорального применения; или в форме суппозитория для ректального или вагинального введения; или в форме стерильных растворов для инъекций для парентерального применения. Композиции, содержащие около одного (1) миллиграмма активного ингредиента или, более часто, от около 0,01 до около одной сотни (100) миллиграммов, на таблетку, являются особенно подходящими типовыми стандартными лекарственными формами.

Соединения в соответствии с данным изобретением могут быть составлены во множестве пероральных лекарственных форм. Фармацевтические композиции и лекарственные формы могут содержать соединение или соединения в соответствии с данным изобретением или их фармацевтически приемлемые соли в качестве активного ингредиента. Фармацевтически приемлемыми носителями могут быть либо твердые вещества, либо жидкие вещества. Твердые препараты включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, крахмальные капсулы, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердым носителем может быть одно или более веществ, которые также могут действовать в качестве разбавителей, вкусовых добавок, солюбилизаторов, смазывающих агентов, суспендирующих агентов, связующих агентов, консервантов, разрыхляющих агентов или инкапсулирующего материала. В порошках носителем обычно является тонкоизмельченное твердое вещество, которое является смесью с тонкоизмельченным активным компонентом. В таблетках активный компонент обычно смешивают с носителем, имеющим необходимое свойство связывания, в подходящих долях, и прессуют в желаемую форму и размер. Порошки и таблетки, предпочтительно, содержат от около одного (1) до около семидесяти (70) процентов активного соединения. Подходящие носители включают, но не ограничены ими, карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, низкоплавкий воск, масло какао, и подобные. Термин "получение" включает составление активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, с получением капсулы, в которой активный компонент, с или без носителей, окружен носителем, с которым он связан. Также рассматриваются крахмальные капсулы и пастилки. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, крахмальные капсулы и пастилки могут быть в виде твердых форм, подходящих для перорального введения.

Другие формы, подходящие для перорального введения, включают жидкие композиции, включающие эмульсии, сиропы, эликсиры, водные растворы, водные суспензии или твердые препараты, которые превращают непосредственно перед применением в жидкие препараты. Эмульсии могут быть получены в растворах, например, в водных растворах пропиленгликоля, или могут содержать эмульгирующие агенты, например, такие как лецитин, сорбитан моноолеат или аравийская камедь. Водные растворы могут быть получены растворением активного компонента в воде и добавлением подходящих красителей, вкусовых добавок, стабилизаторов и загустителей. Водные суспензии могут быть получены диспергированием тонкоизмельченного активного компонента в воде с вязким материалом, таким как природные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и другие хорошо известные суспендирующие агенты. Твердые препараты включают растворы, суспензии и эмульсии, и могут содержать, в добавление к активному компоненту, красители, вкусовые добавки, стабилизаторы, буферы, искусственные и

натуральные подсластители, диспергаторы, загустители, солюбилизирующие агенты и подобные.

Соединения в соответствии с данным изобретением могут быть составлены для парентерального введения (например, инъекцией, например, болюсной инъекцией или непрерывной инфузией), и могут быть представлены в стандартных лекарственных формах в ампулах, заполненных шприцах, инфузии небольшой дозировки или в многодозных контейнерах с добавленным консервантом. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, например, растворы в водном полиэтиленгликоле.

Примеры масляных или не водных носителей, разбавителей, растворителей или носителей включают пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла (например, оливковое масло) и органические сложные эфиры для инъекций (например, этилолеат), и могут содержать вспомогательные вещества, такие как консервирующие, смачивающие, эмульгирующие или суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Альтернативно, активный ингредиент может быть в форме порошка, полученного асептическим выделением стерильного твердого вещества или лиофилизацией из раствора, для разведения перед применением подходящим носителем, например, стерильной апиrogenной водой.

Соединения в соответствии с данным изобретением могут быть составлены для местного введения на эпидермис в виде мазей, кремов или лосьонов, или в виде трансдермальных пластырей. Мази и кремы могут, например, быть составлены с водной или масляной основой с добавлением подходящих загущающих и/или желирующих агентов. Лосьоны могут быть составлены с водными или масляными основами и обычно дополнительно содержат один или более эмульгирующих агентов, стабилизирующих агентов, диспергирующих агентов, суспендирующих агентов, загустителей или красителей. Композиции, подходящие для местного введения в рот, включают пастилки, содержащие активные агенты во вкусовой основе, обычно сахарозе и аравийской камеди или трагаканте; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и аравийская камедь; и ополаскиватели для рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

Соединения в соответствии с данным изобретением могут быть составлены для введения в виде суппозитория. Низкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масло какао, сначала плавят и гомогенно диспергируют активный компонент, например, перемешиванием. Расплавленную гомогенную смесь затем выливают в формы подходящего размера, охлаждают и отверждают.

Соединения в соответствии с данным изобретением могут быть составлены для вагинального введения. Подходят pessaries, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или спреи, содержащие кроме активного ингредиента такие носители, которые известны в данной области техники.

Представленные соединения могут быть составлены для назального введения. Растворы или суспензии наносят непосредственно в носовую полость обычными средствами, например, капельницей, пипеткой или спреем. Композиции могут быть представлены в одно- или многодозной форме. В последнем случае капельницы или пипетки, это может быть достигнуто введением пациенту подходящей определенной дозы раствора или суспензии. В случае спрея, это может быть достигнуто, например, распылительной мерной помпой для орошения.

Соединения в соответствии с данным изобретением могут быть составлены для аэрозольного введения, особенно в дыхательные пути, включая интраназальное

введение. Соединение обычно имеет маленький размер частиц, например, порядка пяти (5) микрон или менее. Такой размер частиц может быть получен методами, известными в данной области техники, например, микронизацией. Активный ингредиент представлен в упаковке под давлением с подходящим газом-вытеснителем, таким как

5 хлорфторуглерод (ХФУ), например, дихлордифторметан, трихлорфторметан или дихлортетрафторэтан или двуокись углерода или другой подходящий газ. Аэрозоль может также содержать поверхностно-активное вещество, такое как лецитин. Доза лекарства может контролироваться мерным клапаном. Альтернативно, активные ингредиенты могут быть представлены в форме сухого порошка, например, порошковой
10 смеси соединения в подходящей порошковой основе, такой как лактоза, крахмал, производные крахмала, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза и поливинилпирролидин (ПВП). Порошковый носитель может образовывать гель в носовой полости. Порошковая композиция может быть представлена в стандартной форме, например, в капсулах или картриджах из, например, желатина, или блистерных
15 упаковках, из которых порошок может вводиться через ингалятор.

При желании композиции могут быть получены с энтеросолюбильными покрытиями, адаптированными для введения с отложенным или контролируемым выделением активного ингредиента. Например, соединения в соответствии с данным изобретением могут быть составлены в виде устройств для чрезкожного или подкожного введения.

20 Такие системы доставки предпочтительны, когда необходимо отложенное введение соединения, и когда критично соблюдение режима лечения пациентом. Соединения в чрезкожных системах доставки часто присоединяют к приклеивающейся к коже твердой подложке. Целевое соединение также может быть объединено с веществом, способствующим проникновению, например, Азоном (1-додецилазациклогептан-2-
25 оном). Системы доставки с отложенным выделением вводят подкожно в подкожный слой хирургически или инъекцией. Подкожные импланты инкапсулируют соединение в жировую растворимую мембрану, например, силиконовый каучук или биоразлагаемый полимер, например, полимолочную кислоту.

Фармацевтические препараты предпочтительно имеют стандартную лекарственную
30 форму. В такой форме препарат разделен на дозы, содержащие подходящие количества активного компонента. Стандартная лекарственная форма может быть упакованным препаратом, где упаковка содержит отдельные количества препарата, например, упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Также стандартные лекарственные формы могут включать капсулы, таблетки, крахмальные
35 капсулы или пастилки сами по себе, или в подходящем количестве любых из них в упакованной форме.

Другие подходящие фармацевтические носители и их композиции и описаны у Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvania. Типовые фармацевтические композиции,
40 содержащие соединение в соответствии с данным изобретением, описаны здесь.

ПРИМЕРЫ

Представленные ниже способы получения и примеры даны для более четкого понимания и практики данного изобретения специалистом в данной области техники. Они не должны рассматриваться как ограничивающие объем данного изобретения, и
45 являются только иллюстративными и типовыми.

Пример 1: Синтез соединения 1

Соединение 1 получают способом синтеза, указанным на схеме E:

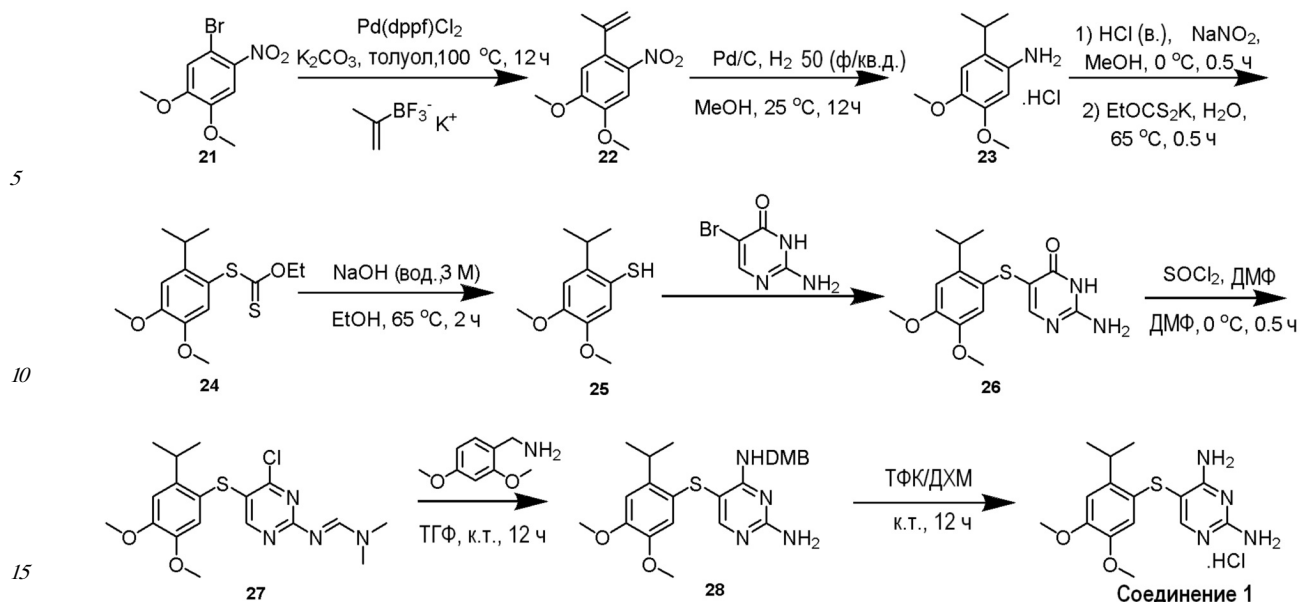


Схема Е

Общая методика получения соединения 22:

К раствору соединения 21 (2,0 г, 7,6 ммоль, 1,0 экв.) и фторида дифтор(изопропенил) борана калия (4,5 г, 30 ммоль, 4,0 экв.) в толуоле добавляют K_2CO_3 (3,16 г, 22 ммоль, 3,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (558 мг, 763 мкмоль, 0,1 экв.) при 25°C под N_2 . Смесь нагревают до 100°C и перемешивают в течение 12 ч. Реакционную смесь сразу концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток затем очищают хроматографией на колонке, элюируя петролевым эфиром:этилацетатом с получением соединения 22 (1,6 г, 6,4 ммоль, 84% выход, 90% Чистота ТСХ) в виде белого твердого вещества, которое применяют сразу на следующей стадии.

Общая методика получения соединения 23:

Смесь соединения 22 (1,6 г, 7,1 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH гидрируют под H_2 (50 ф./кв.д.) с катализатором Pd/C (100 мг) при 25°C в течение 12 ч. Смесь фильтруют через целит, промывают метанолом (200 мл). Фильтрат добавляют к концентрированной HCl (1,0 мл) и затем концентрируют с получением соединения 23 (1,4 г, неочищенный) в виде синего твердого вещества, которое применяют сразу на следующей стадии.

^1H ЯМР: (400 МГц MeOD- d_4) δ 7,00 (с, 1H), 6,92 (с, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,08-3,02 (м, 1H), 1,31 (д, $J=6,4$ Гц, 6H).

Общая методика получения соединения 24:

К раствору соединения 23 (1,3 г, 6,6 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (6,5 мл) и водн. HCl (1,0 M, 13 мл, 2,0 экв.) добавляют по каплям раствор $NaNO_2$ (716 мг, 10 ммоль, 564 мкл, 1,5 экв.) в H_2O (13 мл) при 0°C, затем смесь перемешивают в течение 0,5 ч. После этого, смесь добавляют к раствору этоксикарботиоилсульфанилкалия (2,1 г, 13 ммоль, 2,0 экв.) в H_2O (32 мл) при 65°C. Затем смесь перемешивают в течение 0,5 ч при 65°C. Смесь выливают в воду (150 мл). EtOAc (150 мл) добавляют, и органический слой отделяют. Водный слой экстрагируют EtOAc (150 мл). Экстракты объединяют, сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют с получением неочищенного продукта, который затем очищают на колонке с силикагелем с получением соединения 24 (800 мг, 36% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР:(400 МГц $CDCl_3$) δ 6,95 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,61 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,94 (с,

3H), 3,86 (с, 3H), 3,41-3,83 (м, 1H), 1,35 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,20 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

Общая методика получения соединения 25:

К раствору соединения 24 (700 мг, 2,3 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (8,0 мл) добавляют водн. NaOH (3 М, 8,5 мл, 11 экв.) при 25°C. Затем смесь нагревают до 65°C и перемешивают в течение 2 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 1,4-дитиоэритритол (CAS: 6892-68-8, 20 мг). Смесь доводят до pH=5 с 10% водн. HCl, затем экстрагируют EtOAc (100 мл×2). Органический слой сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют. Фильтрат концентрируют с получением соединения 25 (500 мг, неочищенный) в виде бесцветного масла, которое применяют сразу без дальнейшей очистки.

Общая методика получения соединения 26:

К раствору соединения 25 (400 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (5,0 мл) добавляют 2-амино-5-бром-1H-пиримидин-6-он (357 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) и K₂CO₃ (779 мг, 5,6 ммоль, 3,0 экв.) при 25°C. Затем смесь нагревают до 80°C в герметичной пробирке и перемешивают в течение 1 ч в микроволнах. Смесь фильтруют. Фильтровальную лепешку промывают ДМФ (1 мл). Раствор ДМФ собирают и объединяют и очищают преп-ВЭЖХ с получением 26 (220 мг, 35% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР: (400 МГц ДМСО-*d*₆) δ 11,16 (шс, 1H), 7,66 (с, 1H), 6,84-6,77 (м, 4H), 3,76 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,53-3,33 (м, 1H), 1,18 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

ЖХМС:[M+H] 321,1.

Общая методика получения соединения 27:

К раствору ДМФ (143 мг, 1,9 ммоль, 151 мкл, 4,8 экв.) добавляют по каплям SOCl₂ (246 мг, 2,0 ммоль, 150 мкл, 5,1 экв.) на охлаждающей бане при 0°C. Полученную смесь добавляют к раствору 26 (130 мг, 404 мкмоль, 1,0 экв.) в ДМФ (3,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивают в течение 0,5 ч при 0°C. Реакционную смесь концентрируют с получением соединения 27 (160 мг, неочищенный) в виде бесцветного масла, которое применяют сразу без дальнейшей очистки.

ЖХМС:[M+H] 395,2.

Общая методика получения соединения 28:

К раствору соединения 27 (160 мг, 405 мкмоль, 1,0 экв.) в ТГФ (4,0 мл) добавляют 2,4-DMBNH₂ (2,4-диметоксибензиламин, 3,4 г, 20 ммоль, 50 экв.) при 25°C. Полученную смесь перемешивают в течение 12 ч при 25°C. Смесь разбавляют насыщенным раствором соли (50 мл) и затем экстрагируют EtOAc (100 мл). Органический слой сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют с получением неочищенного продукта, который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением соединения 28 (120 мг, 85% ЖХМС чистота) в виде бесцветного масла, которое применяют сразу на следующей стадии.

ЖХМС: [M+H] 471,2.

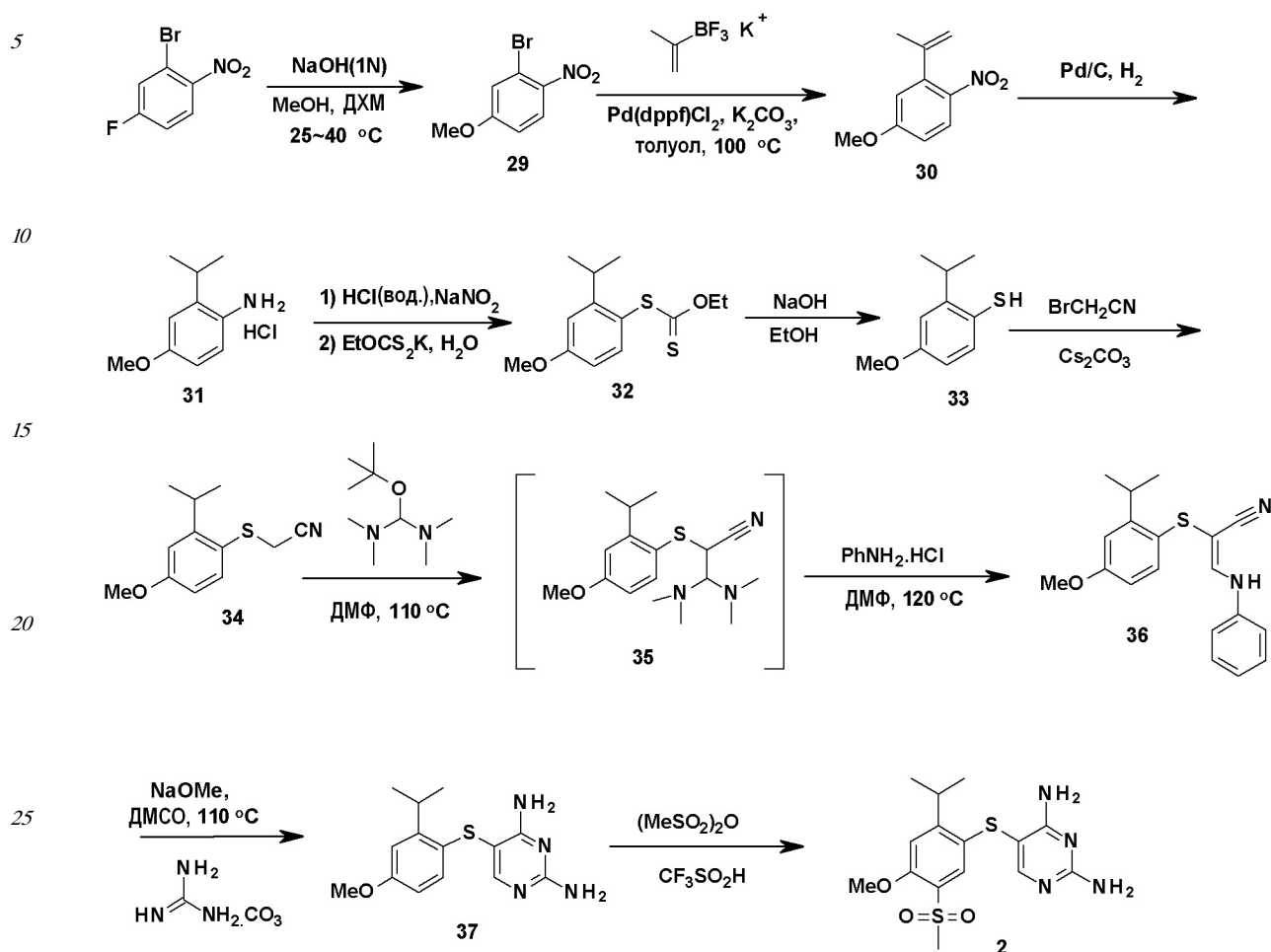
Общая методика получения соединения 1:

К раствору соединения 28 (120 мг, 255 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (4,0 мл) добавляют ТФК (6,1 г, 54 ммоль, 4,0 мл, 211 экв.) при 25°C, смесь перемешивают в течение 12 ч при 25°C. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта, который очищают преп-ВЭЖХ с получением 1 (15 мг, 100% ЖХМС чистота, 13% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР: (400 МГц MeOD-*d*₄) 7,78 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,61-3,53 (м, 1H), 1,26 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

ЖХМС: [M+H]⁺ 321,2.**Пример 2: Синтез соединения 2**

Соединение 2 получают способом синтеза, указанным на схеме F:

**Схема F**

Общая методика получения соединения 29:

К раствору 2-бром-4-фтор-1-нитробензола (60,0 г, 273 ммоль, 1,00 экв.) в смеси дихлорметана (400 мл) и метанола (440 мл) добавляют 1 М NaOH водный раствор (1,00 л). Затем добавляют каталитическое количество БТБА (бромид тетрабутиламмония, 360 мг, 1,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение 16 ч.

Реакционную смесь разделяют между ДХМ и водой. Затем водный слой экстрагируют дихлорметаном (3×300 мл). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем с получением соединения 29 (43,1 г, 186 ммоль, 68% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР: (400 МГц, Хлороформ-d) 8,00 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,93 (дд, J=2,6, 9,3 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H).

Общая методика получения соединения 30:

Две параллельные реакции проводят, как описано ниже, и затем объединяют для экстракции и очистки.

К раствору 29 (40,0 г, 172 ммоль, 1,00 экв.) и фторида дифтор(изопропенил)борана калия (51,0 г, 344 ммоль, 2,00 экв.) в толуоле (200 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (12,6 г, 17,2 ммоль, 0,10 экв.) и K₂CO₃ (71,5 г, 517 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивают

при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N₂.

Две реакционные смеси объединяют и разделяют между этилацетатом (200 мл) и водой (200 мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (3×200 мл). Затем объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем с получением соединения **30** (45,0 г, 233 ммоль, 67% выход) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР: (400 МГц, Хлороформ-d) 8,01 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=2,9, 9,0 Гц, 1H), 6,76 (д, J=2,6 Гц, 1H), 5,17-5,14 (м, 1H), 4,93 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,08 (с, 3H).

Общая методика получения соединения **31**:

К раствору **30** (45,0 г, 233 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (800 мл) добавляют Pd/C (4,18 г, 1,97 ммоль, 5% масс.). Смесь перемешивают при 25°C под H₂ (50 ф./кв.д.) в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтруют через целит и промывают метанолом (300 мл). К фильтрату добавляют 12М HCl (40,0 мл). Затем смесь концентрируют с получением соединения **31** (53,7 г, неочищенный, HCl) в виде пурпурного твердого вещества, которое сразу применяют на следующей стадии.

¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆) 10,16 (шс, 3H), 7,38-7,32 (м, 1H), 6,91 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,86-6,80 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,08 (тд, J=6,7, 13,6 Гц, 1H), 1,16 (д, J=7,1 Гц, 6H).

Общая методика получения соединения **32**:

Две параллельные реакции проводят, как описано ниже, и затем объединяют для экстракции и очистки.

К раствору **31** (19,4 г, 95,9 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (70,0 мл) и HCl (1 М, 193 мл, 56,4 экв.) добавляют по каплям раствор NaNO₂ (7,94 г, 115 ммоль, 6,25 мл, 1,20 экв.) в H₂O (80,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч. Затем смесь добавляют по каплям к раствору EtOCS₂K (30,7 г, 192 ммоль, 2,00 экв.) в H₂O (500 мл) при 25°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 ч. Две реакционные смеси объединяют и разделяют между этилацетатом (500 мл) и water (500 мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем с получением соединения **32** (22,0 г, 81,4 ммоль, 84% выход) в виде коричневого масла которое сразу применяют на следующей стадии.

¹H ЯМР: (400 МГц, Хлороформ-d) 7,43-7,38 (м, 1H), 6,93 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=2,6, 8,4 Гц, 1H), 4,61 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,38 (тд, J=6,8, 13,7 Гц, 1H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,21 (д, J=7,1 Гц, 6H).

Общая методика получения соединения **33**:

К раствору **32** (22,0 г, 81,4 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (200,00 мл) добавляют NaOH (3М, 298 мл, 11,0 экв.). Затем смесь перемешивают при 65°C в течение 2 ч. Добавляют 1,4-дитиозэритритол (200 мг). Смесь доводят до pH=5 с 3М HCl (290 мл). Затем смесь разделяют между этилацетатом (300 мл) и водой (300 мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением соединения **33** (13,3 г, неочищенный) в виде коричневого масла которое сразу применяют на следующей стадии.

¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆) 7,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,70-6,65 (м, 1H), 4,80 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,11 (тд, J=6,9, 13,5 Гц, 1H), 1,15 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Общая методика получения соединения 34:

К раствору 33 (13,3 г, 72,9 ммоль, 1,00 экв.) в CH_3CN (100 мл) добавляют BrCH_2CN (13,1 г, 109 ммоль, 1,50 экв.) и Cs_2CO_3 (35,6 г, 109 ммоль, 1,50 экв.). Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разделяют между этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (3×80 мл). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем с получением соединения 34 (10,6 г, 47,9 ммоль, 65% выход) в виде коричневого масла.

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6) 7,54 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 6,86 (дд, $J=2,9, 8,6$ Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,50 (тд, $J=7,0, 13,8$ Гц, 1H), 1,19 (д, $J=6,6$ Гц, 6H).

Общая методика получения соединения 35:

К раствору 34 (10,6 г, 47,9 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (80,0 мл) добавляют 1-трет-бутоксид-N,N,N',N'-тетраметилметандиамина (16,7 г, 95,8 ммоль, 2,00 экв.). Затем смесь перемешивают при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь применяют сразу на следующей стадии.

Общая методика получения соединения 36:

К раствору 35 (15,4 г, 47,9 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (150 мл) добавляют анилингидрохлорид (31,0 г, 240 ммоль, 5,00 экв.). Смесь перемешивают при 120°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разделяют между толуолом (100 мл) и водой (100 мл). Затем водный слой экстрагируют толуолом (3×80 мл). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением соединения 36 (32,3 г, неочищенный) в виде коричневого масла, которое сразу применяют на следующей стадии.

^1H ЯМР: (400 МГц, Хлороформ-d) 7,34 (дт, $J=3,5, 7,1$ Гц, 5H), 7,15 (д, $J=7,9$ Гц, 3H), 6,98 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 6,71 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,49 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 1,29 (д, $J=7,1$ Гц, 6H).

Общая методика получения соединения 37:

К раствору 36 (32,3 г, 100 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО (300 мл) добавляют CH_3ONa (16,1 г, 299 ммоль, 3,00 экв.) и гуанидинкарбонат (26,9 г, 149 ммоль, 1,50 экв.). Смесь перемешивают при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разделяют между этилацетатом (200 мл) и водой (200 мл). Затем водный слой экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем и преп-ВЭЖХ с получением соединения 37 (4,00 г, 13,8 ммоль, 13% выход) в виде желтого твердого вещества, которое сразу применяют на следующей стадии.

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6) 7,82 (с, 1H), 6,79 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,69-6,66 (м, 1H), 6,31 (шс, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,40-3,35 (м, 1H), 1,17 (д, $J=6,6$ Гц, 6H).

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 291,1

Общая методика получения соединения 2:

К смеси 37 (200 мг, 689 мкмоль, 1,00 экв.) и метилсульфонилметансульфоната (480 мг, 2,76 ммоль, 4,00 экв.) добавляют $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (310 мг, 2,07 ммоль, 182 мкл, 3,00 экв.). Затем смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Смесь доводят до pH=8 насыщ. NaHCO_3 (10 мл). Смесь разделяют между этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Затем водный слой экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои

сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением соединения 2 (46,0 мг, 125 мкмоль, 18% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6) 7,84 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,36 (шс, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,46-3,39 (м, 1H), 3,13 (с, 3H), 1,26 (д, $J=6,6$ Гц, 6H).

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369,0.

Пример 3: Синтез соединения 3

Соединение 3 получают способом синтеза, указанным на схеме G:

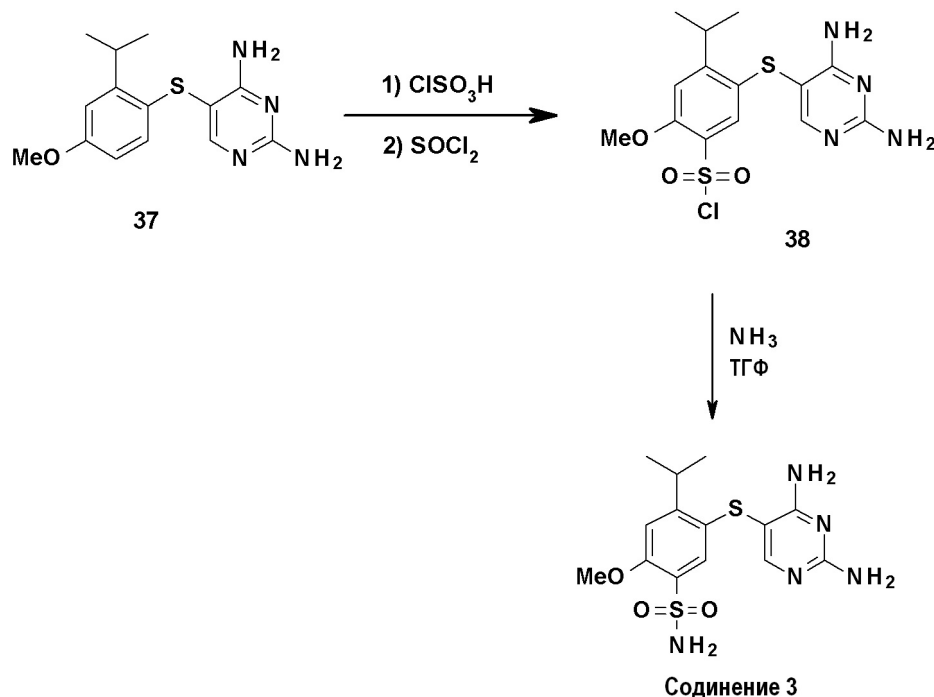


Схема G

Соединение 37 получают, как показано выше в Примере 2.

Общая методика получения соединения 38:

Смесь 37 (200 мг, 689 мкмоль, 1,00 экв.) и хлористого сульфурин (802 мг, 6,89 ммоль, 458 мкл, 10,0 экв.) перемешивают при 20°C в течение 2,5 ч. Затем добавляют SOCl_2 (164 мг, 1,38 ммоль, 99,9 мкл, 2,00 экв.). Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Смесь применяют на следующей стадии сразу без обработки и очистки.

Общая методика получения соединения 3:

Соединение 38 добавляют к охлажденному раствору NH_3 (10 моль/л, 1,38 мл, 20,0 экв.) в ТГФ (1,38 мл) медленно при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Смесь фильтруют и промывают CH_3OH (30 мл). Фильтрат концентрируют, и остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением 3 (37,0 мг, 100 мкмоль, 14% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6) 7,87 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,96 (с, 2H), 6,41 (шс, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,45 (тд, $J=6,7$, 13,6 Гц, 1H), 2,07 (с, 2H), 1,27 (д, $J=7,1$ Гц, 6H).

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370,0.

Пример 4: Синтез соединения 4

Соединение 4 получают способом синтеза, указанным на схеме H

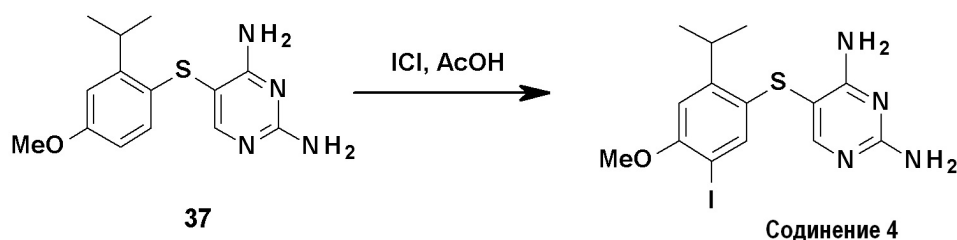


Схема Н

Соединение 37 получают, как показано выше в Примере 2.

Общая методика получения соединения 4:

10 К раствору 37 (1,50 г, 5,17 ммоль, 1,00 экв.) в HOAc (15,00 мл) добавляют ICl (1,01 г, 6,20 ммоль, 316 мкл, 1,20 экв.) и H₂O (93,1 мг, 5,17 ммоль, 1,80 мл, 1,00 экв.). Смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Затем добавляют ICl (1,01 г, 6,20 ммоль, 316 мкл, 1,20 экв.) и смесь перемешивают при 40°C в течение 12 ч. Добавляют еще порцию ICl (1,01 г, 6,20 ммоль, 316 мкл, 1,20 экв.). Смесь перемешивают при 40°C еще 12 ч. Смесь доводят до pH=7 насыщ. NaHCO₃ (40 мл). Затем смесь разделяют между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (3×30 мл).

Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют.

Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем с получением 4 (1,00 г, 2,40 ммоль, 46% выход).

100 мг твердого вещества затем очищают разделением СЖХ с получением 25 мг 4 в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆) 7,89 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,53 (шс, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,44-3,36 (м, 1H), 1,24 (д, J=6,6 Гц, 6H).

ЖХМС: [M+H]⁺ 417,0.

Пример 5: Синтез соединения 5

Соединение 5 получают способом синтеза, указанным на схеме I:

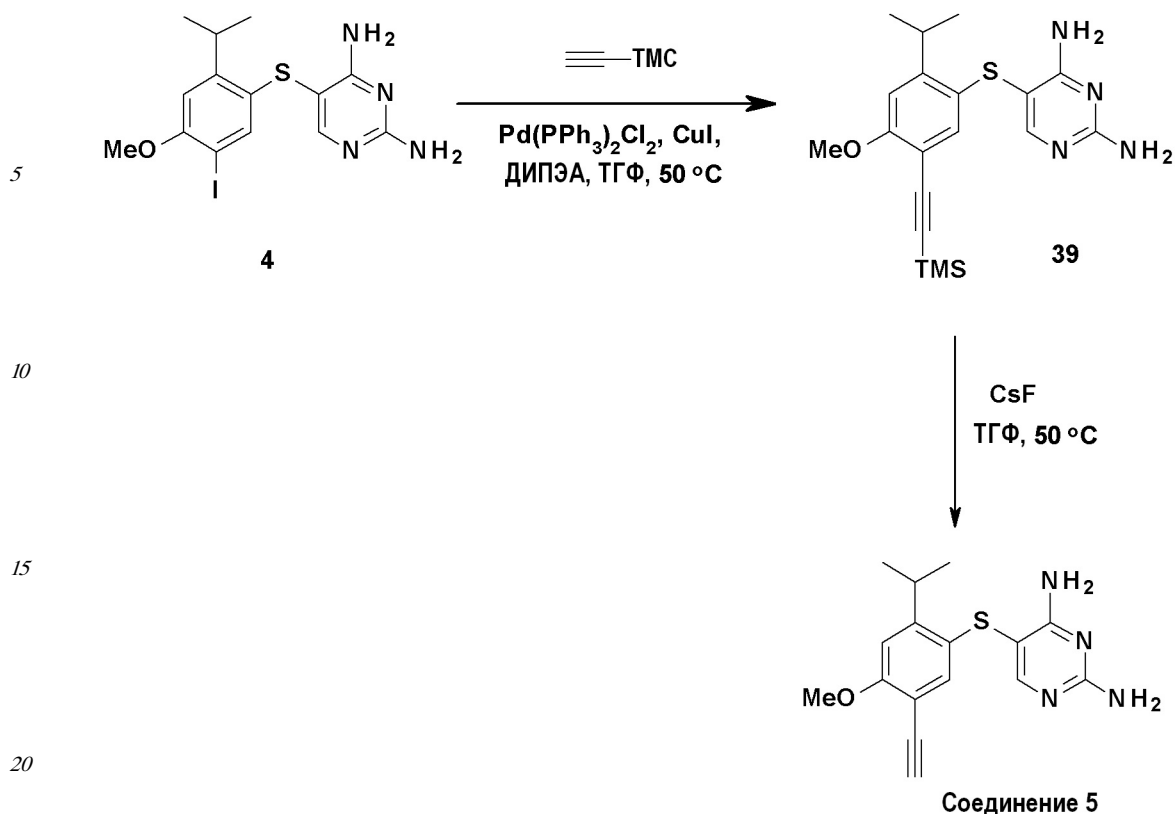


Схема I

Соединение 4 получают, как показано выше в Примере 4.

Общая методика получения соединения 39:

25 К раствору 4 (300 мг, 721 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (3,00 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (202 мг, 288 мкмоль, 0,400 экв.) и CuI (27,4 мг, 144 мкмоль, 0,200 экв.) под N_2 . Затем добавляют этинил(триметил)силан (177 мг, 1,80 ммоль, 2,50 экв.) и диизопропилэтиламин (745 мг, 5,77 ммоль, 8,00 экв.). Смесь нагревают до 50°C в течение 12 часов под N_2 .

30 Реакционную смесь выливают в водн. NH_4Cl (15% масс., 3 мл) и экстрагируют этилацетатом (4×6 мл). Объединенные органические слои концентрируют при пониженном давлении с получением коричневого масла. Остаток очищают преп-ТСХ с получением 39 (110 мг, 284 мкмоль, 39% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

35 ^1H ЯМР: (400 МГц, Метанол- d_4) 7,92-7,90 (м, 1H), 6,91-6,87 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,56-3,49 (м, 1H), 1,31-1,26 (м, 6H), 0,19 (с, 9H).

Общая методика получения соединения 5:

40 К смеси 39 (95,0 мг, 246 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (2,00 мл) добавляют CsF (373 мг, 2,46 ммоль, 90,6 мкл, 10,0 экв.) одной порцией. Смесь перемешивают при 50°C в течение 2 ч под N_2 . Смесь выливают в H_2O (5 мл). Водную фазу экстрагируют этилацетатом (4×10 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением светло-желтого твердого вещества. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с

45 получением 5 (15,0 мг, 47,7 мкмоль, 19% выход) в виде белого твердого вещества.
 ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6) 7,87 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,43 (шс, 2H), 4,13 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,41 (тд, $J=6,8$, 13,7 Гц, 1H), 1,24 (д, $J=6,6$ Гц, 6H).

ЖХМС: $[M+H]^+$ 315,0.

Пример 6: Синтез соединения 6

Соединение 6 получают способом синтеза, указанным на схеме J

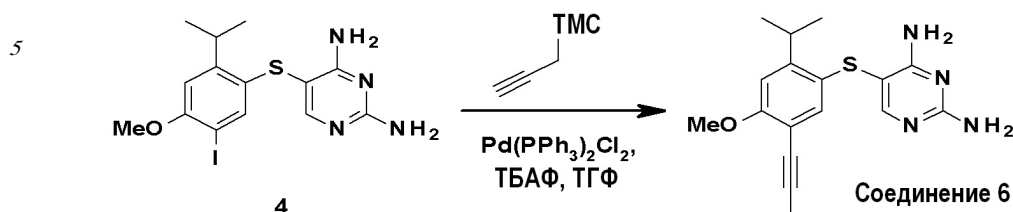


Схема J

Исходное соединение 4 получают, как показано выше в Примере 4.

Общая методика получения соединения 6:

15 К смеси 4 (200 мг, 480 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (4,00 мл) добавляют триметил(проп-2-инил)силан (135 мг, 1,20 ммоль, 179 мкл, 2,50 экв.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (169 мг, 240 мкмоль, 0,5 экв.) и фторид тетрабутиламмония (1 моль/л, 1,44 мл, 3,00 экв.). Смесь дегазируют и затем нагревают до 50°C в течение 12 ч под N_2 . Остаток выливают в H_2O (5 мл).

20 Водную фазу экстрагируют этилацетатом (3×8 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением светло-желтого твердого вещества. Твердое вещество очищают преп-ВЭЖХ с получением 6 (16,0 мг, 48,7 мкмоль, 10% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

25 ^1H ЯМР: (400 МГц, $DMCO-d_6$) 7,86 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,42 (шс, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,43-3,36 (м, 1H), 1,99 (с, 3H), 1,24 (д, $J=7,1$ Гц, 6H).

ЖХМС: $[M+H]^+$ 329,1.

Пример 7: Синтез соединения 7

Соединение 7 получают способом синтеза, указанным на схеме К.

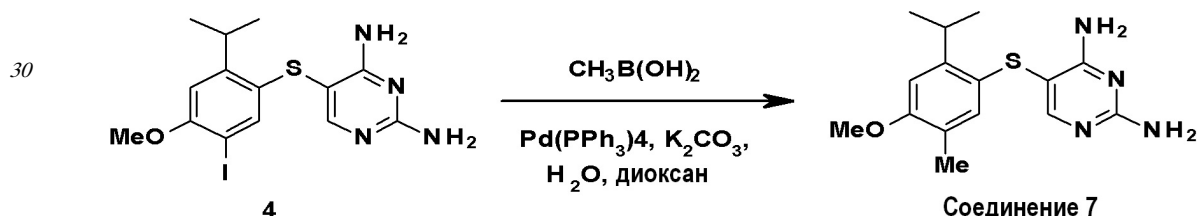


Схема К

Соединение 4 получают, как показано выше в Примере 4.

Общая методика получения соединения 7:

40 К раствору 4 (200 мг, 480 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (14,0 мл)/ H_2O (2,00 мл) добавляют метилбороновую кислоту (152 мг, 2,55 ммоль, 5,30 экв.), K_2CO_3 (265 мг, 1,92 ммоль, 4,00 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (55,5 мг, 48,0 мкмоль, 0,100 экв.). Смесь дегазируют и затем нагревают до 100°C в течение 12 ч под N_2 . Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем выливают в воду (10 мл). Водную фазу экстрагируют этилацетатом (4×20 мл). Объединенные органические фазы сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта 7 в виде светло-желтого твердого вещества. Остаток очищают преп-ВЭЖХ и затем очищают СЖХ разделением с получением 7 (26,0 мг, 85,4 мкмоль, 18% выход) в виде белого твердого вещества.

45 ^1H ЯМР: (400 МГц, $DMCO-d_6$) 7,85 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,34 (шс, 2H), 3,76

(с, 3H), 3,46 (квин, $J=6,7$ Гц, 1H), 2,00 (с, 3H), 1,21 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

ЖХМС: $[M+H]^+$ 305,0.

Пример 8: Синтез соединения 8

Соединение 8 получают способом синтеза, указанным на схеме L:

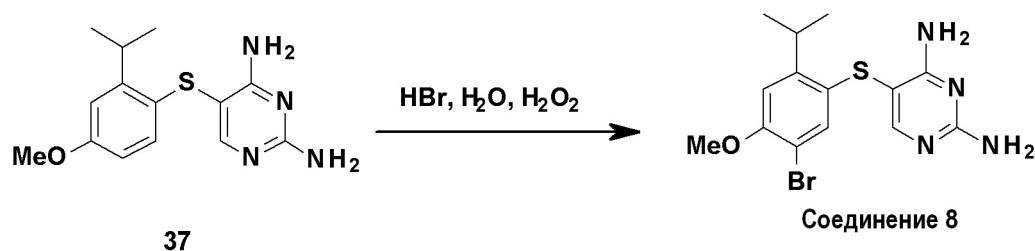


Схема L

Исходное соединение 37 получают, как показано выше в Примере 2.

Общая методика получения соединения 8:

15 К раствору 37 (200 мг, 689 мкмоль, 1,00 экв.) в водном HBr (697 мг, 40% масс., 5,00 экв.) добавляют водную H_2O_2 (156 мг, 1,38 ммоль, 30% масс., 2,00 экв.). Затем смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Добавляют еще порцию водного HBr (111 мг, 1,38 ммоль, 74,8 мкл, 2,00 экв.) и водной H_2O_2 (46,9 мг, 1,38 ммоль, 39,7 мкл, 2,00 экв.).

20 Затем смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Добавляют H_2O (5 мл) и насыщ. $NaHSO_4$ (5 мл), и смесь разделяют между этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл). Затем водный слой экстрагируют этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением 8 (18,0 мг, 48,7 мкмоль, 7% выход) в виде белого

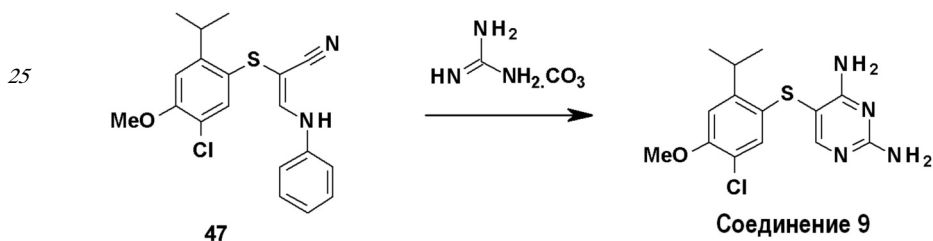
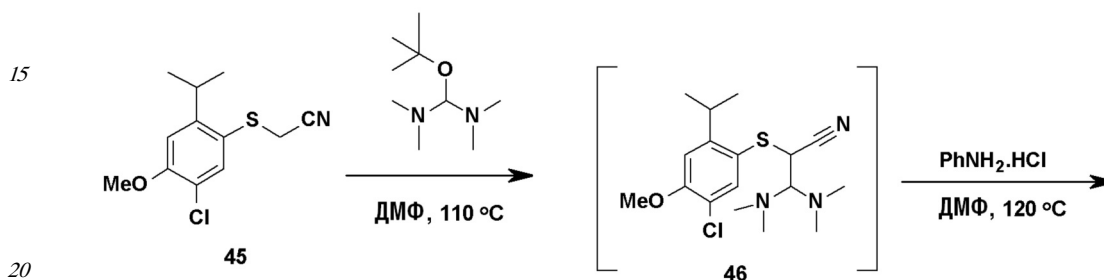
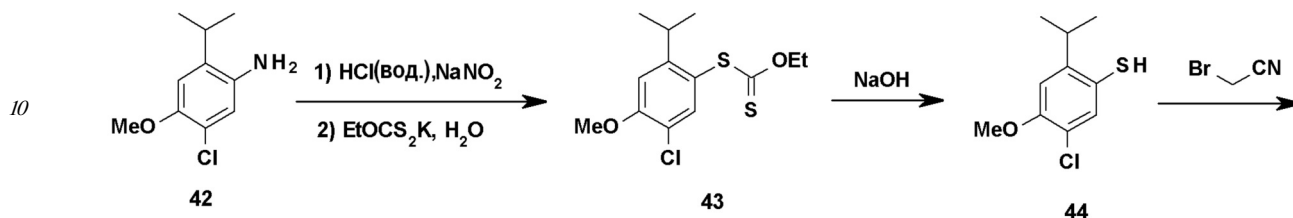
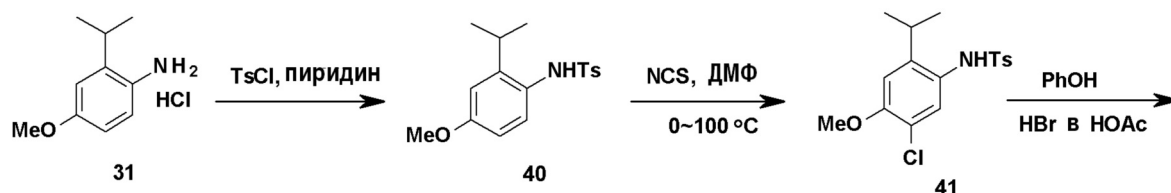
25 твердого вещества.

^1H ЯМР: (400 МГц, Метанол- d_4) 7,90 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,51-3,46 (м, 1H), 1,28 (д, $J=6,6$ Гц, 6H).

ЖХМС: $[M+H]^+$ 368,9.

Пример 9: Синтез соединения 9

Соединение 9 получают способом синтеза, указанным на схеме M:



25

Схема М

Соединение 31 получают по методике примера 2.

Общая методика получения соединения 40:

30 Раствор 31 (3,00 г, 14,8 ммоль, 1,00 экв.) и TosCl (3,69 г, 19,3 ммоль, 1,30 экв.) в пиридине (30 мл) перемешивают при 80°С в течение 5 ч. Реакционную смесь разделяют между этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл), и водный слой экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Объединенный органический слой промывают 0,5 М HCl (3×50 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 40 (4,06 г, 12,7 ммоль, 85% выход) в виде коричневого твердого вещества, которое сразу применяют на следующей стадии.

40 ¹H ЯМР: (400 МГц, Хлороформ-d) 7,59-7,54 (м, 2H), 7,23 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,10 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,71 (д, J=3,1 Гц, 1H), 6,68-6,63 (м, 1H), 6,12 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,88-2,77 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 0,96 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Общая методика получения соединения 41:

45 К раствору 40 (3,56 г, 11,15 ммоль, 1,00 экв.) в CH₃CN (30,0 мл) добавляют ТФК (1,75 г, 15,4 ммоль, 1,14 мл, 1,38 экв.) и NCS (1,49 г, 11,1 ммоль) при 0°С. Затем смесь перемешивают при 80°С в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяют между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Затем водный слой экстрагируют этилацетатом

(3×50 мл). Объединенный органический слой сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем с получением **41** (3,59 г, 10,1 ммоль, 91% выход) в виде коричневого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии.

^1H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-d) 7,58-7,54 (м, 2H), 7,24-7,21 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,87 (квин, $J=6,8$ Гц, 1H), 2,39 (с, 3H), 0,95 (д, $J=6,6$ Гц, 6H).

Общая методика получения соединения **42**:

К смеси **41** (2,70 г, 7,63 ммоль, 1,00 экв.) и фенола (1,53 г, 16,25 ммоль, 1,43 мл, 2,13 экв.) добавляют гидробромид в НОАс (22,5 г, 97,4 ммоль, 15,1 мл, 35% масс., 12,8 экв.). Смесь перемешивают в течение 12 ч при 40°C. Реакционную смесь доводят до pH=9 усиливающимся добавлением водн. NaOH (6 моль/л, 50 мл). Затем добавляют H_2O (40 мл). Смесь экстрагируют метил-трет-бутиловым эфиром (4×100 мл). Объединенные органические фазы сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **42** (1,20 г, 6,01 ммоль, 78% выход) в виде коричневого масла.

^1H ЯМР: (400 МГц, Хлороформ-d) 6,75 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,44 (шс, 2H), 2,93-2,84 (м, 1H), 1,25 (д, $J=7,1$ Гц, 6H).

Общая методика получения соединения **43**:

К раствору **42** (600 мг, 3,00 ммоль, 1,00 экв.) в CH_3OH (25,0 мл) и HCl (1 моль/л, 9,00 мл, 3,00 экв.) по каплям добавляют раствор NaNO_2 (311 мг, 4,51 ммоль, 245 мкл, 1,50 экв.) в H_2O (6,00 мл) в течение 0,5 ч при 0°C. Затем смесь добавляют к раствору этилксантата калия (962 мг, 6,00 ммоль, 2,00 экв.) в H_2O (14,00 мл) при 65°C. Затем смесь перемешивают в течение 0,5 ч при 65°C. Добавляют этилацетат (20 мл). Органический слой отделяют. Водный слой экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Экстракты объединяют, сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют с получением **43** (700 мг, 2,30 ммоль, 77% выход) в виде коричневого масла которое сразу применяют на следующей стадии.

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6) 7,45 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 3,99-3,83 (м, 5H), 3,38-3,36 (м, 1H), 1,35-1,19 (м, 9H).

Общая методика получения соединения **44**:

К раствору **43** (700 мг, 2,30 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (8,40 мл) добавляют NaOH (3 моль/л, 8,43 мл, 11,0 экв.) при 10°C. Затем смесь нагревают до 65°C и перемешивают в течение 2 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры. Добавляют 1,4-дитиоэритритол (70 мг, 0,45 ммоль). Смесь доводят до pH=5 с водн. HCl (1 моль/л, 25 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (3×60 мл). Экстракты объединяют, сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют с получением **44** (630 мг, неочищенный) в виде светло-желтого масла, которое сразу применяют на следующей стадии.

^1H ЯМР: (400 МГц, Хлороформ-d) 7,36-7,34 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,54-3,41 (м, 1H), 1,25 (д, $J=7,1$ Гц, 6H).

Общая методика получения соединения **45**:

К смеси **44** (630 мг, 2,91 ммоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (6,30 мл) добавляют Cs_2CO_3 (1,42 г, 4,37 ммоль, 1,50 экв.) и 2-бромацетонитрил (349 мг, 2,91 ммоль, 194 мкл, 1,00

экв.) одной порцией. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Добавляют H₂O (50 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением коричневатого темного масла. Остаток очищают хроматографией с силикагелем с получением **45** (210 мг, 821 мкмоль, 28% выход) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР: (400 МГц, Хлороформ-d) 7,62 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,67 (тд, J=6,7, 13,9 Гц, 1H), 3,46 (с, 2H), 1,27 (д, J=7,1 Гц, 6H).

Общая методика получения соединения **46**:

К смеси **45** (210 мг, 821 мкмоль, 1,00 экв.) в N,N-диметилформамиде (2,10 мл) добавляют 1-трет-бутоксид-N,N,N',N'-тетраметилметандиамина (286 мг, 1,64 ммоль, 340 мкл, 2,00 экв.). Смесь перемешивают при 110°C в течение 1,5 ч. Смесь применяют на следующей стадии сразу, без обработки и очистки.

Общая методика получения соединения **47**:

К смеси **46** (255 мг, 820 мкмоль, 1,00 экв.) в N,N-диметилформамиде (2,10 мл) добавляют анилин (532 мг, 4,10 ммоль, 521 мкл, 5,00 экв., HCl) при 120°C. Смесь перемешивают при 120°C в течение 5 ч. Добавляют H₂O (30 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические фазы сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением **47** (650 мг, неочищенный) в виде коричневатого масла, которое применяют сразу на следующей стадии.

¹H ЯМР: (400 МГц, Хлороформ-d) 7,55 (д, J=7,9 Гц, 5H), 7,00 (с, 1H), 6,99 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 3,95 (шс, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,53-3,45 (м, 1H), 1,28 (д, J=7,1 Гц, 5H).

Общая методика получения соединения **9**:

К раствору **47** (785 мг, 2,19 ммоль, 1,00 экв.) в диметилсульфоксиде (2,30 мл) добавляют гуанидинкарбонат (11,6 г, 64,3 ммоль, 1,20 экв.) и метоксид натрия (473 мг, 2,63 ммоль, 2,50 экв.). Затем смесь нагревают до 110°C и перемешивают в течение 12 ч. Добавляют H₂O (50 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (3×70 мл). Объединенные органические фазы сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением светло-желтого твердого вещества. Твердое вещество очищают преп-ВЭЖХ с получением **9** (40,0 мг, 123 мкмоль, 5,6% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆) 7,88 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,40 (шс, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,44-3,37 (м, 1H), 1,25 (д, J=7,1 Гц, 6H).

ЖХМС: [M+H]⁺ 325,0.

Пример 10: Синтез соединения **10**

Соединение **10** получают способом синтеза, указанным на схеме N:

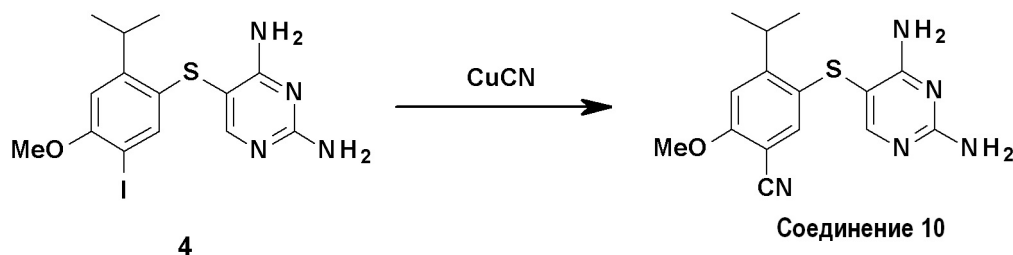


Схема N:

Соединение **4** получают, как показано выше в Примере 4.

Общая методика получения соединения 10:

К раствору 4 (500 мг, 1,20 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (5,00 мл) добавляют CuCN (215 мг, 2,40 ммоль, 2,00 экв.). Затем смесь перемешивают при 120°C в течение 2 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, концентрируют при пониженном давлении и сразу очищают преп-ВЭЖХ и СЖХ разделением с получением 10 (29,0 мг, 91,9 мкмоль, 7% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆) 7,95 (шс, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,65 (шс, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,49-3,43 (м, 1H), 1,26 (д, J=6,6 Гц, 6H).

ЖХМС: [M+H]⁺ 316,1.

Пример 11: Синтез соединения 11

Соединение 11 получают способом синтеза, указанным на схеме O:

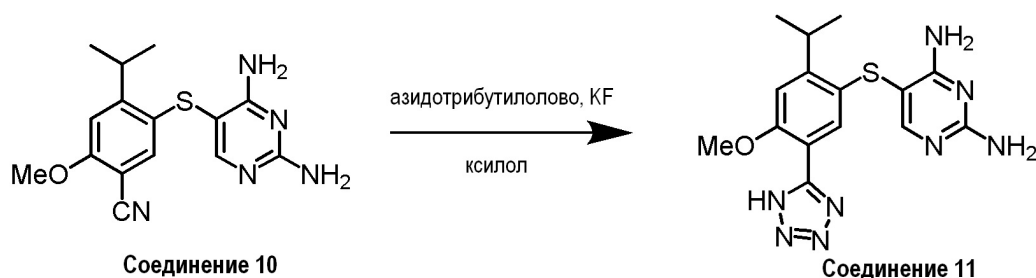


Схема O

Соединение 10 получают, как показано выше в Примере 10.

Общая методика получения соединения 11:

К раствору 10 (200 мг, 634 мкмоль, 1,00 экв.) в ксилоле (2,00 мл) добавляют азидотрибутилово (3,37 г, 10,1 ммоль, 16,0 экв.) при 120°C. Смесь перемешивают при 120°C в течение 12 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют KF (737 мг, 12,7 ммоль, 297 мкл, 20,00 экв.). Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают преп-ВЭЖХ с получением 11 (35,0 мг, 97,6 мкмоль, 15% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆) 7,90 (шс, 1H), 7,53 (шс, 1H), 7,11 (шс, 1H), 6,42 (шс, 2H), 3,95 (шс, 3H), 3,46 (д, J=6,1 Гц, 1H), 1,30 (д, J=5,9 Гц, 6H).

ЖХМС: [M+H]⁺ 359,1(M+1)+.

Пример 12: Синтез соединения 12

Соединение 12 получают способом синтеза, указанным на схеме P:

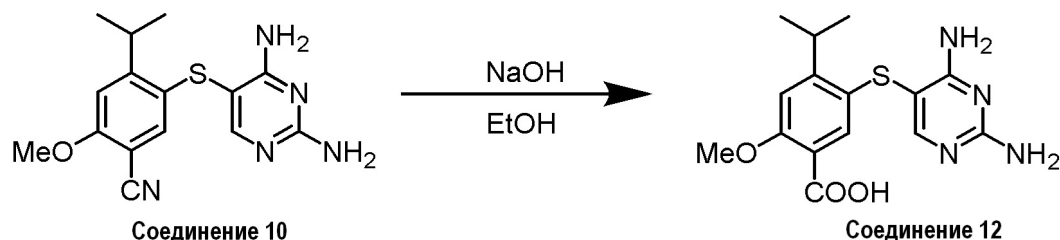


Схема P

Соединение 10 получают, как показано выше в Примере 10.

Общая методика получения соединения 12:

К раствору 10 (100 мг, 317,07 мкмоль, 1,00 экв.) в EtOH (1,0 мл) добавляют NaOH (317 мг, 7,93 ммоль, 25,00 экв.) в H₂O (1,0 мл). Затем смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Смесь доводят до pH=7 с водной HCl (1 M) и смесь очищают преп-ВЭЖХ с получением 12 (15,0 мг, 44,8 мкмоль, 14% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6) 7,86 (шс, 1H), 7,01 (шс, 1H), 6,92 (шс, 1H), 6,37 (шс, 2H), 3,76 (шс, 3H), 3,43 (шс, 1H), 1,24 (д, $J=6,6$ Гц, 6H).

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 335,1.

Пример 13: Синтез сравнительного соединения 1

Сравнительное соединение 1 получают способом синтеза, указанным на схеме Q:

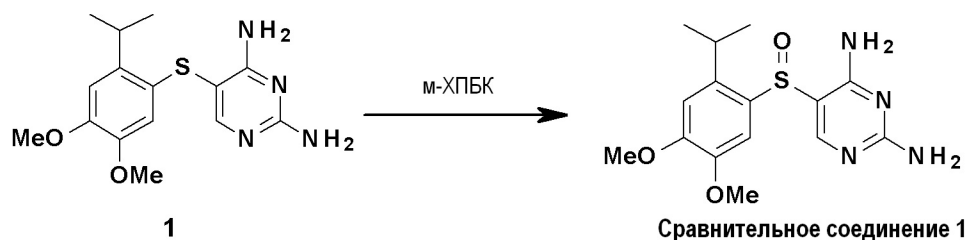


Схема Q

Соединение 1 получают, как показано выше в Примере 1.

Общая методика получения **сравнительного соединения 1**:

Партия 1:

К раствору 1 (20,0 мг, 62,4 мкмоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (1,00 мл) добавляют раствор *m*-ХПБК (13,5 мг, 62,4 мкмоль, 80,0% чистота, 1,00 экв.) в дихлорметане (1,00 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 ч.

Партия 2:

К раствору 1 (100 мг, 312 мкмоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (5,00 мл) добавляют раствор *m*-ХПБК (67,3 мг, 312 мкмоль, 80,0% чистота, 1,00 экв.) в дихлорметане (1,00 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч.

Полученные выше две смеси из партии 1 и партии 2 объединяют, промывают насыщ. Na_2SO_3 (10 мл) и насыщ. Na_2CO_3 (2×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТСХ с получением **сравнительного соединения 1** (60,0 мг, 178 мкмоль, 57,1% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР: (400 МГц, Метанол- d_4) 7,81 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 3,89 (д, $J=7,06$ Гц, 6H), 3,04-3,13 (м, 1H), 1,28 (д, $J=6,62$ Гц, 3H), 0,95 (д, $J=6,62$ Гц, 3H).

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337,0.

Пример 14: Синтез сравнительного соединения 2

Сравнительное соединение 2 получают способом синтеза, указанным на схеме R:

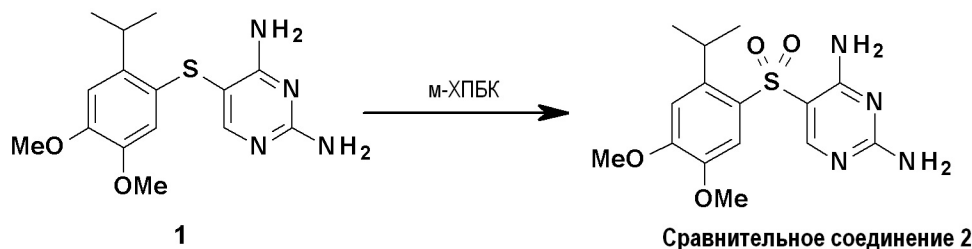


Схема R

Исходное соединение 1 получают, как показано выше в Примере 1.

Общая методика получения **сравнительного соединения 2**:

К раствору 1 (400 мг, 1,25 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (5,00 мл) добавляют *m*-ХПБК (539 мг, 2,50 ммоль, 80,0% чистота, 2,00 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Добавляют дихлорметан (10 мл). Смесь промывают насыщ. Na_2SO_3 (10 мл), насыщ. Na_2CO_3 (2×10 мл) и насыщенный раствор

соли (10 мл) последовательно. Затем органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением сравнительного соединения 2 (27,0 мг, 76,6 мкмоль, 6,1% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР: (400 МГц, Метанол- d_4) 8,23 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 3,90 (с, 6H), 3,65 (дт, $J=13,56, 6,67$ Гц, 1H), 1,11 (д, $J=6,62$ Гц, 6H).

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353,1.

Пример 15: Синтез соединения 13

Соединение 13 получают способом синтеза, указанным на схеме S:

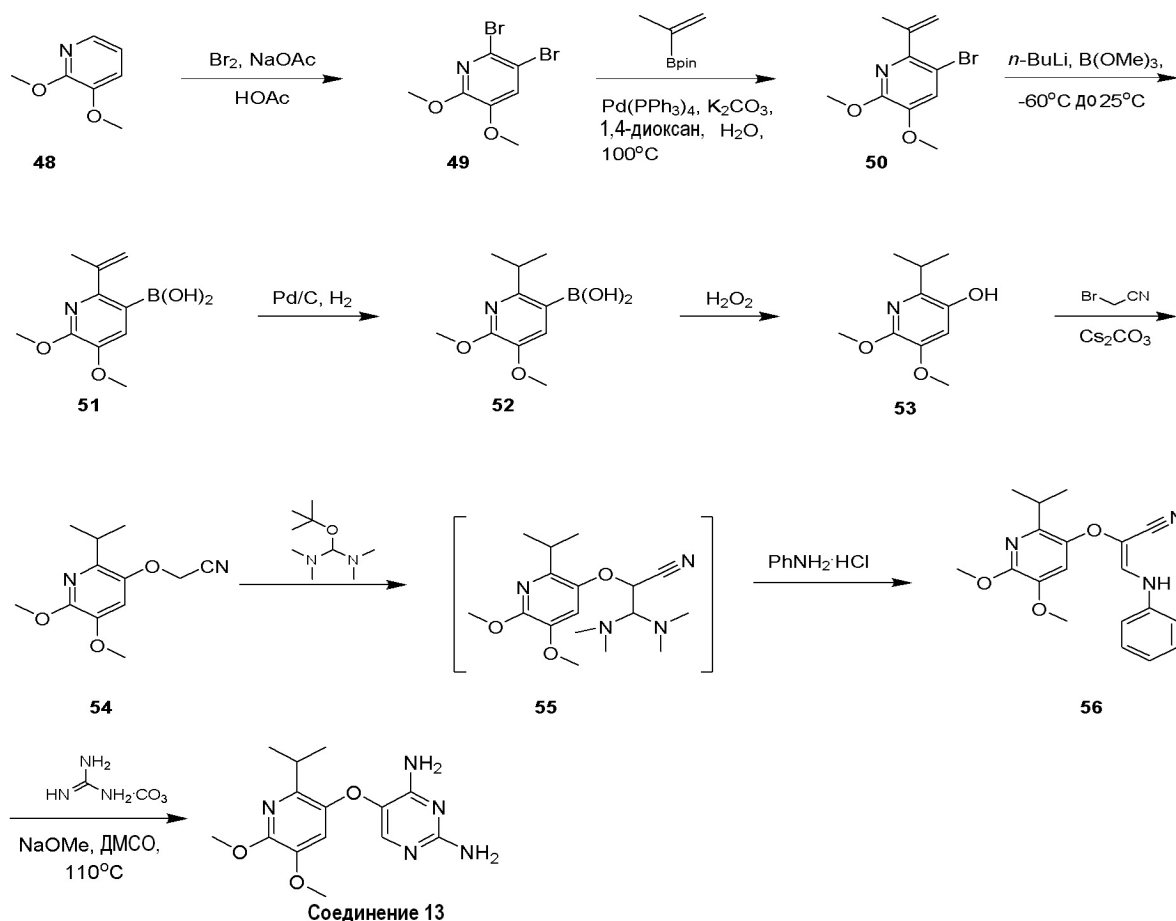


Схема S

Общая методика получения соединения 49:

К раствору соединения 48 (5,00 г, 35,9 ммоль, 1,00 экв.), NaOAc (8,84 г, 107 ммоль, 3,00 экв.) в HOAc (65,0 мл) добавляют Br_2 (20,1 г, 125 ммоль, 6,48 мл, 3,50 экв.), сохраняя внутреннюю температуру ниже 25°C . Смесь перемешивают при 25°C в течение 20 ч. Смесь выливают в ледяную воду и нейтрализуют до $\text{pH}=7$ с 25% водным раствором NaOH . Водную фазу экстрагируют CH_2Cl_2 (3×100 мл). Органические фазы объединяют и промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением соединения 49 (9,20 г, 30,9 ммоль, 86,2% выход) в виде коричневого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) $\delta=7,22$ (с, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,87 (с, 3H).

Общая методика получения соединения 50:

Смесь соединения **49** (9,00 г, 30,3 ммоль, 1,00 экв.), пинаколового эфира изопропенилбороновой кислоты (5,09 г, 30,3 ммоль, 1,00 экв.), K_2CO_3 (8,38 г, 60,6 ммоль, 2,00 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (4,20 г, 3,64 ммоль, 0,12 экв.) в 1,4-диоксане (100 мл) и H_2O (25,0 мл) перемешивают при 100°C в атмосфере N_2 в течение 6 ч. Смесь фильтруют и промывают этилацетатом (20 мл). К фильтрату добавляют этилацетат (50 мл) и насыщенный раствор соли (30 мл). Водную фазу отделяют и экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Органические фазы объединяют и сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем с получением соединения **50** (4,00 г, 15,5 ммоль, 51,1% выход) в виде светло-желтой жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ =7,20 (с, 1H), 5,39 (с, 1H), 5,33 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

Общая методика получения соединения **51**:

К раствору соединения **50** (3,00 г, 11,6 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (80,0 мл) добавляют $n-BuLi$ (2,5 М, 9,30 мл, 2,00 экв.) при -60°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивают при -60°C в течение 1 ч. Затем добавляют $B(OMe)_3$ (3,62 г, 34,9 ммоль, 3,00 экв.). Смесь нагревают до 20°C и перемешивают в течение 13 ч. Реакционную смесь гасят H_2O (20 мл) при 0°C и затем доводят до pH=4 с 1 N HCl (30 мл). Две фазы разделяют, и водную фазу экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Органические фазы объединяют, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем с получением соединения **51** (1,10 г, 4,93 ммоль, 42,4% выход) в виде желтой жидкости, которую применяют на следующей стадии без очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ =7,45 (с, 1H), 5,37 (шс, 1H), 5,15 (шс, 1H), 4,02 (шс, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,73 (с, 2H), 2,22 (шс, 3H).

Общая методика получения соединения **52**:

Смесь соединения **51** (1,10 г, 4,93 ммоль, 1,00 экв.) и Pd/C (524,87 мг, 4,93 ммоль, 5% масс., 1,00 экв.) в MeOH (50,00 мл) перемешивают при 20°C под баллоном H_2 в течение 15 ч. Смесь фильтруют через слой целлита, и фильтровальную лепешку промывают MeOH (150 мл). Объединенные фильтраты концентрируют с получением соединения **52** (800 мг, 3,55 ммоль, 72,1% выход) в виде желтой жидкости, которую применяют на следующей стадии без очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ =7,75 (с, 1H), 4,22-4,15 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 3,78-3,73 (м, 2H), 1,35 (д, J =6,7 Гц, 6H).

Общая методика получения соединения **53**:

К раствору соединения **52** (290 мг, 1,29 ммоль, 1,00 экв.) в CH_3CN (9,00 мл) добавляют H_2O_2 (292 мг, 2,58 ммоль, 30% масс., 2,00 экв.). Смесь перемешивают при 20°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляют насыщенный водный Na_2SO_3 (5 мл) при 0°C. Затем смесь перемешивают при 20°C в течение 5 мин. К смеси добавляют этилацетат (20 мл) и H_2O (5 мл). Водную фазу отделяют и экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Органические фазы объединяют, сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют с получением соединения **53** (240 мг, 1,22 ммоль, 94,3% выход) в виде желтой жидкости, которую применяют на следующей стадии без очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ =6,68 (с, 1H), 4,27 (шс, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,12 (тд, J =6,8, 13,7 Гц, 1H), 1,25 (д, J =6,7 Гц, 6H).

Общая методика получения соединения **54**:

К соединению **53** (120 мг, 608 мкмоль, 1,00 экв.) в CH_3CN (3,00 мл) добавляют Cs_2CO_3 (297 мг, 912 мкмоль, 1,50 экв.) и BrCH_2CN (109,47 мг, 912,65 мкмоль, 1,50 экв.). Смесь перемешивают при 80°C в течение 15 ч. К реакционной смеси добавляют этилацетат (10 мл) и воду (4 мл). Водную фазу отделяют и экстрагируют этилацетатом (3×10 мл). Органические фазы объединяют, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением соединения **54** (135 мг, 571 мкмоль, 94% выход) в виде темно-коричневого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =7,28 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,22-3,25 (м, 1H), 1,15 (д, J =7,0 Гц, 6H).

Общая методика получения соединения **55**:

Смесь соединения **54** (200 мг, 846 мкмоль, 1,00 экв.) и 1-трет-бутоксид-N,N,N',N'-тетраметилметандиамина (295 мг, 1,69 ммоль, 2,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) перемешивают при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь сразу применяют на следующей стадии.

Общая методика получения соединения **56**:

К раствору соединения **55** (284 мг, 846 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляют PhNH_2 (219 мг, 1,69 ммоль, 2,00 экв., HCl). Смесь перемешивают при 120°C в течение 3 ч. ЖХМС показывает полный расход исходного материала. К смеси добавляют толуол (30 мл) и H_2O (6 мл). Две фазы разделяют, и водную фазу экстрагируют толуолом (3×15 мл). Органические фазы объединяют, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением соединения **56** (280 мг, 825 мкмоль, 97% выход) в виде темной жидкости, которую применяют на следующей стадии без очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ =7,37-7,34 (м, 2H), 7,16 (д, J =5,7 Гц, 2H), 6,95 (д, J =7,9 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,70 (д, J =7,5 Гц, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,37-3,25 (м, 1H), 1,28 (д, J =7,1 Гц, 6H).

Общая методика получения **13**:

Смесь соединения **56** (140 мг, 412 мкмоль, 1,00 экв.), гуанидинкарбоната (111 мг, 618 мкмоль, 1,50 экв.) и NaOMe (66,8 мг, 1,24 ммоль, 3,00 экв.) в DMSO (1,50 мл) перемешивают при 110°C в течение 1 ч. Одну дополнительную пробирку устанавливают, как описано выше. Обе реакционные смеси объединяют и фильтруют. Фильтрат очищают преп-ВЭЖХ с получением соединения **13** (46,00 мг, 148 мкмоль, 36% выход) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ =7,18 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,44 (шс, 2H), 5,72 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 3,24 (тд, J =6,7, 13,6 Гц, 1H), 1,16 (д, J =6,6 Гц, 6H).

ЖХМС: 98,2% чистота, m/z =306,0 ($M+1$)⁺.

Пример 16: Синтез соединения 14

Соединение **14** получают способом синтеза, указанным на схеме Т:

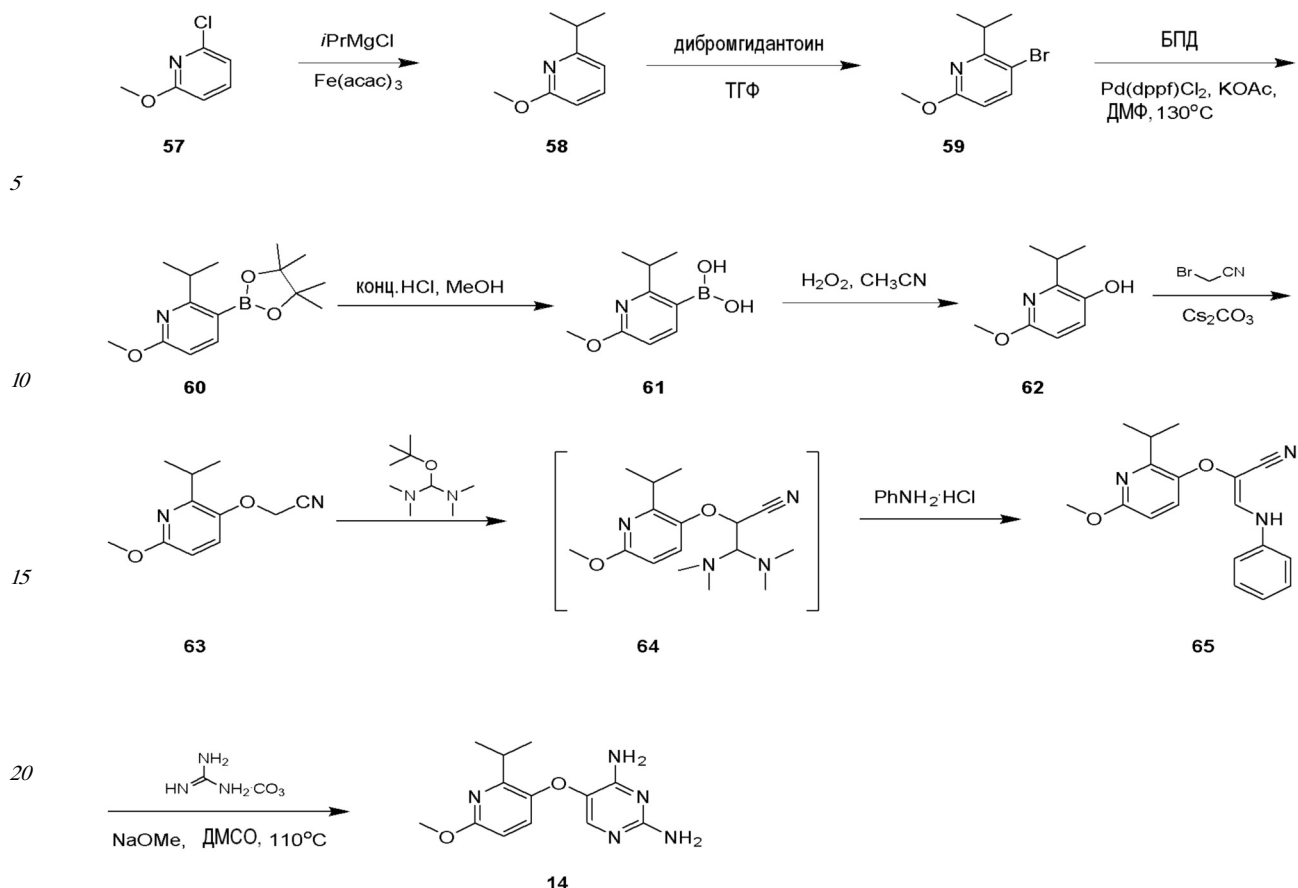


Схема Т

Общая методика получения соединения **58**:

К раствору соединения **57** (10,0 г, 69,6 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (200 мл) и NMP (20,0 мл) добавляют Fe(acac)₃ (1,23 г, 3,48 ммоль, 0,05 экв.). Затем *i*-PrMgCl (2 М, 41,79 мл, 1,20 экв.) добавляют по каплям при -30°C в течение 30 мин. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным NH₄Cl (80 мл) при 0°C. Затем две фазы разделяют, и водную фазу экстрагируют метил *t*-бутиловым эфиром (80 мл). Объединенные органические фазы промывают водой (4×50 мл). Затем органическую фазу сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением соединения **58** (7,10 г, 46,9 ммоль, 67% выход) в виде желтой жидкости которое применяют на следующей стадии без очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ=7,48 (т, *J*=7,7 Гц, 1H), 6,72 (д, *J*=7,1 Гц, 1H), 6,54 (д, *J*=7,9 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,95 (тд, *J*=6,8, 13,7 Гц, 1H), 1,28 (д, *J*=7,1 Гц, 6H).

Общая методика получения соединения **59**:

К раствору соединения **58** (8,50 г, 56,2 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (85,0 мл) добавляют 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (16,1 г, 56,2 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивают при 20°C в течение 3 ч. К смеси добавляют воду (50 мл) и этилацетат (30 мл). Две фазы разделяют и водную фазу экстрагируют этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические фазы сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем с получением соединения **59** (7,10 г, 30,8 ммоль, 54,9% выход) в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ=7,58 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 6,42 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,42 (тд, *J*=6,8, 13,3 Гц, 1H), 1,23 (д, *J*=7,1 Гц, 6H).

Общая методика получения соединения **60**:

Смесь соединения **59** (7,10 г, 30,8 ммоль, 1,00 экв.), БПД (бис(пинаколато)диборона (11,7 г, 46,3 ммоль, 1,50 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (1,13 г, 1,54 ммоль, 0,05 экв.) и KOAc (6,06 г, 61,7 ммоль, 2,00 экв.) в ДМФ (71,0 мл) перемешивают при 130°C в атмосфере N₂ в течение 0,5 ч. К смеси добавляют воду (30 мл) и этилацетат (30 мл). Две фазы разделяют, и водную фазу экстрагируют этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические фазы сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем с получением соединения **60** (4,30 г, 15,5 ммоль, 50% выход) в виде желтой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ=7,90 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,50 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,74 (тд, J=6,7, 13,3 Гц, 1H), 1,37-1,31 (м, 12H), 1,24 (д, J=6,7 Гц, 6H).

Общая методика получения соединения **61**:

К раствору соединения **60** (4,60 г, 16,6 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (8,00 мл) добавляют HCl (12 M, 46,1 мл, 33,3 экв.). Смесь перемешивают при 65°C в течение 2 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, и доводят до pH=5 с 10 N NaOH (60 мл). К смеси добавляют этилацетат (100 мл). Водную фазу отделяют и экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Органические фазы объединяют и сушат над безводным Na₂SO₄. Затем фильтруют и концентрируют с получением **61** (3,20 г, 16,4 ммоль, 99% выход) в виде желтой жидкости, которое применяют на следующей стадии без очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ=8,29 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,68-6,63 (м, 1H), 4,13 (тд, J=6,6, 13,2 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 1,37 (д, J=7,1 Гц, 6H).

Общая методика получения соединения **62**:

К раствору соединения **61** (3,20 г, 16,4 ммоль, 1,00 экв.) в CH₃CN (50,0 мл) добавляют перекись водорода (3,72 г, 32,8 ммоль, 30% масс., 2,00 экв.). Смесь перемешивают при 20°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляют насыщенный раствор Na₂SO₃ (50 мл) при 0°C. Затем смесь перемешивают при 20°C в течение 10 мин. К смеси добавляют этилацетат (100 мл) и H₂O (10 мл). Водную фазу отделяют и экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором соли (50 мл) и сушат над безводным Na₂SO₄. Затем раствор фильтруют и концентрируют с получением **62** (2,50 г, 14,95 ммоль, 91% выход) в виде желтой жидкости, которое применяют на следующей стадии без очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ=7,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,45 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,45 (шс, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,31-3,20 (м, 1H), 1,27 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Общая методика получения соединения **63**:

К соединению **62** (2,50 г, 14,95 ммоль, 1,00 экв.) в CH₃CN (30,00 мл) добавляют Cs₂CO₃ (7,31 г, 22,43 ммоль, 1,50 экв.) и BrCH₂CN (2,69 г, 22,4 ммоль, 1,50 экв.). Смесь перемешивают при 80°C в течение 13 ч. К реакционной смеси добавляют этилацетатом (60 мл) и водой (30 мл). Водную фазу отделяют и экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Органические фазы объединяют и промывают насыщенным раствором соли (50 мл). Затем раствор сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением **63** (2,90 г, 14,1 ммоль, 94% выход) в виде темно-коричневого твердого вещества, которое применяют на следующей стадии без очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,56 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,67 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,36-3,27 (м, 1H), 1,17 (д, J=7,1 Гц, 6H).

Общая методика получения соединения **64**:

Смесь соединения **63** (2,90 г, 14,1 ммоль, 1,00 экв.) и 1-трет-бутоксид-N,N,N',N'-тетраметилметандиамина (4,90 г, 28,1 ммоль, 5,83 мл, 2,00 экв.) в ДМФ (30,0 мл) перемешивают при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь применяют сразу на следующей стадии.

5 Общая методика получения соединения **65**:

К раствору соединения **64** (4,31 г, 14,07 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (30,00 мл) добавляют PhNH₂ (4,56 г, 35,2 ммоль, 4,47 мл, 2,50 экв., HCl). Смесь перемешивают при 120°C в течение 3 ч. К смеси добавляют толуол (80 мл) и H₂O (30 мл). Две фазы разделяют, и водную экстрагируют толуолом (3×30 мл). Органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором соли (30 мл). Затем раствор сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением соединения **65** (5,00 г, неочищенный) в виде темной жидкости, которая содержит PhNH₂ и ДМФ. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии без очистки.

15 ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ=7,33 (т, J=7,3 Гц, 3H), 7,18-7,13 (м, 3H), 6,94 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,76 (т, J=7,3 Гц, 2H), 6,69 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,54 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,46-3,38 (м, 1H), 1,30 (д, J=7,1 Гц, 6H).

Общая методика получения соединения **14**:

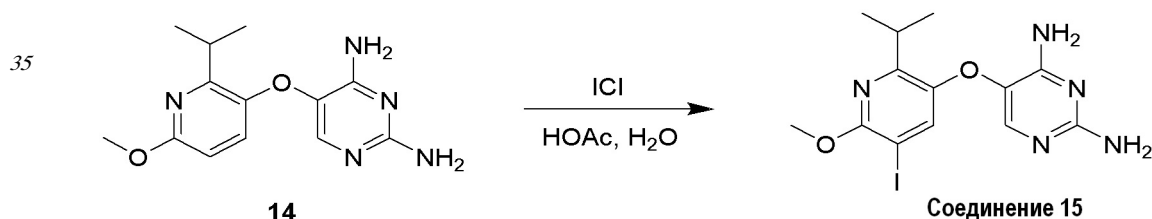
20 Смесь соединения **65** (2,50 г, 8,08 ммоль, 1,00 экв.), гуанидинкарбоната (2,18 г, 12,1 ммоль, 1,50 экв.) и NaOMe (1,31 г, 24,2 ммоль, 3,00 экв.) в ДМСО (25,00 мл) перемешивают при 110°C в течение 1 ч. Одну дополнительную реакцию проводят с тем же количеством и условиями, и две реакционные смеси объединяют в конце периода нагревания. К смеси добавляют этилацетат (100 мл) и воду (40 мл). Две фазы разделяют, и водную фазу экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Органические фазы объединяют и промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением соединения **14** (1,20 г, 4,36 ммоль, 27% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

30 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,26 (с, 1H), 7,08 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,44 (шс, 2H), 5,80 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,43-3,35 (м, 1H), 1,21 (д, J=6,6 Гц, 6H).

ЖХМС: 99,7% чистота, m/z=276,1(M+1)+.

Пример 17: Синтез соединения **15**

Соединение **15** получают способом синтеза, указанным на схеме U:



40 Схема U

Исходное соединение **14** получают, как показано выше в Примере 16.

Общая методика получения соединения **15**:

К раствору **14** (250 мг, 908 мкмоль, 1,00 экв.) в HOAc (2,5 мл) добавляют раствор ICl (295 мг, 1,82 ммоль, 2,00 экв.) в HOAc (2,5 мл). Затем добавляют H₂O (4,00 мл). Смесь перемешивают при 90°C в течение 2 ч. Затем добавляют вторую порцию ICl (442 мг, 2,72 ммоль, 3,00 экв.). Смесь перемешивают при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь доводят до pH=8 с 1 N NaOH (2 мл) и насыщенным NaHCO₃ (3 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным

Na₂CO₃ (10 мл) и насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (CH₂Cl₂:CH₃OH=20:1) с получением соединения 15 (40,0 мг, 99,7 мкмоль, 11% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,38 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,47 (шс, 2H), 5,89 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,40-3,34 (м, 1H), 1,22 (д, J=6,6 Гц, 6H).

ЖХМС: 97,4% чистота, m/z=401,9(M+1)+.

Пример 18: Синтез соединения 16

Соединение 16 получают способом синтеза, указанным на схеме V:

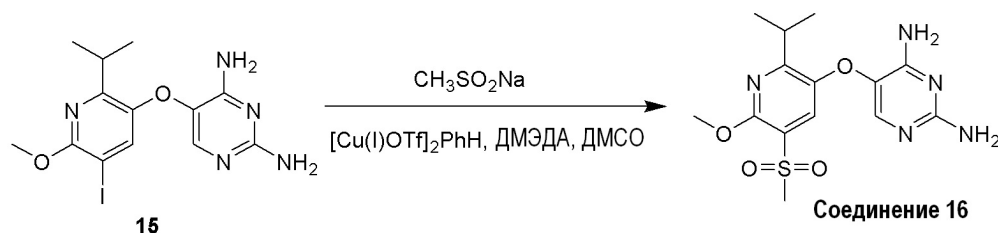


Схема V

Соединение 15 получают, как показано выше в Примере 17.

К раствору 15 (400 мг, 997 мкмоль, 1,00 экв.), CH₃SO₂Na (254 мг, 2,49 ммоль, 2,50 экв.) и комплекса трифторметансульфонат меди(I)-бензол (75,28 мг, 150 мкмоль, 0,15 экв.) в ДМСО (8,00 мл) добавляют ДМЭДА (26,4 мг, 299 мкмоль, 32,2 мкл, 0,30 экв.). Смесь перемешивают при 120°C в атмосфере N₂ в течение 4 ч. К смеси добавляют этилацетат (20 мл) и H₂O (10 мл). Две фазы разделяют, и водную фазу экстрагируют этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением соединения 16 (280 мг, 40% выход, 99,8% чистота) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,51 (шс, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,53 (шс, 2H), 5,98 (шс, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,59-3,48 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 1,27 (д, J=6,6 Гц, 6H).

ЖХМС: 99,8% чистота, m/z=354,1(M+1)+.

Пример 19: Синтез соединения 17

Соединение 17 получают способом синтеза, указанным на схеме

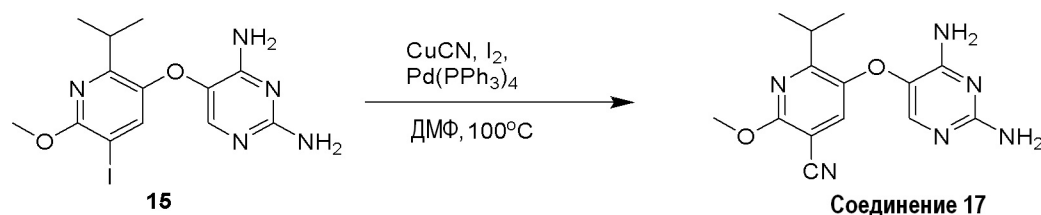


Схема W

Соединение 15 получают, как показано выше в Примере 17.

Раствор 15 (100 мг, 249 мкмоль, 1,00 экв.), CuCN (51,3 мг, 573 мкмоль, 2,30 экв.), Pd(PPh₃)₄ (57,6 мг, 49,8 мкмоль, 0,20 экв.), I₂ (25,3 мг, 99,7 мкмоль, 0,40 экв.) в ДМФ (2,00 мл) перемешивают при 100°C в атмосфере N₂ в течение 12 ч. К реакционной смеси добавляют этилацетат (10 мл), насыщенный NH₄Cl (3 мл) и NH₃·H₂O (0,5 мл). Две фазы разделяют, и водную фазу экстрагируют этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические фазы сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток

очищают преп-ТСХ и затем очищают преп-ВЭЖХ с получением соединения 17 (15,0 мг, 48,9 мкмоль, 20% выход, 97,9% чистота) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =7,50 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 6,46 (шс, 2H), 5,90 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,46 (квин, J =6,7 Гц, 1H), 1,24 (д, J =6,6 Гц, 6H).

ЖХМС: 97,9% чистота, m/z =301,1(M+1)+.

Пример 20: Синтез соединения 18

Соединение 18 получают способом синтеза, указанным на схеме

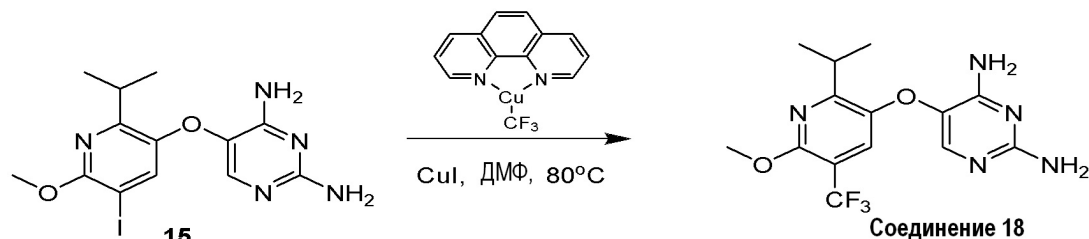


Схема X

Исходное соединение 15 получают, как показано выше в Примере 17.

Раствор 15 (100 мг, 249 мкмоль, 1,00 экв.), 1,10-фенантролинтрифторметила меди (624 мг, 1,99 ммоль, 8,00 экв.) и CuI (94,9 мг, 498 мкмоль, 2,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) перемешивают при 80°C в атмосфере N_2 в течение 6 ч. Смесь фильтруют и к фильтрату добавляют этилацетат (10 мл) и H_2O (4 мл). Две фазы разделяют, и водную фазу экстрагируют этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением соединения 18 (13,0 мг, 37,3 мкмоль, 15% выход, 98,5% чистота) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =7,46 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,51 (шс, 2H), 5,93 (шс, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,54-3,42 (м, 1H), 1,26 (д, J =6,6 Гц, 6H).

ЖХМС: 98,5% чистота, m/z =344,2(M+1)+.

Пример 21: Синтез соединения 19

Соединение 19 получают способом синтеза, указанным на схеме

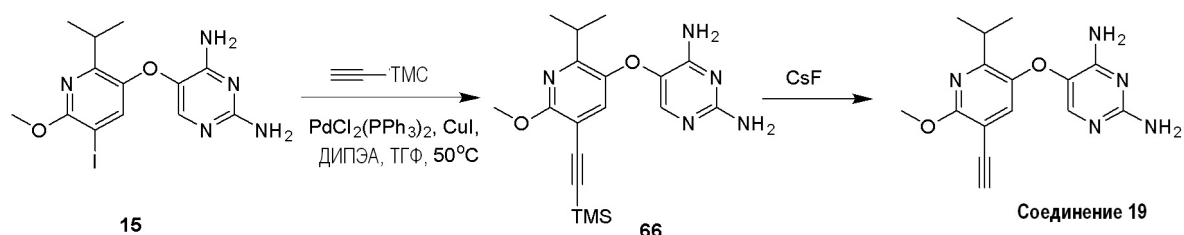


Схема Y

Соединение 15 получают, как показано выше в Примере 17.

Общая методика получения соединения 66:

К раствору 15 (100 мг, 249 мкмоль, 1,00 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (35,0 мг, 49,8 мкмоль, 0,20 экв.) и CuI (4,75 мг, 24,9 мкмоль, 0,10 экв.) в ТГФ (2,00 мл) добавляют этинил(триметил)силан (49,0 мг, 498 мкмоль, 2,00 экв.) и ДИПЭА (258 мг, 2,00 ммоль, 8,00 экв.). Смесь перемешивают при 50°C в течение 12 ч. К смеси добавляют этилацетат (4 мл) и насыщенный NH_4Cl (2 мл). Две фазы разделяют, и водную фазу экстрагируют этилацетатом (3×3 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (2 мл), сушат с безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают преп-ТСХ с получением соединения 66 (80,0 мг, 215 мкмоль, 86% выход) в

виде светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ =7,24 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,43-3,36 (м, 1H), 1,26 (д, J =6,7 Гц, 6H), 0,21 (с, 9H).

Общая методика получения соединения 19:

К раствору 66 (75,0 мг, 201 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (1,60 мл) добавляют CsF (153 мг, 1,01 ммоль, 5,00 экв.). Смесь перемешивают при 50°C в течение 5 ч. Добавляют еще порцию CsF (153 мг, 1,01 ммоль, 5,00 экв.). Смесь перемешивают при 50°C в течение 13 ч. К смеси добавляют этилацетат (10 мл) и насыщенный NH_4Cl (5 мл). Две фазы разделяют, и водную фазу экстрагируют этилацетатом (4×10 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением соединения 19 (26,0 мг, 84,9 мкмоль, 42% выход, 97,7% чистота) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =7,38 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,46 (шс, 2H), 5,88 (с, 2H), 4,33 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,40 (квин, J =6,8 Гц, 1H), 1,22 (д, J =7,1 Гц, 6H).

ЖХМС: 97,7% чистота, m/z =300,1(M+1)+.

Пример 22: Синтез соединения 20

Соединение 20 получают способом синтеза, указанным на схеме

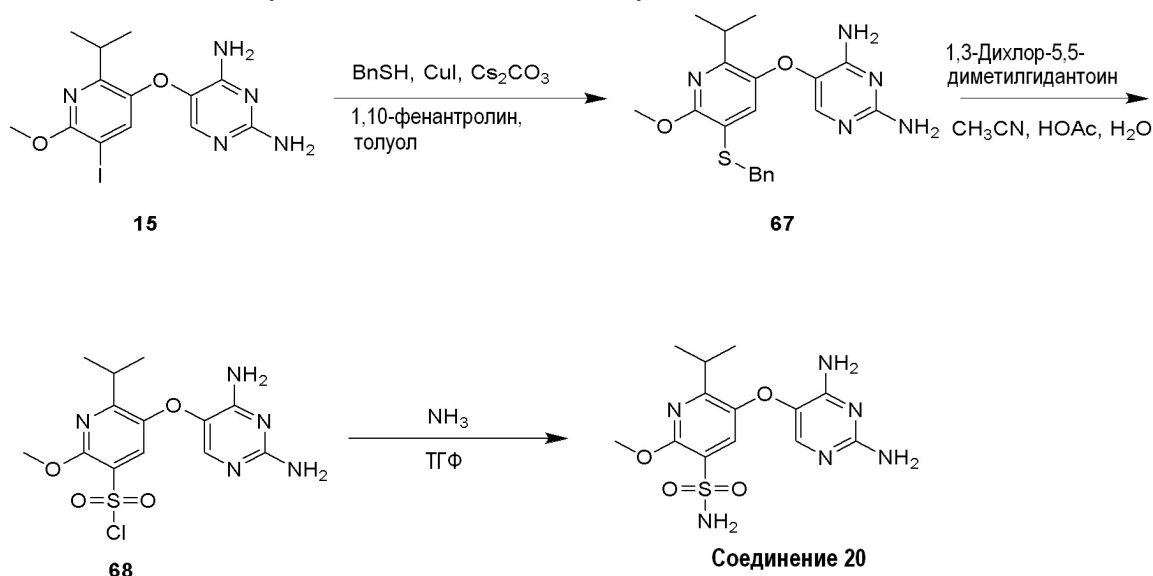


Схема Z

Соединение 15 получают, как показано выше в Примере 17.

Общая методика получения соединения 67:

К смеси 15 (1,00 г, 2,49 ммоль, 1,00 экв.), CuI (213 мг, 1,12 ммоль, 0,45 экв.), 1,10-фенантролина (202 мг, 1,12 ммоль, 0,45 экв.) и Cs_2CO_3 (1,22 г, 3,74 ммоль, 1,50 экв.) добавляют толуол (20,0 мл) и фенилметантиол (3,09 г, 24,9 ммоль, 2,92 экв., 10,0 экв.). Смесь перемешивают при 80°C в атмосфере N_2 в течение 12 ч. К смеси добавляют воду (10 мл) и этилацетат (20 мл). Две фазы разделяют, и водную фазу экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Органические фазы объединяют, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. К остатку добавляют вазелин (20 мл) и этилацетат (3 мл). Смесь перемешивают при 15°C в течение 30 мин. В это время выпадает в осадок розовое твердое вещество. Твердое вещество фильтруют и затем очищают преп-ВЭЖХ с получением соединения 67 (520 мг, 1,31 ммоль, 52% выход) в виде желтого твердого

вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =7,30-7,16 (м, 6H), 7,01 (с, 1H), 6,40 (шс, 2H), 5,85 (с, 2H).

Общая методика получения соединения **68**:

К раствору **67** (300 мг, 755 мкмоль, 1,00 экв.) в НОАс (4,20 мл) и H_2O (1,40 мл) добавляют 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоин (297 мг, 1,51 ммоль, 2,00 экв.) при 0~5°C. Смесь перемешивают при 0~5°C в течение 1 ч, и затем перемешивают при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь применяют сразу на следующей стадии без очистки.

Общая методика получения соединения **20**:

К раствору NH_3 (1,03 г, 60,4 ммоль, 80,0 экв.) в ТГФ (6,00 мл) добавляют по каплям раствор **68** (282 мг, 755 мкмоль, 1,00 экв.) в НОАс (4,20 мл) и H_2O (1,40 мл) при 0°C.

Смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. К смеси добавляют этилацетат (15 мл) и воду (6 мл). Две фазы разделяют, и водную фазу экстрагируют этилацетатом (2×10 мл). Органические фазы объединяют и концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **20** (92,0 мг, 259 мкмоль, 34% выход, 99,7% чистота) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ =7,45 (с, 1H), 7,27 (с, 3H), 6,52 (шс, 2H), 5,94 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,51 (тд, J =6,6, 13,5 Гц, 1H), 1,26 (д, J =6,6 Гц, 6H).

ЖХМС: 99,7% чистота, m/z =355,0(M+1).

Пример 23: Синтез соединения **21**

Соединение **21** получают способом синтеза, указанным на схеме 4:

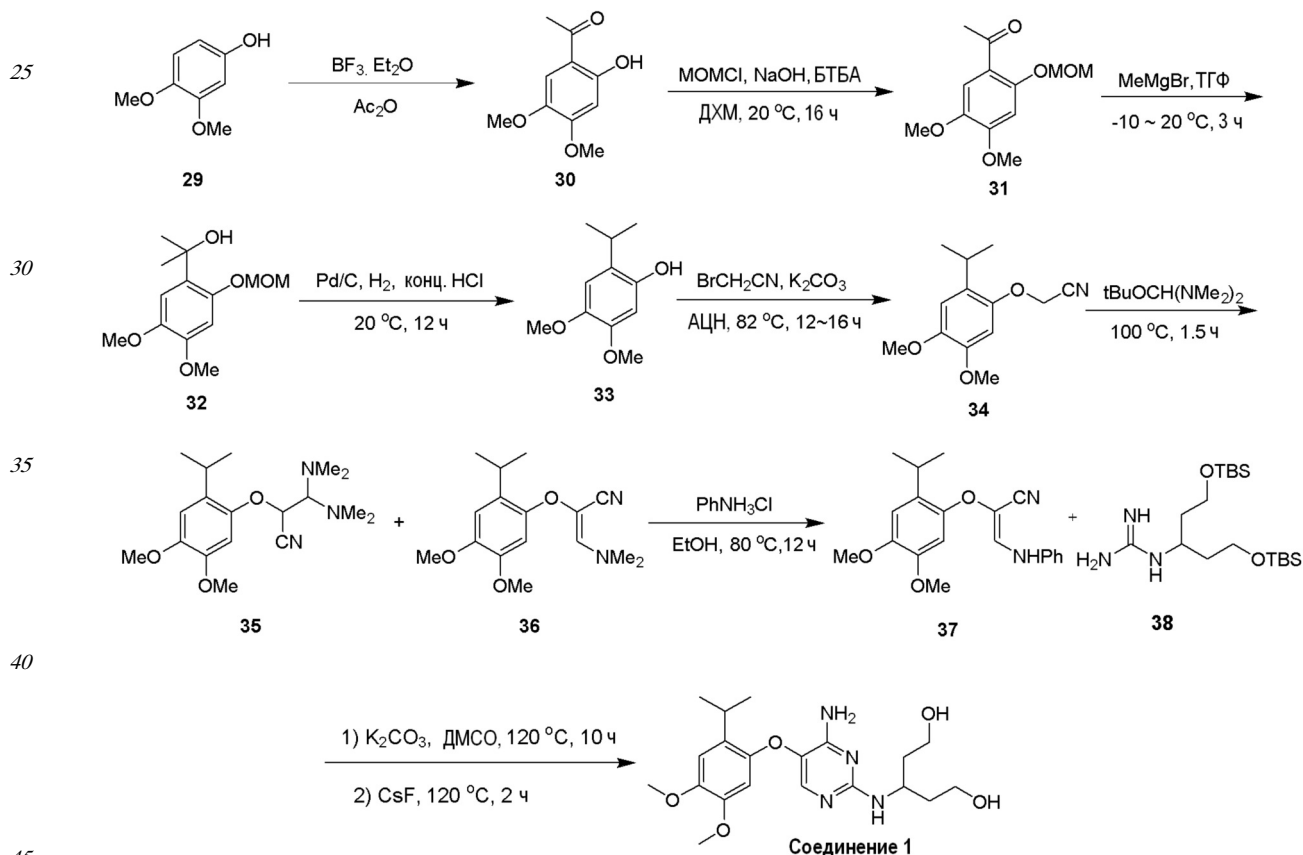


Схема 4

Общая методика получения соединения **30**:

К светло-коричневому раствору **29** (30,8 г, 200 ммоль, 1 экв.) в Ac_2O (100 мл)

добавляют $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (57 г, 405 ммоль, 2 экв.) по каплям при 0°C под N_2 в течение 1 ч. Смесь помещают на масляную баню (90°C) и перемешивают в течение 2 ч под N_2 . Смесь выливают в насыщ. водн. NaOAc (200 мл). Добавляют ДХМ (1,5 л). Органический слой отделяют, промывают насыщ. NaHCO_3 (300 мл $\times$ 2), сушат над Na_2SO_4 , концентрируют в вакууме с получением коричневого неочищенного твердого вещества (50 г). Неочищенный продукт суспендируют в EtOH (100 мл) и нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 0,5 ч. Систему охлаждают до 25°C и фильтруют с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество суспендируют в EtOH (70 мл) и нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 0,5 ч. Систему охлаждают до 25°C и фильтруют. Получают соединение **30** (30 г, 115 ммоль, 57% выход) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР 400 МГц $\text{DMSO}-d_6$: δ 12,50 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 2,57 (с, 3H).

Общая методика получения соединения **31**:

К желтой суспензии соединения **30** (20 г, 102 ммоль, 1 экв.) в NaOH (4 М, 120 мл, 4,7 экв.) и ДХМ (120 мл) добавляют БТБА (8,0 г, 24,8 ммоль, 0,24 экв.) одной порцией при 20°C . Затем медленно добавляют MOMCl (8,3 г, 102 ммоль, 1 экв.). Полученный раствор перемешивают при 20°C в течение 16 ч. Добавляют ДХМ (30 мл). Органический слой отделяют, сушат над Na_2SO_4 , концентрируют в вакууме с получением неочищенного светло-коричневого масла. Неочищенный продукт очищают флэш-колонкой на силикагеле. Соединение **31** (18 г, 71 ммоль, 70% выход) получают в виде белого твердого вещества.

Общая методика получения соединения **32**:

К раствору соединения **31** (18 г, 75 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (200 мл) добавляют MeMgBr (3 М, 27 мл, 1,1 экв.) по каплям при $-10\sim 0^\circ\text{C}$ под N_2 в течение 30 мин. Полученную смесь перемешивают при 20°C в течение 3 ч. Реакцию гасят H_2O (150 мл) при 0°C , добавляют 1 N HCl (100 мл) и ДХМ (200 мл). Органический слой отделяют. Водный слой экстрагируют ДХМ (200 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (150 мл), сушат над Na_2SO_4 , концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта в виде красно-коричневого масла. Неочищенную смесь очищают хроматографией на колонке с силикагелем с получением продукта Соединение **32** (15,8 г, 55 ммоль, 74% выход) получают в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР 400 МГц CDCl_3 : δ 6,92 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 1,61 (с, 6H).

Общая методика получения соединения **33**:

Смесь соединения **32** (15 г, 58 ммоль, 1 экв.) и Pd/C (3,0 г) в MeOH (200 мл) дегазируют и продувают H_2 3 раза, и затем смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч в атмосфере H_2 (баллон). Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Соединение **33** (11 г, неочищенное) получают в виде желтого масла.

Общая методика получения соединения **34**:

Смесь соединения **33** (12,6 г, 64 ммоль, 1 экв.), 2-бромацетонитрила (23 г, 193 ммоль, 3 экв.) и K_2CO_3 (26,6 г, 193 ммоль, 3 экв.) в АЦН (150 мл) перемешивают при кипении с обратным холодильником (82°C) в течение 16 ч. Смесь охлаждают и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта.

Неочищенный продукт очищают на колонке с силикагелем с получением продукта. Соединение **33** (10,8 г, 46 ммоль, 71% выход) получают в виде светло-серого твердого вещества.

¹H ЯМР 400 МГц CDCl₃: δ 6,77 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,72 (с, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,30-3,20 (м, 1H), 1,21 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Общая методика получения соединения **35** и **36**:

Смесь соединения **33** (10,8 г, 45,9 ммоль, 1 экв.) и *t*-BuOCH(NMe₂)₂ (16 г, 91,8 ммоль, 2 экв.) нагревают до 100°C в течение 1,5 ч под N₂. Смесь концентрируют в масляной помпе с получением неочищенной смеси соединения **35** и соединения **36** в виде коричневого твердого вещества, которое применяют без очистки.

Общая методика получения соединения **37**:

Раствор анилина (20,1 г, 155 ммоль, 3,00 экв., HCl) в EtOH (200 мл) добавляют к неочищенной смеси соединения **35** и соединения **36** (15 г, 51,7 ммоль, 1,00 экв.). Затем реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют досуха. Этилацетат (600 мл) добавляют и промывают H₂O (200 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли и сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле с получением соединения **37** (7 г, 36% выход) в виде коричневого твердого вещества.

Общая методика получения соединения **1**:

Смесь соединения **37** (180 мг, 532 мкмоль, 1,00 экв.) и соединения **38** (415 мг, 1,06 ммоль, 2,00 экв. Синтез описан ниже) и K₂CO₃ (147 мг, 1,06 ммоль, 2,00 экв.) в ДМСО (2 мл) перемешивают при 120°C в течение 10 ч. Затем к смеси добавляют CsF (80,8 мг, 532 мкмоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение еще 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, и неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ с получением соединения **1** (18 мг, 8% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР 400 МГц MeOD: δ 6,94 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,68-3,65 (м, 5H), 3,11-3,04 (м, 1H), 1,89-1,83 (м, 2H), 1,79-1,76 (м, 2H), 1,22 (д, J=7,2 Гц, 6H).

МС: [M+H] 407,3

Пример 24: Синтез соединения **2**

Соединение **2** получают способом синтеза, указанным на схеме 5:

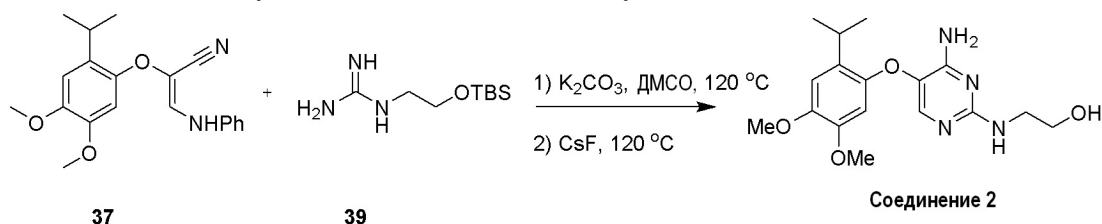


Схема 5

Соединение **37** получают, как показано выше в Примере 1.

Общая методика получения соединения **2**:

К смеси соединения **37** (300 мг, 887 мкмоль, 1,00 экв.) и K₂CO₃ (245 мг, 1,77 ммоль, 2,00 экв.) в ДМСО (3 мл) добавляют соединение **39** (385 мг, 1,77 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение 10 ч. Смесь охлаждают и добавляют CsF (30 мг, 198 мкмоль, 0,22 экв.). Реакционную смесь нагревают и перемешивают при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, и неочищенный

продукт очищают преп-ВЭЖХ с получением соединения 2 (78 мг, 24% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР 400 МГц CDCl_3 : δ 7,41 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 5,14-5,12 (м, 1H), 4,99 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,81-3,79 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,53-3,49 (м, 2H), 3,28-3,23 (м, 1H), 1,24 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

МС: $[\text{M}+\text{H}]$ 349,2

Пример 25: Синтез соединения 3

Соединение 3 получают способом синтеза, указанным на схеме 6:

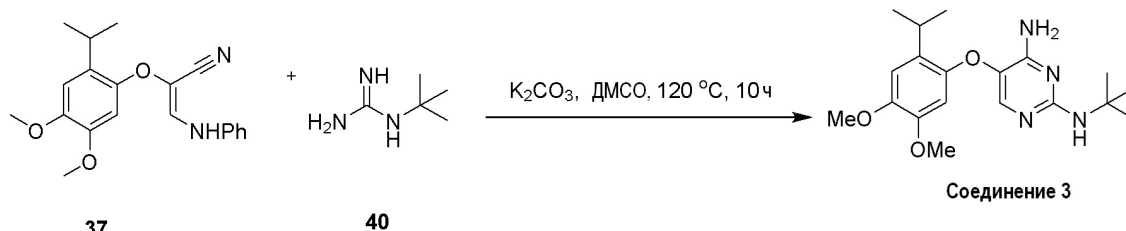


Схема 6

Соединение 37 получают, как показано выше в Примере 1.

Общая методика получения соединения 3:

К смеси соединения 37 (200 мг, 591 мкмоль, 1,00 экв.) и K_2CO_3 (163 мг, 1,18 ммоль, 2,00 экв.) в ДМСО (2 мл) добавляют соединение 40 (136 мг, 1,18 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение 10 ч. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ с получением соединения 3 (53,8 мг, 24% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР 400 МГц CDCl_3 : δ 7,47 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,42 (с, 1H), 4,81-4,75 (м, 3H), 3,89 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,30-3,25 (м, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,25 (д, $J=7,2$ Гц, 6H).

МС: $[\text{M}+\text{H}]$ 361,2

Пример 26: Синтез соединения 4

Соединение 4 получают способом синтеза, указанным на схеме 7:

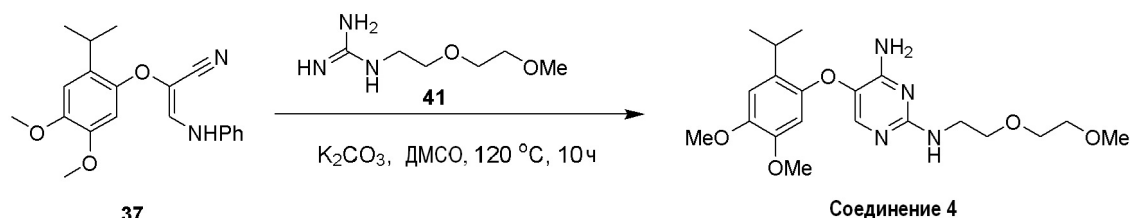


Схема 7

Соединение 37 получают, как показано выше в Примере 1.

Общая методика получения соединения 4:

Смесь соединения 37 (200 мг, 591 мкмоль, 1,00 экв.) и K_2CO_3 (163 мг, 1,18 ммоль, 2,00 экв.) в ДМСО (2 мл) добавляют соединение 41 (191 мг, 1,18 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждают, и неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ с получением соединения 4 (76,9 мг, 31% выход) в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР 400 МГц CDCl_3 : δ 7,50 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,38-5,35 (м, 1H), 4,95 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,67-3,62 (м, 4H), 3,58-3,54 (м, 4H), 3,39 (с, 3H), 3,30-3,25 (м, 1H), 1,25 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

МС: $[\text{M}+\text{H}]$ 407,2

Пример 27: Синтез соединения 5

Соединение 5 получают способом синтеза, указанным на схеме 8:

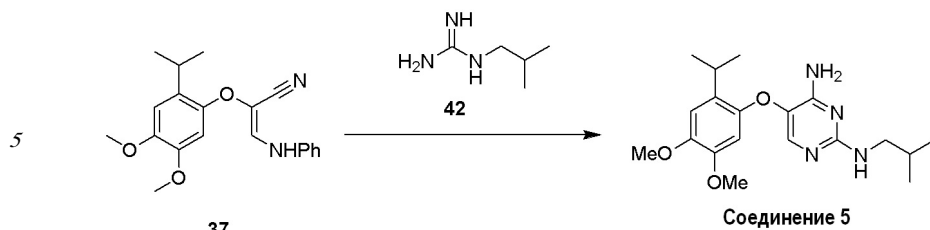


Схема 8

Соединение 37 получают, как показано выше в Примере 1.

10 Общая методика получения соединения 5:

Смесь соединения 37 (200 мг, 591 мкмоль, 1,00 экв.) и K_2CO_3 (163 мг, 1,18 ммоль, 2,00 экв.) в ДМСО (2 мл) добавляют соединение 42 (136 мг, 1,18 ммоль, 2,00 экв.).

15 Реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждают, и неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ с получением соединения 5 (62,4 мг, 28% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР 400 МГц $CDCl_3$: δ 7,50 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,77-4,73 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,33-3,26 (м, 1H), 3,17 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,89-1,83 (м, 1H), 1,25 (д, $J=6,8$ Гц, 6H), 0,97 (д, $J=6,4$ Гц, 6H).

20 МС: $[M+H]$ 361,2

Пример 28: Синтез соединения 6

Соединение 6 получают способом синтеза, указанным на схеме 9:

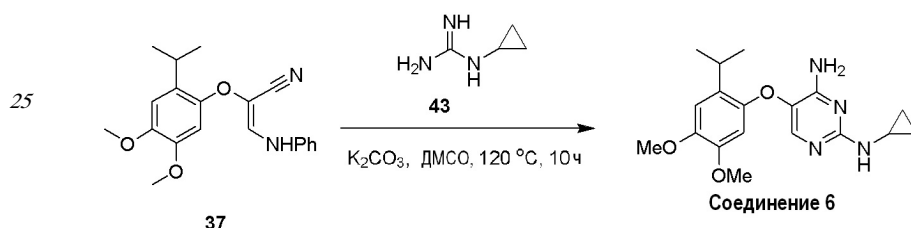


Схема 9

30 Соединение 37 получают, как показано выше в Примере 1.

Общая методика получения соединения 6:

35 К смеси соединения 37 (200 мг, 591 мкмоль, 1,00 экв.) и K_2CO_3 (163 мг, 1,18 ммоль, 2,00 экв.) в ДМСО (2 мл) добавляют соединение 43 (117 мг, 1,18 ммоль, 2,00 экв.). Затем реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждают, и неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ с получением соединения 6 (25,1 мг, 12% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

40 ^1H ЯМР 400 МГц $CDCl_3$: δ 7,54 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,96-4,92 (м, 3H), 3,89 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,31-3,24 (м, 1H), 2,73-2,69 (м, 1H), 1,25 (д, $J=7,2$ Гц, 6H), 0,80-0,76 (м, 2H), 0,55-0,51 (м, 2H).

МС: $[M+H]$ 345,3

Пример 29: Синтез соединения 7

Соединение 7 получают способом синтеза, указанным на схеме 10:

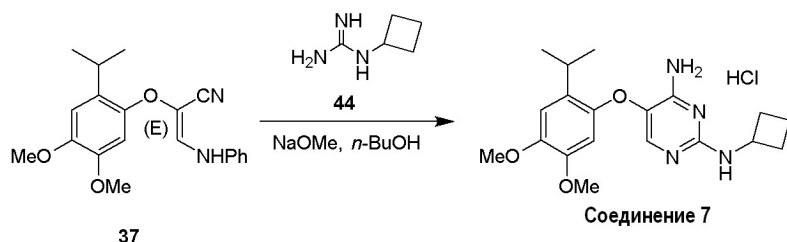


Схема 10

Соединение 37 получают, как показано выше в Примере 1.

Общая методика получения соединения 7:

10 Смесь соединения 37 (200 мг, 591 мкмоль, 1 экв.), 1-циклобутилгуанидина (соединение 44, 130 мг, 1,1 ммоль, 1,9 экв.) и NaOMe (40 мг, 738 мкмоль, 1,25 экв.) в *n*-BuOH (8 мл) перемешивают при 120°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждают, и растворитель удаляют в вакууме с получением неочищенной смеси. Смесь очищают преп-ВЭЖХ (ТФК) и преп-ВЭЖХ (HCl). Соединение 7 (7 мг, 17 мкмоль, 3% выход) получают в виде

15 коричневой камеди в виде соли HCl salt.

¹H ЯМР 400 МГц MeOD: δ 6,94 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,30 (ш, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,07-3,05 (м, 1H), 2,40-2,37 (м, 2H), 2,03-2,00 (м, 2H), 1,80-1,78 (м, 2H), 1,21 (д, *J*=6,8 Гц, 6H).

МС: [M+H] 359,2

Пример 30: Синтез соединения 8

Соединение 8 получают способом синтеза, указанным на схеме 11:

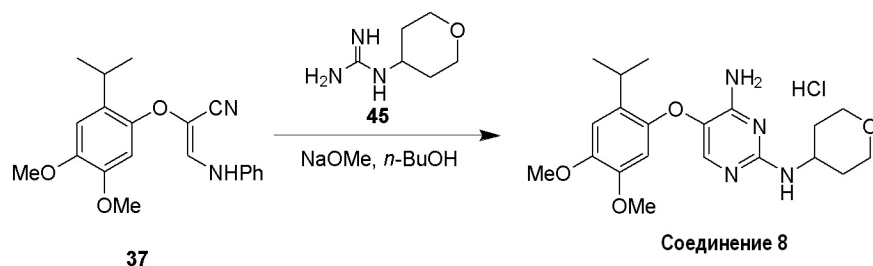


Схема 11

Соединение 37 получают, как показано выше в Примере 1.

Общая методика получения соединения 8:

35 Смесь соединения 37 (200 мг, 591 мкмоль, 1 экв.), 1-тетрагидропиран-4-илгуанидина (соединение 45, 170 мг, 1,2 ммоль, 2 экв.) и NaOMe (32 мг, 591 мкмоль, 1 экв.) в *n*-BuOH (8 мл) перемешивают при 120°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждают, и растворитель удаляют в вакууме. Неочищенную смесь очищают преп-ВЭЖХ дважды (ТФК и HCl). Соединение 8 (10,5 мг, 24 мкмоль, 4% выход) получают в виде светло-коричневой камеди.

¹H ЯМР 400 МГц MeOD: δ 6,94 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,01-3,95 (м, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,53-3,50 (м, 2H), 3,09-3,05 (м, 1H), 2,00-1,99 (м, 2H), 1,65-1,55 (м, 2H), 1,21 (д, *J*=6,8 Гц, 6H).

МС: [M+H] 389,2

Пример 31: Синтез соединения 9

Соединение 9 получают способом синтеза, указанным на схеме 13:

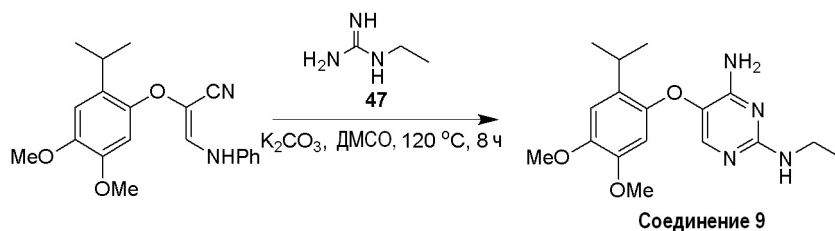


Схема 13

Соединение 37 получают, как показано выше в Примере 1.

Общая методика получения соединения 9:

Смесь соединения 37 (30 мг, 88,7 мкмоль, 1,00 экв.) и соединения 47 (21,9 мг, 177 мкмоль, 2,00 экв., HCl) и K_2CO_3 (24,5 мг, 177 мкмоль, 2,00 экв.) в ДМСО (2 мл) перемешивают при 120°C в течение 8 ч под N_2 . Реакционную смесь концентрируют досуха. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ с получением соединения 9 (10 мг, 34% выход) в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР 400 МГц $CDCl_3$: δ 7,52 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,66-4,64 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,41-3,34 (м, 2H), 3,31-3,26 (м, 1H), 1,26-1,20 (м, 9H).

МС: $[M+H]$ 333,2

Пример 32: Синтез соединения 10

Соединение 10 получают способом синтеза, указанным на схеме 14:

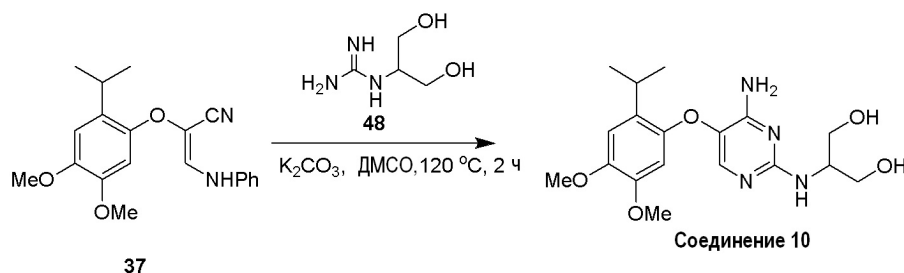


Схема 14

Соединение 37 получают, как показано выше в Примере 1.

Общая методика получения соединения 10:

К смеси соединения 37 (300 мг, 887 мкмоль, 1,00 экв.) и K_2CO_3 (245 мг, 1,77 ммоль, 2,00 экв.) в ДМСО (3 мл) добавляют соединение 48 (236 мг, 1,77 ммоль, 2,00 экв.). Смесь перемешивают при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, и неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ с получением соединения 10 (100 мг, 27% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР 400 МГц MeOD: δ 6,94 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,75-3,70 (м, 5H), 3,11-3,04 (м, 1H), 1,22 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

МС: $[M+H]$ 379,2

Пример 33: Синтез соединения 11

Соединение 11 получают способом синтеза, указанным на схеме 15:

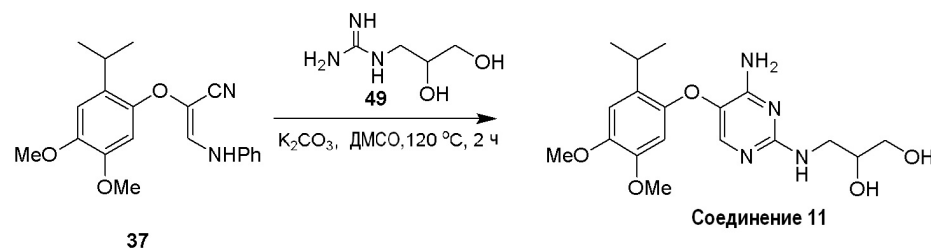


Схема 15

Соединение **37** получают, как показано выше в Примере 1.

Общая методика получения соединения **11**:

К соединению **37** (300 мг, 887 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМСО (4 мл) добавляют K_2CO_3 (245 мг, 1,77 ммоль, 2,00 экв.) и соединение **49** (236 мг, 1,77 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, и неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ с получением соединения **11** (109,2 мг, 32% выход) в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР 400 МГц MeOD: δ 7,16 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,77-3,71 (м, 4H), 3,53 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,49-3,45 (м, 1H), 3,35-3,30 (м, 1H), 3,27-3,20 (м, 1H), 1,23 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

МС: $[M+H]^+$ 379,2

Синтез производных гуанидина, применяемых в примерах 27-38:

Пример 34: Синтез соединения **38**

Соединение **38** получают способом синтеза, указанным на схеме 16:

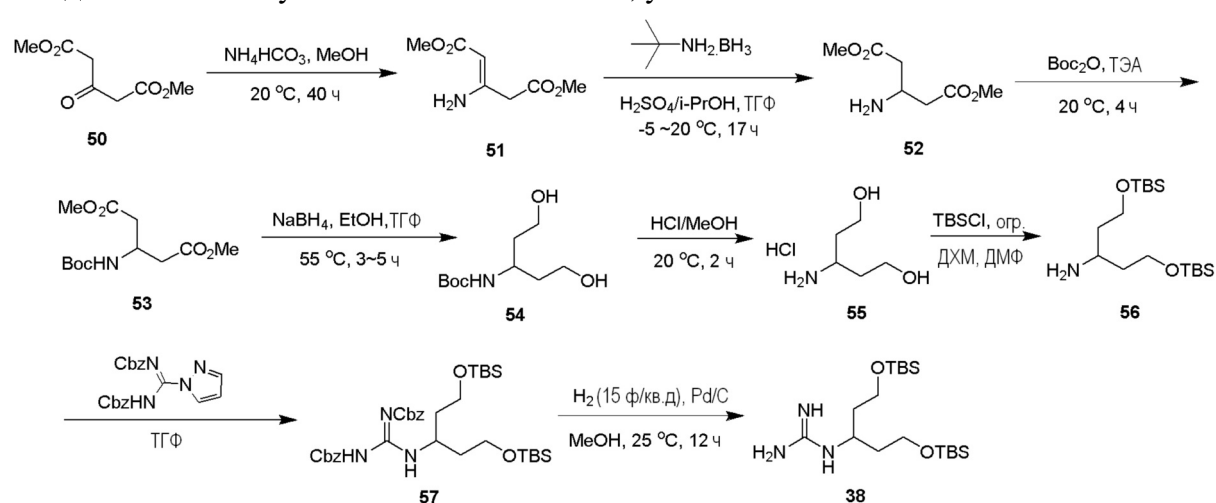


Схема 16

Общая методика получения соединения **51**:

Смесь соединения **50** (24,55 г, 140,97 ммоль, 1,00 экв.) и NH_4HCO_3 (23 г, 291 ммоль, 2,1 экв.) в MeOH (100 мл) перемешивают при 20°C в течение 40 ч. Растворитель затем удаляют в вакууме. Остаток подвергают азеотропной дистилляции с *i*-PrOH (100 млх2) в вакууме с получением продукта. Соединение **51** (25 г, неочищенный) получают в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР 400 МГц $CDCl_3$: δ 7,70 (шс, 1H), 7,05 (шс, 1H), 4,39 (с, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,50 (с, 3H), 3,19 (с, 2H).

Общая методика получения соединения **52**:

H_2SO_4 (28,7 г, 293 ммоль, 2 экв.) добавляют в течение 15 мин к *i*-PrOH (85 мл) при 0~5°C. Этот раствор добавляют в течение более 30 мин к раствору *t*-BuNH $_2$.BH $_3$ (12,5 г, 144 ммоль, 1 экв.) в TGF (100 мл), сохраняя температуру ниже -5°C. Затем соединение **51** (25 г, 144 ммоль, 1 экв.) добавляют при 0°C в течение более 15 мин. Полученную смесь нагревают до 20°C при перемешивании в течение ночи (16 ч). Реакцию гасят H_2O (150 мл) при 0~10°C. Затем значение pH доводят до 9 добавлением 5N NaOH. ДХМ (200 мл). Органический слой отделяют. Водный слой экстрагируют ДХМ (100 млх3). Органический слой объединяют и промывают насыщенным раствором соли (200 млх3),

сушат над Na_2SO_4 и концентрируют *в вакууме* с получением неочищенного соединения **52** (14,5 г, 74 ммоль, 51% выход) в виде светло-коричневого масла.

^1H ЯМР 400 МГц CDCl_3 : δ 3,69 (с, 6H), 3,66-3,60 (м, 1H), 2,54-2,49 (м, 2H), 2,43-2,39 (м, 2H).

Общая методика получения соединения **53**:

К раствору соединения **52** (11,3 г, 58 ммоль, 1 экв.) и ТЭА (14,7 г, 145 ммоль, 2,5 экв.) в ДХМ (100 мл) добавляют Wos_2O (15,2 г, 70 ммоль, 1,2 экв.) порциями, при 20°C.

Полученную смесь перемешивают при 20°C в течение 4 ч. Реакционную смесь промывают 1N HCl (25 мл $\times$ 2) и H_2O (25 мл), сушат над Na_2SO_4 , концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают на колонке с получением соединения **53** (12,9 г, 44,5 ммоль, 76% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР 400 МГц CDCl_3 : δ 5,33-5,30 (м, 1H), 4,31 (ш, 1H), 3,69 (с, 6H), 2,72-2,61 (м, 4H), 1,43 (с, 9H).

Общая методика получения соединения **54**:

К раствору соединения **53** (5,0 г, 18 ммоль, 1 экв.) в EtOH (50 мл) добавляют NaBH_4 (2,7 г, 72 ммоль, 4 экв.) при 55°C порциями. Полученную смесь перемешивают при этой температуре в течение 5 ч. Растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают на колонке с силикагелем. Соединение **54** (3,1 г, 14 ммоль, 78% выход) получают в виде бесцветного масла.

Общая методика получения соединения **55**:

Раствор соединения **54** (3,1 г, 14 ммоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4N, 30 мл) перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме с получением продукта. Соединение **55** (2,25 г, 13,7 ммоль, 97% выход) получают в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР 400 МГц MeOD : δ 3,82-3,70 (м, 4H), 3,54-3,51 (м, 1H), 1,93-1,80 (м, 4H).

Общая методика получения соединения **56**:

К раствору соединения **55** (500 мг, 3,2 ммоль, 1 экв.) и имидазола (874 мг, 13 ммоль, 4 экв.) в ДХМ (15 мл) и ДМФ (5 мл) добавляют TBSCl (1,21 г, 8,0 ммоль, 2,5 экв.) при 20°C. Полученную смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Образуется новое главное пятно. Смесь разбавляют ДХМ (20 мл), затем промывают насыщенным раствором соли (15 мл $\times$ 3), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме с получением соединения **56** (1,09 г, 2,8 ммоль, 88% выход) в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР 400 МГц CDCl_3 : δ 5,30 (ш, 2H), 3,84-3,72 (м, 4H), 3,39-3,35 (м, 1H), 1,83-1,80 (м, 4H), 0,88 (с, 18H), 0,06 (с, 12H).

Общая методика получения соединения **57**:

Раствор соединения **56** (1,09 г, 2,8 ммоль, 1 экв.) и N,N -ди-CBZ-1H-пиразол-1-карбамина (1,12 г, 3,0 ммоль, 1,05 экв.) в ТГФ (15 мл) перемешивают при 10°C в течение 12 ч. Растворитель удаляют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем с получением соединения **57** (640 мг, 972 мкмоль, 34% выход) в виде светло-желтого масла.

Общая методика получения соединения **38**:

К раствору соединения **57** (640 мг, 1 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляют Pd/C (100 мг) при 25°C под H_2 (15 ф./кв.д.). Реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч при 25°C. Смесь фильтруют через воронку Бюхера, и фильтрат концентрируют в вакууме с получением соединения **38** (400 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества,

которое применяют сразу.

^1H ЯМР 400 МГц MeOD: δ 3,88-3,70 (м, 5H), 1,86-1,62 (м, 4H), 0,92 (с, 18H), 0,10 (с, 12H).

Пример 35: Синтез соединения 39

Соединение 39 получают способом синтеза, указанным на схеме 17:

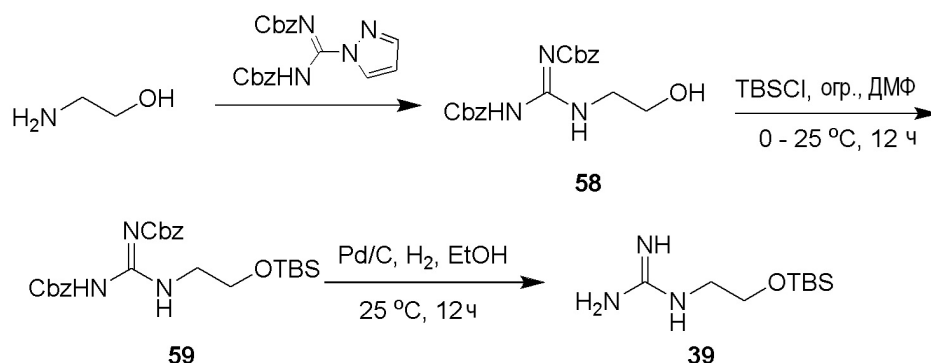


Схема 17

Общая методика получения соединения 58:

К раствору этаноламина (180 мг, 7,9 ммоль, 1,00 экв.) добавляют и N,N-ди-CBZ-1H-пиразол-1-карбамидин (3,0 г, 7,9 ммоль, 1,00 экв.) при 15°C. Смесь перемешивают при 15°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем с получением соединения 58 (2,1 г) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР 400 МГц CDCl_3 : δ 11,75 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,39-7,28 (м, 10H), 5,21 (с, 2H), 5,14 (с, 2H), 3,80-3,77 (м, 2H), 3,63-3,59 (м, 2H).

Общая методика получения соединения 59:

К раствору соединения 58 (1,90 г, 5,1 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляют имидазол (1,05 г, 15 ммоль, 3,0 экв.) и TBSCl (1,16 г, 7,6 ммоль, 1,50 экв.) при 0°C. Смесь перемешивают при 0-25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасят добавлением H_2O (20 мл) при 25°C, и затем разбавляют этилацетатом (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ с получением соединения 59 (2,20 г, 4,08 ммоль, 79% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР 400 МГц CDCl_3 : δ 7,33-7,19 (м, 10H), 5,11 (с, 2H), 5,06 (с, 2H), 3,67-3,64 (м, 2H), 3,52-3,48 (м, 2H), 0,85 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Общая методика получения соединения 39:

Смесь соединения 59 (2,0 г, 4,12 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (1,0 г) в EtOH (20 мл) дегазируют и продувают H_2 3 раза, и затем смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч под H_2 (15 ф./кв.д.). Реакционную смесь фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением соединения 39 (896 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР 400 МГц CDCl_3 : δ 3,73-3,71 (м, 2H), 3,31-3,26 (м, 2H), 0,88 (с, 9H), 0,06 (с, 6H).

Пример 36: Синтез соединения 40

Соединение 40 получают способом синтеза, указанным на схеме 18:

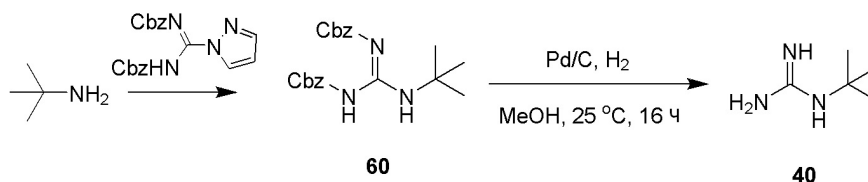


Схема 18

Общая методика получения соединения **60**:

К раствору трет-бутиламина (638 мг, 8,72 ммоль, 1,10 экв.) добавляют N,N-ди-CBZ-1H-пиразол-1-карбамидин (3,0 г, 7,93 ммоль, 1,00 экв.) при 70°C. Смесь перемешивают при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем с получением соединения **60** (2,2 г) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР 400 МГц CDCl_3 : δ 11,84 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,43-7,28 (м, 10H), 5,19-5,18 (2с, 4H), 1,47 (с, 9H).

Общая методика получения соединения **40**:

К раствору соединения **60** (2,00 г, 5,22 ммоль) в MeOH (5,00 мл) добавляют Pd/C (25,0 мг) при 25°C под баллоном H_2 , реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением соединения **40** (900 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества, которое применяют без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР 400 МГц MeOD: δ 1,41 (с, 9H)

Пример 37: Синтез соединения **41**

Соединение **41** получают способом синтеза, указанным на схеме 19:

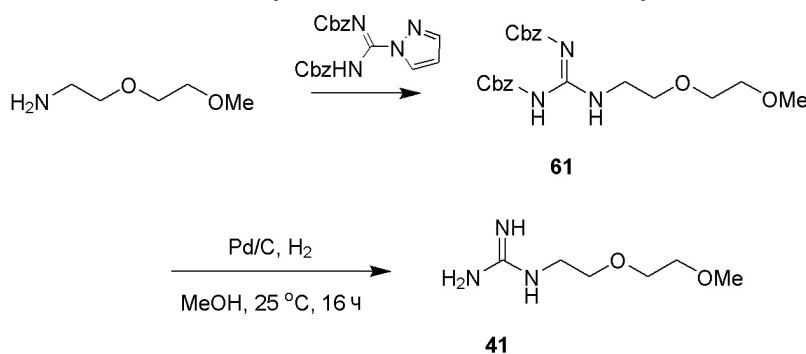


Схема 19

Общая методика получения соединения **61**:

К раствору 2-(2-метоксиэтокси)этан-1-амин (1,04 г, 8,72 ммоль, 1,10 экв.) добавляют N,N-ди-CBZ-1H-пиразол-1-карбамидин (3,00 г, 7,93 ммоль, 1,00 экв.) при 15°C. Смесь перемешивают при 15°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают на колонке с силикагелем с получением соединения **61** (2,2 г) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР 400 МГц CDCl_3 : δ 11,74 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,42-7,28 (м, 10H), 5,20 (с, 2H), 5,14 (с, 2H), 3,68-3,64 (м, 6H), 3,59-3,58 (м, 2H), 3,41 (с, 3H).

Общая методика получения соединения **41**:

К раствору соединения **61** (1,00 г, 2,33 ммоль) в MeOH (5,00 мл) добавляют Pd/C (3,39 мг) при 25°C под баллоном H_2 , реакционную смесь перемешивают при 25°C под H_2 (15 ф./кв.д.) в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением соединения **41** (300 мг, 71% выход) в виде желтого масла, которое применяют

сразу без дальнейшей очистки.

МС: [M+H] 162,1

Пример 38: Синтез соединения 42

Соединение 42 получают способом синтеза, указанным на схеме 20:

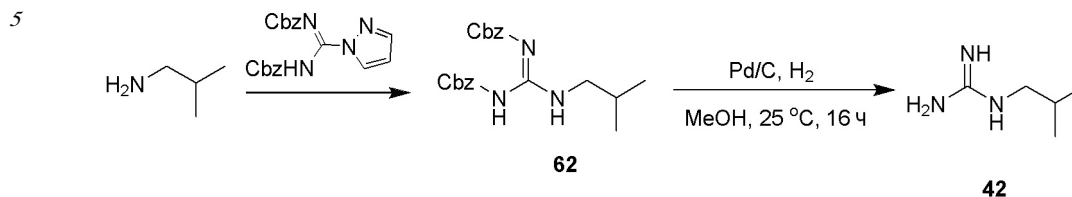


Схема 20

Общая методика получения соединения 62:

К раствору изобутиламина (638 мг, 8,72 ммоль, 1,10 экв.) добавляют N,N-ди-CBZ-1H-пиразол-1-карбамидин (3,00 г, 7,93 ммоль, 1,00 экв.) при 15°C. Смесь перемешивают при 15°C в течение 16 ч. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем с получением 62 (2,6 г) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР 400 МГц CDCl₃: δ 11,80 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,43-7,28 (м, 10H), 5,21 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 3,31-3,28 (м, 2H), 1,93-1,84 (м, 1H), 0,99 (д, J=6,4 Гц, 6H).

Общая методика получения соединения 42:

К раствору соединения 62 (1,00 г, 2,61 ммоль) в MeOH (5,00 мл) добавляют Pd/C (100 мг) при 25°C под баллоном H₂, реакционную смесь перемешивают при 25°C под H₂ (15 ф./кв.д.) в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением соединения 42 (300 мг, 89% выход) в виде желтого масла, которое применяют без очистки.

¹H ЯМР 400 МГц MeOD: δ 2,98 (д, J=8,0 Гц, 2H), 1,81-1,58 (м, 1H), 0,96 (д, J=8,0 Гц, 6H).

МС: [M+H] 116,2

Пример 39: Синтез соединения 43

Соединение 43 получают способом синтеза, указанным на схеме 21:

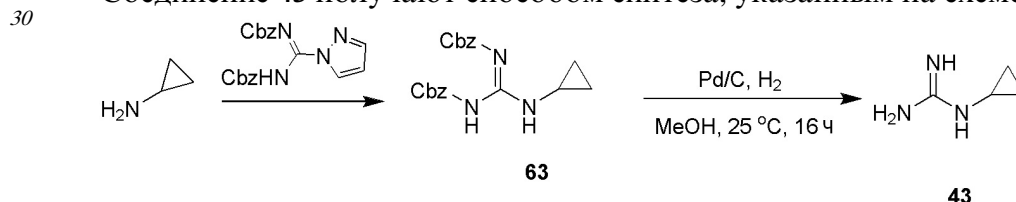


Схема 21

Общая методика получения соединения 63:

К раствору циклопропиламина (498 мг, 8,72 ммоль, 1,10 экв.) добавляют N,N-ди-CBZ-1H-пиразол-1-карбамидин (3,00 г, 7,93 ммоль, 1,00 экв.) при 15°C. Смесь перемешивают при 15°C в течение 16 ч. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем с получением 62 (2,0 г) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР 400 МГц CDCl₃: δ 11,74 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,42-7,28 (м, 10H), 5,20 (с, 2H), 5,14 (с, 2H), 3,68-3,58 (м, 8H), 3,41 (с, 3H).

Общая методика получения соединения 43:

К раствору соединения 63 (1,50 г, 3,93 ммоль) в MeOH (5,00 мл) добавляют Pd/C (100 мг) при 25°C под баллоном H₂, реакционную смесь перемешивают при 25°C под H₂ (15 ф./кв.д.) в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением соединения 43 (400 мг, 80% выход) в виде желтого масла, которое применяют

без очистки.

^1H ЯМР MeOD, 400 МГц: δ 2,55-2,50 (м, 1H), 0,88 (д, $J=4,0$ Гц, 2H), 0,64 (с, 2H)

Пример 40: Синтез соединения 44

Соединение 44 получают способом синтеза, указанным на схеме 22:

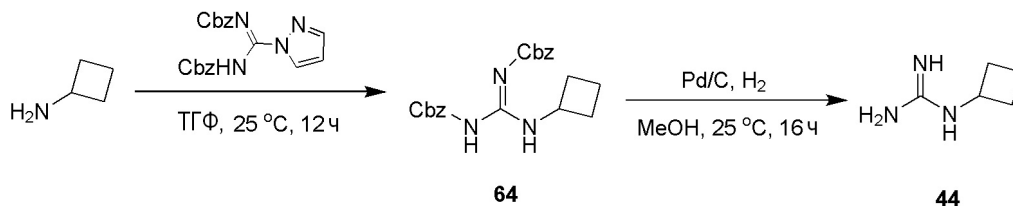


Схема 22

Общая методика получения соединения 64:

К раствору соединения N,N-ди-CBZ-1H-пиразол-1-карбамидина (5,0 г, 13,2 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют циклобутиламин (1,1 г, 15,8 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч при 25°C. Смесь концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают на колонке с силикагелем с получением соединения 64 (2,5 г, 44% выход) в виде белого твердого вещества.

Общая методика получения соединения 44:

К раствору соединения 64 (1,0 г, 2,6 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляют Pd/C (100 мг) при 25°C под H_2 (15 ф./кв.д.). Реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч при 25°C. Смесь фильтруют через воронку Бюхера, и фильтрат концентрируют в вакууме с получением соединения 44 (550 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества, которое применяют без очистки.

^1H ЯМР 400 МГц ДМСО- d_6 : δ 7,85-7,50 (м, 4H), 4,05-3,85 (м, 1H), 2,75-2,25 (м, 2H), 1,90-1,86 (м, 2H), 1,71-1,55 (м, 2H).

Пример 41: Синтез соединения 45

Соединение 45 получают способом синтеза, указанным на схеме 23:

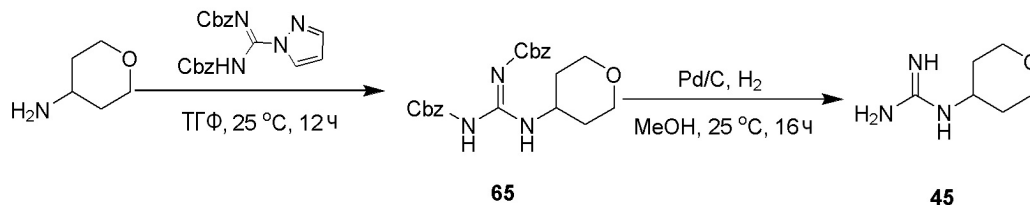


Схема 23

Общая методика получения соединения 65:

К раствору N,N-ди-CBZ-1H-пиразол-1-карбамидина (3 г, 7,9 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют тетрагидро-2H-пиран-4-амин (0,9 г, 9,5 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч при 25°C. Смесь концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают на колонке с силикагелем с получением соединения 65 (1,4 г, 38% выход) в виде белого твердого вещества.

Общая методика получения соединения 45:

К раствору соединения 65 (1,3 г, 3,16 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляют Pd/C (100 мг) при 25°C под H_2 (15 ф./кв.д.). Реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч при 25°C. Смесь фильтруют через воронку Бюхера, и фильтрат концентрируют в вакууме с получением соединения 45 (700 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества, которое применяют без очистки.

^1H ЯМР 400 МГц ДМСО- d_6 : δ 7,70-7,60 (м, 4H), 3,84-3,82 (м, 2H), 3,60-3,52 (м, 1H),

3,43-3,30 (м, 2H), 1,78-1,75 (м, 2H), 1,43-1,35 (м, 2H).

Пример 42: Синтез соединения 46

Соединение 46 получают способом синтеза, указанным на схеме 24:

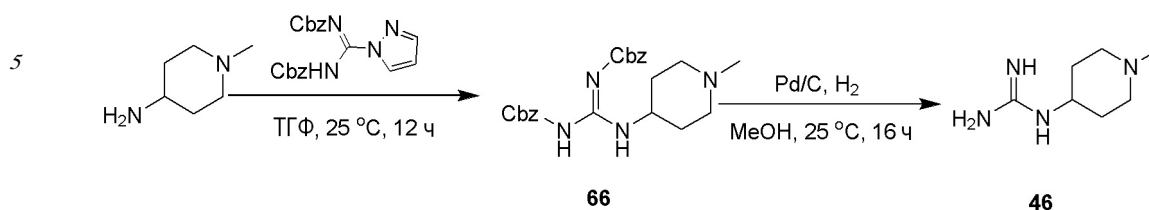


Схема 24

Общая методика получения соединения 66:

К раствору N,N-ди-CBZ-1H-пиразол-1-карбамидин (3,0 г, 7,9 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют 1-метилпиперидин-4-амин (1,1 г, 9,5 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч при 25°C. Смесь концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем с получением

15 соединения 66 (2,0 г, 43% выход) в виде белого твердого вещества.

Общая методика получения соединения 46:

К раствору соединения 66 (2,0 г, 4,7 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляют Pd/C (200 мг) при 25°C под H₂ (15 ф./кв.д.). Реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч при

20 25°C. Смесь фильтруют через воронку Бюхера, и фильтрат концентрируют в вакууме с получением соединения 46 (1,0 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества, которое применяют сразу без очистки.

¹H ЯМР 400 МГц ДМСО-*d*₆: δ 7,96-7,67 (м, 4H), 3,70-3,65 (м, 1H), 3,54-3,49 (м, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,32-2,27 (м, 2H), 2,13-2,11 (м, 2H), 1,78-1,75 (м, 2H).

Пример 43: Синтез соединения 48

Соединение 48 получают способом синтеза, указанным на схеме 25:

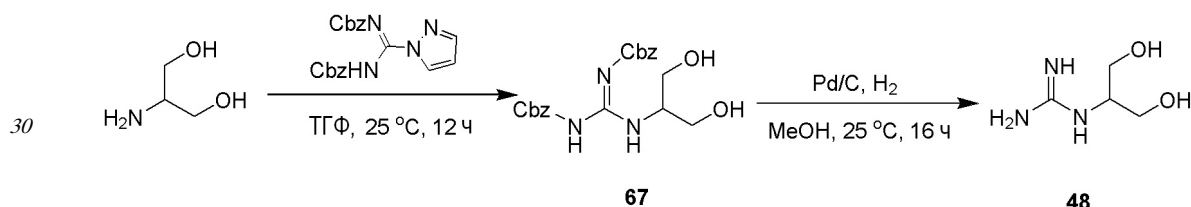


Схема 25

Общая методика получения соединения 67:

К раствору 2-аминопропан-1,3-диола (3,00 г, 32,9 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (60 мл) добавляют N,N-ди-CBZ-1H-пиразол-1-карбамидин (11,2 г, 29,6 ммоль, 0,90 экв.). Затем реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 16 ч и 75% соединения 67. Реакционную смесь концентрируют досуха. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле с получением соединения 47 (8 г, 58% выход) в виде

40 белого твердого вещества.

¹H ЯМР 400 МГц CDCl₃: δ 11,73 (с, 1H), 8,97 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,40-7,32 (м, 10H), 5,21 (с, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,19-4,11 (м, 1H), 3,86-3,82 (м, 4H), 3,02 (шс, 2H).

Общая методика получения соединения 48:

Смесь соединения 67 (5,0 г, 12,46 ммоль, 1,00 экв.) и Pd/C (500 мг) в дихлорметане (20 мл) и метаноле (60 мл) гидрируют под давлением водорода 25 ф./кв.д. в течение 10 ч при 25°C. Суспензию фильтруют через слой Целита, и фильтровальную лепешку промывают метанолом (500 мл). Объединенные фильтраты концентрируют досуха с получением соединения 48 (1,7 г, неочищенный) в виде желтого масла которое

применяют без очистки.

Пример 44: Синтез соединения 49

Соединение **49** получают способом синтеза, указанным на схеме 26:

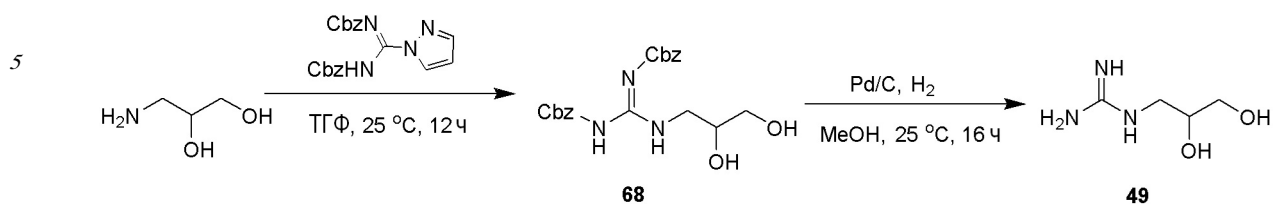


Схема 26

Общая методика получения соединения **68**:

К раствору 3-аминопропан-1,2-диола (3,0 г, 32,9 ммоль, 2,54 мл, 1,00 экв.) в ТГФ (60 мл) добавляют N,N-ди-CBZ-1H-пиразол-1-карбамидин (11,2 г, 29,6 ммоль, 0,90 экв.). Затем реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрируют досуха. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле с получением соединения **68** (12 г, 86%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР 400 МГц CDCl₃: δ 11,70 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,56 (д, J=3,6 Гц, 2H), 7,40- 7,32 (м, 9H), 6,34-6,31 (м, 1H), 5,20 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 3,83-3,79 (м, 1H), 3,66-3,52 (м, 4H).

Общая методика получения соединения **49**:

К раствору соединения **68** (5,0 г, 12,5 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (20 мл) и метаноле (60 мл) добавляют Pd/C (500 мг). Смесь перемешивают под H₂ (25 ф./кв.д.) при 25°C в течение 10 ч. Суспензию фильтруют через слой Целита, и слой промывают метанолом (500 мл). Объединенные фильтраты концентрируют досуха с получением соединения **49** (1,7 г, неочищенный) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР 400 МГц MeOD: δ 3,79-3,73 (м, 1H), 3,58-3,48 (м, 2H), 3,39-3,34 (м, 1H), 3,26-3,21 (м, 1H).

Пример 45: Синтез соединения 75

Соединение **75** является предпоследним промежуточным соединением в синтезе соединений **13-26**

Соединение **75** получают способом синтеза, указанным на схеме 27:

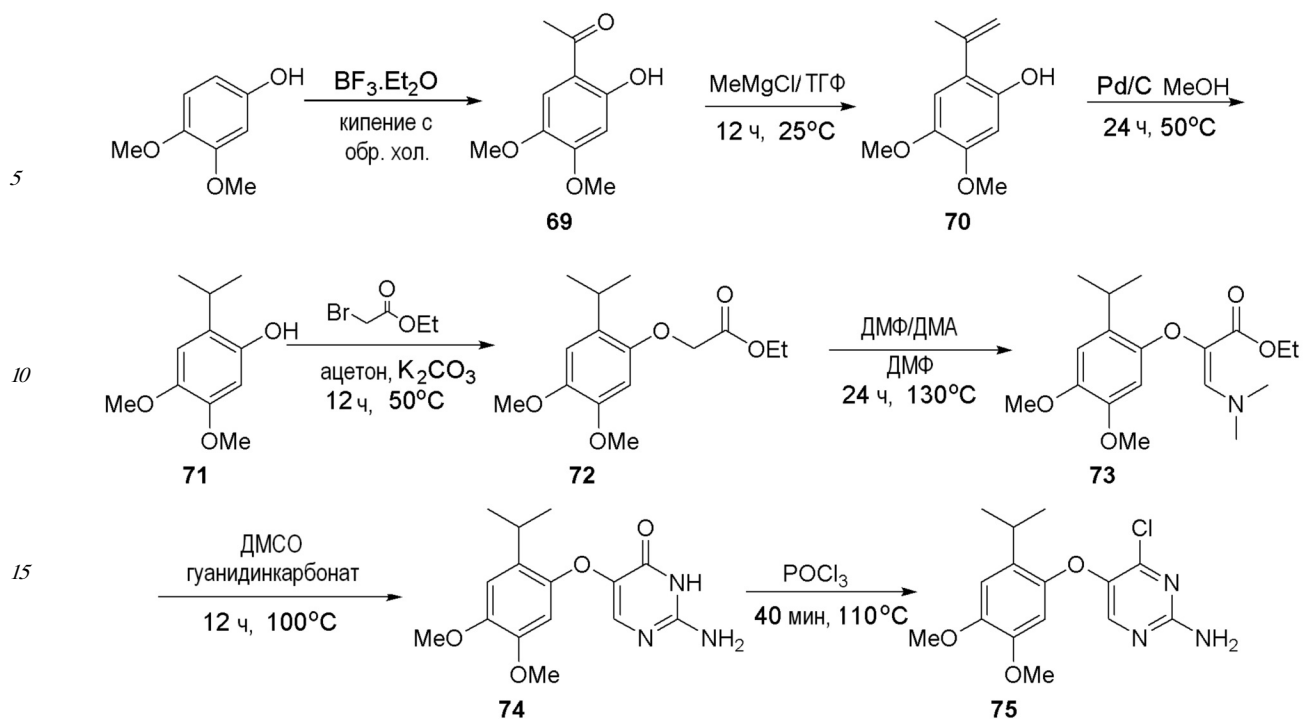


Схема 27

Общая методика получения соединения **69**:

В 1000-мл 3-горлую круглодонную колбу помещают 3,4-диметоксифенол (50 г, 324,33 ммоль, 1,00 экв.), HOAc (300 мл) и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (100 мл, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивают при 100°C в течение 3 ч, охлаждают до комнатной температуры, гасят

25

ледяной водой и фильтруют. Фильтрат сушат с получением 35 г (55%) соединения **69** в виде желтого твердого вещества.

МС: $[\text{M}+\text{H}]$ 197,0

Общая методика получения соединения **70**:

1000-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуемую и выдерживаемую в инертной

30

атмосфере азота, помещают соединение **69** (35 г, 178,39 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (300 мл), и MeMgBr (120 мл, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивают при 0°C в течение 30 мин и 12 ч при 25°C, гасят 300 мл воды и экстрагируют 2×200 мл этилацетата. Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток очищают на колонке с силикагелем с получением

35

30 г (87%) соединения **70** в виде желтого твердого вещества.

Общая методика получения соединения **71**:

В 500-мл круглодонную колбу, продуемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещают соединение **70** (30 г, 154,46 ммоль, 1,00 экв.), метанол (300 мл) и палладий на угле (3 г). В указанную выше систему вводят H_2 (достаточно, газ).

40

Полученный раствор перемешивают при 50°C в течение 24 ч, охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме и сушат с получением 25 г (82%) соединения **71** в виде светло-желтого твердого вещества.

Общая методика получения соединения **72**:

В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуемую и выдерживаемую в инертной

45

атмосфере азота, помещают соединение **71** (25 г, 127,39 ммоль, 1,00 экв.), ацетон (300 мл), этил 2-бромацетат (31 г, 185,63 ммоль, 1,50 экв.) и карбонат калия (26,3 г, 190,29 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивают при 50°C в течение 12 ч, охлаждают до комнатной температуры, гасят 200 мл воды и экстрагируют 3×100 мл

этилацетата. Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток очищают на колонке с силикагелем с получением 25 г (70%) соединения **72** в виде светло-желтого твердого вещества.

Общая методика получения соединения **73**:

- 5 В 250-мл герметичную пробирку, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещают соединение **72** (10 г, 35,42 ммоль, 1,00 экв.), N,N-диметилформамид (50 мл) и ДМФ/ДМА (50 мл). Полученный раствор перемешивают при 130°C в течение 24 ч, охлаждают до 25°C, разбавляют 100 мл воды и экстрагируют 3×100 мл этилацетата. Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия и
- 10 концентрируют в вакууме. Остаток очищают на колонке с силикагелем с получением 6,0 г (50%) соединения **73** в виде светло-желтого твердого вещества.

Общая методика получения соединения **74**:

- В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещают соединение гуанидинкарбонат (14,6 г, 120,57 ммоль, 3,00 экв.) и ДМСО (20 мл), затем добавляют метилат натрия (10,8 г, 199,93 ммоль, 5,00 экв.)
- 15 несколькими партиями при перемешивании. К этой реакционной системе добавляют раствор соединения **73** (13 г, 38,53 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО (20 мл). Полученный раствор перемешивают при 100°C в течение 12 ч, охлаждают до 25°C и гасят 40 мл воды. Значение pH раствора доводят до 7 добавлением НОАс. Полученный раствор
- 20 экстрагируют 3×100 мл этилацетата. Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают на колонке с силикагелем с получением 5,3 г (45%) соединения **74** в виде желтого твердого вещества.

Общая методика получения соединения **75**:

- В 100-мл круглодонную колбу помещают соединение **74** (3 г, 9,83 ммоль, 1,00 экв.)
- 25 и трихлорид фосфоорила (40 мл). Полученный раствор перемешивают при 110°C в течение 40 мин, охлаждают до 0°C, гасят добавлением 100 мл ледяной воды. Значение pH раствора доводят до 8 добавлением аммиака. Смесь перемешивают при 50°C в течение 2 ч и экстрагируют 4×50 мл этилацетата. Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток очищают
- 30 на колонке с силикагелем с получением 1,4 г (44%) соединения **75** в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 46: Синтез соединения **12**

Соединение **12** получают способом синтеза, указанным на схеме 28:

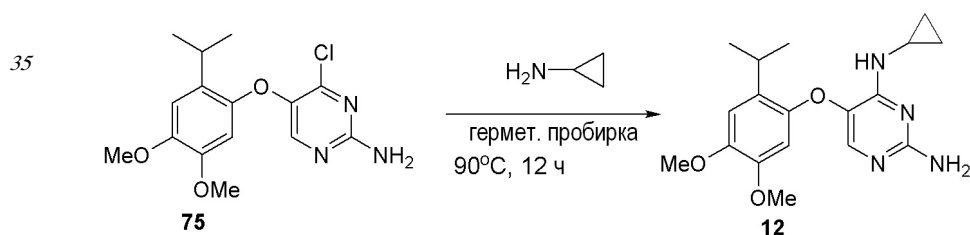


Схема 28

Compound **75** получают как показано выше в Примере 23.

Общая методика получения соединения **12**:

- В 40 мл толстостенную стеклянную пробирку, например, пробирку для микроволновой реакции, помещают соединение **75** (100 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.),
- 45 циклопропиламин (88 мг, 1,55 ммоль, 5,0 экв.) и ацетонитрил (5 мл). Пробирку герметично закрывают крышкой высокого давления, и смесь перемешивают в тепловой бане при 90°C в течение 12 ч, охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который затем

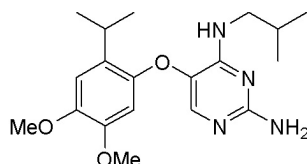
очищают ОТСХ с получением соединения 12.

^1H ЯМР 300 МГц, CDCl_3 : δ 7,24 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,40 (с, 1H), 4,86 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,15-3,24 (м, 1H, $J=27\text{Гц}$), 2,83-2,91 (м, 1H, $J=24\text{Гц}$), 1,22-1,24 (м, 6H), 0,86-0,90 (м, 2H), 0,59-0,62 (м, 2H).

МС: $[\text{M}+1]$ 345

С применением общей методики получения соединения 12, синтезируют следующие примеры, замещая подходящий амин в той же стехиометрической доле:

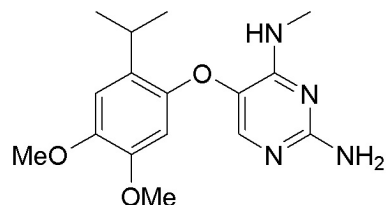
Соединение 13:



^1H ЯМР 300 МГц, CDCl_3 : δ 7,307 (с, 1H), 6,811 (с, 1H), 6,418 (с, 1H), 5,217-5,253 (т, 1H), 4,685 (с, 2H), 3,881 (с, 3H), 3,797 (с, 3H), 3,269-3,319 (м, 2H), 3,199-3,245 (м, 1H), 1,830-1,942 (м, 1H), 1,241-1,264 (д, 6H), 0,945-0,967 (д, 6H).

МС: $[\text{M}+1]$ 361,2

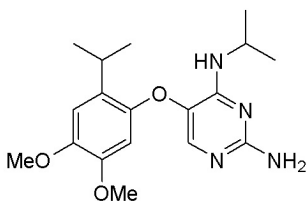
Соединение 14:



^1H ЯМР 300 МГц, CDCl_3 : δ 7,247 (с, 1H), 6,801 (с, 1H), 6,398 (с, 1H), 5,250-5,261 (д, 1H), 4,769 (с, 2H), 3,869 (с, 3H), 3,761 (с, 3H), 3,171-3,263 (м, 1H), 3,027-3,044 (д, 3H), 1,189-1,246 (д, 6H).

МС: $[\text{M}+1]$ 319,3

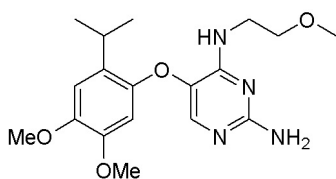
Соединение 15:



^1H ЯМР 300 МГц, CDCl_3 : δ 7,221 (с, 1H), 6,811 (с, 1H), 6,418 (с, 1H), 5,108-5,134 (д, 1H), 4,866 (с, 2H), 4,266-4,335 (м, 1H), 3,909 (с, 3H), 3,777 (с, 3H), 3,163-3,256 (м, 1H), 1,234-1,276 (д, 6H), 1,156-1,178 (д, 6H).

МС: $[\text{M}+1]$ 347,2

Соединение 16:

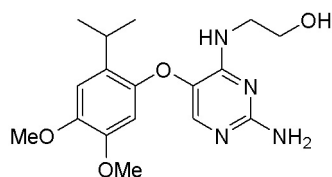


^1H ЯМР 300 МГц, CDCl_3 : δ 7,306 (с, 1H), 6,807 (с, 1H), 6,425 (с, 1H), 5,541-5,559 (д, 1H), 4,670 (с, 2H), 3,903 (с, 3H), 3,794 (с, 3H), 3,639-3,691 (м, 2H), 3,553-3,607 (м, 2H), 3,375 (с,

3H), 3,198-3,290 (м, 1H), 1,233-1,256 (д, 6H).

МС: [M+1] 363,2

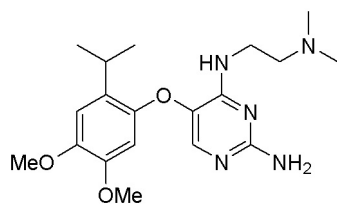
Соединение 17:



¹H ЯМР 300 МГц, CDCl₃: δ 7,253 (с, 1H), 6,803 (с, 1H), 6,422 (с, 1H), 5,715-5,751 (т, 1H), 4,787 (с, 2H), 3,901 (с, 3H), 3,834-3,866 (м, 2H), 3,776 (с, 3H), 3,637-3,688 (м, 2H), 3,158-3,250 (м, 1H), 1,186-1,244 (д, 6H).

МС: [M+1] 349,1

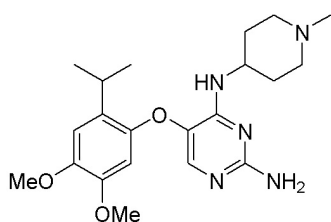
Соединение 18:



¹H ЯМР 300 МГц, CDCl₃: δ 7,327 (с, 1H), 6,812 (с, 1H), 6,432 (с, 1H), 5,816 (с, 1H), 4,707 (с, 2H), 3,901 (с, 3H), 3,768 (с, 3H), 3,472-3,530 (м, 2H), 3,204-3,296 (м, 1H), 2,491-2,531 (м, 2H), 2,228 (с, 6H), 1,238-1,261 (д, 6H).

МС: [M+1] 376,3

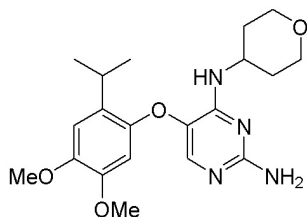
Соединение 19:



¹H ЯМР 300 МГц, CDCl₃: δ 7,271-2,282 (д, 1H), 6,809 (с, 1H), 6,419 (с, 1H), 5,125-5,153 (д, 1H), 4,797 (с, 2H), 4,000-4,100 (м, 1H), 3,901 (с, 3H), 3,774 (с, 3H), 3,136-3,256 (м, 1H), 2,916-3,015 (м, 2H), 2,419 (с, 3H), 2,316-2,349 (м, 2H), 2,101-2,133 (м, 2H), 1,708-1,778 (м, 2H), 1,230-1,253 (д, 6H).

МС: [M+1] 402,3

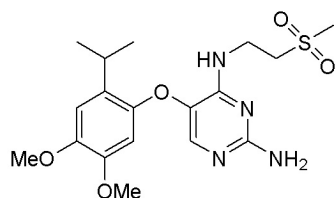
Соединение 20:



¹H ЯМР 300 МГц, CDCl₃: δ 7,280 (с, 1H), 6,812 (с, 1H), 6,420 (с, 1H), 5,132-5,158 (д, 1H), 4,781 (с, 2H), 4,100-4,300 (м, 1H), 3,960-4,100 (м, 2H), 3,982 (с, 3H), 3,774 (с, 3H), 3,524-3,667 (м, 2H), 3,165-3,254 (м, 1H), 2,028-2,208 (м, 2H), 1,500-1,613 (м, 2H), 1,230-1,350 (д, 6H).

МС: [M+1] 389,2

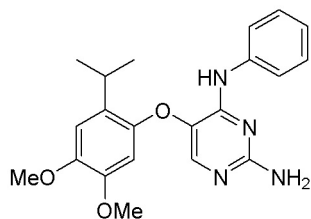
Соединение 21:



^1H ЯМР 300 МГц, CDCl_3 : δ 6,806 (с, 1H), 6,412 (с, 1H), 5,898 (с, 1H), 4,866 (с, 2H), 4,009-4,070 (м, 2H), 3,905 (с, 1H), 3,775 (с, 3H), 3,399-3,439 (м, 2H), 2,982-3,216 (м, 1H, $J=6,9$ Гц), 2,982 (с, 3H), 1,219-1,242 (д, 6H).

МС: $[\text{M}+1]$ 411,3

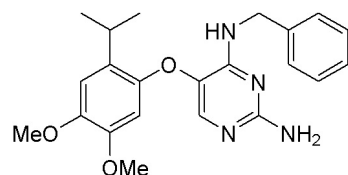
Соединение 22:



^1H ЯМР 300 МГц, CDCl_3 : δ 7,685-7,717 (м, 2H), 7,347-7,404 (м, 3H), 7,200 (с, 1H), 7,090-7,140 (т, 1H), 6,837 (с, 1H), 6,490 (с, 1H), 4,834 (с, 2H), 3,922 (с, 3H), 3,785 (с, 1H), 3,212-3,304 (м, 1H), 1,260-1,283 (д, 6H).

МС: $[\text{M}+1]$ 381,2

Соединение 26:



^1H ЯМР 300 МГц, CDCl_3 : δ 7,283-7,395 (м, 6H), 6,792 (с, 1H), 6,416 (с, 1H), 5,552-5,588 (т, 1H), 4,816 (с, 2H), 4,689-4,708 (д, 2H), 3,898 (с, 3H), 3,758 (с, 3H), 3,161-3,253 (м, 1H), 1,168-1,277 (д, 6H).

МС: $[\text{M}+1]$ 395,2

Пример 47: Синтез соединения 23

Соединение 23 получают способом синтеза, указанным на схеме 29:

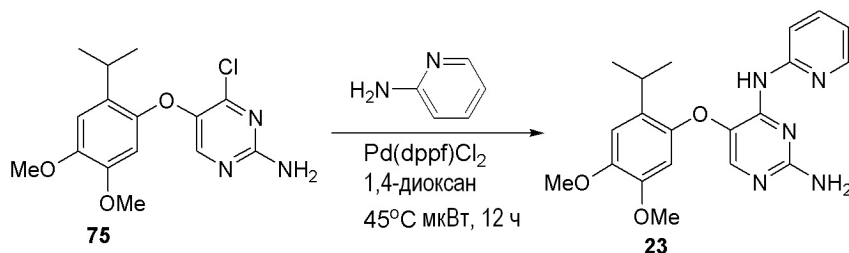


Схема 29

Соединение 75 получают, как показано выше в Примере 23.

Общая методика получения соединения 23

В 40 мл пробирку помещают 4-хлор-5-(2-изопропил-4,5-диметоксифенокси) пиримидин-2-амин (100 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.), 2-аминопиридин (145 мг, 1,55 ммоль, 5,0 экв.), XantPhos (15 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{Cl}_2$ (10 мг), Cs_2CO_3 (200 мг, 0,62 ммоль, 2,0 экв.) и 1,4-диоксан (5 мл). Смесь перемешивают при 100°C в течение 30 мин при микроволновом нагревании, охлаждают до комнатной температуры, гасят 10 мл воды и экстрагируют

2×10 мл этилацетата. Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ с получением Соединения 23.

^1H ЯМР 300 МГц, CDCl_3 : δ : 8,53-8,56 (д, 1H, $J=9\text{Гц}$), 8,31-8,32 (д, 1H, $J=3\text{Гц}$), 8,04 (с, 1H), 7,72-7,78 (т, 1H, $J=18\text{Гц}$), 7,42 (с, 1H), 7,00-7,03 (т, 1H, $J=9\text{Гц}$), 6,83 (с, 3H), 6,46 (с, 3H), 4,92 (с, 1H), 3,92-4,01 (д, 3H, $J=27\text{Гц}$), 3,68-3,78 (д, 3H, $J=30\text{Гц}$), 3,19-3,28 (м, 1H, $J=27\text{Гц}$), 1,25-1,27 (д, 6H).

МС: $[\text{M}+1]$ 382,2

Пример 48: Синтез соединения 24

Соединение 24 получают способом синтеза, указанным на схеме 30:

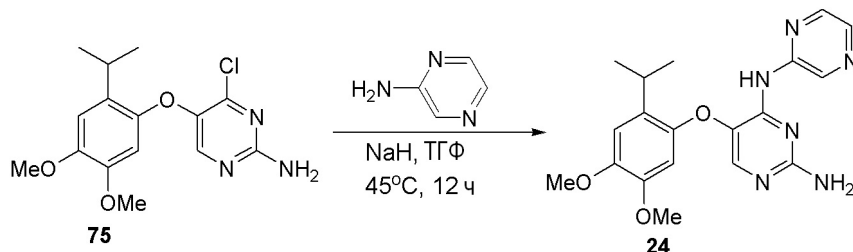


Схема 30

Соединение 75 получают, как показано выше в Примере 23.

Общая методика получения соединения 24:

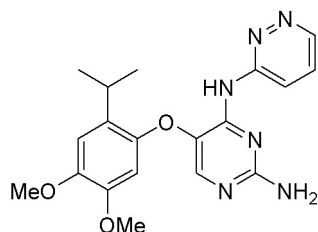
В 40 мл пробирку помещают 4-хлор-5-(2-изопропил-4,5-диметоксифеноксипиримидин-2-амин (100 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.), аминопиразин (88 мг, 0,93 ммоль, 3,0 экв.), ТГФ (5 мл) и NaH (1,55 ммоль, 37 мг, 5,0 экв., 60% в минеральном масле). Смесь перемешивают при 45°C в течение 12 ч, охлаждают до комнатной температуры, гасят 3 каплями воды и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт затем очищают преп-ТСХ с получением Соединение 24.

^1H ЯМР 300 МГц, CDCl_3 : δ 9,90 (с, 1H), 8,27-8,32 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 6,81-6,84 (д, 1H, $J=9\text{Гц}$), 6,47 (с, 1H), 4,92 (с, 2H), 3,90-3,93 (д, 3H, $J=9\text{Гц}$), 3,75-3,79 (д, 3H, $J=12\text{Гц}$), 1,26-1,28 (д, 6H).

МС: $[\text{M}+1]$ 383,3

С применением общей методики получения соединения 13, синтезируют соединение 25, замещая подходящий:

Соединение 25:

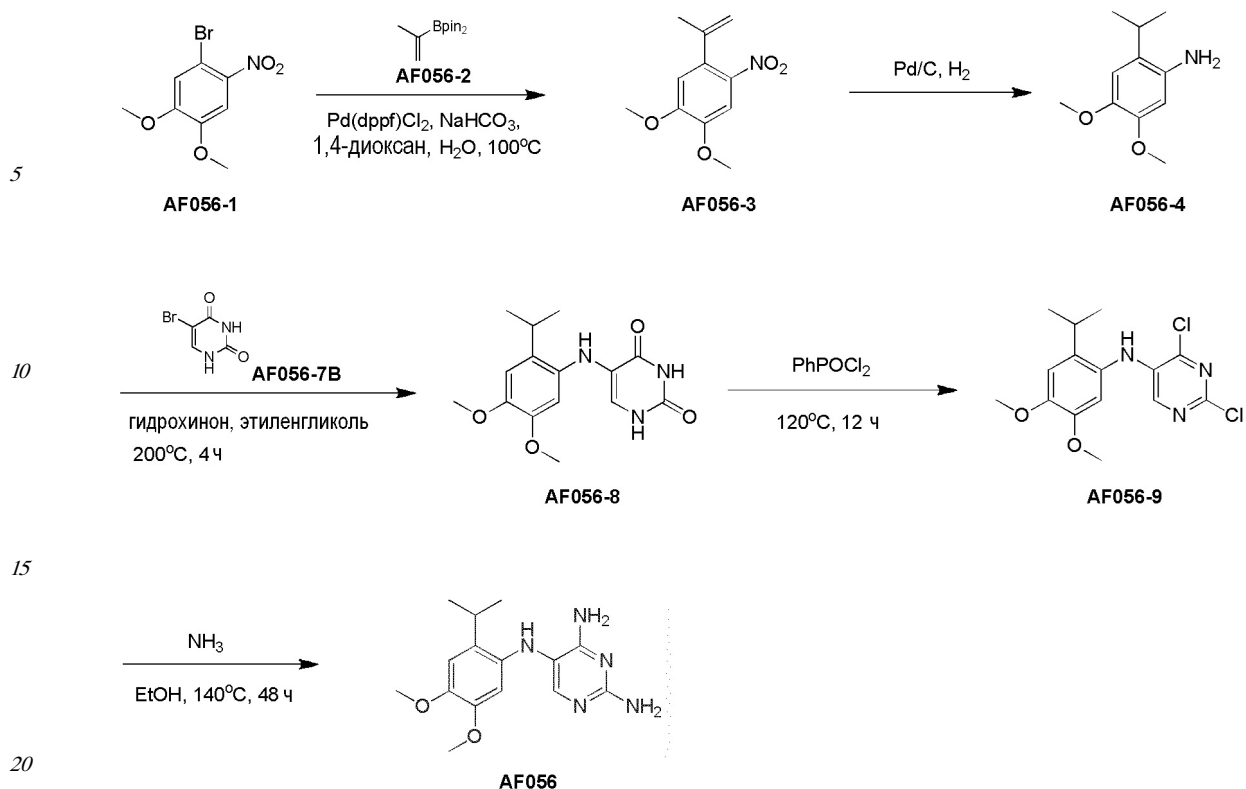


^1H ЯМР 300 МГц, CDCl_3 : δ 8,920-8,940 (м, 1H), 8,804-8,838 (м, 1H), 8,506 (с, 1H), 7,501-7,532 (т, 1H), 7,486 (с, 1H), 6,847 (с, 1H), 6,479 (с, 1H), 4,961 (с, 2H), 3,931 (с, 3H), 3,795 (с, 3H), 3,182-3,273 (м, 1H), 1,256-1,279 (д, 6H).

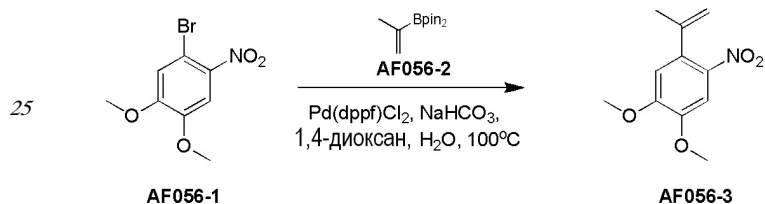
МС: $[\text{M}+1]$ 383,1

Пример 49 - Общая методика получения соединения AF056

Типовой способ синтеза для AF056 представлен ниже:



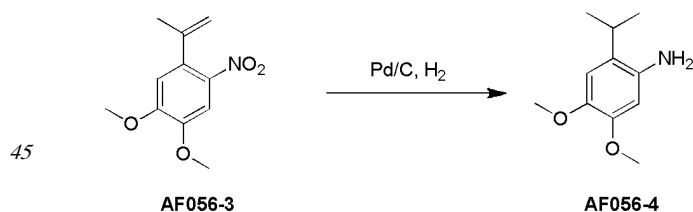
Общая методика получения соединения AF056-3 представлена ниже:



Раствор AF056-1 (5,00 г, 19,1 ммоль, 1,00 экв.), AF056-2 (3,85 г, 22,9 ммоль, 1,20 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (279 мг, 0,381 ммоль, 0,02 экв.) и NaHCO₃ (3,21 г, 38,2 ммоль, 1,48 мл, 2,00 экв.) в 1,4-диоксане (40,0 мл) и H₂O (8,0 мл) нагревают при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. ЖХМС показала полный расход исходного материала и основной желаемый пик. К смеси добавляют этилацетат (50 мл) и H₂O (20 мл). Две фазы разделяют, и водную фазу экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы сушат, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (элюируя керосином-петролевым эфиром:этилацетатом=5:1) с получением AF056-3 (3,80 г, 17,0 ммоль, 89% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,55 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,16-5,08 (м, 1H), 4,90-4,83 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 2,02 (д, J=0,7 Гц, 3H)

Общая методика получения соединения AF056-4 показана ниже:

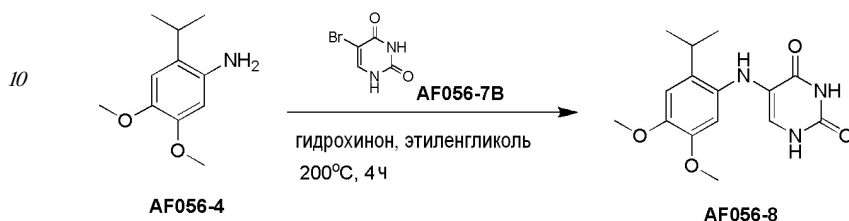


Раствор AF056-3 (3,80 г, 17,0 ммоль, 1,00 экв.) и Pd/C (906 мг, 8,51 ммоль, 0,50 экв.) в MeOH (80,00 мл) перемешивают при 20°C под H₂ (50 ф./кв.д.) в течение 12 ч. ЖХМС

показала полный расход исходного материала. Смесь фильтруют, и твердое вещество промывают MeOH (100 мл). Затем объединенные фильтраты концентрируют с получением **AF056-4** (3,00 г, 15,4 ммоль, 90% выход) в виде коричневого масла, которое применяют на следующей стадии без очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ=6,59 (с, 1H), 6,31 (с, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 2,88 (тд, *J*=6,7, 13,8 Гц, 1H), 1,10 (д, *J*=6,6 Гц, 6H)

Общая методика получения соединения **AF056-8** показана ниже:



15 Смесь **AF056-4** (1,02 г, 5,22 ммоль, 3,50 экв.), **AF056-7B** (285 мг, 1,49 ммоль, 1,00 экв.) и гидрохинона (16,4 мг, 149 мкмоль, 0,10 экв.) в этиленгликоле (6,00 мл) перемешивают при 200°C в течение 4 ч. ЖХМС показала расход большей части исходного материала (**AF056-7B**) и основной желаемый пик. Одну дополнительную пробирку устанавливают, как описано выше. Обе реакционные смеси объединяют. К смеси добавляют этилацетат (30 мл) и H₂O (10 мл). Водную фазу отделяют и экстрагируют этилацетатом (2×20 мл).
20 Органические фазы объединяют, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **AF056-8** (500 мг, 1,64 ммоль, 55% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

Способ преп-ВЭЖХ:

25 Инструмент: Shimadzu LC-8A препаративная ВЭЖХ

Колонка: Phenomenex luna C18 250×50мм×10мкм

Подвижная фаза: А для H₂O (0,09% ТФК) и В для CH₃CN

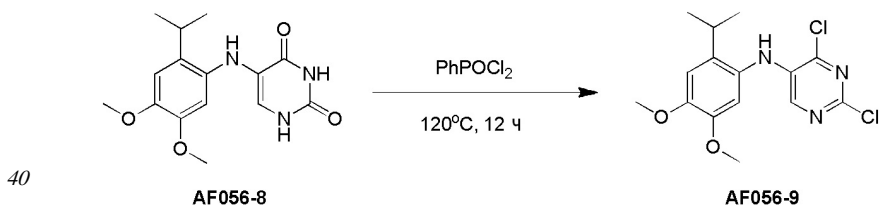
Градиент: В от 10% до 40% за 20 мин

Скорость потока: 80 мл/мин

30 Длина волны: 220 и 254 нм

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ=11,26 (с, 1H), 10,21 (шд, *J*=4,4 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,38 (д, *J*=5,5 Гц, 1H), 5,92 (с, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,01 (квин, *J*=6,8 Гц, 1H), 1,13 (д, *J*=6,8 Гц, 6H)

Общая методика получения соединения **AF056-9** описана ниже:

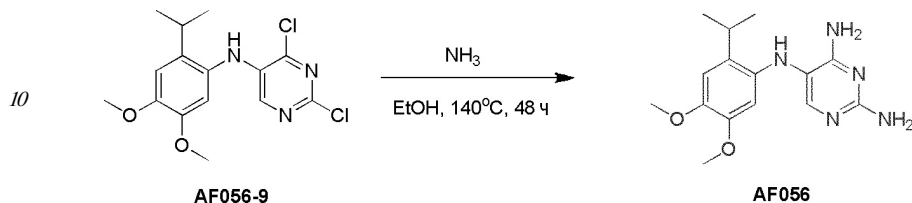


Смесь **AF056-8** (500 мг, 1,64 ммоль, 1,00 экв.) в PhPOCl₂ (2,76 мл, 19,7 ммоль, 12,00 экв.) дегазируют барботированием N₂ 3 раза, и затем перемешивают при 120°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. ЖХМС показала полный расход исходного материала и основной желаемый пик. Реакционную смесь выливают на лед. Затем добавляют этилацетат (30 мл) и H₂O (10 мл). Две фазы разделяют, и водную фазу экстрагируют этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным Na₂CO₃ (3×10

мл) и сушат над безводным Na_2SO_4 . Затем фильтруют и концентрируют с получением **AF056-9** (285 мг, 833 мкмоль, 51% выход) в виде коричневого твердого вещества, которое сразу применяют на следующей стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ =7,76 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,04 (тд, J =6,7, 13,7 Гц, 1H), 1,20 (д, J =7,1 Гц, 6H)

Общая методика получения соединения **AF056** описана ниже:



15 Раствор **AF056-9** (285 мг, 833 мкмоль, 1,00 экв.) в NH_3/EtOH (20 N, 10 мл) добавляют в автоклав. Смесь перемешивают при 140°C в течение 48 ч. ЖХМС и ВЭЖХ поехали полный расход исходного материала и моно-аминовый побочный продукт составляет от 1 до 1,5. Смесь концентрируют. Остаток очищают преп-ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=15:1$) с получением 50 мг желаемого продукта, который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **AF056** (14,0 мг, 46,2 мкмоль, 5% выход) в виде розового твердого вещества.

20 Наконец, эту партию конечного соединения объединяют с 3 мг продукта из ET8131-283 и всего получают 17 мг **AF056** получают.

Способ преп-ВЭЖХ:

Инструмент: Gilson 281 полупрепаративная система ВЭЖХ

Подвижная фаза: А: 10мМ NH_4HCO_3 в H_2O ; В: CH_3CN

25 Колонка: YMC-Actus Triart C18 150×30 5 мк

Скорость потока: 25 мл/мин

Длина волны монитора: 220 и 254 нм

30

Время	В%
0,0	30
12,0	50
12,1	50
12,2	100
14,2	100
14,3	30
15,5	30

35

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ =7,76 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 4,91 (шс, 2H), 4,76 (с, 2H), 4,66 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,04 (септ, J =6,8 Гц, 1H), 1,31 (д, J =6,6 Гц, 6H)

Пример 50: Биологический анализ

40 Клетки 1321N1 астроцитомы человека и НЕК293 почек эмбриона человека стабильно трансфицируют подъединицами человеческого рецептора P2X2 и P2X3 с получением гетеромерных каналов P2X2/3 и переносят в колбы. Дополнительно клетки НЕК293 стабильно трансфицируют подъединицами человеческого рецептора P2X3 с получением гомомерных каналов P2X3.

45 Приблизительно за 24 часа до начала эксперимента с флуоресценцией кальция FlexStation, клетки вынимают из колб, центрифугируют и повторно суспендируют в питательной среде. Клетки аликвотируют в 96-луночные планшеты с черными стенками и прозрачным дном с плотностью 25000 клеток на лунку и инкубируют в течение ночи

в увлажненной, CO₂-обогащенной (5%) атмосфере при 37°C.

В день эксперимента клетки промывают аналитическим буфером (не содержащим кальция и магния сбалансированный солевой раствор Хэнка, 20 мМ HEPES, 2 мМ CaCl₂; АВ) и загружают 4 мкМ Fluo-4 (P2X2/3) или Calcium 6 (Molecular Devices, согласно источникам производителя; P2X3) чувствительный к кальцию флуоресцентный краситель в 100 мкл АВ.

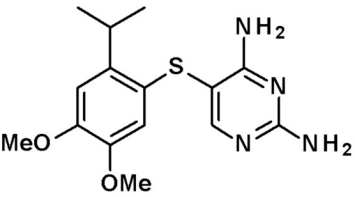
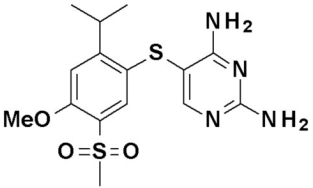
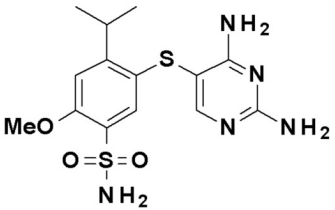
Через 1 час после загрузки красителя при 37°C клетки 1321N1-hP2X2/3 промывают два раза АВ, и тестируемое соединение или носитель добавляют в каждую лунку в общем объеме 150 мкл АВ. Клетки HEK-hP2X3 не промывают, так как набор красителя Calcium 6 включает внеклеточный краситель, который гасит неабсорбированный краситель Calcium 6; тестируемое соединение или носитель добавляют сразу в аналитические планшеты для получения подходящей концентрации тестируемого соединения в общем объеме 150 мкл АВ.

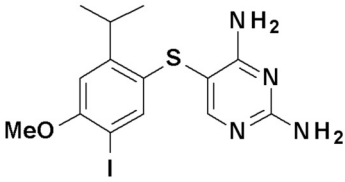
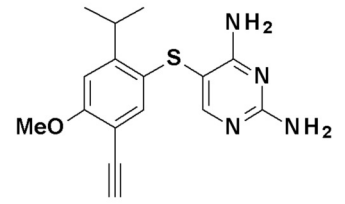
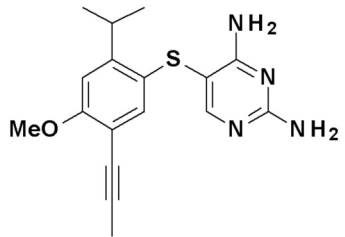
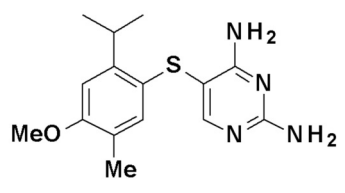
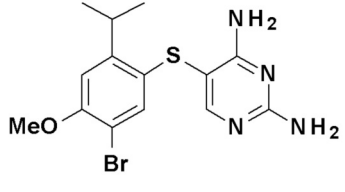
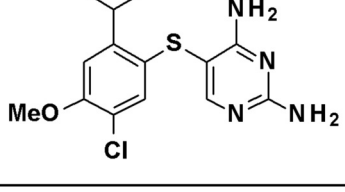
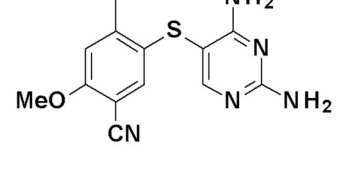
Через 20 минут инкубирования при комнатной температуре с защитой от света, аналитические планшеты загружают в микропланшетный ридер FlexStation и измеряют базовую флуоресценцию при длине волны возбуждения 485 нм и длине волны испускания отцентрованной на 525 нм (515 нм отсечка).

Агонист распределяется FlexStation во время измерения флуоресценции для создания кривых активации агониста и ингибирования антагониста. Конечная концентрация агониста для ингибирования составляет 1 мкМ α,β -meАТФ для P2X3 и 3 мкМ АТФ для P2X2/3. Пиковую флуоресценцию измеряют и получают кривые с применением уравнения четырехпараметрической нелинейной регрессии.

Данные в таблице 2 получают с применением указанного выше анализа:

ТАБЛИЦА 2

№	Структура	Средний рIC ₅₀		Селективность
		P2X3	P2X2/3	P2X3/P2X2/3
1		7,0	<5	>100
2		6,3	<5	>18
3		6,8	<5	>67

№	Структура	Средний pIC ₅₀		Селективность
		P2X3	P2X2/3	P2X3/P2X2/3
4		6,9	5,2	48
5		7,4	5,4	97
6		6,1	<5	>13
7		6,5	<5	>34
8		6,7	<5	>47
9		6,8	<5	>56
10		<5	<5	NA

№	Структура	Средний pIC ₅₀		Селективность
		P2X3	P2X2/3	P2X3/P2X2/3
11		6,8	<5	>58
12		5,3	<5	>2
Сравнит. соединение 1		<5	<5	NA
Сравнитель ное соединение 2		<5	<5	NA
13		7,4	6,7	5,2
14		5,9	<5	>7,1
15		7,2	6,4	6,5

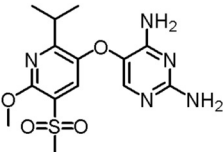
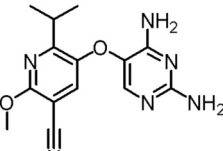
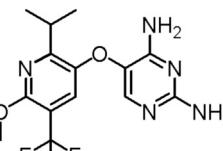
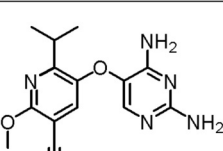
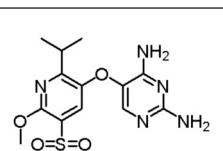
№	Структура	Средний pIC ₅₀		Селективность
		P2X3	P2X2/3	P2X3/P2X2/3
16		7,2	<5	>145
17		6,0	<5	>10
18		7,2	5,8	23
19		8,2	6,7	28
20		7,7	6,4	19

ТАБЛИЦА 2 (продолжение)

Соединение №	Средний pIC ₅₀		Селективность
	P2X3	P2X2/3	P2X3 к P2X2/3
21	7,1	6,4	5,0
22	6,7	5,8	7,9
23	6,0	<5	>10,5
24	5,8	<5	>5,9
25	6,2	5,6	4,3
26	6,2	5,5	5,4
27	6,7	6,3	2,5
28	6,4	5,9	3,2
29	6,4	5,5	9,3
30	6,9	6,2	4,9
31	6,7	5,4	21
32	6,1	5,9	1,6
33	6,2	<5	>15
34	5,8	<5	>6,4

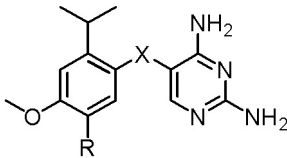
35	5,4	<5	>2,5
36	6,0	<5	>10
37	6,0	<5	>10
38	6,8	5,6	17
39	6,5	5,2	20
40	5,9	<5	>8
41	6,4	<5	>27
42	6,0	<5	>10
43	5,8	<5	>5,6
44	6,0	<5	>10
45	5,5	<5	3,5
46	6,2	5,5	4,8
47	7,31	5,86	28

Потенциальные преимущества переносимости селективности к каналу P2X₃ становятся очевидными из клинических испытаний с применением новых подобных лекарств антагонистов. Описанные ранее углерод- или кислород-связанные аналоги диаминопиримидина либо не демонстрируют, либо демонстрируют только умеренную селективность к гомотримерным P2X₃ по сравнению с гетеротримерными P2X_{2/3} каналами.

Например, наиболее селективный углерод-связанный аналог демонстрирует 16-кратную селективность. Кислород-связанные примеры, показанные в таблице 1 (X=O), демонстрируют в среднем отношение селективности P2X₃-к-P2X_{2/3} 10 (эффективность показана как pIC₅₀).

Данные в таблицах 3А и 3В показывают pIC₅₀ и селективность антагонистов диаминопиримидина к P2X₃ и P2X_{2/3} ионным каналам описанных ранее кислород-связанных, по сравнению с сера-связанными, аналогов данного изобретения.

ТАБЛИЦА 3А

							
		X=O ¹			X=S		
Ряд	R	P2X ₃	P2X _{2/3}	Селективность	P2X ₃ ²	P2X _{2/3} ³	Селективность
A	OCH ₃	7,6	6,3	20	7,0	<5	>100
B	I	8,0	7,1	8	6,8	5,2	48
C	S(O) ₂ CH ₃	7,0	6,0	10	6,3	<5	>18
D	Cl	7,6	7,0	4	6,8	<5	>50
Средняя селективность:				10	>50		

1. Средние pIC₅₀ из Carter et al, *Bioorg Med Chem Lett* 2009 Mar 15;19(6):1628-31.

2. Средние pIC₅₀, hP2X₃, HEK293 клетки

3. Средние pIC₅₀, hP2X_{2/3}, 1321N1 (астроцитомы) клетки

Один из наиболее селективных ингибиторов диаминопиримидина, известных ранее, кислород-связанный аналог в ряду А таблицы 3А, имеет pIC₅₀ 7,6 и 6,3 для P2X₃ и P2X_{2/3} рецепторов, соответственно, активность 20 (pIC₅₀=-logIC₅₀, отношение=10^Δ (P2X₃pIC₅₀-P2X_{2/3}pIC₅₀). Соответствующий сера-связанный аналог (ряд А, X=S; соединение 1) демонстрирует pIC₅₀ 7,00 и <5 (наибольшая тестируемая концентрация

10 мкМ) для P2X3 и P2X2/3, соответственно, или индекс избирательности более 100.

ТАБЛИЦА 3В

		R=I			R=OMe		
Ряд	R'	P2X3 ¹	P2X2/3 ¹	Селективность	P2X3 ²	P2X2/3 ³	Селективность
A	CH ₂ CH ₂ OH	8,0	7,8	1,6	6,7	5,8	7,9
B	CH ₂ (CHOH)CH ₂ OH	8,1	7,5	4,0	6,7	5,4	20
C	CH(CH ₂ OH) ₂	8,7	8,3	2,5	6,9	6,2	5,0
Средняя селективность:		2,7		Средняя селективность:		11	

1. Средние pIC₅₀ из Jahangir et al, *Bioorg Med Chem Lett* 2009 Mar 15;19(6):1632-1635.

2. Средние pIC₅₀, hP2X3, HEK293 клетки, таблица 2

3. Средние pIC₅₀, hP2X2/3, 1321N1 (астроцитома) клетки, таблица 2

Йодный пример в ряду А таблицы 3В имеет pIC₅₀ 8,0 и 7,8 для P2X3 и P2X2/3

рецепторов, соответственно, активность 1,6 (pIC₅₀=-logIC₅₀, отношение=10^Δ

(P2X3pIC₅₀-P2X2/3pIC₅₀). Соответствующий N-алкилированный аналог диметоксиарила

в соответствии с данным изобретением (ряд А, R=OMe, (соединение 17)) демонстрирует индекс избирательности 7,9, выше в 5 раз. Другие примеры демонстрирует даже большие

увеличения селективности при замещении метокси на йод, например, соединения ряда В демонстрируют 20-кратное увеличение селективности.

Средняя селективность к трем сопряженным парам, показанным в таблице 3, повышается от 2,7 до 11. Хотя на это влияет большее увеличение селективности для соединения ряда В, в каждом случае диметокси-замещенные арилэфирные диаминопириимидины демонстрируют более высокую селективность, чем сопряженная с йодом пара. Тенденция выходит за эти три примера на все аналоги диаминопириимидина, которые имеют опубликованное ингибирующее действие на рецепторы P2X3 и P2X2/3. Для опубликованных аналогов средняя селективность =4, хотя для соединений в соответствии с данным изобретением средняя селективность =9.

Все другие пары аналогов, показанные в таблице 3, демонстрируют значительное увеличение индекса избирательности для сера-связанных аналогов по отношению к соответствующим кислород- или углерод-связанных соединений.

Важно, средняя селективность к сера-связанным соединениям в таблице 3 в более чем 5 раз выше, чем средняя селективность кислород-связанных соединений.

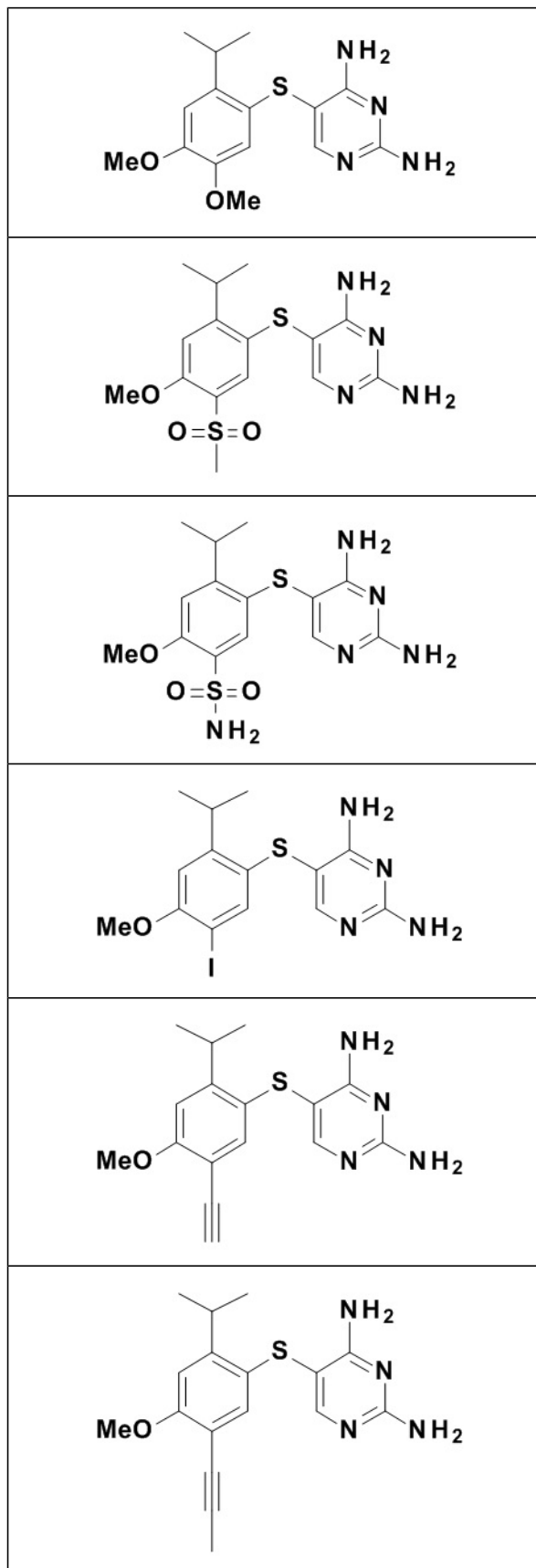
Тенденция выходит за эти четыре примера на все аналоги диаминопириимидина, которые имеют опубликованное ингибирующее действие на рецепторы P2X3 и P2X2/3 для кислород- и углерод-связанных аналогов средняя селективность =4, хотя для сера-связанных аналогов в соответствии с данным изобретением средняя селективность 45.

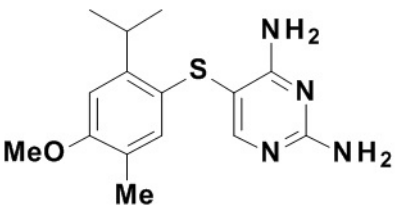
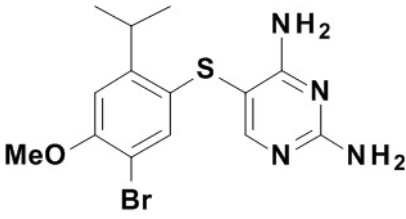
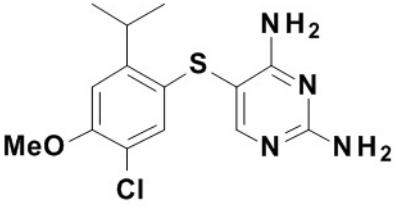
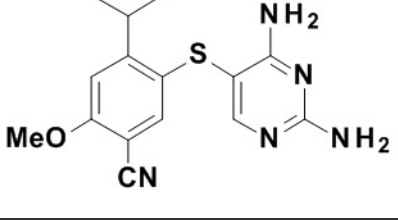
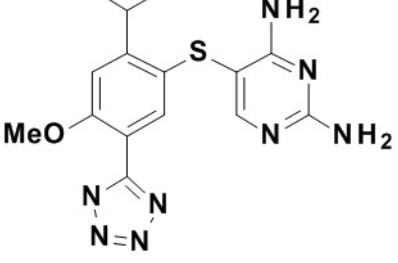
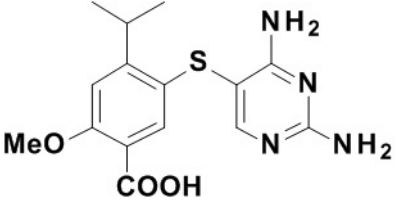
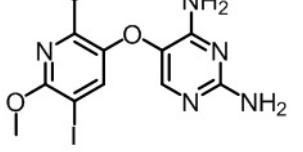
Хотя данное изобретение описано со ссылками на определенные примеры, должно быть понятно специалистам в данной области техники, что различные изменения могут быть сделаны, и эквиваленты могут быть замещены, не выходя за суть и объем данного изобретения. Кроме того, многие модификации могут быть проведены для адаптации конкретной ситуации, материала, композиции вещества, процесса, стадии или стадий, к объективной сути и объему данного изобретения. Все такие модификации включены

в объем формулы изобретения.

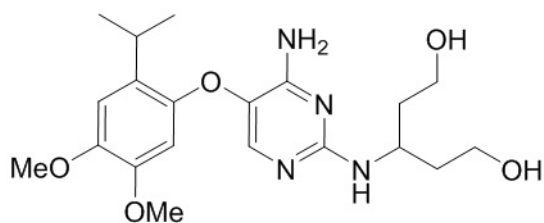
(57) Формула изобретения

Соединение, выбранное из:

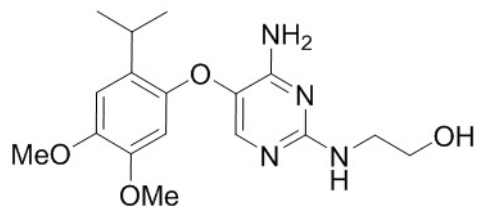


	
5	
10	
15	
20	
25	
30	
35	
40	
45	
	

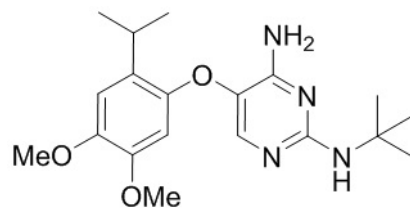
5



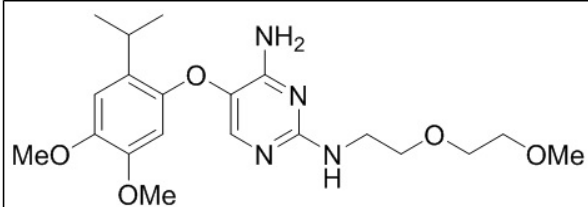
10



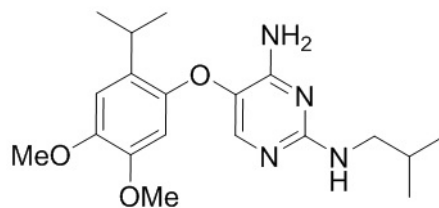
15



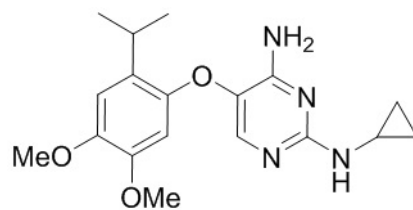
20



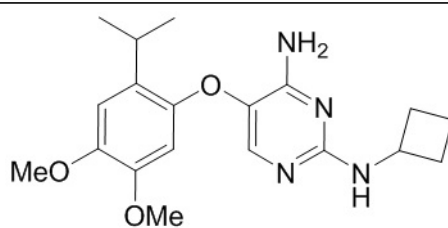
25



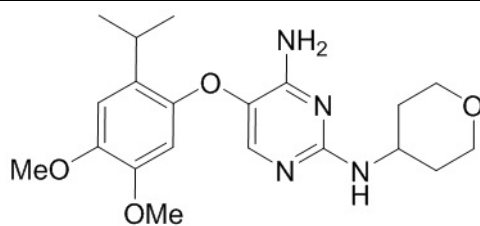
30



35



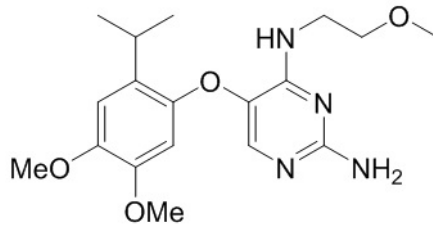
40



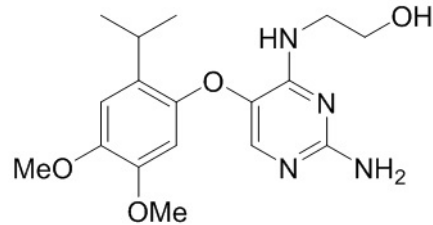
45

5	
10	
15	
20	
25	
30	
35	
40	
45	

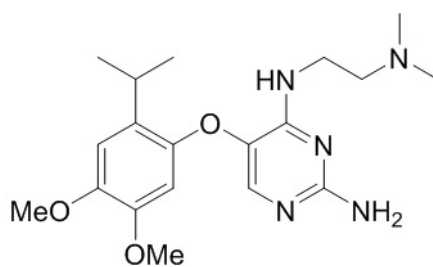
5



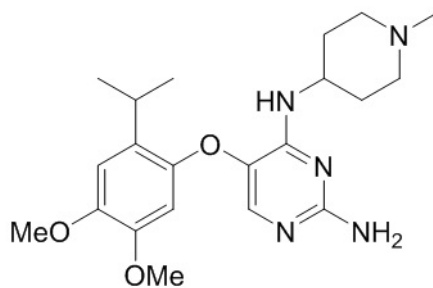
10



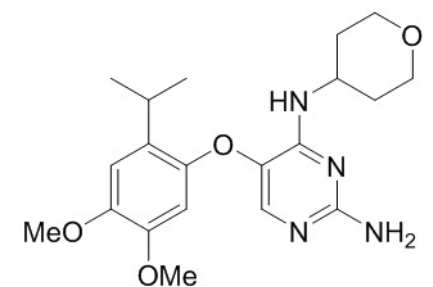
15



20

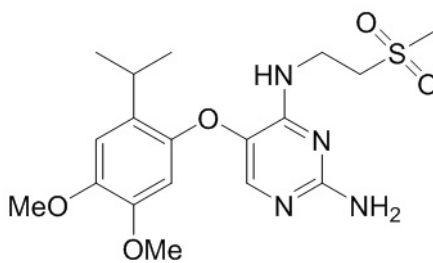


25



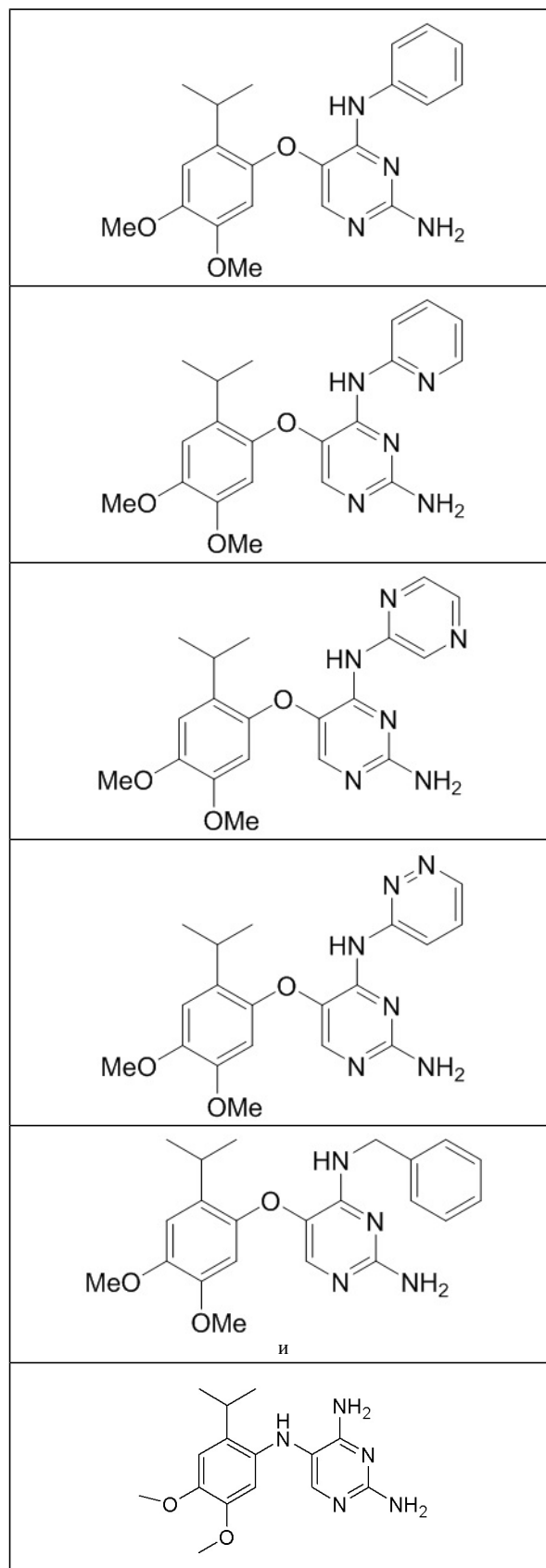
30

35



40

45



или его фармацевтически приемлемая соль.