

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11)

014919

(13)

B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: **2011.04.29**

(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(21) Номер заявки: **200801998**

(22) Дата подачи: **2007.04.10**

(54) ПИРИДИН[3,4-б]ПИРАЗИНОНЫ

(31) **60/793,971**

(32) **2006.04.21**

(33) **US**

(43) **2009.04.28**

(86) **PCT/IB2007/001001**

(87) **WO 2007/122466 2007.11.01**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ИНК. (US)

(56) EP-A1-1364950
US-A1-2002147199
WO-A-2006126082

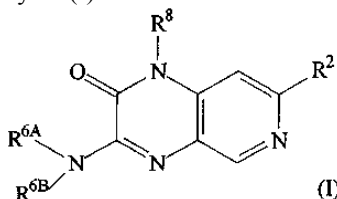
(72) Изобретатель:

**Хьюгс Роберт О. (US), Белл Эндрю Сай-
мон, Браун Дэвид Грэхем, Оуэн Дэфидд
Рис, Палмер Майкл Джон, Филлипс Кри-
стофер (GB), Браун Дэвид Луис, Фобиан
Иветта Марлин, Фрескос Джон Николас,
Хисли Стивен Эдвард, Джейкобсен Эрик
Джон, Мэддакс Тодд Майкл, Мишке Брент
Вирджил, Молино Джон Мэйджор, Мун
Джозеф Блэр, Роджьер Дональд Джозеф,
мл., Толлефсон Майкл Брент, Уолкер
Джон Кейт (US)**

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Борисова Е.Н. (RU)

(57) Раскрыты соединения и фармацевтически приемлемые соли соединений, где указанные соединения имеют структуру формулы (I)



где R^2 , R^{6A} , R^{6B} и R^8 являются такими, как определено в описании изобретения. Также раскрыты соответствующие фармацевтические композиции, способы лечения, способы синтеза и промежуточные соединения.

014919**B1****B1****014919**

Область изобретения

Настоящее изобретение включает класс пиридин[3,4-*b*]пиразиноновых соединений, имеющих структуру формулы (I), и фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I). Настоящее изобретение также включает способы лечения субъекта путем введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I). В целом данные соединения ингибируют, полностью или частично, фермент - циклическую гуанилатмонофосфат-специфическую фосфодиэстеразу 5 типа (PDE-5).

Предшествующий уровень техники

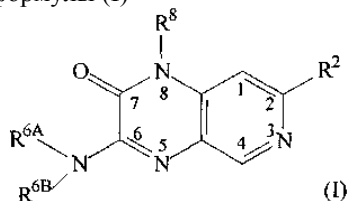
Преобладание гипертензии в развитых странах составляет приблизительно 20% взрослого населения, повышаясь приблизительно до 60-70% людей в возрасте 60 или старше. Гипертензия ассоциирована с повышенным риском удара, инфаркта миокарда, фибрилляции желудочков, сердечной недостаточности, заболеваний периферических сосудов и почечной недостаточности. Несмотря на большое количество гипотензивных лекарств, доступных в различных категориях фармакологических средств, дополнительные агенты, полезные для лечения гипертензии, по-прежнему необходимы.

Клетки сосудистого эндотелия секретируют оксид азота (NO). Он действует на гладкомышечные клетки сосудов и приводит к активации гуанилатциклазы и накоплению циклического гуанозинмонофосфата (сGMP). Накопление сGMP вызывает расслабление мышц и расширение кровеносных сосудов, приводя к снижению кровяного давления. сGMP инактивируется путем гидролиза до гуанозин-5'-монофосфата (GMP) сGMP-специфической фосфодиэстеразой. Одна из важных сGMP-фосфодиэстераз была идентифицирована как фосфодиэстераза 5 типа (PDE-5). Ингибиторы PDE-5 снижают скорость гидролиза сGMP и тем самым усиливают действия оксида азота.

Желательны улучшенные лекарственные терапии для лечения субъектов, страдающих сердечно-сосудистым состоянием или подверженных ему. В частности, все еще существует необходимость в новом классе ингибиторов PDE-5 для лечения сGMP-опосредованных состояний и в соответствующих лекарственных терапиях.

Краткое изложение сущности изобретения

В данном изобретении предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение имеет структуру формулы (I)



где R^2 выбран из группы, состоящей из арила и 5-10-членного кольцевого гетероарила, где указанные заместители R^2 арил и гетероарил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, алкила, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-N(R^{202})C(O)R^{202}$, $-C(O)NR^{201}R^{202}$, $-C(O)NR^{201}C(O)R^{202}$, $-SR^{201}$, $-S(O)R^{201}$ и $-S(O)_2R^{201}$, где указанные алкильные заместители могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, $-OR^{203}$ и $-C(O)OR^{203}$;

R^{201} , R^{202} и R^{203} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила;

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют частично или полностью насыщенный 3-14-членный кольцевой гетероцикл, где указанный гетероцикл может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из водорода, галогена, оксо, алкила, циано, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$ и $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, где указанные алкильные заместители могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-OC(O)R^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, $-N(R^{603})C(O)R^{604}$, $-C(O)NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ и $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, $C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ и $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$;

R^{601} , R^{602} , R^{603} и R^{604} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила;

R^8 представляет собой алкил; где указанный заместитель R^8 может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, карбокси, $-OR^{801}$, $-C(O)R^{801}$, $-C(O)OR^{801}$, $-OC(O)R^{801}$, $-NR^{801}R^{802}$, $-N(R^{801})C(O)R^{802}$, $-C(O)NR^{801}R^{802}$ и $-C(O)NR^{801}C(O)R^{802}$; и

R^{801} и R^{802} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила, где (а) когда указанный алкил представляет собой метил, указанный метил может быть возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями фторо; (б) когда указанный алкил содержит по меньшей мере два атома углерода, указанный алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, карбокси, оксо, алкокси, галогеноалкокси, гидроксиалкокси и

карбоксиялкокси, где

указанный алкил относится к линейному или разветвленному насыщенному гидрокарбилу, содержащему от 1 до 6 атомов углерода;

указанный алкокси относится к группе О-алкил, где алкил относится к линейному или разветвленному насыщенному гидрокарбилу, содержащему от 1 до 6 атомов углерода;

указанный гетероарил относится к полностью ненасыщенному (т.е. ароматическому) гетероциклилу и указанный гетероциклил может содержать одно кольцо или содержать 2 или 3 кольца, конденсированных вместе, по меньшей мере одно из которых содержит гетероатом, выбранный из N, O и S, в качестве кольцевого атома.

В одном воплощении изобретения предложено соединение формулы (I), где

R^2 выбран из группы, состоящей из фенила, тиенила и пиридинила, где указанные фенил, тиенил и пиридинил R^2 могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, алкила, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ и $-S(O)_2R^{201}$; где указанные алкильные заместители могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, $-OR^{203}$ и $-C(O)OR^{203}$; и

R^{201} , R^{202} и R^{203} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила;

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют частично или полностью насыщенный 5-7-членный кольцевой гетероциклил, где указанный 5-7-членный кольцевой гетероциклил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, оксо, алкила, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ и $-C(O)NR^{601}R^{602}$, где (a) указанный заместитель алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ и $-C(O)NR^{603}R^{604}$; и

R^{601} , R^{602} , R^{603} и R^{604} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила;

R^8 представляет собой алкил, замещенный группой $-OR^{801}$; и

R^{801} выбран из группы, состоящей из водорода и алкила, где (a) когда указанный алкил представляет собой метил, указанный метил может быть возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями фторо; (б) когда указанный алкил содержит по меньшей мере два атома углерода, указанный алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, гидрокси, карбокси и оксо.

В еще одном воплощении предложено соединение формулы (I), где R^8 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный группой $-OR^{801}$, где R^{801} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенный 1, 2 или 3 заместителями фторо; или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном воплощении предложено соединение формулы (I), где

R^2 выбран из группы, состоящей из фенила, тиенила и пиридинила, где указанные фенил, тиенил и пиридинил R^2 могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из гидрокси, галогена, алкила, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $NR^{201}R^{202}$ и $-S(O)_2R^{201}$; где указанный алкил может быть возможно замещен одной или более группой $-OR^{203}$; и

R^{201} , R^{202} и R^{203} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила; или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном воплощении предложено соединение формулы (I), где указанные фенил, тиенил и пиридинил R^2 могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из гидрокси, хлоро, фторо, метила, метокси, этокси, гидроксиметила, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ и $-S(O)_2CH_2(CH_3)$; или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном воплощении предложено соединение формулы (I), где

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила и диазепинила, где указанные пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и диазепинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, алкила, $-OR^{601}$ и $-C(O)NR^{601}R^{602}$, где указанный заместитель алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ и $-NR^{603}R^{604}$; и

R^{601} , R^{602} , R^{603} и R^{604} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила; или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном воплощении предложено соединение формулы (I), где R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила и морфолинила, где указанные пиперидинил, пиперазинил и морфолинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из хлоро, гидрокси, метила, этила, пропила, гидроксиметила, гидроксипропила, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ и $-C(O)NH_2$; или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном воплощении предложено соединение формулы (I), где R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют пиперазинил, где указанный пиперазинил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из хлоро, гидрокси, метила, этила, пропила, гидроксиметила, гидроксиэтила, гидроксипропила, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном воплощении предложено соединение формулы (I), где

R^2 выбран из группы, состоящей из фенила и пиридинила, где указанные фенил и пиридинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидрокси, хлоро, фторо, метила, метокси, этокси, гидроксиметила, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$, и

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила и морфолинила, где указанные пиперидинил, пиперазинил и морфолинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из хлоро, гидрокси, этила, гидроксиметила, гидроксипропила, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном воплощении предложено соединение формулы (I), где

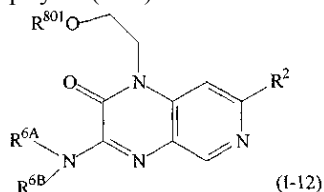
R^2 представляет собой пиридинил, замещенный метокси;

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют пиперазинил, возможно замещенный одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из хлоро, гидрокси, этила, гидроксиметила, гидроксипропила, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; и

R^8 представляет собой пропоксиэтил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Также в изобретении предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение имеет структуру формулы (I-12)



где R^2 представляет собой пиридинил, возможно замещенный одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, алкила $-\text{OR}^{201}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{201}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{201}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{201}$, $-\text{NR}^{201}\text{R}^{202}$, $-\text{N}(\text{R}^{202})\text{C}(\text{O})\text{R}^{202}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{201}\text{R}^{202}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{201}\text{C}(\text{O})\text{R}^{202}$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$; где указанные алкильные заместители могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, $-\text{OR}^{203}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{203}$;

R^{201} , R^{202} и R^{203} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила;

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный частично или полностью насыщенный кольцевой гетероциклил, где указанный гетероциклил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из водорода, галогена, оксо, алкила, циано, $-\text{OR}^{601}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{601}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{601}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{601}$, $-\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$, $-\text{N}(\text{R}^{602})\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$, где указанные алкильные заместители могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, $-\text{OR}^{603}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{603}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{603}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{603}$, $-\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$, $-\text{N}(\text{R}^{604})\text{C}(\text{O})\text{R}^{604}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{603}\text{C}(\text{O})\text{R}^{604}$, $-\text{SR}^{603}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{603}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{603}$, $-\text{N}(\text{R}^{603})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{604}$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{603}\text{C}(\text{O})\text{R}^{604}$, $-\text{SR}^{603}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{603}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{603}$, $-\text{N}(\text{R}^{603})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{604}$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$;

R^{601} , R^{602} , R^{603} и R^{604} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила;

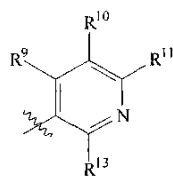
R^{801} выбран из группы, состоящей из водорода и метила, этила и пропила, где

указанные метил, этил и пропила могут быть возможно замещены 1, 2 или 3 заместителями фторо;

указанный алкил относится к линейному или разветвленному насыщенному гидрокарбилю, содержащему от 1 до 6 атомов углерода;

указанный алкокси относится к группе О-алкил, где алкил относится к линейному или разветвленному насыщенному гидрокарбилю, содержащему от 1 до 6 атомов углерода.

В одном воплощении изобретения предложено соединение формулы (I-12), где R² представляет собой



где R⁹, R¹⁰, R¹¹ и R¹³ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлоро, фторо, гидроксид, метила, этила, метокси, этокси, гидроксиметила, гидроксипропила, -C(O)CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂ и -S(O)₂CH₂(CH₃);

или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном воплощении изобретения предложено соединение формулы (I-12), где

R⁹, R¹⁰ и R¹³, каждый, представляют собой водород и

R¹¹ выбран из группы, состоящей из водорода, хлоро, фторо, гидроксид, метила, этила, метокси, этокси, гидроксиметила, гидроксипропила, -C(O)CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂ и -S(O)₂CH₂(CH₃);

или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном воплощении изобретения предложено соединение формулы (I-12), где

R⁹, R¹⁰ и R¹³, каждый, представляют собой водород и

R¹¹ представляет собой метокси;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном воплощении изобретения предложено соединение формулы (I-12), где R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила и диазепинила, где указанные пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и диазепинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из хлоро, гидроксид, метила, этила, пропила, гидроксиметила, гидроксипропила, гидроксипропила, -CH₂C(CH₃)₂NH₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)NH₂, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂C(O)OC(CH₃)₃, -CH₂C(O)OH и -C(O)NH₂; или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном воплощении изобретения предложено соединение формулы (I), выбранное из группы, состоящей из

7-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(пиперазин-1-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
3-[(1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)-пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;

7-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-морфолин-4-ил-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
3-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]-пиазин-2(1H)-она;

3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;

3-[3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;

трет-бутил-4-[7-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1-(2-пропоксиэтил)-1,2-дигидропиридо[3,4-b]-пиазин-3-ил]пиперазин-1-ил}ацетата;

4-[7-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1-(2-пропоксиэтил)-1,2-дигидропиридо[3,4-b]пиазин-3-ил]пиперазин-1-ил}уксусной кислоты трифторуксуснокислая соль;

3-[(3S)-4-(2-гидроксиэтил)-3-метилпиперазин-1-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)-пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;

3-[4-(3-гидроксипропил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;

3-[4-(3-гидроксипропил)пиперазин-1-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;

3-[4-(2-гидроксиэтил)-1,4-дiazепан-1-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;

7-(4-хлорфенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;

3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(4-гидроксифенил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]-пиазин-2(1H)-она;

7-[4-(диметиламино)-2-метилфенил]-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)-пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;

7-(3-хлорфенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;

3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(4-метоксифенил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]-
 пиазин-2(1H)-она;
 7-(2,4-дифторфенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]-
 пиазин-2(1H)-она;
 7-[4-(этилсульфонил)фенил]-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-
 b]пиазин-2(1H)-она;
 7-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-
 b]пиазин-2(1H)-она;
 3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(4-изопропоксифенил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]-
 пиазин-2(1H)-она;
 3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(изохинолин-5-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]-
 пиазин-2(1H)-она;
 3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-[4-(гидроксиметил)фенил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-
 b]пиазин-2(1H)-она;
 7-(4-этоксифенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-
 2(1H)-она;
 7-(4-фтор-3-метилфенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]-
 пиазин-2(1H)-она;
 7-(2,3-дифторфенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]-
 пиазин-2(1H)-она;
 3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)-7-паратолилпиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-
 она;
 7-(5-ацетилтиофен-2-ил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]-
 пиазин-2(1H)-она;
 3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(3-метоксифенил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]-
 пиазин-2(1H)-она;
 3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(3-(гидроксиметил)фенил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-
 b]пиазин-2(1H)-она;
 3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)-7-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-b]пиазин-
 2(1H)-она;
 7-(3-этоксифенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-
 2(1H)-она;
 7-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-
 b]пиазин-2(1H)-она;
 7-(5-хлор-2-фторфенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]-
 пиазин-2(1H)-она;
 3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(4-метокси-3-метилфенил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-
 b]пиазин-2(1H)-она;
 3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)-7-метатолилпиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-
 она;
 3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(2-гидроксифенил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]-
 пиазин-2(1H)-она;
 7-(2-фторфенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-
 2(1H)-она;
 3-(4-этилпиперазин-1-ил)-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-
 2(1H)-она;
 1-(1,2-дигидро-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-3-
 ил)пиперидин-3-карбоксамид;
 1-(1,2-дигидро-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-3-
 ил)пиперидин-4-карбоксамид;
 3-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]-
 пиазин-2(1H)-она;
 3-[4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)-
 пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 3-{4-[(2S,3R)-3-гидроксипутан-2-ил]пиперазин-1-ил}-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропокси-
 этил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 3-{4-[(2R,3R)-3-гидроксипутан-2-ил]пиперазин-1-ил}-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропокси-
 этил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 3-{4-[(S)-2-гидроксипропил]пиперазин-1-ил}-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)-
 пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 3-{4-[(R)-2-гидроксипропил]пиперазин-1-ил}-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)-
 пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;

3-[4-(3-гидроксипропил)-1,4-дiazепан-1-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)-пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном воплощении изобретения предложено соединение формулы (I), представляющее собой 3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он или его фармацевтически приемлемую соль.

В изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или соединение формулы (I-12) или их фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В изобретении также предложен способ лечения состояния, выбранного из группы, состоящей из сердечно-сосудистого заболевания, метаболических состояний, состояний центральной нервной системы, легочных состояний, сексуальной дисфункции, боли и почечной дисфункции, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (I-12) или его фармацевтически приемлемой соли.

В конкретном воплощении изобретения указанное сердечно-сосудистое состояние представляет собой гипертензию.

В изобретении также предложен способ стимуляции нейронального восстановления у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (I-12) или его фармацевтически приемлемой соли.

Подробное описание изобретения

Данное подробное описание воплощений предназначено только для ознакомления других специалистов в данной области техники с изобретениями заявителя, его идеями и его практическим применением, так чтобы другие специалисты в данной области техники могли адаптировать и применить эти изобретения в их многочисленных вариантах, поскольку они могут в лучшей степени соответствовать требованиям практического применения. Таким образом, эти изобретения не ограничены воплощениями, изложенными в данном описании изобретения, и могут быть различным образом модифицированы.

А. Сокращения и определения.

Как используют в ссылках на ^1H ЯМР

символ "δ" относится к химическому сдвигу ^1H ЯМР;

сокращение "br" относится к широкому ^1H ЯМР сигналу;

сокращение "d" относится к дублету ^1H ЯМР пиков;

сокращение "dd" относится к дублету дублетов ^1H ЯМР пиков;

сокращение "m" относится к мультиплету ^1H ЯМР пиков;

сокращение "q" относится к квартету ^1H ЯМР пиков;

сокращение "s" относится к синглету ^1H ЯМР пиков;

сокращение "t" относится к триплету ^1H ЯМР пиков.

Сокращение "HRMS" относится к масс-спектропии высокого разрешения (сканирование в режиме электрораспылительной ионизации).

Сокращение "m/z" относится к пику масс-спектра.

Сокращение "TFA" относится к трифторуксусной кислоте.

Термин "алкил" в отдельности или в комбинации с другим(и) термином(ами) относится к неразветвленному или разветвленному насыщенному гидрокарбильному заместителю (т.е. заместителю, содержащему только углерод и водород), обычно содержащему от приблизительно 1 до приблизительно 20 атомов углерода или в другом воплощении от приблизительно 1 до приблизительно 12 атомов углерода; в другом воплощении от приблизительно 1 до приблизительно 10 атомов углерода; в другом воплощении от приблизительно 1 до приблизительно 6 атомов углерода и еще в одном воплощении от приблизительно 1 до приблизительно 4 атомов углерода. Примеры таких заместителей включают метил, этил, пропил (включая н-пропил и изопропил), бутил (включая н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил), пентил, изоамил, гексил и т.п.

Термин "амино" в отдельности или в комбинации с другим(и) термином(ами) относится к $-\text{NH}_2$, когда он находится в терминальном положении, или к $-\text{NH}-$, когда он использован в комбинации с другим(и) термином(ами) и не находится в терминальном положении.

Термин "арил" в отдельности или в комбинации с другим(и) термином(ами) относится к карбоциклической ароматической системе, содержащей одно, два или три кольца, где такие кольца могут быть соединены вместе как боковые заместители или могут быть конденсированными. Примеры арильных группировок включают фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил и бифенил.

Термин "карбокси" в отдельности или в комбинации с другим(и) термином(ами) относится к радикалу формулы $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

Термин "циано" в отдельности или в комбинации с другим(и) термином(ами) означает $-\text{CN}$, который также можно изобразить как $\text{---}\text{C}\equiv\text{N}$.

Термин "галоген" или "галогено", в отдельности или в комбинации с другим(и) термином(ами), относится к обозначению радикала фтора (который можно изобразить как -F), радикала хлора (который можно изобразить как -Cl), радикала брома (который можно изобразить как -Br) или радикала йода (который можно изобразить как -I). В другом воплощении галоген представляет собой радикал фтор или хлор. В еще одном воплощении галоген представляет собой радикал фтор.

При использовании в комбинации с другим(и) термином(ами) префикс "галогено" указывает на то, что заместитель, к которому данный префикс присоединен, замещен одним или более независимо выбранным радикалом галоген. Например, галогеноалкил относится к алкильному заместителю, где по меньшей мере один радикал водород заменен радикалом галоген. Когда имеется более одного водорода, замененного галогенами, эти галогены могут быть одинаковыми или разными. Примеры галогеноалкилов включают хлорметил, дихлорметил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, трихлорметил, 1-бромэтил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, дифторэтил, пентафторэтил, дифторпропил, дихлорпропил и гептафторпропил.

Поясняя далее, "галогеноалкокси" означает заместитель алкокси, где по меньшей мере один радикал водород заменен радикалом галоген. Примеры заместителей галогеноалкокси включают хлорметокси, 1-бромэтокси, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси (также известный как "перфторметилокси") и 2,2,2-трифторэтокси. Когда заместитель замещен более чем одним радикалом галогена, эти радикалы галогена могут быть одинаковыми или разными (если не указано иное).

Гетероцикл может представлять собой единственное кольцо, которое обычно содержит от 3 до 10 кольцевых атомов, более обычно от 3 до 7 кольцевых атомов и даже более обычно 5-6 кольцевых атомов. Примеры однокольцевых гетероциклов включают фуранил, дигидрофуранил, тетрагидрофуранил, тиофенил (также известный как "тиофуранил"), дигидротиофенил, тетрагидротиофенил, пирролил, изопирролил, пирролинил, пирролидинил, имидазолил, изоимидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, пиразолил, пиразолинил, пиразолидинил, триазолил, тетразолил, дитиолил, оксатиолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, тиазолинил, изотиазолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, тиодиазолил, оксатиазолил, оксадиазолил (включая оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил (также известный как "азоксимил")), 1,2,5-оксадиазолил (также известный как "фуразанил") или 1,3,4-оксадиазолил, оксатриазолил (включая 1,2,3,4-оксатриазолил или 1,2,3,5-оксатриазолил), диоксазолил (включая 1,2,3-диоксазолил, 1,2,4-диоксазолил, 1,3,2-диоксазолил или 1,3,4-диоксазолил), оксатиазолил, оксатиолил, оксатиоланил, пиранил (включая 1,2-пиранил или 1,4-пиранил), дигидропиранил, пиридилил (также известный как "азинил"), пиперидинил, диазинил (включая пиридазинил (также известный как "1,2-диазинил"), пиримидинил (также известный как "1,3-диазинил" или "пиримидил") или пиразинил (также известный как "1,4-диазинил")), пиперазинил, триазинил (включая s-триазинил (также известный как "1,3,5-триазинил"), as-триазинил (также известный как "1,2,4-триазинил") и v-триазинил (также известный как "1,2,3-триазинил")), оксазинил (включая 1,2,3-оксазинил, 1,3,2-оксазинил, 1,3,6-оксазинил (также известный как "пентоксазолил"), 1,2,6-оксазинил или 1,4-оксазинил)), изоксазинил (включая o-изоксазинил или r-изоксазинил), оксазолидинил, изоксазолидинил, оксатиазинил (включая 1,2,5-оксатиазинил или 1,2,6-оксатиазинил), оксадиазинил (включая 1,4,2-оксадиазинил или 1,3,5,2-оксадиазинил), морфолинил, азепинил, оксепинил, тиепинил и диазепинил.

Альтернативно, гетероцикл может содержать 2 или 3 кольца, конденсированные вместе, где по меньшей мере одно такое кольцо содержит гетероатом в качестве кольцевого атома (например, азот, кислород или сера). Примеры гетероциклов с 2 конденсированными кольцами включают индолизинил, пириндинил, пиранопирролил, 4H-хинолизинил, пуринил, нафтиридинил, пиридопиридинил (включая пиридо[3,4-b]пиридинил, пиридо[3,2-b]пиридинил или пиридо[4,3-b]пиридинил) и птеридинил, индолил, изоиндолил, индолинил, изоиндазолил, бензазинил, фталазинил, хиноксалинил, хиназолинил, бензодиазинил, бензопиранил, бензотиопиранил, бензоксазолил, индоксазинил, антранилил, бензодиоксолил, бензодиоксанил, бензоксадиазолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиенил, изобензотиенил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензимидазолил, бензотриазолил, бензоксазинил, бензизоксазинил и тетрагидроизохинолинил. Другие примеры гетероциклов с конденсированными кольцами включают бензо-конденсированные гетероциклы, такие как индолил, изоиндолил (также известный как "изобензазолил" или "псевдоизоиндолил"), индолинил (также известный как "псевдоиндолил"), изоиндазолил (также известный как "бензпиразолил"), бензазинил (включая хинолинил (также известный как "1-бензазинил") или изохинолинил (также известный как "2-бензазинил")), фталазинил, хиноксалинил, хиназолинил, бензодиазинил (включая циннолинил (также известный как "1,2-бензодиазинил") или хиназолинил (также известный как "1,3-бензодиазинил")), бензопиранил (включая "хроманил" или "изохроманил"), бензотиопиранил (также известный как "тиохроманил"), бензоксазолил, индоксазинил (также известный как "бензизоксазолил"), антранилил, бензодиоксолил, бензодиоксанил, бензоксадиазолил, бензофуранил (также известный как "кумаронил"), изобензофуранил, бензотиенил (также известный как "бензотиофенил," "тионафенил" или "бензотиофуранил"), изобензотиенил (также известный как "изобензотиофенил," "изотионафенил" или "изобензотиофуранил"), бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензимидазолил, бензотриазолил, бензоксазинил (включая 1,3,2-бензоксазинил, 1,4,2-бензоксазинил, 2,3,1-бензоксазинил или 3,1,4-бензоксазинил), бензизоксазинил (включая 1,2-бензизоксазинил или 1,4-бензизоксазинил),

тетрагидроизохинолинил, карбазолил, ксантилил и акридинил.

Термин "гетероарил" в отдельности или в комбинации с другим(и) термином(ами) относится к полностью ненасыщенному (т.е. ароматическому) гетероциклилу, содержащему от 5 до 14 кольцевых атомов. Гетероарил может содержать единственное кольцо либо 2 или 3 конденсированных кольца. В одном воплощении гетероарильные радикалы представляют собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из серы, азота и кислорода, выбранный из тиенила, фуриила, тиазолила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, пиридила и пиазинила. Примеры гетероарильных заместителей включают 6-членные кольцевые заместители, такие как пиридил, пиразил, пиримидинил и пиридазинил; 5-членные кольцевые заместители, такие как 1,3,5-, 1,2,4- или 1,2,3-триазинил, имидазил, фуриил, тиофенил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил и тиазолил; 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- или 1,3,4-оксадиазолил и изотиазолил; 6-5-членные конденсированные кольцевые заместители, такие как бензотиофуриил, изобензотиофуриил, бензизоксазолил, бензоксазолил, пуринил и антранилил; и 6-6-членные конденсированные кольца, такие как 1,2-, 1,4-, 2,3- и 2,1-бензопиронил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиназолинил и 1,4-бензоксазинил.

Другие гетероарилы включают ненасыщенные 5-6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1-4 атомов азота, например пирролил, имидазолил, пиразолил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, пиримидил, пиазинил, пиридазинил, триазолил (например, 4Н-1,2,4-триазолил, 1Н-1,2,3-триазолил, 2Н-1,2,3-триазолил); ненасыщенные конденсированные гетероциклические группы, содержащие 1-5 атомов азота, например индолил, изоиндолил, индолизинил, бензимидазолил, хинолил, изохинолил, индазолил, бензотриазолил, тетразолопиридазинил (например, тетразоло[1,5-*b*]пиридазинил); ненасыщенные 3-6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие атом кислорода, например пиранил, 2-фурил, 3-фурил и т.д.; ненасыщенные 5-6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие атом серы, например 2-тиенил, 3-тиенил и т.д.; ненасыщенные 5-6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1-2 атома кислорода и 1-3 атома азота, например изоксазолил, оксадиазолил (например, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил); ненасыщенные конденсированные гетероциклические группы, содержащие 1-2 атома кислорода и 1-3 атома азота (например, бензоксазолил, бензоксадиазолил); ненасыщенные 5-6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1-2 атома серы и 1-3 атома азота, например тиазолил, тиадиазолил (например, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил); ненасыщенные конденсированные гетероциклические группы, содержащие 1-2 атома серы и 1-3 атома азота (например, бензотиазолил, бензотиадиазолил), и т.п. Данный термин также охватывает радикалы, в которых гетероциклические радикалы конденсированы с арильными радикалами. Примеры таких конденсированных бициклических радикалов включают бензофуран, бензотиофен и т.п.

Термин "гетероциклилалкил" в отдельности или в комбинации с другим(и) термином(ами) относится к алкилу, замещенному гетероциклилом.

Термин "гидроксид" в отдельности или в комбинации с другим(и) термином(ами) относится к -ОН.

Термин "меркапто" или "тиол" относится к сульфгидрильному заместителю, который также можно изобразить как -SH.

Термин "нитро" в отдельности или в комбинации с другим(и) термином(ами) относится к -NO₂.

Термин "сульфонил" в отдельности или в комбинации с другим(и) термином(ами) относится к -S(O)₂-, который также можно изобразить как



Так, например, "алкил-сульфонил-алкил" относится к группе алкил-S(O)₂-алкил. Примеры типичных предпочтительных алкилсульфонильных заместителей включают метилсульфонил, этилсульфонил и пропилсульфонил.

Термин "сульфоксил" в отдельности или в комбинации с другим(и) термином(ами) относится к -S(O)-, который также можно изобразить как



Термин "тио" или "тиа" в отдельности или в комбинации с другим(и) термином(ами) относится к тиаэфирному заместителю, т.е. эфирному заместителю, где атом дивалентной серы присутствует вместо эфирного атома кислорода. Такой заместитель можно изобразить как -S-. Так, например, "алкил-тио-алкил" означает алкил-S-алкил.

Когда заместитель описан как "возможно замещенный", этот заместитель может быть либо (1) незамещенным, либо (2) замещенным. Когда углерод заместителя описан как возможно замещенный одним или более из перечня заместителей, один или более водородов по этому углероду (в тех случаях, когда они есть) могут по отдельности и/или вместе быть заменены независимо выбранным возможным заместителем. В данном описании термины "заместитель" и "радикал" использованы взаимозаменяемым образом.

Термин "PDE-5-опосредованное состояние" относится к любому состоянию, опосредованному

PDE-5.

Термин "композиция" относится к любому продукту производства, к которому приводит смешивание или объединение более чем одного элемента или ингредиента.

Термин "гипертензивный субъект" относится к субъекту, имеющему гипертензию, страдающему от воздействий гипертензии или подверженному гипертензивному состоянию, если его не лечить для предупреждения или контроля такой гипертензии.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к носителю, который совместим с другими ингредиентами данной композиции и безвреден для субъекта. Такие носители могут представлять собой фармацевтически приемлемые вещество, состав или наполнитель, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал, предназначенный для заключения или переноса химического агента. Предпочтительная композиция зависит от способа введения.

Термины "предупреждать", "предупреждение" или "предотвращение" относятся либо к предотвращению начала доклинически проявившегося состояния в общем или предотвращению начала доклинически проявившейся стадии состояния у субъекта. Предупреждение включает профилактическое лечение субъекта, имеющего риск развития состояния, но не ограничено этим.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству лекарственного средства или фармацевтического агента, которое будет устранять биологическую или медицинскую реакцию ткани, системы или животного, наблюдаемую исследователем или лечащим врачом.

Термин "лечение" (и соответствующие термины "лечить" и "процесс лечения") включает паллиативное, восстановительное и превентивное лечение субъекта.

Термин "паллиативное лечение" относится к лечению, которое облегчает или снижает действие или интенсивность состояния у субъекта, не исцеляя это состояние.

Термин "превентивное лечение" (и соответствующий термин "профилактическое лечение") относится к лечению, которое предупреждает возникновение состояния у субъекта.

Термин "восстановительное лечение" относится к лечению, которое сдерживает прогрессирование, снижает патологические проявления или полностью устраняет состояние у субъекта.

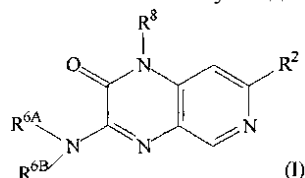
V. Соединения.

Настоящее изобретение включает в своей части новый класс пиридин[3,4-b]пиразиновых соединений. Эти соединения являются полезными в качестве ингибиторов PDE-5.

Соединения формулы (I).

Соединения по настоящему изобретению, как они использованы здесь, включают таутомеры соединений и фармацевтически приемлемые соли соединений и таутомеров.

Настоящее изобретение в его части относится к классу соединений, имеющих структуру формулы (I)



где R^2 выбран из группы, состоящей из арила и 5-10-членного кольцевого гетероарила, где указанные заместители R^2 арил и гетероарил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, алкила, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-N(R^{201})C(O)R^{202}$, $-C(O)NR^{201}R^{202}$, $-C(O)NR^{201}C(O)R^{202}$, $-SR^{201}$, $-S(O)R^{201}$ и $-S(O)_2R^{201}$, где указанные заместители алкил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, $-OR^{203}$ и $-C(O)OR^{203}$,

R^{201} , R^{202} и R^{203} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила;

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют частично или полностью насыщенный 3-14-членный кольцевой гетероцикл, где указанный гетероцикл может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из водорода, галогена, оксо, алкила, циано, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, где (а) указанные заместители алкил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-OC(O)R^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, $-N(R^{603})C(O)R^{604}$, $-C(O)NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ и $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ и $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$,

R^{601} , R^{602} , R^{603} и R^{604} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила;

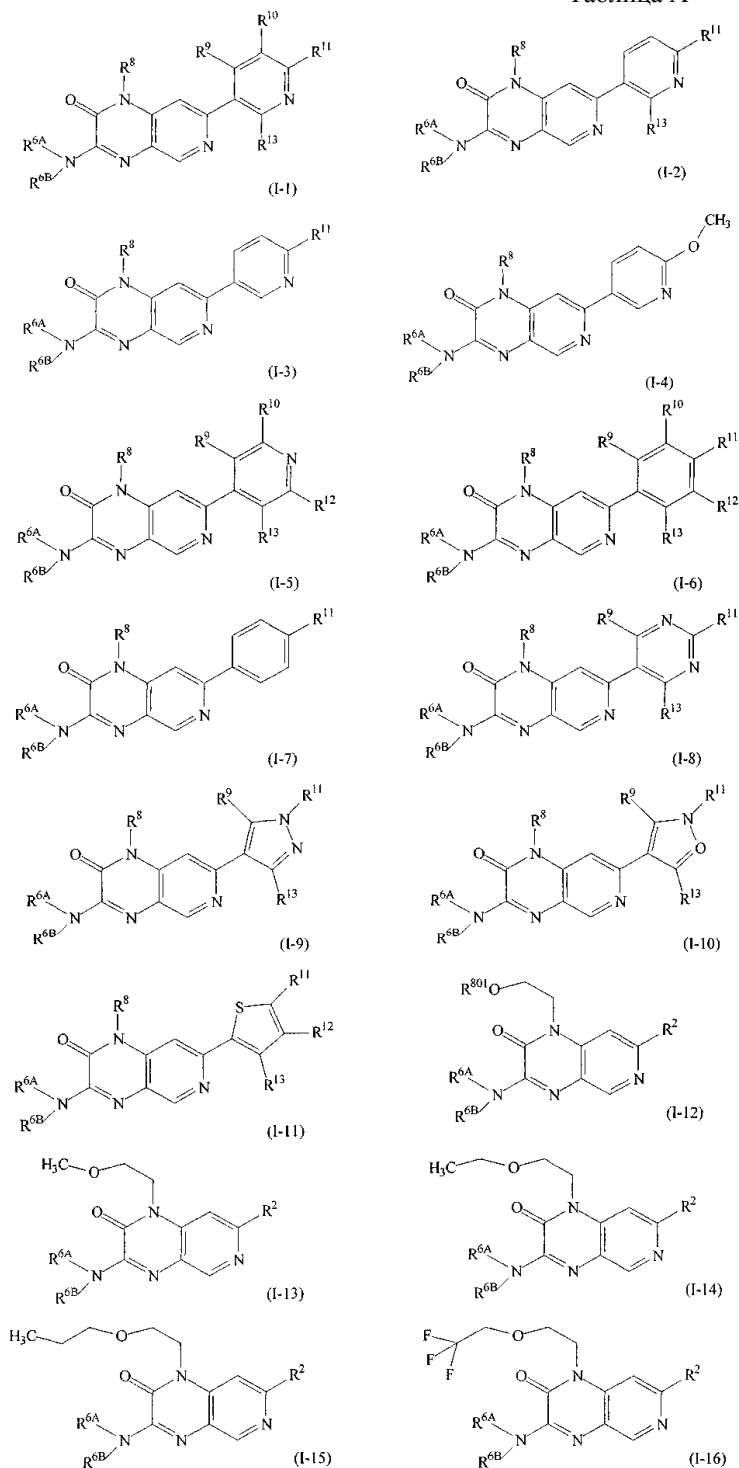
R^8 представляет собой алкил; где указанный заместитель R^8 может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, карбокси, $-OR^{801}$, $-C(O)R^{801}$, $-C(O)OR^{801}$, $-OC(O)R^{801}$, $-NR^{801}R^{802}$, $-N(R^{801})C(O)R^{802}$, $-C(O)NR^{801}R^{802}$ и $-C(O)NR^{801}C(O)R^{802}$; и

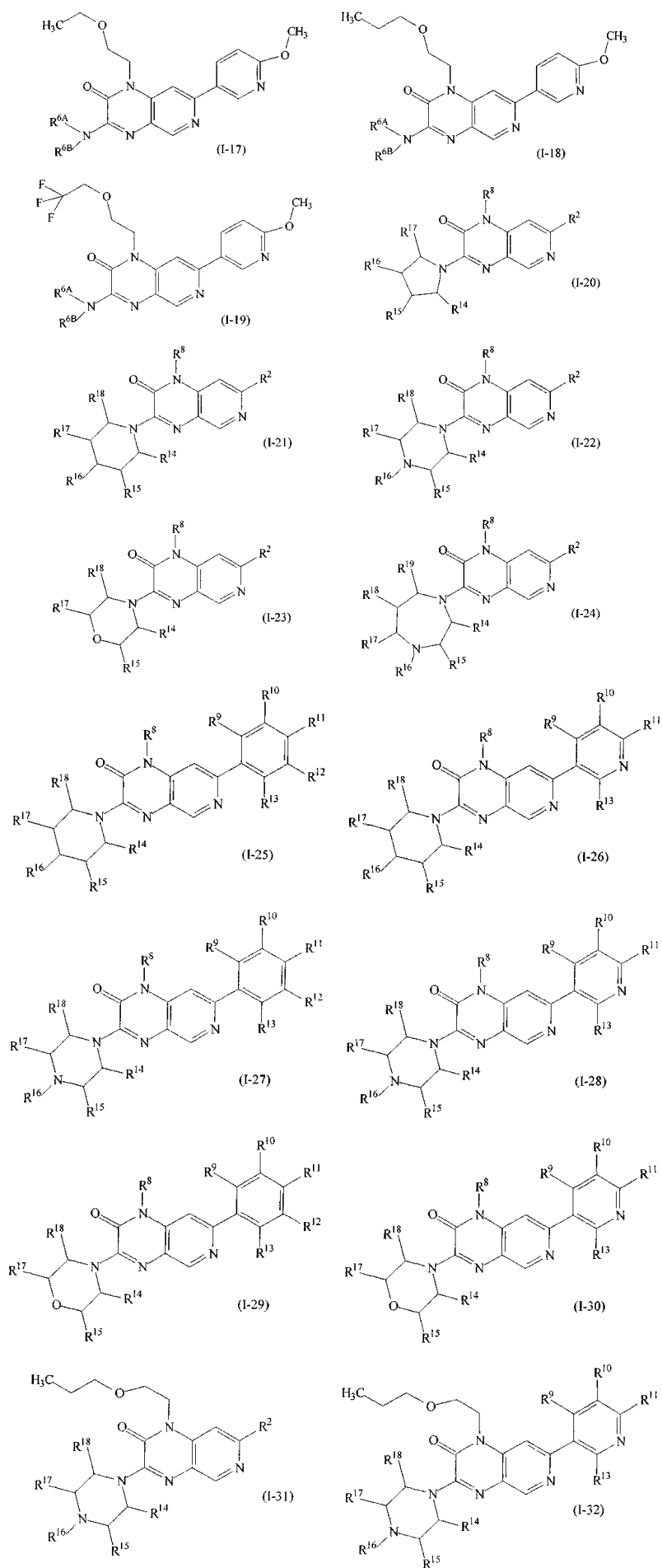
R^{801} и R^{802} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, где (а) когда указанный

алкил представляет собой метил, указанный метил может быть возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями фтора; (б) когда указанный алкил содержит по меньшей мере два атома углерода, указанный алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид, карбокси, оксо, алкинила, галогеноалкинила, гидроксидалкинила, карбоксиалкинила, алкокси, галогеноалкокси, гидроксидалкокси и карбоксиалкокси.

Выбранные подклассы соединений, представляющих интерес, которые входят в объем соединений формулы (I), показаны в табл. А, где R^2 , R^{6A} , R^{6B} и R^8 являются такими, как определено для соединений формулы (I) и как определено в различных воплощениях, описанных в данном описании изобретения. Иллюстративные воплощения этих подклассов соединений описаны ниже в данном описании изобретения.

Таблица А





где $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_4 -алкила, $-OR^{201}$ и $-NR^{201}R^{202}$, где (а) когда алкил представляет собой метил, указанный метил может быть возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями галогено; (б) когда алкил содержит по меньшей мере два атома углерода, указанный алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, C_1 - C_2 -алкокси и гидроксид; и где R^{201} и R^{202} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_2 -алкила; и

$R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}$ и R^{19} выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила и $-OR^{601}$, где (а) указанный заместитель алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ и $-C(O)NR^{603}R^{604}$, и R^{601}, R^{603} и R^{604} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила.

В другом воплощении $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_4 -алкила, $-OR^{201}$ и $-NR^{201}R^{202}$; где (а) когда алкил представляет собой метил, указанный метил может быть возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями галогено; (б) когда алкил содержит по меньшей мере два атома углерода, указанный алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, C_1 - C_2 -алкокси и гидроксид; и где R^{201} и R^{202} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_2 -алкила.

В другом воплощении $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ выбраны из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, метила, этила, пропила, бутила, пентила, гексила, трифторметила, гидроксид, метокси, этокси, пропокси, бутокси, амино, метиламино, диметиламино, этиламино и диэтиламино.

В другом воплощении $R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}$ и R^{19} выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила и $-OR^{601}$, где (а) указанный заместитель алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ и $-C(O)NR^{603}R^{604}$, и R^{601}, R^{603} и R^{604} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила.

В другом воплощении $R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}$ и R^{19} выбраны из группы, состоящей из водорода, OH , $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ и $-C(O)NH_2$.

Воплощения заместителя R^2 .

В одном воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из арила и 5-10-членного кольцевого гетероарила, где R^2 может быть возможно замещен, как предложено в формуле (I).

В одном воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из фенила и 5-10-членного кольцевого гетероарила, возможно замещенного, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из фенила и 5-7-членного кольцевого гетероарила, возможно замещенного, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из фенила и 5-7-членного кольцевого гетероарила, возможно замещенного, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из фенила и 5-6-членного кольцевого гетероарила, возможно замещенного, как предложено в формуле (I).

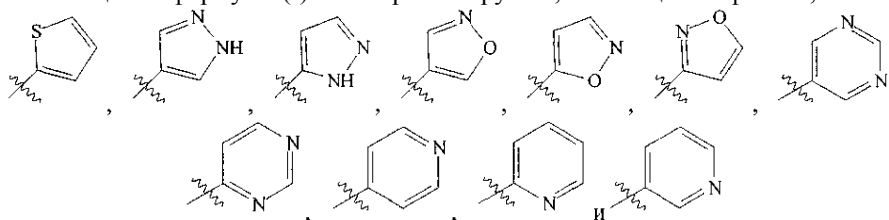
В еще одном воплощении формулы (I) R^2 представляет собой 5-6-членный кольцевой гетероарил, который содержит 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода и азота.

В одном воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из фенила, тиенила, фуриана, тиазолила, имидазолила, пиазолила, изоксазолила, изотиазолила, пиазинила, пиридинила, триазинила, имидазила, тиофенила, пиазолила, оксазолила, оксадиазолила, пиридила, пиазила, пиримидинила, пиадазинила, бензофурана и бензодиоксолила.

В другом воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пиримидинила, изоксазолила, пиазолила, бензофурана и бензодиоксолила, возможно замещенных, как предложено в формуле (I).

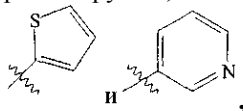
В еще одном воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из фенила, тиенила и пиридинила, возможно замещенных, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из фенила,



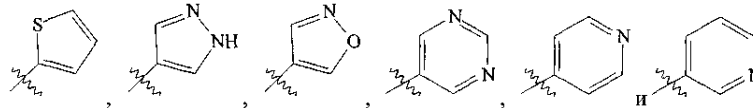
каждый из которых возможно замещен, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из фенила,



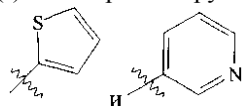
каждый из которых возможно замещен, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из фенила,



каждый из которых возможно замещен, как предложено в формуле (I).

В еще одном воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из фенила,



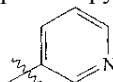
каждый из которых возможно замещен, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из фенила и пиридинила, каждый из которых возможно замещен, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении формулы (I) R^2 представляет собой фенил, возможно замещенный, как предложено в формуле (I).

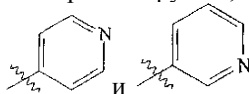
В другом воплощении формулы (I) R^2 представляет собой пиридинил, возможно замещенный, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из фенила и



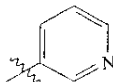
каждый из которых возможно замещен, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из



каждый из которых возможно замещен, как предложено в формуле (I).

В еще одном воплощении R^2 представляет собой



возможно замещенный, как предложено в формуле (I-1).

В одном воплощении формулы (I) R^2 может быть возможно замещен одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ и $-C(O)NR^{201}R^{202}$, где указанный заместитель алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, $-OR^{203}$ и $-C(O)OR^{203}$; где R^{201} , R^{202} и R^{203} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 -алкила.

В другом воплощении формулы (I) R^2 может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, C_1 - C_4 -алкила, $-OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-C(O)OR^{201}$ и $-C(O)NR^{201}R^{202}$, где (а) когда алкил представляет собой метил, указанный метил может быть возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями галогено; (б) когда алкил содержит по меньшей мере два атома углерода, указанный алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 -алкокси и гидрокси; и где R^{201} и R^{202} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_2 -алкила.

В другом воплощении формулы (I) R^2 может быть возможно замещен одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 -алкила, $-OR^{201}$ и $-NR^{201}R^{202}$, где (а) когда алкил представляет собой метил, указанный метил может быть возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями галогено; (б) когда алкил содержит по меньшей мере два атома углерода, указанный алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, C_1 - C_2 -алкокси и гидрокси; и где R^{201} и R^{202} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_2 -алкила.

В одном воплощении формулы (I) R^2 может быть возможно замещен одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из хлоро, фторо, метила, этила, пропила, бутила, пентила, гексила, трифторметила, гидрокси, метокси, этокси, пропокси, бутокси, amino, метиламино, диметиламино, этиламино и диэтиламино.

В другом воплощении формулы (I) R^2 может быть возможно замещен одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, метила, трифторметила, метокси, трифторметокси, amino, метиламино и диметиламино.

В одном воплощении формулы (I) R^2 замещен одним или более заместителем фторо. В другом воплощении формулы (I) R^2 замещен одним заместителем фторо. В еще одном воплощении формулы (I) R^2 замещен двумя заместителями фторо.

В одном воплощении формулы (I) R^2 замещен метокси.

В одном воплощении формулы (I) R^2 замещен по пара-положению заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, метила, трифторметила, метокси, трифторметокси, amino, метиламино и диметиламино.

В другом воплощении формулы (I) R^2 замещен по пара-положению заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, метила, трифторметила, метокси и трифторметокси.

В другом воплощении формулы (I) R^2 замещен по пара-положению группой метокси.

В другом воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы в табл. А, состоящей из формул (I-1), (I-5), (I-6) и (I-11), где R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, оксо, алкила, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ и $-C(O)NR^{201}R^{202}$, где указанный заместитель алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, $-OR^{203}$ и $-C(O)OR^{203}$, где R^{201} , R^{202} и R^{203} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 -алкила.

В другом воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы в табл. А, состоящей из формул (I-1) и (I-6), где R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, оксо, алкила, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ и $-C(O)NR^{201}R^{202}$, где указанный заместитель алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, $-OR^{203}$ и $-C(O)OR^{203}$, где R^{201} , R^{202} и R^{203} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 -алкила.

В другом воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы в табл. А, состоящей из формул (I-1) и (I-5), где R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила, галогеноалкила, окси, алкокси, гидроксид и карбокси.

В другом воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы в табл. А, состоящей из формул (I-1) и (I-6), где R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фторо, метила, трифторметила и метокси.

В еще одном воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы в табл. А, состоящей из формул (I-1) и (I-6), где R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фторо, метила, трифторметила и метокси.

В другом воплощении формулы (I) R^2 является таким, как предложено в формуле (I-3) в табл. А, где R^{11} выбран из группы, состоящей из водорода, фторо, метила, трифторметила и метокси.

В еще одном воплощении формулы (I) заместитель R^2 является таким, как предложено в формуле (I-4) в табл. А.

Воплощения заместителя $-NR^{6A}R^{6B}$.

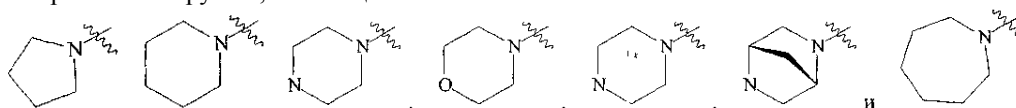
В одном воплощении формулы (I) R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют частично или полностью насыщенный 3-14-членный кольцевой гетероцикл, возможно замещенный, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют частично или полностью насыщенный 5-7-членный кольцевой гетероцикл, возможно замещенный, как предложено в формуле (I).

В еще одном воплощении R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют частично или полностью насыщенный 5-6-членный кольцевой гетероцикл, возможно замещенный, как предложено в формуле (I).

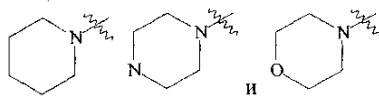
В одном воплощении формулы (I) R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила и diazepинила, где указанные пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и diazepинил могут быть возможно замещены, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из



каждый из которых возможно замещен, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из



каждый из которых возможно замещен, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют пиперазин, как предложено в формуле (I-22).

В одном воплощении гетероцикл R^{6A} и R^{6B} может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, оксо, алкила, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, где (а) указанный заместитель алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ и $-C(O)NR^{603}R^{604}$, и R^{601} , R^{602} , R^{603} и R^{604} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила.

В другом воплощении гетероцикл R^{6A} и R^{6B} может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила и $-OR^{601}$, где (а) указанный заместитель алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ и $-C(O)NR^{603}R^{604}$, и R^{601} , R^{603} и R^{604} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила.

В другом воплощении гетероцикл R^{6A} и R^{6B} может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила и $-OR^{601}$, где (а) указанный заместитель алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ и $-C(O)NR^{603}R^{604}$, и R^{601} , R^{603} и R^{604} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила.

В другом воплощении гетероцикл R^{6A} и R^{6B} может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из водорода, алкила и $-OR^{601}$, где (а) указанный заместитель алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ и $-C(O)NR^{603}R^{604}$, и R^{601} , R^{603} и R^{604} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила.

В другом воплощении гетероцикл R^{6A} и R^{6B} может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из водорода, гидроксид, алкила, гидроксидалкила, алкилкарбонилалкила, карбонилалкила и аминокарбонил.

В другом воплощении гетероцикл R^{6A} и R^{6B} может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из водорода, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(O)OH$, $CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ и $-C(O)NH_2$.

В другом воплощении гетероцикл R^{6A} и R^{6B} может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из водорода, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)OH$ и $-CH_2C(CH_3)_2OH$.

В другом воплощении гетероцикл R^{6A} и R^{6B} может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из водорода и $-CH_2CH_2OH$.

В еще одном воплощении гетероцикл R^{6A} и R^{6B} может быть возможно замещен одним или более $-CH_2CH_2OH$.

Воплощения заместителя R^8 .

В одном воплощении формулы (I) R^8 представляет собой C_1 - C_{10} -алкил, возможно замещенный, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении формулы (I) R^8 представляет собой C_1 - C_8 -алкил, возможно замещенный, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении формулы (I) R^8 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, возможно замещенный, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении формулы (I) R^8 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенный, как предложено в формуле (I).

В еще одном воплощении формулы (I) R^8 представляет собой этил, возможно замещенный, как предложено в формуле (I).

В одном воплощении формулы (I) R^8 замещен группой $-OR^{801}$, где R^{801} является таким, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении формулы (I) R^8 может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена и $-OR^{801}$, где R^{801} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 -алкила, где (а) когда C_1 - C_6 -алкил представляет собой метил, указанный метил может быть возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями фтора; (б) когда C_1 - C_6 -алкил содержит по

меньшей мере два атома углерода, указанный алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид, карбоксид, оксо, алкинила, галогеноалкинила, гидроксидалкинила, карбоксидалкинила, алкоксид, галогеноалкоксид, гидроксидалкоксид и карбоксидалкоксид.

В другом воплощении формулы (I) R^{801} представляет собой C_2 - C_4 -алкил, возможно замещенный одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, гидроксид, карбоксид, алкоксид, галогеноалкила, гидроксидалкила, карбоксидалкила, галогеноалкоксид, гидроксидалкоксид и карбоксидалкоксид.

В другом воплощении формулы (I) R^8 может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, галогеноалкоксид, гидроксид и алкоксид.

В другом воплощении формулы (I) R^8 может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогеноалкоксид и алкоксид.

В другом воплощении формулы (I) R^8 представляет собой этил, возможно замещенный одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, галогеноалкоксид, гидроксид, карбоксид и алкоксид.

В другом воплощении формулы (I) R^8 представляет собой этил, возможно замещенный одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогеноалкоксид и алкоксид.

В другом воплощении формулы (I) R^8 представляет собой алкил, замещенный группой $-OR^{801}$, где R^{801} является таким, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении формулы (I) R^8 представляет собой алкоксидалкил, возможно замещенный, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении формулы (I) R^8 представляет собой (C_1-C_4) алкоксид (C_1-C_4) алкил, возможно замещенный, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении формулы (I) R^8 представляет собой метоксиэтил, как предложено в формуле (I-13) в табл. А.

В другом воплощении формулы (I) R^8 представляет собой этоксиэтил, как предложено в формуле (I-14) в табл. А.

В другом воплощении формулы (I) R^8 представляет собой пропоксиэтил, как предложено в формуле (I-15) в табл. А.

В еще одном воплощении формулы (I) R^8 представляет собой трифторэтилэтоксид, как предложено в формуле (I-16) в табл. А.

Дополнительные воплощения.

Ниже представлены дополнительные воплощения соединений формулы (I). Если не указано иное, заместители являются такими, как предложено в формуле (I). Предложены дополнительные воплощения формулы (I), где R^2 , R^{6A} , R^{6B} и R^8 выбраны из различных воплощений, предложенных выше.

Воплощения, где R^8 представляет собой алкил, замещенный группой $-OR^{801}$,

R^2 представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил

В одном воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из фенила и 5-6-членного кольцевого гетероарила, где указанные фенил и гетероарил R^2 могут быть возможно замещены, как предложено в формуле (I), и R^8 представляет собой алкил, замещенный группой $-OR^{801}$, где R^{801} является таким, как предложено в формуле (I).

В одном воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из фенила и 5-6-членного кольцевого гетероарила, где указанные фенил и гетероарил R^2 могут быть возможно замещены, как предложено в формуле (I), и R^8 представляет собой алкил, замещенный группой $-OR^{801}$, где R^{801} является таким, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из фенила и 5-6-членного кольцевого гетероарила, где указанные фенил и гетероарил R^2 могут быть возможно замещены, как предложено в формуле (I), и R^8 представляет собой алкоксидалкил, где указанный алкоксидалкил R^8 может быть возможно замещен, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из фенила, тиенила, пиридинила и изохинолинила, где указанные фенил, тиенил, пиридинил и изохинолинил R^2 могут быть возможно замещены, как предложено в формуле (I), и R^8 представляет собой (C_1-C_4) алкоксид (C_1-C_4) алкил, где указанный алкоксидалкил R^8 может быть возможно замещен, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из фенила, тиенила и пиридинила, где указанные фенил, тиенил и пиридинил R^2 могут быть возможно замещены, как предложено в формуле (I), и R^8 выбран из группы, состоящей из метоксиэтила, этоксиэтила, пропоксиэтила и трифторэтилэтоксид.

В другом воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из фенила и пиридинила, где указанные фенил и пиридинил R^2 могут быть возможно замещены, как предложено в формуле (I), и R^8 выбран из группы, состоящей из метоксиэтила, этоксиэтила, пропоксиэтила и трифторэтилэтоксид.

В другом воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из фенила и пиридинила, где указанные фенил и пиридинил R^2 могут быть возможно замещены одним или более заместителем, неза-

висимо выбранным из группы, состоящей из водорода, фторо, хлоро, метила, метокси, этокси, изопропокси, гидроксид, гидроксиметил, этанона, диметиламино и этилсульфонил, и R^8 выбран из группы, состоящей из метоксиэтил, этоксиэтил, пропоксиэтил и трифторэтилэтокси.

В другом воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из фенил и пиридинил, где указанные фенил и пиридинил R^2 могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из водорода, фторо, хлоро, метила и метокси, и R^8 выбран из группы, состоящей из метоксиэтил, этоксиэтил и пропоксиэтил.

В другом воплощении формулы (I) R^2 представляет собой пиридинил, возможно замещенный метокси, и R^8 представляет собой пропоксиэтил.

В другом воплощении R^2 и R^8 являются такими, как предложено в формуле (I-18) табл. А.

Воплощения, где R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют частично или полностью насыщенный 5-7-членный кольцевой гетероцикл, и R^8 представляет собой алкил, замещенный группой $-OR^{801}$

В одном воплощении R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой частично или полностью насыщенный 5-7-членный кольцевой гетероцикл, где указанный 5-7-членный кольцевой гетероцикл может быть возможно замещен, как предложено в формуле (I), и R^8 представляет собой алкил, замещенный группой $-OR^{801}$, где R^{801} является таким, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют частично или полностью насыщенный 5-7-членный кольцевой гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и диазепинил, где указанные пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и диазепинил могут быть возможно замещены, как предложено в формуле (I), и R^8 представляет собой алкил, замещенный группой $-OR^{801}$, где R^{801} является таким, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют частично или полностью насыщенный 5-7-членный кольцевой гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пиперидинил, пиперазинил и морфолинил, где указанные пиперидинил, пиперазинил и морфолинил могут быть возможно замещены, как предложено в формуле (I), и R^8 представляет собой алкил, замещенный группой $-OR^{801}$, где R^{801} является таким, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, возможно замещенный, как предложено в формуле (I), и R^8 представляет собой алкил, замещенный группой $-OR^{801}$, где R^{801} является таким, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют пиперазинил, возможно замещенный, как предложено в формуле (I), и R^8 представляет собой алкил, замещенный группой $-OR^{801}$, где R^{801} является таким, как предложено в формуле (I).

Воплощения, где R^2 представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил,

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный полностью насыщенный гетероцикл, и R^8 представляет собой алкил, замещенный группой $-OR^{801}$

В одном воплощении формулы (I)

R^2 выбран из группы, состоящей из фенил и 5-6-членного кольцевого гетероарила, где указанные фенил и гетероарил R^2 могут быть возможно замещены, как предложено в формуле (I);

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой частично или полностью насыщенный 5-7-членный кольцевой гетероцикл, где указанный 5-7-членный кольцевой гетероцикл может быть возможно замещен, как предложено в формуле (I); и

R^8 представляет собой алкил, замещенный группой $-OR^{801}$, где R^{801} является таким, как предложено в формуле (I).

В другом воплощении формулы (I)

R^2 выбран из группы, состоящей из фенил, тиенил, пиридинил и изохинолинил, где указанные фенил, тиенил, пиридинил и изохинолинил R^2 могут быть возможно замещены, как предложено в формуле (I);

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и диазепинил, где указанные пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и диазепинил могут быть возможно замещены, как предложено в формуле (I); и

R^8 представляет собой алкил, замещенный группой $-OR^{801}$, где R^{801} является таким, как предложено в формуле (I).

Воплощения, где R^2 представляет собой фенил, тиенил или пиридинил, R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют частично или полностью насыщенный 5-7-членный кольцевой гетероцикл, и R^8 представляет собой алкил, замещенный группой $-OR^{801}$

В одном воплощении формулы (I)

R^2 выбран из группы, состоящей из фенила, тиенила и пиридинила, где указанные фенил, тиенил и пиридинил R^2 могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, алкила, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ и $-S(O)_2R^{201}$; где указанные заместители алкил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, $-OR^{203}$ и $-C(O)OR^{203}$; и

R^{201} , R^{202} и R^{203} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила;

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют частично или полностью насыщенный 5-7-членный кольцевой гетероцикл, где указанный 5-7-членный кольцевой гетероцикл может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, оксо, алкила, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ и $-C(O)NR^{601}R^{602}$, где (a) указанный заместитель алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ и $-C(O)NR^{603}R^{604}$; и

R^{601} , R^{602} , R^{603} и R^{604} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила;

R^8 представляет собой алкил, замещенный группой $-OR^{801}$; и

R^{801} выбран из группы, состоящей из водорода и алкила, где (a) когда алкил представляет собой метил, указанный метил может быть возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями фтора; (б) когда алкил содержит по меньшей мере два атома углерода, указанный алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, гидрокси, карбокси, оксо и алкинила.

В другом воплощении R^8 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный группой $-R^{801}$, где R^{801} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенный 1, 2 или 3 заместителями фтора.

В другом воплощении R^8 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный группой $-R^{801}$, где R^{801} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенный 1, 2 или 3 заместителями фтора, и R^2 выбран из группы, состоящей из фенила, тиенила и пиридинила, где указанные фенил, тиенил и пиридинил R^2 могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из гидрокси, галогена, алкила, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ и $-S(O)_2R^{201}$, где указанный алкил может быть возможно замещен одной или более группой $-OR^{203}$, и R^{201} , R^{202} и R^{203} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила.

В другом воплощении указанные фенил, тиенил и пиридинил R^2 могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из гидрокси, хлоро, фтора, метила, метокси, этокси, гидроксиметила, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ и $-S(O)_2CH_2(CH_3)$.

В другом воплощении R^8 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный группой $-R^{801}$, где R^{801} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенный 1, 2 или 3 заместителями фтора, и R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила и diaзепинила, где указанные пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и diaзепинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, алкила, $-OR^{601}$ и $-C(O)NR^{601}R^{602}$, где указанный заместитель алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ и $-NR^{603}R^{604}$, и R^{601} , R^{602} , R^{603} и R^{604} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила.

В другом воплощении R^8 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный группой $-R^{801}$, где R^{801} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенный 1, 2 или 3 заместителями фтора, и R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила и морфолинила, где указанные пиперидинил, пиперазинил и морфолинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из хлоро, гидрокси, метила, этила, пропила, гидроксиметила, гидроксипропила, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ и $-C(O)NH_2$.

В другом воплощении R^8 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный группой $-R^{801}$, где R^{801} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенный 1, 2 или 3 заместителями фтора, и R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют пиперазинил, где указанный пиперазинил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из хлоро, гидрокси, метила, этила, пропила, гидроксиметила, гидроксипропила, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ и $-C(O)NH_2$.

В другом воплощении R^8 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный группой $-R^{801}$, где R^{801} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенный 1, 2 или 3 заместителями фтора; R^2 выбран из

группы, состоящей из фенила и пиридинила, где указанные фенил и пиридинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксид, хлоро, фторо, метила, метокси, этокси, гидроксиметила, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$, и $\text{R}^{6\text{A}}$ и $\text{R}^{6\text{B}}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила и морфолинила, где указанные пиперидинил, пиперазинил и морфолинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из хлоро, гидроксид, этила, гидроксиметила, гидроксипропила, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

В другом воплощении

R^2 представляет собой пиридинил, замещенный метокси;

$\text{R}^{6\text{A}}$ и $\text{R}^{6\text{B}}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют пиперазинил, возможно замещенный одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из хлоро, гидроксид, этила, гидроксиметила, гидроксипропила, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; и

R^8 представляет собой проиоксиэтил.

Воплощения, где R^2 представляет собой фенил, тиенил или пиридинил,

$\text{R}^{6\text{A}}$ и $\text{R}^{6\text{B}}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют пирролидинил,

пиперидинил, пиперазинил или морфолино, и

R^8 представляет собой алкил, замещенный группой $-\text{OR}^{801}$

В одном воплощении формулы (I)

R^2 выбран из группы, состоящей из фенила, тиенила и пиридинила, где указанные фенил, тиенил и пиридинил R^2 могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, алкила, $-\text{OR}^{201}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{201}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{201}$, $-\text{NR}^{201}\text{R}^{202}$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{201}$; где указанные заместители алкил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, $-\text{OR}^{203}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{203}$; и

R^{201} , R^{202} и R^{203} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила;

$\text{R}^{6\text{A}}$ и $\text{R}^{6\text{B}}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила и диазепинила, где указанные пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и диазепинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, оксо, алкила, $-\text{OR}^{601}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{601}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{601}$, $-\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$, $-\text{N}(\text{R}^{601})\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$, где указанный заместитель алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, $-\text{OR}^{603}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{603}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{603}$, $-\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$; и

R^{601} , R^{602} , R^{603} и R^{604} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила;

R^8 представляет собой алкил, замещенный группой $-\text{OR}^{801}$; и

R^{801} выбран из группы, состоящей из водорода и алкила, где (а) когда алкил представляет собой метил, указанный метил может быть возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями фторо; (б) когда алкил содержит по меньшей мере два атома углерода, указанный алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, гидроксид, карбокси, оксо и алкинила.

В другом воплощении R^8 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный группой $-\text{R}^{801}$, где R^{801} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенный 1, 2 или 3 заместителями фторо.

В другом воплощении R^8 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный группой $-\text{R}^{801}$, где R^{801} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенный 1, 2 или 3 заместителями фторо, и $\text{R}^{6\text{A}}$ и $\text{R}^{6\text{B}}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила и морфолинила, где указанные пиперидинил, пиперазинил и морфолинил могут быть возможно замещены, как предложено выше.

В другом воплощении R^8 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный группой $-\text{R}^{801}$, где R^{801} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенный 1, 2 или 3 заместителями фторо; R^2 выбран из группы, состоящей из фенила и пиридинила, где указанные фенил и пиридинил R^2 могут быть возможно замещены, как предложено выше, и $\text{R}^{6\text{A}}$ и $\text{R}^{6\text{B}}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила и морфолинила, где указанные пиперидинил, пиперазинил и морфолинил могут быть возможно замещены, как предложено выше.

В другом воплощении R^8 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный группой $-\text{R}^{801}$, где R^{801} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенный 1, 2 или 3 заместителями фторо; R^2 представляет собой фенил, где указанный фенил может быть возможно замещен, как предложено выше, и $\text{R}^{6\text{A}}$ и $\text{R}^{6\text{B}}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила и пиперазинила, где указанные пиперидинил и пиперазинил могут быть возможно замещены, как предложено выше.

В другом воплощении R^8 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный группой $-R^{801}$, где R^{801} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенный 1, 2 или 3 заместителями фторо; R^2 представляет собой фенил, возможно замещенный, как предложено выше, и R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, где указанный пиперидинил может быть возможно замещен, как предложено выше.

В другом воплощении R^8 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный группой $-R^{801}$, где R^{801} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенный 1, 2 или 3 заместителями фторо; R^2 представляет собой пиридинил, где указанный пиридинил может быть возможно замещен, как предложено выше, и R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила и пиперазинила, где указанные пиперидинил и пиперазинил могут быть возможно замещены, как предложено выше.

В другом воплощении R^8 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный группой $-R^{801}$, где R^{801} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенный 1, 2 или 3 заместителями фторо; R^2 представляет собой пиридинил, где указанный пиридинил может быть возможно замещен, как предложено выше, и R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют пиперазинил, где указанный пиперазинил может быть возможно замещен, как предложено выше.

В другом воплощении R^8 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный группой $-R^{801}$, где R^{801} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенный 1, 2 или 3 заместителями фторо; R^2 представляет собой пиридинил, где указанный пиридинил может быть возможно замещен, как предложено выше, и R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, где указанный пиперидинил может быть возможно замещен, как предложено выше.

В другом воплощении R^8 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный группой $-R^{801}$, где R^{801} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенный 1, 2 или 3 заместителями фторо; R^2 выбран из группы, состоящей из фенила, тиенила и пиридинила, где указанные фенил, тиенил и пиридинил R^2 могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из гидроксид, галогена, алкила, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ и $S(O)_2R^{201}$, где указанный алкил может быть возможно замещен одной или более группой $-OR^{203}$; и R^{201} , R^{202} и R^{203} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила.

В другом воплощении R^8 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный группой $-R^{801}$, где R^{801} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенный 1, 2 или 3 заместителями фторо; R^2 выбран из группы, состоящей из фенила, тиенила и пиридинила, где указанные фенил, тиенил и пиридинил R^2 могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из гидроксид, хлоро, фторо, метила, метокси, этокси, гидроксиметила, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ и $-S(O)_2CH_2(CH_3)$.

В другом воплощении R^8 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный группой $-R^{801}$, где R^{801} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенный 1, 2 или 3 заместителями фторо; R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила и диазепинила, где указанные пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и диазепинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила, $-OR^{601}$ и $-C(O)NR^{601}R^{602}$, где указанный заместитель алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ и $-NR^{603}R^{604}$, и R^{601} , R^{602} , R^{603} и R^{604} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила.

В другом воплощении R^8 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный группой $-R^{801}$, где R^{801} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенный 1, 2 или 3 заместителями фторо; R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила и диазепинила, где указанные пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и диазепинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из хлоро, гидроксид, этила, гидроксиметила, гидроксипропила, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ и $-C(O)NH_2$.

В другом воплощении

R^2 выбран из группы, состоящей из фенила и пиридинила, где указанные фенил и пиридинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, алкила, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ и $-S(O)_2R^{201}$, где указанные заместители алкил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, $-OR^{203}$ и $-C(O)OR^{203}$.

R^{201} , R^{202} и R^{203} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила;

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила и морфолинила, где указанные пиперидинил, пиперазинил и морфолинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, оксо, алкила, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$,

$-N(R^{60i})C(O)R^{602}$ и $-C(O)NR^{601}R^{602}$, где (a) указанный заместитель алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ и $-NR^{603}R^{604}$; и

R^{601} , R^{602} , R^{603} и R^{604} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила.

В другом воплощении

R^2 выбран из группы, состоящей из фенила и пиридинила, где указанные фенил и пиридинил могут быть возможно замещены гидроксидом, галогеном, алкилом, группами $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $NR^{201}R^{202}$ и $-S(O)_2R^{201}$; где указанный алкил может быть возможно замещен одной или более группой $-OR^{203}$;

R^{201} , R^{202} и R^{203} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила;

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила и морфолинила, где указанные пиперидинил, пиперазинил и морфолинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, алкила, $-OR^{601}$ и $-C(O)NR^{601}R^{602}$, где указанный заместитель алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ и $-NR^{603}R^{604}$; и

R^{601} , R^{602} , R^{603} и R^{604} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила.

В другом воплощении

R^8 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный группой $-R^{801}$, где R^{801} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенный 1, 2 или 3 заместителями фтора;

R^2 выбран из группы, состоящей из фенила и пиридинила, где указанные фенил и пиридинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксидом, хлора, фтора, метила, метокси, этокси, гидроксиметила, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ и $-S(O)_2CH_2CH_3$; и

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила и морфолинила, где указанные пиперидинил, пиперазинил и морфолинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из хлора, гидроксидом, этила, гидроксиметила, гидроксипропила, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ и $-C(O)NH_2$.

В другом воплощении

R^8 представляет собой этил, замещенный группой $-R^{801}$, где R^{801} выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила и пропила, где указанный метил, этил и пропил могут быть возможно замещены 1, 2 или 3 заместителями фтора;

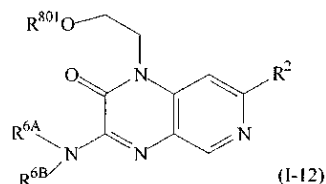
R^2 выбран из группы, состоящей из фенила и пиридинила, где указанные фенил и пиридинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксидом, хлора, фтора, метила, метокси, этокси, гидроксиметила, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ и $-S(O)_2CH_2CH_3$; и

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила и морфолинила, где указанные пиперидинил, пиперазинил и морфолинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из хлора, гидроксидом, этила, гидроксиметила, гидроксипропила, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ и $-C(O)NH_2$.

В другом воплощении R^2 представляет собой пиридинил, замещенный метокси, и R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют пиперазинил, где указанный пиперазинил может быть возможно замещен одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из хлора, гидроксидом, этила, гидроксиметила, гидроксипропила, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ и $-C(O)NH_2$; и R^8 представляет собой пропоксиэтил.

Воплощения формулы (I-12)

В одном воплощении данное изобретение включает соединения, имеющие структуру формулы (I-12) табл. А



где R^2 представляет собой пиридинил, возможно замещенный одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, алкила, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-N(R^{202})C(O)R^{202}$, $-C(O)NR^{201}R^{202}$, $-C(O)NR^{201}C(O)R^{202}$ и $-S(O)_2R$; где указанные заместители алкил, могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, $-OR^{203}$ и $-C(O)OR^{203}$;

R^{201} , R^{202} и R^{203} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила;

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный частично или полностью насыщенный кольцевой гетероцикл, где указанный гетероцикл может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из водорода, галогена, оксо, алкила, циано, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, где (а) указанные заместители алкил, алкокси, алкиламино, алкилкарбонил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-OC(O)R^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, $-N(R^{603})C(O)R^{604}$, $-C(O)NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ и $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, $C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ и $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$;

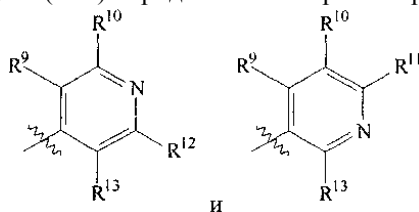
R^{601} , R^{602} , R^{603} и R^{604} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила; и

R^{801} выбран из группы, состоящей из водорода и метила, этила и пропила, где указанные метил, этил и пропил могут быть возможно замещены 1, 2 или 3 заместителями фторо.

В другом воплощении формулы (I-12) R^2 представляет собой пиридинил, возможно замещенный одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из гидрокси, галогена, алкила, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $NR^{201}R^{202}$ и $-S(O)_2R^{201}$, где указанный алкил может быть возможно замещен одной или более группой $-OR^{203}$, и R^{201} , R^{202} и R^{203} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила.

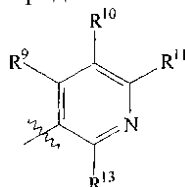
В другом воплощении формулы (I-12) R^2 представляет собой пиридинил, возможно замещенный одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из гидрокси, хлоро, фторо, метила, этила, метокси, этокси, гидроксиметила, гидроксипропила, $-C(O)C(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-N(CH_3)_2$ и $-S(O)_2CH_2(CH_3)$.

В другом воплощении формулы (I-12) пиридинил R^2 выбран из группы, состоящей из



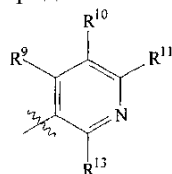
где R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси, алкила, гидроксипропила, аминоалкила, алкокси, алкоксипропила, amino, алкиламино, аминосульфонила и алкилсульфонила.

В другом воплощении формулы (I-12) пиридинил R^2 имеет структуру



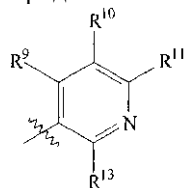
где R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси, алкила, гидроксипропила, аминоалкила, алкокси, алкоксипропила, amino, алкиламино, аминосульфонила и алкилсульфонила.

В другом воплощении формулы (I-12) пиридинил R^2 имеет структуру



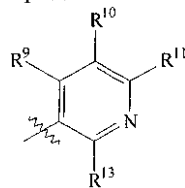
где R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлоро, фторо, гидрокси, метила, этила, метокси, этокси, гидроксиметила, гидроксипропила, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ и $-S(O)_2CH_2(CH_3)$.

В другом воплощении формулы (I-12) пиридинил R^2 имеет структуру



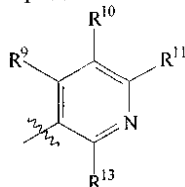
где по меньшей мере один из R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из хлоро, фторо, гидрокси, метила, метокси, этокси, гидроксиметила, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ и $-S(O)_2CH_2(CH_3)$.

В другом воплощении формулы (I-12) пиридинил R^2 имеет структуру



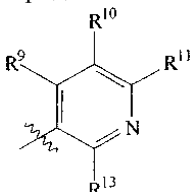
где R^9 , R^{10} и R^{13} , каждый, представляют собой водород и R^{11} выбран из группы, состоящей из водорода, хлоро, фторо, гидроксид, метила, этила, метокси, этокси, гидроксиметила, гидроксипропила, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ и $-S(O)_2CH_2CH_3$.

В другом воплощении формулы (I-12) пиридинил R^2 имеет структуру



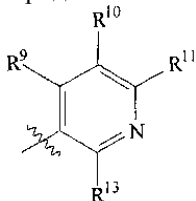
где R^9 , R^{10} и R^{13} , каждый, представляют собой водород и R^{11} выбран из группы, состоящей из водорода, метила, метокси и $-N(CH_3)_2$.

В другом воплощении формулы (I-12) пиридинил R^2 имеет структуру



где R^9 , R^{10} и R^{13} , каждый, представляют собой водород и R^{11} представляет собой метокси.

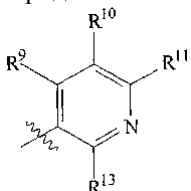
В другом воплощении формулы (I-12) пиридинил R^2 имеет структуру



где R^9 , R^{10} и R^{13} , каждый, представляют собой водород и R^{11} выбран из группы, состоящей из водорода, хлоро, фторо, гидроксид, метила, этила, метокси, этокси, гидроксиметила, гидроксипропила, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ и $-S(O)_2CH_2CH_3$;

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный частично или полностью насыщенный кольцевой гетероцикл, где указанный гетероцикл может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, оксо, алкила, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ и $-C(O)NR^{601}R^{602}$, где (а) указанный заместитель алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ и $-NR^{603}R^{604}$, и R^{601} , R^{602} , R^{603} и R^{604} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила.

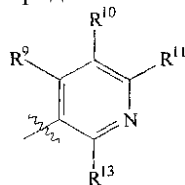
В другом воплощении формулы (I-12) пиридинил R^2 имеет структуру



где R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлоро, фторо, гидроксид, метила, этила, метокси, этокси, гидроксиметила, гидроксипропила, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ и $-S(O)_2CH_2CH_3$;

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный частично или полностью насыщенный кольцевой гетероцикл, где указанный гетероцикл может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила, $-OR^{601}$ и $-C(O)NR^{601}R^{602}$, и R^{601} , R^{602} , R^{603} и R^{604} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила.

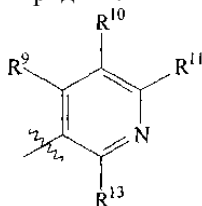
В другом воплощении формулы (I-12) пиридирил R^2 имеет структуру



где R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлоро, фторо, гидрокси, метила, этила, метокси, этокси, гидроксиметила, гидроксиэтила, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ и $-S(O)_2CH_2CH_3$;

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила и диазепинила, где указанные пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и диазепинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из хлоро, гидрокси, метила, этила, пропила, гидроксиметила, гидроксиэтила, гидроксипропила, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ и $-C(O)NH_2$.

В другом воплощении формулы (I-12) пиридирил R^2 имеет структуру



где R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлоро, фторо, гидрокси, метила, этила, метокси, этокси, гидроксиметила, гидроксиэтила, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ и $-S(O)_2CH_2CH_3$;

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила и диазепинила, где указанные пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и диазепинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, оксо, алкила, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ и $-C(O)NR^{601}R^{602}$, где (a) указанный заместитель алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ и $-NR^{603}R^{604}$, и

R^{601} , R^{602} , R^{603} и R^{604} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила.

В другом воплощении формулы (I-12)

пиридирил R^2 может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из гидрокси, галогена, алкила, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ и $-S(O)_2R^{201}$; где указанный алкил может быть возможно замещен одной или более группой $-OR^{203}$, и R^{201} , R^{202} и R^{203} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила;

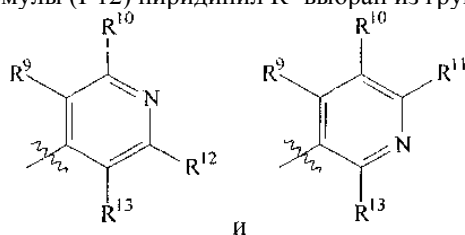
R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила и диазепинила, где указанные пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и диазепинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, алкила, $-OR^{601}$ и $-C(O)NR^{601}R^{602}$, где (a) указанный заместитель алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ и $-NR^{603}R^{604}$, и R^{601} , R^{602} , R^{603} и R^{604} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила.

В другом воплощении формулы (I-12)

пиридирил R^2 может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из гидрокси, хлоро, фторо, метила, этила, метокси, этокси, гидроксиметила, гидроксиэтила, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ и $-S(O)_2CH_2CH_3$;

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила и диазепинила, где указанные пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и диазепинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из хлоро, гидрокси, метила, этила, пропила, гидроксиметила, гидроксиэтила, гидроксипропила, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ и $-C(O)NH_2$.

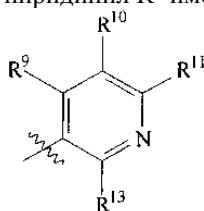
В другом воплощении формулы (I-12) пиридирил R^2 выбран из группы, состоящей из



где R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксид, алкила, гидроксильного алкила, аминоалкила, алкокси, алкоксильного алкила, амино, алкиламино, аминсульфонильного и алкилсульфонильного;

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила и морфолинила, где указанные пиперидинил, пиперазинил и морфолинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из хлора, гидроксид, метила, этила, пропила, гидроксиметила, гидроксильного этила, гидроксильного пропила, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

В другом воплощении формулы (I-12) пиридирил R^2 имеет структуру



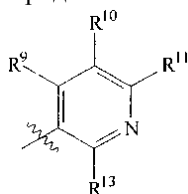
где R^9 , R^{10} и R^{13} , каждый, представляют собой водород;

R^{11} выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксид, хлора, фтора, метила, этила, метокси, этокси, гидроксиметила, гидроксильного этила, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$;

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила и морфолинила, где указанные пиперидинил, пиперазинил и морфолинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из хлора, гидроксид, метила, этила, гидроксиметила, гидроксильного этила, гидроксильного пропила, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; и

R^{801} представляет собой пропил.

В другом воплощении формулы (I-12) пиридирил R^2 имеет структуру

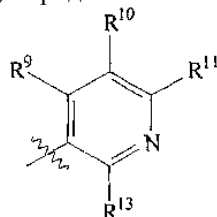


где один из R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{13} представляет собой метокси и остальные из R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{13} представляют собой водород;

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила и морфолинила, где указанные пиперидинил, пиперазинил и морфолинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из хлора, гидроксид, метила, этила, гидроксиметила, гидроксильного этила, гидроксильного пропила, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; и

R^{801} представляет собой пропил.

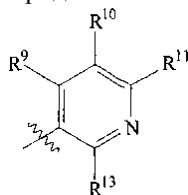
В другом воплощении формулы (I-12) пиридирил R^2 имеет структуру



где один из R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{13} представляет собой метокси и остальные из R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{13} представляют собой водород;

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют пиперазинил, где указанный пиперазинил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из хлоро, гидроксид, метила, этила, пропила, гидроксиметила, гидроксипропила, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

В другом воплощении формулы (I-12) пиридирил R^2 имеет структуру



где один из R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{13} представляет собой метокси и остальные из R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{13} представляют собой водород;

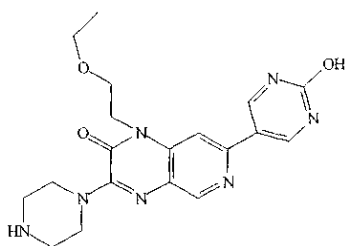
R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют пиперазинил, где указанный пиперазинил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из метила, этила, пропила, гидроксиметила, гидроксипропила, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ и $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

С. Изомеры.

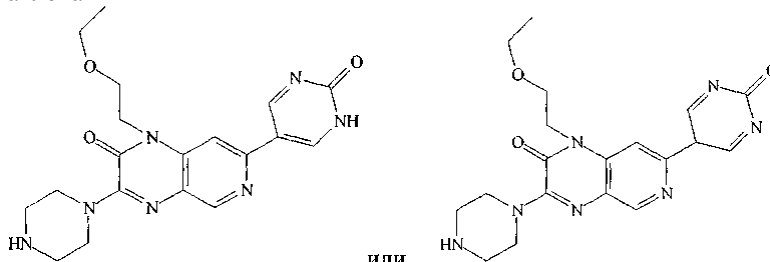
Когда асимметрический центр присутствует в соединении формул (I)-(I-32), это соединение может существовать в форме энантиомеров или диастереомеров. В одном воплощении настоящее изобретение включает энантиомерные формы и смеси, в том числе рацемические смеси соединений формул (I)-(I-32). В другом воплощении настоящее изобретение включает диастереомерные формы (индивидуальные диастереомеры и их смеси) соединений формул (I)-(I-32). Когда соединение формулы (I)-(I-32) содержит алкенильную группу или группировку, могут существовать геометрические изомеры.

Д. Таутомерные формы.

Настоящее изобретение включает таутомерные формы соединений формул (I)-(I-32). Например, таутомерная форма соединения



может быть представлена



Разные соотношения таутомеров в твердой и жидкой форме зависят от различных заместителей на данной молекуле, а также конкретных методик кристаллизации, используемых для выделения соединения.

Е. Соли.

Соединения по данному изобретению могут быть использованы в форме солей, полученных из неорганических или органических кислот. В зависимости от конкретного соединения соль соединения может иметь преимущества благодаря одному или более физическому свойству этой соли, такому как повышенная фармацевтическая стабильность при изменении температур и влажности или желаемая растворимость в воде или масле. В некоторых случаях соль соединения также может быть использована с целью выделения, очистки и/или разделения соединения.

Когда соль предназначена для введения пациенту (в отличие, например, от использования в условиях *in vitro*), соль предпочтительно является фармацевтически приемлемой.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли, получаемой путем объединения соединения формулы (I)-(I-32) с кислотой, анион которой обычно принято считать подходящим для введения человеку, или с основанием, катион которого обычно принято считать подходящим для введения человеку. Фармацевтически приемлемые соли особенно полезны в качестве продуктов способов по настоящему изобретению благодаря их более высокой растворимости в воде по сравнению с исходным соединением. Для применения в медицине соли соединений по данному изобретению являются нетоксичными "фармацевтически приемлемыми солями". Соли, охватываемые термином "фармацевтически приемлемые соли", относятся к нетоксичным солям соединений по данному изобретению, которые обычно получают путем взаимодействия свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой.

Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот соединений по настоящему изобретению, когда возможно, включают соли, полученные с неорганическими кислотами, такими как соляная, бромистоводородная, фтористоводородная, борная, фторборная, фосфорная, метафосфорная, азотная, угольная, сульфоновая и серная кислоты, и органическими кислотами, такими как уксусная, бензолсульфовая, бензойная, лимонная, этансульфовая, фумаровая, глюконовая, гликолевая, изэтионовая, молочная, лактобионовая, малеиновая, малоновая, метансульфовая, трифторметансульфовая, янтарная, толуолсульфовая, винная и трифторуксусная кислоты. Подходящие органические кислоты обычно включают, например, классы алифатических, циклоалифатических, ароматических, арилифатических, гетероциклических, карбоновых и сульфоновых органических кислот.

Конкретные примеры подходящих органических кислот включают ацетат, трифторацетат, формиат, пропионат, сукцинат, гликолят, глюконат, диглюконат, лактат, малат, винную кислоту, цитрат, аскорбат, глюкуронат, малеат, фумарат, пируват, аспартат, глутамат, бензоат, антралиловую кислоту, мезилат, стеарат, салицилат, парагидроксибензоат, фенилацетат, манделат, эмбонат (памоат), метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, пантотенат, толуолсульфонат, 2-гидроксиэтансульфонат, суфанилат, циклогексиламиносульфонат, альгеновую кислоту, β -гидроксимасляную кислоту, галактарат, галактуронат, адипат, альгинат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, додецилсульфат, гликогептаноат, глицерофосфат, гептаноат, гексаноат, никотинат, 2-нафталинсульфонат, оксалат, пальмоат, пектинат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, тиоцианат и ундеканат.

В другом воплощении примеры подходящих образуемых солей присоединения включают соли ацетат, аспартат, бензоат, бензилат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, борат, камзилат, цитрат, эдизилат, эзилат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидроиодид/иодид, изэтионат, лактат, малат, малеат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, сахарат, стеарат, сукцинат, тарtrat, тозилат и трифторацетат.

В другом воплощении репрезентативные соли включают бензолсульфонат, гидробромид и гидрохлорид.

Кроме того, когда соединения по данному изобретению несут кислотную группировку, их подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать соли щелочных металлов, например соли натрия или калия; соли щелочно-земельных металлов, например соли кальция или магния; и соли, образованные с подходящими органическими лигандами, например соли четвертичного аммония.

В другом воплощении соли оснований получают из оснований, которые образуют нетоксичные соли, включая соли с алюминием, аргинином, бензатином, холином, диэтиламином, диоламином, глицином, лизином, меглумином, оламином, трометином и цинком.

Органические соли могут быть получены из солей вторичных, третичных или четвертичных аминов, таких как трометамин, диэтиламин, N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглумин (N-метилглюкамин) и прокаин. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизированы с агентами, такими как низший алкил(C₁-C₆)галогениды (например, метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, -бромиды и -иодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (например, децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, -бромиды и -иодиды), арилалкилгалогениды (например, бензил- и фенетилбромиды) и др.

В одном воплощении соли соединений по данному изобретению включают соли соляной кислоты (HCl), соли трифторацетаты (CF_3COOH или "TFA"), соли мезилаты и соли тозилаты.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формул (I)-(I-32) могут быть получены одним или более из трех способов:

(1) путем взаимодействия соединения любой из формул (I)-(I-32) с желаемыми кислотой или основанием;

(2) путем удаления кислото- или щелочно-лабильной защитной группы с подходящего предшественника соединения любой из формул (I)-(I-32) или путем раскрытия кольца подходящего циклического предшественника, например лактона или лактама, с использованием желаемых кислоты или основания и

(3) путем превращения одной соли соединения формулы (I)-(I-32) в другую соль взаимодействием соответствующей кислоты или основания либо посредством подходящей ионообменной колонки.

Все три взаимодействия обычно осуществляют в растворе. Полученную в результате соль можно осадить и собрать путем фильтрации или можно выделить путем выпаривания растворителя. Степень ионизации в полученной соли может варьировать от полностью ионизированной до почти неионизированной.

Г. Способы лечения.

Настоящее изобретение дополнительно включает способы лечения состояния у субъекта, имеющего такое состояние или подверженного ему, путем введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества одного или более соединений формулы (I)-(I-32), как предложено выше.

В одном воплощении лечение представляет собой превентивное лечение. В другом воплощении лечение представляет собой паллиативное лечение. В еще одном воплощении лечение представляет собой восстановительное лечение.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой PDE-5-опосредованное состояние. В еще одном воплощении указанное состояние представляет собой cGMP-опосредованное состояние. Таким образом, состояние, в котором, например, недостаточный уровень cGMP является главным компонентом и продуцирование или действие которого модулируется в ответ на фермент PDE-5, будет считаться расстройством, опосредованным cGMP.

Состояния, которые можно лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают сердечно-сосудистые состояния, метаболические состояния, состояния центральной нервной системы, легочные состояния, сексуальную дисфункцию, боль и почечную дисфункцию, но не ограничены ими.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой сердечно-сосудистое состояние, выбранное из группы, состоящей из гипертензии (включая первичную артериальную гипертензию, легочную гипертензию, легочную артериальную гипертензию, вторичную гипертензию, изолированную систолическую гипертензию, гипертензию, ассоциированную с диабетом, гипертензию, ассоциированную с атеросклерозом, и вазоренальную гипертензию); осложнений, ассоциированных с гипертензией (включая повреждение сосудов органа, застойную сердечную недостаточность, стенокардию, удар, глаукому и нарушение функции почек); недостаточности сердечного клапана; стабильной, нестабильной и вариантной стенокардии (стенокардии Принцметала); заболевания периферических сосудов; инфаркта миокарда; удара (включая восстановление после удара); тромбозомболического заболевания; рестеноза; артериосклероза; атеросклероза; ангиостеноза после шунтирования; ангиопластики (включая чрескожную транслюминальную ангиопластику и чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику); гиперлипидемии; гипоксического сужения кровеносных сосудов; васкулита (включая синдром Кавасаки); сердечной недостаточности (включая застойную сердечную недостаточность, декомпенсированную сердечную недостаточность, систолическую сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, левожелудочковую сердечную недостаточность, правожелудочковую сердечную недостаточность и гипертрофию левого желудочка); феномена Рейно; преэклампсии; повышенного кровяного давления, вызванного беременностью; кардиомиопатии и окклюзионных поражений артерии.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой гипертензию.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой легочную гипертензию.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой легочную артериальную гипертензию.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой сердечную недостаточность.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой диастолическую сердечную недостаточность.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой систолическую сердечную недостаточность.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой стенокардию.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой тромбоз.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой удар.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой состояние, ассоциированное с эндотелиальной дисфункцией (включая состояния, выбранные из группы, состоящей из атеросклеротических поражений, ишемии миокарда, периферической ишемии, недостаточности сердечного клапана, легочной

артериальной гипертензии, стенокардии, тромбов, сосудистых осложнений после шунтирования сосудов, дилатации сосудов, проницаемости сосудов и трансплантации сердца).

В другом воплощении указанное состояние представляет собой метаболическое состояние, выбранное из группы, состоящей из синдрома Х (также известного как метаболический синдром); диабета (включая диабет I типа и II типа); инсулинорезистентности; синдромов инсулинорезистентности (включая расстройства, связанные с рецептором инсулина, синдром Рабсона-Менденхолла, лепречаунизм, синдром Кобберлинга-Даннигана, синдром Сейпа, синдром Лоренса, синдром Кушинга, акромегалию, феохромоцитому, глюкагоному, первичный альдостеронизм, соматостатиному, липоатрофический диабет, диабет, вызванный β -клеточным токсином, диффузный тиреотоксический зоб, тиреоидит Хашимото и идиопатическую болезнь Аддисона); нарушенной толерантности к глюкозе; осложнений диабета (включая диабетическую гангрену, диабетическую артропатию, диабетическую нефропатию, диабетический гломерулосклероз, диабетическую дермопатию, диабетическую нейропатию, периферическую диабетическую нейропатию, диабетическую катаракту и диабетическую ретинопатию); гипергликемии и ожирения.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой инсулинорезистентность.

В еще одном воплощении указанное состояние представляет собой нефропатию.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой состояние центральной нервной системы, выбранное из группы, состоящей из деменции, включая сосудистую деменцию и СПИД-индуцированную деменцию; травмы спинного мозга, травмы головы; травматического повреждения головного мозга; гипогликемического нейронального повреждения; черепно-мозговой травмы; церебрального инфаркта; инсульта; нарушений концентрации; хронических дегенеративных расстройств, включая болезнь Альцгеймера; болезни Паркинсона, включая идиопатическую и вызванную лекарствами болезнь Паркинсона; бокового амиотрофического склероза; амиотрофического латерального склероза; болезни Хантингтона, включая хорею Хантингтона; мышечных спазмов и расстройств, ассоциированных с мышечной спастичностью, включая треморы, эпилепсию, судороги; синдрома усталых ног; рассеянного склероза; болезни Крейтцфельда-Якоба; расстройств сна, включая нарколепсию; расстройств познавательной способности, включая расстройства познавательной способности, связанные с шизофренией; психоза, шизофрении; синдрома отмены веществ, включая синдром отмены веществ, таких как опиаты, никотин, продукты табака, алкоголь, бензодиазепины, кокаин, седативные средства, снотворные средства; тревоги, включая генерализованное тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство; синдрома дефицита внимания/гиперактивности, расстройства поведения; расстройств настроения, включая депрессию, манию, биполярные расстройства; невралгии тройничного нерва, потери слуха, шума в ушах, рвоты, отека мозга, поздней дискинезии; и мигрени, включая мигренозную головную боль.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой болезнь Альцгеймера.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой болезнь Паркинсона.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой амиотрофический латеральный склероз.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой церебральный инфаркт.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой нарушение концентрации.

В еще одном воплощении указанное состояние представляет собой удар.

В другом воплощении настоящее изобретение дополнительно включает способы стимулирования функционального восстановления после повреждения головного мозга.

В другом воплощении настоящее изобретение дополнительно включает способы стимулирования функционального восстановления после черепно-мозговой травмы.

В еще одном воплощении настоящее изобретение дополнительно включает способы стимулирования функционального восстановления после удара (Ren, J.N., Finklestein, S.P., Tate, B., Stephenson, D.T., Seeger, T.F., and Menniti, F.S. The PDE-5 inhibitor sildenafil improves functional recovery after middle cerebral artery occlusion in rats: mechanism of action? 582.15, Society for Neuroscience, 36th Annual Meeting, 2006).

В другом воплощении настоящее изобретение дополнительно включает способы стимулирования нейронального восстановления, в том числе нейрональное восстановление после удара, такое как нейрональное восстановление после удара, связанного с аортокоронарным шунтированием (CABG); нейрональное восстановление после травматического повреждения головного мозга; нейрональное восстановление вследствие церебральной ишемии, включая церебральную ишемию, связанную с CABG; нейрональное восстановление, связанное с мультиинфарктной деменцией; и нейрональное восстановление, связанное с деменцией после CABG.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой нарушение концентрации.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой легочное состояние, выбранное из группы, состоящей из астмы; острого респираторного дистресс-синдрома; муковисцидоза; хронического обструктивного заболевания легких; бронхита и хронической обратимой обструкции легких.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой боль.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой острую боль. Примеры острой боли включают острую боль, ассоциированную с повреждением или хирургической операцией.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой хроническую боль. Примеры хронической боли включают нейропатическую боль (включая постгерпетическую невралгию и боль, ассоциированную с периферической, раковой или диабетической нейропатией), запястный синдром, боль в спине (включая боль, ассоциированную с грыжей или перфорацией межпозвоночных дисков или аномалиями люмбальных суставных фасеток, крестцово-подвздошного сочленения, параспинальных мышц или задней продольной связки), головную боль, боль при раке (включая боль, связанную с опухолью, такую как боль в костях, головную боль, лицевую боль или висцеральную боль) или боль, ассоциированную с терапией против рака (включая постхимиотерапевтический синдром, синдром хронической послеоперационной боли, пострадиационный синдром, боль, ассоциированную с иммунотерапией, или боль, ассоциированную с гормональной терапией), боль при артрите (включая боль при остеоартрите и ревматоидном артрите), хроническую послеоперационную боль, постгерпетическую невралгию, невралгию тройничного нерва, нейропатию при ВИЧ, фантомную боль, центральную боль после удара и боль, ассоциированную с хроническим алкоголизмом, гипотиреозом, уремией, рассеянным склерозом, повреждением спинного мозга, болезнью Паркинсона, эпилепсией и витаминной недостаточностью.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой ноцицептивную боль (включая боль от травмы центральной нервной системы, растяжений/вывихов, ожогов, инфаркта миокарда и острого панкреатита, послеоперационную боль (боль вследствие любого типа хирургической процедуры), посттравматическую боль, почечную колику, боль при раке и боль в спине).

В другом воплощении указанное состояние представляет собой боль, ассоциированную с воспалением (включая боль при артрите, такую как боль при остеоартрите и ревматоидном артрите), анкилозирующем спондилоартрите, висцеральную боль (включая боль при воспалительном заболевании кишечника, функциональном расстройстве кишечника, гастроэзофагеальном рефлюксе, диспепсии, синдроме раздраженной толстой кишки, функциональном абдоминальном болевом синдроме, болезни Крона, илеите, неспецифическом язвенном колите, дисменорее, цистите, панкреатите и боли в области таза).

В другом воплощении указанное состояние представляет собой боль вследствие скелетно-мышечных расстройств (включая миалгию, фибромиалгию, спондилит, серонегативные (неревматоидные) артропатии, внесуставный ревматизм, дистрофинопатию, гликогенолиз, полимиозит и пиомиозит).

В другом воплощении указанное состояние выбрано из группы, состоящей из сердечной и сосудистой боли (включая боль, вызванную стенокардией, инфарктом миокарда, митральным стенозом, перикардитом, феноменом Рейно, склеродемой и скелетно-мышечной ишемией).

В другом воплощении указанное состояние выбрано из группы, состоящей из головной боли (включая мигрень, такую как мигрень с аурой и мигрень без ауры), кластерной головной боли, головной боли напряжения, головной боли смешанного типа и головной боли, ассоциированной с сосудистыми расстройствами; ротолицевой боли (включая зубную боль, ушную боль, синдром жжения в полости рта и височно-нижнечелюстную мышечно-лицевую боль).

В другом воплощении указанное состояние представляет собой сексуальную дисфункцию (включая сексуальную дисфункцию, выбранную из группы, состоящей из импотенции (органической или физической); мужской эректильной дисфункции; клиторальной дисфункции; сексуальной дисфункции после повреждения спинного мозга; женского сексуального расстройства возбуждения; женской сексуальной оргазмической дисфункции; женского сексуального болевого расстройства и женского гипоактивного сексуального расстройства желания).

В другом воплощении указанное состояние представляет собой мужскую эректильную дисфункцию.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой почечную дисфункцию (включая почечную дисфункцию, выбранную из группы, состоящей из острой почечной недостаточности, хронической почечной недостаточности; нефропатии (такой как диабетическая нефропатия); тубулоинтерстициальных расстройств; гломерулопатии и нефрита).

В другом воплощении указанное состояние представляет собой раковое состояние, выбранное из группы, состоящей из раковой кахексии; метастазов опухоли и неоплазии.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой остеопороз.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой желудочно-кишечное состояние, выбранное из группы, состоящей из дистального эзофагоспазма; анальной трещины; расстройств перистальтики кишечника; синдрома раздраженной толстой кишки, болезни Крона и геморроя.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой урологическое состояние, выбранное из группы, состоящей из гиперактивного мочевого пузыря; синдрома инфравезикальной обструкции; недержания мочи и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой кожное состояние, выбранное из псориаза; крапивницы и некроза кожи.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой офтальмическое состояние, выбранное из заболевания сетчатки, дегенерации желтого пятна и глаукомы.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой непереносимость нитратов.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой алопецию.

В другом воплощении указанное состояние представляет собой гинекологическое состояние, выбранное из группы, состоящей из дисменореи (первичной и вторичной); бесплодия и преждевременных родов. В другом воплощении указанное состояние представляет собой вторичную дисменорею.

В другом воплощении настоящее изобретение дополнительно включает способы индуцирования потери массы или поддержания потери массы у субъекта путем введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I)-(I-32).

G. Субъекты.

Способы и соединения по настоящему изобретению подходят для применения у субъектов млекопитающих, например, таких как люди, другие приматы (например, обезьяны, шимпанзе), животные-компаньоны (например, собаки, кошки, лошади), сельскохозяйственные животные (например, козы, овцы, свиньи, крупный рогатый скот), лабораторные животные (например, мыши, крысы) и дикие животные, а также животные зоопарков (например, волки, медведи, олени). В одном воплощении субъект представляет собой субъект-млекопитающее. В другом воплощении субъект представляет собой человека.

H. Предполагаемый механизм.

Не связывая с какой-либо конкретной теорией, предполагается, что соединения формул (I)-(I-32) являются ингибиторами фермента PDE-5. Дополнительно предполагается, что соединения формул (I)-(I-32) ингибируют действие фермента PDE-5, приводя к повышению уровней внутриклеточного cGMP. Это повышение уровней внутриклеточного cGMP снижает передачу сигнала внутриклеточного кальция, что, в свою очередь, приводит в результате к гладкомышечному сосудистому расслаблению и снижению кровяного давления.

I. Введение и дозировки.

Обычно соединение, описанное в данном описании, вводят в количестве, эффективном для ингибирования PDE-5. Соединения по настоящему изобретению вводят любым подходящим путем в форме фармацевтической композиции, адаптированной для такого пути, и в дозе, эффективной для предназначенного лечения. Терапевтически эффективные дозы соединений, требуемые для предотвращения, или остановки развития, или для лечения медицинского состояния, легко оцениваются обычным специалистом в данной области с использованием доклинических и клинических подходов, известных в медицинской области.

Режимы дозирования для соединений и/или композиций, содержащих соединения, основаны на ряде факторов, включая тип, возраст, массу, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть состояния; путь введения и активность конкретного применяемого соединения. Таким образом, режимы дозирования могут варьировать в широком диапазоне. Уровни дозирования порядка от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 мг/кг массы тела в сутки являются полезными в лечении указанных выше состояний. В одном воплощении суммарная суточная доза соединения формулы (I)-(I-32) (вводимая в однократной дозе или в разделенных дозах) составляет обычно от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 мг/кг. В другом воплощении суммарная суточная доза соединения формулы (I)-(IX) составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 50 мг/кг и в еще одном воплощении от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/кг (т.е. 1 мг соединения формулы (I)-(I-32) на 1 кг массы тела). В одном воплощении дозировка составляет от 0,01 до 10 мг/кг/сутки. В другом воплощении дозировка составляет от 0,1 до 1,0 мг/кг/сутки. Единицы дозирования композиций могут содержать такие количества или их подмножества для обеспечения суточной дозы. Во многих случаях введение соединения будет повторным несколько раз в сутки (обычно не более 4 раз). Многократные дозы в сутки обычно могут быть использованы для увеличения суммарной суточной дозы при желании.

Для перорального введения композиции могут быть предложены в форме таблеток, содержащих 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 и 500 мг активного ингредиента для симптоматического регулирования дозировки пациенту, которого лечат. Лекарственное средство обычно содержит от приблизительно 0,01 до приблизительно 500 мг активного ингредиента или в другом воплощении от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг активного ингредиента. Дозы для внутривенного введения могут варьировать в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг/кг/мин во время инфузии с постоянной скоростью.

J. Применение в изготовлении лекарственного средства.

В одном воплощении настоящее изобретение включает соединения формул (I)-(I-32) для применения в качестве лекарственного средства (такого как стандартная лекарственная форма: таблетка или капсула). Следует понимать, что лекарственное средство может быть в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемым носителем и/или другим активным ингредиентом.

В другом воплощении данное изобретение включает применение одного или более соединений формулы (I)-(I-32) для использования в качестве лекарственного средства (такого как стандартная лекарственная форма: таблетка или капсула) для применения в лечении одного или более состояний, иденти-

фицированных ранее в описанных выше разделах, касающихся обсуждения способов лечения.

В другом воплощении данное изобретение включает применение одного или более соединений формулы (I)-(I-32) в изготовлении лекарственного средства для лечения гипертензии.

К. Фармацевтические композиции.

Для лечения состояний, упомянутых выше, соединения формул (I)-(I-32) могут быть введены в виде соединений как таковых. Альтернативно, фармацевтически приемлемые соли соединений формул (I)-(I-32) могут также быть введены. В другом воплощении соединения формул (I)-(I-32) могут быть введены в виде смеси соединения как такового и одной или более фармацевтически приемлемой соли соединения как такового.

В другом воплощении настоящее изобретение включает фармацевтические композиции. Такие фармацевтические композиции содержат соединения формул (I)-(I-32), присутствующие вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем. Носитель может представлять собой твердое вещество, жидкость или оба и может быть изготовлен вместе с соединением в виде стандартной композиции, например таблетки, которая может содержать от 0,05 до 95 мас.% соединений формул (I)-(I-32). Соединения формул (I)-(I-32) могут быть объединены с подходящими полимерами в качестве носителей для целенаправленно действующих лекарств. Также могут присутствовать другие фармакологически активные вещества.

Соединения формул (I)-(I-32) могут быть введены любым подходящим путем, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, адаптированной для такого пути, и в дозе, эффективной для предназначенного введения. Соединения и композиции формул (I)-(I-32), например, могут быть введены перорально, ректально, парентерально или местно.

Твердая лекарственная форма для перорального введения может быть, например, представлена в виде дискретных единиц, таких как твердые или мягкие капсулы, пилюли, облатки, лепешки или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению. В другом воплощении форма для перорального введения может быть представлена в порошковой или гранулированной форме. В другом воплощении форма для перорального введения представляет собой сублингвальную форму, такую как, например, лепешка. В таких твердых лекарственных формах соединения формул (I)-(I-32) обычно объединены с одним или более адьювантом. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут содержать забуферивающие агенты или могут быть изготовлены в виде препаратов с энтеросолюбильными покрытиями.

В другом воплощении форма для перорального введения может быть представлена в виде жидкой лекарственной формы. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, например, фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, содержащие инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники (например, воду). Такие композиции также могут содержать адьюванты, такие как увлажняющие, эмульгирующие, суспендирующие агенты, корригенты (например, подсластители) и/или ароматизаторы.

В другом воплощении настоящее изобретение включает парентеральные лекарственные формы. "Парентеральное введение" включает, например, подкожные инъекции, внутривенные инъекции, внутрибрюшинные инъекции, внутримышечные инъекции, внутригрудные инъекции и инфузии. Инъецируемые препараты (например, стерильные инъекционные водные или маслянистые суспензии) могут быть изготовлены в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих, увлажняющих агентов и/или суспендирующих агентов.

В другом воплощении настоящее изобретение включает лекарственную форму для местного введения. "Местное введение" включает, например, трансдермальное введение, такое как посредством трансдермальных пластырей или устройств для ионофореза, внутриглазное введение, интраназальное введение или ингаляционное введение. Композиции для местного введения также включают, например, гели для местного применения, спреи, мази и кремы. Препарат для местного введения может включать соединение, которое усиливает всасывание или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные области. Когда соединения по данному изобретению вводят посредством трансдермального устройства, введение выполняют с использованием пластыря либо резервуарного, либо пористого мембранного типа или разновидности твердой матрицы. Препараты, подходящие для местного введения в глаз, включают, например, глазные капли, где соединение по данному изобретению растворено или суспендировано в подходящем носителе. Для интраназального введения или введения путем ингаляции соединения формул (I)-(I-32) удобно доставлять в форме раствора или суспензии из контейнера с пульверизатором, который сжимает или накачивает пациент, или в виде аэрозольного спрея из контейнера под давлением или небулайзера с использованием подходящего пропеллента.

В другом воплощении настоящее изобретение включает ректальную лекарственную форму. Такая ректальная лекарственная форма может быть представлена в форме, например, суппозитория.

Другие материалы-носители и пути введения, известные в фармацевтической области, могут также быть использованы. Фармацевтические композиции по изобретению могут быть изготовлены любыми хорошо известными в фармации методиками, такими как методики изготовления и введения эффективного препарата. Указанные выше методики, касающиеся изготовления и введения эффективного препа-

рата, хорошо известны в данной области техники и описаны в стандартных руководствах. Изготовление лекарств обсуждается, например, в Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman, et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980 и Kibbe, et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

L. Комбинации и комбинированная терапия.

Одно или более соединений по настоящему изобретению могут быть использованы в отдельности или в комбинации с другими терапевтическими агентами в лечении различных состояний или болезней, обсужденных выше. Соединение(я) по настоящему изобретению и другой(ие) терапевтический(е) агент(ы) могут быть введены одновременно (либо в одной и той же лекарственной форме, либо в отдельных лекарственных формах) или последовательно. Соответственно, в одном воплощении настоящее изобретение включает способы лечения состояния у субъекта, имеющего такое состояние или подверженного такому состоянию, путем введения данному субъекту терапевтически эффективного количества одного или более соединений формул (I)-(I-32) и одного или более дополнительного терапевтического агента. В другом воплощении настоящее изобретение включает фармацевтическую композицию, содержащую одно или более соединений формул (I)-(I-32), один или более дополнительный терапевтический агент и фармацевтически приемлемый носитель.

Например, в одном воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены с аспирином.

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более диуретиком. Примеры подходящих диуретиков включают гидрохлоротиазид (такой как MICROZIDETM или ORETICTM), гидрофлуметиазид (такой как SALURONTM), буметанид (такой как BUMEXTM), торсемид (такой как DEMADDEXTM), метолазон (такой как ZAROXOLYNTM), хлортиазид (такой как DIURILTM, ESIDRIXTM или HYDRODIURILTM), триамтерен (такой как DYRENIUMTM), этакриновую кислоту (такую как EDECRINTM), хлорталидон (такой как HYGROTONTM), фуросемид (такой как LASEXTM), индапамид (такой как LOZOLTM) или амилорид (такой как MIDAMORTM или MODURETICTM).

В одном воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более ингибитором ангиотензин-конвертирующего фермента. Примеры подходящих ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента включают квинаприл (такой как ACCUPRILTM), периндоприл (такой как ACEONTM), каптоприл (такой как CAPOTENTM), эналаприл (такой как VASOTECTM), ENALAPRILATTM, рамиприл (такой как ALTACETM), цилазаприл, делаприл, фозеноприл (такой как MONOPRILTM), зофеноприл, индолаприл, беназеприл (такой как LOTENSINTM), лизиноприл (такой как PRINIVILTM и ZESTRILTM), спираприл, трандолаприл (такой как MAVIKTM), периндеп, пентоприл, мо-эксиприл (такой как UNIVASCTM), фазидотрил, S-аллилмеркаптокаптоприл и пивоприл.

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более блокатором рецептора ангиотензина II. Примеры подходящих блокаторов рецептора ангиотензина II включают кандесартан (такой как ATACANDTM), эпросатран (такой как TEVETENTM), ирбесатран (такой как AVEPROTM), лосартан (такой как COZAARTM), олмесартан, олмесартан медоксомил (такой как BENICARTM), тасосартан, телмисартан (такой как MICARDISTM), валсартан (такой как DIOVANTM), золасартан, FI-6828K, RNH-6270, UR-7198, Way-126227, KRH-594, TAK-536, BRA-657 и TA-606.

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более блокатором кальциевых каналов. Примеры подходящих блокаторов кальциевых каналов включают нифедипин (такой как ADALATTM, ADALAT CCTM и PROCARDIATM), верапамил (такой как CALANTM, COVERA-HSTM, ISOPTIN SRTM и VERELANTM), дилтиазем (такой как CARDIZEMTM, CARDIZEM CDTM, CARDIZEM LATM, CARDIZEM SRTM, DILACORTM, TIAMATETM и TIAZACTM), исрадипин (такой как DYNACIRCTM и DYNACIRC CRTM), амлодипин (такой как NORVASCTM), фелодипин (такой как PLENDILTM), низолдипин (такой как SULARTM), бепридил (такой как VASCORTM), ватанидипин, клеvidипин, лерканидипин, дилтиазем и NNC-55-0396.

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более бета-блокатором. Примеры подходящих бета-блокаторов включают тимолол (такой как BLOCARDENTM), картеолол (такой как CARTROLTM), карведилол (такой как COREGTM), надолол (такой как CORGARDTM), пропранолол (такой как INNOPRAN XLTM), бетаксоллол (такой как KERLONETM), пенбутолол (такой как LEVATOLTM), метопролол (такой как LOPRESSORTM и TOPROL-XLTM), атенолол (такой как TENORMINTM), пиндолол (такой как VISKENTM) и бисопролол.

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более альфа-блокатором. Примеры подходящих альфа-блокаторов включают празозин, доксазозин (такой как CARDURATM), феноксibenзамин (такой как DIBENZYLINETM), теразозин (такой как HYTRINTM), CDRI-93/478 и CR-2991.

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более альфа-бета-блокатором. Пример подходящего альфа-бета-блокатора представляет собой лабеталол (такой как NORMODYNE™ или TRANDATE™).

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более антагонистом рецепторов альдостерона. Примеры подходящих антагонистов рецепторов альдостерона включают эплеренон (такой как INSPIRA™) или спиронолактон (такой как ALDACTONE™).

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более ингибитором ренина. Примеры подходящих ингибиторов ренина включают алискирен (SPP 100), SPP-500/600 и YS-004-39.

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более центральным антиадренергическим агентом. Примеры подходящих центральных антиадренергических агентов включают метилдопу (такую как ALDOMET™), клонидин (такой как CATAPRES™ или CATAPRES-TTS™), гуанфацин (такой как TENEX™) и гуанабенз (такой как WYTENSIN™).

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более гликозид/инотропным агентом. Пример подходящего гликозид/инотропного агента представляет собой дигоксин (такой как LANOXIN™).

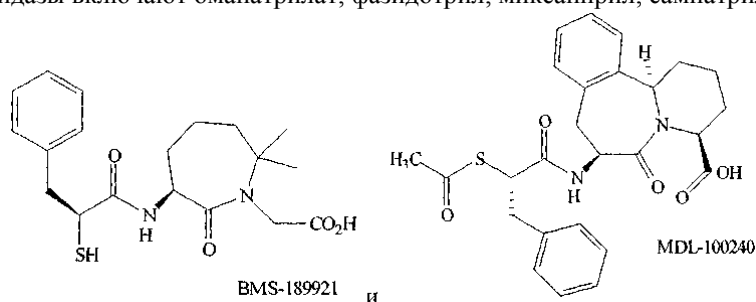
В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более человеческим натрийуретическим пептидом В-типа (hBNP), таким как незиритид (такой как NATRECOR™).

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более органическим нитратом или донором NO. "Донор оксида азота" относится к соединению, которое отдает, высвобождает и/или непосредственно либо опосредованно переносит виды монооксида азота, и/или стимулирует эндогенную выработку оксида азота или эндотелиального фактора релаксации (EDRF) in vivo, и/или повышает эндогенные уровни оксида азота или EDRF in vivo. Он также включает соединения, которые являются субстратами синтазы оксида азота. Примеры подходящих доноров оксида азота включают S-нитрозотиолы, нитриты, нитраты, N-оксо-N-нитрозоамины, SPM 3672, SPM 5185, SPM 5186 и их аналоги, нитропруссид натрия, нитроглицерин, изосорбид динитрат, изосорбид мо-нитрат, молзидомин, SIN-1 и субстраты различных изоферментов синтазы оксида азота.

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более активатором растворимой гуанилатциклазы ("sGCa"). Пример подходящего активатора растворимой гуанилатциклазы представляет собой BAY-41-8543.

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более агонистом брадикинина.

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более ингибитором нейтральной эндопептидазы. Примеры подходящих ингибиторов нейтральной эндопептидазы включают омапатрилат, фазидотрил, миксанприл, смпатрилат, Z13752A,



В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более антагонистом эндотелина. Примеры подходящих антагонистов эндотелина включают амбрисентан, дарусентан, J-104132, SPP-301, TBC-3711, YM-62899, YM-91746 и BMS-193884.

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы. Примеры подходящих ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы включают флувастатин (такой как LESCOT™), аторвастатин (такой как LIPITOR™), ловастатин (такой как ALTOCOR™ или MEVACOR™), правастатин (такой как PRAVACHOL™), розувастатин (такой как CRESTOR™) и симвастатин (такой как ZOCOR™).

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более производным ниацина и никотиновой кислоты. Примеры подходящих производных ниацина и никотиновой кислоты включают NIACOR™, NIASPAN™, NICOLAR™ и SLO-NIACIN™.

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более производным фиброевой кислоты. Примеры подходящих производных фиброевой кислоты включают клофибрат (такой как ATROMID-S™), гемфиброзил (такой как LOPID™) и фенофибрат (такой как TRICOR™).

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более секвестрантом желчных кислот. Примеры подходящих секвестрантов желчных кислот включают колестипол (такой как COLESTID™), холестирамин (такой как LOCHOLEST™, PREVALITE™, QUESTRAN™ и QUESTRAN LIGHT™), колесевелам (такой как WELCHOL™).

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более ингибитором всасывания холестерина. Пример подходящего ингибитора всасывания холестерина представляет собой эзетимиб (такой как ZETIA™).

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более ингибитором белка, переносящего сложные эфиры холестерина. Пример подходящего ингибитора белка, переносящего сложные эфиры холестерина, представляет собой торцетрапиб.

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более ингибитором апикального натрийзависимого сопереносчика желчных кислот. Примеры подходящих ингибиторов апикального натрийзависимого сопереносчика желчных кислот включают SD-5613, AZD7806 и 264W94.

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более ингибитором альфа-глюкозидазы. Примеры подходящих ингибиторов альфа-глюкозидазы включают миглитол (такой как GLYSET™) и акарбозу (такую как PRECOSE™).

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более бигуанидом. Примеры подходящих бигуанидов включают розиглитазон (такой как AVANDAMET™) и метформин (такой как GLUCOPHAGE™ и GLUCOPHAGE XR™).

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более инсулином. Примеры подходящих инсулинов включают HUMALOG™, HUMALOG 50/50™, HUMALOG 75/25™, HUMULIN 50/50™, HUMALIN 75/25™, HUMALIN L™, HUMALIN N™, HUMALIN R™, HUMALIN R U-500™, HUMALIN U™, ILETIN II LENTE™, ILETIN II NPH™, ILETIN II REGULAR™, LANTUS™, NOVOLIN 70/30™, NOVILIN N™, NOVILIN R™, NOVOLOG™, VELOSULIN BR™ и EXUBERA™.

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более меглитинидом. Примеры подходящих меглитинидов включают репаглинид (такой как PRANDIN™) и натеглинид (такой как STARLIX™).

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одной или более сульфонилмочевинной. Примеры подходящих сульфонилмочевин включают глимепирид (такой как AMARYL™), глибурид (такой как DIABETA™, GLYNASE PRESTAB™ или MICRONASE™) и глипизид (такой как GLUCOTROL™ и GLUCOTROL XL™).

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более тиазолидиндионом. Примеры подходящих тиазолидиндиононов включают пиоглитазон (такой как ACTOS™) и розиглитазон (такой как AVANDIA™).

В другом воплощении одно или более соединений формул (I)-(I-32) могут быть введены совместно с одним или более лигандом альфа-2-дельта. Примеры подходящих лигандов альфа-2-дельта включают габапентин, прегабалин (такой как LYRICA™), [(1R,5R,6S)-6-(аминометил)-бицикло[3.2.0]гепт-6-ил]уксусную кислоту, 3-(1-аминометилциклогексилметил)-4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-он, С-[1-(1Н-тетразол-5-илметил)циклогептил]метиламин, (3S,4S)-(1-аминометил-3,4-диметилциклопентил)уксусную кислоту, (1α,3α,5α)-(3-аминометилбицикло[3.2.0]гепт-3-ил)уксусную кислоту, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановую кислоту, (3S,5R)-3-амино-5-метилгептановую кислоту, (3S,5R)-3-амино-5-метилнонановую кислоту и (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановую кислоту, (2S,4S)-4-(3-хлорфенокси)пираллин и (2S,4S)-4-(3-фторбензил)пираллин.

М. Наборы.

Настоящее изобретение дополнительно включает наборы, которые являются подходящими для применения в осуществлении способов лечения или предупреждения, как описано выше. В одном воплощении набор содержит первую лекарственную форму, содержащую одно или более соединений по настоящему изобретению, и контейнер для этой лекарственной формы в количествах, достаточных для осуществления способов по настоящему изобретению.

В другом воплощении набор по настоящему изобретению содержит одно или более соединений формул (I)-(I-32) и ингибитор ангиотензин-конвертирующего фермента.

В другом воплощении набор по настоящему изобретению содержит одно или более соединений формул (I)-(I-32) и антагонист рецепторов ангиотензина II.

В другом воплощении набор по настоящему изобретению содержит одно или более соединений формул (I)-(I-32) и антагонист рецепторов альдостерона.

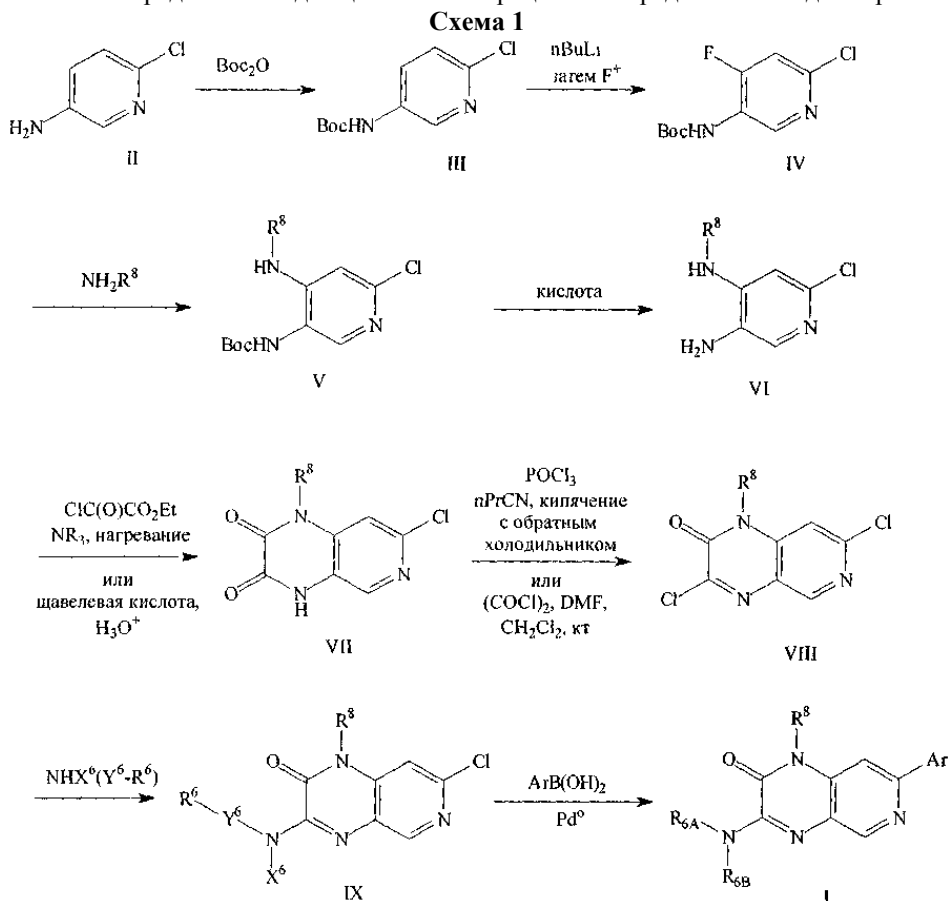
В другом воплощении набор по настоящему изобретению содержит одно или более соединений формул (I)-(I-32) и донор NO.

N. Получение соединений.

Схемы.

Исходные вещества, используемые здесь, имеются в продаже или могут быть получены стандартными способами, известными специалистам в данной области техники (такими как способы, раскрытые в стандартных руководствах, таких как COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-VI (опубликовано Wiley-Interscience)).

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с использованием способов, проиллюстрированных в общих схемах синтеза и экспериментальных методиках, подробно описанных ниже. Общие схемы синтеза представлены для целей иллюстрации и не предназначены для ограничения.



На схеме 1 показана общая методика получения 7-арилпиридо[3,4-*b*]пиразина формулы (I).

Исходное вещество представляло собой имеющийся в продаже 6-хлорпиридин-3-амин II. Указанный 6-хлорпиридин-3-амин II подвергали защите, например путем превращения в трет-бутил-6-хлорпиридин-3-илкарбамат III обработкой реагентами, такими как ди-трет-бутилдикарбонат, (2E)-{[(трет-бутоксикарбонил)окси]имино}(фенил)ацетонитрил и трет-бутилфенилкарбонат. Это взаимодействие осуществляли в растворителе, таком как диоксан, тетрагидрофуран, вода, этилацетат или дихлорметан, в присутствии или в отсутствие неорганического основания, такого как карбонат калия или бикарбонат натрия, или органического основания, такого как триэтиламин, 4-метилморфолин, пиридин или N,N-диизопропилэтиламин, при температурах в диапазоне от комнатной температуры до 110°C.

трет-Бутил-6-хлорпиридин-3-илкарбамат III превращали в трет-бутил-6-хлор-4-фторпиридин-3-илкарбамат IV путем металлирования с последующим гашением с использованием электрофильного источника фтора.

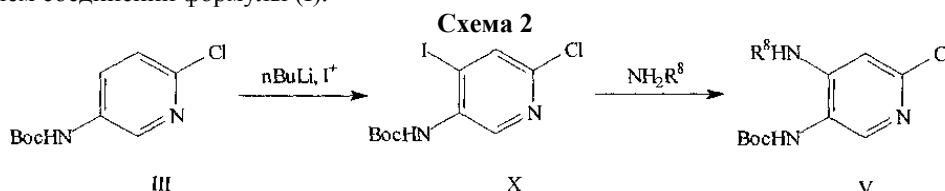
Литиирования достигали путем обработки трет-бутил-6-хлорпиридин-3-илкарбамата III литийорганическим соединением, таким как *n*-бутиллитий или трет-бутиллитий, в присутствии или в отсутствие добавок, таких как N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин, в растворителях, таких как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран, при температурах в диапазоне от -80 до 0°C. Подходящие электрофильные источники фтора включают N-фторбензолсульфонимид.

Добавление первичных и бензиламинов к трет-бутил-6-хлор-4-фторпиридин-3-илкарбамату IV приводило к получению аминов формулы V. Этого превращения достигали путем обработки IV аминами в растворителях, таких как этиловый спирт, изопропиловый спирт, диметилформамид, диметилацетамид, толуол, диоксан и дихлорэтан, в присутствии или в отсутствие неорганических оснований, таких как карбонат калия или бикарбонат натрия, или органических оснований, таких как триэтиламин, 4-метилморфолин, пиридин или N,N-диизопропилэтиламин, при температурах в диапазоне от комнатной температуры до 110°C. Амины формулы V превращали в диамины формулы VI путем удаления защитной группы карбамата в стандартных условиях, как описано в Green, T., Wuts, P. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, INC, 2-е изд., 1991, p. 309-405.

Диамины формулы VI превращали в дионы формулы VII с использованием различных реакционных методик. В одной методике этого превращения достигали путем кипячения с обратным холодильником водного раствора VI в присутствии щавелевой кислоты и каталитического количества минеральной кислоты, такой как HCl. Альтернативно, этого превращения в структуре формулы VII достигали путем добавления либо метилхлороксоацетата, либо оксалилхлорида к раствору VI в присутствии органического основания, такого как триэтиламин, 4-метилморфолин или N,N-диизопропилэтиламин, при 0°C с последующим нагреванием либо до комнатной температуры, либо до температуры флегмообразования растворителя. Подходящие растворители включают толуол, дихлорметан, дихлорэтан, диоксан или тетрагидрофуран.

Хлоримидат формулы VIII получали разными методиками. В одной методике дион формулы VII нагревали до флегмообразования в присутствии оксихлорида фосфора и катализатора фазового перехода, такого как хлорид тетраэтиламмония. Подходящие растворители для данного взаимодействия включают пропионитрил или ацетонитрил. В альтернативной методике образования хлоримидата VII достигали путем растворения VII в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран или диоксан, и обработки его оксалилхлоридом в присутствии каталитического количества диметилформамида при температуре от 0°C до комнатной температуры.

6-Аминопиразины формулы IX получали путем добавления различных первичных и вторичных аминов к хлоримидату VIII в присутствии органического основания, такого как триэтиламин, 4-метилморфолин или N,N-диизопропилэтиламин, при температурах в диапазоне от 0°C до комнатной температуры. Подходящие растворители включают дихлорметан, тетрагидрофуран и диоксан. Образование желаемого птеридинона формулы (I) достигали посредством стандартного катализируемого палладием сочетания Сузуки между хлоридом IX и подходящими бороновыми кислотами, как описано в Miyaara, N., Suzuki, A.; *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483. Раствор указанного хлорида IX в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран или диоксан, кипятили с обратным холодильником в присутствии желаемой бороновой кислоты, неорганического основания, такого как карбонат натрия или карбонат цезия, и источника палладия(0), такого как ацетат палладия(II) или тетракис-(трифенилфосфин)палладия, с получением соединений формулы (I).



На схеме 2 показано альтернативное превращение трет-бутил-6-хлорпиридин-3-илкарбамата III в амины формулы V.

Трет-бутил-6-хлорпиридин-3-илкарбамат III превращали в трет-бутил-6-хлор-4-йодпиридин-3-илкарбамат X путем металлизации с последующим гашением с использованием электрофильного источника йода. Литиирования достигали путем обработки трет-бутил-6-хлорпиридин-3-илкарбамата III литийорганическим соединением, таким как н-бутиллитий или трет-бутиллитий, в присутствии или в отсутствие добавок, таких как N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин, в растворителях, таких как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран, при температурах в диапазоне от -80 до 0°C. Подходящие электрофильные источники йода включают молекулярный йод и 1-йодпирролидин-2,5-дион. Добавление первичных и бензиловых аминов к трет-бутил-6-хлор-4-йодпиридин-3-илкарбамату IV давало амины формулы V.

Амины формулы X превращали в диамины формулы V стандартными способами сочетания, как описано в Ley, S., Thomas, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 5400-5449. Раствор йодида X в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, диоксан, толуол, бензол, N,N-диметилформамид, изопропанол, этанол или пропионитрил, перемешивали при температурах в диапазоне от комнатной температуры до температуры флегмообразования в присутствии желаемого амина, основания, такого как карбонат натрия, карбонат цезия, фосфат калия или трет-бутоксид натрия, и палладия с лигандом и/или источником меди. Подходящие источники палладия включают ацетат палладия(II), тетракис-(трифенилфосфин)палладий, дихлорметановый аддукт дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен]палладия(II) и трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0). Подходящие лиганды включают

трифенилфосфин, три-2-фурилфосфин, 4,5-бис-(дифенилфосфин)-9-9-диметилксатен, трициклогексилфосфин, трет-бутилфосфин и 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил. Подходящие источники меди включают ацетат меди(II), йодид меди(I) и хлорид меди(I).

Схема 3

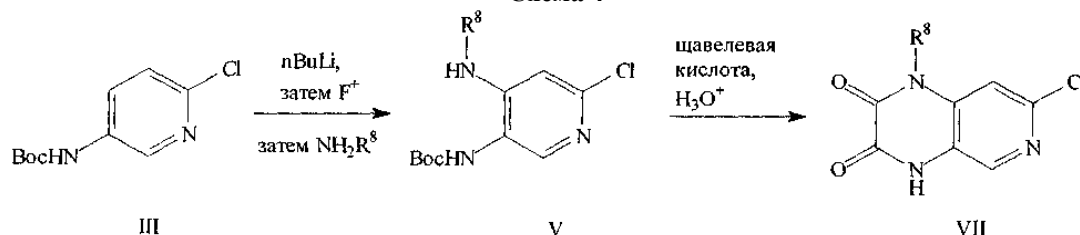


На схеме 3 показана однореакторная методика превращения диаминопиридина формулы VI в аминозамещенный пиразинон формулы IX.

Пиридин VI растворяли в растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран или диоксан, и охлаждали до 0°C . Эту смесь обрабатывали оксалилхлоридом и оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры.

Реакционную смесь обычно перемешивали в течение 4-24 ч. Эту реакционную смесь затем снова охлаждали до 0°C , обрабатывали органическим основанием, таким как триэтиламин, 4-метилморфолин или N,N-диизопропилэтиламин, с последующим добавлением требуемого первичного или вторичного амина, приводя к выделению желаемого амина формулы IX.

Схема 4



На схеме 4 показано альтернативное превращение трет-бутил-6-хлорпиридин-3-илкарbamата III в дионы формулы VII.

Трет-Бутил-6-хлорпиридин-3-илкарbamат III превращали в амины формулы V путем металлизации с последующим гашением с использованием электрофильного источника фтора и замещением фтора первичными или бензиловыми аминами.

Литиирования достигали путем обработки трет-бутил-6-хлорпиридин-3-илкарbamата III литийорганическим соединением, таким как н-бутиллитий или трет-бутиллитий, в присутствии или в отсутствие добавок, таких как N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин, в растворителях, таких как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран, при температурах в диапазоне от -80 до 0°C . Подходящие электрофильные источники фтора включают N-фторбензолсульфонимид.

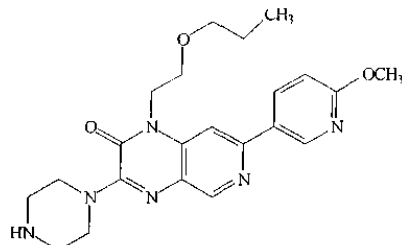
Добавление первичных и бензиловых аминов к промежуточному трет-бутил-6-хлор-4-фторпиридин-3-илкарbamату давало амины формулы V. Этого превращения достигали путем обработки неочищенного трет-бутил-6-хлор-4-фторпиридин-3-илкарbamата аминами в растворителях, таких как этиловый спирт, изопропиловый спирт, диметилформамид, диметилацетамид, толуол, диоксан и дихлорэтан, в присутствии или в отсутствие неорганических оснований, таких как карбонат калия или бикарбонат натрия, или органических оснований, таких как триэтиламин, 4-метилморфолин, пиридин или N,N-диизопропилэтиламин, при температурах в диапазоне от комнатной температуры до 110°C .

Амины формулы V превращали в дионы формулы VII путем обработки щавелевой кислотой и дополнительной протонной кислотой, такой как HCl, при температурах в диапазоне от 25 до 110°C или поэтапным способом, как подробно показано на схеме 1.

Примеры соединений

Представленное ниже иллюстрирует синтез различных соединений формул (I)-(I-32). Другие соединения по данному изобретению могут быть получены с использованием способов, проиллюстрированных в этих примерах, либо в отдельности, либо в комбинации с методиками, в целом известными в данной области техники.

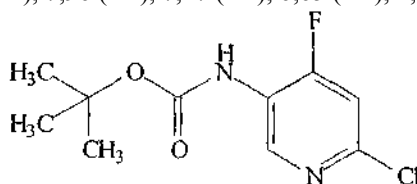
Пример 1. 7-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(пиперазин-1-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он



Стадия 1. Получение трет-бутил-6-хлорпиридин-3-илкарбамата.

Раствор 5-амино-2-хлорпиридина (30,94 г, 236 ммоль, Aldrich) и ди-трет-бутилдикарбоната (65,36 г, 299 ммоль, Aldrich) в 1,4-диоксане (300 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 20 ч. Добавляли дополнительное количество ди-трет-бутилдикарбоната (8,30 г, 38 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и вливали в воду. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением коричневого масла. Это масло растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали с получением трет-бутил-6-хлорпиридин-3-илкарбамата в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (49,84 г, выход 92%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,24 (m, 1H), 7,96 (1H), 7,27 (1H), 6,65 (1H), 1,51 (9H).

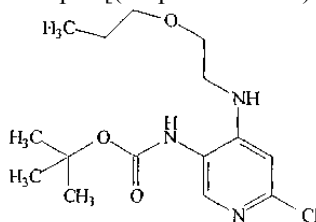


Стадия 2. Получение трет-бутил-6-хлор-4-фторпиридин-3-илкарбамата.

К раствору трет-бутил-6-хлорпиридин-3-илкарбамата (24,99 г, 109,3 ммоль) при -63°C и тетраметилэтилендиамина (TMEDA) (39 мл, 260,0 ммоль, Aldrich) в диэтиловом эфире (700 мл) добавляли раствор 1,6 М н-бутиллития в гексане (193 мл, 308,8 ммоль, Aldrich) в течение 30 мин, в то же время поддерживая температуру реакционной смеси от -60 до -50°C . Реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение дополнительных 10 мин после завершения добавления, затем нагревали до -10°C и перемешивали при температуре от -25 до -10°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до -60°C и добавляли раствор N-фторбензолсульфонида (53,49 г, 169,6 ммоль, Aldrich) в тетрагидрофуране (155 мл), в то же время поддерживая температуру ниже -50°C . При добавлении происходило образование осадка и перемешивание затруднялось. Реакционную смесь затем оставляли медленно нагреваться до 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (400 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×250 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением маслянистого коричневого твердого вещества. Это вещество пропускали через колонку с силикагелем, используя 20% этилацетат/гексан. Указанный 6-хлор-4-фторпиридин-3-илкарбамат получили в виде желтого твердого вещества (15,88 г, выход 59%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,09 (1H), 7,12 (1H), 6,55 (1H), 1,54 (s, 9H).

Стадия 3. Получение трет-бутил-6-хлор-4-[(2-пропоксиэтил)амино]пиридин-3-илкарбамата

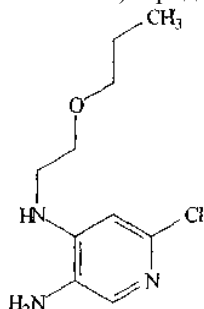


Раствор трет-бутил-6-хлор-4-фторпиридин-3-илкарбамата (11,96 г, 48,5 ммоль) и 2-н-пропоксиэтиламина (11,8 мл, 97,2 ммоль, TCI) в этаноле (120 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 22 ч. Эту реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества, которое растирали с ди-

этиловым эфиром и фильтровали с получением 6-хлор-4-[(2-пропоксиэтил)амино]пиридин-3-илкарбамата в виде белого твердого вещества (13,08 г, выход 82%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,92 (1H), 6,54 (1H), 5,77 (1H), 5,11 (1H), 3,65 (2H), 3,44 (2H), 3,34-3,29 (2H), 1,65-1,56 (2H), 1,49 (9H), 0,94 (3H).

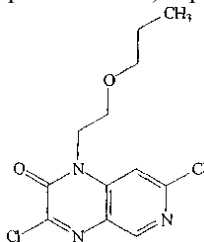
Стадия 4. Получение 6-хлор- N^4 -(2-пропоксиэтил)пиридин-3,4-диамина



Раствор трет-бутил-6-хлор-4-[(2-пропоксиэтил)амино]пиридин-3-илкарбамата (7,08 г, 21,4 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) обрабатывали 4н. HCl в 1,4-диоксане (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Эту реакционную смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 6-хлор- N^4 -(2-пропоксиэтил)пиридин-3,4-диамина в виде коричневого масла (4,93 г, выход 100%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,63 (1H), 6,45 (1H), 4,67 (1H), 3,67 (2H), 3,43 (2H), 3,32-3,27 (2H), 2,92 (2H), 1,64-1,55 (2H), 0,93 (3H).

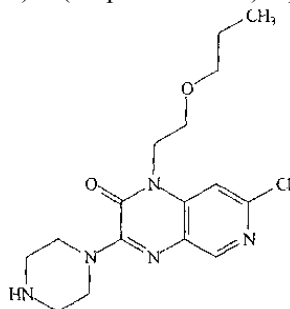
Стадия 5. Получение 3,7-дихлор-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она



Раствор 6-хлор- N^4 -(2-пропоксиэтил)пиридин-3,4-диамина при 0°C (2,80 г, 12,2 ммоль) и диизопропилэтиламина (4,6 мл, 25,7 ммоль) в дихлорметане (100 мл) обрабатывали метилхлороксоацетатом (1,1 мл, 11,7 ммоль, Aldrich), оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом магния и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в толуоле (30 мл) и нагревали при 105°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученное в результате твердое вещество помещали в дихлорметан (100 мл) и обрабатывали оксалилхлоридом (2,1 мл, 24,1 ммоль) и DMF (3 капли). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением коричневого твердого вещества. Его пропускали через колонку с силикагелем, используя 70% этилацетат/гексан с получением 3,7-дихлор-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она в виде белого твердого вещества (2,44 г, выход 66%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,78 (1H), 7,59 (1H), 4,40 (2H), 3,80 (2H), 3,35 (2H), 1,52-1,46 (2H), 0,82 (3H).

Стадия 6. 7-Хлор-3-(пиперазин-1-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он



Раствор 3,7-дихлор-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она (193 мг, 0,64 ммоль), пиперазина (118 мг, 0,91 ммоль, Aldrich) и триэтиламина (0,15 мл, 1,07 ммоль) в THF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои

промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением коричневого масла. Его пропускали через колонку с силикагелем, используя 80-100% этилацетат/гексан с получением 7-хлор-3-(пиперазин-1-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-*b*]пиазин-2(1H)-она (183 мг, выход 72%).

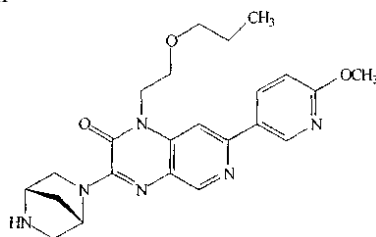
Стадия 7. Получение 7-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(пиперазин-1-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-*b*]пиазин-2(1H)-она.

Раствор 7-хлор-3-(пиперазин-1-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-*b*]пиазин-2(1H)-она (72 мг, 0,18 ммоль) в 1,4-диоксане (2,5 мл) обрабатывали тетракис-(трифенилфосфин)палладием(0) (19 мг, 0,016 ммоль, Strem) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Добавляли теплый раствор 2-метокси-5-пиридинбороновой кислоты (41 мг, 0,27 ммоль, Frontier) в этаноле (0,5 мл) и 2,0 М водный карбонат натрия (1,5 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, фильтровали в горячем виде через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между этилацетатом и водой и слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и пропускали через колонку с силикагелем, используя 2% метанол/дихлорметан. Фракции концентрировали при пониженном давлении и растирали с диэтиловым эфиром. Указанный 7-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(пиперазин-1-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-*b*]пиазин-2(1H)-он получили в виде розового порошка.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,77-8,74 (2H), 8,27-8,23 (1H), 7,64 (1H), 6,85 (1H), 4,42 (2H), 4,00-3,95 (7H), 3,79 (2H), 3,37 (2H), 3,07-3,03 (4H), 1,53-1,46 (2H), 0,78 (3H);

HRMS m/z 425,2293 (рассчитано для $\text{M}+\text{H}$: 425,2296).

Пример 2. 3-[(1S,4S)-2,5-Диазабикло[2.2.1]гепт-2-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-*b*]пиазин-2(1H)-он

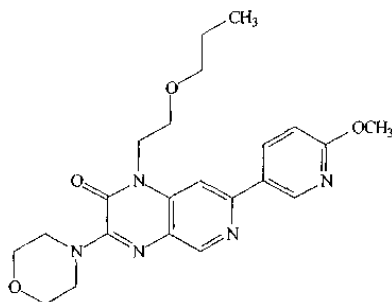


Получили, как описано в примере 1 с использованием (1R,4R)-2,5-дизабикло[2.2.1]гептана на стадии 6.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,74-8,70 (2H), 8,41-8,22 (1H), 7,59 (1H), 6,84 (1H), 4,39 (2H), 4,00 (3H), 3,85-3,73 (5H), 3,37 (2H), 3,17 (2H), 1,87-1,76 (2H), 1,54-1,47 (3H), 0,87-0,76 (4H);

HRMS m/z 437,2316 (рассчитано для $\text{M}+\text{H}$: 437,2296).

Пример 3. 7-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-морфолин-4-ил-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-*b*]пиазин-2(1H)-он

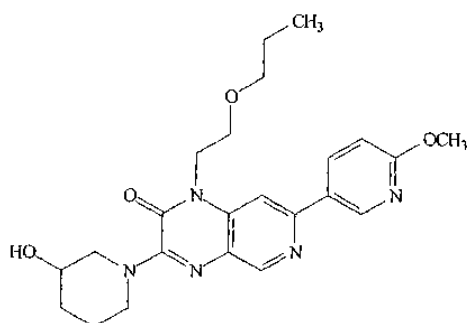


Получили, как описано в примере 1 с использованием морфолина на стадии 6.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,77-8,75 (2H), 8,24 (1H), 7,64 (1H), 6,86 (1H), 4,42 (2H), 4,02-4,00 (7H), 3,86-3,83 (4H), 3,79 (2H), 3,36 (2H), 1,53-1,46 (2H), 0,78 (3H);

HRMS m/z 426,2109 (рассчитано для $\text{M}+\text{H}$: 426,2136).

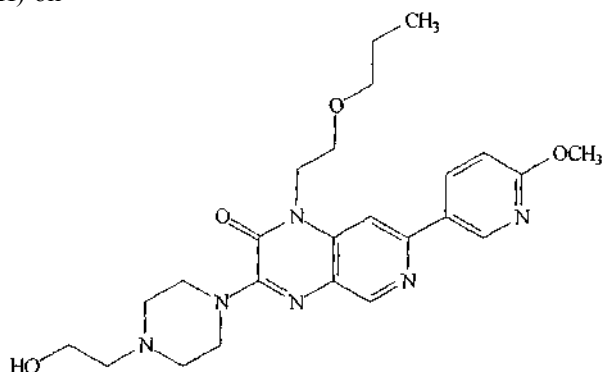
Пример 4. 3-(3-Гидроксипиперидин-1-ил)-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он



Получили, как описано в примере 1 с использованием 3-гидроксипиперидина на стадии 6.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,76 (2H), 8,28-8,25 (1H), 7,65 (1H), 6,86 (1H), 4,43 (2H), 4,17-4,14 (2H), 4,06 (1H), 4,01 (3H), 3,84-3,69 (4H), 3,37 (2H), 2,84 (1H), 1,97-1,92 (1H), 1,88-1,84 (2H), 1,54-1,47 (2H), 0,78 (3H); HRMS m/z 440,2280 (рассчитано для $\text{M}+\text{H}$: 440,2292).

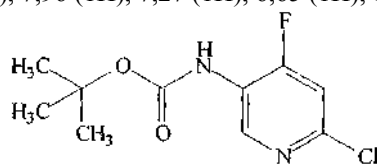
Пример 5. 3-[4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он



Стадия 1. Получение трет-бутил-6-хлорпиридин-3-илкарбамата.

Раствор 5-амино-2-хлорпиридина (30,94 г, 236 ммоль, Aldrich) и ди-трет-бутилдикarbonата (65,36 г, 299 ммоль, Aldrich) в 1,4-диоксане (300 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 20 ч. Добавляли дополнительное количество ди-трет-бутилдикarbonата (8,30 г, 38 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и вливали в воду. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением коричневого масла. Это масло растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали с получением трет-бутил-6-хлорпиридин-3-илкарбамата в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (49,84 г, выход 92%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,24 (m, 1H), 7,96 (1H), 7,27 (1H), 6,65 (1H), 1,51 (9H).



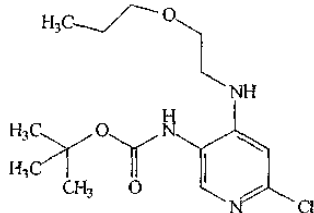
Стадия 2. Получение трет-бутил-6-хлор-4-фторпиридин-3-илкарбамата.

К раствору трет-бутил-6-хлорпиридин-3-илкарбамата при -63°C (24,99 г, 109,3 ммоль) и TMEDA (39 мл, 260,0 ммоль, Aldrich) в диэтиловом эфире (700 мл) добавляли раствор 1,6 М н-бутиллития в гексане (193 мл, 308,8 ммоль, Aldrich) в течение 30 мин, в то же время поддерживая температуру реакционной смеси от -60 до -50°C . Реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение дополнительных 10 мин, после того как добавление было завершено, а затем нагревали до -10°C и перемешивали при температуре от -25 до -10°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до -60°C и добавляли раствор N-фторбензолсульфонида (53,49 г, 169,6 ммоль, Aldrich) в тетрагидрофуране (155 мл), в то же время поддерживая температуру ниже -50°C . При добавлении происходило осаждение осадка и перемешивание затруднялось. Реакционную смесь затем оставляли медленно нагреваться до 0°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония (400 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×250 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением маслянистого коричневого твердого вещества. Это вещество пропускали через колонку с силикагелем, используя 20%

этилацетат/гексан. Указанный 6-хлор-4-фторпиридин-3-илкарбамат получили в виде желтого твердого вещества (15,88 г, выход 59%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,09 (1H), 7,12 (1H), 6,55 (1H), 1,54 (s, 9H).

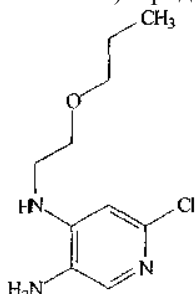
Стадия 3. Получение трет-бутил-6-хлор-4-[(2-пропоксиэтил)амино]пиридин-3-илкарбамата



Раствор трет-бутил-6-хлор-4-фторпиридин-3-илкарбамата (11,96 г, 48,5 ммоль) и 2-н-пропоксиэтиламина (11,8 мл, 97,2 ммоль, TCI) в этаноле (120 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества, которое растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали с получением 6-хлор-4-[(2-пропоксиэтил)амино]пиридин-3-илкарбамата в виде белого твердого вещества (13,08 г, выход 82%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,92 (1H), 6,54 (1H), 5,77 (1H), 5,11 (1H), 3,65 (2H), 3,44 (2H), 3,34-3,29 (2H), 1,65-1,56 (2H), 1,49 (9H), 0,94 (3H).

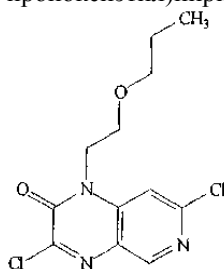
Стадия 4. Получение 6-хлор- N^4 -(2-пропоксиэтил)пиридин-3,4-диамина



Раствор трет-бутил-6-хлор-4-[(2-пропоксиэтил)амино]пиридин-3-илкарбамата (7,08 г, 21,4 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) обрабатывали 4н. HCl в 1,4-диоксане (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 6-хлор- N^4 -(2-пропоксиэтил)пиридин-3,4-диамина в виде коричневого масла (4,93 г, выход 100%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,63 (1H), 6,45 (1H), 4,67 (1H), 3,67 (2H), 3,43 (2H), 3,32-3,27 (2H), 2,92 (2H), 1,64-1,55 (2H), 0,93 (3H).

Стадия 5. Получение 3,7-дихлор-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она

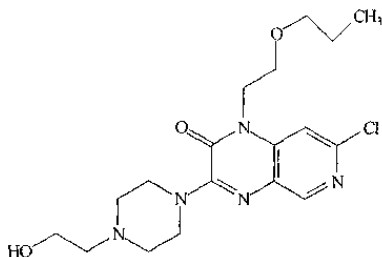


Раствор 6-хлор- N^4 -(2-пропоксиэтил)пиридин-3,4-диамина при 0°C (2,80 г, 12,2 ммоль) и диизопропилэтиламина (4,6 мл, 25,7 ммоль) в дихлорметане (100 мл) обрабатывали метилхлороксоацетатом (1,1 мл, 11,7 ммоль, Aldrich), оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом магния и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в толуоле (30 мл) и нагревали при 105°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученное в результате твердое вещество помещали в дихлорметан (100 мл) и обрабатывали оксалилхлоридом (2,1 мл, 24,1 ммоль) и DMF (3 капли). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением коричневого твердого вещества. Его пропускали через колонку с силикагелем, используя 70% этилацетат/гексан с получением 3,7-дихлор-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она в виде белого твердого вещества (2,44 г, выход 66%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,78 (1H), 7,59 (1H), 4,40 (2H), 3,80 (2H), 3,35 (2H), 1,52-1,46 (2H), 0,82 (3H).

В качестве альтернативы превращение 6-хлор-N⁴-(2-пропоксиэтил)пиридин-3,4-диамина со стадии 3 в 7-хлор-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[4,3-b]пиазин-2,3(1H, 4H)-дион стадии 5 может быть осуществлено в однореакторном синтезе с использованием водного растворителя, как описано на стадиях V-VII в схеме 4.

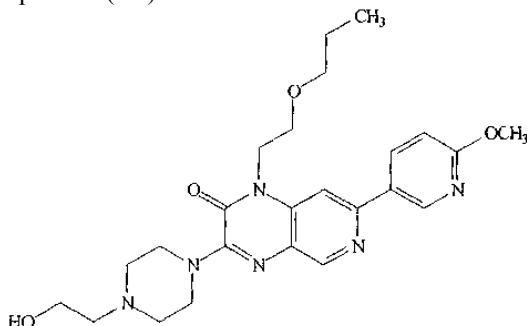
Стадия 6. 7-Хлор-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он



Раствор 3,7-дихлор-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она (200 мг, 0,66 ммоль), 1-(2-гидроксиэтил)пиперазина (117 мг, 0,90 ммоль, Aldrich) и триэтиламина (0,27 мл, 1,94 ммоль) в THF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 7-хлор-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она (218 мг, выход 83%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,48 (1H), 7,34 (1H), 4,33-4,30 (2H), 4,04-4,00 (4H), 3,76-3,72 (2H), 3,69-3,65 (2H), 3,38-3,34 (2H), 2,67-2,64 (4H), 2,62-2,58 (2H), 1,55-1,48 (2H), 0,87-0,82 (3H).

Стадия 7. Получение 3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(6-метоксипирдин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она

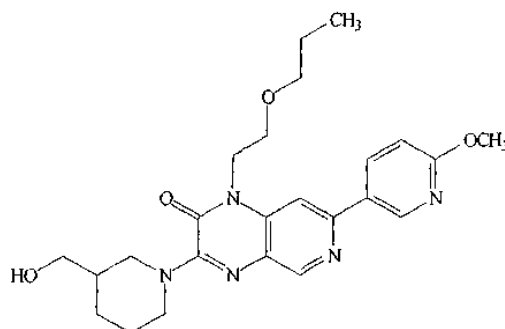


Раствор 7-хлор-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она (218 мг, 0,55 ммоль) в 1,4-диоксане (3,0 мл) обрабатывали тетраakis-(трифенилфосфин)палладием(0) (19 мг, 0,016 ммоль, Strem) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Добавляли теплый раствор 2-метокси-5-пиридинбороновой кислоты (41 мг, 0,27 ммоль, Frontier) в этаноле (0,5 мл) и 2,0 М водный карбонат натрия (1,5 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, фильтровали в горячем виде через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между этилацетатом и водой и слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и пропускали через колонку с силикагелем, используя 2,5% метанол/дихлорметан. Фракции концентрировали при пониженном давлении и растирали с диэтиловым эфиром. Указанный 7-(6-метоксипирдин-3-ил)-3-(пиперазин-1-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он получили в виде розового порошка.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,77-8,76 (2H), 8,24 (1H), 7,64 (1H), 6,86 (1H), 4,43 (2H), 4,06-4,03 (4H), 4,00 (3H), 3,79 (2H), 3,71-3,67 (2H), 3,37 (2H), 2,78 (1H), 2,72-2,69 (4H), 2,66-2,62 (2H), 1,53-1,46 (2H), 0,78 (3H);

HRMS m/z 469,2572 (рассчитано для M+H: 469,2558).

Пример 6. 3-[3-(Гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)-пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он

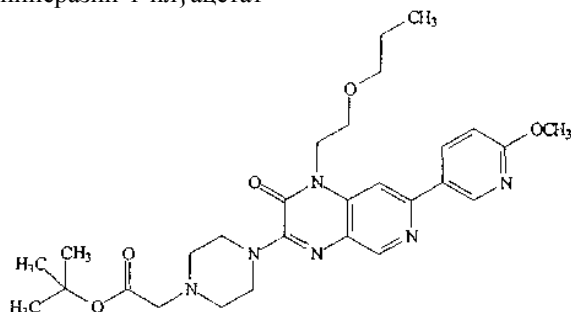


Получили, как описано в примере 1 с использованием пиперидин-3-илметанола на стадии 6.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,69 (1H), 8,67 (1H), 8,16 (1H), 7,56 (1H), 6,78 (1H), 4,39-4,32 (2H), 3,94-3,81 (6H), 3,79-3,64 (4H), 3,56-3,52 (1H), 3,32 (2H), 2,05-1,95 (1H), 1,84-1,78 (1H), 1,70-1,62 (2H), 1,50-1,41 (3H), 0,73 (3H);

HRMS m/z 454,2419 (рассчитано для $\text{M}+\text{H}$: 454,2449).

Пример 7. трет-Бутил-4-[7-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1-(2-пропоксиэтил)-1,2-дигидропиридо[3,4-b]пиазин-3-ил]пиперазин-1-ил}ацетат

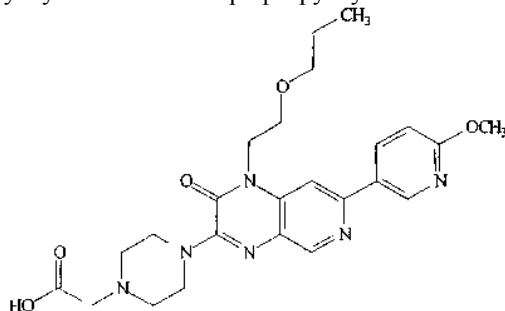


Получили, как в примере 1, с использованием трет-бутил-2-(пиперазин-1-ил)ацетата на стадии 6.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,77-8,75 (2H), 8,24 (1H), 7,64 (1H), 6,86 (1H), 4,42 (2H), 4,08 (4H), 4,01 (3H), 3,78 (2H), 3,37 (2H), 3,19 (2H), 2,77 (4H), 1,53-1,44 (11H), 0,78 (3H);

HRMS m/z 539,2949 (рассчитано для $\text{M}+\text{H}$: 539,2976).

Пример 8. {4-[7-(6-Метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1-(2-пропоксиэтил)-1,2-дигидропиридо[3,4-b]пиазин-3-ил]пиперазин-1-ил}уксусной кислоты трифторуксуснокислая соль



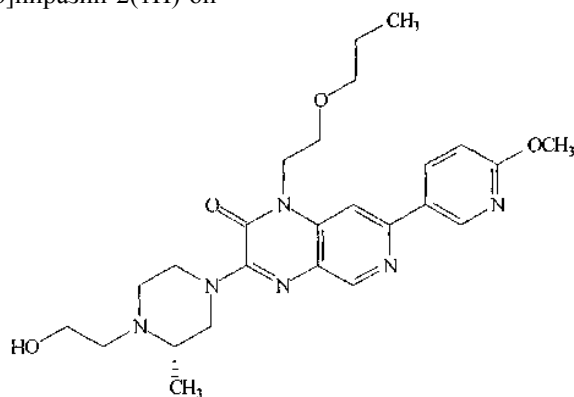
Раствор трет-бутил-4-[7-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1-(2-пропоксиэтил)-1,2-дигидропиридо[3,4-b]пиазин-3-ил]пиперазин-1-ил}ацетата (174 мг, 0,32 ммоль) в дихлорметане (3 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, растирали с диэтиловым эфиром, концентрировали и перекристаллизовывали из этилацетата и гексана и фильтровали.

Указанную трифторуксуснокислую соль {4-[7-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1-(2-пропоксиэтил)-1,2-дигидропиридо[3,4-b]пиазин-3-ил]пиперазин-1-ил}уксусную кислоту получили в виде белого твердого вещества (81 мг, выход 52%).

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,76-8,74 (2H), 8,24 (1H), 8,09 (1H), 7,02 (1H), 4,61 (2H), 4,40 (4H), 4,17 (2H), 4,02 (3H), 3,84 (2H), 3,61-3,59 (4H), 3,38 (2H), 1,47-1,40 (2H), 0,73 (3H);

HRMS m/z 483,2361 (рассчитано для $\text{M}+\text{H}$: 483,2350).

Пример 9. 3-[(3S)-4-(2-Гидроксиэтил)-3-метилпиперазин-1-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пирозин-2(1H)-он

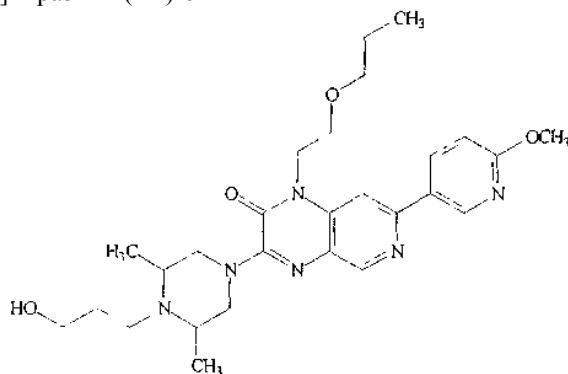


Получили, как в примере 1, с использованием 2-((S)-2-метилпиперазин-1-ил)этанола на стадии 6.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,77-8,75 (2H), 8,24 (1H), 7,64 (1H), 6,86 (1H), 4,44-4,40 (4H), 4,00 (3H), 3,79 (2H), 3,74-3,67 (1H), 3,63-3,57 (2H), 3,41-3,35 (3H), 3,04-2,96 (2H), 2,76-2,72 (2H), 2,53-2,43 (1H), 2,41-2,36 (1H), 1,53-1,44 (2H), 1,17 (3H), 0,78 (3H);

HRMS m/z 483,2732 (рассчитано для $M+H$: 483,2714).

Пример 10. 3-[4-(3-Гидроксипропил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пирозин-2(1H)-он

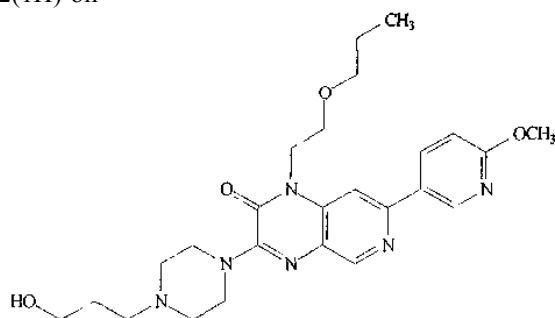


Получили, как в примере 1, с использованием 3-(2,6-диметилпиперазин-1-ил)пропан-1-ола на стадии 6.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,76-8,75 (2H), 8,24 (1H), 7,63 (1H), 6,86 (1H), 4,78-4,73 (2H), 4,42 (2H), 4,00 (3H), 3,97 (1H), 3,81-3,77 (4H), 3,37 (2H), 2,93-2,86 (4H), 2,70 (2H), 1,77-1,73 (2H), 1,53-1,46 (2H), 1,23 (6H), 0,78 (3H);

HRMS m/z 511,3026 (рассчитано для $M+H$: 511,3027).

Пример 11. 3-[4-(3-Гидроксипропил)пиперазин-1-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пирозин-2(1H)-он

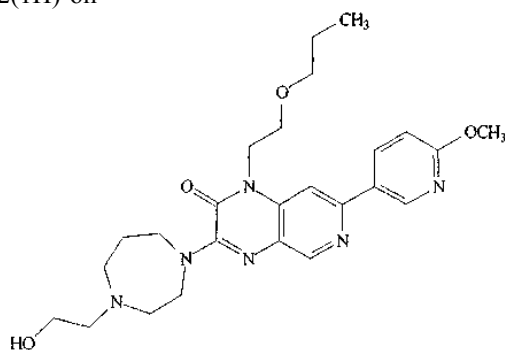


Получили, как в примере 1, с использованием 3-(пиперазин-1-ил)пропан-1-ола на стадии 6.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,78-8,76 (2H), 8,25 (1H), 7,65 (1H), 6,86 (1H), 4,42 (2H), 4,13-4,06 (4H), 4,01 (3H), 3,86 (2H), 3,79 (2H), 3,37 (2H), 2,76 (6H), 1,83 (2H), 1,53-1,46 (2H), 0,78 (3H);

HRMS m/z 483,2747 (рассчитано для $M+H$: 483,2714).

Пример 12. 3-[4-(2-Гидроксиэтил)-1,4-дiazепан-1-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропокси-этил)пиридо[3,4-b]пиперазин-2(1H)-он

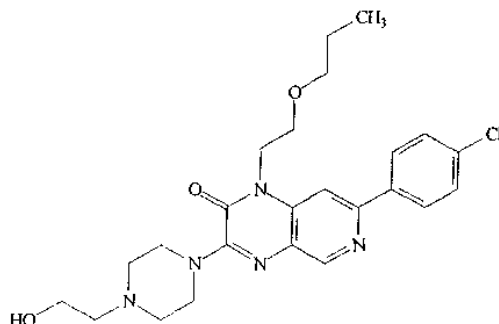


Получили, как в примере 1, с использованием 2-(1,4-дiazепан-1-ил)этанола на стадии 6.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,75-8,73 (2H), 8,24 (1H), 7,60 (1H), 6,86 (1H), 4,41 (2H), 4,13-4,11 (2H), 4,05-4,00 (5H), 3,78 (2H), 3,64 (2H), 3,38 (2H), 3,03 (2H), 2,82-2,76 (4H), 2,12 (2H), 1,54-1,47 (2H), 0,80 (3H);

HRMS m/z 483,2720 (рассчитано для $\text{M}+\text{H}$: 483,2714).

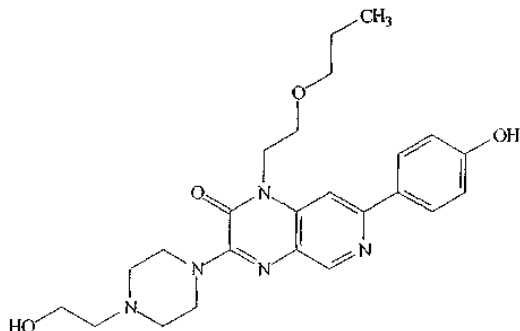
Пример 13. 7-(4-Хлорфенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиразин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 2-(пиперазин-1-ил)этанола на стадии 6 и 4-хлорфенилбороновой кислоты на стадии 7.

HRMS m/z 472,2177 (рассчитано для $\text{M}+\text{H}$: 472,2115).

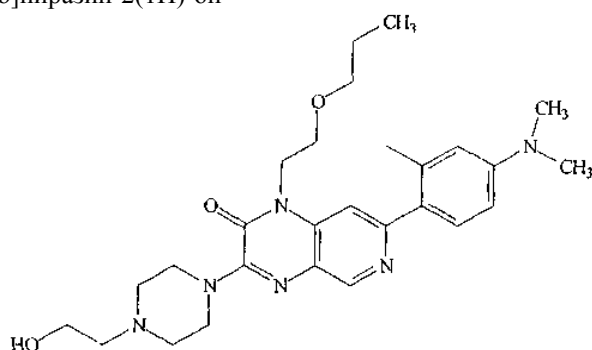
Пример 14. 3-[4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(4-гидроксифенил)-1-(2-пропоксиэтил)-пиридо[3,4-b]пиразин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 2-(пиперазин-1-ил)этанола на стадии 6 и 4-гидроксифенилбороновой кислоты на стадии 7.

HRMS m/z 454,2456 (рассчитано для $\text{M}+\text{H}$: 454,2454).

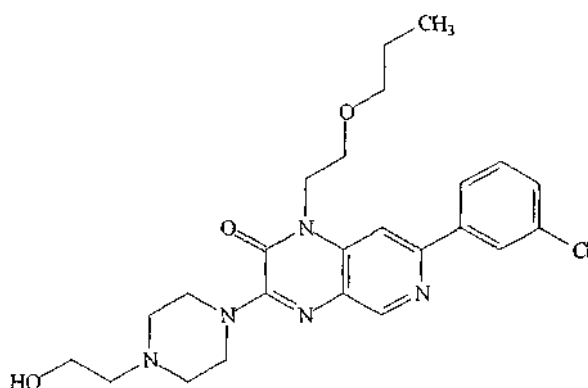
Пример 15. 7-[4-(Диметиламино)-2-метилфенил]-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиразин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 2-(пиперазин-1-ил)этанола на стадии 6 и 4-(диметиламино)-2-метилфенилбороновой кислоты на стадии 7.

HRMS m/z 496,2983 (рассчитано для $M+H$: 496,3036).

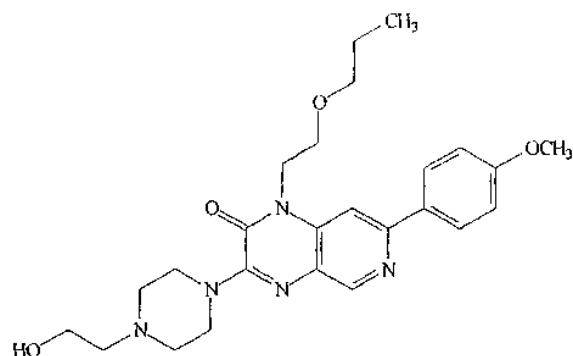
Пример 16. 7-(3-Хлорфенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиразин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 2-(пиперазин-1-ил)этанола на стадии 6 и 3-хлорфенилбороновой кислоты на стадии 7.

HRMS m/z 472,2095 (рассчитано для $M+H$: 472,2115).

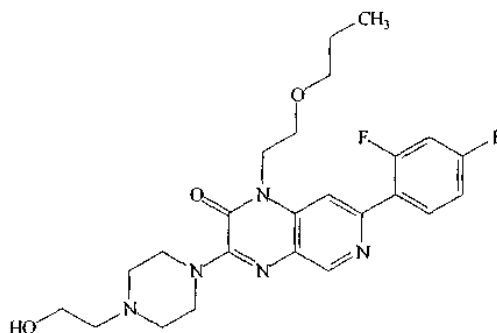
Пример 17. 3-[4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(4-метоксифенил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиразин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 2-(пиперазин-1-ил)этанола на стадии 6 и 4-метоксифенилбороновой кислоты на стадии 7.

HRMS m/z 468,2527 (рассчитано для $M+H$: 468,2611).

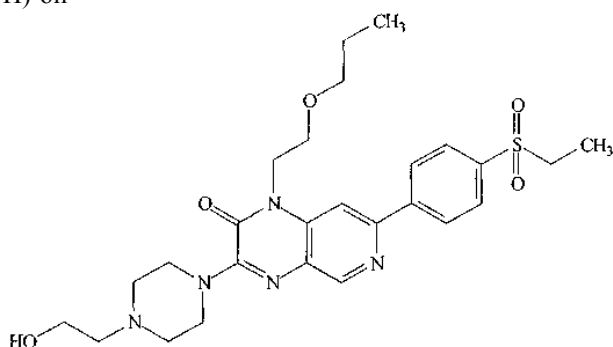
Пример 18. 7-(2,4-Дифторфенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 2-(пиперазин-1-ил)этанола на стадии 6 и 2,4-дифторфенилбороновой кислоты на стадии 7.

HRMS m/z 474,2299 (рассчитано для $M+H$: 474,2317).

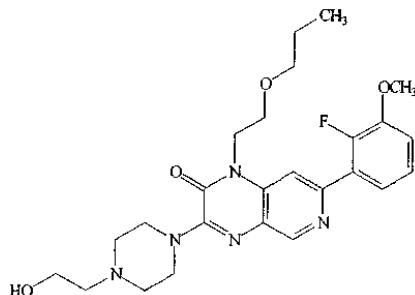
Пример 19. 7-[4-(Этилсульфонил)фенил]-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)-пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 2-(пиперазин-1-ил)этанола на стадии 6 и 4-(этилсульфонил)фенилбороновой кислоты на стадии 7.

HRMS m/z 530,2369 (рассчитано для $M+H$: 530,2437).

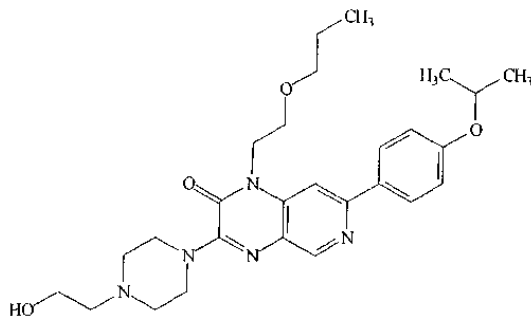
Пример 20. 7-(2-Фтор-3-метоксифенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)-пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 2-(пиперазин-1-ил)этанола на стадии 6 и 2-фтор-3-метоксифенилбороновой кислоты на стадии 7.

HRMS m/z 486,2464 (рассчитано для $M+H$: 486,2516).

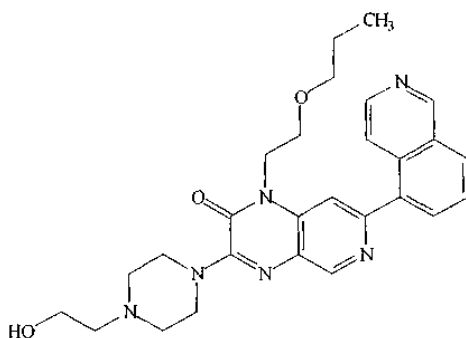
Пример 21. 3-[4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(4-изопропоксифенил)-1-(2-пропоксиэтил)-пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 2-(пиперазин-1-ил)этанола на стадии 6 и 4-изопропоксифенилбороновой кислоты на стадии 7.

HRMS m/z 496,2932 (рассчитано для $M+H$: 496,2924).

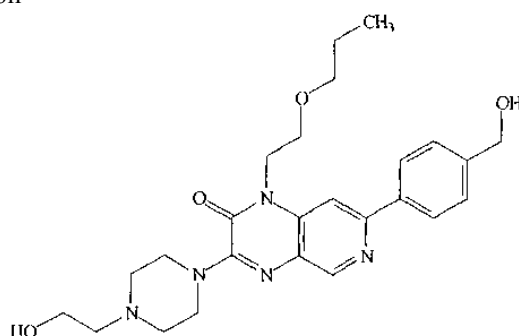
Пример 22. 3-[4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(изохинолин-5-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 2-(пиперазин-1-ил)этанола на стадии 6 и изохинолин-5-ил-5-бороновой кислоты на стадии 7.

HRMS m/z 489,2621 (рассчитано для $M+H$: 489,2621).

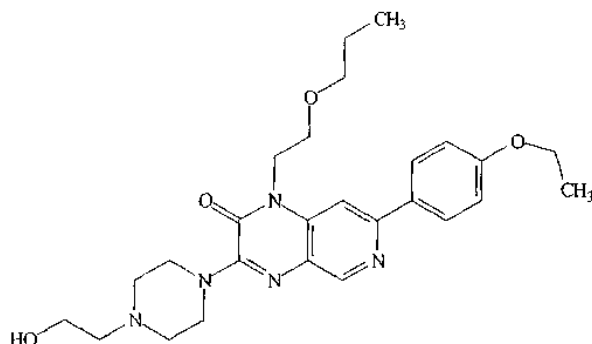
Пример 23. 3-[4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-[4-(гидроксиметил)фенил]-1-(2-пропоксиэтил)-пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 2-(пиперазин-1-ил)этанола на стадии 6 и 4-(гидроксиметил)фенилбороновой кислоты на стадии 7.

HRMS m/z 468,2537 (рассчитано для $M+H$: 468,2611).

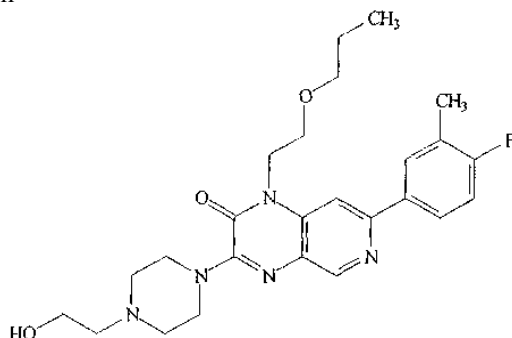
Пример 24. 7-(4-Этоксифенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 2-(пиперазин-1-ил)этанола на стадии 6 и 4-этоксифенилбороновой кислоты на стадии 7.

HRMS m/z 482,2747 (рассчитано для $M+H$: 482,2767).

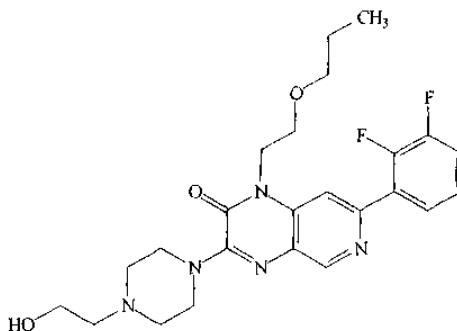
Пример 25. 7-(4-Фтор-3-метилфенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)-пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 2-(пиперазин-1-ил)этанола на стадии 6 и 4-фтор-3-метилфенилбороновой кислоты на стадии 7.

HRMS m/z 470,2620 (рассчитано для $M+H$: 470,2567).

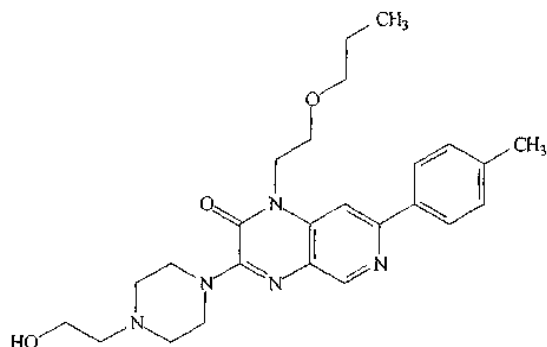
Пример 26. 7-(2,3-Дифторфенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-*b*]пиазин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 2-(пиперазин-1-ил)этанола на стадии 6 и 2,3-дифторфенилбороновой кислоты на стадии 7.

HRMS m/z 474,2396 (рассчитано для $M+H$: 474,2317).

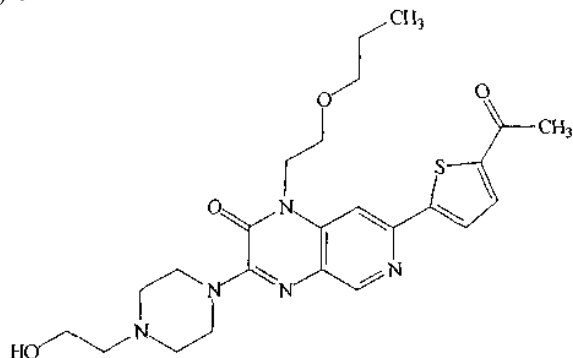
Пример 27. 3-[4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)-7-паратоллилпиридо[3,4-*b*]пиазин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 2-(пиперазин-1-ил)этанола на стадии 6 и 4-метилфенилбороновой кислоты на стадии 7.

HRMS m/z 452,2651 (рассчитано для $M+H$: 452,2661).

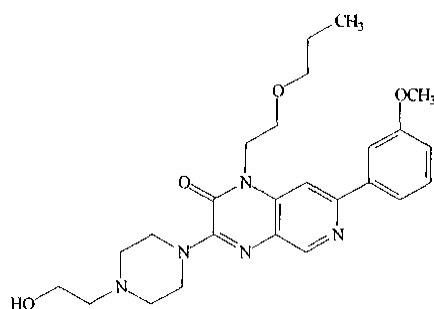
Пример 28. 7-(5-Ацетилтиофен-2-ил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)-пиридо[3,4-*b*]пиазин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 2-(пиперазин-1-ил)этанола на стадии 6 и 5-ацетилтиофен-2-ил-2-бороновой кислоты на стадии 7.

HRMS m/z 486,2128 (рассчитано для $M+H$: 486,2175).

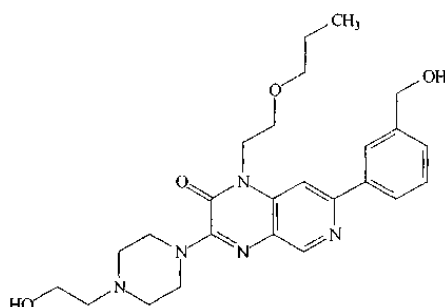
Пример 29. 3-[4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(3-метоксифенил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 2-(пиперазин-1-ил)этанола на стадии 6 и 3-метоксифенилбороновой кислоты на стадии 7.

HRMS m/z 468,2603 (рассчитано для $M+H$: 468,2611).

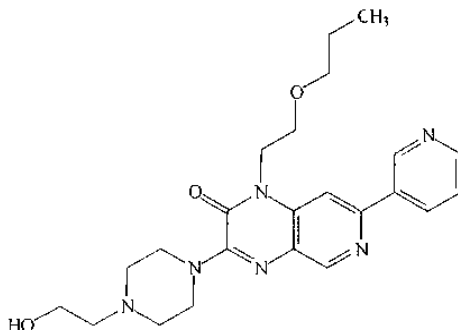
Пример 30. 3-[4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(3-(гидроксиметил)фенил)-1-(2-пропоксиэтил)-пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 2-(пиперазин-1-ил)этанола на стадии 6 и 3-(гидроксиметил)фенилбороновой кислоты на стадии 7.

HRMS m/z 468,2550 (рассчитано для $M+H$: 468,2611).

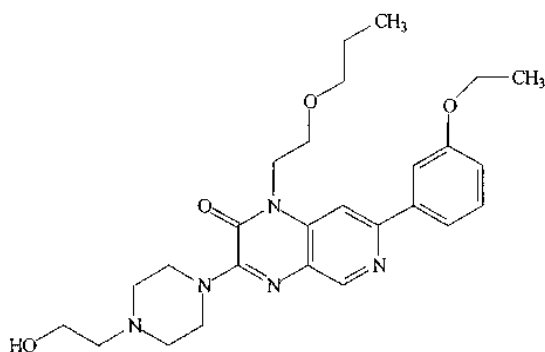
Пример 31. 3-[4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)-7-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 2-(пиперазин-1-ил)этанола на стадии 6 и пиридин-3-ил-3-бороновой кислоты на стадии 7.

HRMS m/z 439,2361 (рассчитано для $M+H$: 439,2458).

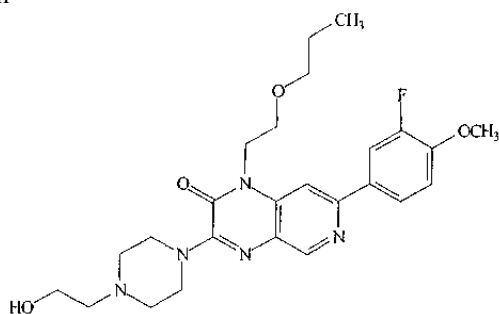
Пример 32. 7-(3-Этоксифенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 2-(пиперазин-1-ил)этанола на стадии 6 и 3-этоксифенилбороновой кислоты на стадии 7.

HRMS m/z 482,2743 (рассчитано для $M+H$: 482,2767).

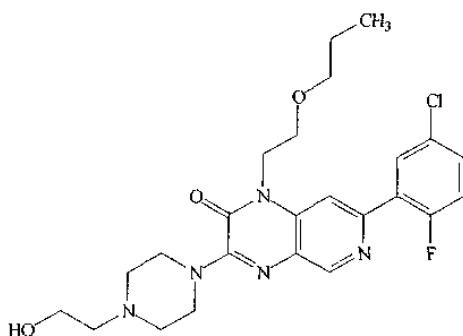
Пример 33. 7-(3-Фтор-4-метоксифенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)-пиридо[3,4-*b*]пиазин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 2-(пиперазин-1-ил)этанола на стадии 6 и 3-фтор-4-метоксифенилбороновой кислоты на стадии 7.

HRMS m/z 486,2608 (рассчитано для $M+H$: 486,2516).

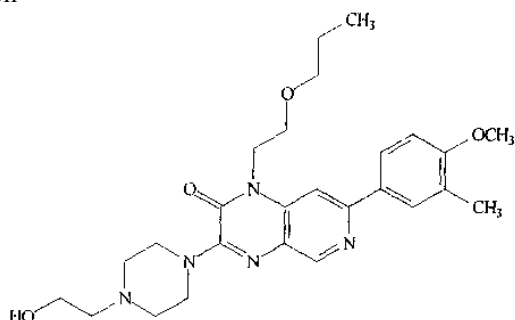
Пример 34. 7-(5-Хлор-2-фторфенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)-пиридо[3,4-*b*]пиазин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 2-(пиперазин-1-ил)этанола на стадии 6 и 5-хлор-2-фторфенилбороновой кислоты на стадии 7.

HRMS m/z 490,1991 (рассчитано для $M+H$: 490,2021).

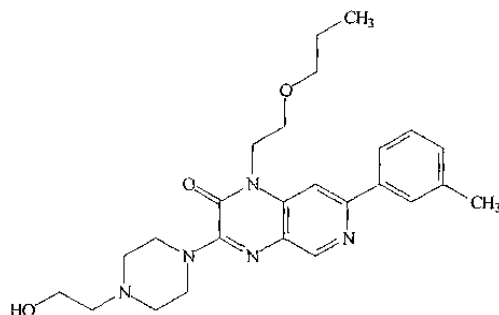
Пример 35. 3-[4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(4-метокси-3-метилфенил)-1-(2-пропоксиэтил)-пиридо[3,4-*b*]пиазин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 2-(пиперазин-1-ил)этанола на стадии 6 и 4-метокси-3-метилфенилбороновой кислоты на стадии 7.

HRMS m/z 482,2771 (рассчитано для $M+H$: 482,2767).

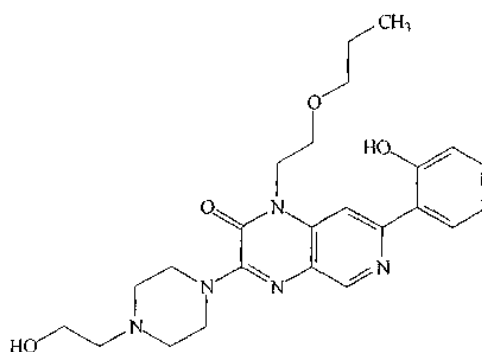
Пример 36. 3-[4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)-7-метатоллилпиридо[3,4-*b*]пиазин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 2-(пиперазин-1-ил)этанола на стадии 6 и 3-метилфенилбороновой кислоты на стадии 7.

HRMS m/z 452,2672 (рассчитано для $M+H$: 452,2661).

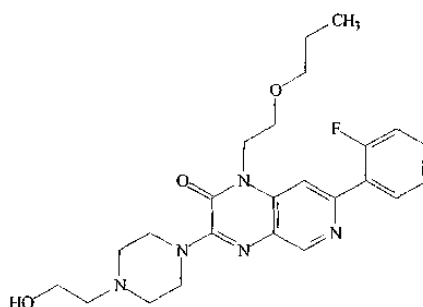
Пример 37. 3-[4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(2-гидроксифенил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 2-(пиперазин-1-ил)этанола на стадии 6 и 2-гидроксифенилбороновой кислоты на стадии 7.

HRMS m/z 454,2383 (рассчитано для $M+H$: 454,2383).

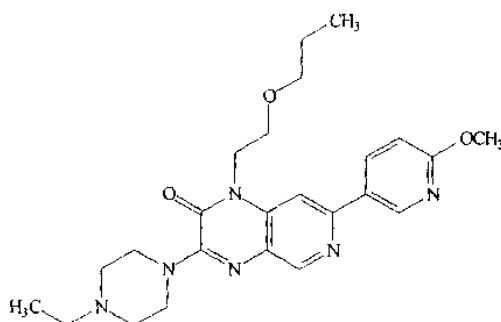
Пример 38. 7-(2-Фторфенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 2-(пиперазин-1-ил)этанола на стадии 6 и 2-фторфенилбороновой кислоты на стадии 7.

HRMS m/z 456,2417 (рассчитано для $M+H$: 456,2411).

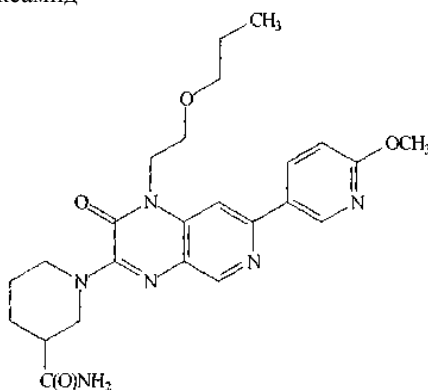
Пример 39. 3-(4-Этилпиперазин-1-ил)-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 1-этилпиперазина на стадии 6.

LRMS m/z 453,3 (рассчитано для $M+H$: 453,5).

Пример 40. 1-[1,2-Дигидро-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-3-ил]пиперидин-3-карбоксамид

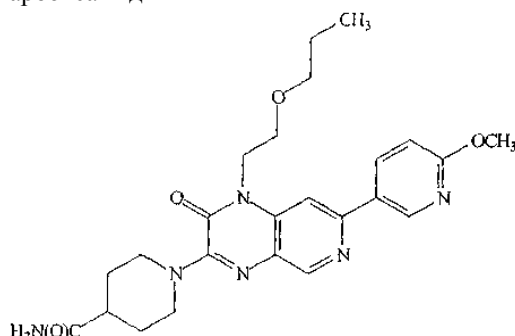


Получили, как в примере 1, с использованием пиперидин-3-карбоксамид на стадии 6.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,82-8,78 (2H), 8,28-8,26 (1H), 7,69 (1H), 7,26 (1H), 6,88-6,85 (1H), 5,67 (1H), 4,52-4,40 (2H), 4,23-4,18 (1H), 4,02 (3H), 3,90-3,71 (4H), 3,44-3,37 (2H), 2,71-2,66 (1H), 2,31-2,25 (1H), 1,92-1,77 (3H), 1,60-1,45 (3H), 0,90-0,80 (3H);

LRMS m/z 467,2 (рассчитано для $\text{M}+\text{H}$: 467,5).

Пример 41. 1-[1,2-Дигидро-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-3-ил]пиперидин-4-карбоксамид

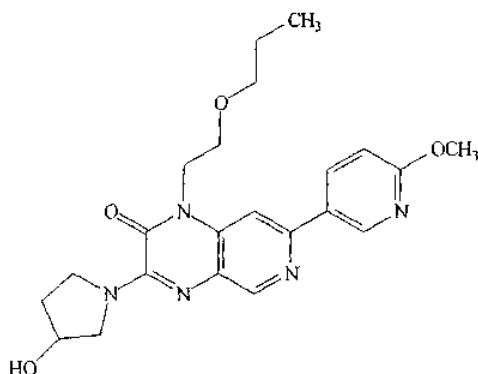


Получили, как в примере 1, с использованием пиперидин-4-карбоксамид на стадии 6.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,78-8,74 (2H), 8,28-8,25 (1H), 7,66 (1H), 6,88-6,85 (1H), 5,58-5,53 (2H), 4,99-4,96 (2H), 4,46-4,28 (2H), 4,02 (3H), 3,84-3,79 (2H), 3,44-3,37 (2H), 3,13-3,07 (2H), 2,65 (1H), 2,06-1,86 (3H), 1,56-1,47 (3H), 0,90-0,82 (3H);

LRMS m/z 467,2 (рассчитано для $\text{M}+\text{H}$: 467,5).

Пример 42. 3-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он

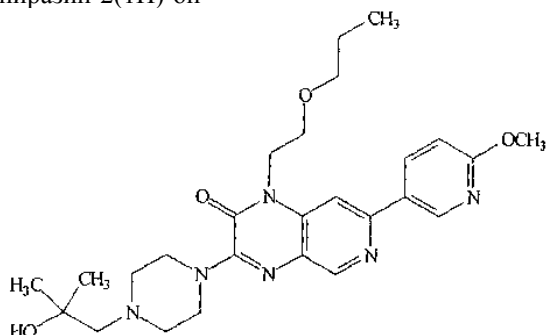


Получили, как в примере 1, с использованием пирролидин-3-ола на стадии 6.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,74-8,71 (2H), 8,26-8,23 (1H), 7,61 (1H), 6,86-6,84 (1H), 4,73 (1H), 4,43-4,01 (9H), 3,79-3,76 (2H), 3,40-3,37 (2H), 2,08 (3H), 1,57-1,39 (2H), 0,90-0,82 (3H);

LRMS m/z 426,2 (рассчитано для $\text{M}+\text{H}$: 426,5).

Пример 43. 3-[4-(2-Гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он

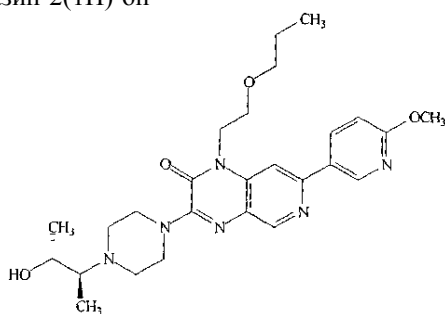


Получили, как в примере 1, с использованием 2-метил-1-(пиперазин-1-ил)пропан-2-ола на стадии 6.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,75 (2H), 8,24-8,22 (1H), 7,61 (1H), 6,84-6,82 (1H), 4,42-4,39 (2H), 3,99 (7H), 3,81-3,76 (2H), 3,38 (2H), 3,10-3,00 (1H), 2,81-2,78 (4H), 2,39 (2H), 1,53-1,46 (2H), 1,25 (6H), 0,81-0,75 (3H);

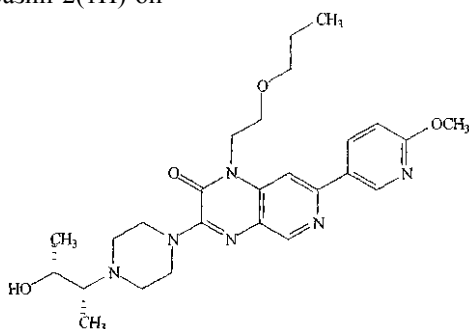
LRMS m/z 497,4 (рассчитано для $\text{M}+\text{H}$: 497,6).

Пример 44. 3-{4-[(2S,3R)-3-Гидроксибутан-2-ил]пиперазин-1-ил}-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиразин-2(1H)-он



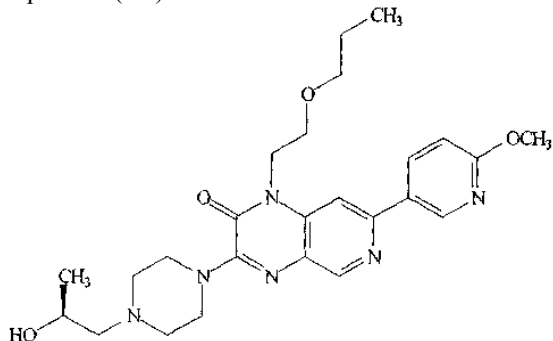
Получили, как в примере 1, с использованием (2R,3S)-3-(пиперазин-1-ил)бутан-2-ола на стадии 6. HRMS m/z 497,4 (рассчитано для M+H: 497,6).

Пример 45. 3-{4-[(2R,3R)-3-Гидроксибутан-2-ил]пиперазин-1-ил}-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиразин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием (2R,3R)-3-(пиперазин-1-ил)бутан-2-ола на стадии 6. HRMS m/z 497,4 (рассчитано для M+H: 497,6).

Пример 46. 3-{4-[(S)-2-Гидроксипропил]пиперазин-1-ил}-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиразин-2(1H)-он

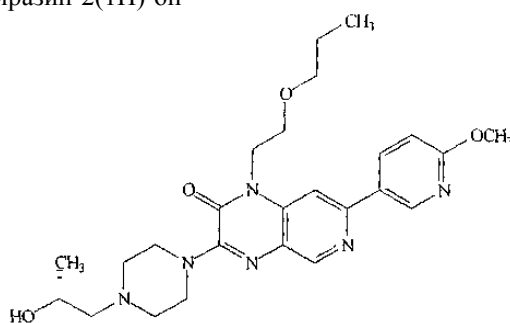


Получили, как в примере 1, с использованием (S)-1-(пиперазин-1-ил)пропан-2-ола на стадии 6.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,76 (2H), 8,25 (1H), 7,62 (1H), 6,85-6,82 (1H), 4,71 (2H), 4,43-3,91 (7H), 3,80-3,74 (2H), 3,38-3,35 (2H), 2,83-2,80 (2H), 2,57-2,54 (2H), 2,38-2,29 (2H), 1,54-1,45 (2H), 1,32-1,25 (5H), 0,96-0,79 (3H);

HRMS m/z 483,3 (рассчитано для M+H: 483,6).

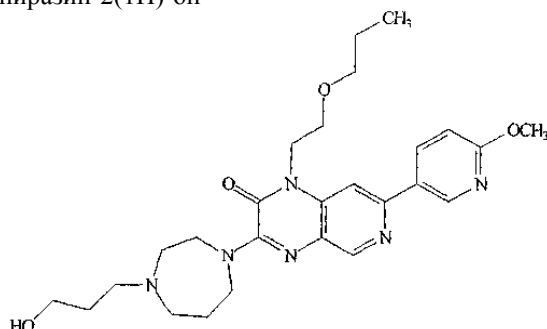
Пример 47. 3-{4-[(R)-2-Гидроксипропил]пиперазин-1-ил}-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиразин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием (R)-1-(пиперазин-1-ил)пропан-2-ола на стадии 6.

HRMS m/z 483,3 (рассчитано для $M+H$: 483,6).

Пример 48. 3-[4-(3-Гидроксипропил)-1,4-дiazепан-1-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиразин-2(1H)-он



Получили, как в примере 1, с использованием 3-(1,4-дiazепан-1-ил)пропан-1-ола на стадии 6.

HRMS m/z 497,4 (рассчитано для $M+H$: 497,6).

О. Анализы *in vitro*.

Способ 1. Анализ сцинтилляционной близости ингибирования фермента PDE-5 в человеческих тромбоцитах.

Значение IC_{50} тестируемого соединения может быть определено с помощью анализа *in vitro* с использованием фермента PDE-5, выделенного из человеческих тромбоцитов. Значение IC_{50} представляет собой концентрацию тестируемого соединения, необходимую для ингибирования гидролиза cGMP посредством фермента PDE-5 на 50% по сравнению с активностью неингибированных контролей.

Фермент PDE-5 для использования в данном анализе может быть получен из человеческих тромбоцитов подходящей модификацией способа Томпсона (Thompson, W.J. et al.; Biochemistry, 18(23), 5228-5237, 1979, как описано Ballard S.A. et al.; J. Urology. 159(6), 2164-2171, 1998). Фермент PDE-5, полученный таким образом, может быть использован для катализа гидролиза [3H]-cGMP (Amersham Biosciences) до 5'-нуклеотид-[3H]-GMP. [3H]-GMP связывают с шариками силиката иттрия для SPA (анализа сцинтилляционной близости) (Amersham Biosciences) и детектируют посредством сцинтилляционного считывания. Более конкретно, эффект тестируемого соединения при различных концентрациях может быть оценен в данном анализе путем приведения в контакт соединения с заданным количеством фермента PDE-5 в присутствии субстрата (cGMP или cAMP в соотношении 3:1 немеченого к [3H]-меченому). Сцинтилляционное считывание может быть использовано, как описано выше, для определения относительной активности фермента PDE-5. Ингибирование активности фермента PDE-5 затем рассчитывают относительно общей активности фермента PDE-5 неингибированных контролей.

Анализ IC_{50} PDE-5: формат 96-луночного микротитрационного планшета.

Реагенты.

Буфер А: 20 мкМ Tris-HCl, 5 мкМ $MgCl_2$, pH 7,4.

Буфер В: 2 мг/мл бычьего сывороточного альбумина (BSA) в буфере А (буфер для фермента).

Субстрат cGMP: конечная концентрация 500 нМ в анализе.

Количество добавляемого 3H -меченого субстрата зависит от конкретной активности [3H]-cGMP и субстрат cGMP разбавляют исходным 10 мкМ раствором охлажденного cGMP в буфере А для получения конечной концентрации субстрата 500 нМ в данном анализе.

Фермент PDE: готовили в буфере В. Фактор разведения определяется активностью фермента.

Шарики для SPA: суспензия 20 мг/мл, приготовленная в dH_2O .

<u>Положительный контроль</u>	<u>Отрицательный контроль</u>	<u>Стандарт/Тестируемое соединение</u>
2 мкл 100% DMSO	2 мкл 100% DMSO	2 мкл Стандарта/Тестируемого соединения
25 мкл Буфера А	25 мкл Буфера А	25 мкл Буфера А
25 мкл фермента	25 мкл Буфера В	25 мкл фермента
50 мкл субстрата	50 мкл субстрата	50 мкл субстрата
50 мкл SPA для остановки	50 мкл SPA для остановки	50 мкл SPA для остановки

Исходные растворы стандарта и тестируемого соединения готовили в концентрации 5 мМ в 100% DMSO. Соединение подвергали серийному разведению в планшете для разведений с использованием 10-точечного 1/2-логарифмического формата разведения. Разведение 2 мкл соединения добавляли в двух повторностях в лунки планшета для анализа. 2 мкл 100% DMSO добавляли в обозначенные контрольные лунки. 25 мкл буфера А добавляли во все лунки. 25 мкл буфера В добавляли в лунки для отрицательного контроля. 25 мкл фермента добавляли в остальные лунки. 50 мкл субстрата добавляли в каждую лунку. Планшеты герметично закрывали и инкубировали в течение 60 мин на планшетном шейкере при 30°C. 50 мкл шариков для SPA добавляли для остановки реакции. Планшеты снова герметично закрывали и встряхивали в течение 15 мин для того, чтобы обеспечить связывание шариков с GMP продуктом. Шарик оставляли оседать в течение 30 мин и затем считывали на сцинтилляционном счетчике NXT TopCount. Данные анализировали путем нанесения результатов скрининга планшетов на кривую. Процент ингибирования в данном анализе рассчитывали следующим образом:

$$\text{Ингибирование (\%)} = \frac{[(\text{максимальное значение минус значение для соединения}) / (\text{максимальное значение минус минимальное значение})] \times 100}{100}$$

Значение IC₅₀ определяют из сигмоидальных кривых доза-ответ активности фермента против концентрации соединения.

Способ 2. Альтернативный анализ сцинтилляционной близости ингибирования фермента PDE-5 в человеческих тромбоцитах

Значение IC₅₀ тестируемого соединения также может быть определено в альтернативном анализе in vitro, который отличается от способа 1, как описано ниже.

Анализ IC₅₀ PDE-5: формат 96-луночного микротитрационного планшета.

Реагенты.

Буфер А: 20 мМ Tris-HCl, 5 мМ MgCl₂, pH 7,4.

Буфер В: 2 мг/мл BSA в буфере А (буфер для фермента).

Субстрат cGMP: конечная концентрация 50 нМ в анализе.

Количество добавляемого ³H-меченого субстрата зависит от конкретной активности [³H]-cGMP и его разбавляют в буфере А.

Фермент PDE: готовили в буфере В. Фактор разведения определяется активностью фермента.

Шарики для SPA: суспензия 4 мг/мл, приготовленная в dH₂O.

<u>Положительный контроль</u>	<u>Отрицательный контроль</u>	<u>Стандарт/Тестируемое соединение</u>
3 мкл 100% DMSO	3 мкл 100% DMSO	3 мкл Стандарта/Тестируемого соединения
27 мкл Буфера А	27 мкл Буфера А	27 мкл Буфера А
30 мкл фермента	30 мкл Буфера В	30 мкл фермента
30 мкл субстрата	30 мкл субстрата	30 мкл субстрата
30 мкл SPA для остановки	30 мкл SPA для остановки	30 мкл SPA для остановки

Исходные растворы стандарта и тестируемого соединения готовили в концентрации 2 мМ в 100% DMSO. Тестируемое соединение подвергали серийному разведению в планшете для разведений с использованием 8-точечного 1/5-логарифмического формата разведения, так чтобы исходная концентрация в данном анализе составляла 2 мМ для изначального скрининга IC₅₀. 27 мкл буфера А добавляли во все лунки планшетов для анализа. Из планшета для разведений 3 мкл разведенного соединения доставляли в двух повторностях или добавляли по 3 мкл 100% DMSO (для положительного и отрицательного контролей). Добавляли 30 мкл фермента. Для лунок с отрицательным контролем буфер В заменяли вместо фермента. 30 мкл меченого субстрата добавляли во все лунки.

После инкубации в течение 60 мин при комнатной температуре реакцию останавливали добавлением 30 мкл шариков силиката иттрия. Эти шарики плотные и требуют постоянного встряхивания во время

добавления в планшет. Планшеты герметично закрывали и встряхивали на планшетном шейкере в течение 15 мин для обеспечения связывания шариков с GMP продуктом.

После оставления планшетов на 30 мин для осаждения шариков их считывали на сцинтилляционном счетчике NXT TopCount и данные анализировали следующим образом. Значения процента ингибирования рассчитывали с использованием средних от 0 и 100% контролей на каждый планшет. Оценки 4-параметрической логистической сигмоидальной модели доза-ответ затем рассчитывали с использованием достаточного уровня значений процента ингибирования для соединения. Формула для четырехпараметрической логистической модели может быть выражена как

$$Y = ((a-d)/(1+(X/c)^b)) + d,$$

где Y представляет собой ответ;

X представляет собой концентрацию;

a представляет собой нижнюю границу асимптоты (минимальный ответ);

d представляет собой верхнюю границу асимптоты (максимальный ответ);

c представляет собой модель IC₅₀ (в тех же самых единицах, что и X) и

b представляет собой угол наклона (как описано в De Lean, A., P.J. Munson, и D. Rodbard ("Simultaneous analysis of families of sigmoidal curves: application to bioassay, radioligand assay, and physiological dose-response curves". Am. J. Physiol. 235(2): E97-E102, 1978). Эти оценки использовали для расчета концентрации, которая соответствует 50% ингибированию.

Соединения были протестированы в соответствии со способом 2, описанным выше, с получением значений IC₅₀, указанных в табл. В.

Таблица В			
Пример №	IC ₅₀ PDE5 (нМ)	Пример №	IC ₅₀ PDE5 (нМ)
1	3,28	25	1,87
2	2,38	26	47,1
3	1,01	27	9,31
4	0,225	28	43,1
5	0,203	29	3,07
6	0,313	30	311
7	0,083	31	45,8
8	0,517	32	158
9	0,248	33	13,6
10	0,193	34	12,6
11	0,177	35	1,69
12	0,721	36	423
13	1,35	37	18,1
14	832	38	42,2
15	1190	39	0,217
16	3,34	40	0,296
17	7,71	41	0,249
18	29,9	42	0,421
19	102	43	0,208
20	1,59	44	0,33
21	413	45	0,295
22	>2000	46	0,306
23	1790	47	0,226
24	1400	48	1,07

Р. Анализы ex vivo.

Способ 3. Анализ аортального кольца.

Тестируемое соединение может быть протестировано в анализе ex vivo, в котором измеряют прямую релаксацию аортальных колец крысы под воздействием соединения. В данном анализе тестируемое соединение вызывает релаксацию аортального кольца путем усиления сигнала сGMP, вызванного стабильным экзогенным донором оксида азота, диэтилтриамина NONO-атом (диацен-1-ил-1,2-диолатом) ("DETA-NO"). Значение EC₅₀ с 95% доверительными интервалами для вызванной соединением релаксации рассчитывали в виде индекса эффективности. Значение EC₅₀ представляет собой концентрацию тестируемого соединения, которая дает 50% от максимально возможного эффективного ответа для тестируемого соединения.

У самцов крыс Sprague-Dawley (250-350 г) вызывали асфиксию, используя газообразный CO₂, и их грудные аорты осторожно вырезали и помещали в буфер Кребса. Затем аорты осторожно иссекали для

освобождения от соединительной ткани и разделяли на 8 частей, каждая по 3-4 мм длиной.

Аортальные кольца подвешивали между параллельными струнами из нержавеющей стали с водяной рубашкой (37°C), 15-мл партии ткани с напряжением в покое 1 г. Напряжение измеряли с использованием изометрических датчиков напряжения и записывали с использованием системы Ponemah tissue platform. Каждый препарат оставляли уравниваться в течение по меньшей мере 60 мин до тестирования соединения. Во время этого периода ткани также инкубировали с 200 мкМ NG-монометил-L-аргинина ("L-NMMA") и среды для инкубации заменяли каждые 15-20 мин (L-NMMA добавляли после каждой промывки для поддержания конечной концентрации при 200 мкМ в каждой партии ткани).

После периода уравнивания записывали исходные уровни напряжения для каждой ткани. Оценивали сосудосуживающий ответ на фенилэфрин (1 мкМ) и затем, когда ответ на фенилэфрин достигал максимума, реактивность сосудов оценивали посредством стимула ацетилхолином (1 мкМ). После еще одного периода промывки записывали значение второго исходного уровня после добавления сосудосуживающего агента норадреналина (25 нМ) к каждой партии и инкубировали ткани в течение периода времени (приблизительно 15 мин), достаточного для того, чтобы ткани достигли постоянного стабильного тонуса. Импульс экзогенного оксида азота прикладывали с использованием стабильного донора оксида азота DETA-NO. Концентрацию DETA-NO титровали (в совокупности с приращениями в поллогарифма) для достижения приблизительно 5-15% расслабления предсокращения, вызванного норадреналином. Суммарные кривые концентрация-ответ строили для индивидуального кольца, обычно используя 5 доз/кольцо и оставляя на 15 мин между каждым добавлением.

Способ 4. Альтернативный анализ аортального кольца.

Способ 3 может быть модифицирован с предоставлением альтернативного протокола для измерения прямой релаксации аортальных колец крысы под воздействием тестируемого соединения. Этот альтернативный способ отличается от способа 3, как описано ниже.

Для данного альтернативного способа эндотелий сначала удаляют осторожным протиранием про-светов сосудов вместе между пальцами перед приготовлением препарата колец (оголенные кольца). Напряжение в покое устанавливают на 2 г и оценивают сосудосуживающий ответ на максимальную концентрацию фенилэфрина (1 мкМ) с последующими (после периода отмывки) двумя дополнительными воздействиями 300 нМ фенилэфрина. Взаимосвязь концентрация-ответ на норадреналин строят для каждой ткани в пределах диапазона концентраций от 0,1 до 300 нМ. После еще одного периода отмывки ткани связывают с EC₉₀ концентрацией норадреналина для тестируемого соединения.

Q. Биологические протоколы - анализы in vivo.

Способ 5. Анализ Culex™.

Действие тестируемого соединения на системное артериальное кровяное давление можно оценить на модели находящихся в сознании крыс со спонтанной гипертензией ("SHR") с предварительно введенным катетером. Этот анализ выполняют с использованием системы с автоматизированным отбором проб крови ("ABS"). Система Culex™ ABS (Bioanalytical System, Inc., West Lafayette, IN) включает портативный компьютер, четыре контрольных блока и метаболические клетки. Данная система ABS позволяет проводить сбор множества образцов крови у индивидуальной крысы без какого-либо стрессового воздействия на животное. В дополнение система ABS позволяет проводить сбор проб мочи, которые могут быть потенциально использованы для идентификаций биомаркеров. Благодаря этому подходу проводят одновременно исследование эффективности и стандартные фармакокинетические исследования у находящихся в сознании нефиксированных SHR крыс с определением взаимосвязи между концентрацией свободного лекарства в плазме или потенциального(ых) биомаркера(ов) и фармакологическим эффектом (снижение среднего артериального кровяного давления).

SHR крыс возрастом 12-16 недель массой приблизительно 300 г подвергают хирургическому введению катетера обеих яремных вен и правой сонной артерии. После восстановления после операции животных помещают в клетки Culex™ и привязывают к реагирующей на движение руке с датчиком, который контролирует движение в клетке, когда животное передвигается, для предотвращения закручивания катетера. Соединения делают между катетером, вставленным в правую яремную вену, и набором стерильных пробирок Culex™ для отбора проб крови, и катетером, вставленным в левую яремную вену, для введения соединения, а катетер в правой сонной артерии подсоединяют к датчику давления для мониторинга кровяного давления. Для сохранения раскрытого состояния катетера катетер в правой яремной вене поддерживают под "наклонной" функцией Culex™, которая наполняет катетер 20 мкл солевого раствора гепарина (10 единиц/мл) каждые 12 мин или между актами отбора проб, и катетер в левой яремной вене наполняется солевым раствором гепарина (20 единиц/мл). Раскрытое состояние катетера в правой сонной артерии поддерживают медленной инфузией солевого раствора гепарина либо непосредственно в расширенную систему пробирок, когда кровяное давление не записывается, либо через датчик давления во время мониторинга кровяного давления. Животных оставляют для акклиматизации в течение по меньшей мере 2 ч перед оценкой соединения. Тестируемое соединение может быть введено внутривенно или через пероральный желудочный зонд. Протоколы отбора проб крови (время и объем проб) запрограммированы в компьютерной программе Culex™. Суммарное количество отбираемой крови от каждо-

го животного не должно превышать 750 мкл/24 ч и 10 мл/кг за две недели. Контролируют частоту сердечных сокращений, кровяное давление и концентрацию лекарства. Системное артериальное кровяное давление и частоту сердечных сокращений записывают посредством PONEMAN (Gould Instrument System, Valley View, OH), датчика давления, через систему сбора данных для артериального кровяного давления и частоты сердечных сокращений в течение 6-24 ч на основании экспериментального протокола. Среднее артериальное кровяное давление (первичный результат) анализируют для оценки эффективности соединения.

Образцы крови анализируют для измерения концентрации лекарства в плазме с использованием способа LC/MS/MS, описанного ниже, и для оценки потенциальных биомаркеров.

Способ LC/MS/MS.

Приготовление образца: образцы плазмы (50 мкл неизвестного, контрольного или слепого опыта) смешивали с 10 мкл смеси ацетонитрил:вода или стандартного раствора тестируемого соединения и 150 мкл раствора внутреннего стандарта (100 нг/мл тестируемого соединения в ацетонитриле). Эту смесь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 5 мин и 125 мкл супернатанта переносили в 96-луночный планшет. Растворитель выпаривали в потоке азота и остаток вновь разбавляли в смеси 80 мкл ацетонитрила/0,1% водная муравьиная кислота (20:80 об./об.).

Каждый приготовленный образец объемом 20 мкл инъецировали в колонку Phenomenex Synergi 4 мкм MAX-RP 2,0×75 мм и элюировали при 0,4 мл/мин с использованием градиента элюции от 0,1% водной муравьиной кислоты (подвижная фаза А) до ацетонитрила (подвижная фаза В). Программа градиента заключается в применении сначала 90% подвижной фазы А с последующим линейным градиентом до 75% подвижной фазы В от 0,2 до 1,15 мин после инъекции и удерживанием при 75% подвижной фазы В до 2,0 мин. Подвижную фазу линейно меняли снова до 90% подвижной фазы А от 2,00 до 2,10 мин, и следующая инъекция имела место при 3,00 мин. Детекцию осуществляли посредством масс-спектрометрии с использованием электрораспыления в режиме положительных ионов (ESI) с мониторингом множественной реакции переходов m/z 454,00 (MH^+ тестируемого соединения) \rightarrow m/z 408,00, m/z 466,24 (MH^+ тестируемого соединения) \rightarrow 409,33. Напряжение распыления ионов устанавливали при 5000. Калибровочную кривую строили с использованием соотношений площади пиков анализируемого вещества относительно внутреннего стандарта. Испытуемые концентрации определяли путем обратного расчета из их соотношений площадей пиков против калибровочной кривой.

Способ 6. Имплантация радиопередатчиков и последующий скрининг кровяного давления посредством телеметрии у крыс со спонтанной гипертензией.

Крыс SHR анестезировали газообразным изофлураном посредством аппарата для анестезии изофлураном, который откалиброван для доставки изофлурана в диапазоне процентных содержаний в виде кислородного пропускания через внутренние камеры этого аппарата. Животных помещали в камеру ввода и вводили изофлуран при 4-5% для достижения схемы анестезии для хирургического вмешательства. Затем их поддерживали при 1-2% во время хирургической процедуры через носовой конус, причем изофлуран доставлялся через устройство меньшего размера для анестезии изофлураном на операционном столе.

После введения анестезии крысам имплантировали радиопередатчики с помощью асептических процедур с использованием имеющихся в продаже стерильных блоков для радиотелеметрии (Data Sciences, International, Roseville, MN 55113-1136). Перед операцией область хирургического вмешательства сбрасывали, вычищали антимикробным раствором Dial™ (содержащим 4% хлоргексидина глюконата и 4% изопропилового спирта), а затем путем применения распыляемого раствора йода (10%). Проводили лапаротомический разрез размером от 2,5 до 3,0 см и в абдоминальную область имплантировали блоки для радиотелеметрии, при этом в брюшную аорту вводили катетер. Ретракторы Baby Weitlaner использовали для поддержания мягких тканей. Участок брюшной аорты размером 1 см частично иссекали и этот участок быстро захватывали, пунктировали иглой 21 калибра и в сосуд вводили катетер и одинарной хирургической шелковой нитью 4.0 пришивали к прилегающей поясничной мышце. Корпус передатчика затем вставляли в брюшную полость и одновременно прикрепляли к стенке брюшной мышцы, в то же время зашивая хирургической шелковой нитью 4.0. Поверхность кожи зашивали субдермальной непрерывной рассасывающейся хирургической нитью 4.0. Осуществляли подкожное введение (s.c.) маркаина с последующим местным нанесением йода на линию шва и область вокруг нее соответственно после зашивания. Все крысы получали послеоперационную инъекцию бупренорфина 0,05 мг/кг, s.c, перед возвращением в сознание. Типичный объем дозы для крысы 0,300 кг составляет 0,050 мл. Перед введением бупренорфина крысы должны полностью оправиться от их операционной анестезии. Затем они получают такую же дозу один раз ежедневно в течение 2 последующих суток, до тех пор пока животное не покажет, что оно справилось с послеоперационной болью.

После операции крыс возвращали в свои клетки и располагали индивидуально на твердое дно клетки с бумажной подстилкой. Перед тем как начать экспериментальные процедуры, давали период не менее 7 суток для восстановления. Было обнаружено, что крысы обычно были гипертензивными в течение нескольких суток после операции и возвращались до "нормотензивных" уровней приблизительно к 7

суткам после операции. На протяжении всего времени эксперимента они употребляли в пищу стандартный корм для крыс и воду по потребности.

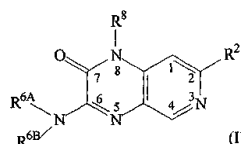
Тестируемые соединения вводили внутривентрикулярно (i.g.) через зонд с использованием иглы из нержавеющей стали 2,5 дюйма, 18 калибра, для искусственного питания с канюлей на конце. Для однократного ежедневного дозирования целевой объем составляет 3,33 мл/кг i.g. Дозовый объем тестируемого соединения составляет приблизительно 1 мл/крысу. Носители, в которых вводят тестируемое соединение, представляют собой метилцеллюлозу (0,5%) плюс Tween 80 (0,1%) в 50 мМ цитратном буфере с pH 5,0.

Данные по кровяному давлению получают с использованием программы для сбора данных Data Sciences International's (версия 3.0). Пробы на кровяное давление записывают с интервалами 1,5-3 мин в течение 5 с за период 24 ч в сутки для полного исследования. Эти данные переводят программой анализа данных Data Science's в усредненные интервалы желаемого времени. Все другие преобразования данных осуществляют в электронных таблицах Microsoft Excel™.

Все документы, упомянутые в данном описании, специально включены путем ссылки, как если бы они были изложены полностью. При указании элементов настоящего изобретения или его предпочтительного(ых) воплощения(ий) в единственном числе подразумевается указание одного или более таких элементов. Термины "содержащий", "включающий" и "имеющий" являются охватывающими и предназначены для указания на то, что они могут включать дополнительные элементы, отличные от тех, которые перечислены.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение или фармацевтически приемлемая соль соединения, где указанное соединение имеет структуру формулы (I)



где R² выбран из группы, состоящей из арила и 5-10-членного кольцевого гетероарила, где указанные заместители R² арил и гетероарил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, алкила, -OR²⁰¹, -C(O)R²⁰¹, -OC(O)R²⁰¹, -C(O)OR²⁰¹, -NR²⁰¹R²⁰², -N(R²⁰²)C(O)R²⁰², -C(O)NR²⁰¹R²⁰², -C(O)NR²⁰¹C(O)R²⁰², -SR²⁰¹, -S(O)R²⁰¹ и -S(O)₂R²⁰¹, где указанные алкильные заместители могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, -OR²⁰³ и -C(O)OR²⁰³.

R²⁰¹, R²⁰² и R²⁰³ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила;

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют частично или полностью насыщенный 3-14-членный кольцевой гетероцикл, где указанный гетероцикл может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из водорода, галогена, оксо, алкила, циано, -OR⁶⁰¹, -C(O)R⁶⁰¹, -OC(O)R⁶⁰¹, -C(O)OR⁶⁰¹, -NR⁶⁰¹R⁶⁰², -N(R⁶⁰¹)C(O)R⁶⁰², -C(O)NR⁶⁰¹R⁶⁰² и -C(O)NR⁶⁰¹C(O)R⁶⁰², где указанные алкильные заместители могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -OR⁶⁰³, -C(O)R⁶⁰³, -C(O)OR⁶⁰³, -OC(O)R⁶⁰³, -NR⁶⁰³R⁶⁰⁴, -N(R⁶⁰³)C(O)R⁶⁰⁴, -C(O)NR⁶⁰³R⁶⁰⁴, -C(O)NR⁶⁰³C(O)R⁶⁰⁴, -SR⁶⁰³, -S(O)R⁶⁰³, -S(O)₂R⁶⁰³, -N(R⁶⁰³)S(O)₂R⁶⁰⁴ и -S(O)₂NR⁶⁰³R⁶⁰⁴, C(O)NR⁶⁰³C(O)R⁶⁰⁴, -SR⁶⁰³, -S(O)R⁶⁰³, -S(O)₂R⁶⁰³, -N(R⁶⁰³)S(O)₂R⁶⁰⁴ и -S(O)₂NR⁶⁰³R⁶⁰⁴.

R⁶⁰¹, R⁶⁰², R⁶⁰³ и R⁶⁰⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила;

R⁸ представляет собой алкил; где указанный заместитель R⁸ может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, карбокси, -OR⁸⁰¹, -C(O)R⁸⁰¹, -C(O)OR⁸⁰¹, -OC(O)R⁸⁰¹, -NR⁸⁰¹R⁸⁰², -N(R⁸⁰¹)C(O)R⁸⁰², -C(O)NR⁸⁰¹R⁸⁰² и -C(O)NR⁸⁰¹C(O)R⁸⁰², и

R⁸⁰¹ и R⁸⁰² независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила, где (а) когда указанный алкил представляет собой метил, указанный метил может быть возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями фторо; (б) когда указанный алкил содержит по меньшей мере два атома углерода, указанный алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, карбокси, оксо, алкокси, галогеноалкокси, гидроксиалкокси и карбоксиалкокси;

где указанный алкил относится к линейному или разветвленному насыщенному гидрокарбилу, содержащему от 1 до 6 атомов углерода;

указанный алкокси относится к группе О-алкил, где алкил относится к линейному или разветвленному насыщенному гидрокарбилу, содержащему от 1 до 6 атомов углерода;

указанный гетероарил относится к полностью ненасыщенному (т.е. ароматическому) гетероциклилу и

указанный гетероцикл может содержать 1 кольцо или содержать 2 или 3 кольца, конденсированных вместе, по меньшей мере одно из которых содержит гетероатом, выбранный из N, O и S, в качестве кольцевого атома.

2. Соединение по п.1, где

R^2 выбран из группы, состоящей из фенила, тиенила и пиридинила, где указанные фенил, тиенил и пиридинил R^2 могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, алкила, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ и $-S(O)_2R^{201}$; где указанные алкильные заместители могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, $-OR^{203}$ и $-C(O)OR^{203}$; и

R^{201} , R^{202} и R^{203} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила;

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют частично или полностью насыщенный 5-7-членный кольцевой гетероцикл, где указанный 5-7-членный кольцевой гетероцикл может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, оксо, алкила, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ и $-C(O)NR^{601}R^{602}$, где (а) указанный заместитель алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ и $-C(O)NR^{603}R^{604}$; и

R^{601} , R^{602} , R^{603} и R^{604} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила;

R^8 представляет собой алкил, замещенный группой $-OR^{801}$; и

R^{801} выбран из группы, состоящей из водорода и алкила, где (а) когда указанный алкил представляет собой метил, указанный метил может быть возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями фторо; (б) когда указанный алкил содержит по меньшей мере два атома углерода, указанный алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, гидрокси, карбокси и оксо.

3. Соединение по п.2, где R^8 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный группой $-OR^{801}$, где R^{801} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенный 1, 2 или 3 заместителями фторо; или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.3, где

R^2 выбран из группы, состоящей из фенила, тиенила и пиридинила, где указанные фенил, тиенил и пиридинил R^2 могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из гидрокси, галогена, алкила, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $NR^{201}R^{202}$ и $-S(O)_2R^{201}$, где указанный алкил может быть возможно замещен одной или более группой $-OR^{203}$; и

R^{201} , R^{202} и R^{203} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.4, где указанные фенил, тиенил и пиридинил R^2 могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из гидрокси, хлоро, фторо, метила, метокси, этокси, гидроксиметила, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ и $-S(O)_2CH_2CH_3$; или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.3, где

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила и diazepинила, где указанные пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и diazepинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, алкила, $-OR^{601}$ и $-C(O)NR^{601}R^{602}$, где указанный заместитель алкил может быть возможно замещен одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ и $-NR^{603}R^{604}$; и

R^{601} , R^{602} , R^{603} и R^{604} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.3, где R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила и морфолинила, где указанные пиперидинил, пиперазинил и морфолинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из хлоро, гидрокси, метила, этила, пропила, гидроксиметила, гидроксипропила, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ и $-C(O)NH_2$; или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.3, где R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют пиперазинил, где указанный пиперазинил может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из хлоро, гидрокси, метила, этила, пропила, гидроксиметила, гидроксипропила, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ и $-C(O)NH_2$; или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.3, где

R^2 выбран из группы, состоящей из фенила и пиридинила, где указанные фенил и пиридинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидрокси,

хлоро, фторо, метила, метокси, этокси, гидроксиметила, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ и $-S(O)_2CH_2(CH_3)$; и

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклический, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила и морфолинила, где указанные пиперидинил, пиперазинил и морфолинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из хлоро, гидрокси, этила, гидроксиметила, гидроксипропила, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ и $-C(O)NH_2$; или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.9, где

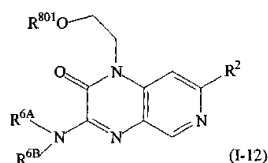
R^2 представляет собой пиридинил, замещенный метокси;

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют пиперазинил, возможно замещенный одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из хлоро, гидрокси, этила, гидроксиметила, гидроксипропила, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ и $-C(O)NH_2$; и

R^8 представляет собой пропоксизил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение его или фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение имеет структуру формулы (I-12)



где R^2 представляет собой пиридинил, возможно замещенный одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, алкила $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-N(R^{202})C(O)R^{202}$, $-C(O)NR^{201}R^{202}$, $-C(O)NR^{201}C(O)R^{202}$ и $-S(O)_2R$; где указанные алкильные заместители могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, $-OR^{203}$ и $-C(O)OR^{203}$;

R^{201} , R^{202} и R^{203} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила;

R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный частично или полностью насыщенный кольцевой гетероциклический, где указанный гетероциклический может быть возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из водорода, галогена, оксо, алкила, циано, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, где указанные алкильные заместители могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-OC(O)R^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, $-N(R^{603})C(O)R^{604}$, $-C(O)NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ и $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, $C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ и $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$;

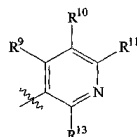
R^{601} , R^{602} , R^{603} и R^{604} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила;

R^{801} выбран из группы, состоящей из водорода и метила, этила и пропила, где указанные метил, этил и пропил могут быть возможно замещены 1, 2 или 3 заместителями фторо,

где указанный алкил относится к линейному или разветвленному насыщенному гидрокарбилу, содержащему от 1 до 6 атомов углерода;

указанный алкокси относится к группе О-алкил, где алкил относится к линейному или разветвленному насыщенному гидрокарбилу, содержащему от 1 до 6 атомов углерода.

12. Соединение по п.11, где R^2 представляет собой



где R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, хлоро, фторо, гидрокси, метила, этила, метокси, этокси, гидроксиметила, гидроксипропила, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ и $-S(O)_2CH_2(CH_3)$; или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п.12, где R^9 , R^{10} и R^{13} , каждый, представляют собой водород и R^{11} выбран из группы, состоящей из водорода, хлоро, фторо, гидрокси, метила, этила, метокси, этокси, гидроксиметила, гидроксипропила, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ и $-S(O)_2CH_2(CH_3)$; или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.12, где R^9 , R^{10} и R^{13} , каждый, представляют собой водород и R^{11} представляет собой метокси; или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п.11, где R^{6A} и R^{6B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклический, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфо-

линила и диазепинила, где указанные пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и диазепинил могут быть возможно замещены одним или более заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из хлоро, гидроксид, метила, этила, пропила, гидроксиметила, гидроксипропила, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из
 7-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(пиперазин-1-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 3-[(1R,4R)-2,5-диазабикло[2.2.1]гепт-2-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 7-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-морфолин-4-ил-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 3-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 3-[3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 трет-бутил-4-[7-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1-(2-пропоксиэтил)-1,2-дигидропиридо[3,4-b]пиазин-3-ил]пиперазин-1-ил}ацетата;
 4-[7-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1-(2-пропоксиэтил)-1,2-дигидропиридо[3,4-b]пиазин-3-ил]пиперазин-1-ил}уксусной кислоты трифторуксуснокислая соль;
 3-[(3S)-4-(2-гидроксиэтил)-3-метилпиперазин-1-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 3-[4-(3-гидроксипропил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 3-[4-(3-гидроксипропил)пиперазин-1-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 3-[4-(2-гидроксиэтил)-1,4-дизепан-1-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 7-(4-хлорфенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(4-гидроксифенил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 7-(4-(диметиламино)-2-метилфенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 7-(3-хлорфенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(4-метоксифенил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 7-(2,4-дифторфенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 7-[4-(этилсульфонил)фенил]-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 7-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(4-изопропоксифенил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(изохинолин-5-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-[4-(гидроксиметил)фенил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 7-(4-этоксифенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 7-(4-фтор-3-метилфенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 7-(2,3-дифторфенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)-7-паратоллилпиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 7-(5-ацетилтиофен-2-ил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(3-метоксифенил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;

3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-[3-(гидроксиметил)фенил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]-
 пиазин-2(1H)-она;
 3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)-7-(пиридин-3-ил)пиридо[3,4-b]пиазин-
 2(1H)-она;
 7-(3-этоксифенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-
 2(1H)-она;
 7-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-
 b]пиазин-2(1H)-она;
 7-(5-хлор-2-фторфенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]-
 пиазин-2(1H)-она;
 3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(4-метокси-3-метилфенил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-
 b]пиазин-2(1H)-она;
 3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)-7-метатолилпиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-
 она;
 3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(2-гидроксифенил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]-
 пиазин-2(1H)-она;
 7-(2-фторфенил)-3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-
 2(1H)-она;
 3-(4-этилпиперазин-1-ил)-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-
 2(1H)-она;
 1-(1,2-дигидро-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-3-
 ил)пиперидин-3-карбоксамид;
 1-(1,2-дигидро-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-3-
 ил)пиперидин-4-карбоксамид;
 3-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]-
 пиазин-2(1H)-она;
 3-[4-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперазин-1-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)-
 пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 3-{4-[(2S,3R)-3-гидроксипропан-2-ил]пиперазин-1-ил}-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропокси-
 этил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 3-{4-[(2R,3R)-3-гидроксипропан-2-ил]пиперазин-1-ил}-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропокси-
 этил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 3-{4-[(S)-2-гидроксипропил]пиперазин-1-ил}-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)-
 пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 3-{4-[(R)-2-гидроксипропил]пиперазин-1-ил}-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)-
 пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она;
 3-[4-(3-гидроксипропил)-1,4-дизапан-1-ил]-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)-
 пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-она
 и их фармацевтически приемлемых солей.

17. Соединение по п.1, представляющее собой 3-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-7-(6-
 метоксипиридин-3-ил)-1-(2-пропоксиэтил)пиридо[3,4-b]пиазин-2(1H)-он или его фармацевтически при-
 емлемую соль.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-17 или его фарма-
 цевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

19. Способ лечения состояния, выбранного из группы, состоящей из сердечно-сосудистого заболе-
 вания, метаболических состояний, состояний центральной нервной системы, легочных состояний, сексу-
 альной дисфункции, боли и почечной дисфункции, включающий введение субъекту, нуждающемуся в
 этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-17 или его фармацевтиче-
 ски приемлемой соли.

20. Способ по п.18, где указанное сердечно-сосудистое состояние представляет собой гипертензию.

21. Способ стимуляции нейронального восстановления у субъекта, включающий введение указан-
 ному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-17 или его фар-
 мацевтически приемлемой соли.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2