



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005119627/04, 19.11.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.11.2003

(30) Конвенционный приоритет:
19.11.2002 US 60/427,221

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2006

(45) Опубликовано: 27.05.2009 Бюл. № 15

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 02/074726 A2, 26.09.2002. WO 00/50402 A, 31.08.2000. WO 95/04046 A, 09.02.1995. WO 95/20578 A, 03.08.1995. RU 2083562 C1, 10.07.1997.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 20.06.2005

(86) Заявка РСТ:
US 03/036986 (19.11.2003)

(87) Публикация РСТ:
WO 2004/046113 (03.06.2004)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пov.
И.А.Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

ШУМАХЕР Ричард А. (US),
ШУМАХЕР Элизабет Дурли (US),
ХОППЕР Аллен Т. (US),
ТЕХИМ Ашок (US)

(73) Патентообладатель(и):

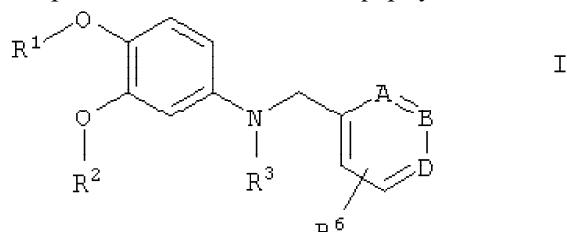
МЕМОРИ ФАРМАСЮТИКЛЗ
КОРПОРЕЙШН (US)

R
U
2
3
5
6
8
9
3
C
2

(54) ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 4

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым нитроксидным соединениям, формулы I:



где один из А, В и D представляет собой N-O и другие представляют собой CR⁶; R¹ представляет собой алкил, содержащий от 1

до 4 атомов углерода, который является разветвленным или неразветвленным и который является незамещенным или замещенным один или несколько раз галогеном; R² представляет собой алкил, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, который является разветвленным или неразветвленным и который является незамещенным или замещенным один или несколько раз галогеном; циклоалкилалкил, содержащий от 3 до 10 атомов углерода, который является незамещенным или замещенным один или несколько раз оксо,

R U 2 3 5 6 8 9 3 C 2

арил, содержащий от 6 до 14 атомов углерода, который является незамещенным или замещенным один или несколько раз OCF_3 ; или гетероциклическую группу, которая является насыщенной, частично насыщенной или ненасыщенной, имеющей от 5 до 10 атомов в кольце, где по крайней мере 1 атом в кольце представляет собой атом N, O или S; R^3 представляет собой циклоалкил, содержащий от 3 до 10 атомов углерода, который является незамещенным или замещенным один или несколько раз оксо; арил, содержащий от 6 до 14 атомов углерода и который является незамещенным или замещенным один или

несколько раз OCF_3 ; или гетероарил, имеющий от 5 до 10 атомов в кольце, в котором по крайней мере 1 атом в кольце представляет собой гетероатом; R^6 представляет собой H или алкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, или его фармацевтически приемлемая соль; а также к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I, к способу ингибирования фермента PDE4, и к способом лечения с использованием данных соединений. Технический результат: получены новые соединения, обладающие полезными биологическими свойствами. 6 н. и 56 з.п. ф-лы.

R U 2 3 5 6 8 9 3 C 2



(51) Int. Cl.
C07D 213/89 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2005119627/04, 19.11.2003

(24) Effective date for property rights:
19.11.2003

(30) Priority:
19.11.2002 US 60/427,221

(43) Application published: 27.01.2006

(45) Date of publication: 27.05.2009 Bull. 15

(85) Commencement of national phase: 20.06.2005

(86) PCT application:
US 03/036986 (19.11.2003)

(87) PCT publication:
WO 2004/046113 (03.06.2004)

Mail address:
101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10, kv.15,
"EVROMARKPAT", pat.pov. I.A.Veselitskoj, reg.
№ 11

(72) Inventor(s):

ShUMAKhER Richard A. (US),
ShUMAKhER Ehlizabet Durli (US),
KhOPPER Allen T. (US),
TEKhIM Ashok (US)

(73) Proprietor(s):

MEMORI FARMAS'JuTIKLZ KORPOREJShN
(US)

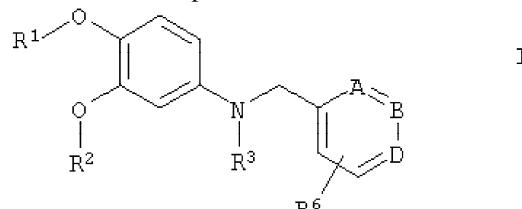
R
U
2
3
5
6
8
9
3
C
2

(54) PHOSPHODIESTERASE 4 INHIBITORS

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: present invention relates to new nitroxide compounds with formula I:



where one of A, B and D represents N-O and others represent CR⁶; R¹ represents alkyl, containing 1 to 4 carbon atoms, which is branched or straight and which is unsubstituted or substituted once or several times with a halogen; R² represents alkyl, containing 1 to 12 carbon atoms, which is branched or straight and which is unsubstituted or substituted once or several times with a halogen; R³ represents cycloalkyl, containing 3 to 10 carbon atoms, which is unsubstituted once or several times with oxo, aryl, containing from 6 to 14 carbon atoms or which is unsubstituted or substituted once or several times with OCF₃; or heteroaryl, with 5 to 10 atoms in the ring, in which at least 1 atom in the ring is a heteroatom; R represents H or alkyl, containing 1 to 4 carbon atoms.

The invention also relates to pharmaceutically used salts of these compounds, pharmaceutical compositions containing these compounds, method of inhibiting PDE4 enzyme and to methods treatment using these compounds.

EFFECT: new compounds with useful biological properties.

62 cl, 6 ex

R U 2 3 5 6 8 9 3 C 2

R U 2 3 5 6 8 9 3 C 2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Эта заявка имеет приоритет согласно заявке US 60/427,221, поданной 19.11.2002, описание которой полностью приведено здесь в качестве ссылки.

5 **Область изобретения**

Настоящее изобретение в основном относится к ингибиованию фермента фосфодиэстеразы типа 4 (PDE4). Более конкретно, изобретение относится к 10 селективному ингибиованию PDE4 новыми соединениями, например, N-оксидными пиридиновыми аналогами *N*-замещенных диариламинов, способам получения таких соединений, композициям, содержащим такие соединения, и способам их применения.

15 **Уровень техники**

Циклические нуклеотидные специфичные фосфодиэстеразы (PDE) являются семейством ферментов, которые катализируют гидролиз различных циклических 20 нуклеозидных монофосфатаз (включая цАМФ и цГМФ). Эти циклические нуклеотиды выступают в качестве вторичных мессенджеров в клетках, и в

25

30

35

40

45

50

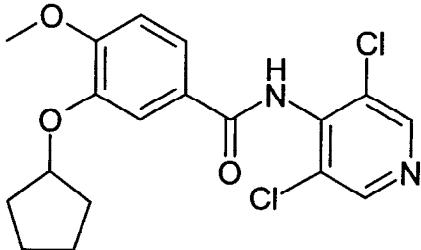
качестве мессенджеров, переносящих импульсы от рецепторов клеточной поверхности, имеющих различные связанные гормоны и нейромедиаторы. PDE регулируют уровень циклических нуклеотидов в клетках и поддерживают гомеостаз циклических нуклеотидов путем разрушения таких циклических мононуклеотидов, приводя к прекращению их роли в качестве мессенджеров.

PDE ферменты могут быть сгруппированы в одиннадцать семейств в соответствии с их специфичностью в отношении гидролиза цАМФ или цГМФ, их чувствительностью к регулированию кальцием, кальмодулином или цГМФ, и с их селективным ингибирированием различными соединениями. Например, PDE 1 стимулируется Ca^{2+} /кальмодулином. PDE 2 является цГМФ-зависимым, и сосредоточен в сердце и надпочечниках. PDE 3 является цГМФ-зависимым, и ингибирирование этого фермента вызывает положительную инотропную активность. PDE 4 является специфичным к цАМФ, и его ингибирирование вызывает релаксацию дыхательных путей, противовоспалительную и антидепрессивную активность. PDE 5, как оказалось, является важным для регулирования содержания цГМФ в гладких мышцах сосудов, и следовательно, ингибиторы PDE 5 могут обладать сердечно-сосудистой активностью. Поскольку PDE обладают различными биохимическими свойствами, вероятно, что они подвергаются различным формам регулирования.

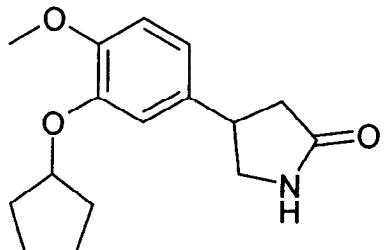
PDE4 отличаются многими кинетическими свойствами, включая низкие константы Михаэлиса для цАМФ и чувствительность к некоторым лекарственным средствам. Семейство ферментов PDE4 состоит из четырех генов, которые produцируют 4 изоформы фермента PDE4, обозначаемые как PDE4A, PDE4B, PDE4C, и PDE4D [См. Wang и др., Expression, Purification, and Characterization of human cAMP-Specific Phosphodiesterase (PDE4) Subtypes A, B, C, и D, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 234, 320-324 (1997)]. Кроме того, встречаются различные перекрещивающиеся варианты каждой изоформы PDE4.

Изоферменты PDE4 расположены в цитозоле клеток и не связаны ни с какими известными мембранными структурами. Изоферменты PDE4 специфично инактивируют цАМФ, катализируя его гидролиз до аденоzin-5'-монофосфата (АМФ). Регулирование активности цАМФ является важным для многих биологических процессов, включая воспаление и память. Ингибиторы изоферментов PDE4, такие как ролипрам, пикламиласт, CDP-840 и арифло

являются мощными противовоспалительными агентами и следовательно могут использоваться для лечения заболеваний, в которых присутствует воспаление, таких как астма или артрит. Кроме того, ролипрам улучшает познавательную 5 деятельность крыс и мышей при обучении.



10 ролипрам



пикламиласт

Кроме таких соединений как ролипрам, производные ксантина, такие как пентоксифиллин, денбуфиллин и теофиллин ингибируют PDE4 и в последнее время привлекают всеобщее внимание благодаря их улучшающему познавание 20 действию. цАМФ и цГМФ являются вторичными мессенджерами, которые медирируют креточные ответы на многочисленные гормоны и нейромедиаторы. Так, терапевтически значимые действия могут быть результатом ингибирования 25 PDE и конечного повышения внутриклеточного цАМФ или цГМФ в ключевых клетках, таких как клетки, расположенные в нервной системе, а также в теле.

Ролипрам, ранее разрабатываемый как антидепрессант, селективно 30 ингибирует фермент PDE4 и является стандартным агентом в классификации подтипов фермента PDE. Ранние работы в области PDE4 фокусировались на депрессии и воспалении, и позднее распространились на такие показания как слабоумие. [см. "The PDE IV Family Of Calcium- Phosphodiesterases Enzymes," 35 John A. Lowe, III, и др., Drugs of the Future 1992, 17(9):799-807, общий обзор]. Дальнейшие клинические разработки ролипрама и других ингибиторов PDE4 первого поколения прекратились из-за побочных действий этих соединений. 40 Основным побочным действием у приматов является рвота, тогда как основными побочными действиями у кроликов являются дегранулирование яичек, ослабление гладких мышц сосудов, психотропные действия, повышение 45 секреции желудочной кислоты и эрозия желудка.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, например, N-оксидным пиридиновым аналогам N-замещенных диариламинов, которые 50

ингибируют ферменты PDE4, и особенно которые имеют улучшенные профили побочных действий, например, относительно не вызывают рвоту, (например, по сравнению с ранее описанными соединениями уровня техники).

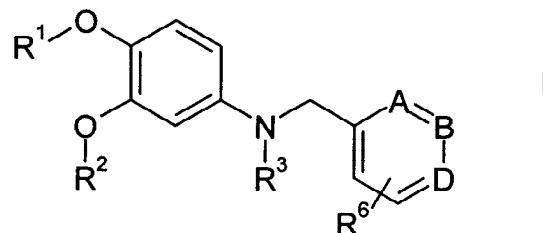
5 Предпочтительно, соединения селективно ингибируют ферменты PDE4.

Соединения настоящего изобретения в то же время легко проникают в клетки, особенно в клетки нервной системы.

10 Кроме того, настоящее изобретение относится к способам получения соединений с такой активностью и селективностью, а также к способам (и соответствующим фармацевтическим композициям) для лечения пациентов, например, млекопитающих, включая людей, нуждающихся в ингибиции PDE, особенно ингибиции PDE4, при заболеваниях, которые включают повышенные внутриклеточные уровни PDE 4 или пониженные уровни цАМФ, например, включающих неврологические синдромы, особенно при заболеваниях, 15 связанных с ухудшением памяти, особенно с длительным по времени ухудшением памяти, где такое ухудшение памяти обусловлено частично катаболизмом внутриклеточных уровней цАМФ ферментами PDE 4, или где 20 такое ухудшение памяти может быть эффективно облегчено ингибицированием активности фермента PDE4.

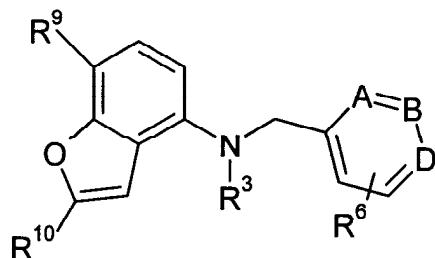
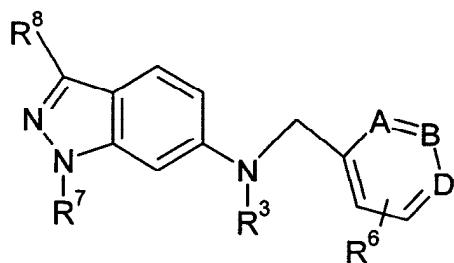
25 В предпочтительном варианте осуществления соединения по изобретению облегчают такие заболевания ингибицированием ферментов PDE4 в дозах, которые 30 не вызывают рвоту.

Настоящее изобретение включает нитроксидные соединения формул I-III:



45

50



5

10

где

один из A, B и D представляет собой N-O и другие представляют собой CR⁶
(предпочтительно, B представляет собой N-O)

R^1 представляет собой алкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, который является разветвленным или неразветвленным и который является незамещенным или замещенным один или несколько раз галогеном (например, CH_3 , CHF_2 , CF_3 и т.д.);

R^2 представляет собой алкил, содержащий от 1 до 12, предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода, который является разветвленным или неразветвленным и который является незамещенным или замещенным один или несколько раз галогеном, гидрокси, циано, C_{1-4} -алкокси, оксо или их комбинациями, и где необязательно одна или несколько $-CH_2CH_2-$ групп замещена в каждом случае $-CH=CH-$ или $-C\equiv C-$ (например, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , метоксиэтил и т.д.).

25

циклоалкил, содержащий от 3 до 10, предпочтительно от 3 до 8 атомов углерода, который является незамещенным или замещенным один или несколько раз галогеном, гидрокси, оксо, циано, алкилом, содержащим от 1 до 4 атомов углерода, алcoxи, содержащим от 1 до 4 атомов углерода или их комбинациями (например, циклопентил),

40

циклоалкилалкил, содержащий от 4 до 16, предпочтительно от 4 до 12 атомов углерода, который является незамещенным или замещенным в циклоалкильной части и/или алкильной части один или несколько раз галогеном, оксо, циано, гидрокси, C₁₋₄-алкилом, C₁₋₄-алкокси или их комбинациями (например, циклопентилметил, циклопропилметил и т.д.),

50

арил, содержащий от 6 до 14 атомов углерода, который является незамещенным
 или замещенным один или несколько раз галогеном, CF_3 , OCF_3 , алкилом,
 гидрокси, алcoxси, нитро, метилендиокси, этилендиокси, циано или их
 комбинациями (например, метилфенил, метоксифенил, хлорфенил и т.д.),
 5 арилалкил, в котором арильная часть содержит от 6 до 14 атомов углерода и
 алкильная часть, которая является разветвленной или неразветвленной,
 10 содержит от 1 до 5 атомов углерода, где арилалкильный радикал является
 незамещенным или замещенным в арильной части один или несколько раз
 галогеном, CF_3 , OCF_3 , алкилом, гидрокси, алcoxси, нитро, циано,
 15 метилендиокси, этилендиокси или их комбинациями, и где в алкильной
 части одна или несколько $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ групп каждая необязательно
 замещена $-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{C}\equiv\text{C}-$, и/или одна или несколько $-\text{CH}_2-$ групп
 20 каждая необязательно замещена $-\text{O}-$ или $-\text{NH}-$ и/или алкильная часть
 необязательно замещена галогеном, оксо, гидрокси, циано или их
 комбинациями (например, фенилэтил, фенилпропил, фенилбутил,
 25 метоксифенилэтил, метоксифенилпропил, хлорфенилэтил,
 хлорфенилпропил, фенилэтенил, феноксиэтил, феноксибутил,
 хлорфеноксиэтил, хлорфениламиноэтил и т.д.),
 частично непнасыщенную карбоциклическую группу, содержащую от 5 до 14
 30 атомов углерода, которая является незамещенной или замещенной один
 или несколько раз галогеном, алкилом, алcoxси, гидрокси, нитро, циано,
 оксо или их комбинациями (например, циклогексенил, циклогексадиенил,
 35 инданил, тетрагидронантиенил и т.д.),
 гетероциклическую группу, которая является насыщенной, частично
 насыщенной или ненасыщенной, содержащей от 5 до 10 атомов в кольце, в
 40 которой по крайней мере 1 атом в кольце представляет собой N, O или S
 атом, где гетероциклическая группа является незамещенной или
 замещенной один или несколько раз галогеном, гидрокси, арилом,
 алкилом, алcoxси, циано, трифторметилом, нитро, оксо или их
 45 комбинациями (например, 3-тиенил, 3-тетрагидрофуранил, 3-пирролил и
 т.д.), или
 гетероцикл-алкильную группу, где гетероциклическая часть является
 50 насыщенной, частично насыщенной или ненасыщенной, и которая

содержит от 5 до 10 атомов в кольце, в которой по крайней мере 1 атом в кольце представляет собой N, O или S атом, и алкильная часть является разветвленной или неразветвленной и содержит от 1 до 5 атомов углерода, 5 гетероцикл-алкильная группа является незамещенной или замещенной один или несколько раз в гетероциклической части галогеном, OCF_3 , гидрокси, арилом, алкилом, алкокси, циано, трифторметилом, нитро, оксо 10 или их комбинациями, где в алкильной части одна или несколько - CH_2CH_2 - групп каждая необязательно замещена $-CH=CH-$ или $-C\equiv C-$, и/или одна или несколько $-CH_2-$ групп каждая необязательно замещена -O- 15 или -NH- и/или алкильная часть необязательно замещена галогеном, оксо, гидрокси, циано или их комбинациями (например, пиридилиэтил, пиридилилпропил, метилпиперазинилэтил и т.д.);

20 R^3 представляет собой H,

циклоалкил, содержащий от 3 до 10, предпочтительно от 3 до 8 атомов углерода, 25 который является незамещенным или замещенным один или несколько раз галогеном, гидрокси, оксо, циано, алкилом, содержащим от 1 до 4 атомов углерода, алкокси, содержащим от 1 до 4 атомов углерода или их комбинациями (например, циклопентил),

арил, содержащий от 6 до 14 атомов углерода и который является незамещенным 30 или замещенным один или несколько раз галогеном, алкилом, алкенилом, алкинилом, гидрокси, алкокси, алкоксиалкокси, нитро, метилендиокси, этилендиокси, трифторметилом, OCF_3 , амино, аминоалкилом,

35 аминоалкокси диалкиламино, гидроксиалкилом (например, гидроксиметилом), гидроксамовой кислотой, пирролилом, тетразол-5-илом, 2(-гетероцикл)тетразол-5-илом (например, 2-(2-

40 тетрагидропирилил)тетразол-5-илом), гидроксиалкокси, карбокси, алкоксикарбонилом (например, *трет*-бутилоксикарбонилом,

этоксикарбонилом), циано, ацилом, алкилтио, алкилсульфинилом,

алкилсульфонилом, фенокси, триалкилсилилокси (например *трет*-

45 бутилдиметилсилилокси), R^4 -L- или их комбинациями (например, замещенный или незамещенный фенил, нафтил и бифенил, такие как

фенил, метилфенил, хлорфенил, фторфенил, винилфенил, цианофенил,

50 метилендиоксофенил, этилфенил, дихлорфенил, карбоксифенил,

этоксикарбонилфенил, диметилфенил, гидроксиметилфенил, нитрофенил, аминофенил и т.д.),

гетероарил, имеющий от 5 до 10 атомов в кольце, в котором по крайней мере 1

5 атом в кольце представляет собой гетероатом (предпочтительно N, S или O), который является незамещенным или замещенным один или несколько раз галогеном, алкилом, гидрокси, алcoxи, алкоксиалкокси, нитро, метилендиокси, этилендиокси, трифторметилом, амино, аминометилом, 10 аминоалкилом, аминоалкокси диалкиламино, гидроксиалкилом (например, гидроксиметилом), гидроксамовой кислотой, тетразол-5-илом, гидроксиалкокси, карбокси, алкоксиарбонилом (например, *трем*-бутилоксиарбонилом, этоксиарбонилом), циано, ацилом, алкилтио, 15 алкилсульфинилом, алкилсульфонилом, фенокси, триалкилсилилокси (например, *трем*-бутилдиметилсилилокси), R⁴-L- или их комбинациями (например, пиридинил, тиенил, пиразинил, хинолинил, изохинолинил, 20 пиридинил, имидазолил, тиазолил и т.д.), или

гетероциклическую группу, которая является насыщенной, частично

25 насыщенной или ненасыщенной, имеющую от 5 до 10 атомов в кольце, в которых по крайней мере 1 атом в кольце представляет собой N, O или S атом, которая является незамещенной или замещенной один или несколько раз галогеном, гидрокси, арилом, алкилом, алкокси, циано, трифторметилом, нитро, оксо или их комбинациями (например, 3-тиенил, 30 3-тетрагидрофуранил, 3-пирролил и т.д.);

R⁴ 35 представляет собой H,

алкил, содержащий от 1 до 8, предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода, 40 который является незамещенным или замещенным один или несколько раз галогеном, C₁₋₄-алкилом, C₁₋₄-алкокси, оксо или их комбинациями (например, метил, этил, пропил и т.д.), алкиламино или диалкиламино, где каждая алкильная часть имеет независимо от 45 1 до 8, предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода (например, диметиламино и т.д.),

частично ненасыщенную карбоцикл-алкильную группу, где карбоциклическая 50 часть имеет от 5 до 14 атомов углерода и алкильная часть имеет от 1 до 5 атомов углерода, которая является незамещенной или замещенной,

предпочтительно в карбоциклической части, один или несколько раз галогеном, алкилом, алкокси, нитро, циано, оксо или их комбинациями (например, циклогексенилметил и т.д.),

циклоалкил, содержащий от 3 до 10, предпочтительно от 3 до 8 атомов углерода, который является незамещенным или замещенным один или несколько раз галогеном, гидрокси, оксо, циано, алкокси, алкилом, содержащим от 1 до 4 атомов углерода или их комбинациями (например, циклопентил),

циклоалкилалкил, содержащий от 4 до 16, предпочтительно от 4 до 12 атомов углерода, который является незамещенным или замещенным в

циклоалкильной части и/или алкильной части один или несколько раз галогеном, оксо, циано, гидрокси, алкилом, алкокси или их комбинациями (например, циклопентилметил, циклопропилметил и т.д.),

арил, содержащий от 6 до 14 атомов углерода и который является незамещенным или замещенным один или несколько раз галогеном, алкилом, гидрокси,

алкокси, алкоксиалкокси, нитро, метилендиокси, этилендиокси, трифторметилом, амино, аминометилом, аминоалкилом, аминоалкокси,

диалкиламино, гидроксиалкилом (например, гидроксиметилом),

гидроксамовой кислотой, тетразол-5-илом, гидроксиалкокси, карбокси,

алкоксикарбонилом (например, *трем*-бутилоксикарбонилом,

этоксикарбонилом), циано, ацилом, алкилтио, алкилсульфинилом,

алкилсульфонилом, фенокси, циклоалкилом, арилом (например, фенилом,

нафтилом и бифенилом), гетероарилом или их комбинациями (например, замещенный или незамещенный фенил и нафтил, метилфенил, хлорфенил,

фторфенил, винилфенил, цианофенил, метилендиоксофенил, этилфенил,

дихлорфенил, карбоксифенил, этоксикарбонилфенил, диметилфенил,

гидроксиметилфенил, нитрофенил, аминофенил и т.д.),

арилалкил, содержащий от 7 до 19 атомов углерода, где арильная часть имеет от 6 до 14 атомов углерода и алкильная часть, которая является

разветвленной или неразветвленной, имеет от 1 до 5 атомов углерода, где

арилалкильный радикал является незамещенным или замещенным, в

арильной части, один или несколько раз галогеном, трифторметилом,

CF_3O , нитро, амино, алкилом, алкокси, амино, алкиламино, диалкиламино

или их комбинациями, и/или замещенный в алкильной части галогеном,

циано, метилом или их комбинациями, где в алкильной части одна или
 5 несколько $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ групп каждая необязательно замещена $-\text{CH}=\text{CH}-$ или
 $-\text{C/C}-$, и/или одна или несколько $-\text{CH}_2-$ групп каждая необязательно
 замещена $-\text{O}-$ или $-\text{NH}-$ (например, бензил, фенэтил, фенпропил,
 метилбензил, метоксибензил, трифторметил, бензил,
 метилендиоксобензил и т.д.),

10 гетероциклическую группу, которая является насыщенной, частично
 насыщенной или ненасыщенной, имеющей от 5 до 10 атомов в кольце, в
 которой по крайней мере 1 атом в кольце представляет собой N, O или S
 15 атом, которая является незамещенной или замещенной один или
 несколько раз галогеном, алкилом, гидрокси, алcoxси, алcoxсиалcoxси,
 нитро, метилендиокси, этилендиокси, трифторметилом, амино,
 аминометилом, аминоалкилом, аминоалcoxси диалкиламино,
 20 гидроксиалкилом (например, гидроксиметилом), гидроксамовой кислотой,
 тетразол-5-илом, гидроксиалcoxси, карбокси, алcoxсикарбонилом
 (например, *трет*-бутилоксикарбонилом, этоксикарбонилом), циано,
 25 ацилом, алкилтио, алкилсульфенилом, алкилсульфонилом, фенокси или их
 комбинациями (например, пиридинил, тиенил, пиразинил, хинолинил,
 изохинолинил, пиридинил, имидазолил, тиазолил и т.д.), или
 30 гетероцикл-алкильную группу, где гетероциклическая часть является
 насыщенной, частично насыщенной или ненасыщенной, и имеет от 5 до 10
 атомов в кольце, в которой по крайней мере 1 атом в кольце представляет
 35 собой атом N, O или S, и алкильная часть, которая является разветвленной
 или неразветвленной и имеет от 1 до 5 атомов углерода, гетероцикл-
 алкильная группа является незамещенной или замещенной один или
 несколько раз в гетероциклической части галогеном, алкилом, алcoxси,
 40 циано, трифторметилом, CF_3O , нитро, оксо, амино, алкиламино,
 диалкиламино или их комбинациями и/или замещенной в алкильной части
 галогеном, циано, или метилом или их комбинациями (например,
 45 пиридинилметил, пиридинилпропил, метилпиридинилметил и т.д.);

L представляет собой простую связь или дивалентный алифатический
 радикал, содержащий от 1 до 8 атомов углерода, где одна или несколько
 50 $-\text{CH}_2-$ групп каждая необязательно замещена $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^5-$,

⁵ -SO₂NH-, -NHSO₂-, -SO₂NR⁵-, -NR⁵SO₂-, -CO-, -NR⁵CO-, -CONR⁵-,
¹⁰ -NHCONH-, -OCONH, -NHCOO-, -SCONH-, -SCSNH- или -NHCSNH-
¹⁵ (например, -O-, CH₂-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-NH-, -NH-CO-,
²⁰ -CH₂CH₂CH₂-NH-CO-, -CH₂-CH₂-O-, -SO₂-NH-CH₂CH₂-O-, -O-CH₂CH₂-O-,
²⁵ -CH₂-NH-CO-, -CO-NH-CH₂-, -SO₂-NH-, -CH₂-NH-SO₂-, -CH₂CH₂CH₂-SO₂-
³⁰ NH-, -CO-NH-SO₂-, -SO₂-, -SO₂NHCO- и т.д.);
³⁵

R⁵ представляет собой H,

⁴⁰ алкил, содержащий от 1 до 8, предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода, который является разветвленным или неразветвленным и который является незамещенным или замещенным один или несколько раз галогеном, C₁₋₄-алкилом, C₁₋₄-алкокси, оксо или их комбинациями (например, метил, этил, пропил и т.д.),

⁴⁵ арил, содержащий от 6 до 14 атомов углерода и который является незамещенным или замещенным один или несколько раз галогеном, алкилом, гидрокси, алкокси, алкоксиалкокси, нитро, метилендиокси, этилендиокси, трифторметилом, амино, аминометилом, аминоалкилом, аминоалкокси диалкиламино, гидроксиалкилом (например, гидроксиметилом), гидроксамовой кислотой, тетразол-5-илом, гидроксиалкокси, карбокси, алкоксикарбонилом (например, *трет*-бутилоксикарбонилом, этоксикарбонилом), циано, ацилом, алкилтио, алкилсульфинилом, алкилсульфонилом, (например, замещенный или незамещенный фенил и нафтил, метилфенил, хлорфенил, фторфенил, винилфенил, цианофенил, метилендиоксофенил, этилфенил, дихлорфенил, карбоксифенил, этоксикарбонилфенил, диметилфенил, гидроксиметилфенил, нитрофенил, аминофенил и т.д.), или

⁵⁰ арилалкил, содержащий от 7 до 19 атомов углерода, где арильная часть имеет от

⁵⁵ 6 до 14 атомов углерода и алкильная часть, которая является разветвленной или неразветвленной, имеет от 1 до 5 атомов углерода, где арилалкильный радикал является незамещенным или замещенным в арильной части, один или несколько раз галогеном, трифторметилом, CF₃O, нитро, амино, алкилом, алкокси, амино, алкиламино, диалкиламино или их комбинациями, и/или замещенным в алкильной части галогеном, циано, метилом или их комбинациями, где в алкильной части одна или

несколько $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ групп каждая необязательно замещена $-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{C/C}-$, и/или одна или несколько $-\text{CH}_2-$ групп каждая необязательно замещена $-\text{O}-$ или $-\text{NH}-$ (например, бензил, фенэтил, фенпропил, метилбензил, метоксибензил, трифторметил, бензил, метилендиоксобензил и т.д.);

⁵ R^6 представляет собой H , галоген, алкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, алcoxи содержащий от 1 до 4 атомов углерода, CN или гидроксил;

¹⁰ R^7 представляет собой H ,
алкил, содержащий от 1 до 8 атомов углерода, который является разветвленным или неразветвленным и который является незамещенным или замещенным один или несколько раз галогеном, циано, гидрокси, C_{1-4} -алcoxи или их комбинациями;

¹⁵ циклоалкил, содержащий от 3 до 10, предпочтительно от 3 до 8 атомов углерода, который является незамещенным или замещенным один или несколько раз галогеном, гидрокси, оксо, циано, алкилом, содержащим от 1 до 4 атомов углерода, алcoxи, содержащим от 1 до 4 атомов углерода или их комбинациями (например, циклопентил),

²⁰ циклоалкилалкил, содержащий от 4 до 16, предпочтительно от 4 до 12 атомов углерода, который является незамещенным или замещенным в

²⁵ циклоалкильной части и/или алкильной части один или несколько раз галогеном, оксо, циано, гидрокси, C_{1-4} -алкилом, C_{1-4} -алcoxи или их комбинациями (например, циклопентилметил, циклопропилметил и т.д.), арил, содержащий от 6 до 14 атомов углерода, который является незамещенным или замещенным один или несколько раз галогеном, CF_3 , OCF_3 , алкилом,

³⁰ гидрокси, алcoxи, нитро, метилендиокси, этилендиокси, циано или их комбинациями (например, метилфенил, метоксифенил, хлорфенил и т.д.),

³⁵ арилалкил, в котором арильная часть имеет от 6 до 14 атомов углерода и алкильная часть, которая является разветвленной или неразветвленной, имеет от 1 до 5 атомов углерода, где арилалкильный радикал является незамещенным или замещенным в арильной части один или несколько раз галогеном, CF_3 , OCF_3 , алкилом, гидрокси, алcoxи, нитро, циано,

метилендиокси, этилендиокси или их комбинациями, и где в алкильной части одна или несколько $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ групп каждая необязательно замещена $-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{C/C}-$, и/или одна или несколько $-\text{CH}_2-$ групп каждая необязательно замещена $-\text{O}-$ или $-\text{NH}-$, и/или алкильная часть необязательно замещена галогеном, оксо, гидрокси, циано или их комбинациями (например, фенилэтил, фенилпропил, фенилбутил, 5 метоксифенилэтил, метоксифенилпропил, хлорфенилэтил, хлорфенилпропил, фенилэтенил, феноксиэтил, феноксибутил, хлорфеноксиэтил, хлорфениламиноэтил и т.д.),

10 гетероциклическую группу, которая является насыщенной, частично насыщенной или ненасыщенной, имеющей от 5 до 10 атомов в кольце, в которой по крайней мере 1 атом в кольце представляет собой атом N, O или S, которая является незамещенной или замещенной один или несколько раз галогеном, алкилом, гидрокси, алкокси, алкоксиалкокси, 15 нитро, метилендиокси, этилендиокси, трифторметилом, амино, аминометилом, аминоалкилом, аминоалкокси диалкиламино, 20 гидроксиалкилом (например, гидроксиметилом), гидроксамовой кислотой, тетразол-5-илом, гидроксиалкокси, карбокси, алкоксикарбонилом (например, *трем*-бутилоксикарбонилом, этоксикарбонилом), циано, 25 ацилом, алкилтио, алкилсульфинилом, алкилсульфонилом, фенокси или их комбинациями (например, тетрагидрофуранил, пиридин, тиенил, 30 пиразинил, хинолинил, изохинолинил, пиримидинил, имидазолил, тиазолил и т.д.), или 35 гетероцикл-алкильную группу, где гетероциклическая часть является насыщенной, частично насыщенной или ненасыщенной, и имеющую от 5 до 10 атомов в кольце, в которых по крайней мере 1 атом в кольце 40 представляет собой атом N, O или S, и алкильная часть является разветвленной или неразветвленной и имеет от 1 до 5 атомов углерода, гетероцикл-алкильная группа является незамещенной или замещенной один или несколько раз в гетероциклической части галогеном, OCF_3 , 45 гидрокси, арилом, алкилом, алкокси, циано, трифторметилом, нитро, оксо или их комбинациями, где в алкильной части одна или несколько $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ групп каждая необязательно замещена $-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{C/C}-$, и/или 50

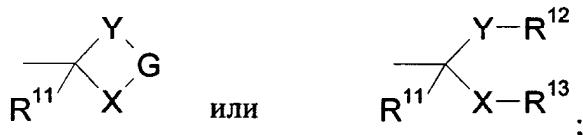
одна или несколько $-\text{CH}_2-$ групп каждая необязательно замещена $-\text{O}-$ или $-\text{NH}-$ и/или алкильная часть необязательно замещена галогеном, оксо, гидрокси, циано или их комбинациями (например, пиридилэтил, пиридилпропил, метилпиперазинилэтил и т.д.);

R^8 представляет собой H , или

алкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, который является разветвленным или неразветвленным и который является незамещенным или замещенным один или несколько раз галогеном, циано, и/или C_{1-4} -алкокси (например, CH_3 , C_2H_5 , CHF_2 , CF_3 и т.д.), и одна или несколько $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ групп могут быть замещены в каждом случае $-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{C/C}-$;

R^9 представляет собой алкокси или алкилтио, в каждом случае содержащую от 1 до 4 атомов углерода, который является разветвленным или неразветвленным и который является незамещенным или замещенным один или несколько раз галогеном (например, OCH_3 , OCHF_2 , OCF_3 и т.д.);

R^{10} представляет собой $-\text{CO-C}_{1-4}\text{-алкил}$, который является разветвленным или неразветвленным и который является незамещенным или замещенным один или несколько раз галогеном (например, CH_3 , CHF_2 , CF_3 и т.д.), или представляет собой



R^{11} представляет собой H или алкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, который является разветвленным или неразветвленным, и который является незамещенным или замещенным один или несколько раз галогеном (например, CH_3 , CHF_2 , CF_3 и т.д.);

R^{12} представляет собой алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, который является разветвленным или неразветвленным, и который является незамещенным или замещенным один или несколько раз галогеном (например, CH_3 , CHF_2 , CF_3 и т.д.);

R^{13} представляет собой алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, который является разветвленным или неразветвленным, и который

является незамещенным или замещенным один или несколько раз галогеном (например, CH₃, CHF₂, CF₃ и т.д.);

Х и Y каждый независимо представляет собой O или S; и

5 G представляет собой алкилен, имеющий от 2 до 7 атомов углерода, который является незамещенным или замещенным один или несколько раз галогеном; и

10 их фармацевтически приемлемые соли;

где оптически активные соединения могут находиться в форме одного из их отдельных энантиомеров или в форме их смесей, включая рацемические смеси.

15 Соответствующие соединения, в которых атом N пиридильного кольца не находится в нитроксидной форме, описаны в заявках 10/051,309, поданной 22.01.2002, 60/396,726, поданной 19.07.2002, и 10/622,117, поданной 18.07.2003, описания которых полностью приведены здесь в качестве ссылок.

20 Соединения настоящего изобретения являются эффективными для ингибиования или модулирования активности PDE4 у животных, например, млекопитающих, особенно у человека. Эти соединения проявляют неврологическую активность, особенно где такая активность связана с познаванием, включая длительную память. Эти соединения также эффективны для лечения заболеваний с пониженными уровнями цАМФ. Они включают, но не ограничиваются ими, воспалительные заболевания. Эти соединения могут также действовать в качестве антидепрессантов, или быть полезными для лечения познавательных и негативных симптомов шизофрении.

35 Испытания для определения ингибирующей активности в отношении PDE, а также селективности ингибирующей активности в отношении PDE 4 и селективности ингибиования изоферментов PDE 4, известны из уровня техники. См, например, US 6,136,821, описание которого приведено здесь в качестве 40 ссылки.

В соответствии со следующим вариантом осуществления изобретение относится к соединениям, полезным в качестве промежуточных соединений для получения описанных здесь ингибиторов PDE4 (например, ингибиторов PDE4 формул I-III) и/или полезным для получения радиоактивно-меченых аналогов ингибиторов PDE4 в соответствии с данным изобретением.

Так, описаны промежуточные соединения, которые соответствуют соединениям формулы I, где R^2 и R^3 являются такими, как определено ранее в формуле I, но R^1 представляет собой H, трет-бутилдиметилсилил- или подходящую фенольную защитную группу. Подходящие фенольные защитные группы описаны, например, в Greene, T.W. и Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, 1999, pp. 246-293. Эти промежуточные соединения также полезны для получения радиоактивно-меченых соединений, таких как соединения, где R^1 представляет собой 3H_3C -, $^{14}CH_3$ - или $^{11}CH_3$ -, например, удалением защитной группы и реакцией полученного соединения, в котором R^1 представляет собой H, с подходящими радиоактивно-меченными реагентами. Такие радиоактивно-меченные соединения полезны для определения распределения соединения в ткани животного, в визуальных испытаниях PET, и для анализа связывания *in vivo*, *ex vivo* и *in vitro*.

Также описаны промежуточные соединения, которые соответствуют промежуточным соединениям формулы I, где R^1 и R^3 являются такими, как описано ранее для формулы I, но R^2 представляет собой H, *triet-*бутилдиметилокси- или подходящую фенольную защитную группу. Подходящие фенольные защитные группы описаны, например, в Greene, T.W. и Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, 1999, pp. 246-293. Соединения, в которых R^2 представляет собой H, полезны в качестве промежуточных соединений, например, в качестве вспомогательных веществ для параллельной или комбинаторной химии. Также, эти соединения полезны для введения радиоактивных меток, таких как 3H , ^{14}C или ^{11}C .

Другими предпочтительными промежуточными соединениями являются соединения в соответствии с одной из формул I-III, за исключением того, что R^3 представляет собой H. Дополнительными радиоактивно-мечеными соединениями, которые полезны для определения распределения соединения в ткани животного, в визуальных испытаниях PET и для анализа связывания *in vivo*, *ex vivo* и *in vitro*, являются соединения в соответствии с формулами I-III, где R^3 представляет собой арил и арильную структуру, содержащую атом ^{14}C в

5 кольце, а также соединения формулы III, в которых R⁹ представляет собой OCH₃, в которых атом С представляет собой ¹⁴C или по крайней мере один из атомов H представляет собой ³H.

Галоген обозначает F, Cl, Br, и I. Предпочтительными галогенами являются F и Cl.

10 Алкил, как группа или заместитель отдельно или в виде части группы или заместителя (например, алкиламино, триалкилсиликсии, аминоалкил, гидроксиалкил), обозначает обычно линейный или разветвленный алифатический углеводородный радикал, имеющий, например, от 1 до 12 атомов 15 углерода, предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода, особенно от 1 до 4 атомов углерода. Подходящие алкильные группы включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил, гексил, гептил, октил, 20 нонил, децил, ундецил и додецил. Другие примеры подходящих алкильных групп включают 1-, 2- или 3-метилбутил, 1,1-, 1,2- или 2,2-диметилпропил, 1- этилпропил, 1-, 2-, 3- или 4-метилпентил, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- или 3,3- 25 диметилбутил, 1- или 2-этилбутил, этилметилпропил, триметилпропил, метилгексил, диметилпентил, этилпентил, этилметилбутил, диметилбутил и им подобные.

30 Замещенными алкильными группами являются алкильные группы как описано выше, которые являются замещенными в одном или нескольких положениях, например, галогенами, оксо, гидроксилом, C₁₋₄-алкокси и/или циано. Галогены являются предпочтительными заместителями, особенно F и Cl.

35 Алкокси обозначает группы алкил-O- и алкоксиалкокси обозначает группы алкил-O-алкил-O-, в которых алкильные части описаны ранее. Подходящие алкокси и алкоксиалкоксигруппы включают метокси, этокси, пропокси, бутокси, 40 пентокси, гексокси, гептокси, октокси, метоксиметокси, этоксиметокси, пропоксиметокси, и метоксиэтокси. Предпочтительными алкоксигруппами являются метокси и этокси. Аналогично, алкоксикарбонил обозначает алкил-O-CO-, в котором алкильная часть описана ранее. Примеры включают 45 метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил и *трет*-бутоксикарбонил.

50 Циклоалкил обозначает моноциклический, бициклический или трициклический неароматический насыщенный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 10 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 8 атомов

углерода, особенно от 3 до 6 атомов углерода. Подходящие циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, норборнил, 1-декалин, адамант-1-ил и адамант-2-ил.

5 Другие подходящие циклоалкильные группы включают спиропентил, бицикло[2,1,0]пентил, бицикло[3,1,0]гексил, спиро[2,4]гептил, спиро[2,5]октил, бицикло[5,1,0]октил, спиро[2,6]нонил, бицикло[2,2,0]гексил, спиро[3,3]гептил, бицикло[4,2,0]октил и спиро[3,5]нонил. Предпочтительными циклоалкильными группами являются циклопропил, циклопентил и циклогексил. Циклоалкильная группа может быть замещена, например, галогенами и/или алкильными группами.

15 Циклоалкилалкил относится к циклоалкил-алкильным радикалам, в которых циклоалкильная и алкильная части описаны ранее. Подходящие примеры включают циклопропилметил и циклопентилметил.

20 Арил, в качестве группы или заместителя отдельно или в виде части группы или заместителя, обозначает ароматический карбоциклический радикал, содержащий от 6 до 14 атомов углерода, предпочтительно от 6 до 12 атомов углерода, особенно от 6 до 10 атомов углерода. Подходящие арильные группы включают фенил, нафтил и бифенил. Замещенные арильные группы включают указанные выше арильные группы, которые являются замещенными один или несколько раз, например, галогеном, алкилом, гидрокси, алcoxси, алкокси, нитро, метилендиокси, этилендиокси, амино, алкиламино, диалкиламино, гидроксиалкилом, гидроксиалкокси, карбокси, циано, ацилом, алкоксикарбонилом, алкилтио, алкилсульфинилом, алкилсульфонилом и фенокси.

30 Арилалкил относится к арил-алкильному радикалу, в котором арильная и алкильная части описаны выше. Подходящие примеры включают бензил, 1-фенэтил, 2-фенэтил, фенпропил, фенбутил, фенпентил и нафтилметил.

35 Гетероарил относится к ароматической гетероциклической группе, имеющей одно или два кольца и общее количество от 5 до 10 атомов в кольце, где по крайней мере один из атомов в кольце представляет собой гетероатом. Предпочтительно, гетероарильная группа содержит от 1 до 3, особенно 1 или 2, гетероатомов в кольце, которые выбраны из N, O и S. Подходящие гетероарильные группы включают фурил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, дитиалил, оксатиалил, изоксазолил,

оксазолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил, оксатриазолил, диоксазолил, охатиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил, оксазинил, изоксазинил, оксатиазинил, оксадиазинил, бензофуранил, изобензофуранил, тионафтенил, изотионафтенил, индолил, изоиндолил, индазолил, бензизоксазолил, бензоксазолил, бентиазолил, бензизотиазолил, 10 пуринил, бензопиранил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиназолинил, нафтиридинил и бензоксазинил, например, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-, 3- или 4-пиридил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолинил и 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолинил.

15 Замещенный гетероарил относится к описанным выше гетероарильным группам, которые замещены в одном или нескольких положениях, например, галогеном, арилом, алкилом, алкокси, карбокси, метиленом, циано, трифторметилом, нитро, оксо, амино, алкиламино и дигалкиламино.

20 Гетероциклы включают описанные выше гетероарильные группы, а также ароматические циклические группы, включающие по крайней мере один гетероатом в кольце, предпочтительно выбранный из N, S и O, например, тетрагидрофуранил, пиперидинил и пирролидинил.

25 Гетероцикл-алкил относится к гетероцикл-алкильной группе, где гетероциклическая и алкильная части описаны выше. Подходящими примерами являются пиридилметил, тиенилметил, пиримидинилметил, пиразинилметил и изохинолинилметил.

30 Частично ненасыщенные карбоциклические структуры представляют собой неароматические моноциклические или бициклические структуры, содержащие от 5 до 14 атомов углерода, предпочтительно от 6 до 10 атомов углерода, где кольцевая структура (структуры) содержит по крайней мере одну C=C связь. Подходящими примерами являются циклопентенил, циклогексенил, 35 циклогексадиенил, тетрагидранафтенил и индан-2-ил.

40 Алкенил относится к линейным или разветвленным алифатическим радикалам, содержащим от 2 до 12 атомов углерода, в которых одна или несколько -CH₂-CH₂- структур каждая замещена -CH=CH-. Подходящими алкенильными группами являются этенил, 1-пропенил, 2-метилэтенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 1-пентенил и 2-пентенил.

50

5 Алкинил относится к линейным или разветвленным алифатическим радикалам, содержащим от 2 до 12 атомов углерода, в которых одна или несколько $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ структур каждая замещена $-\text{C/C-}$. Подходящими алкинильными группами являются этинил, пропинил, 1-бутинил и 2-бутинил.

10 Ацил относится к алканоильным радикалам, имеющим от 1 до 13 атомов углерода, в которых алкильная часть может быть замещена галогеном, алкилом, арилом и/или алcoxси, или ароильным радикалам, имеющим от 7 до 15 атомов углерода, в которых арильная часть может быть замещена, например, галогеном, алкилом и/или алcoxси. Подходящие ацильные группы включают формил, 15 ацетил, пропионил, бутаноил и бензоил.

Замещенные радикалы предпочтительно имеют от 1 до 3 заместителей, особенно 1 или 2 заместителя.

20 В соединениях формулы I R^1 представляет собой алкильную группу, имеющую предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода, которая является необязательно замещенной галогеном, предпочтительно фтором или хлором. В частности, R^1 представляет собой предпочтительно метил или дифторметил.

25 R^2 представляет собой предпочтительно циклоалкил, особенно циклопентил.

30 R^2 также представляет собой предпочтительно арил или арилалкил, особенно замещенный или незамещенный фенил или фенилалкил, такие как фенил, метилфенил, метоксифенил, хлорфенил, фенэтил, фенпропил, фенбутил, фенилэтенил, феноксиэтил, феноксипропил, феноксибутил, хлорфенилэтил, 35 метоксифенилэтил, хлорфенилэтенил, хлорфеноксиэтил, хлорфенилпропил, метоксифенпропил, метоксифенбутил, хлорфенбутил, нитрофенбутил, хлорфениламиноэтил, и им подобные.

40 R^2 также представляет собой предпочтительно частично ненасыщенные карбоциклические группы, которые являются незамещенными или замещенными, особенно циклогексенил, циклогексадиенил, индан-2-ил.

45 R^2 также представляет собой предпочтительно алкильную группу, содержащую от 1 до 8 атомов углерода, особенно от 1 до 4 атомов углерода, которая является замещенной или незамещенной, например, метил, дифторметил, трифторметил и метоксиэтил.

R^2 также представляет собой предпочтительно гетероциклическую или гетероцикло-алкильную группу, особенно радикалы, в которых гетероциклическая группа имеет 5 или 6 атомов в кольце и 1 или 2 гетероатома в кольце, выбранные из N, O и S, например, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пирролил, пиридилметил, пиридилэтил, пиридилпропил, пиперазинилметил, пиперазинилэтил, метилпиперазинилэтил и им подобные.

Предпочтительные R^2 включают циклопентил, тетрагидрофуранил, CH_2F_2 , метоксиэтил, циклопропилметил, фенэтил, фенпропил, фенилэтенил, феноксиэтил, феноксибутил, фениламиноэтил, индан-2-ил, пиридилэтил и пиридилпропил.

В соединениях формул I-III R^3 представляет собой предпочтительно арил или гетероарил, особенно фенил, нафтил, бифенил, фуранил, пиразинил, пиридинил, пиридинил, хинолинил и изохинолинил, которые в каждом случае являются незамещенными или замещенными один или несколько раз.

Предпочтительными заместителями являются OH, F, Cl, CF_3 , алкил (такие как метил или этил), алкокси (такие как метокси и этокси), CN, винил, CH_2OH , $CONHOH$, $CONH_2$, метилендиокси, COOH, и их комбинациями. R^3 представляет собой предпочтительно пиридинил или фенил, которые в каждом случае являются замещенными или незамещенными. Например, R^3 может представлять собой фенил, замещенный галогеном, COOH и/или CN.

Кроме того, когда R^3 представляет собой арил, особенно, фенил, предпочтительные заместители включают R^4 -L-, например, R^4 -, R^4 -O-, R^4 -CO-, R^4 -NH-CO-, R^4 -SO₂-NH-, R^4 -SO₂-NHCO-, R^4 -SO₂-NH-алкилен-O-, NH₂-алкил-NH-CO-, R^4 -алкилен-NH-CO- и алкил-CO-NH-алкил-. Другие предпочтительные заместители включают метил, этил, Cl, F, CN, OCH₃, CF_3 , амино, нитро, CH_2OH и COOH.

Когда R^3 представляет собой арил, замещенный R^4 -SO₂-NH-, он предпочтительно замещен фенильной группой и R^4 представляет собой предпочтительно метил, этил, пропил или фенил.

Когда R^3 представляет собой арил, замещенный R^4 -SO₂-NH-алкилен-O-, он предпочтительно замещен фенилом. В таких случаях, R^4 представляет собой

предпочтительно метил, этил, пропил или фенил и алкилен представляет собой предпочтительно $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Когда R^3 представляет собой арил, замещенный $\text{R}^4\text{-L-}$, он предпочтительно замещен фенилом. В таких случаях, предпочтительные R^4 группы включают фенил, тетразолил, оксазинил, пiperазинил, метилпиперазинил, пиридин, метилпиридинил, пирролинил, метилпирролинил, пиперадинил или метилпиперадинил, и L представляет собой предпочтительно простую связь, $-\text{O-}$, $-\text{CO-}$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O-}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$, $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$, $-\text{CO-NH-}$, $-\text{NH-CO-}$ или $-\text{CONHSO}_2-$.

R^6 представляет собой предпочтительно H или F , особенно H .

В соединениях формулы II R^7 может представлять собой алкильную группу, имеющую предпочтительно от 2 до 4 атомов углерода, которая необязательно замещена галогеном, предпочтительно фтором или хлором.

R^7 также предпочтительно может быть циклоалкилом, особенно циклопентилом или циклогексилом.

R^8 представляет собой предпочтительно H или алкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, особенно $-\text{C}_2\text{H}_5$.

В соединениях формулы III R^9 представляет собой предпочтительно алcoxси, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, который является разветвленным или неразветвленным и который является незамещенным или замещенным один или несколько раз галогеном, например, $-\text{OCCH}_3$ или $-\text{OC}_2\text{H}_5$.

R^{10} представляет собой предпочтительно $-\text{CO-C}_{1-4}\text{-алкил}$, например, $-\text{COCH}_3$.

R^{11} представляет собой предпочтительно $-\text{CH}_3$.

R^{12} и R^{13} каждый независимо предпочтительно представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

X и Y каждый предпочтительно представляет собой O или S , особенно O .

G представляет собой предпочтительно $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Кроме того, предпочтительными ингибиторами PDE4 в соответствии с изобретением являются соединения, описанные формулами Ia-Ix, IIa-IIf и IIIa-

IIIe, которые соответствуют формулам I-III соответственно, но имеют предпочтительные группы:

5 Ia R^1 представляет собой метил или CHF_2 ;

10 R^2 представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арилалкил, гетероцикло-алкил, циклоалкилалкил, арил или гетероциклический, в каждом случае замещенный или незамещенный; и

15 R^3 представляет собой арил или гетероарил, в каждом случае замещенный или незамещенный.

20 Ib R^1 представляет собой метил или CHF_2 ; и

25 R^2 представляет собой циклопентил, CHF_2 , циклопропилметил, пиридинилэтил (особенно 2-пиридинилэтил) или тетрагидрофуранил (особенно (3R)-тетрагидрофуранил).

30 Iv R^1 представляет собой метил или CHF_2 ; и

35 R^2 представляет собой циклопентил, CHF_2 , циклопропилметил, пиридинилэтил (особенно 2-пиридинилэтил) или тетрагидрофуранил (особенно (3R)-тетрагидрофуранил); и

R^3 представляет собой арил или гетероарил, в каждом случае замещенный или незамещенный.

40 Ig R^1 представляет собой метил или CHF_2 ;

R^2 представляет собой циклопентил и

45 R^3 представляет собой замещенный или незамещенный арил или гетероарил.

Id R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой циклопентил и

50 R^3 представляет собой фенил, который является замещенным или незамещенным.

Ie R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой циклопентил и

55 R^3 представляет собой фенил или фенил, замещенный от 1 до 3 заместителями.

Iж R^1 представляет собой метил;

5 R^2 представляет собой циклопентил и
 R^3 представляет собой фенил, нафтил, бифенил, пиридинил, пиразинил, хинолинил или изохинолинил, в каждом случае замещенный или незамещенный.

10 Из R^1 представляет собой метил или CHF_2 .

15 Ии R^1 представляет собой метил или CHF_2 и
 В представляет собой N-O.

15 Ик R^1 представляет собой метил или CHF_2 и
 R^2 представляет собой циклопентил, CHF_2 , циклопропилметил, пиридинилэтил (особенно 2-пиридинилэтил) или тетрагидрофуранил (особенно (3R)-тетрагидрофуранил).

20 Ил R^1 представляет собой метил или CHF_2 ,
 В представляет собой N-O и

25 R^2 представляет собой циклопентил, CHF_2 , циклопропилметил, пиридинилэтил (особенно 2-пиридинилэтил) или тетрагидрофуранил (особенно (3R)-тетрагидрофуранил).

30 Им R^1 представляет собой метил или CHF_2 и
 R^3 представляет собой 3-пиридинил или фенил, который в каждом случае является замещенным или незамещенным.

35 Ии R^1 представляет собой метил или CHF_2 ,
 В представляет собой N-O и

35 R^3 представляет собой 3-пиридинил или фенил, который в каждом случае является замещенным или незамещенным.

40 Ио R^1 представляет собой метил или CHF_2 ,

40 R^2 представляет собой циклопентил, CHF_2 , циклопропилметил, пиридинилэтил (особенно 2-пиридинилэтил) или тетрагидрофуранил (особенно (3R)-тетрагидрофуранил), и

45 R^3 представляет собой 3-пиридинил или фенил, который в каждом случае является замещенным или незамещенным.

50 Ип R^1 представляет собой метил или CHF_2 .

50 В представляет собой N-O,

5 R² представляет собой циклопентил, CHF₂, циклопропилметил, пиридилэтил (особенно 2-пиридилэтил) или тетрагидрофуранил (особенно (3R)-тетрагидрофуранил), и

10 R³ представляет собой 3-пиридил или фенил, который в каждом случае является замещенным или незамещенным.

15 Ip R¹ представляет собой метил или CHF₂ и

20 R³ представляет собой фенил, который является замещенным в 3- или 4- положении.

Ic R¹ представляет собой метил или CHF₂,

25 B представляет собой N-O и

30 R³ представляет собой фенил, который является замещенным в 3- или 4- положении.

It R¹ представляет собой метил или CHF₂,

35 R² представляет собой циклопентил, CHF₂, циклопропилметил,

пиридилэтил (особенно 2-пиридилэтил), или тетрагидрофуранил (особенно (3R)-тетрагидрофуранил), и

40 R³ представляет собой фенил, который является замещенным в 3- или 4- положении.

Iy R¹ представляет собой метил или CHF₂,

45 B представляет собой N-O,

50 R² представляет собой циклопентил, CHF₂, циклопропилметил,

пиридилэтил (особенно 2-пиридилэтил) или тетрагидрофуранил (особенно (3R)-тетрагидрофуранил), и

55 R³ представляет собой фенил, который является замещенным в 3- или 4- положении.

Iф R¹ представляет собой метил или CHF₂ и

60 R³ представляет собой 3-пиридил, 3-COOH-фенил, 3-Cl-фенил, 3-циано-

65 фенил, 3-этилсульфонамидо-фенил, 3-тетразол-5-ил-фенил, 3-

70 гидроксиметил-фенил, 4-пиридил, 4-COOH-фенил, 4-циано-фенил, 4-

75 этилсульфонамидо-фенил, 4-тетразол-5-ил-фенил или 4-гидроксиметил-

80 фенил.

- 5 Ix R^1 представляет собой метил или CHF_2 ,
В представляет собой N-O и
 R^3 представляет собой 3-пиридинил, 3-СООН-фенил, 3-Cl-фенил, 3-циано-
фенил, 3-этилсульфонамидо-фенил, 3-тетразол-5-ил-фенил, 3-
гидроксиметил-фенил, 4-пиридинил, 4-СООН-фенил, 4-циано-фенил, 4-
этилсульфонамидо-фенил, 4-тетразол-5-ил-фенил или 4-гидроксиметил-
фенил.
- 10 Iц R^1 представляет собой метил или CHF_2 ,
 R^2 представляет собой циклопентил, CHF_2 , циклопропилметил,
пиридинилэтил (особенно 2-пиридинилэтил) или тетрагидрофуранил (особенно
(3R)-тетрагидрофуранил), и
 R^3 представляет собой 3-пиридинил, 3-СООН-фенил, 3-Cl-фенил, 3-циано-
фенил, 3-этилсульфонамидо-фенил, 3-тетразол-5-ил-фенил, 3-
гидроксиметил-фенил, 4-пиридинил, 4-СООН-фенил, 4-циано-фенил, 4-
этилсульфонамидо-фенил, 4-тетразол-5-ил-фенил или 4-гидроксиметил-
фенил.
- 15 Iч R^1 представляет собой метил или CHF_2 ,
В представляет собой N-O,
 R^2 представляет собой циклопентил, CHF_2 , циклопропилметил,
пиридинилэтил (особенно 2-пиридинилэтил) или тетрагидрофуранил (особенно
(3R)-тетрагидрофуранил), и
 R^3 представляет собой 3-пиридинил, 3-СООН-фенил, 3-Cl-фенил, 3-циано-
фенил, 3-этилсульфонамидо-фенил, 3-тетразол-5-ил-фенил, 3-
гидроксиметил-фенил, 3-нитро-фенил, 4-пиридинил, 4-СООН-фенил, 4-циано-
фенил, 4-этилсульфонамидо-фенил, 4-тетразол-5-ил-фенил или 4-
гидроксиметил-фенил.
- 20 Iш Любая из формул Ia – Iч, где R^6 представляет собой H.
- 25 IIа R^3 представляет собой H или арил или гетероарил, в каждом случае
замещенный или незамещенный.
- 30 IIб R^7 представляет собой циклоалкил и
 R^8 представляет собой H или C_2H_5 .
- 35 IIв R^7 представляет собой циклоалкил;

5 R^8 представляет собой Н или C_2H_5 и

10 R^3 представляет собой Н или арил или гетероарил, в каждом случае замещенный или незамещенный.

15 IIг R^7 представляет собой циклопентил;

20 R^8 представляет собой Н или C_2H_5 и

25 R^3 представляет собой Н или арил или гетероарил, в каждом случае замещенный или незамещенный.

IIIд R^7 представляет собой циклопентил;

30 R^8 представляет собой Н или C_2H_5 и

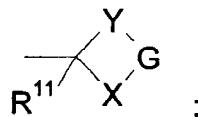
35 R^3 представляет собой фенил, который является замещенным или незамещенным.

IIIе Любая из формул IIIа-IIIд, где R^6 представляет собой Н.

IIIа R^3 представляет собой Н или арил или гетероарил, в каждом случае замещенный или незамещенный.

IIIб R^9 представляет собой аллокси, содержащий от 1 до 4 атомов углерода;

30 R^{10} представляет собой $COCH_3$ или



R^{11} представляет собой $-CH_3$;

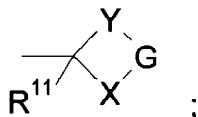
40 X и Y оба представляют собой О или S; и

G представляет собой $-CH_2CH_2-$.

IIIв R^3 представляет собой Н или арил или гетероарил, в каждом случае замещенный или незамещенный;

45 R^9 представляет собой аллокси, содержащий от 1 до 4 атомов углерода;

R^{10} представляет собой $COCH_3$ или



R^{11} представляет собой $-CH_3$;

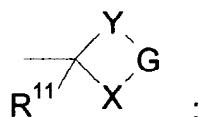
50 X и Y оба представляют собой О или S и

5 G представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

III_г R³ представляет собой фенил, который является замещенным или незамещенным;

10 R⁹ представляет собой аллокси, содержащий от 1 до 4 атомов углерода;

R¹⁰ представляет собой COCH_3 или



R¹¹ представляет собой $-\text{CH}_3$;

15 X и Y оба представляют собой O или S и

G представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

III_д Любая из формул IIIa – IIId, где R⁶ представляет собой H.

20 В соответствии со следующим вариантом осуществления изобретения соединения формул I-III выбраны из следующих:

25 а) 3'-Хлор-3-цикlopентилокси-4-метокси-N-(1-окси-3-

пиридилилметил)дифениламин (который также может быть назван 3-хлор-N-(3-цикlopентилокси-4-метоксифенил)-N-(1-окси-3-пиридилилметил)анилин)

б) 3'-Хлор-4-метокси-N-(1-окси-3-пиридилилметил)-3-(3-

30 тетрагидрофурилокси)дифениламин (который также может быть назван 3-хлор-N-(4-метокси-3-тетрагидрофурилоксифенил)-N-(1-окси-3-пиридилилметил)анилин)

в) 3'-Циано-4-метокси-N-(1-окси-3-пиридилилметил)-3-((3R)-

35 тетрагидрофурилокси)дифениламин (который также может быть назван 3-циано-N-[4-метокси-3-((3R)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-N-(1-окси-3-

пиридилилметил)анилин)

г) 4-Дифторметокси-N-(1-окси-3-пиридилилметил)-3-(3-

40 тетрагидрофурилокси)дифениламин (который также может быть назван N-(4-дифторметокси-3-тетрагидрофурилоксифенил)-N-(1-окси-3-пиридилилметил)анилин)

д) 3,4-Бис(дифторметокси)-N-(1-окси-3-пиридилилметил)дифениламин (который

45 также может быть назван N-[3,4-бис(дифторметокси)фенил]-N-(1-окси-3-пиридилилметил)анилин)

е) 4-Дифторметокси-N-(1-окси-3-пиридилилметил)-3-((3R)-

50 тетрагидрофурилокси)дифениламин (который также может быть назван N-[4-

дифторметокси-3-((3R)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-N-(1-окси-3-пиридилилметил)анилин

ж) 3'-Циано-4-дифторметокси-N-(1-окси-3-пиридилилметил)-3-((3R)-тетрагидрофурилокси)дифениламин (который также может быть назван 3-циано-N-[4-дифторметокси-3-((3R)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-N-(1-окси-3-пиридилилметил)анилин)

з) 3'-Хлор-4-дифторметокси-N-(1-окси-3-пиридилилметил)-3-((3R)-тетрагидрофурилокси)дифениламин (который также может быть назван 3-хлор-N-[4-дифторметокси-3-((3R)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-N-(1-окси-3-пиридилилметил)анилин)

и) 4'-*трет*-Бутилдиметилсилилокси-3-цикlopентилокси-4-метокси-N-(1-окси-3-пиридилилметил)дифениламин (который также может быть назван 4-*трет*-бутилдиметилсилилокси-N-(3-цикlopентилокси-4-метоксифенил)-N-(1-окси-3-пиридилилметил)анилин)

к) N-(3-Цикlopентилокси-4-метоксифенил)-N-(1-окси-3-пиридилилметил)-3-аминобензойная кислота (которая также может быть названа 3-амино-N-(3-цикlopентилокси-4-метоксифенил)-N-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота)

л) N-(3-Цикlopентилокси-4-метоксифенил)-N-(1-окси-3-пиридилилметил)-4-аминобензойная кислота (которая также может быть названа 4-амино-N-(3-цикlopентилокси-4-метоксифенил)-N-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота)

м) N-(3-Цикlopентилокси-4-дифторметоксифенил)-N-(1-окси-3-пиридилилметил)-3-амиинобензойная кислота (которая также может быть названа 3-амино-N-(3-цикlopентилокси-4-дифторметоксифенил)-N-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота)

н) N-[4-Метокси-3-(3-тетрагидрофурилокси)фенил]-N-(1-окси-3-пиридилилметил)-3-амиинобензойная кислота (которая также может быть названа 3-амино-N-[4-метокси-3-(3-тетрагидрофурилокси)фенил]-N-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота)

о) N-3,4-Бис(дифторметокси)фенил)-N-(1-окси-3-пиридилилметил)-3-амиинобензойная кислота (которая также может быть названа 3-амино-N-[3,4-бис(дифторметокси)фенил]-N-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота)

- п) *N*-[4-метокси-3-((3*R*)-тетрагидрофурилокси)фенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)-3-аминобензойная кислота (которая также может быть названа 3-амино-*N*-[4-метокси-3-((3*R*)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота)
- 5 р) *N*-(3-Циклопропилметокси-4-метоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)-4-аминобензойная кислота (которая также может быть названа 4-амино-*N*-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота)
- 10 с) *N*-(3-Циклопропилметокси-4-дифторметоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)-3-аминобензойная кислота (которая также может быть названа 3-амино-*N*-(3-циклопропилметокси-4-дифторметоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота)
- 15 т) *N*-[3-(4-Хлорфенил)проп-1-илокси-4-метоксифенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)-3-аминобензойная кислота (которая также может быть названа 3-амино-*N*-[3-(4-хлорфенил)проп-1-илокси-4-метоксифенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота)
- 20 у) *N*-(3-Циклопропилметокси-4-метоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)-3-аминобензойная кислота (которая также может быть названа 3-амино-*N*-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота)
- 25 к) *N*-[3-(2-Инданилокси)-4-метоксифенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)-3-аминобензойная кислота (которая также может быть названа 3-амино-*N*-[3-(2-инданилокси)-4-метоксифенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота)
- 30 х) *N*-[4-Метокси-3-(3-тетрагидрофурилокси)фенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)-3-аминобензойная кислота (которая также может быть названа 3-амино-*N*-[4-метокси-3-(3-тетрагидрофурилокси)фенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота)
- 35 ц) *N*-[4-Метокси-3-((3*R*)-тетрагидрофурилокси)фенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)-3-аминобензойная кислота (которая также может быть названа 3-амино-*N*-[4-метокси-3-((3*R*)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота)
- 40 и) *N*-[3-(2-Метоксизетокси)-4-метоксифенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)-3-аминобензойная кислота (которая также может быть названа 3-амино-*N*-[3-(2-метоксизетокси)-4-метоксифенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота)
- 45 ч) *N*-[3-(2-Метоксизетокси)-4-метоксифенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)-3-аминобензойная кислота (которая также может быть названа 3-амино-*N*-[3-(2-метоксизетокси)-4-метоксифенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота)
- 50

- ш) 3-Циклопропилметилокси-4-дифторметокси-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)-4'-
 (2Н-тетразол-5-ил)дифениламин (который также может быть назван *N*-(3-
 циклопропилметилокси-4-дифторметоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)-4'-
 (2Н-тетразол-5-ил)анилин)
- щ) 3-Циклопентилокси-4-метокси-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)-4'-(2Н-тетразол-5-
 ил)дифениламин (который также может быть назван *N*-(3-циклопентилокси-4-
 метоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)-4-(2Н-тетразол-5-ил)анилин)
- э) 3-Циклопентилокси-4-метокси-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)-3'-(2Н-тетразол-5-
 ил)дифениламин (который также может быть назван *N*-(3-циклопентилокси-4-
 метоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)-3-(2Н-тетразол-5-ил)анилин)
- ю) 4-Метокси-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)-3-((3*R*)-тетрагидрофурилокси)-4'-(2Н-
 тетразол-5-ил)дифениламин (который также может быть назван *N*-[4-метокси-3-
 ((3*R*)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)-4-(2Н-
 тетразол-5-ил)анилин)
- я) 3-Циклопропилметилокси-4-метокси-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)-4'-(2Н-
 тетразол-5-ил)дифениламин (который также может быть назван *N*-(3-
 циклопропилметилокси-4-метоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)-4-(2Н-
 тетразол-5-ил)анилин)
- аа) 4-Дифторметокси-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)-3-((3*R*)-тетрагидрофурилокси)-
 4'-(2Н-тетразол-5-ил)дифениламин (который также может быть назван *N*-[4-
 дифторметокси-3-((3*R*)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-*N*-(1-окси-3-
 пиридилметил)-4-(2Н-тетразол-5-ил)анилин)
- бб) 3-Циклопентилокси-4-дифторметокси-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)-4'-(2Н-
 тетразол-5-ил)дифениламин (который также может быть назван *N*-(3-
 циклопентилокси-4-дифторметоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)-4-(2Н-
 тетразол-5-ил)анилин)
- вв) 3-Циклопропилметилокси-4-дифторметокси-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)-3'-
 (2Н-тетразол-5-ил)дифениламин (который также может быть назван *N*-(3-
 циклопропилметилокси-4-дифторметоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)-3'-
 (2Н-тетразол-5-ил)анилин)
- гг) Бис-3,4-дифторметокси-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)-4'-(2Н-тетразол-5-
 ил)дифениламин (который также может быть назван *N*-[3,4-
 бис(дифторметокси)фенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)-4-(2Н-тетразол-5-
 ил)анилин)

- дд) *N*-(3-Циклопентилокси-4-метоксифенил)-*N*-(3-пиридил)-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)амин (который также может быть назван 3-амино-*N*-(3-цикlopентилокси-4-метоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)пиридин)
- 5 е) *N*-(3-Циклопентилокси-4-дифторметоксифенил)-*N*-(3-пиридил)-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)амин (который также может быть назван 3-амино-*N*-(3-цикlopентилокси-4-дифторметоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)пиридин)
- 10 жж) *N*-(3-Циклопропилметокси-4-дифторметоксифенил)-*N*-(3-пиридил)-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)амин (который также может быть назван 3-амино-*N*-(3-цикlopропилметокси-4-дифторметоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)пиридин)
- 15 зз) *N*-(4-Дифторметокси-3-(3*R*)-тетрагидрофурилоксифенил)-*N*-(3-пиридил)-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)амин (который также может быть назван 3-амино-*N*-[4-дифторметокси-3-((3*R*)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)пиридин)
- 20 ии) 3-Циклопентилокси-3'-этансульфониламино-4-метокси-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)дифениламин (который также может быть назван *N*-(3-цикlopентилокси-4-метоксифенил)-3-этилсульфониламино-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)анилин)
- 25 кк) 3-Циклопентилокси-4-метокси-3'-(1-пропансульфониламино)-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)дифениламин (который также может быть назван *N*-(3-цикlopентилокси-4-метоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)-3-(1-пропилсульфониламино)анилин)
- 30 лл) 3-Циклопентилокси-4'-этансульфониламино-4-метокси-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)дифениламин (который также может быть назван *N*-(3-цикlopентилокси-4-метоксифенил)-4-этилсульфониламино-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)анилин)
- 35 мм) 3-Циклопентилокси-4-метокси-4'-(1-пропансульфониламино)-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)дифениламин (который также может быть назван *N*-(3-цикlopентилокси-4-метоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)-4-(1-пропансульфониламино)анилин)
- 40 нн) 3-Циклопропилметокси-3'-этансульфониламино-4-метокси-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)дифениламин (который также может быть назван *N*-(3-цикlopропилметокси-4-метоксифенил)-3-этилсульфониламино-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)анилин)
- 45 50

оо) 4-Дифторметокси-3'-этансульфониламино-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)-3-
 [(3R)-тетрагидрофурилокси]дифениламин (который также может быть назван *N*-
 [4-дифторметокси-3-((3R)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-3-
 5 этилсульфониламино-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)анилин)
 пп) 4-Метокси-3-[2-(2-пиридил)этокси]-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)дифениламин
 (который также может быть назван *N*-[4-метокси-3-(2-(2-пиридил)этоксифенил)]-
 10 *N*-(1-окси-3-пиридилметил)анилин)
 pp) 4-Метокси-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)-3-[(3R)-
 15 тетрагидрофурилокси]дифениламин (который также может быть назван *N*-[4-
 метокси-3-((3R)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-*N*-(1-окси-3-
 пиридилметил)анилин)
 cc) 3'-Хлор-4-метокси-3-[2-(2-пиридил)этокси]-*N*-(1-окси-3-
 20 пиридилметил)дифениламин (который также может быть назван 3-хлор-*N*-[4-
 метокси-3-(2-(2-пиридил)этокси)]-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)анилин)
 тт) 3'-Хлор-4-метокси-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)-3-[(3R)-
 25 тетрагидрофурилокси]дифениламин (который также может быть назван 3-хлор-
N-[4-метокси-3-((3R)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-*N*-(1-окси-3-
 пиридилметил)анилин)
 уу) 3-Циклопентилокси-4-метокси-4'-[2-(5-октопирролидинил)метокси]-*N*-(1-
 30 окси-3-пиридилметил)дифениламин (который также может быть назван *N*-(3-
 циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[2-(5-октопирролидинил)метокси]-*N*-(1-
 окси-3-пиридилметил)анилин)
 фф) 3-Циклопентилокси-4-метокси-*N*-(3-аминокарбонилфенил)-*N*-(1-окси-3-
 35 пиридилметил)анилин (который также может быть назван 3-аминокарбонил-*N*-
 (3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)анилин)
 xx) 3,4-Бисдифторметокси-*N*-(3-карбокси-4-хлорфенил)-*N*-(1-окси-3-
 40 пиридилметил)анилин (который также может быть назван 3-амино-*N*-[3,4-
 бис(дифторметокси)фенил]-4-хлор-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)бензойная
 кислота)
 цц) 3,4-Бисдифторметокси-*N*-(4-(1-пиррол-1-ил)фенил)-*N*-(1-окси-3-
 45 пиридилметил)анилин (который также может быть назван *N*-[3,4-
 бис(дифторметокси)фенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)-4-(1-пирролил)анилин
 чч) 4-Метокси-3-(R)-тетрагидрофурилокси-*N*-(3-карбокси-4-хлорфенил)-*N*-(1-
 50 окси-3-пиридилметил)анилин (который также может быть назван 3-амино-4-

хлор-*N*-[4-метокси-3-((3*R*)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-*N*-(1-окси-3-

пиридилметил)бензойная кислота)

шш) 4-Метокси-3-(*R*)-тетрагидрофурилокси-*N*-(3-карбоксифенил)-*N*-(1-окси-4-
пиридилметил)анилин (который также может быть назван 3-амино-*N*-[4-метокси-
3-((3*R*)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-*N*-(1-окси-4-пиридилметил)бензойная
кислота

щщ) 4-Метокси-3-(*R*)-тетрагидрофурилокси-*N*-(3-пиридил)-*N*-(1-окси-4-
пиридилметил)анилин (который также может быть назван 3-амино-*N*-[4-метокси-
3-((3*R*)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-*N*-(1-окси-4-пиридилметил)пиридин)
ээ) 3-Циклопентилокси-4-метокси-*N*-(4-карбокси-3-хлорфенил)-*N*-(1-окси-3-
пиридилметил)анилин (который также может быть назван 4-амино-3-хлор-*N*-(3-
циклопентилокси-4-метоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)бензойная
кислота)

юю) 2-Ацетил-7-метокси-4-(*N*-(4-цианофенил)-*N*-(1-окси-3-
пиридилметил))аминобензофuran (который также может быть назван 2-ацетил-4-
амино-*N*-(4-цианофенил)-7-метокси-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)бензофuran)

яя) 2-Ацетил-7-метокси-4-(*N*-фенил-*N*-(1-окси-4-
пиридилметил))аминобензофuran (который также может быть назван 2-ацетил-4-
амино-7-метокси-*N*-(1-окси-4-пиридилметил)-*N*-фенил-бензофuran)

aaa) 2-Ацетил-7-метокси-4-(*N*-(3-карбоксифенил)-*N*-(1-окси-3-
пиридилметил))аминобензофuran (который также может быть назван 2-ацетил-4-
амино-*N*-(3-карбоксифенил)-7-метокси-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)бензофuran
ббб) 1-Циклопентил-3-этил-6-(*N*-(3-карбоксифенил)-*N*-(1-окси-3-
пиридилметил))аминоиндазол (который также может быть назван 6-амино-1-
цикlopентил-3-этил-*N*-(3-карбоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)индазол)

ввв) 2-Ацетил-7-метокси-4-(*N*-(4-ацетилфенил)-*N*-(1-окси-3-
пиридилметил))аминобензофuran (который также может быть назван 2-ацетил-
N-(4-ацетилфенил)-4-амино-7-метокси-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)бензофuran)

ггг) *N*-[4-Метокси-3-((3*R*)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-4-

метилсульфониламинокарбонил-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)анилин

ддд) 4-(4-Фторфенил)сульфониламинокарбонил-*N*-[4-метокси-3-((3*R*)-3-
тетрагидрофуранил)оксифенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)анилин

ее) 3-Хлор-*N*-[4-метокси-3-((3*R*)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-*N*-(1-окси-3-
пиридилметил)анилин

жжж) 3-Амино-*N*-(5-фтор-1-окси-3-пиридилилметил)-*N*-(4-метокси-3-((3*R*)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]бензойная кислота

ззз) 3-Амино-*N*-(3-цикlopентилокси-4-метоксифенил)-*N*-(1-окси-2-пиридилилметил)бензойная кислота

иии) 3-Амино-*N*-[4-метокси-3-((3*R*)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)-5-трифторметилбензойная кислота

ккк) 4-Этилсульфониламинокарбонил-*N*-[4-метокси-3-((3*R*)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)анилин

ллл) 4-(2-Фторфенил)сульфониламинокарбонил-*N*-[4-метокси-3-((3*R*)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)анилин

ммм) 4-(3-Хлорфенил)сульфониламинокарбонил-*N*-[4-метокси-3-((3*R*)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)анилин

ннн) 3-Амино-*N*-[4-метокси-3-((3*R*)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)-6-трифторметилбензойная кислота

ооо) 4-Амино-*N*-[4-дифторметокси-3-((3*R*)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота

ппп) *N*-[4-Дифторметокси-3-((3*R*)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-4-метилсульфониламинокарбонил-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)анилин

ррр) *N*-[4-Метокси-3-((3*R*)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)-4-фенилсульфониламинокарбониланилин

ссс) 3-Амино-*N*-(3-цикlopентилокси-4-метоксифенил)-*N*-(5-фтор-1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота

ттт) 4-Амино-*N*-(3-цикlopентилокси-4-метоксифенил)-*N*-(5-фтор-1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота

ууу) 3-Амино-*N*-[4-дифторметокси-3-((3*R*)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота

ффф) 3-Амино-*N*-(3-цикlobутилокси-4-метоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота

ххх) 3-Амино-*N*-(3-цикlopентилокси-4-метоксифенил)-5-фтор-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота

ццц) 3-Амино-*N*-[3,4-бис(дифторметокси)фенил]-5-фтор-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота

ччч) 4-Амино-*N*-(3-цикlobутилокси-4-метоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота

шиш) 4-Амино-*N*-(3-этокси-4-метоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота

5 щщщ) 4-Амино-*N*-(3-изопропокси-4-метоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота

10 зээ) *N*-[4-Дифторметокси-3-((3*R*)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-4-(3,4-дифторфенил)сульфониламинокарбонил-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)анилин ююю) 4-Амино-*N*-(3-циклогексилметокси-4-метоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота

15 яяя) *N*-[3,4-Бис(дифторметокси)фенил]-4-(4-фторфенил)сульфониламинокарбонил-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)анилин

20 аaaa) 4-(2,4-Дифторфенил)сульфониламинокарбонил-*N*-[4-метокси-3-((3*R*)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)анилин

бббб) 4-(3,4-Дифторфенил)сульфониламинокарбонил-*N*-[4-метокси-3-((3*R*)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)анилин

25 вввв) *N*-[4-Дифторметокси-3-((3*R*)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-4-этилсульфониламинокарбонил-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)анилин

гггг) 3-Амино-*N*-(3,4-диметоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота

30 дддд) 3-Амино-*N*-(3-этокси-4-метоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота

ееее) 3-Амино-*N*-(3-изопропокси-4-метоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота

35 жжжж) 4-(3,4-Дифторфенил)сульфониламинокарбонил-*N*-(3-этокси-4-метоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)анилин

3333) 3-Амино-*N*-[3,4-бис(дифторметокси)фенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота

40 ииии) 3-Амино-*N*-(4-дифторметокси-3-этоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота

кккк) 4-Амино-*N*-(4-дифторметокси-3-этоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота

45 лллл) 3-Амино-*N*-(4-дифторметокси-3-метоксифенил)-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил)бензойная кислота

50 мммм) 2-Ацетил-7-метокси-4-(*N*-фенил-*N*-(1-окси-3-пиридилилметил))аминобензофuran,

нннн) 4-Амино-*N*-(3-цикlopентилокси-4-метоксифенил)-*N*-(1-оксиридин-3-илметил)пиридин,

нннн) *N*-[Бис-3,4-(дифторметокси)фенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)-4-[2-(2-тетрагидропиранил)-2Н-тетразол-5-ил]анилин,

оооо) *N*-[Бис-3,4-(дифторметокси)фенил]-*N*-(1-окси-3-пиридилметил)-3-(2Н-тетразол-5-ил)анилин и

10 их фармацевтически приемлемые соли,

где оптически активные соединения могут присутствовать в форме их отдельных энантиомеров или их смесей, включая рацемические смеси.

15 Предпочитительные варианты осуществления включают фармацевтические

композиции, включающие соединение настоящего изобретения и

фармацевтически приемлемый носитель и, необязательно, другой активный

20 агент как описано далее; способ ингибирования фермента PDE4, особенно

изофермента, например, как определено стандартным или одним из описанных

здесь анализов, *in vitro* или *in vivo* (у животных, например, на животных

моделях, или у млекопитающих или у человека); способ лечения

25 неврологического синдрома, например, потери памяти, особенно длительной

памяти, нарушения или ухудшения восприятия, нарушения памяти и т.д., способ

лечения заболевания, модулируемого активностью PDE4, у млекопитающего,

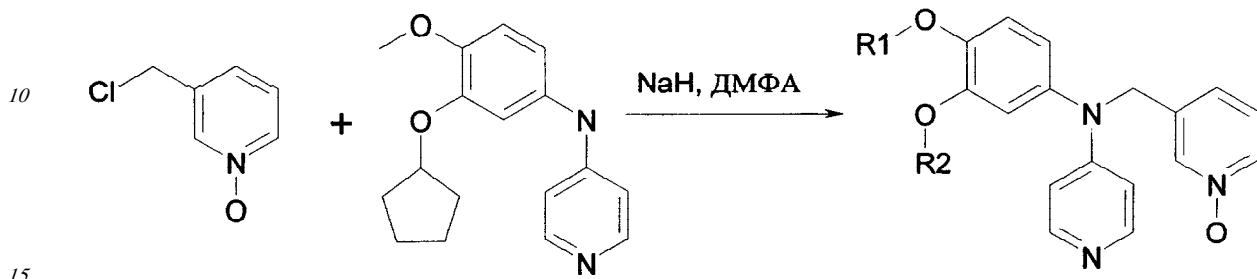
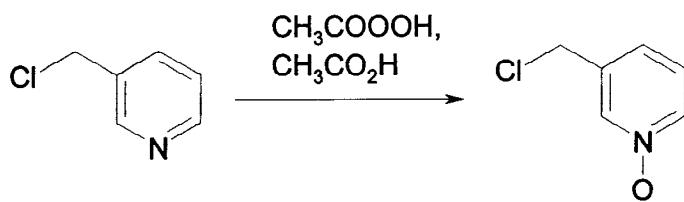
30 например, человека, например, как здесь указано.

Соединения настоящего изобретения могут быть получены обычным
35 образом. Некоторые способы, которые могут использоваться, описаны ниже. Все
исходные реагенты являются известными или могут быть обычным образом
получены из известных исходных реагентов.

40

45

50



Приведенная выше схема реакции только иллюстрирует и не должна быть рассмотрена как ограничивающая объем синтетических способов, приемлемых для получения соединений, раскрытых в описании. Пиридин N-оксиды могут быть получены способами, известными из уровня техники, такими как реакция соответствующего пиридина с пероксидами, например, перекисью водорода, mCPBA или перуксусной кислотой, в галогенированных растворителях, таких как хлороформ или дихлорметан, или в полярных протонных растворителях, таких как уксусная кислота. Так, например, реакция 3-хлорметилпиридина с перуксусной кислотой в смеси уксусная кислота/хлороформ приводит к получению желаемого N-оксида 3-хлорметилпиридина в виде белого кристаллического твердого вещества.

Затем анион дифениламина или замещенного анилина получают реакцией с сильным основанием, таким как гидрид натрия, LDA или гексаметилдисилиазид калия, в полярных аprotонных растворителях, таких как ДМФА или ТГФ. Обработка аниона дифениламина или замещенного анилина N-оксидом галогенметилпиридина приводит к получению желаемых соединений.

Многие из этих способов синтеза описаны более подробно в примерах ниже.

Специалисту в данной области техники ясно, что некоторые из соединений формул I-III могут существовать в формах различных геометрических изомеров. Кроме того, некоторые из соединений настоящего изобретения имеют один или несколько асимметрических атомов углерода и, следовательно, способны

существовать в форме оптических изомеров, а также в форме их рацемических или нерацемических смесей, и в форме диастереомеров и диастереомерных смесей *inter alia*. Все эти соединения, включая *цис*-изомеры, *транс*-изомеры, 5 диастереомерные смеси, рацематы, нерацемические смеси энантиомеров и по существу чистые и чистые энантиомеры, входят в объем настоящего изобретения. По существу чистые энантиомеры содержат не более 5% по весу 10 соответствующего противоположного энантиомера, предпочтительно не более 2%, наиболее предпочтительно не более 1%.

15 Оптические изомеры могут быть получены растворением рацемических смесей в соответствии с обычными способами, например, образованием диастереомерных солей с помощью оптически активной кислоты или основания или образованием ковалентных диастереомеров. Примерами подходящих кислот являются винная, диацетилвинная, дibenзоилвинная, дитолуоилвинная и 20 камфорсульфоновая кислота. Смеси диастереоизомеров могут быть разделены на их индивидуальные диастереомеры на основе их физических и/или химических различий способами, известными специалисту в данной области техники, 25 например, хроматографией или фракционной кристаллизацией. Оптически активные основания или кислоты затем высвобождаются из отдельных диастереомерных солей. Другой способ для разделения оптических изомеров включает применение хиральной хроматографии (например, хиральных ВЭЖХ 30 колонок), с или без образования производных, оптимально подобранных для максимального разделения энантиомеров. Подходящие хиральные ВЭЖХ колонки производятся Diacel, например, Chiracel OD и Chiracel OJ среди многих 35 других, все рутинно выбираемы. Ферментное разделение, с или без образования производных, также применимо. Оптически активные соединения формул I-III аналогично могут быть получены хиральными синтезами с помощью оптически 40 активных исходных реагентов.

Кроме того, специалисту в данной области техники ясно, что соединения могут использоваться в различных обогащенных изотопных формах, например, 45 обогащенных в содержании ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C и/или ^{14}C . В одном конкретном варианте осуществления соединения дейтерированы. Такие дейтерированные формы могут быть получены способом, описанным в US 5,846,514 и 6,334,997.

Как описано в US 5,846,514 и 6,334,997, дейтериование может повысить эффективность и повысить длительность действия лекарственных средств.

Соединения, замещенные дейтерием, могут быть получены различными способами, такими как описано в: Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] (2000), 110 pp. CAN 133:68895 AN 2000:473538 CAPLUS; Kabalka, George W.; Varma, Rajender S. The synthesis of radiolabeled compounds VIA organometallic intermediates. Tetrahedron (1989), 45(21), 6601-21, CODEN: TETRAB ISSN:0040-4020. CAN 112:20527 AN 1990:20527 CAPLUS; и Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem. (1981), 64(1-2), 9-32. CODEN: JRACBN ISSN:0022-4081, CAN 95:76229 AN 1981:476229 CAPLUS.

Настоящее изобретение также относится к применимым формам описанных здесь соединений, таким как фармацевтически приемлемые соли и пролекарства всех этих соединений настоящего изобретения. Фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные реакцией основного соединения в виде основания с неорганической или органической кислотой с получением соли, например, соли соляной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, щавелевой кислоты, малеиновой кислоты, янтарной кислоты и лимонной кислоты. Фармацевтически приемлемые соли также включают соли, в которых основное соединение выступает в виде кислоты и реагирует с подходящим основанием с получением, например, солей натрия, калия, кальция, магния, аммония и холина. Специалисту в данной области техники также ясно, что кислотные аддитивные соли заявляемых соединений могут быть получены реакцией соединений с подходящей неорганической или органической кислотой любым из многочисленных известных способов. Альтернативно, соли с щелочными и щелочно-земельными металлами получают реакцией соединений по изобретению с подходящим основанием любым из многочисленных известных способов.

Далее представлены примеры кислотных солей, которые могут быть получены реакцией с неорганическими или органическими кислотами: ацетаты, адипаты, альгинаты, цитраты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бутираты, камфораты, диглюконаты, циклопентанпропионаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты,

5 гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, фумараты, гидробромиды, гидройодиды, 2-гидрокси-этансульфонаты, лактаты, малеаты, метансульфонаты, никотинаты, 2-нафталенсульфонаты, оксалаты, пальмоаты, пектинаты, 10 персульфаты, 3-фенилпропионаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, сукцинаты, тартраты, тиоцианаты, тозилаты, мезилаты и ундеканоаты.

15 Предпочтительно получаемые соли являются фармацевтически приемлемыми для введения млекопитающим. Однако, фармацевтически неприемлемые соли соединений являются подходящими в качестве промежуточных соединений, например, для выделения соединения в виде соли и 20 затем превращения соли обратно в свободное основание соединения обработкой щелочным реагентом. Свободное основание можно затем, при необходимости, превратить в фармацевтически приемлемую кислотную аддитивную соль.

25 Соединения по изобретению могут вводиться отдельно или в качестве активного ингредиента состава. Так, настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции соединений формул I-III, включающие, например, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

30 В многочисленных стандартных источниках описаны способы получения различных составов, подходящих для введения соединений в соответствии с изобретением. Примеры возможных составов и препаратов содержатся, например, в *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, *American Pharmaceutical Association* (current edition); *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Lieberman, Lachman and Schwartz, editors) current edition, published by Marcel Dekker, Inc., а 35 также в *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (current edition).

40 Благодаря высокой степени ингибирования PDE4, соединения настоящего изобретения могут вводиться любому, кто нуждается в ингибировании PDE4 и/или улучшении познавания. Введение может осуществляться в соответствии с желанием пациента, например, орально, назально, парентерально (подкожно, внутривенно, внутримышечно, интрастенально и капельницей), ингаляцией, 45 ректально, вагинально, местно, локально, трансдермально и окулярным введением.

50 Различные твердые оральные дозированные формы могут использоваться для введения соединений по изобретению, включая такие твердые формы, как таблетки, гелевые капсулы, капсулы, таблетки в виде капсул, гранулы, лепешки

и нерасфасованные порошки. Соединения настоящего изобретения могут вводиться отдельно или вместе с различными фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями (такими как сахароза, маннит, лактоза, крахмалы) и 5 эксципиентами, известными из уровня техники, включая, но не ограничиваясь ими, супспендирующие агенты, солюбилизаторы, буферные агенты, связующие, дезинтеграторы, консерванты, красители, отдушки, лубриканты и им подобные. 10 Капсулы, таблетки и гели с отсроченным высвобождением также применимы для введения соединений настоящего изобретения.

15 Различные жидкие оральные дозированные формы могут также использоваться для введения соединений по изобретению, включая водные и неводные растворы, эмульсии, супспензии, сиропы и эликсиры. Такие 20 дозированные формы также содержат подходящие инертные разбавители, известные из уровня техники, такие как вода, и подходящие эксципиенты, известные из уровня техники, такие как консерванты, увлажняющие агенты, 25 подсластители, отдушки, а также агенты для образования эмульсии и/или супспензии соединений по изобретению. Соединения настоящего изобретения могут вводиться, например, внутривенно, в форме изотонического стерильного раствора. Другие составы также возможны.

30 Свечи для ректального введения соединений настоящего изобретения могут быть получены смешением соединения с подходящим эксципиентом, таким как масло какао, салицилаты и полиэтиленгликоли. Составами для вагинального 35 введения могут быть маточное кольцо, тампон, крем, гель, паста, мыло или спрей, содержащие, кроме активного ингредиента, подходящие носители, известные из уровня техники.

Для местного введения фармацевтическая композиция может находиться в 40 форме кремов, мазей, притираний, лосьонов, эмульсий, супспензий, гелей, растворов, паст, порошков, спреев и капель, подходящих для введения на кожу, глаза, в уши или нос. Местное введение может также включать трансдермальное введение с помощью средств, таких как трансдермальные пластиры.

45 Аэрозольные составы, подходящие для введения ингаляцией, также могут быть получены. Например, для лечения заболеваний дыхательного тракта соединения в соответствии с изобретением могут вводиться ингаляцией в форме порошка (например, микронизированного) или в форме распыленных растворов 50

или суспензий. Аэрозольный состав может быть помещен в герметичный приемлемый аэрозольный балончик.

Соединения могут вводиться в виде одного активного агента или в комбинации с другими фармацевтическими агентами, такими как другие агенты, применяемые для лечения ухудшения восприятия и/или для лечения психоза, например, другие ингибиторы PDE4, блокаторы кальциевых каналов, холинергические лекарственные средства, модуляторы аденоzinового рецептора, модуляторы амфакинов NMDA-R, модуляторы mGluR и ингибиторы холинэстеразы (например, донепезил, ривастигимин и глантанамин). В таких комбинациях каждый активный ингредиент может вводиться в соответствии с их обычной дозировкой или в более низкой дозировке.

Настоящее изобретение также включает способы лечения, которые включают ингибиование ферментов PDE4. Так, настоящее изобретение включает способы селективного ингибиования ферментов PDE4 у животных, например, млекопитающих, особенно людей, где такое ингибиование имеет терапевтическое действие, где такое ингибиование может улучшать состояния, включающие неврологические синдромы, такие как потеря памяти, особенно длительной памяти. Такие способы включают введение животному, нуждающемуся в этом, особенно млекопитающему, особенно человеку, ингибирующего количества соединения, отдельно или в виде части состава, как здесь описано.

Состояние ухудшения памяти обозначает ухудшение способности запоминания новой информации и/или неспособность вернуться к ранее запомненной информации. Ухудшение памяти является первичным синдромом слабоумия и также может быть симптомом, связанным с такими заболеваниями, как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, болезнь Пика, болезнь Якоба-Крейтцфельдта, ВИЧ, сердечно-сосудистое заболевание и травма головы, а также возрастное ухудшение восприятия.

Слабоумие является заболеванием, которое включает потерю памяти и дополнительное ухудшение интеллекта отдельно от памяти. Настоящее изобретение включает способы лечения пациентов, страдающих от ухудшения памяти во всех формах слабоумия. Слабоумия классифицируют в соответствии с их причиной и включают: нейродегенеративное слабоумие (например, болезнь

Альцгеймера, Паркинсона, болезнь Хантингтона, болезнь Пика), сосудистое (например, инфаркты, кровоизлияние, сердечные заболевания), смешанное сосудистое заболевание и болезнь Альцгеймера, бактериальный менингит, 5 болезнь Якоба-Крейтцфельдта, рассеянный склероз, травмы (например, субдуральная гематома или травма головного мозга), инфекции (например, ВИЧ), генетические заболевания (синдром Дауна), отравления (например, 10 тяжелыми металлами, алкоголем, некоторыми лекарственными средствами), метаболические заболевания (например, недостаток витамина В12 или фолата), гипоксия ЦНС, болезнь Кушинга, психические заболевания (например, 15 депрессия и шизофрения) и водянка головного мозга.

Настоящее изобретение включает способы, воздействующие на потерю памяти отдельно от слабоумия, включая небольшое ухудшение восприятия (MCI) и возрастное ухудшение восприятия. Настоящее изобретение включает 20 способы лечения ухудшения памяти в результате болезни. В другом применении, изобретение включает способы, воздействующие на потерю памяти в результате применения общих анестетиков, химиотерапии, радиоационного лечения, 25 постхирургической травмы и терапевтического вмешательства.

Соединения могут использоваться для лечения психических расстройств, включая шизофрению, биполярную или маниакальную депрессию, глубокую 30 депрессию и наркотическую зависимость и зависимость от морфия. Эти соединения могут лечить бессонницу. Ингибиторы PDE4 могут использоваться для повышения уровней цАМФ и предотвращения апоптоза нейронов. Известно также, что ингибиторы PDE4 являются противовоспалительными средствами. 35 Комбинация противоапоптозных и противовоспалительных свойств делает эти соединения полезными для лечения нейродегенерации из-за болезни или травмы, включая инсульт, травму спинного мозга, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, амилолатеросклероз (ALS) и множественную системную атрофию 40 (MSA).

Так, в соответствии с предпочтительным вариантом осуществления, 45 настоящее изобретение включает способы лечения пациентов, страдающих ухудшением памяти из-за, например, болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, амилолатеросклероза (ALS), множественной системной атрофии (MSA), шизофрении, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, болезни Пика, 50 болезни Якоба-Крейтцфельдта, синдрома Рубенштейна-Тауби (RSTS),

депрессии, старения, травмы головы, инсульта, травмы спинного мозга, гипоксии ЦНС, церебрального старения, диабетов, связанных с ухудшением восприятия, дефицитами памяти от раннего воздействия анестезирующих агентов, микроинфарктного слабоумия и других неврологических нарушений, включая острые нервные заболевания, а также ВИЧ и сердечно-сосудистые заболевания, включающие введение эффективного количества соединения в соответствии с формулами I-III или их фармацевтически приемлемых солей.

Соединения настоящего изобретения также могут использоваться в способе лечения пациентов, страдающих заболеванием, характеризующимся пониженной функцией NMDA, таким как шизофрения. Соединения также могут использоваться для лечения психоза, характеризующегося повышенными уровнями PDE 4, например, различных форм депрессии, таких как маниакальная депрессия, глубокая депрессия и депрессия, связанная с психическими и неврологическими заболеваниями.

Соединения настоящего изобретения также могут использоваться в способах лечения пациентов, страдающих ожирением и в способах лечения нейронной регенерации или нейрогенеза.

Как упоминалось выше, соединения по изобретению также проявляют противовоспалительную активность. В результате, соединения по изобретению полезны для лечения различных аллергических и воспалительных заболеваний, особенно заболеваний, характеризующихся пониженными уровнями циклического АМФ и/или повышенными уровнями фосфодиэстеразы 4. Так, в соответствии со следующим вариантом осуществления изобретения, обеспечивается способ лечения аллергических и воспалительных заболеваний, включающий введение эффективного количества соединения в соответствии с формулами I-III или его фармацевтически приемлемой соли. Такие заболевания включают: астму, хронический бронхит, хроническую обструктивную легочную болезнь (COPD), атопический дерматит, крапивницу, аллергический ринит, аллергический конъюктивит, весенний конъюктивит, эзониофильную гранулему, псориаз, воспалительный артрит, ревматоидный артрит, септический шок, язвенный колит, болезнь Крона, реперфузионную травму миокарда и головного мозга, хронический гломерулонефрит, эндотоксический шок, острый респираторный дистрессовый синдром, циститный фиброз, артериальный рестеноз, атеросклероз, кератоз, ревматоидный спондилит, остеоартрит, пирез,

5 сазарный диабет, пневмокониоз, хроническую обструктивную болезнь легочных путей, хроническую обструктивную легочную болезнь, токсическую и аллергическую контактную ишемию, атопическую ишемию, себорейную ишемию, лишая, солнечный ожег, зуд в аногенитальной области, очаговую алопецию, гипертрофические рубцы, дисковидную красную волчанку, системную красную волчанку, фолликулярный и обширный пиодерматоз,

10 эндогенные и экзогенные прыщи, красные угри, болезнь Беджета, псевдоантифагический нефрит, воспалительную болезнь кишечника, лейкемию, рассеянный склероз, желудочно-кишечные заболевания, 15 аутоиммунные заболевания и им подобные.

Ингибиторы PDE4 для лечения астмы, хронического бронхита, псориаза, 20 аллергического ринита и других воспалительных заболеваний, и для ингибирования фактора некроза опухоли известны из уровня техники. Смотри, например, WO 98/58901, JP11-189577, JP 10-072415, WO 93/25517, WO 94/14742, 25 US 5,814,651 и US 5,935,978. Эти ссылки также описывают испытания для определения ингибирующей активности PDE4 и способы получения таких соединений. Полные описания этих документов приведены здесь в качестве ссылок.

Ингибиторы PDE4 могут также использоваться для профилактики или 30 улучшения остеопороза, в качестве антибиотиков для лечения сердечно-сосудистого заболевания, мобилизуя холестерин из атеросклеротических бляшек, для лечения ревматоидного артрита (RA), для длительного ингибирования мезенхимальной-клеточной пролиферации после 35 трансплантации, для лечения непроходимости мочевых путей, вторичной к доброкачественной гиперплазии простаты, для подавления хемотаксиса и снижения инвазии раковых клеток прямой кишки, для лечения В-клеточной хронической лимфоцитной лейкемии (B-CLL), для ингибирования сокращения 40 матки, для облегчения легочной сосудистой ишемической-реперфузационной травмы (IRI), для корнеальной дегидратации, для ингибирования экспрессии IL-2R и тем самым для устранения ядерного импорта ДНК ВИЧ-1 в Т-клетках 45 памяти, для увеличения секреции инсулина, индуцируемой глюкозой, для предотвращения и лечения колита и для ингибирования дегранулирования тучных клеток.

Изобретение также подходит для применения для лечения класса заболеваний, известных как полиглутамин-повторяющиеся заболевания. Эти заболевания связаны с общей патогенной мутацией. Распространение CAG повтора, который кодирует аминокислоту глутамин, в геноме приводит к производству мутантного белка, имеющего протяженную полиглутаминовую область. Например, болезнь Хантингтона связана с мутацией белка хантингтина. У людей, не страдающих болезнью Хантингтона, хантингтин имеет полиглутаминовую область, содержащую от около 8 до 31 остатков глутамина. У людей, страдающих болезнью Хантингтона, хантингтин имеет полиглутаминовую область более 37 остатков глутамина. Кроме болезни Хантингтона (HD), другими известными полиглутамин-повторяющимися заболеваниями и связанными с белками являются: дентаторубральная-палидолуизиальная атрофия, DRPLA (атрофин-1); спиноцеребральная атаксия типа-1 (атаксин-1); спиноцеребральная атаксия типа-2 (атаксин-2); спиноцеребральная атаксия типа-3, также известная как болезнь Мачадо-Джозефа, MJD (атаксин-3); спиноцеребральная атаксия типа-6 (кальциевый канал, зависящий от проводимости альфа 1a); спиноцеребральная атаксия типа-7 (атаксин-7) и атрофия спинных и бульбарных мышц, SBMA, также известная как болезнь Кенеди (андrogenовый рецептор).

Так, в соответствии со следующим вариантом осуществления изобретения, обеспечивается способ лечения полиглутамин-повторяющейся болезни или CAG-повторяющейся болезни, включающий введение пациенту, особенно человеку, терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с формулами I-III. В соответствии с другим вариантом осуществления, обеспечивается способ лечения болезни Хантингтона (HD), дентаторубральной-палидолуизиальной атрофии (DRPLA), спиноцеребральной атаксии типа-1, спиноцеребральной атаксии типа-2, спиноцеребральной атаксии типа-3 (болезни Мачадо-Джозефа), спиноцеребральной атаксии типа-6, спиноцеребральной атаксии типа-7 или атрофии спинных и бульбарных мышц, включающий введение пациенту, особенно человеку, терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с формулами I-III.

Соединения настоящего изобретения могут вводиться в виде отдельного активного агента или в комбинации с другими фармацевтическими агентами, такими как другие агенты, используемые для лечения ухудшения восприятия

и/или для лечения психоза, например, другие ингибиторы PDE4, блокаторы кальциевых каналов, холинергические лекарственные средства, модуляторы аденозинового рецептора, модуляторы амфакинов NMDA-R, модуляторы mGluR и ингибиторы холинэстеразы (например, донепезил, ривастигимин и глантанамин). В таких комбинациях каждый активный ингредиент может вводиться в соответствии с их индивидуальной дозировкой или в дозировке ниже обычного уровня.

Дозировки соединений настоящего изобретения зависят от различных факторов, включая конкретное излечиваемое заболевание, серьезность симптомов, способ введения, частоту интервала дозировки, конкретное используемое соединение, эффективность, профиль токсичности, фармакокинетический профиль соединения и наличие любых вредных побочных действий, а также другие условия.

Соединения по изобретению обычно вводят млекопитающему в дозировках, обычных для ингибиторов PDE4, таких как известные соединения, упомянутые выше. Например, соединения могут вводиться в одной или нескольких дозах, оральным введением в дозировке, например, 0,01-100 мг/кг/день, предпочтительно 0,1-70 мг/кг/день, особенно 0,5-10 мг/кг/день. Отдельные дозированные формы могут содержать, например, 0,1-50 мг активного соединения. Для внутривенного введения соединения могут вводиться в отдельной или нескольких дозах в дозировке, например, 0,001-50 мг/кг/день, предпочтительно 0,001-10 мг/кг/день, особенно 0,01-1 мг/кг/день. Отдельные дозированные формы могут содержать, например, 0,1-10 мг активного соединения.

При осуществлении способов настоящего изобретения, конечно, следует понимать, что указания на конкретные буферы, среды, реагенты, клетки, культуральные условия и им подобные не предназначены для ограничения, а следует считать, что они включают все аналогичные материалы, которые специалист в данной области техники может применить в интересах или полезности в конкретном контексте, в котором представлено это описание. Например, часто возможно заменить одну буферную систему или культуральную среду на другую и достигнуть близкие, если не идентичные, результаты. Специалисту в данной области техники известно достаточно таких систем и методик, чтобы без дополнительных экспериментов осуществить такие замены,

поскольку они отвечают целям изобретения при применении описанных здесь способов и методик.

5 Настоящее изобретение далее описано следующими неограничивающими примерами. Применяя описание этих примеров, следует понимать, что другие и отличные варианты осуществления способов, описанных в соответствии с настоящим изобретением, не вызовут сомнений у специалиста в данной области

10 техники.

15 В вышеупомянутых и в следующих примерах все температуры приведены в неисправленном виде в градусах Цельсия; и, если не указано иное, все части и проценты даны по весу.

15 Полное описание всех заявок, патентов и публикаций, указанных выше и далее, приведены здесь в качестве ссылок.

ПРИМЕР 1

20 Гидрохлорид 3-хлорметилпиридин N-оксид николилхлорида (8,0 г, 49 ммоль) растворяли в охлажденном льдом, насыщенном, водном бикарбонате натрия (100 мл) и смесь экстрагировали 2 X 100 мл хлороформом. Экстракты

25 хлороформа сушили ($MgSO_4$) и отфильтровывали. К фильтрату добавляли 32% перуксусную кислоту в уксусной кислоте (50 мл) и смесь интенсивно

перемешивали в течение 18 ч. Смесь промывали дважды холодным насыщенным

30 водным раствором $NaHCO_3$, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме.

Полученное твердое вещество растирали с гексаном и сушили в вакууме с получением 3-хлорметилпиридин N-оксида (2,0 г, выход 29%) в виде белого

35 кристаллического твердого вещества.

1Н ЯМР (300 мГц, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,13-7,23 (m, 2H), 4,04 (s, 2H).

40 Соединения 2-хлорметилпиридин N-оксид и 4-хлорметилпиридин N-оксид могут быть получены аналогичным образом.

ПРИМЕР 2

45 4-Амино-N-(3-цикlopентилокси-4-метоксифенил)-N-(1-окси-3-пиридилметил)пиридин 4-амино-N-(3-цикlopентилокси-4-метоксифенил)пиридин (0,28 г, 1,0 ммоль) растворяли в ДМФА (1 мл) и добавляли по каплям к перемешиваемой суспензии NaH (200 мг 60% дисперсия в

50 минеральном масле, 5,0 ммоль) в ДМФА (4 мл) при комнатной температуре.

После окончания добавления смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре и добавляли 3-хлорметилпиридин N-оксид (300 мг, 2,0 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивали в течение 4 ч, затем осторожно гасили водой и разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Слой EtOAc промывали водой (25 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали ускоренной колоночной хроматографией (силикагель), элюируя 30% MeOH в EtOAc с получением 4-амино-N-(3-цикlopентилокси-4-метоксифенил)-N-(1-оксикиридин-3-илметил)пиридина (64 мг, выход 16%).

1H ЯМР (300 мГц, $CDCl_3$) δ 8,16 (m, 3H), 8,08 (d, 1H, J = 6,0 Гц), 7,20-7,60 (m, 2H), 6,85 (d, 2H, J = 8,5), 6,72 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4), 6,66 (s, J = 2,4 Гц, 2H), 6,40-6,50 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,60-1,90 (m, 6H), 1,50-1,60 (m, 2H).

Следующие соединения получают аналогично описанному выше способу:

а) *трет*-Бутил 3-Амино-N-(3-цикlopентилокси-4-метоксифенил)-N-(1-окси-3-пиридилметил)бензоат

б) *трет*-бутил 4-амино-N-(3-цикlopентилокси-4-метоксифенил)-N-(1-окси-3-пиридилметил)бензоат

в) *N*-[бис-3,4-(дифторметокси)фенил]-N-(1-окси-3-пиридилметил)-4-[2-(2-тетрагидропиранил)-2Н-тетразол-5-ил]анилин

г) 3-хлор-N-[4-метокси-3-((3*R*)-3-тетрагидрофуранил)оксифенил]-N-(1-окси-3-пиридилметил)анилин MS (ES): m/z 427 [M + 1]

д) *трет*-бутил 3-амино-N-[бис-3,4-(дифторметокси)фенил]-N-(1-окси-3-пиридилметил)бензоат

ПРИМЕР 3

4-Амино-N-(3-цикlopентилокси-4-метоксифенил)-N-(1-окси-3-пиридилметил)бензойная кислота

Раствор, содержащий 1,75 г (3,44 ммоль) *трет*-бутил 4-амино-N-(3-цикlopентилокси-4-метоксифенил)-N-(1-окси-3-пиридилметил)бензоата, 33,5 мл дихлорметана и 8,4 мл трифторуксусной кислоты перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Раствор промывали 50 мл H_2O . Затем добавляли 50 мл H_2O и pH доводили до 6 добавлением 10% водного раствора $NaOH$.

Объединенные водные слои экстрагировали 2 x 50 мл дихлорметана.

Объединенные экстракты дихлорметана упаривали и полученный продукт очищали ускоренной хроматографией на SiO_2 с помощью 10% MeOH в CH_2Cl_2 в качестве элюента. Продукт растирали с CH_3CN с получением 1,09 г (выход 73%) указанного в заголовке соединения в виде желто-коричневого порошка. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,57 (s, 1H), 8,23 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J=9,0$, 2H), 7,4-7,2 (m, 2H), 6,9-6,7 (m, 3H), 6,58 (d, $J=9,0$, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,71 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,0-1,7 (m, 6H), 1,7-1,5 (m, 2H). MS (ES): m/z 435 [M + 1]

Следующие соединения получали аналогично описанному выше способу:
 3-амино- N -(3-цикlopентилокси-4-метоксифенил)- N -(1-окси-3-пиридилметил)бензойная кислота MS (ES): m/z 435 [M + 1]
 3-амино- N -[бис-3,4-(дифторметокси)фенил]- N -(1-окси-3-пиридилметил)бензойная кислота MS (ES): m/z 453,1 [M + 1]

ПРИМЕР 4

N -[Бис-3,4-(дифторметокси)фенил]- N -(1-окси-3-пиридилметил)-3-(2Н-тетразол-5-ил)анилин

N -[Бис-3,4-(дифторметокси)фенил]- N -(1-окси-3-пиридилметил)-4-[2-(2Н-тетрагидропирианил)-2Н-тетразол-5-ил]анилин (1,5 г, 0,26 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли 3 мл 1N HCl. Через 6 ч при комнатной температуре смесь нейтрализовали до pH = 5 насыщенным водным бикарбонатом натрия и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Экстракты EtOAc объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Сырой остаток загружали на колонку RediSep (10 г, силикагель) и продукт элюировали линейным градиентом от 0% MeOH в EtOAc до 5% MeOH в EtOAc в течение 20 мин с получением 0,96 г продукта в виде белого порошка. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,48 (s, 1H), 8,21 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,50 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,4-7,3 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,9-6,8 (m, 2H), 6,51 (t, $J=73,6$ Гц, 1H), 6,48 (t, $J=73,6$ Гц, 1H), 5,08 (s, 2H). MS (ES): m/z 477,0 [M + 1]

ПРИМЕР 5

Измерение ингибирующей активности в отношении фосфодиэстеразы типа 4 In Vitro

PDE4 человека получали из инфицированных бакуловирусом Sf9 клеток, которые экспрессировали рекомбинантный фермент. КДНК, кодирующую hPDE-

4D6, клонировали в бакуловирусный вектор. Клетки насекомых (Sf9) инфицировали бакуловирусом и клетки культивировали до экспрессии белка. Инфицированные бакуловирусом клетки подвергали лизису и лизат 5 использовали в качестве источника фермента hPDE-4D6. Фермент частично очищали с помощью ионообменной хроматографии DEAE. Процедуру можно 10 повторить с помощью кДНК, кодирующей другие ферменты PDE-4.

10 Анализ:

Фосфодиэстеразы типа 4 превращают циклический аденоzin монофосфат (цАМФ) в 5'-аденоzin монофосфат (5'-АМФ). Нуклеотидаза превращает 5'-АМФ в аденоzin. Следовательно, объединенная активность PDE4 и 15 нуклеотидазы превращает цАМФ в аденоzin. Аденоzin легко отделяется от цАМФ с помощью колонок с нейтральным алюминием. Ингибиторы фосфодиэстеразы блокируют превращение цАМФ в аденоzin в таком испытании; 20 следовательно, ингибиторы PDE4 вызывают снижение уровня аденоzина.

Клеточные лизаты (40 мкл), экспрессирующие hPDE-4D6, объединяли с 50 мкл смеси для анализа и 10 мкл ингибиторов и инкубировали в течение 12 мин 25 при комнатной температуре. Конечные концентрации компонентов анализа составляли: 0,4 мкг фермента, 10 мМ Tris-HCl (pH 7,5), 10 мМ MgCl₂, 3 мКМ цАМФ, 0,002 U 5'-нуклеотидазы и 3 x 10⁴ срт [3H]цАМФ. Реакцию обрывали 30 добавлением 100 мкл кипящей 5 мН HCl. Аликвоту 75 мкл реакционной смеси переносили из каждой ячейки на колонки с алюминием (Multiplate; Millipore). Меченный аденоzin элюировали в OptiPlate вращением при 2000 об/мин в течение 2 мин; в OptiPlate добавляли 150 мкл на ячейку жидкости для сцинтилляции. 35 Подложки закрывали, встряхивали в течение 30 мин и определяли срт [3H]аденоzина с помощью Wallac Triflux®.

Все тестируемые соединения растворяли в 100% ДМСО и разбавляли в 40 анализе так, что конечная концентрация ДМСО составляла 0,1%. ДМСО не проявляет активность фермента при этой концентрации.

Снижение концентрации аденоzина является показательным для 45 ингибирования активности PDE. Значения pIC₅₀ определяли скринингом от 6 до 12 концентраций соединения в области от 0,1 нМ до 10,000 нМ и затем строя график зависимости концентрации лекарственного средства от концентрации ³H-

50

аденозина. Для определения pIC_{50} значений использовали компьютерную программу нелинейной регрессии (Assay Explorer®).

Значения IC_{50} для предпочтительных соединений по изобретению 5 составляют менее 1000 нМ, особенно менее 100 нМ.

ПРИМЕР 6 (Способ А)

Пассивное уклонение у крыс, тест на обучение и память *in vivo*

10 Тест осуществляли как описано ранее (Zhang, H.-T., Crissman, A.M., Dorai¹raj, N.R., Chandler, L.J. и O'Donnell, J.M., *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23, 198-204.). Аппарат (Модель E10-16SC, Coulbourn Instruments, Allentown, PA) 15 состоял из двух отдельных камер с подсвечиваемым отделением, связанным с темным отделением опускающейся дверкой. Пол темного отделения состоял из стальных прутов, через которые мог быть направлен электрический разряд на ступни из постоянного источника тока. Все экспериментальные группы сначала 20 приучались к аппарату за один день до начала эксперимента. В процессе обучения крысы (Male Sprague-Dawley (Harlan) весом от 250 до 350 г) помещали в подсвечиваемое отделение мордой от закрытой опускающейся дверки за 1 25 минуту до подъема дверки. Задержку входа в темное отделение записывали.

После того, как крыса входила в темное отделение, дверь закрывали и 30 пропускали электрический разряд 0,5 мА в течение 3 секунд. Через 24 часа крысе вводили 0,1 мг/кг МК-801 или физиологического раствора, за 30 минут до инъекции физиологического раствора или тестируемого соединения (дозы от 0,1 до 2,5 мг/кг, внутрибрюшинно), за 30 минут до начала истыкания. Крысу вновь 35 помещали в подсвечиваемое отделение с открытой опускающейся дверкой.

Задержку входа в темное отделение записывали до 180 секунд, после чего 40 эксперимент прекращали.

Все данные анализировали вариантным анализом (ANOVA); конкретные 45 сравнения осуществляли с помощью тестов Kewman-Keuls. Naïve крысам требовалось в среднем менее 30 секунд для перехода из подсвечиваемого отделения в темное отделение. Однако, через 24 часа после воздействия электрическим разрядом, большинство крыс, предварительно обработанных связующим веществом, не входили повторно в темное отделение; средняя 50 задержка повышалась до 175 секунд ($p < 0,001$). Предварительная обработка МК-801 (0,1 мг/кг) заметно снижала эту задержку по сравнению со связующим

веществом ($p<0,001$). Это амнезическое действие МК-801 менялось статистически значимым способом тестируемыми соединениями в зависимости от дозы.

ПРИМЕР 6 (Способ Б)

Радиальный лабиринт с ответвлениями у крыс, тест на обучение и память *in vivo*

Тест осуществляли как описано ранее (Zhang, H.-T., Crissman, A.M., Dorairaj, N.R., Chandler, L.J. и O'Donnell, J.M., *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23, 198-204.). Через пять дней после первого проживания крыс (самцы Sprague-Dawley (Harlan) весом от 250 до 350 г) помещали в радиальный лабиринт с 8 ответвлениями (каждое ответвление 60x10x12 см высоты; лабиринт поднимали на 70 см над полом) для акклиматизации в течение двух дней. Крыс затем помещали индивидуально в центр лабиринта на 5 минут с частицами пищи, помещенными в закрытых кормушках, и затем, на следующий день, в кормушках в концах ответвлений; проводили 2 подхода в день. Затем, в четыре случайно выбранных ответвления помещали приманку с одним кусочком пищи в каждую. Крысу задерживали на центральной платформе (26 см в диаметре) в течение 15 секунд и затем позволяли двигаться свободно по лабиринту, пока они не собирали все кусочки пищи или через 10 минут, в зависимости от того, что происходило быстрее. Записывали четыре параметра: 1) ошибки рабочей памяти, т.е. вход в ответвления с приманкой, в которые крыса уже входила в этом испытании; 2) ошибки связанный памяти, т.е. вход в ответвления без приманки; 3) общее число входов в ответвления и 4) продолжительность теста (секунды), т.е. время, потраченное для сбора всех кусочков в лабиринте. Если ошибка рабочей памяти равна рулю и средняя ошибка связанный памяти менее единицы в пяти последующих испытаниях, крысам начинали вводить тестируемое соединение. МК-801 или физиологический раствор инъецировали за 15 мин до связующего или тестируемого агента, которое вводили за 45 минут перед тестом. Эксперименты осуществляли в освещенной комнате, которая содержала некоторые визуальные подсказки для лабиринта.

Все данные анализировали варианты анализом (ANOVA); конкретные сравнения осуществляли с помощью тестов Kewman-Keuls. По сравнению с контролем, МК-801 (0,1 мг/кг, внутрибрюшинно) повышало частоту ошибок рабочей и связанный памяти ($p<0,01$). Это амнезическое действие МК-801 на

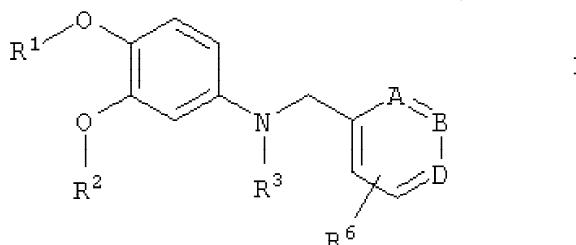
рабочую память менялось статистически значимым способом тестируемыми соединениями в зависимости от дозы.

Приведенные ранее примеры могут быть повторены успешно, заменяя 5 обычные или конкретно описанные реагенты и/или режимы данного изобретения на реагенты и/или режимы, используемые в предшествующих примерах.

Хотя изобретение иллюстрировано в отношении получения и конкретных 10 соединений, ясно, что могут быть сделаны варианты и модификации изобретения без нарушения общего замысла или выхода за рамки изобретения.

Формула изобретения

15 1. Выделенное соединение N-(1-оксипиридилилметил)фениламина формулы I:



где один из А, В и D представляет собой N-O и другие представляют собой 25 CR⁶;

R¹ представляет собой алкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, который является разветвленным или неразветвленным и который является незамещенным или замещенным один или несколько раз галогеном;

30 R² представляет собой алкил, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, который является разветвленным или неразветвленным и который является незамещенным или замещенным один или несколько раз галогеном;

циклоалкил, содержащий от 3 до 10 атомов углерода, который является 35 незамещенным или замещенным один или несколько раз оксо;

арил, содержащий от 6 до 14 атомов углерода, который является незамещенным или замещенным один или несколько раз OCF₃; или

40 гетероциклическую группу, которая является насыщенной, частично насыщенной или ненасыщенной, имеющей от 5 до 10 атомов в кольце, где по крайней мере 1 атом в кольце представляет собой атом N, O или S;

R³ представляет собой

циклоалкил, содержащий от 3 до 10 атомов углерода, который является незамещенным или замещенным один или несколько раз оксо;

арил, содержащий от 6 до 14 атомов углерода и который является незамещенным

45 или замещенным один или несколько раз галогеном, амино, тетразол-5-илом, карбокси или их комбинациями; или

гетероарил, имеющий от 5 до 10 атомов в кольце, в котором по крайней мере 1 атом в кольце представляет собой гетероатом;

50 R⁶ представляет собой H или алкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Выделенное соединение по п.1, где В представляет собой N-O.

3. Выделенное соединение по п.1, где R¹ представляет собой метил или дифторметил.

4. Выделенное соединение по п.1, где R^2 представляет собой циклоалкил.
5. Выделенное соединение по п.1, где R^2 представляет собой фенил или хлорфенил.
6. Выделенное соединение по п.1, где R^2 представляет собой индан-2-ил.
- 5 7. Выделенное соединение по п.1, где R^2 представляет собой метил, дифторметил или трифторметил.
8. Выделенное соединение по п.1, где R^2 представляет собой тетрагидрофуранил, пирролидинил или пирролил.
- 10 9. Выделенное соединение по п.1, где R^2 представляет собой циклопентил, тетрагидрофуранил или CHF_2 .
- 10 10. Выделенное соединение по п.1, где R^3 представляет собой фенил, нафтил, бифенил или пиридин.
- 15 11. Выделенное соединение по п.10, где R^3 представляет собой фенил, нафтил, бифенил или пиридин, замещенный F, Cl, CF_3 , COOH или их комбинациями.
12. Выделенное соединение по п.1, где R^3 представляет собой пиридинил или фенил.
13. Выделенное соединение по п.1, где R^3 представляет собой фенил, замещенный галогеном и/или COOH.
- 20 14. Выделенное соединение по п.1, где R^3 представляет собой арил, замещенный Cl, F, амино или COOH.
15. Выделенное соединение по п.1, где R^3 представляет собой фенил.
16. Выделенное соединение по п.1, где R^6 представляет собой H.
- 25 17. Выделенное соединение по п.1, где D представляет собой N-O.
18. Выделенное соединение по п.1, где R^1 представляет собой метил или CHF_3 ; R^2 представляет собой алкил, циклоалкил, в каждом случае замещенный или незамещенный; и R^3 представляет собой арил, который является замещенным или незамещенным.
- 30 19. Выделенное соединение по п.1, где R^1 представляет собой метил или CHF_2 ; и R^2 представляет собой циклопентил, CHF_2 или тетрагидрофуранил.
- 35 20. Выделенное соединение по п.1, где R^1 представляет собой метил или CHF_2 ; и R^2 представляет собой циклопентил, CHF_2 или тетрагидрофуранил, и R^3 представляет собой арил, который является замещенным или незамещенным.
- 40 21. Выделенное соединение по п.1, где R^1 представляет собой метил или CHF_2 ; R^2 представляет собой циклопентил и R^3 представляет собой арил, который является замещенным или незамещенным.
- 45 22. Выделенное соединение по п.1, где R^1 представляет собой метил; R^2 представляет собой циклопентил и R^3 представляет собой фенил, который является замещенным или незамещенным.
23. Выделенное соединение по п.1, где R^1 представляет собой метил; R^2 представляет собой циклопентил и R^3 представляет собой фенил или фенил, замещенный от 1 до 3 заместителями.
- 50 24. Выделенное соединение по п.1, где R^1 представляет собой метил; R^2 представляет собой циклопентил и R^3 представляет собой фенил, нафтил или бифенил, в каждом случае замещенный или незамещенный, или представляет собой пиридинил.
25. Выделенное соединение по п.1, где R^1 представляет собой метил или CHF_2 .

26. Выделенное соединение по п.1, где R¹ представляет собой метил или CHF₂, B представляет собой N-O.

27. Выделенное соединение по п.1, где R¹ представляет собой метил или CHF₂, R² 5 представляет собой циклопентил, CHF₂ или тетрагидрофуранил.

28. Выделенное соединение по п.1, где R¹ представляет собой метил или CHF₂, B представляет собой N-O и R² представляет собой циклопентил, CHF₂ или тетрагидрофуранил.

10 29. Выделенное соединение по п.1, где R¹ представляет собой метил или CHF₂, R³ представляет собой 3-пиридил или фенил, который является замещенным или незамещенным.

15 30. Выделенное соединение по п.1, где R¹ представляет собой метил или CHF₂, B представляет собой N-O и R³ представляет собой 3-пиридил или фенил, который является замещенным или незамещенным.

20 31. Выделенное соединение по п.1, где R¹ представляет собой метил или CHF₂, R² представляет собой циклопентил, CHF₂ или тетрагидрофуранил, и R³ представляет собой 3-пиридил или фенил, который является замещенным или незамещенным.

25 32. Выделенное соединение по п.1, где R¹ представляет собой метил или CHF₂, B представляет собой N-O, R² представляет собой циклопентил, CHF₂ или тетрагидрофуранил и R³ представляет собой 3-пиридил или фенил, который является замещенным или незамещенным.

33. Выделенное соединение по п.1, где R¹ представляет собой метил или CHF₂, R³ представляет собой фенил, который является замещенным в 3- или 4-положении.

30 34. Выделенное соединение по п.1, где R¹ представляет собой метил или CHF₂, B представляет собой N-O и R³ представляет собой фенил, который является замещенным в 3- или 4-положении.

35. Выделенное соединение по п.1, где R¹ представляет собой метил или CHF₂, R² 35 представляет собой циклопентил, CHF₂ или тетрагидрофуранил, и R³ представляет собой фенил, который является замещенным в 3- или 4-положении.

36. Выделенное соединение по п.1, где R¹ представляет собой метил или CHF₂, B представляет собой N-O, R₂ представляет собой циклопентил, CHF₂ или тетрагидрофуранил и R³ 40 представляет собой фенил, который является замещенным в 3- или 4-положении.

37. Выделенное соединение по п.1, где R¹ представляет собой метил или CHF₂, R³ представляет собой 3-пиридил, 3-COOH-фенил, 3-Cl-фенил, 3-тетразол-5-ил-фенил, 45 4-пиридил, 4-COOH-фенил или 4-тетразол-5-ил-фенил.

38. Выделенное соединение по п.1, где R¹ представляет собой метил или CHF₂, B представляет собой N-O и R³ представляет собой 3-пиридил, 3-COOH-фенил, 3-Cl-фенил, 3-тетразол-5-ил-фенил, 4-пиридил, 4-COOH-фенил или 50 4-тетразол-5-ил-фенил.

39. Выделенное соединение по п.1, где R¹ представляет собой метил или CHF₂, R² представляет собой циклопентил, CHF₂ или тетрагидрофуранил и R³ представляет

собой 3-пиридил, 3-СООН-фенил, 3-С1-фенил, 3-тетразол-5-ил-фенил, 4-пиридил, 4-СООН-фенил или 4-тетразол-5-ил-фенил.

40. Выделенное соединение по п.1, где R¹ представляет собой метил или CHF₂, В 5 представляет собой N-O, R² представляет собой циклопентил, CHF₂ или тетрагидрофуранил и R³ представляет собой 3-пиридил, 3-СООН-фенил, 3-Cl-фенил, 3-тетразол-5-ил-фенил, 4-пиридил, 4-СООН-фенил или 4-тетразол-5-ил-фенил.

41. Выделенное соединение по п.1,
10 где В представляет собой N-O;
R¹ представляет собой метил или дифторметил;
R₂ представляет собой дифторметил, трифторметил, тетрагидрофуранил или циклопентил;

15 R³ представляет собой фенил, который является незамещенным или замещенным, или пиридил, и R⁶ представляет собой H.

42. Выделенное соединение по п.1, где указанное соединение выбрано из следующих:
20 3-амино-N-(3-цикlopентилокси-4-метоксифенил)-N-(1-окси-2-пиридилметил)бензойная кислота,
4-амино-N-(3-цикlobутилокси-4-метоксифенил)-N-(1-окси-3-пиридилметил)бензойная кислота,
25 N-[бис-3,4-(дифторметокси)фенил]-N-(1-окси-3-пиридилметил)-3-(2Н-тетразол-5-ил)анилин; и
их фармацевтически приемлемые соли,

причем оптически активные соединения могут присутствовать в форме их отдельных энантиомеров или в их смесях, включая рацемические смеси.

43. Выделенное соединение по п.1, где указанное соединение выбрано из следующих:
30 3-хлор-N-[4-метокси-3-((3R)-3-тетрагидрофуанил)оксифенил]-N-(1-окси-3-пиридилметил)анилин,
4-амино-N-(3-цикlopентилокси-4-метоксифенил)-N-(1-окси-3-пиридилметил)бензойная кислота,
3-амино-N-(3-цикlopентилокси-4-метоксифенил)-N-(1-окси-3-пиридилметил)бензойная кислота,
35 3-амино-N-[бис-3,4-(дифторметокси)фенил]-N-(1-окси-3-пиридилметил)бензойная кислота, и
их фармацевтически приемлемые соли,

причем оптически активные соединения могут присутствовать в форме их отдельных энантиомеров или в их смесях, включая рацемические смеси.

44. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью ингибитора фосфодиэстеразы 4 (PDE4), содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение по п.1.

45. Композиция по п.44, где соединение по п.1 присутствует в единичной дозировке 0,1-50 мг.

46. Способ ингибирования фермента PDE4, улучшения познавания и/или лечения психоза у пациента, включающий введение указанному пациенту эффективного количества соединения по п.1,

50 47. Способ по п.46, где указанное соединение вводят в количестве 0,01-100 мг/кг веса тела в день.

48. Способ по п.46, где указанным пациентом является человек.

49. Способ по п.46, где пациент страдает ухудшением или нарушением познавания.

50. Способ по п.46, где указанный пациент страдает ухудшением памяти.

51. Способ по п.50, где указанный пациент страдает ухудшением памяти, вызванным болезнью Альцгеймера, рассеянным склерозом, амилолатеросклерозом, множественной системной атрофией, шизофренией, болезнью Паркинсона, болезнью Хантингтона, болезнью Пика, болезнью Якоба-Крейтцфельдта, депрессией, старением, травмой головы, инсультом, травмой спинного мозга, гипоксией ЦНС, церебральным старением, диабетами, связанными с ухудшением восприятия, дефицитами памяти от раннего воздействия анестезиирующих агентов, 10 микроинфарктным слабоумием, сердечно-сосудистыми заболеваниями или ухудшением восприятия, связанным с возрастом.

52. Способ по п.50, где указанный пациент страдает ухудшением памяти, вызванным слабоумием.

53. Способ по п.46, где указанный пациент страдает психозом.

15 54. Способ по п.53, где психоз представляет собой шизофрению, биполярную или маниакальную депрессию, или глубокую депрессию.

55. Способ лечения пациента, страдающего заболеванием, включающим снижение уровней цАМФ, включающий введение указанному пациенту эффективного 20 количества соединения по п.1.

56. Способ по п.46, где пациента лечат для ингибирования фермента PDE4.

57. Способ лечения пациента, страдающего аллергическим или воспалительным заболеванием, включающий введение указанному пациенту эффективного количества соединения по п.1.

25 58. Способ лечения пациента, страдающего нейродегенерацией, вызванной заболеванием или травмой, включающий введение указанному пациенту эффективного количества соединения по п.1.

59. Способ по п.58, где заболеванием или травмой является инсульт, травма 30 спинного мозга, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, амилолатеросклероз (ALS) или множественная системная атрофия (MSA).

60. Способ по п.50, где указанный пациент страдает ухудшением памяти, вызванным болезнью Альцгеймера, шизофренией, болезнью Паркинсона, болезнью Хантингтона, болезнью Пика, болезнью Кретсфилда-Якоба, депрессией, старением, 35 травмой головы, инсультом, гипоксией ЦНС, церебральным старением, мультиинфарктным слабоумием или острым нервным заболеванием, или сердечно-сосудистым заболеванием.

61. Способ по п.46, где указанный пациент страдает от наркотической зависимости 40 или зависимости от морфия.

62. Выделенное соединение по п.1, где указанное соединение находится в форме, по существу, чистого энантиомера.

45

50