



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92637 (13) C2
(51) МПК (2009)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4985
A61P 9/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

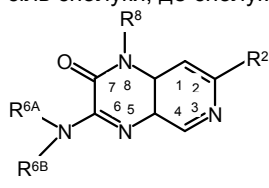
ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПИРИДИН[3,4-б]ПИРАЗИНОНИ

1

2

(21) а200812397
(22) 10.04.2007
(24) 25.11.2010
(86) РСТ/IB2007/001001, 10.04.2007
(31) 60/793,971
(32) 21.04.2006
(33) US
(46) 25.11.2010, Бюл.№ 22, 2010 р.
(72) Х'ЮЗ РОБЕРТ О., GB/US, БЕЛЛ ЕНДРЮ САЙМОН, GB, БРАУН ДЕВІД ГРЕХЕМ, GB, ОУЕН ДЕФІДД РАЙЗ, GB, ПАЛМЕР МАЙКЛ ДЖОН, GB, ФІЛЛІПС КРИСТОФЕР, GB, БРАУН ДЕВІД ЛУІС, US, ФОБІАН ІВЕТТ МАРЛЕН, US, ФРІСКОС ДЖОН НІКОЛАС, US, ХІСЛІ СТІВЕН ЕДВАРД, US, ЯКОБ-СЕН ЕРІК ЙОН, US, МАДДАКС ТОДД МАЙКЛ, US, МІШКЕ БРЕНТ ВІРДЖІЛ, US, МОЛІНО ДЖОН МЕЙДЖОР, US, МУН ДЖОЗЕФ БЛЕР, US, РОДЖІР ДОНАЛД ДЖОЗЕФ, МОЛ., US, ТОЛЛЕФ-СОН МАЙКЛ БРЕНТ, US, УОЛКЕР ДЖОН КЕЙТ, US
(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК., US
(56) EP 1364950 A1, 26.11.2003
US 2002147199 A1, 10.10.2002
WO 2006126082 A, 30.11.2006
(57) 1. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль сполуки, де сполука має структуру формули I:



де:

R^2 вибирають з групи, що містить арил і 3-10-членний гетероциклі, де згадані R^2 арильні і гетероциклічні замісники можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, нітро, оксо, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-N(R^{202})C(O)R^{202}$, $-C(O)NR^{201}R^{202}$, $-C(O)NR^{201}C(O)R^{202}$, $-SR^{201}$, $-S(O)R^{201}$, і $-S(O)_2R^{201}$; де згадані алкільний, алкенільний, алкінільний і циклоалкільний замісники можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, що

незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, оксо, $-OR^{203}$ і $-C(O)OR^{203}$; R^{201} , R^{202} і R^{203} незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл, де згаданий алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, гідрокси, алкокси, карбокси і $-C(O)NH_2$; R^{6A} і R^{6B} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють частково або повністю насичений 3-14-членний гетероциклі, де гетероциклі може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, оксо, алкіл, алкеніл, алкініл, алкініл, ціано, циклоалкіл, арил, гетероциклі, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$ і $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, де (a) згадані алкільні, алкенільні, алкінільні і циклоалкільні замісники можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, оксо, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-OC(O)R^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, $-N(R^{603})C(O)R^{604}$, $-C(O)NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$, $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ і $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$; і (b) згадані арильні і гетероциклічні замісники можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, алкіл, алкеніл, алкініл, ціано, оксо, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, $-SR^{601}$, $-S(O)R^{601}$, $-S(O)_2R^{601}$, $-N(R^{601})S(O)_2R^{602}$ і $-S(O)_2NR^{601}R^{602}$; R^{601} , R^{602} , R^{603} і R^{604} незалежно вибирають з групи, що містить водень, алкіл, алкеніл і алкініл, де (a) згаданий R^{601} і R^{602} алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, гідрокси, карбокси, оксо, алкеніл, алкініл, галоалкеніл, гідроксіалкеніл, карбоксіалкеніл, галоалкініл, гідроксіалкініл, карбоксіалкініл, алкокси, галоалкокси, гідроксіалкокси і карбоксіалкокси, і (b) згадані R^{601} і R^{602} алкенільний і алкінільний заміс-

(13) C2

(11) 92637

(19) UA

ники можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, гідрокси, карбокси, оксо, алкокси, галоалкокси, гідроксіалкокси і карбоксіалкокси;

R^8 є алкіл; де згаданий R^8 замісник може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, гідрокси, карбокси, алкеніл, алкініл, $-OR^{801}$, $-C(O)R^{801}$, $-C(O)OR^{801}$, $-OC(O)R^{801}$, $-NR^{801}R^{802}$, $-N(R^{801})C(O)R^{802}$, $-C(O)NR^{801}R^{802}$ і $-C(O)NR^{801}C(O)R^{802}$, де згадані алкенільний і алкінільний замісники можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, гідрокси, карбокси, оксо і алкокси; і

R^{801} і R^{801} незалежно вибирають з групи, що містить водень, алкіл, алкеніл і алкініл, де (а) коли згаданим алкілом є метил, згаданий метил може бути необов'язково заміщений 1, 2, або 3 фторами, (b) коли згаданий алкіл включає принаймні два атоми вуглецю, згаданий алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, гідрокси, карбокси, оксо, алкініл, галоалкініл, гідроксіалкініл, карбоксіалкініл, алкокси, галоалкокси, гідроксіалкокси і карбоксіалкокси, і (с) згадані R^{801} і R^{802} алкенільний і алкінільний замісники можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, гідрокси, карбокси, оксо, алкокси, галоалкокси, гідроксіалкокси і карбоксіалкокси.

2. Сполука за пунктом 1 де:

R^2 вибирають з групи, що містить феніл, тієніл і піридиніл, де R^2 феніл, тієніл і піридиніл можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, нітро, оксо, алкіл, алкеніл, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ і $-S(O)_2R^{201}$, де згадані алкільний і алкенільний замісники можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, оксо, $-OR^{203}$ і $-C(O)OR^{203}$; і

R^{201} , R^{202} і R^{203} незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл, де згаданий алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, гідрокси і алкокси;

R^{6A} і R^{6B} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють частково або повністю насичений 5-7-членний гетероциклі, де 5-7-членний гетероцикліл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, ціано, оксо, алкіл, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ і $-C(O)NR^{601}R^{602}$, де (а) згаданий алкільний замісник може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, які вибирають з групи, що містить галоген, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ і $-C(O)NR^{603}R^{604}$; і R^{601} , R^{602} , R^{603} і R^{604} незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл, де (а) згаданий R^{601} і R^{602} алкіл може бути необов'язково заміщений

одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, гідрокси, карбокси, оксо, алкініл, галоалкініл, гідроксіалкініл, карбоксіалкініл, алкокси, галоалкокси, гідроксіалкокси і карбоксіалкокси;

R^8 є алкіл заміщений $-OR^{801}$; і

R^{801} вибирають з групи, що містить водень і алкіл, де (а) коли згаданим алкілом є метил, згаданий метил може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 фторами, (b) коли згаданий алкіл включає принаймні два атоми вуглецю, згаданий алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, гідрокси, карбокси, оксо і алкініл.

3. Сполука за пунктом 2, де R^8 є C_1 - C_4 алкіл, заміщений $-OR^{801}$, де R^{801} є C_1 - C_4 алкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 фторами;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за пунктом 3, де:

R^2 вибирають з групи, що містить феніл, тієніл і піридиніл, де R^2 феніл, тієніл і піридиніл можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить гідрокси, галоген, алкіл, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ і $-S(O)_2R^{201}$, де згаданий алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше $-OR^{203}$, і R^{201} , R^{202} і R^{203} незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за пунктом 4, де:

R^2 феніл, тієніл і піридиніл можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить гідрокси, хлор, фтор, метил, метокси, етокси, гідроксиметил, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ і $-S(O)_2CH_2(CH_3)$;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за пунктом 3, де:

R^{6A} і R^{6B} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклі, який вибирають з групи, що містить піролідиніл, піперадиніл, піперазиніл, морфолініл і діазепініл, де піролідиніл, піперадиніл, піперазиніл, морфолініл і діазепініл можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, алкіл, $-OR^{601}$ і $-C(O)NR^{601}R^{602}$, де згаданий алкіл замісник може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, які вибирають з групи, що містить $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ і $-NR^{603}R^{604}$; і R^{601} , R^{602} , R^{603} і R^{604} незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за пунктом 3, де:

R^{6A} і R^{6B} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклі, який вибирають з групи, що містить піперадиніл, піперазиніл і морфолініл, де піперадиніл, піперазиніл і морфолініл можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить хлор, гідрокси, метил, етил, пропіл, гідроксиметил, гідроксietил, гідроксипропіл, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, -

$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ і $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука за пунктом 3, де R^{6A} і R^{6B} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють піперазинін, де піперазинін може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить хлор, гідрокси, метил, етил, пропіл, гідроксиметил, гідроксіетил, гідроксипропіл, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ і $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука за пунктом 3, де:

R^2 вибирають з групи, що містить феніл і піридинін, де феніл і піридинін можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, що вибирають з групи, яка містить гідрокси, хлор, фтор, метил, метокси, етокси, гідроксиметил, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ і $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$, і

R^{6A} і R^{6B} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклі, який вибирають з групи, що містить піперадинін, піперазинін, і морфолінін, де піперадинін, піперазинін і морфолінін можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, що вибирають з групи, яка містить хлор, гідрокси, етил, гідроксиметил, гідроксіетил, гідроксипропіл, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ і $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; або її фармацевтично прийнятна сіль.

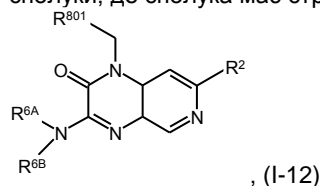
10. Сполука за пунктом 9, де:

R^2 є піридинін, заміщений метокси;

R^{6A} і R^{6B} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють піперазинін, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, які вибирають з групи, що містить хлор, гідрокси, етил, гідроксиметил, гідроксіетил, гідроксипропіл, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ і $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; і R^8 є пропоксіетил;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль сполуки, де сполука має структуру формули I-12:



де

R^2 є піридинін, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, нітро, оксо, алкіл, алкенін, алкініл, циклоалкіл, $-\text{OR}^{201}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{201}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{201}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{201}$, $-\text{NR}^{201}\text{R}^{202}$, $-\text{N}(\text{R}^{202})\text{C}(\text{O})\text{R}^{202}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{201}\text{R}^{202}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{201}\text{C}(\text{O})\text{R}^{202}$ і $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$; де згадані алкільні, алкенільні, алкінільні і циклоалкільні замісники можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, оксо, $-\text{OR}^{203}$ і $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{203}$;

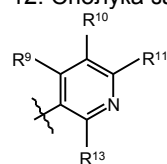
R^{201} , R^{202} і R^{203} незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл, де згаданий алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, гідрокси, алкокси, карбокси і $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

R^{6A} і R^{6B} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членний частково або повністю насичений гетероциклі, де гетероциклі може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, оксо, алкіл, алкенін, алкініл, ціано, $-\text{OR}^{601}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{601}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{601}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{601}$, $-\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$, $-\text{N}(\text{R}^{601})\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$, циклоалкіл, арил і гетероциклі, де (a) згадані алкільні, алкокси, алкіламіно, алкілкарбонільні, алкенільні, алкінільні і циклоалкільні замісники можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, оксо, $-\text{OR}^{603}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{603}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{603}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{603}$, $-\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$, $-\text{N}(\text{R}^{603})\text{C}(\text{O})\text{R}^{604}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{603}\text{C}(\text{O})\text{R}^{604}$, $-\text{SR}^{603}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{603}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{603}$, $-\text{N}(\text{R}^{603})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{604}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{603}\text{C}(\text{O})\text{R}^{604}$, $-\text{SR}^{603}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$, $-\text{N}(\text{R}^{603})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{604}$ і $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$, і (b) згадані R^6 арильний і гетероциклічний замісники можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, алкіл, алкенін, алкініл, ціано, оксо, $-\text{OR}^{601}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{601}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{601}$, $-\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$, $-\text{N}(\text{R}^{601})\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$, $-\text{SR}^{601}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{601}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{601}$, $-\text{N}(\text{R}^{601})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{602}$ і $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$;

R^{601} , R^{602} , R^{603} і R^{604} незалежно вибирають з групи, що містить водень, алкіл, алкенін і алкініл, де (a) згаданий R^{601} і R^{602} алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, гідрокси, карбокси, оксо, алкініл, галоалкініл, гідроксіалкініл, карбоксіалкініл, алкокси, галоалкокси, гідроксіалкокси і карбоксіалкокси, і (b) згадані R^{601} і R^{602} алкенільний і алкінільний замісники можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, гідрокси, карбокси, оксо, алкокси, галоалкокси, гідроксіалкокси і карбоксіалкокси; і

R^{801} вибирають з групи, що містить водень, метил, етил і пропіл, де згадані метил, етил і пропіл можуть бути необов'язково заміщені 1, 2 або 3 фторами.

12. Сполука за пунктом 11, де R^2 є



де R^9 , R^{10} , R^{11} , і R^{13} незалежно вибирають з групи, що містить водень, хлор, фтор, гідрокси, метил, етил, метокси, етокси, гідроксиметил, гідроксіетил, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ і $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Сполука за пунктом 12, де R^9 , R^{10} і R^{13} є кожен водень, і R^{11} вибирають з групи, що містить водень, хлор, фтор, гідрокси, метил, етил, метокси, етокси, гідроксиметил, гідроксіетил, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ і $-S(O)_2CH_2CH_3$;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

14. Сполука за пунктом 12, де R^9 , R^{10} і R^{13} є кожен водень, і R^{11} є метокси;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

15. Сполука за пунктом 11, де:

R^{6A} і R^{6B} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклі, який вибирають з групи, що містить піролідиніл, піперадиніл, піперазиніл, морфолініл і діазепаніл, де піролідиніл, піперадиніл, піперазиніл, морфолініл і діазепаніл можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить хлор, гідрокси, метил, етил, пропіл, гідроксиметил, гідроксіетил, гідроксипропіл, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ і $-C(O)NH_2$;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

16. Сполука за пунктом 1, яку вибирають з групи, що містить:

7-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-(піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

3-[(1R,4R)-2,5-дізабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил]-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

7-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-морфолін-4-іл-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

3-(3-гідроксипіридин-1-іл)-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

3-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

3-[3-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

трет-бутил (4-[7-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-оксо-1-(2-пропоксиетил)-1,2-дигідропіридо[3,4-b]піразин-3-іл]піперазин-1-іл)ацетат;

{4-[7-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-оксо-1-(2-пропоксиетил)-1,2-дигідропіридо[3,4-b]піразин-3-іл]піперазин-1-іл}оцтову кислоту;

3-[(3S)-4-(2-гідроксіетил)-3-метилпіперазин-1-іл]-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

3-[4-(3-гідроксипропіл)-3,5-диметилпіперазин-1-іл]-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

3-[4-(3-гідроксипропіл)піперазин-1-іл]-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

3-[4-(2-гідроксіетил)-1,4-діазепан-1-іл]-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

7-(4-хлорфеніл)-3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-7-(4-гідроксифеніл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

7-(4-(диметиламіно)-2-метилфеніл)-3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

7-(3-хлорфеніл)-3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-7-(4-метоксифеніл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

7-(2,4-дифторфеніл)-3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

7-(4-(етилсульфоніл)феніл)-3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

7-(2-фтор-3-метоксифеніл)-3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-7-(4-ізопропоксифеніл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-7-(ізохінолін-5-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-7-(4-(гідроксиметил)феніл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

7-(4-етоксифеніл)-3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

7-(4-фтор-3-метилфеніл)-3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

7-(2,3-дифторфеніл)-3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)-7-п-толілпіридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

7-(5-ацетилтіофен-2-іл)-3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-7-(3-метоксифеніл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)-7-(піридин-3-іл)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

7-(3-етоксифеніл)-3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

7-(3-фтор-4-метоксифеніл)-3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

7-(5-хлор-2-фторфеніл)-3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-7-(4-метокси-3-метилфеніл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)-7-м-толілпіридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-7-(2-гідроксифеніл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

7-(2-фторфеніл)-3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксіетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он;
 3-(4-етилпіперазин-1-іл)-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксіетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он;
 1-(1,2-дигідро-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-оксо-1-(2-пропоксіетил)піrido[3,4-b]піразин-3-іл)піперидин-3-карбоксамід;
 1-(1,2-дигідро-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-оксо-1-(2-пропоксіетил)піrido[3,4-b]піразин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід;
 3-(3-гідроксипіролідин-1-іл)-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксіетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он;
 3-(4-(2-гідрокси-2-метилпропіл)піперазин-1-іл)-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксіетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он;
 3-(4-((2S,3R)-3-гідроксибутан-2-іл)піперазин-1-іл)-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксіетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он;
 3-(4-((2R,3R)-3-гідроксибутан-2-іл)піперазин-1-іл)-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксіетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он;
 3-(4-((S)-2-гідроксипропіл)піперазин-1-іл)-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксіетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он;
 3-(4-((R)-2-гідроксипропіл)піперазин-1-іл)-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксіетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он;

3-(4-(3-гідроксипропіл)-1,4-діазепан-1-іл)-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксіетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он,
 і їх фармацевтично прийнятні солі.

17. Сполука за пунктом 1, що є 3-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксіетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-оном або його фармацевтично прийнятною сіллю.

18. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пунктів 1-17 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

19. Спосіб лікування стану, який вибирають з групи, що містить кардіоваскулярне захворювання, метаболічні стани, стани центральної нервової системи, легеневі стани, сексуальну дисфункцію, біль і ниркову дисфункцію, що включає введення суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пунктів 1-17 або її фармацевтично прийнятної солі.

20. Спосіб за пунктом 19, де кардіоваскулярним станом є гіпертонія.

21. Спосіб стимулювання нейровідновлення у суб'єкта, що включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пунктів 1-17 або її фармацевтично прийнятної солі.

Представлений винахід стосується класу піридин[3,4-b]піразинонів, що мають структуру формули I і фармацевтичних композицій, що містять сполуку формули I. Представлений винахід також включає способи лікування суб'єкта шляхом введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули I суб'єктові. Загалом, ці сполуки інгібують, повністю або частково, фермент: фосфодіестеразу типу 5 (ФДЕ-5) специфічну до циклічного гуанілатмонофосфату.

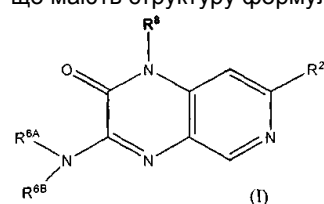
Розповсюдженість гіпертензії в розвинутих країнах становить приблизно 20% дорослих, збільшуючись до приблизно 60-70% при досягненні 60 віку або вище. Гіпертензію пов'язують із збільшенням ризику інсульту, інфаркту міокарда, артеріальної фібриляції, серцевої недостатності, захворювання периферійних судин і ниркової недостатності. Недивлячись на велику кількість протигіпертензивних препаратів доступних в різних фармакологічних категоріях, все ще необхідні додаткові агенти корисні для лікування гіпертензії.

Васкулярні ендотеліальні клітини секретують окис азоту (NO). Він діє на васкулярні клітини гладких м'язів і викликає активацію гуанілатциклази і акумулювання циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ). Акумулювання цГМФ викликає розслаблення м'язів і розширення кровоносних судин, що призводить до зменшення кров'яного тиску. цГМФ інактивується гідролізом гуанозин 5'-монофосфату (ГМФ) цГМФ-специфічною фосфодіестеразою. Одна з важливих цГМФ-фосфодіестераза була ідентифікована як фосфодіестераза типу 5

(ФДЕ5). Інгібітори ФДЕ5 зменшують швидкість гідролізу цГМФ і так підсилюють дію оксиду азоту.

Бажаними є покращені лікарські засоби для лікування суб'єктів, що страждають від або чутливі до кардіоваскулярних станів. Зокрема, все ще існує потреба в новому класі інгібіторів ФДЕ-5 для лікування цГМФ-опосередкованих станів і відповідних лікарських засобів.

В одному з втілень, винахід включає сполуки, що мають структуру формули I:



де R^2 , R^{6A} , R^{6B} , і R^8 є такими як визначено в детальному описі винаходу.

В іншому втіленні, винахід включає фармацевтичну композицію, що містить сполуку, яка має структуру формули I.

В іншому втіленні, винахід включає способи лікування стану у суб'єкта шляхом введення терапевтично ефективної кількості сполуки, що має Формулу I суб'єктові. Станами, що можуть лікуватись, у відповідності з представленим винаходом є кардіоваскулярні стани, метаболічні стани, стани центральної нервової системи, легеневі стани, сексуальна дисфункція і ниркова дисфункція.

В іншому втіленні, винахід включає спосіб інгібування ФДЕ-5, і особливо способи лікування стану (типово, патологічного стану) опосередкованого

ФДЕ-5 шляхом введення суб'єктові сполуки, що має структуру формули I.

В іншому втіленні, винахід включає способи одержання сполук, що мають структуру формули I.

В іншому втіленні, винахід включає проміжні сполуки корисні в синтезі сполук, що мають структуру формули I.

Цей детальний опис втілень призначений тільки для інформування інших спеціалістів в галузі винаходів Заявника, що є принциповим, і їх практичних навичок, так що інші фахівці в цій галузі можуть адаптувати і використати винаходи в ряді їх форм, оскільки вони можуть бути краще пристосовані до вимог практичного застосування. Крім того, ці винаходи не обмежуються втіленнями описаними в цьому описі і можуть бути модифіковані різним чином.

А. Аббревіатури і визначення

Як використовується з посиланням на ^1H ЯМР, символ "δ" стосується хімічного зсуву ^1H ЯМР.

Як використовується з посиланням на ^1H ЯМР, аббревіатура "ш" стосується широкого ^1H ЯМР сигналу.

Як використовується з посиланням на ^1H ЯМР, аббревіатура "д" стосується дублету ^1H ЯМР.

Як використовується з посиланням на ^1H ЯМР, аббревіатура "дд" стосується дублету дублетів ^1H ЯМР.

Аббревіатура "BPMC" стосується високороздільної маспектроскопії (електроспрей іонізація з позитивним скануванням).

Аббревіатура "m/z" стосується мас-спектру.

Як використовується з посиланням на ^1H ЯМР, аббревіатура "м" стосується мультиплету ^1H ЯМР.

Як використовується з посиланням на ^1H ЯМР, аббревіатура "к" стосується квартету ^1H ЯМР.

Як використовується з посиланням на ^1H ЯМР, аббревіатура "с" стосується синглету ^1H ЯМР.

Як використовується з посиланням на ^1H ЯМР, аббревіатура "т" стосується триплету ^1H ЯМР.

Аббревіатура "ТФО" стосується трифтороцтової кислоти.

Термін "алкіл" (окремо або в комбінації з іншим терміном(ами)) стосується нерозгалуженого або розгалуженого насиченого вуглеводневого замісника (тобто, замісника, що має тільки вуглець і водень), що типowo містить від приблизного одного до приблизно двадцяти атомів вуглецю або; в іншому втіленні від приблизно одного до приблизно дванадцяти атомів вуглецю; в іншому втіленні, від приблизно одного до приблизно десяти атомів вуглецю; в іншому втіленні, від приблизно одного до приблизно шести атомів вуглецю; і в іншому втіленні, від приблизно одного до приблизно чотирьох атомів вуглецю. Прикладами таких замісників є метил, етил, пропіл (включаючи н-пропіл і ізопропіл), бутіл (включаючи н-бутіл, ізобутіл, вторбутіл і трет-бутіл), пентил, ізоаміл, гексил і їм подібні.

Термін "алкеніл" (окремо або в комбінації з іншим терміном(ами)) стосується нерозгалуженого або розгалуженого вуглеводневого замісника, що містить один або більше подвійних зв'язків і від приблизно двох до приблизно двадцяти атомів вуглецю; в іншому втіленні, від приблизно двох до

приблизно дванадцяти атомів вуглецю; в іншому втіленні, від приблизно двох до приблизно шести атомів вуглецю; і в іншому втіленні, від приблизно двох до приблизно чотирьох атомів вуглецю. Прикладами алкенільних радикалів є етеніл, аліл, пропеніл, бутеніл і 3-метилбутеніл.

Терміни "алкеніл", і "нижчий алкеніл", охоплюють радикали, що мають "цис" і "транс" орієнтації, або альтернативно, "Z" і "E" орієнтації.

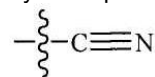
Термін "алкініл" (окремо або в комбінації з іншим терміном(ами)) стосується нерозгалужених або розгалужених гетерокарбильних замісників, що містять один або більше подвійних зв'язків і від приблизно двох до приблизно двадцяти атомів вуглецю; в іншому втіленні, від приблизно двох до приблизно дванадцяти атомів вуглецю; в іншому втіленні, від приблизно двох до приблизно шести атомів вуглецю; і в іншому втіленні, від приблизно двох до приблизно чотирьох атомів вуглецю. Прикладами алкінільних радикалів є 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутин, 2-бутиніл і 1-пентиніл.

Термін "аміно", окремо або в комбінації з іншим терміном(ами), стосується $-\text{NH}_2$, коли він знаходиться в термінальному положенні або $-\text{NH}-$, коли використовується в комбінації з іншим терміном(ами) і не в термінальному положенні.

Термін "арил", окремо або в комбінації з іншим терміном(ами), стосується карбоциклічної ароматичної системи, що містить один, два або три кільця, де такі кільця можуть бути приєднані одне до одного зв'язком або можуть бути конденсовані. Прикладами арильних замісників є феніл, нафтил, тетрагідронафтил, інданіл і біфеніл.

Термін "карбокси", окремо або в комбінації з іншим терміном(ами), стосується радикалу формули $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

Термін "ціано", окремо або в комбінації з іншим терміном(ами), означає $-\text{CN}$, який також може бути зображений:



Термін "циклоалкіл", окремо або в комбінації з іншим терміном(ами), стосується насичених карбоциклічних радикалів, що мають від приблизно трьох до приблизно дванадцяти атомів вуглецю. В іншому втіленні, циклоалкільними радикалами є "нижчий циклоалкільний" радикал, що має від трьох до приблизно восьми атомів вуглецю. Прикладами таких радикалів є циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

Термін "циклоалкілалкіл", окремо або в комбінації з іншим терміном(ами), стосується алкілзаміщеного циклоалкілу. Прикладами таких замісників є циклопропілметил, циклобутил метил, циклопентилметил, і циклогексил метил.

Термін "циклоалкеніл", окремо або в комбінації з іншим терміном(ами), стосується частково ненасиченого карбоциклічного замісника. Прикладами таких замісників є циклобутеніл, циклопентеніл, і циклогексеніл.

Термін "галоген" або "гало", окремо або в комбінації з іншим терміном(ами), стосується фтору (який може бути зображений як $-\text{F}$), хлору (який може бути зображений як $-\text{Cl}$), бром (який може

бути зображений як -Br), або йоду (який може бути зображений як -I). В іншому втіленні, галоген є фтором або хлором. В іншому втіленні, галоген є фтором.

Коли використовується в комбінації з іншим терміном(ами), префікс "гало" вказує, що замісник до якого приєднаний префікс є заміщеним одним або більше галогенів, що вибрані незалежно, наприклад, галоалкіл стосується алкільного замісника, де принаймні один водень замінений галогеном. Коли більше ніж один водень замінений галогенами, галогени можуть бути однаковими або різними. Прикладами галоалкілів є хлорметил, дихлорометил, дифторхлорметил, дихлорофторметил, трихлорметил, 1-бромметил, фторметил, диформетил, трифторметил, 2,2,2-трифторетил, дифторетил, пентафторетил, дифторпропіл, дихлоропропіл, і гептафторпропіл. Наступна ілюстрація, "галоалкокси" означає алкоксизамісник, де принаймні один водень замінений галогеном. Прикладами галоалкокси є хлорметокси, 1-бромметокси, фторметокси, диформетокси, трифторметокси (також відомий як "перфторметилокси"), і 2,2,2-трифторетокси. Якщо замісник заміщений більше ніж одним галогеном, ці галогени можуть бути ідентичними або різними (якщо не вказано інше).

Гетероцикліл може кільцем, яке типово містить від 3 до 10 кільцевих атомів, більш типово від 3 до 7 кільцевих атомів, і навіть більш типово 5-6 кільцевих атомів. Прикладами гетероциклілів що одним кільцем є фураніл, дигідрофураніл, тетрагідрофураніл, тіофеніл (також відомий як "тіофураніл"), дигідротіофеніл, тетрагідротіофеніл, піроліл, ізопіроліл, піролініл, піролідініл, імідазоліл, ізоімідазоліл, імідазолініл, імідазолідініл, піразоліл, піразолініл, піразолідініл, триазоліл, тетразоліл, дітіоліл, оксатіоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіазолініл, ізотіазолініл, тіазолідініл, ізотіазолідініл, тіодіазоліл, оксатіазоліл, оксадіазоліл (включаючи оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл (також відомий як "азоксиміл"), 1,2,5-оксадіазоліл (також відомий як "фуразаніл"), або 1,3,4-оксадіазоліл), оксатриазоліл (включаючи 1,2,3,4-оксатриазоліл або 1,2,3,5-оксатриазоліл), діоксазоліл (включаючи 1,2,3-діоксазоліл, 1,2,4-діоксазоліл, 1,3,2-діоксазоліл, або 1,3,4-діоксазоліл), оксатіазоліл, оксатіоліл, оксатіоланіл, піраніл (включаючи 1,2-піраніл або 1,4-піраніл), дигідропіраніл, піридиніл (також відомий як "азиніл"), піперидиніл, діазиніл (включаючи піридазиніл (також відомий як "1,2-діазиніл"), піримідиніл (також відомий як "1,3-діазиніл" або "піримідил"), або піразиніл (також відомий як "1,4-діазиніл")), піперазиніл, триазиніл (включаючи s-триазиніл (також відомий як "1,3,5-триазиніл"), as-триазиніл (також відомий як "1,2,4-триазиніл"), і v-триазиніл (також відомий як "1,2,3-триазиніл")), оксазиніл (включаючи 1,2,3-оксазиніл, 1,3,2-оксазиніл, 1,3,6-оксазиніл (також відомий як "пентоксазоліл"), 1,2,6-оксазиніл, або 1,4-оксазиніл), ізоксазиніл (включаючи o-ізоксазиніл або p-ізоксазиніл), оксазолідініл, ізоксазолідініл, оксатіазиніл (включаючи 1,2,5-оксатіазиніл або 1,2,6-оксатіазиніл), оксадіазиніл (включаючи 1,4,2-оксадіазиніл або 1,3,5,2-

оксадіазиніл), морфолініл, азепініл, оксепініл, тієпініл, і діазепініл, гетероцикліл альтернативно може містити 2 або 3 кільця конденсовані разом, де принаймні одне таке кільце містить гетероатом, як кільцевий атом (наприклад, азот, кисень, або сірка). Прикладами гетероциклілів з 2-конденсованими кільцями є, індолізиніл, піриндиніл, піранопіроліл, 4H-хінолізиніл, пуриніл, нафтиридиніл, піридопіридиніл (включаючи піридо[3,4-b]-піридиніл, піридо[3,2-b]-піридиніл, або піридо[4,3-b]-піридиніл), і птеридиніл, індоліл, ізоіндоліл, індоленіл, ізоіндазоліл, бензазиніл, фталазиніл, хіноксалиніл, хінозолініл, бензодіазиніл, бензопіраніл, бензотіопіраніл, бензоксазоліл, індоксазиніл, інтраніліл, бензодіоксоліл, бензодіоксаніл, бензоксадіазоліл, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотієніл, ізобензотієніл, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензімідазоліл, бензотриазоліл, бензоксазиніл, бензізоксазиніл і тетрагідроізохінолініл. Іншими прикладами конденсованих гетероциклілів є бензо-конденсовані гетероцикліли, такі як індоліл, ізоіндоліл (також відомий як "ізобензазоліл" або "псевдоізоіндоліл"), індоленіл (також відомий як "псевдоіндоліл"), ізоіндазоліл (також відомий як "бензпіразоліл"), бензазиніл (включаючи хінолініл (також відомий як "1-бензазиніл") або ізохінолініл (також відомий як "2-бензазиніл")), фталазиніл, хіноксалиніл, хінозолініл, бензодіазиніл (включаючи цинолініл (також відомий як "1,2-бензодіазиніл") або хінозолініл (також відомий як "1,3-бензодіазиніл")), бензопіраніл (включаючи "хроманіл" або "ізохроманіл"), бензотіопіраніл (також відомий як "тіохроманіл"), бензоксазоліл, індоксазиніл (також відомий як "бензізоксазоліл"), антаніліл, бензодіоксоліл, бензодіоксаніл, бензоксадіазоліл, бензофураніл (також відомий як "кумароніл"), ізобензофураніл, бензотієніл (також відомий як "бензотіофеніл", "тіонафеніл," або "бензотіофураніл"), ізобензотієніл (також відомий як "ізобензотіофеніл," "ізотіонафеніл," або "ізобензотіофураніл"), бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензімідазоліл, бензотриазоліл, бензоксазиніл (включаючи 1,3,2-бензоксазиніл, 1,4,2-бензоксазиніл, 2,3,1-бензоксазиніл, або 3,1,4-бензоксазиніл), бензізоксазиніл (включаючи 1,2-бензізоксазиніл або 1,4-бензізоксазиніл), тетрагідроізохінолініл, карбазоліл, ксантеніл і акридиніл.

Термін "гетероарил", окремо в комбінації з іншим терміном(ами), стосується повністю ненасиченого (тобто, ароматичного) гетероциклілу, що містить від 5 до 14 кільцевих атомів. Гетероарил може містити одне кільце або 2 або 3 конденсовані кільця. В одному з втілень, гетероарильні радикали є 5- або 6-членним гетероарилом, що містить оди або два гетероатоми, що вибирають з сірки, азоту і кисню, які вибирають з тієнілу, фуранілу, тіазолілу, імідазолілу, піразолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, піридилу і піразинілу. Прикладами гетероарильних замісників є 6-членні циклічні замісники, такі як піридил, піразил, піримідиніл, і піридазиніл; 5-членні циклічні замісники, такі як 1,3,5-, 1,2,4- або 1,2,3-триазиніл, імідазил, фураніл, тіофеніл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл і тіазоліл; 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, або 1,3,4-оксадіазоліл і ізотіазоліл; 6/5-членні циклічні замісники, такі як

бензотіофураніл, ізобензотіофураніл, бензізоксазоліл, бензоксазоліл, пуриніл і антраніл; і 6/6-членні циклічні замісники, такі як 1,2-, 1,4-, 2,3- і 2,1-бензопіроніл, хінолініл, ізохінолініл, цинолініл, хінозолініл, і 1,4-бензоксазиніл. Іншими гетероарилами є ненасичений 5-6 членний гетеромоноцикліл, що містить 1-4 атомів азоту, наприклад, піроліл, імідазоліл, піразоліл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, піримідил, піразиніл, піридазиніл, триазоліл [наприклад, 4Н-1,2,4-триазоліл, 1Н-1,2,3-триазоліл, 2Н-1,2,3-триазоліл]; ненасичені конденсовані гетероциклічні групи, що містять 1-5 атомів азоту, наприклад, індоліл, ізоіндоліл, індолізиніл, бензімідазоліл, хіноліл, ізохіноліл, індазоліл, бензотриазоліл, тетразолопіридазиніл [наприклад, тетразоло[1,5-б]піридазиніл]; ненасичені 3-6-членні гетеромоноциклічні групи, що містять атом кисню, наприклад, піраніл, 2-фурил, 3-фурил, і т.і.; ненасичені 5-6-членні гетеромоноциклічні групи, що містять атом сірки, наприклад, 2-тієніл, 3-тієніл, і т.і.; ненасичені 5-6-членні гетеромоноциклічні групи, що містять 1-2 атоми кисню і 1-3 атоми азоту, наприклад, ізоксазоліл, оксадіазоліл [наприклад, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл]; ненасичені конденсовані гетероциклічні групи, що містять 1-2 атоми кисню і 1-3 атоми азоту [наприклад бензоксазоліл, бензоксадіазоліл]; ненасичені 5-6-членні гетеромоноциклічні групи, що містять 1-2 атоми сірки і 1-3 атоми азоту, наприклад, тіазоліл, тіадіазоліл [наприклад, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл]; ненасичені конденсовані гетероциклічні групи, що містять 1-2 атоми сірки і 1-3 атоми азоту [наприклад, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл] і т.і.. Термін також охоплює радикали, де гетероциклічні радикали є конденсованими з арильними радикалами. Прикладами також конденсованих біциклічних радикалів є бензофуран, бензотіофен і т.і.

Термін "гетероцикліалкіл", окремо або в комбінації з іншим терміном(ами), стосується алкілзаміщеного гетероциклілу.

Термін "гідрокси", окремо або в комбінації з іншим терміном(ами), стосується -ОН.

Термін "меркапто" або "тіол" стосується сульгідрильного замісника, який також може бути зображений як -SH.

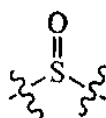
Термін "нітро", окремо або в комбінації з іншим терміном(ами), стосується -NO₂.

Термін "сульфоніл", окремо або в комбінації з іншим терміном(ами), стосується -S(O)₂-, який також може бути зображений як:



Таким чином, наприклад, "алкіл-сульфоніл-алкіл" стосується алкіл-S(O)₂-алкілу. Прикладами типово переважних алкілсульфонільних замісників є метилсульфоніл, етилсульфоніл, і пропілсульфоніл.

Термін "сульфоксил", окремо або в комбінації з іншим терміном(ами), стосується -S(O) -, який також може бути зображений як:



Термін "тіо" або "тіа", окремо або в комбінації з іншим терміном(ами), стосується тіаєтерного замісника, тобто, етерного замісника, де дивалентний атом сірки розташований замість етерного атому кисню. Такий замісник може бути зображений як -S-. Так, наприклад, "алкіл-тіо-алкіл" означає алкіл-S-алкіл.

Якщо замісник описаний як "необов'язково заміщений", замісник може бути або (1) незаміщеним, або (2) заміщеним. Якщо вуглець замісника описаний як необов'язково заміщений одним або більше з переліку замісників, один або більше з воднів на вуглеці (будь-який в існуючих межах) може окремо і/або разом замінений необов'язковим замісником, що вибирають незалежно. Цей опис використовує терміни "замісник" і "радикал" по черзі.

Термін "ФДЕ5-опосередкований стан" стосується будь-якого стану опосередкованого ФДЕ5.

Термін "композиція" стосується промислового виробу, який утворюється при змушуванні або комбінуванні більше ніж одного елементу або інгредієнту.

Термін "гіпертонік" стосується суб'єкту, що має гіпертонію, що страждає від дії гіпертонії або чутливого до гіпертонічного стану, якщо він не лікується для попередження або контролю такої гіпертонії.

Термін "фармацевтично прийнятний носій" стосується носія, що сумісний з іншими інгредієнтами композиції і не шкодить суб'єктові. Такі носії можуть бути фармацевтично прийнятним матеріалом, композицією або розчинником, таким як рідкий або твердий наповнювач, розріджувач, експієнт, розчинник або інкапсулюючий матеріал, включений як носій або транспортує хімічний агент. Переважна композиція залежить від способу введення.

Терміни "попередження" або "профілактика" стосується повного попередження приступу преклінічно очевидного стану або попередження приступу преклінічно очевидної стадії стану у суб'єкта. Попередження включає, але не обмежується, профілактичне лікування у суб'єкта ризику розвитку стану.

Термін "терапевтично ефективна кількість" означає, що кількість лікарського засобу або фармацевтичного агента буде викликати біологічну або медичну відповідь тканини, системи або тварини, що є досліджується дослідником або лікарем.

Термін "лікування" (і відповідає "терапії") включає паліативне, пом'якшуюче і превентивне лікування суб'єкта. Термін "паліативне лікування" стосується лікування, що полегшує або зменшує дію або інтенсивність стану у суб'єкта без зцілення стану. Термін "превентивне лікування" (і відповідний термін "профілактичне лікування") стосується лікування, що попереджає виникнення стану у суб'єкта. Термін "укріплює лікування" стосується лікування, що припиняє розвиток, зменшує пато-

логічні проявлення або повністю усуває стан у суб'єкта.

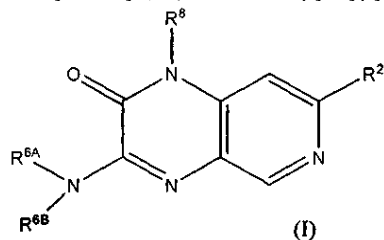
В. Сполуки

Представлений винахід включає, частково, новий клас піридин[3,4-б]піразинонів. Ці сполуки корисні як інгібітори ФДЕ5.

Сполуки формули (I)

Як тут використовується, сполуки представленого винаходу включають таутмери сполук і фармацевтично прийнятні солі сполук і таутмеріє.

Представлений винахід стосується, частково, класу сполук, що мають структуру формули I:



де R^2 вибирають з групи, що містить арил і 3-10 членний гетероциклі, де згадані арильні і гетероциклічні замісники можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, нітро, оксо, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-N(R^{201})C(O)R^{202}$, $-C(O)NR^{201}R^{202}$, $-C(O)NR^{201}C(O)R^{202}$, $-SR^{201}$, $-S(O)R^{201}$, і $-S(O)_2R^{201}$, де згадані алкільні, алкенільні, алкінільні і циклоалкільні замісники можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, оксо, $-OR^{203}$ і $-C(O)OR^{203}$.

R^{201} , R^{202} і R^{203} незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл, де згаданий алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, гідрокси, алкокси, карбокси і $-C(O)NH_2$;

R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють частково або повністю насичений 3-14 членний гетероциклі, де гетероциклі може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, оксо, алкіл, алкеніл, алкініл, ціано, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, циклоалкіл, арил, і гетероциклі, де (а) згадані алкільні, алкенільні, алкінільні і циклоалкільні замісники можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, оксо, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-OC(O)R^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, $-N(R^{603})C(O)R^{604}$, $-C(O)NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$, і $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$,

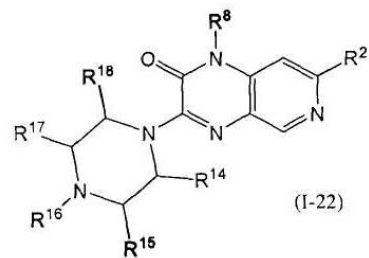
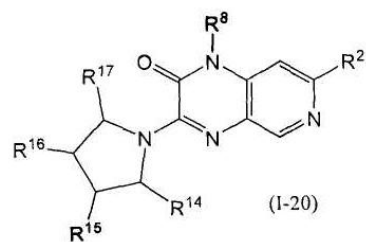
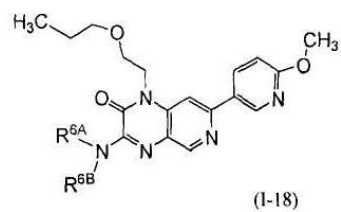
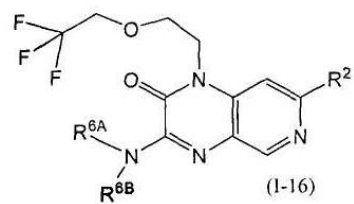
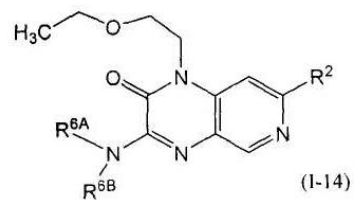
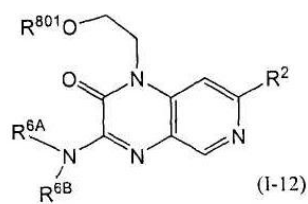
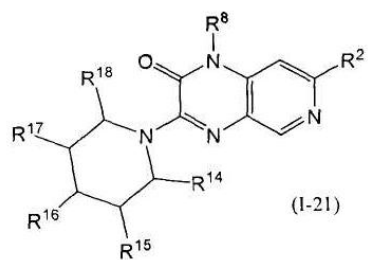
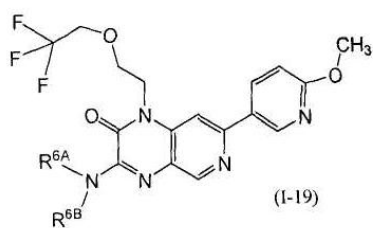
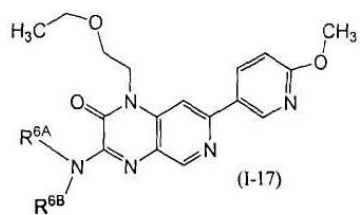
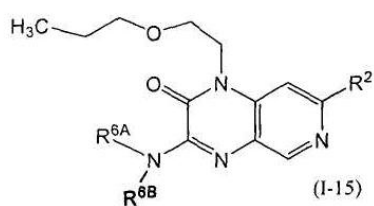
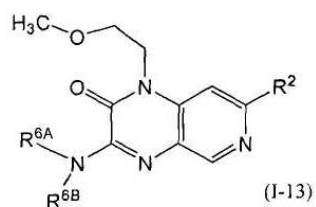
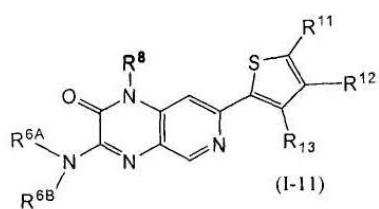
$-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$, і $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, і (b) згадані арильні і гетероциклічні замісники можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, алкіл, алкеніл, алкініл, ціано, оксо, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, $-SR^{601}$, $-S(O)R^{601}$, $-S(O)_2R^{601}$, $-N(R^{601})S(O)_2R^{602}$, і $-S(O)_2NR^{601}R^{602}$.

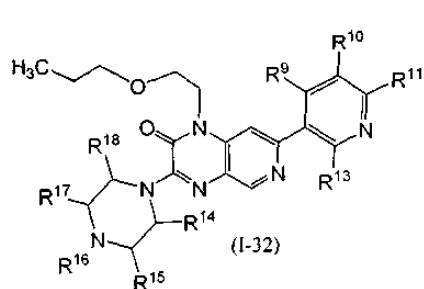
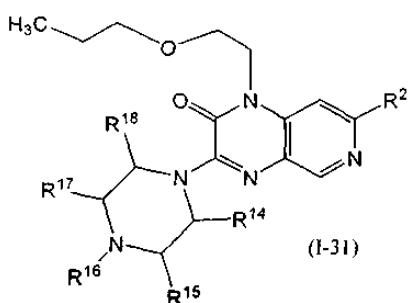
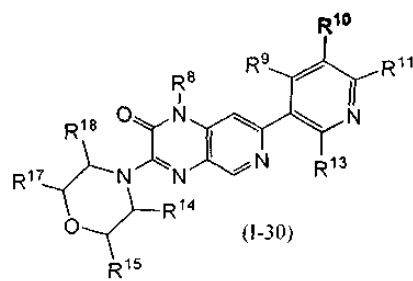
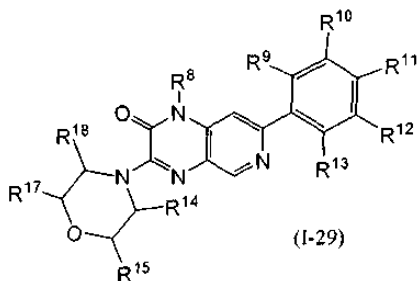
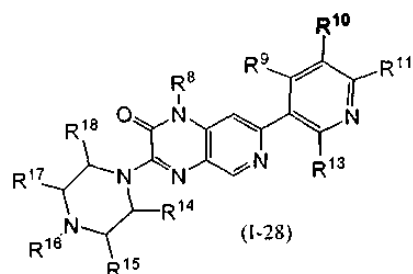
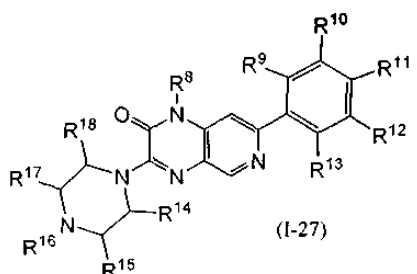
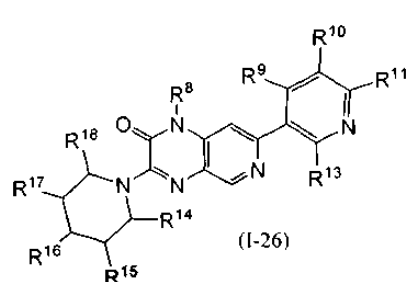
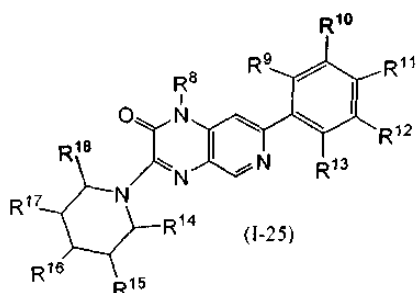
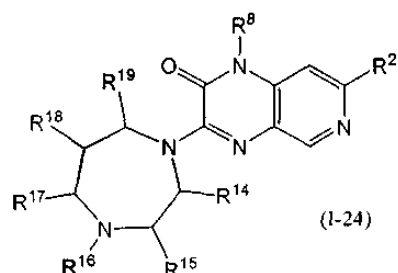
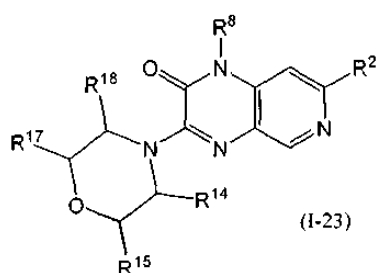
R^{601} , R^{602} , R^{603} і R^{604} незалежно вибирають з групи, що містить водень, алкіл, алкеніл і алкініл, де (а) згаданий R^{601} і R^{602} алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, гідрокси, карбокси, оксо, алкініл, галоалкініл, гідроксиалкініл, карбоксиалкініл, алкокси, галоалкокси, гідроксиалкокси, і карбоксиалкокси, і (b) згаданий R^{601} і R^{602} алкенільний і алкінільний замісники можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, гідрокси, карбокси, оксо, алкокси, галоалкокси, гідроксиалкокси, і карбоксиалкокси;

R^8 є алкіл; де згаданий R^8 замісник може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, гідрокси, карбокси, алкеніл, алкініл, $-OR^{801}$, $-C(O)R^{801}$, $-C(O)OR^{801}$, $-OC(O)R^{801}$, $-NR^{801}R^{802}$, $-N(R^{801})C(O)R^{802}$, $-C(O)NR^{801}R^{802}$, і $-C(O)NR^{801}C(O)R^{802}$, де згаданий алкенільний і алкінільний замісники можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, гідрокси, карбокси, оксо, і алкокси; і

R^{801} і R^{802} незалежно вибирають з групи, що містить водень, алкіл, алкеніл і алкініл, де (а) коли згаданий алкілом є метил, згаданий метил може бути необов'язково заміщений 1, 2, або 3 фторами, (b) коли згаданий алкіл включає принаймні два атоми вуглецю, згаданий алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, гідрокси, карбокси, оксо, алкініл, галоалкініл, гідроксиалкініл, карбоксиалкініл, алкокси, галоалкокси, гідроксиалкокси, і карбоксиалкокси, і (c) згаданий R^{801} і R^{802} алкенільний і алкінільний замісники можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, гідрокси, карбокси, оксо, алкокси, галоалкокси, гідроксиалкокси, і карбоксиалкокси.

Цікаві сполуки вибраних підкласів, що попадають в рамки сполук формули I, показані в Таблиці A, де R^2 , R^{6A} , R^{6B} і R^8 є такими як визначено для сполук формули I і як визначено в різних втіленнях описаних в цьому описі. Ілюстративні втілення цих підкласів сполук описуються далі в описі.





де $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ вибирають з групи, що містить водень, галоген, C_1-C_4 алкіл, $-OR^{201}$, і $-NR^{201}R^{202}$; де (а) коли алкіл є метил, метил може бути необов'язково заміщений 1,2, або 3 галогенами, (б) коли алкіл включає принаймні два атоми вуглецю, алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, оксо, C_1-C_2 алкокси і

гідрокси; і де R^{201} і R^{202} незалежно вибирають з групи, що містить водень і C_1-C_2 алкіл; і

$R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}$ і R^{19} вибирають з групи, що містить водень, галоген, алкіл, і $-OR^{601}$, де (а) згаданий алкільний замісник може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, і $-C(O)NR^{603}R^{604}$; і R^{601}, R^{603} і R^{604} незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл.

В іншому втіленні, R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} вибирають з групи, що містить водень, галоген, C_1 - C_4 алкіл, $-OR^{201}$, і $-NR^{201}R^{202}$; де (a) коли алкіл є метил, метил може бути необов'язково заміщений 1, 2, або 3 галогенами, (b) коли алкіл включає принаймні два атоми вуглецю, алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, оксо, C_1 - C_2 алкокси і гідрокси; і де R^{201} і R^{202} незалежно вибирають з групи, що містить водень і C_1 - C_2 алкіл.

В іншому втіленні, R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} вибирають з групи, що містить

водень, хлор, фтор, метил, етил, пропіл, бутіл, пентил, гексил, трифторметил, гідрокси, метокси, етокси, пропокси, бутокси, аміно, метиламіно, диметиламіно, етиламіно, і діетиламіно.

В іншому втіленні, R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} і R^{19} вибирають з групи, що містить водень, алкіл, і $-OR^{601}$, де (a) згаданий алкільний замісник може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, і $-C(O)NR^{603}R^{604}$, і R^{601} , R^{603} і R^{604} незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл.

В іншому втіленні, R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} і R^{19} вибирають з групи, що містить водень, OH , $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, і $-C(O)NH_2$.

Втілення R^2 Замісника

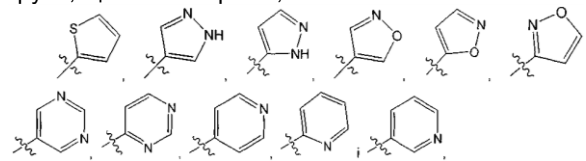
В одному з втілень формули I, R^2 вибирають з групи, що містить арил і 3-10 членний гетероциклі, де R^2 може бути необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I.

В одному з втілень формули I, R^2 вибирають з групи, що містить феніл і 3-10 членний гетероарил, необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I. В іншому втіленні формули I, R^2 вибирають з групи, що містить феніл і 5-7 членний гетероциклі, необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I. В іншому втіленні формули I, R^2 вибирають з групи, що містить феніл і 5-7 членний гетероарил, необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I. В іншому втіленні формули I, R^2 є феніл і 5-6 членний гетероарил, необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I. В іншому втіленні формули I, R^2 є 5-6 членний гетероарил, що містить 1, 2, або 3 кільцевих гетероатомів, які вибирають з групи, що містить кисень і азот.

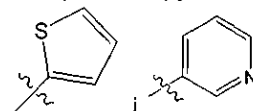
В одному з втілень формули I, R^2 вибирають з групи, що містить феніл, тієніл, фураніл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піразиніл, піридиніл, триазиніл, імідазил, тіофеніл, піразоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, піридил, піразил, піримідиніл, піридазиніл, бензофуран і бензодіоксоліл. В іншому втіленні формули I, R^2 вибирають з групи, що містить феніл, піридиніл, ізоксазоліл, піразоліл, бензофуран, і бензодіоксоліл, необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I. В іншому втіленні формули I, R^2 вибирають з групи, що містить феніл, тієніл, і піридиніл

необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I.

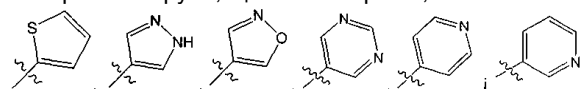
В іншому втіленні формули I, R^2 вибирають з групи, що містить феніл,



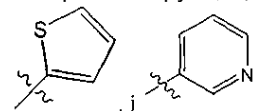
кожен необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I. В іншому втіленні формули I, R^2 вибирають з групи, що містить феніл,



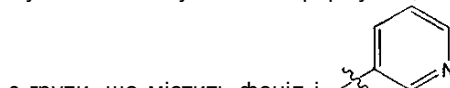
кожен необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I. В іншому втіленні формули I, R^2 вибирають з групи, що містить феніл,




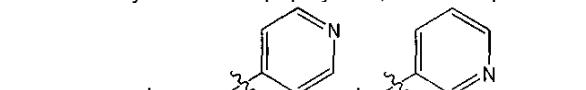
кожен необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I. В іншому втіленні формули I, R^2 вибирають з групи, що містить феніл,




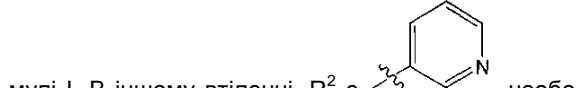
кожен необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I. В іншому втіленні формули I, R^2 вибирають з групи, що містить феніл і піридиніл, кожен необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I. В іншому втіленні формули I, R^2 є феніл необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I. В іншому втіленні формули I, R^2 є піридиніл необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I. В іншому втіленні формули I, R^2 вибирають

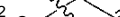


з групи, що містить феніл і , кожен необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I. В іншому втіленні формули I, R^2 вибирають з



групи, що містить , кожен необов'язково заміщений як передбачено у Фор-



мулі I. В іншому втіленні, R^2 є , необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I-1.

В одному з втілень формули I, R^2 може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, оксо, алкіл, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ і $-C(O)NR^{201}R^{202}$, де алкільний замісник може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, оксо, $-OR^{203}$, і $-C(O)OR^{203}$; де R^{201} , R^{202} , і R^{203} незалежно вибирають з групи, що містить водень і C_1 - C_4 алкіл.

В іншому втіленні формули I, R^2 може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, оксо, C_1-C_4 алкіл, $-OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-C(O)OR^{201}$, $-C(O)NR^{201}R^{202}$, де (a) коли алкіл є метил, метил може бути необов'язково заміщений 1, 2, або 3 галогенами, (b) коли алкіл включає принаймні два атоми вуглецю, алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, C_1-C_4 алкокси і гідрокси; і де R^{201} і R^{202} незалежно вибирають з групи, що містить водень і C_1-C_2 алкіл.

В іншому втіленні формули I, R^2 може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, C_1-C_4 алкіл, $-OR^{201}$, і $-NR^{201}R^{202}$, де (a) коли алкіл є метил, метил може бути необов'язково заміщений 1, 2, або 3 галогенами, (b) коли алкіл включає принаймні два атоми вуглецю, алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, оксо, C_1-C_2 алкокси і гідрокси; і де R^{201} і R^{202} незалежно вибирають з групи, що містить водень і C_1-C_2 алкіл.

В одному з втілень формули I, R^2 може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить хлор, фтор, метил, етил, пропіл, бутіл, пентил, гексил, трифторметил, гідрокси, метокси, етокси, пропоксиди, бутокси, аміно, метиламіно, диметиламіно, етиламіно, і діетиламіно. В іншому втіленні формули I, R^2 може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить фтор, метил, трифторметил, метокси, трифторметокси, аміно, метиламіно і диметиламіно.

В одному з втілень формули I, R^2 є заміщеним одним або більше фторами. В іншому втіленні формули I, R^2 є заміщеним одним фтором. В іншому втіленні формули I, R^2 є заміщеним двома фторами.

В одному з втілень формули I, R^2 є заміщеним метокси.

В одному з втілень формули I, R^2 є заміщеним в пара-положенні замісником, який вибирають з групи, що містить фтор, метил, трифторметил, метокси, трифторметокси, аміно, метиламіно, і диметиламіно. В іншому втіленні формули I, R^2 є заміщеним в пара-положенні замісником, який вибирають з групи, що містить фтор, метил, трифторметил, метокси, і трифторметокси. В іншому втіленні формули I, R^2 є заміщеним в пара-положенні метокси.

В одному з втілень формули I, R^2 вибирають з групи в Таблиці A, що включає Формулу I-1, Формулу I-5, Формулу I-6, і Формулу I-11, де R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} і R^{13} незалежно вибирають з групи, що містить водень, галоген, оксо, алкіл, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ і $-C(O)NR^{201}R^{202}$, де алкільний замісник може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, оксо, $-OR^{203}$, і $-C(O)OR^{203}$; де R^{201} , R^{202} , і R^{203} незалежно вибирають з групи, що міс-

тить водень і C_1-C_4 алкіл. В іншому втіленні формули I, R^2 вибирають з групи в Таблиці A, що включає Формулу I-1 і Формулу I-6, де R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} і R^{13} незалежно вибирають з групи, що містить водень, галоген, оксо, алкіл, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ і $-C(O)NR^{201}R^{202}$, де алкільний замісник може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, оксо, $-OR^{203}$, і $-C(O)OR^{203}$; де R^{201} , R^{202} , і R^{203} незалежно вибирають з групи, що містить водень і C_1-C_4 алкіл. В іншому втіленні формули I, R^2 вибирають з групи в Таблиці A, що включає Формулу I-1, і Формулу I-5, де R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} і R^{13} незалежно вибирають з групи, що містить водень, галоген, алкіл, галоалкіл, окси, алкокси, гідрокси, і карбоксі. В іншому втіленні формули I, R^2 вибирають з групи в Таблиці A, що включає Формулу I-1, і Формулу I-6, де R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} і R^{13} незалежно вибирають з групи, що містить водень, фтор, метил, трифторметил, і метокси. В іншому втіленні формули I, R^2 вибирають з групи в Таблиці A, що включає Формулу I-1 і Формулу I-6, де R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} і R^{13} незалежно вибирають з групи, що містить водень, фтор, метил, трифторметил, і метокси.

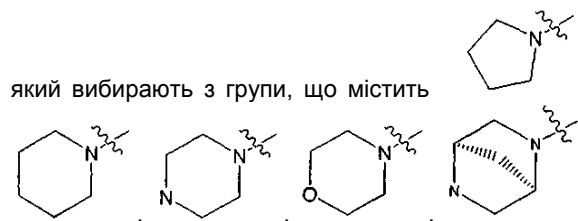
В іншому втіленні формули I, R^2 є як передбачено у Формулі I-3 в Таблиці A, де R^{11} вибирають з групи, що містить водень, фтор, метил, трифторметил, і метокси. В іншому втіленні формули I, R^2 замісник як передбачено у Формулі I-4 в Таблиці A.

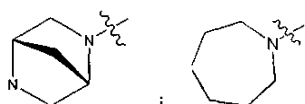
Втілення $-NR^{6A}R^{6B}$ Замісника

В одному з втілень формули I, R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють частково або повністю насичений 3-14 членний гетероциклі, необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I. В іншому втіленні, R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють частково або повністю насичений 5-7 членний гетероциклі, необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I. В іншому втіленні, R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють частково або повністю насичений 5-6 членний гетероциклі, необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I.

В одному з втілень формули I, R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють гетероциклі, який вибирають з групи, що містить піролідініл, піперадиніл, піперазиніл, морфолініл, і діазепініл, де піролідініл, піперадиніл, піперазиніл, морфолініл, і діазепініл може бути необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I.

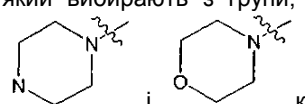
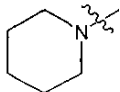
В іншому втіленні, R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють гетероциклі,





заміщений як передбачено у Формулі І.

В іншому втіленні, R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють гетероциклі,



міщений як передбачено у Формулі I. В іншому втіпленні, R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють піперазиніл як передбачено у Формулі I-22.

В одному з вітлень, R^{6A} і R^{6B} гетероцикліл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, ціано, оксо, алкіл, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, де (a) згаданий алкільний замісник може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, і $-C(O)NR^{603}R^{604}$;

$R^{601}, R^{602}, R^{603}$ і R^{604} незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл, де (а) згаданий R^{601} і R^{602} алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, гідрокси, карбокси, оксо, алкініл, галоалкініл, гідроксисилкініл, карбоксисилкініл, алкокси, галоалкокси, гідроксисилкокси, і карбоксисилкокси.

В іншому втіленні, R^{60A} і R^{60B} гетероциклі може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, алкіл, і $-OR^{601}$, де (а) згаданий алкільний замісник може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, і $-C(O)NR^{603}R^{604}$, і R^{601} , R^{603} і R^{604} незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл.

В іншому втіленні, R^{6A} і R^{6B} гетероцикліліл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, алкіл, і $-OR^{601}$, де (а) згаданий алکیلний замісник може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, і $-C(O)NR^{603}R^{604}$, і R^{601} , R^{603} і R^{604} незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл.

В іншому втіленні, R^{601} і R^{602} гетероциклі може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить водень, алкіл, і $-OR^{601}$, де (a) згаданий алкільний замісник може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить $-OR^{603}$, $-C(O)R^{503}$, -

$C(O)OR^{603}$, і $-C(O)NR^{603}R^{604}$; і R^{601} , R^{603} і R^{604} незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл.

В іншому втіленні, R^{6A} і R^{6B} гетероциклілі може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить водень, гідроксис, алкіл, гідроксисалкіл, алкілкарбоксіалкіл, карбоксіалкіл, і амінокарбоніл.

В іншому втіленні, R^{6A} і R^{6B} гетероциклі може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить водень, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, і $-C(O)NH_2$. В іншому втіленні, R^{6A} і R^{6B} гетероциклі може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить водень, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2(CH_3)CH(CH_3)OH$, і $-CH_2C(CH_3)_2OH$.

В іншому втіленні, R^{6A} і R^{6B} гетероциклілі може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить водень і -CH₂CH₂OH. В іншому втіленні, R^{6A} і R^{6B} гетероциклілі може бути необов'язково заміщений одним або більше -CH₂CH₂OH.

Втілення R⁸ Замісника

В одному з втілень формули I, $R^8 \in C_1-C_{10}$ алкіл, необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I. В іншому втіленні формули I, $R^8 \in C_1-C_8$ алкіл, необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I. В іншому втіленні формули I, $R^8 \in C_1-C_6$ алкіл, необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I. В іншому втіленні формули I, $R^8 \in C_1-C_4$ алкіл, необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I. В іншому втіленні формули I, $R^8 \in$ етил, необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I.

В одному з втілень формули I, R^{8^e} є заміщенням $-OR^{801}$, де R^{801} є як передбачено у Формулі I. В іншому втіленні формули I, R^8 може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген і $-OR^{801}$, де R^{801} вибирають з групи, що містить водень і C_1-C_6 алкіл, де (а) коли C_1-C_6 алкіл є метил, метил може бути необов'язково заміщений 1, 2, або 3 фторами, (б) коли C_1-C_6 алкіл включає принаймні два атоми вуглецю, алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, гідрокси, карбокси, оксо, алкініл, галоалкініл, гідроксиалкініл, карбоксиалкініл, алкокси, галоалкокси, гідроксиалкокси, і карбоксиалкокси.

В іншому втіленні формули I, R^{801} є C_2 - C_4 алкіл неов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, гідрокси, карбокси, алкокси, галоалкіл, гідроксиалкіл, карбоксиалкіл, галоалкокси, гідроксиалкокси, і карбоксиалкокси. В іншому втіленні формули I, R^8 може бути неов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, гідрокси, карбокси, алкокси, галоалкіл, гідроксиалкіл, карбоксиалкіл, галоалкокси, гідроксиалкокси, і карбоксиалкокси.

жно вибирають з групи, яка містить галоген, галоалкокси, гідрокси, і алкокси. В іншому втіленні формули I, R^8 може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоалкокси і алкокси. В іншому втіленні формули I, R^8 є етил необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, галоалкокси, гідрокси, карбокси, і алкокси. В іншому втіленні формули I, R^8 є етил необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоалкокси і алкокси.

В іншому втіленні формули I, R^8 є алкіл заміщений $-OR^{801}$, де R^{801} є як передбачено у Формулі I.

В іншому втіленні формули I, R^8 є алкоксиалкіл, необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I.

В іншому втіленні формули I, R^8 є (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкіл, необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I.

В іншому втіленні формули I, R^8 є метоксиетил, як передбачено у Формулі I-13 в Таблиці A.

В іншому втіленні формули I, R^8 є етоксietил, як передбачено у Формулі I-14 в Таблиці A.

В іншому втіленні формули I, R^8 є пропоксietил, як передбачено у Формулі I-15 в Таблиці A.

В іншому втіленні формули I, R^8 є трифторетилетокси як передбачено у Формулі I-16 в Таблиці A.

Додаткові втілення

Далі приведені додаткові втілення сполук формули I. Якщо не вказано інше, замісники є як передбачено у Формулі I. Наступні втілення формули I забезпечуються, коли R^2 , R^{6A} , R^{6B} і R^8 вибирають з різних втілень приведених вище.

Втілення, де R^8 є алкіл заміщений $-OR^{801}$, R^2 є феніл або 5-6 членний гетероарил

В одному з втілень формули I, R^2 вибирають з групи, що містить феніл і 5 - 6 членний гетероциклі, де R^2 феніл і гетероциклі може бути необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I, і R^8 є алкіл заміщений $-OR^{801}$, де R^{801} є як передбачено у Формулі I.

В одному з втілень формули I, R^2 вибирають з групи, що містить феніл і 5 - 6 членний гетероарил, де R^2 феніл і гетероарил може бути необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I, і R^8 є алкіл заміщений $-OR^{801}$, де R^{801} є як передбачено у Формулі I. В іншому втіленні формули I, R^2 вибирають з групи, що містить феніл і 5 - 6 членний гетероарил, де R^2 феніл і гетероциклі може бути необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I, і R^8 є алкоксиалкіл, де R^8 алкоксиалкіл може бути необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I.

В іншому втіленні формули I, R^2 вибирають з групи, що містить феніл, тієніл, піридиніл, і ізохінолініл де R^2 феніл, тієніл, піридиніл, і ізохінолініл може бути необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I, і R^8 є (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкіл, де R^8 алкоксиалкіл може бути необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I.

В іншому втіленні формули I, R^2 вибирають з групи, що містить феніл, тієніл і піридиніл, де R^2 феніл, тієніл і піридиніл може бути необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I, і R^8 вибирають з групи, що містить метоксиетил, етоксietил, пропоксietил, і трифторетоксиетил.

В іншому втіленні формули I, R^2 вибирають з групи, що містить феніл і піридиніл, де R^2 феніл і піридиніл може бути необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I, і R^8 вибирають з групи, що містить метоксиетил, етоксietил, пропоксietил, і трифторетилетокси.

В іншому втіленні формули I, R^2 вибирають з групи, що містить феніл і піридиніл, де R^2 феніл і піридиніл можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить водень, фтор, хлор, метил, метокси, етокси, ізопропокси, гідрокси, гідроксиметил, ethanone, диметиламіно і етилсульфоніл і R^8 вибирають з групи, що містить метоксиетил, етоксietил, пропоксietил і трифторетилетокси.

В іншому втіленні формули I, R^2 вибирають з групи, що містить феніл і піридиніл, де R^2 феніл і піридиніл можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить водень, фтор, хлор, метил, і метокси і R^8 вибирають з групи, що містить метоксиетил, етоксietил, і пропоксietил.

В іншому втіленні формули I, R^2 є піридиніл необов'язково заміщений метокси, і R^8 є пропоксietил.

В іншому втіленні, R^2 і R^8 є як передбачено у Формулі I-18 Таблиці A.

Втілення, де R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють частково або повністю насичений 5-7 членний гетероциклі і R^8 є алкіл заміщений $-OR^{801}$

В одному з втілень, R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані є частково або повністю насичений 5-7 членний гетероциклі, де 5-7 членний гетероциклі може бути необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I, і R^8 є алкіл заміщений $-OR^{801}$, де R^{801} є як передбачено у Формулі I.

В іншому втіленні, R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють частково або повністю насичений 5-7 членний гетероциклі гетероциклі, який вибирають з групи, що містить піролідиніл, піперадиніл, піперазиніл, морфолініл, і діазепініл, де піролідиніл, піперадиніл, піперазиніл, морфолініл, і діазепініл може бути необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I, і R^8 є алкіл заміщений $-OR^{801}$, де R^{801} є як передбачено у Формулі I.

В іншому втіленні, R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють частково або повністю насичений 5-7 членний гетероциклі, який вибирають з групи, що містить піперадиніл, піперазиніл, і морфолініл, де піперадиніл, піперазиніл, і морфолініл може бути необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I, і R^8 є алкіл заміщений $-OR^{801}$, де R^{801} є як передбачено у Формулі I.

В іншому втіленні, R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють піперадиніл необов'язково заміщений як передбачено у Формулі I.

I, і R⁸ є алкіл заміщений -OR⁸⁰¹, де R⁸⁰¹ є як передбачено у Формулі I.

В іншому втіленні, R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють піперазиніл не обов'язково заміщений як передбачено у Формулі I, і R⁸ є алкіл заміщений -OR⁸⁰¹, де R⁸⁰¹ є як передбачено у Формулі I.

Втілення, де R² є феніл або 5-6 членний гетероарил, R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють 5-7 членний повністю насичений гетероциклі, і R⁸ є алкіл заміщений -OR⁸⁰¹.

В одному з втілень формули I, R² вибирають з групи, що містить феніл і 5-6 членний гетероарил, де R² феніл і гетероарил може бути не обов'язково заміщений як передбачено у Формулі I; R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані є частково або повністю насичений 5-7 членний гетероциклі, де 5-7 членний гетероциклі може бути не обов'язково заміщений як передбачено у Формулі I; і R⁸ є алкіл заміщений -OR⁸⁰¹, де R⁸⁰¹ є як передбачено у Формулі I.

В іншому втіленні формули I, R² вибирають з групи, що містить феніл, тієніл, піридиніл, і ізохінолініл, де R² феніл, тієніл, піридиніл, і ізохінолініл може бути не обов'язково заміщений як передбачено у Формулі I; R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють гетероциклі, який вибирають з групи, що містить піролідиніл, піперадиніл, піперазиніл, морфолініл, і діазепініл, де піролідиніл, піперадиніл, піперазиніл, морфолініл, і діазепініл може бути не обов'язково заміщений як передбачено у Формулі I; і R⁸ є алкіл заміщений -OR⁸⁰¹, де R⁸⁰¹ є як передбачено у Формулі I.

Втілення, де R² є феніл, тієніл або піридиніл, R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють частково або повністю насичений 5-7 членний гетероциклі, і R⁸ є алкіл заміщений -OR⁸⁰¹.

В одному з втілень формули I, R² вибирають з групи, що містить феніл, тієніл, і піридиніл, де R² феніл, тієніл, і піридиніл можуть бути не обов'язково заміщені одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, нітро, оксо, алкіл, алкеніл, -OR²⁰¹, -C(O)R²⁰¹, -C(O)OR²⁰¹, -NR²⁰¹R²⁰², і -S(O)₂R²⁰¹; де згаданий алкільний і алкенільний замісники можуть бути не обов'язково заміщені одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, оксо, -OR²⁰³, і -C(O)OR²⁰³; і

R²⁰¹, R²⁰² і R²⁰³ незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл, де згаданий алкіл може бути не обов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, гідрокси і алкокси;

R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють частково або повністю насичений 5-7 членний гетероциклі, де 5-7 членний гетероциклі може бути не обов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, ціано, оксо, алкіл, -OR⁶⁰¹, -C(O)R⁶⁰¹, -C(O)OR⁶⁰¹, -NR⁶⁰¹R⁶⁰², -N(R⁶⁰¹)C(O)R⁶⁰², і -C(O)NR⁶⁰¹R⁶⁰², де (а) згаданий алкільний замісник може бути не обов'язково заміщений одним або більше замісників, які вибирають з

групи, що містить галоген, -OR⁶⁰³, -C(O)R⁶⁰³, -C(O)OR⁶⁰³, -NR⁶⁰³R⁶⁰⁴, і -C(O)NR⁶⁰³R⁶⁰⁴; і

R⁶⁰¹, R⁶⁰², R⁶⁰³ і R⁶⁰⁴ незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл, де (а) згаданий R⁶⁰¹ і R⁶⁰² алкіл може бути не обов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, гідрокси, карбокси, оксо, алкініл, галоалкініл, гідроксисалкініл, карбоксисалкініл, алкокси, галоалкокси, гідроксисалкокси, і карбоксисалкокси;

R⁸ є алкіл заміщений -OR⁸⁰¹; і

R⁸⁰¹ вибирають з групи, що містить водень і алкіл де (а) коли згаданим алкілом є метил, згаданий метил може бути не обов'язково заміщений 1, 2, або 3 фторами, (b) коли згаданий алкіл включає принаймні два атоми вуглецю, згаданий алкіл може бути не обов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, гідрокси, карбокси, оксо, і алкініл.

В іншому втіленні, R⁸ є C₁-C₄ алкіл заміщений -R⁸⁰¹, де R⁸⁰¹ є C₁-C₄ алкіл не обов'язково заміщений 1, 2, або 3 фторами.

В іншому втіленні, R⁸ є C₁-C₄ алкіл заміщений -R⁸⁰¹, де R⁸⁰¹ є C₁-C₄ алкіл не обов'язково заміщений 1, 2, або 3 фторами і R² вибирають з групи, що містить феніл, тієніл, і піридиніл, де R² феніл, тієніл, і піридиніл можуть бути не обов'язково заміщені одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить гідрокси, галоген, алкіл, -OR²⁰¹, -C(O)R²⁰¹, NR²⁰¹R²⁰², і -S(O)₂R²⁰¹; де згаданий алкіл може бути не обов'язково заміщений одним або більше -OR²⁰³, і R²⁰¹, R²⁰² і R²⁰³ незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл. В іншому втіленні, R² феніл, тієніл, і піридиніл можуть бути не обов'язково заміщені одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить гідрокси, хлор, фтор, метил, метокси, етокси, гідроксиметил, -C(O)CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, і -S(O)₂CH₂(CH₃).

В іншому втіленні, R⁸ є C₁-C₄ алкіл заміщений -R⁸⁰¹, де R⁸⁰¹ є C₁-C₄ алкіл не обов'язково заміщений 1, 2, або 3 фторами і R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють гетероциклі, який вибирають з групи, що містить піролідиніл, піперадиніл, піперазиніл, морфолініл, і діазепініл, де піролідиніл, піперадиніл, піперазиніл, морфолініл, і діазепініл можуть бути не обов'язково заміщені одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, алкіл, -OR⁶⁰¹, і -C(O)NR⁶⁰¹R⁶⁰², де згаданий алкіл замісник може бути не обов'язково заміщений одним або більше замісників, які вибирають з групи, що містить -OR⁶⁰³, -C(O)OR⁶⁰³, і -NR⁶⁰³R⁶⁰⁴; і R⁶⁰¹, R⁶⁰², R⁶⁰³ і R⁶⁰⁴ незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл. В іншому втіленні, R⁸ є C₁-C₄ алкіл заміщений -R⁸⁰¹, де R⁸⁰¹ є C₁-C₄ алкіл не обов'язково заміщений 1, 2, або 3 фторами і R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють гетероциклі, який вибирають з групи, що містить піперадиніл, піперазиніл і морфолініл де піперадиніл, піперазиніл і морфолініл можуть бути не обов'язково заміщені одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить хлор, гідрокси, метил, етил, пропіл, гідроксиметил,

гідроксиетил, гідроксипропіл, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, і $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$. В іншому втіленні, R^8 є C_1 - C_4 алкіл заміщений $-\text{R}^{801}$, де R^{801} є C_1 - C_4 алкіл необов'язково заміщений 1, 2, або 3 фторами і R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють піперазиніл, де піперазиніл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить хлор, гідрокси, метил, етил, пропіл, гідроксиметил, гідроксиетил, гідроксипропіл, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, і $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

В іншому втіленні, R^8 є C_1 - C_4 алкіл заміщений $-\text{R}^{801}$, де R^{801} є C_1 - C_4 алкіл необов'язково заміщений 1, 2, або 3 фторами; R^2 вибирають з групи, що містить феніл і піридиніл, де феніл і піридиніл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить гідрокси, хлор, фтор, метил, метокси, етокси, гідроксиметил, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, і $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$, і R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють гетероцикліл, який вибирають з групи, що містить піперадиніл, піперазиніл, і морфолініл, де піперадиніл, піперазиніл, і морфолініл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить хлор, гідрокси, етил, гідроксиметил, гідроксиетил, гідроксипропіл, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, і $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

В іншому втіленні, R^2 є піридиніл заміщений метокси; R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють піперазиніл, необов'язково заміщений одним або більше замісників, які вибирають з групи, що містить хлор, гідрокси, етил, гідроксиметил, гідроксиетил, гідроксипропіл, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, і $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; і R^8 є пропоксietил.

Втілення, де R^2 є феніл, тієніл або піридиніл, R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють піролідиніл, піперадиніл, піперазиніл або морфоліно, і R^8 є алкіл заміщений $-\text{OR}^{801}$.

В одному з втілень формули I, R^2 вибирають з групи, що містить феніл, тієніл, і піридиніл, де R^2 феніл, тієніл, і піридиніл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, нітро, оксо, алкіл, алкеніл, $-\text{OR}^{201}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{201}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{201}$, $-\text{NR}^{201}\text{R}^{202}$, і $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{201}$; де згаданий алкільний і алкенільний замісники можуть бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, оксо, $-\text{OR}^{203}$, і $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{203}$; і

R^{201} , R^{202} і R^{203} незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл, де згаданий алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, гідрокси і алкокси;

R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють гетероцикліл, який вибирають з групи, що містить піролідиніл, піперадиніл, піперазиніл, морфолініл, і діазепініл, де піролідиніл, пі-

перадиніл, піперазиніл, морфолініл, і діазепініл можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, ціано, оксо, алкіл, $-\text{OR}^{601}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{601}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{601}$, $-\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$, $-\text{N}(\text{R}^{601})\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$, і $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$, де згаданий алкіл замісник може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, які вибирають з групи, що містить галоген, $-\text{OR}^{603}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{603}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{603}$, $-\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$, і $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$; і

R^{601} , R^{602} , R^{603} і R^{604} незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл, де (а) згаданий R^{601} і R^{602} алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, гідрокси, карбокси, оксо, алкініл, галоалкініл, гідроксисилкініл, карбоксисилкініл, алкокси, галоалкокси, гідроксисилкокси, і карбоксисилкокси.

R^8 є алкіл заміщений $-\text{OR}^{801}$; і

R^{801} вибирають з групи, що містить водень і алкіл де (а) коли згаданим алкілом є метил, згаданий метил може бути необов'язково заміщений 1, 2, або 3 фторами, (б) коли згаданий алкіл включає принаймні два атоми вуглецю, згаданий алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, гідрокси, карбокси, оксо, і алкініл.

В іншому втіленні, R^8 є C_1 - C_4 алкіл заміщений $-\text{R}^{801}$, де R^{801} є C_1 - C_4 алкіл необов'язково заміщений 1, 2, або 3 фторами. В іншому втіленні, R^8 є C_1 - C_4 алкіл заміщений $-\text{R}^{801}$, де R^{801} є C_1 - C_4 алкіл необов'язково заміщений 1, 2, або 3 фторами; R^2 вибирають з групи, що містить феніл і піридиніл, де R^2 феніл і піридиніл може бути необов'язково заміщений як передбачено вище. В іншому втіленні, R^8 є C_1 - C_4 алкіл заміщений $-\text{R}^{801}$, де R^{801} є C_1 - C_4 алкіл необов'язково заміщений 1, 2, або 3 фторами; R^2 є феніл, де феніл може бути необов'язково заміщений як передбачено вище, і R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють гетероцикліл, який вибирають з групи, що містить піперадиніл, піперазиніл, і морфолініл, де піперадиніл, піперазиніл, і морфолініл може бути необов'язково заміщений як передбачено вище. В іншому втіленні, R^8 є C_1 - C_4 алкіл заміщений $-\text{R}^{801}$, де R^{801} є C_1 - C_4 алкіл необов'язково заміщений 1, 2, або 3 фторами; R^2 є феніл, де феніл може бути необов'язково заміщений як передбачено вище, і R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють гетероцикліл, який вибирають з групи, що містить піперадиніл і піперазиніл, де піперадиніл і піперазиніл може бути необов'язково заміщений як передбачено вище. В іншому втіленні, R^8 є C_1 - C_4 алкіл заміщений $-\text{R}^{801}$, де R^{801} є C_1 - C_4 алкіл необов'язково заміщений 1, 2, або 3 фторами; R^2 є феніл, необов'язково заміщений як передбачено вище, і R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють піперадиніл, де піперадиніл може бути необов'язково заміщений як передбачено вище.

R^{601} , R^{602} , R^{603} і R^{604} незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл.

В іншому втіленні, R^8 є C_1 - C_4 алкіл заміщений - R^{801} , де R^{801} є C_1 - C_4 алкіл необов'язково заміщений 1, 2, або 3 фторами; R^2 вибирають з групи, що містить феніл і піридиніл, де феніл і піридиніл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить гідрокси, хлор, фтор, метил, метокси, етокси, гідроксиметил, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, і $-S(O)_2CH_2CH_3$, і

R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють гетероциклі, який вибирають з групи, що містить піперадиніл, піперазиніл, і морфолініл, де піперадиніл, піперазиніл, і морфолініл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить хлор, гідрокси, етил, гідроксиметил, гідроксипропіл, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$, і $-C(O)NH_2$.

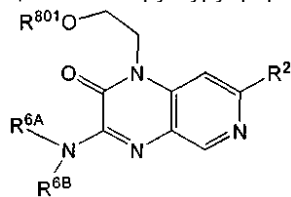
В іншому втіленні, R^8 є етил заміщений - R^{801} , де R^{801} вибирають з групи, що містить водень, метил, етил, і пропіл, де згаданий метил, етил і пропіл може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 фторами; R^2 вибирають з групи, що містить феніл і піридиніл, де феніл і піридиніл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить гідрокси, хлор, фтор, метил, метокси, етокси, гідроксиметил, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, і $-S(O)_2CH_2CH_3$, і

R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють гетероциклі, який вибирають з групи, що містить піперадиніл, піперазиніл, і морфолініл, де піперадиніл, піперазиніл, і морфолініл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить хлор, гідрокси, етил, гідроксиметил, гідроксипропіл, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$, і $-C(O)NH_2$.

В іншому втіленні, R^2 є піридиніл заміщений метокси, і R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють піперазиніл, де піперазиніл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить хлор, гідрокси, етил, гідроксиметил, гідроксипропіл, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$, і $-C(O)NH_2$; і R^8 є пропоксипропіл.

Втілення формули I-12

В одному з втілень, винахід включає сполуки, що мають структуру формули I-12 Таблиці A:



де:

R^2 є піридиніл, необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, гідрокси, алкокси, карбокси і $-C(O)NH_2$;

R^{601} , R^{602} , R^{603} і R^{604} незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, нітро, оксо, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{602})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$ і $-S(O)_2R$; де згадані алкільні, алкенільні, алкінільні і циклоалкільні замісники можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, оксо, $-OR^{603}$, і $-C(O)OR^{603}$;

R^{201} , R^{202} і R^{203} незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл, де згаданий алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, гідрокси, алкокси, карбокси і $-C(O)NH_2$;

R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють 5-7 членний частково або повністю насичений гетероциклі, де гетероциклі може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, оксо, алкіл, алкеніл, алкініл, ціано, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{602})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, циклоалкіл, арил, і гетероциклі, де (a) згадані алкільні, алкокси, алкіламіно, алкілкарбонільні, алкенільні, алкінільні і циклоалкільні замісники можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, оксо, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-OC(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, $-N(R^{604})C(O)R^{604}$, $-C(O)NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$, і $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$, і $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, і (b) згаданий R^6 арильний і гетероциклічний замісники можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, алкіл, алкеніл, алкініл, ціано, оксо, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{602})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, $-SR^{601}$, $-S(O)R^{602}$, $-S(O)_2R^{601}$, $-N(R^{601})S(O)_2R^{602}$, і $-S(O)_2NR^{601}R^{602}$;

R^{601} , R^{602} , R^{603} і R^{604} незалежно вибирають з групи, що містить водень, алкіл, алкеніл, і алкініл, де (a) згаданий R^{601} і R^{602} алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, гідрокси, карбокси, оксо, алкініл, галоалкініл, гідроксиалкініл, карбоксиалкініл, алкокси, галоалкокси, гідроксиалкокси, і карбоксиалкокси, і (b) згаданий R^{601} і R^{602} алкенільний і алкінільний замісники можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, гідрокси, карбокси, оксо, алкокси, галоалкокси, гідроксиалкокси, і карбоксиалкокси; і

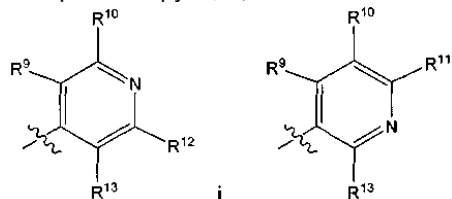
R^{801} вибирають з групи, що містить водень, і метил, етил і пропіл, де згаданий метил, етил і пропіл може бути необов'язково заміщений 1, 2, або 3 фторами.

В іншому втіленні формули I-12, R^2 є піридиніл необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка міс-

тять гідрокси, галоген, алкіл, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, і $-S(O)_2R^{201}$; де згаданий алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше $-OR^{203}$, і R^{201} , R^{202} і R^{203} незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл.

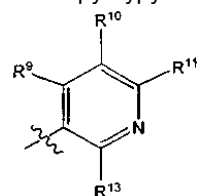
В іншому втіленні формули I-12, R^2 є піридиніл необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить гідрокси, хлор, фтор, метил, етил, метокси, етокси, гідроксиметил, гідроксиетил, $-C(O)C(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, і $-S(O)_2CH_2(CH_3)$.

В іншому втіленні формули I-12, R^2 піридиніл вибирають з групи, що містить



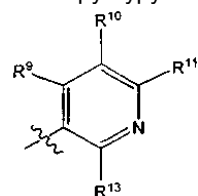
де R^9 , R^{10} , R^{11} , і R^{13} незалежно вибирають з групи, що містить водень, галоген, гідрокси, алкіл, гідроксиалкіл, аміноалкіл, алкокси, алкоксиалкіл, аміно, алкіламіно, аміносультоніл, і алкілсультоніл.

В іншому втіленні формули I-12, R^2 піридиніл має структуру



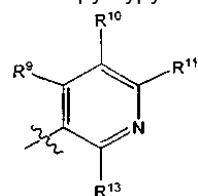
де R^9 , R^{10} , R^{11} , і R^{13} незалежно вибирають з групи, що містить водень, галоген, гідрокси, алкіл, гідроксиалкіл, аміноалкіл, алкокси, алкоксиалкіл, аміно, алкіламіно, аміносультоніл, і алкілсультоніл.

В іншому втіленні формули I-12, R^2 піридиніл має структуру



де R^9 , R^{10} , R^{11} , і R^{13} незалежно вибирають з групи, що містить водень, хлор, фтор, гідрокси, метил, етил, метокси, етокси, гідроксиметил, гідроксиетил, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, і $-S(O)_2CH_2(CH_3)$.

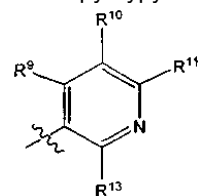
В іншому втіленні формули I-12, R^2 піридиніл має структуру



де принаймні один з R^9 , R^{10} , R^{11} , і R^{13} незалежно вибирають з групи, що містить хлор, фтор,

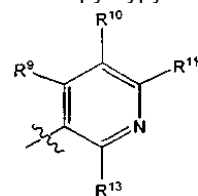
гідрокси, метил, метокси, етокси, гідроксиметил, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, і $-S(O)_2CH_2(CH_3)$.

В іншому втіленні формули I-12, R^2 піридиніл має структуру



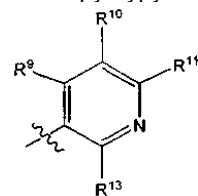
де R^9 , R^{10} і R^{13} є кожен водень, і R^{11} вибирають з групи, що містить водень, хлор, фтор, гідрокси, метил, етил, метокси, етокси, гідроксиметил, гідроксиетил, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, і $-S(O)_2CH_2(CH_3)$.

В іншому втіленні формули I-12, R^2 піридиніл має структуру



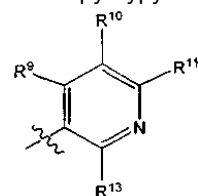
де R^9 , R^{10} і R^{13} є кожен водень, і R^{11} вибирають з групи, що містить водень, метил, метокси, і $-N(CH_3)_2$.

В іншому втіленні формули I-12, R^2 піридиніл має структуру



де R^9 , R^{10} і R^{13} є кожен водень, і R^{11} є метокси.

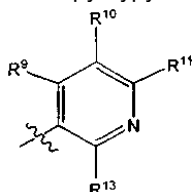
В іншому втіленні формули I-12, R^2 піридиніл має структуру



де R^9 , R^{10} і R^{13} є кожен водень, і R^{11} вибирають з групи, що містить водень, хлор, фтор, гідрокси, метил, етил, метокси, етокси, гідроксиметил, гідроксиетил, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, і $-S(O)_2CH_2(CH_3)$; R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють 5-7 членний частково або повністю насичений гетероциклі, де гетероциклі може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, ціано, оксо, алкіл, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, і $-C(O)NR^{601}R^{602}$, де (а) згаданий алкільний замісник може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, і $-NR^{603}R^{604}$; і R^{601} , R^{602} , R^{603}

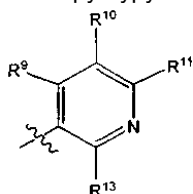
і R^{604} незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл, де згаданий R^{601} і R^{602} алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, гідрокси, карбокси, оксо, алкініл, галоалкініл, гідроксиалкініл, карбоксиалкініл, алкокси, галоалкокси, гідроксиалкокси, і карбоксиалкокси.

В іншому втіленні формули I-12, R^2 піридиніл має структуру



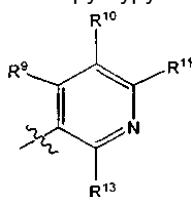
де R^9 , R^{10} , R^{11} , і R^{13} незалежно вибирають з групи, що містить водень, хлор, фтор, гідрокси, метил, етил, метокси, етокси, гідроксиметил, гідроксиетил, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, і $-S(O)_2CH_2CH_3$; R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють 5-7 членний частково або повністю насичений гетероциклі, де гетероциклі може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, алкіл, $-OR^{601}$, і $-C(O)NR^{601}R^{602}$, і R^{601} , R^{602} , R^{603} і R^{604} незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл.

В іншому втіленні формули I-12, R^2 піридиніл має структуру



де R^9 , R^{10} , R^{11} , і R^{13} незалежно вибирають з групи, що містить водень, хлор, фтор, гідрокси, метил, етил, метокси, етокси, гідроксиметил, гідроксиетил, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, і $-S(O)_2CH_2CH_3$; R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють гетероциклі, який вибирають з групи, що містить піролідініл, піперадиніл, піперазиніл, морфолініл і діазапініл, де піролідініл, піперадиніл, піперазиніл, морфолініл і діазапініл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить хлор, гідрокси, метил, етил, пропіл, гідроксиметил, гідроксиетил, гідроксипропіл, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$, і $-C(O)NH_2$.

В іншому втіленні формули I-12, R^2 піридиніл має структуру



де R^9 , R^{10} , R^{11} , і R^{13} незалежно вибирають з групи, що містить водень, хлор, фтор, гідрокси, метил, етил, метокси, етокси, гідроксиметил, гідроксиетил, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, і $-S(O)_2CH_2CH_3$; R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють гетероциклі, який вибирають з групи, що містить піролідініл, піперадиніл, піперазиніл, морфолініл, і діазапініл, де піролідініл, піперадиніл, піперазиніл, морфолініл, і діазапініл можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, ціано, оксо, алкіл, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, і $-C(O)NR^{601}R^{602}$, де (a) згаданий алкільний замісник може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, і $-NR^{603}R^{604}$; і R^{601} , R^{602} , R^{603} і R^{604} незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл, де (a) згаданий R^{601} і R^{602} алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, гідрокси, карбокси, оксо, алкініл, галоалкініл, гідроксиалкініл, карбоксиалкініл, алкокси, галоалкокси, гідроксиалкокси, і карбоксиалкокси.

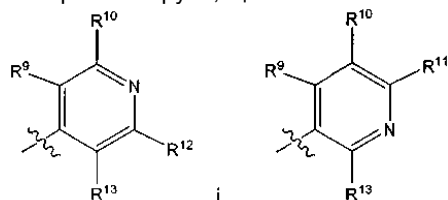
В іншому втіленні формули I-12, R^2 піридиніл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить гідрокси, галоген, алкіл, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, і $-S(O)_2R^{201}$; де згаданий алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше $-OR^{203}$, і R^{201} , R^{202} і R^{203} незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл;

R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють гетероциклі, який вибирають з групи, що містить піролідініл, піперадиніл, піперазиніл, морфолініл, і діазапініл, де піролідініл, піперадиніл, піперазиніл, морфолініл, і діазапініл можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, алкіл, $-OR^{601}$, і $-C(O)NR^{601}R^{602}$, де (a) згаданий алкільний замісник може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, і $-NR^{603}R^{604}$; і R^{601} , R^{602} , R^{603} і R^{604} незалежно вибирають з групи, що містить водень і алкіл.

В іншому втіленні формули I-12, R^2 піридиніл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить гідрокси, хлор, фтор, метил, етил, метокси, етокси, гідроксиметил, гідроксиетил, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, і $-S(O)_2CH_2CH_3$; R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють гетероциклі, який вибирають з групи, що містить піролідініл, піперадиніл, піперазиніл, морфолініл, і діазапініл, де піролідініл, піперадиніл, піперазиніл, морфолініл, і діазапініл можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить хлор, гідрокси, метил, етил, пропіл, гідроксиметил, гідроксиетил, гідроксипропіл, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, -

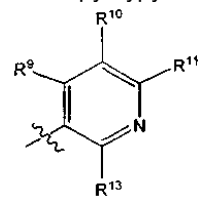
$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, і $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

В іншому втіленні формули I-12, R^2 піридиніл вибирають з групи, що містить



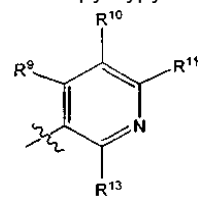
де R^9 , R^{10} , R^{11} , і R^{13} незалежно вибирають з групи, що містить водень, галоген, гідрокси, алкіл, гідроксиалкіл, аміноалкіл, алкокси, алкоксиалкіл, аміно, алкіламіно, аminosульфоніл, і алкілсульфоніл; R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють гетероциклі, який вибирають з групи, що містить піперадиніл, піперазиніл і морфолініл де піперадиніл, піперазиніл і морфолініл можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить хлор, гідрокси, метил, етил, пропіл, гідроксиметил, гідроксиетил, гідроксипропіл, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, і $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

В іншому втіленні формули I-12, R^2 піридиніл має структуру



де R^9 , R^{10} і R^{13} є кожен водень; R^{11} вибирають з групи, що містить водень, гідрокси, хлор, фтор, метил, етил, метокси, етокси, гідроксиметил, гідроксиетил, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, і $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$; R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють гетероциклі, який вибирають з групи, що містить піперадиніл, піперазиніл і морфолініл де піперадиніл, піперазиніл і морфолініл можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить хлор, гідрокси, метил, етил, гідроксиметил, гідроксиетил, гідроксипропіл, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, і $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; і R^{801} є пропіл.

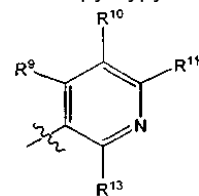
В іншому втіленні формули I-12, R^2 піридиніл має структуру



де один з R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{13} є метокси і R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{13} , що залишились, є воднями; R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють гетероциклі, який вибирають з групи, що містить піперадиніл, піперазиніл і морфолініл, де піпера-

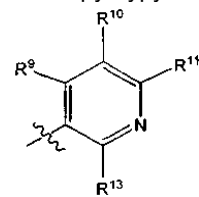
диніл, піперазиніл і морфолініл можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить хлор, гідрокси, метил, етил, гідроксиметил, гідроксиетил, гідроксипропіл, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, і $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; і R^{801} є пропіл.

В іншому втіленні формули I-12, R^2 піридиніл має структуру



де один з R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{13} є метокси і R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{13} , що залишились, є воднями; R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють піперазиніл, де піперазиніл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить хлор, гідрокси, метил, етил, пропіл, гідроксиметил, гідроксиетил, гідроксипропіл, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, і $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

В іншому втіленні формули I-12, R^2 піридиніл має структуру



де один з R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{13} є метокси і R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{13} , що залишились, є воднями; R^{6A} і R^{6B} разом з азотом до якого вони приєднані утворюють піперазиніл, де піперазиніл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить метил, етил, пропіл, гідроксиметил, гідроксиетил, гідроксипропіл, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, і $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

С. Ізомери

Коли асиметричний центр присутній в сполуці формул (I)-(I-32), сполука може існувати у формі енантіомерів або діастереомерів. В одному з втілень, представлений винахід включає енантіомерні форми і суміші, включаючи рацемічні суміші сполук формул (I)-(I-32). В іншому втіленні, представлений винахід включає діастереомерні форми (окремі діастереомери і їх суміші) сполук формул (I)-(I-32). Коли сполука формул (I)-(I-32) містить алкенільну групу або замісник, можуть виникати геометричні ізомери.

Д. Таутомерні форми

Представлений винахід включає таутомерні форми сполук формул (I)-(I-32). Наприклад, таутомерна форма наступної сполуки:



Різні співвідношення таутомеріє в твердій і рідкій формі залежать від різних замісників в молекулі, також як і певної методики кристалізації, що використовується для виділення сполуки.

Е. Солі

Сполуки цього винаходу можуть бути використані у формі солей, що є похідними неорганічних або органічних кислот. В залежності від сполуки, сіль сполуки може бути корисною завдяки одній або більшій кількості фізичних властивостей солей, таких як підвищена фармацевтична стабільність при різних температурах і вологості, або бажана розчинність у воді або олії. В деяких випадках, сіль сполуки також може бути використана як помічник при виділенні, очищенні і/або розділенні сполуки.

Коли сіль призначена для введенні пацієнтові (на противагу, наприклад, використанню *in vitro*), сіль переважно є фармацевтично прийнятною. Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солі одержаної комбінуванням сполук формул (I)-(I-32) з кислотою, чий аніон, або основою, чий катіон, зазвичай є придатним для вживання людиною. Фармацевтично прийнятні солі є особливо корисними як продукти способів представленого винаходу оскільки мають більшу розчинність у воді порівняно із вихідною сполукою. Для застосування в медицині, солі сполук цього винаходу є нетоксичними "фармацевтично прийнятними солями." Солі, що охоплюються терміном "фармацевтично прийнятні солі" стосується нетоксичних солей сполук цього винаходу, які зазвичай одержують реакцією вільної основи із придатною органічною або неорганічною кислотою.

Придатними є фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі сполук представленого винаходу, коли можливі солі є похідними неорганічних кислот, таких як хлорводнева, бромводнева, фторводнева, борна, фторборна, фосфорна, метафо-

сфорна, азотна, вугільна, сульфонова і сірчана кислоти, і органічних кислот, таких як оцтова, бензолсульфонова, бензойна, лимонна, етансульфонова, фумарова, глюконова, гліколева, ізотіонова, молочна, лактобіонова, малеїнова, яблучна, метансульфонова, трифторметансульфонова, бурштинова, толуолсульфонова, винна і трифтороцтова кислоти. Придатними органічними кислотами зазвичай є, наприклад, аліфатичні, циклоаліфатичні, ароматичні, араліфатичні, гетероциклічні, карбоксильні і сульфонові органічні кислоти.

Специфічними прикладами придатних органічних кислот є ацетат, трифторацетат, форміат, пропіонат, сукцинат, гліколат, глюконат, диглюконат, лактат, малат, тартрат, цитрат, аскорбат, глюкуронат, малеат, фумарат, піруват, аспартат, глутамат, бензоат, антранілова кислота, мезилат, стеарат, саліцилат, п-гідроксибензоат, фенілацетат, манделат, ембонат (памоат), метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, пантотенат, толуолсульфонат, 2-гідроксietансульфонат, сульфанілат, циклогексиламіноссульфонат, алгінова кислота, β-гідроксимасляна кислота, галактарат, галактуронат, адипат, алгінат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропіонат, додецилсульфат, глікогептаоат, гліцерофосфат, гептаоат, гесаноат, нікотинат, 2-нафталінсульфонат, оксалат, пальмоат, пектинат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, тіоціанат і ундеканоат.

В іншому втіленні, прикладами придатних утворених адитивних солей є ацетат, аспартат, бензоат, безилат, бікарбонат/карбонат, бісульфат/сульфат, борат, камсилат, цитрат, едисилат, есилат, форміат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гібензат, гідрохлорид/хлорид, гідробромід/бромід, гідройодид/йодид, ізетіонат, лактат, малат, малеат, нітрат, оротат, оксалат, пальмітат, памоат, фосфат/гідрофосфат/дигідрофосфат, сахарат, стеарат, сукцинат, тартрат, тозилат і трифторацетатна солі.

В іншому втіленні, типовими солями є бензолсульфонат, гідробромід і гідрохлорид.

Крім того, коли сполуки винаходу несуть кислотний замісник, їх придатні фармацевтично прийнятні солі можуть включати солі лужних металів, наприклад, солі натрію або калію; солі лужноземельних металів, наприклад, солі кальцію або магнію; і солі утворені з придатними органічними лігандами, наприклад, четвертинні амонієві солі.

В іншому втіленні, основні солі утворюються з основ, які утворюють нетоксичні солі, включаючи солі алюмінію, аргініну, бензатину, холіну, діетиламіну, діоламіну, гліцину, лізину, меглуміну, оламіну, трометаміну і цинку.

Органічні солі можуть бути одержані з вторинних, третинних або четвертинних аміносолей, таких як трометамін, діетиламін, N,N'-дибензилетилендіамін, хлорпрокаїн, холін, діетаноламін, етилендіамін, меглумін (N-метилглюкамін), і прокаїн. Основні азот-вмісні групи можуть бути кватернізовані використовуючи агенти, такі як нижчий алкіл (C₁-C₆) галоїди (наприклад, метил, етил, пропіл, і бутилхлориди, бромі-

ди, і йодиди), діалкілсульфати (наприклад, диметил, діетил, дибутил і діамілсульфати), довголанцюгові галоїди (наприклад, децил, лаурил, муристил, і стеарилхлориди, броміди і йодиди), арилалкілгалоїди (наприклад, бензил і фенетилброміди), і інші.

В одному з втілень, солями сполук цього винаходу є солі хлорводневої кислоти (HCl), трифторацетатні (CF₃COOH або "TFA") солі, мезилатні солі, і тозилатні солі.

Фармацевтично прийнятні солі сполук формул (I)-(I-32) можна одержати за одним або більше з трьох способів:

(i) реакцією сполуки будь-якої однієї з формул (I)-(I-32) з бажаною кислотою або основою;

(ii) видаленням кислото- або осново-лабільної захисної групи з придатного попередника сполуки будь-якої однієї з формул (I)-(I-32) або шляхом розкриття циклу придатного циклічного попередника, наприклад, лактону або лактаму, використовуючи бажану кислоту або основу; і

(iii) перетворення однієї солі сполуки формул (I)-(I-32) у іншу реакцією з прийнятною кислотою або основою або за допомогою придатної іонообмінної колонки.

Всі три реакції типово проводяться в розчині. Одержану сіль можна осадити і зібрати фільтруванням або можна виділити упарюванням розчинника. Ступінь іонізації в одержаній солі може змінюватись від повністю іонізована до майже неіонізована.

Г. Способи лікування

Представлений винахід також стосується способів лікування стану у суб'єкта, що має або чутливий до такого стану, шляхом введення суб'єктові терапевтично-ефективної кількості однієї або більше сполук формул (I)-(I-32) як передбачено вище. В одному з втілень, лікування є превентивним лікуванням. В іншому втіленні, лікування є паліативним лікуванням. В іншому втіленні, лікування є укріплюючим лікуванням.

В іншому втіленні, станом є ФДЕ5-опосередкований стан. В іншому втіленні, станом є цГМФ-опосередкований стан. Стан, в якому, наприклад, нестача цГМФ є основним компонентом і чие продукування або дія модулюється у відповідь на фермент ФДЕ5, тому повинен розглядатись як розлад опосередкований цГМФ.

Станами, що можуть лікуватись у відповідності з представленим винаходом є, але не обмежується, кардіоваскулярні стани, метаболічні стани, стани центральної нервової системи, легеневі стани, сексуальна дисфункція, біль і ниркова дисфункція.

В іншому втіленні, станом є кардіоваскулярний стан, який вибирають з групи, що містить гіпертонію (включаючи первинна гіпертонія, легенева гіпертонія, легенево артеріальна гіпертонія, вторинна гіпертонія, ізольована систолічна гіпертонія, гіпертонія пов'язана з діабетом, гіпертонія пов'язана з атеросклерозом, і реноваскулярна гіпертонія); ускладнення пов'язані з гіпертонією (включаючи васкулярне пошкодження органу, застійна серцева недостатність, стенокардія, інсульт, глаукома і погіршення функції нирок); недостатність клапана

серця; стабільна, нестабільна і варіантна (Прінц-метальна) стенокардію; захворювання периферійних судин; інфаркт міокарда; інсульт (включаючи повторний інсульт); тромбоемболічне захворювання; рестеноз; артеріосклероз; атеросклероз; ангіостеноз після шунтування; ангіопластику (включаючи кризьшкірну транслюмбальну ангіопластику і кризьшкірну транслюмбальну коронарну ангіопластику); гіперліпідемію; гіпоксичну вазоконстрикцію; васкуліт (включаючи синдром Кавасаки); серцеву недостатність (включаючи застійну серцеву недостатність, декомпоновану серцеву недостатність, систолічну серцеву недостатність, діастолічну серцеву недостатність, лівошлуночкову серцеву недостатність, правошлуночкову серцеву недостатність, і лівошлуночкову гіпертрофію); феномен Райнауда; преексплампсію; викликаний вагітністю високий кров'яний тиск; кардіоміопатію; і артеріальні оклюзивні розлади.

В іншому втіленні, станом є гіпертонія.

В іншому втіленні, станом є легенева гіпертонія.

В іншому втіленні, станом є легенево артеріальна гіпертонія.

В іншому втіленні, станом є серцева недостатність.

В іншому втіленні, станом є діастолічна серцева недостатність.

В іншому втіленні, станом є систолічна серцева недостатність.

В іншому втіленні, станом є стенокардія.

В іншому втіленні, станом є тромбоз.

В іншому втіленні, станом є інсульт.

В іншому втіленні, станом є стан пов'язаний з дисфункцією ендотелію (включаючи стани, які вибирають з групи, що містить атеросклеротичні ураження, ішемію міокарду, периферійну ішемію, недостатність клапану серця, легенево артеріальну гіпертонію, стенокардію, тромби, васкулярні ускладнення після васкулярного шунтування, васкулярну дилатацію, васкулярну реперміабілізацію і трансплантацію серця).

В іншому втіленні, станом є метаболічний стан, який вибирають з групи, що містить Синдром Х (також відомий як метаболічний синдром); діабет (включаючи діабет типу I і типу II); резистентність до інсуліну; синдром резистентності до інсуліну (включаючи розлади рецепторів інсуліну, синдром Рабсона-Манделла, лепречаунізм, синдром Кобберлінга-Дуннігана, синдром Сейла, синдром Лоуренса, синдром Кушинга, акромегалія, феохромоцитом, глюкагонома, первинний альдостеронізм, соматостатинінома, ліпоатрофічний діабет, діабет викликаний токсином β-клітин, хромба Граве, тіроїдит Хашимото і ідіопатична хвороба Аддісона); погіршення толерантності до глюкози; діабетичні ускладнення (включаючи діабетичну гангрену, діабетичну артропатію, діабетичну нефропатію, діабетичний гломерулосклероз, діабетичну дерматопатію, діабетичну нейропатію, периферійну діабетичну нейропатію, діабетичну катаракту і діабетичну ретинопатію); гіперглікемію; і ожиріння.

В іншому втіленні, станом є резистентність до інсуліну.

В іншому втіленні, станом є нефропатія.

В іншому втіленні, станом є стан центральної нервової системи, який вибирають з групи, що містить деменція, включаючи васкулярну деменцію і AIDS-викликану деменцію; травма спинного мозку; травма голови; травматичне пошкодження мозку; гіпоглікемічне нейрональне пошкодження; краніоцеребральна травма; церебральний інфаркт; інсульт; концентраційні розлади; хронічні дегенеративні розлади, включаючи хворобу Альцгеймера; хворобу Паркінсона, включаючи ідіопатичну і викликану лікарським засобом хворобу Паркінсона; аміотрофічний латеральний склероз; аміолатеральний склероз; хворобу Хантінгтона, включаючи хорею Хантінгтона; м'язові спазми і розлади пов'язані з м'язовою еластичністю включаючи тремор, епілепсію, конвульсії; синдром неспокійних ніг; розсіяний склероз; хвороба Крейцфельда-Якоба; розлади сну, включаючи нарколепсію; когнітивні розлади, включаючи когнітивні розлади обумовлені шизофренією; психоз, шизофренія; абстиненція, включаючи абстиненцію від таких речовин як опіати, нікотин, тютюнові продукти, спирт, бензодіазепіни, кокаїн, седативні засоби, гіпнотики; тривогу, включаючи загальну тривогу, соціальну тривогу, паніку, посттравматичний стрессиндром і обсесивно-компульсивний розлад; дефіцит уваги/гіперактивність, розлад поведінки; розлади настрою, включаючи депресію, манію, біполярні розлади; тригемінальну невралгію, втрату слуху, дзвін у вухах, емісію, едему мозку, тардивну дискінезію; і мігрень, включаючи головний біль при мігрені.

В іншому втіленні, станом є хвороба Альцгеймера.

В іншому втіленні, станом є хвороба Паркінсона.

В іншому втіленні, станом є аміолатеральний склероз.

В іншому втіленні, станом є церебральний інфаркт.

В іншому втіленні, станом є концентраційний розлад.

В іншому втіленні, станом є інсульт.

В іншому втіленні, представлений винахід також включає способи промотування функціонального відновлення після пошкодження мозку. В іншому втіленні представлений винахід також включає способи промотування функціонального відновлення після інсульту. (Ren, J.N., Finklestein, S.P., Tate, B., Stephenson, D.T., Seeger, T.F., and Menniti, F.S. The PDE5 inhibitor sildenafil improves functional recovery after middle cerebral artery occlusion in rats: mechanism of action? 582,15 Society for Neuroscience, 36th Annual Meeting 2006).

В іншому втіленні, представлений винахід також включає способи промотування нейровідновлення, включаючи нейровідновлення після інсульту, таке як нейровідновлення після шунтування коронарної артерії (CABG)-залежного інсульту; нейровідновлення після травматичного пошко-

дження мозку; нейровідновлення після церебральної ішемії, включаючи церебральну ішемію залежну від CABG; нейровідновлення задежне від багатіоінфарктної деменції; і нейровідновлення залежне від пост-CABG деменції.

В іншому втіленні, станом є концентраційний розлад.

В іншому втіленні, станом є легеневий стан, який вибирають з групи, що містить астму; гострий респіраторний дистрессиндром; муковісцидоз; хронічне обструктивне легеневе захворювання; бронхіт; і хронічна зворотна легенева обструкція.

В іншому втіленні, станом є біль. В іншому втіленні, станом є гострий біль. Прикладами гострого болю є гострий біль пов'язана з раною або хірургічним втручанням. В іншому втіленні, станом є хронічний біль. Прикладами хронічного болю є невропатичний біль (включаючи постгерпетичну невралгію і біль пов'язану з периферійною, раковою або діабетичною нейропатією), кистеневий тунельний синдром, біль у попереку (включаючи біль пов'язана з грижею або розривом міжхребцевих дисків або ненормальність поперекових сочленень, крестцово-підвздошних сочленень, параспінальних м'язів або задньої повздожньої зв'язки), головний біль, раковий біль (включаючи пухлинний біль, такий як кістковий біль, головний біль, лицевий біль або вісцеральний біль) або біль пов'язаний з терапією раку (включаючи постхемотерапевтичний синдром, синдром хронічного постхірургічного болю, пострадіаційний синдром, біль пов'язаний з імунотерапією або біль пов'язаний з гормональною терапією), артритний біль (включаючи остеоартрит і ревматоїдний артритний біль), хронічний постопераційний біль, постгерпетична невралгія, тригемінальні невралгія, ВІЛ нейропатія, біль фантомної кінцівки, центральний пост-інсультний біль і біль пов'язаний з хронічним алкоголізмом, гіпотирозидизм, уремія, розсіяний склероз, пошкодження спинного мозку, хвороба Паркінсона, епілепсія і дефіцит вітаміну. В іншому втіленні, станом є ноцицептивний біль (включаючи біль внаслідок травми центральної нервової системи, розтягнення/вивих, опіків, інфаркту міокарда і гострого панкреатиту, пост-операційний біль (біль після будь-яких типів хірургічного втручання), посттравматичний біль, ренальні коліки, раковий біль і поперековий біль). В іншому втіленні, станом є біль пов'язаний із запаленням (включаючи артритний біль (такий як остеоартритний і ревматоїдний біль), анкілозуючий спондилоартрит, вісцеральний біль (включаючи запалення кишечника, функціональний розлад кишечника, гастро-езофагіальний рефлюкс, диспепсія, синдром подразненого кишечника, синдром функціонального абдомінального болю, хвороба Крона, ілеїт, виразковий коліт, дисменорея, цистит, панкреатит і біль у тазу). В іншому втіленні, станом є біль внаслідок м'язово-скелетного розладу (включаючи міалгію, фіброміалгію, спондиліт, серонегативна (неревматоїдний) артритопатія, несуглобовий ревматизм, дистрофінопатія, глікогеноліз, поліміозит і піоміозит). В іншому втіленні, стан вибирають з групи, що містить серцевий і васкулярний біль (включаючи біль викликаний стенокардією, інфарктом міокарда, мітраль-

ним стенозом, перикардитом, феноменом Райнауда, склеродермою і скелетно-м'язовою ішемією). В іншому втіленні, стан вибирають з групи, що містить головний біль (включаючи мігрень, такий як мігрень з аурую і мігрень без аури), кластерний головний біль, головний біль викликаний тиском, змішаний головний біль і головний біль пов'язаний з васкулярними розладами; орофасціальний біль, включаючи зубний біль, вушний біль, синдром палаючого рота і скроне-нижньощелепний міофасціальний біль).

В іншому втіленні, станом є сексуальна дисфункція (включаючи сексуальну дисфункцію, яку вибирають з групи, що містить імпотенцію (органічну або психічну); еректильну дисфункцію у чоловіків; кліторальну дисфункцію; сексуальну дисфункцію після пошкодження спинного мозку; розлад сексуального збудження у жінок; дисфункція сексуального оргазму у жінок; сексуальний біль у жінок і гіпоактивне сексуальне бажання у жінок).

В іншому втіленні, станом є еректильна дисфункція у чоловіків.

В іншому втіленні, станом є ниркова дисфункція (включаючи ниркову дисфункцію, яку вибирають з групи, що містить гостру ниркову недостатність, хронічну ниркову недостатність; нефропатію (таку як діабетична нефропатія); тубулоінтестинальні розлади; гломерулонефрит; і нефрит. В іншому втіленні, станом є раковий стан, який вибирають з групи, що містить ракову кахесію; метастази пухлини і неоплазію.

В іншому втіленні, станом є остеопороз.

В іншому втіленні, станом є гастроінтестинальні стани, які вибирають з групи, що містить езофагус лускунчика; тріщина заднього проходу; розлади рухливості кишки; синдром подразненого кишечника; хворобу Крона і геморої. В іншому втіленні, станом є урологічні стани, які вибирають з групи, що містить надактивний сечовий міхур; закупорювання виходу сечового міхура; нетримання і доброякісна гіперплазія простати.

В іншому втіленні, станом є стан шкіри, що вибирають з псоріазу; кропивниці і некрозу шкіри.

В іншому втіленні, станом є офтальмологічний стан, що вибирають з захворювань сітківки; макулярної дегенерації і глаукоми.

В іншому втіленні, станом є непереносимість нітрату.

В іншому втіленні, станом є облісіння.

В іншому втіленні, станом є гінекологічні стани, які вибирають з групи, що містить дисменорею (первинну і вторинну); безплідність і передчасні пологи. В іншому втіленні, станом є вторинна дисменорея.

В іншому втіленні, представлений винахід також включає способи сприяння втрати ваги або підтримання втрати ваги у суб'єкта шляхом введення суб'єктові терапевтично-ефективної кількості сполуки формул (I)-(I-32).

Г. Суб'єкти

Способи і сполуки представленого винаходу придатні для застосування до, наприклад, ссавців, таких як люди, інші примати (наприклад, мавпи, шимпанзе), домашні улюбленці (наприклад, собаки, коти, коні), фермові тварини (наприклад, кози,

вівці, свині, велика рогата худоба), лабораторні тварини (наприклад, миші, щури), і дикі тварини і тварин, що утримуються у зоопарку (наприклад, вовки, медвіди, олені). В одному з втілень, суб'єктом є ссавець. В іншому втіленні, суб'єктом є людина.

Н. Передбачуваний механізм

Не притримуючись певної теорії, пропонується, що сполуки формул (I)-(I-32) є інгібіторами ФДЕ5 ферменту. Також пропонується, що сполуки формул (I)-(I-32) інгібують дію ФДЕ5 ферменту, що призводить до зменшення внутрішньоклітинних рівнів цГМФ. Це підвищення внутрішньоклітинних рівнів цГМФ зменшує сигналювання внутрішньоклітинного кальцію, що в свою чергу призводить до розслаблення васкулярних гладких м'язів і зменшення тиску крові.

І. Введення і дозування

Типово, сполуку описану в цьому описі вводять в кількості ефективній для інгібування ФДЕ-5. Сполуки представленого винаходу вводять будь-яким придатним шляхом у формі фармацевтичної композиції адаптованої для такого введення, і в дозі ефективній для лікування. Терапевтично ефективні дози сполук необхідні для попередження або затримки розвитку або для лікування медичного стану легко встановлюються фахівцем в цій галузі використовуючи преклінічні і клінічні підходи знайомі в медичній галузі.

Режим дозування для сполук і/або композицій, що містять сполуки, базуються на різних факторах, включаючи тип, вік, вага, стать і медичний стан пацієнта; складність стану; шлях введення; і активність певної використовуваної сполуки. Таким чином, режим дозування може змінюватись в широкіх межах. Корисними при лікуванні указаних вище станів є рівні доз порядку від приблизно 0,01мг до приблизно 100мг на кілограм ваги тіла на день. В одному з втілень, загальна добова доза сполуки формул (I)-(I-32) (вводиться в одній або розподілених дозах) типово є від приблизно 0,01 до приблизно 100мг/кг. В іншому втіленні, загальна добова доза сполуки формул (I)-(IX) становить від приблизно 0,1 до приблизно 50мг/кг, і в іншому втіленні, від приблизно 0,5 до приблизно 30мг/кг (тобто, мг сполуки формул (I)-(I-32) на кг ваги тіла). В одному з втілень, доза становить 0,01-10мг/кг/день. В іншому втіленні, доза становить 0,1-1,0мг/кг/день. Дозована одиниця композицій може містити такі кількості або їх складові, що забезпечують добову дощу. В багатьох випадках, введення сполуки буде повторюватись багато разів на день (типово не більше ніж 4 рази). При бажанні, багатократні дози на день типово можуть використовуватись для збільшення загальної добової дози.

Для орального введення, композиції можуть мати форму таблеток, що містять 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 і 500 міліграм активного інгредієнту для симптоматичного коригування дози пацієнтові, що лікується. Медикамент типово містить від приблизно 0,01мг до приблизно 500мг активного інгредієнту, або в іншому втіленні, від приблизно 1мг до приблизно 100мг активного інг-

редієнту. Внутрішньовенні дози можуть змінюватись від приблизно 0,1 до приблизно 10 мг/кг/хвилину під час вливання з постійною швидкістю.

Ж. Застосування при одержанні медикаменту

В одному з втілень, представлений винахід включає сполуки формул (I)-(I-32) для застосування як медикаменту (такого як стандартна таблетка або стандартна капсула). Зрозуміло, що медикамент може бути в комбінації з одним або більше фармацевтично-прийнятних носіїв і/або інших активних інгредієнтів.

В іншому втіленні, винахід включає застосування однієї або більше сполук формул (I)-(I-32) для застосування як медикаменту (такого як стандартна таблетка або стандартна капсула) для використання при лікуванні одного або більше станів визначених раніше в розділі, в якому обговорювались способи лікування.

В іншому втіленні, винахід включає застосування однієї або більше сполук формул (I)-(I-32) при одержанні медикаменту для лікування гіпертонії.

К. Фармацевтичні композиції

Для лікування станів приведених вище, сполуки формул (I)-(I-32) можуть бути введенні як сполука сама по собі. Альтернативно, також можуть бути введенні фармацевтично прийнятні солі сполук формул (I)-(I-32). В іншому втіленні, сполуки формул (I)-(I-32) можуть бути введенні як суміш сполуки і однієї або більше фармацевтично прийнятних солей сполуки.

В іншому втіленні, представлений винахід включає фармацевтичні композиції. Такі фармацевтичні композиції містять сполуки формул (I)-(I-32) і принаймні один фармацевтично-прийнятний носій. Носій може бути твердим, рідким або обома, і може бути сформульований із сполукою у однодозовану композицію, наприклад, таблетку, яка може містити від 0,05% до 95% вагових сполук формул (I)-(I-32). Сполуки формул (I)-(I-32) можуть бути конденсовані з придатними полімерами як цільовими носіями лікарського засобу. Також можуть бути присутні інші фармакологічно активні речовини.

Сполуки формул (I)-(I-32) можуть бути введенні будь-яким придатним шляхом, переважно у формі фармацевтичної композиції адаптованої для такого шляху, і в дозі ефективній для призначеного лікування. Сполуки і композиції формул (I)-(I-32), наприклад, можуть бути введенні орально, ректально, парентерально або місцево.

Оральне введення твердої дозованої форми може бути, наприклад, представлене дискретними одиницями, такими як тверді або м'які капсули, пігулки, каше, лозенги або таблетки, кожна з яких містить визначену кількість принаймні однієї сполуки представленого винаходу. В іншому втіленні, орально може вводитись порошок або гранульована форма. В іншому втіленні, оральна дозована форма є сублінгвальною, такою як, наприклад, лозенг. В таких твердих дозованих формах, сполуки формул (I)-(I-32) зазвичай комбінують з одним або більше ад'ювантів. У випадку капсул, таблеток і пігулок, дозовані форми також можуть містити

буферувальні агенти або можуть бути одержані з кишковим покриттям.

В іншому втіленні, орально може вводитись рідка дозована форма. Рідкими дозованими формами для орального введення є, наприклад, фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи і еліксири, що містять інертні розріджувачі, що зазвичай використовуються в цій галузі (наприклад, вода). Такі композиції також можуть містити ад'юванти, такі як змочувальні агенти, емульсифікатори, суспендувальні агенти, смакові агенти (наприклад, підсолоджувачі), і/або ароматизатори.

В іншому втіленні, представлений винахід включає парентеральну дозовану форму. "Парентеральне введення" включає, наприклад, підшкірні ін'єкції, внутрішньовенні ін'єкції, інтраперитонеально, внутрішньом'язові ін'єкції, інтратермальні ін'єкції і вливання. Рецептури для ін'єктування (наприклад, стерильні водні або масляні) можуть бути сформульовані у відповідності з методиками рівня техніки використовуючи придатні диспергувальні, змочувальні агенти і/або суспендувальні агенти.

В іншому втіленні, представлений винахід включає місцеву дозовану форму. "Місцеве застосування" включає, наприклад, трансдермальне застосування, таке як трансдермальні пластирі або іонтофорезні пристрої, інтраокулярне введення або інтраназальне або інгаляційне введення. Композиції для місцевого застосування також містять, наприклад, місцеві гелі, спреї, мазі і креми. Місцева рецептура може включати сполуку, яка підвищує абсорбцію або проникнення активного інгредієнту через шкіру або інші площі. Коли сполуки цього винаходу вводяться за допомогою трансдермального пристрою, застосування буде супроводжуватись використанням пластиру з резервуаром або пористою мембраною або різними твердими матриксами. Рецептурами придатними для місцевого застосування до очей є, наприклад, очні краплі, де сполуки цього винаходу розчиняють або суспендують в придатному носії. Для інтраназального застосування або введення за допомогою інгаляції, сполуки формул (I)-(I-32) зазвичай вивільняють у формі розчину або суспензії з контейнеру під тиском, що стискається або накачується пацієнтом, або у вигляді аерозольного спрею присутнього в аерозольному контейнері або розпилювачі, із використанням придатного пропеланту.

В іншому втіленні, представлений винахід включає ректальну дозовану форму. Така ректальна дозована форма може бути у формі, наприклад, супозиторію.

Також можуть бути використані інші матеріали носії і способи введення відомі в цій галузі. Фармацевтичні композиції винаходу можна одержати будь-яким відомим в галузі фармацевтики шляхом, таких як ефективні методики формулювання і введення. Приведені вище роздуми стосуються рецептур і способів введення добре відомі в цій галузі і описуються в стандартних підручниках. Рецептури лікарських засобів обговорюються в, наприклад, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman, et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New

York, N.Y., 1980; i Kibbe, et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

L. Комбінації і комбіноване лікування

Одна або більше сполук представленого винаходу може бути використана, окремо або в комбінації з іншими терапевтичними агентами, при лікуванні різних станів або хворобливих станів описаних вище. Сполука(и) представленого винаходу і інший терапевтичний агент(и) можуть бути введенні одночасно (або в одній дозованій формі або в різних дозованих формах) або послідовно. Відповідно, в одному з втілень, представлений винахід включає способи лікування стану у суб'єкта, що має або чутливого до такого стану, шляхом введення суб'єктові терапевтично-ефективної кількості однієї або більше сполук формул (I)-(I-32) і одного або більше додаткових терапевтичних агентів. В іншому втіленні, представлений винахід включає фармацевтичну композицію, що містить одну або більше сполук формул (I)-(I-32), один або більше додаткових терапевтичних агентів і фармацевтично прийнятний носій.

Наприклад, в одному з втілень, одна або більше сполук формул (I)-(I-32) може бути використана з аспірином.

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше діуретиків. Прикладами придатних діуретиків є гідроклоротіазид (такий як MICROZIDETM або ORETICTM), гідрофлуметіазид (такий як SALURONTM), беметанід (такий як BUMEXTM), торсемід (такий як DEMADDEXTM), метолазон (такий як ZAROKCOLYNTM), хлортіазид (такий як DIURILTM, ESIDRIXTM або HYDRODIURILTM), триамтерен (такий як DYRENIUMTM), етакринова кислота (така як EDECRINTM), хлорталідон (такий як HYGROTONTM), фуросемід (такий як LASIXTM), індапамід (такий як LOZOLTM), або амilorид (такий як MIDAMORTM або MODURETICTM).

В одному з втілень, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту. Прикладами придатних інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту є хінаприл (такий як ACCUPRILTM), периндоприл (такий як ACEONTM), каптоприл (такий як CAPOTENTM), еналаприл (такий як VASOTECTM, ENALAPRILATTM), раміприл (такий як ALTACETM), цилазаприл, делаприл, фозеноприл (такий як MONOPRILTM), зофеноприл, індолаприл, беназеприл (такий як LOTENSINTM), лізонаприл (такий як PRINIVILTM і ZESTRILTM), спіраприл, трандолаприл (такий як MAVIKTM), периндеп, пентоприл, моексиприл (такий як MAVIKTM), фазидотрил, S-алімеркаптосаптоприл і півоприл.

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше блокаторів рецептора ангіотензин II. Прикладами придатних блокаторів рецептора ангіотензин II є кандесартан (такий як ATACANDTM), епросартан (такий як TEVETENTM), ірбесартан (такий як AVEPROTM), лозартан (такий як COZAARTM), олемсартан, олемсартану методксоміл (такий як BENICARTM), тасосартан, телмісартан (такий як MICARDISTM), валсартан (такий як

DIOVANTM), золасартан, FI-6828K, RNH-6270, UR-7198, Way-126227, KRH-594, TAK-536, BRA-657, і TA-606.

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше блокаторів кальцієвих каналів. Прикладами придатних блокаторів кальцієвих каналів є ніфедипін (такий як ADALATTM, ADALAT CCTM і PROCARDIATM), верапаміл (такий як CALANTM, COVERA-HSTM, ISOPTIN SRTM і VERELANTM), ділтіазем (такий як CARDIZEMTM CARDIZEM CDTM, CARDIZEM LATM, CARDIZEM SRTM, DILACORTM, TIAMATETM і TIAZACTM), ісрадіпін (такий як DYNACIRCTM і DYNACIRC CRTM), амлодіпін (такий як NORVASCTM), фелодипін (такий як PLENDILTM), нісолдипін (такий як SULARTM), бепрідил (такий як VASCORTM), ватанідипін, клевідипін, лерканидипін, ділтіазем і NNC-55-0396.

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше бета-блокаторів. Прикладами придатних бета-блокаторів є тімолол (такий як BLOCARDENTM), картеолол (такий як CARTROLTM), карведілол (такий як COREGTM), надолол (такий як CORGARDTM), пропранолол (такий як INNOPRAN XLTM), бетаксоллол (такий як KERLONETM), пенбутолол (такий як LEVATOLTM), метопролол (такий як LOPRESSORTM і TOPROL-XLTM), атенолол (такий як TENORMINTM), піндолол (такий як VISKENTM), і бісопролол.

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше альфа-блокаторів. Прикладами придатних альфа-блокаторів є празосин, доксазосин (такий як CARDURATM), феноксibenзамін (такий як DIBENZYLINETM), теразосин (такий як HYTRINTM), CDRI-93/478 і CR-2991.

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше альфа-бета блокаторів. Прикладом придатного альфа-бета блокатора є дабеталол (такий як NORMODYNETM або TRANDATETM).

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше антагоністів рецептора альдостерону. Прикладами придатних антагоністів рецептора альдостерону є еплеренон (такий як INSPRATM) або спіронолактон (такий як ALDACTONETM).

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше інгібіторів реніну. Прикладами придатних інгібіторів реніну є аліскерін (SPP 100), SPP-500/600 і YS-004-39.

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше центральних антиадренергічних агентів. Прикладами придатних центральних антиадренергічних агентів є метилдопа (такий як ALDOMETTM), клонідин (такий як CATAPRESTM або CATAPRES-TTSTM), гуанфацин (такий як TENEXTM), і гуанабенз (такий як WYTENSINTM).

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше глікозидів/інотропних агентів. Прикла-

дом придатного глікозиду/інотропного агенту є дигоксин (такий як LANOXIN™).

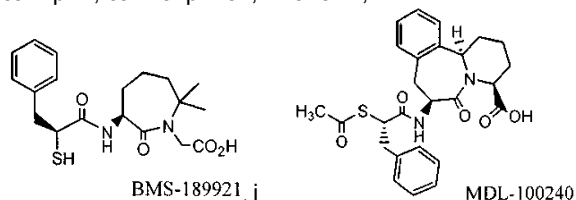
В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше натрійуретичних пептидів В-типу людини (hBNP), таких як неситид (такий як NATRECOR™).

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше органічних нітратів або донорів NO. "Донор окису азоту" стосується сполуки, що надає, вивільнює і/або безпосередньо або безпосередньо переносить монооксид азоту, і/або стимулює продукування ендogenous окису азоту або ендотелій-похідного розслаблюючого фактора (EDRF) *in vivo* і/або підвищує ендogenous рівні окису азоту або EDRF *in vivo*. Він також включає сполуки, що є субстратами окисазотусинтази. Прикладами придатних донорів окису азоту є S-нітропропіол, нітрити, нітрати, N-оксо-N-нітрозаміни, SPM 3672, SPM 5185, SPM 5186 і їх аналоги, нітропрсуди натрію, нітрогліцерин, ізосорбід динітрат, ізосорбід мононітрат, молсидомін, SIN-1 і субстрати різних ізоформ окисазотусинтази.

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше розчинних активаторів гуанілатциклази ("sGCα"). Прикладом придатного розчинного активатора гуанілатциклази є BAY-41-8543.

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше агоністів брадикиніну.

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше інгібіторів нейтральної ендopeптидази. Прикладами придатних інгібіторів нейтральної ендopeптидази є омапатрилат, фазидотрил, міксанприл, сямпатрилат, Z13752A,



В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше ендотеліальних антагоністів. Прикладами придатних ендотеліальних антагоністів є амбрисентан, дарусентан, J-104132, SPP-301, TBC-3711, YM-62899, YM-91746 і BMS-193884.

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарилкофермент А редуктази. Прикладами придатних інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарилкофермент А редуктази є флувастатин (такий як LESCOT™), аторвастатин (такий як LIPITOR™), ловастатин (такий як ALTOCOR™ або MEVACOR™), правастатин (такий як PRAVACHOL™), розувастатин (такий як CRESTOR™) і симвастатин (такий як ZOCOR™).

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з ніацином або одним або більше похідних нікотинної

кислоти. Прикладами придатного ніацину або похідних нікотинної кислоти є NIACOR™, NIASPAN™, NICOLAR™, і SLO-NIACIN™.

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше похідних фібринової кислоти. Прикладами придатних похідних фібринової кислоти є клофібрат (такий як ATROMID-S™), гемфіброзил (такий як LOPID™) і фенофібрат (такий як TRICOR™).

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше секвестантів жовчних кислот. Прикладами придатних секвестантів жовчних кислот є коlestирол (такий як COLESTID™), холестирамін (такий як LOCHOLEST™, PREVALITE™, QUESTRAN™, і QUESTRAN LIGHT™), колесевелам (такий як WELCHOL™).

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше інгібіторів абсорбції холестеролу. Прикладом придатного інгібітору абсорбції холестеролу є есетиміб (такий як ZETIA™).

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше інгібіторів протеїну, що транспортує холестеринний естер. Прикладом придатного інгібітору протеїну, що транспортує холестеринний естер є торцетрапіб.

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше інгібіторів співтранспортерів апікальних залежних від натрію жовчних кислот. Прикладами придатних інгібіторів співтранспортерів апікальних залежних від натрію жовчних кислот є SD-5613, AZD7806 і 264W94.

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше інгібіторів альфа-глюкозидази. Прикладами придатних інгібіторів альфа-глюкозидази є міглітол (такий як GLYSET™) і акарбоз (такий як PRECOSE™).

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше бігуанідів. Прикладами придатних бігуанідів є розиглітазон (такий як AVANDAMET™) і метформін (такий як GLUCOPHAGE™ і GLUCOPHAGE XR™).

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше інсулінів. Прикладами придатних інсулінів є HUMALOG™, HUMALOG 50/50™, HUMALOG 75/25™, HUMULIN 50/50™, HUMALIN 75/25™, HUMALIN L™, HUMALIN N™, HUMALIN R™, HUMALIN R U-500™, HUMALIN U™, ILETIN II LENTE™, ILETIN II NPH™, ILETIN II REGULAR™, LANTUS™, NOVOLIN 70/30™, NOVILIN N™, NOVILIN R™, NOVLOG™, VELOSULIN BR™, і EXUBERA™.

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше меглітнідів. Прикладами придатних меглітнідів є репаглінід (такий як PRANDIN™) і натеглінід (такий як STARLIX™).

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше сульфонілсечовин. Прикладами придатних сульфонілсечовин є глімепірид (такий як AMARYL™), глібурид (такий як DIABETA™, GLYNASE PRESTAB™ або MICRONASE™), і гліпизид (такий як GLUCOTROL™ і GLUCOTROL XL™).

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше тiazолідиндіонів. Прикладами придатних тiazолідиндіонів є піоглітазон (такий як ACTOS™) і розиглітазон (такий як AVANDIA™).

В іншому втіленні, одну або більше сполук формул (I)-(I-32) можна спільно вводити з одним або більше альфа-2-дельта лігандів. Прикладами придатних альфа-2-дельта лігандів є габапентин, прегабалін (такий як LYRICA™), [(1R,5R,6S)-6-(амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтова кислота, 3-(1-амінометил-циклогексилметил)-4H-[1,2,4]оксадіазол-5-он, C-[1-(1H-тетразол-5-ілметил)-циклогептил]-метиламін, (3S,4S)-(1-амінометил-3,4-диметил-циклопентил)-оцтова кислота, (1α,3α,5α)-(3-аміно-метил-біцикло[3,2,0]гепт-3-іл)-оцтова кислота, (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-октанова кислота, (3S,5R)-3-аміно-5-метил-гептанова кислота, (3S,5R)-3-аміно-5-метил-нонанова кислота і (3S,5R)-3-аміно-5-метил-октанова кислота), (2S,4S)-4-(3-Хлорфенокси)пралін, і (2S,4S)-4-(3-Фторбензил)пралін.

М. Набори

Представлений винахід також включає набори, що є придатними для використання при здійсненні способів лікування або попередження опи-

саних вище. В одному з втілень, набір містить першу дозовану форму, яка включає одну або більше сполук представленого винаходу і контейнер для дози, в кількості достатній для здійснення способу представленого винаходу.

В іншому втіленні, набір представленого винаходу містить одну або більше сполук формул (I)-(I-32) і інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту.

В іншому втіленні, набір представленого винаходу містить одну або більше сполук формул (I)-(I-32) і антагоніст рецептора ангіотензину II.

В іншому втіленні, набір представленого винаходу містить одну або більше сполук формул (I)-(I-32) і антагоніст рецептора альдостерону.

В іншому втіленні, набір представленого винаходу містить одну або більше сполук формул (I)-(I-32) і донор NO.

N. Одержання сполуки

Схеми

Вихідні матеріали, що використовуються тут, є комерційно доступними або можна одержати відомими способами фахівцями в цій галузі (такі як ті способи що описані в стандартних книжках, таких як COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol.I-VI (опубліковано Wiley-Interscience)).

Сполуки представленого винаходу можна одержати використовуючи способи показані в загальних схемах синтезу і експериментальних методиках приведених нижче. Загальні схеми синтезу приведені з ціллю ілюстрації і не призначені для обмеження.

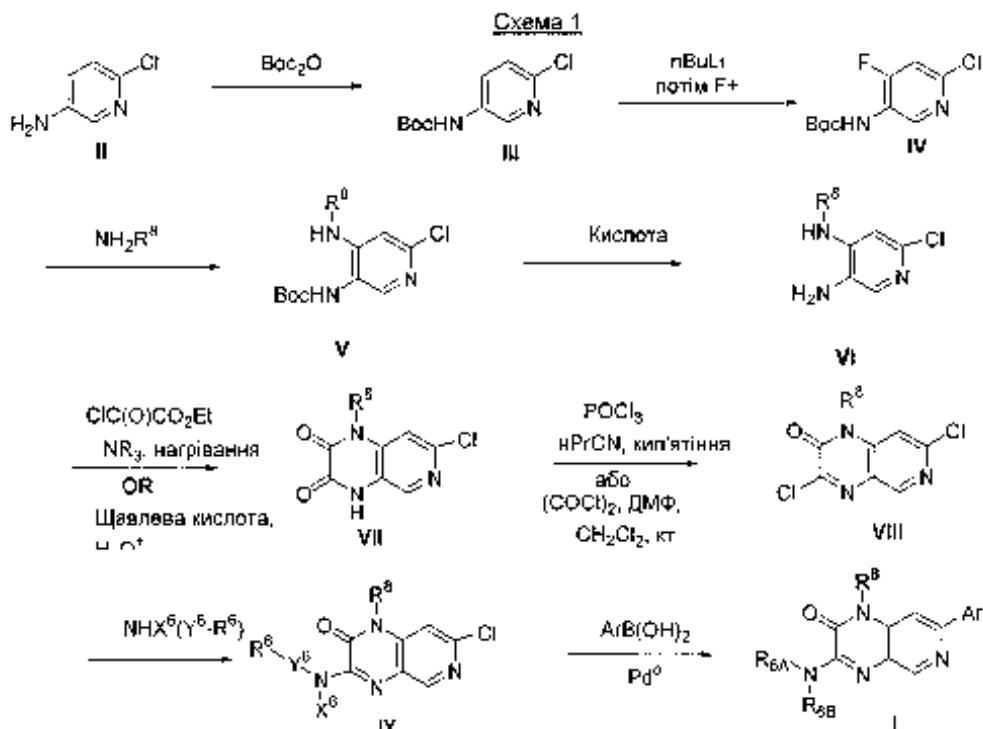


Схема 1 розкриває загальну методику одержання 7-арилпіrido[3,4-b]піразину формули I.

Вихідним матеріалом був комерційно доступним 6-хлорпіридин-3-амін II. 6-хлорпіридин-3-амін

II захищали, наприклад, перетворюючи у трет-бутил 6-хлорпіридин-3-ілкарбамат III шляхом обробки реагентами, такими як ди-трет-бутилдикарбонат, (2E)-{[(трет-бутоксикарбоніл)окси]іміно}(феніл)ацетонітрил і трет-бутилфенілкарбонат. Цю реакцію проводили в розчинниках, таких як діоксан, тетрагідрофуран, вода, етилацетат або дихлорметан, в присутності або відсутності неорганічних основ, таких як карбонат калію або бікарбонат натрію або органічних основ, таких як триетиламін, 4-метилморфолін, піридин або N,N-діізопропілетиламін при температурах в інтервалі від кімнатної температури до 110°C.

трет-бутил 6-хлорпіридин-3-ілкарбамат III перетворювали у трет-бутил 6-хлор-4-фторпіридин-3-ілкарбамат IV шляхом металювання з наступним гасінням джерелом електрофільного фтору.

Літійування проводили шляхом обробки трет-бутил 6-хлорпіридин-3-ілкарбамату III органолітєм, таким як н-бутиллітій або т-бутиллітій в присутності або відсутності добавок, таких як N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін в розчинниках, таких як діетиловий етер або тетрагідрофуран при температурах в інтервалі від -80°C до 0°C. Придатними джерелами електрофільного фтору є N-фторбензолсульфонімід.

Додавання первинних і бензиламінів до трет-бутил 6-хлор-4-фторпіридин-3-ілкарбамату IV дає аміни формули V. Це перетворення проводили шляхом обробки IV амінами в розчинниках, таких як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, диметилформамід, диметилацетамід, толуол, діоксан і дихлороетан в присутності або відсутності неорганічних основ, таких як карбонат калію або бікарбонат натрію або органічних основ, таких як триетиламін, 4-метилморфолін, піридин або N,N-діізопропілетиламін при температурах в інтервалі від кімнатної температури до 110°C. Аміни формули V перетворювали у діаміни формули VI шляхом видалення карбаматної захисної групи за стандартних умов, як описано в Green, T., Wuts, P. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, INC, Second edition, 1991, pp.309-405.

Діаміни формули VI перетворювали у діони формули VII використовуючи різні реакції. В одній з методик, це перетворення проводили шляхом

кип'ятіння водного розчину VI в присутності щавлевої кислотою і каталітичної кількості мінеральної кислоти, такої як HCl. Альтернативно, це перетворення у структури формули VII проводили додаванням або метилхлороксоацетату або оксалілхлориду до розчину VI в присутності органічної основи, такої як триетиламін, 4-метилморфолін, або N,N-діізопропілетиламін, при 0°C, з наступним нагріванням до або кімнатної температури, або температури кипіння розчинника. Придатними розчинниками є толуол, дихлорметан, дихлоретан, діоксан, або тетрагідрофуран.

Хлорімідат формули VIII одержували за допомогою ряду способів. В одній з методик, діон формули VII нагрівали із зворотнім холодильником в присутності оксихлориду фосфору і каталізатору переносу фази, такого як тетраетиламонію хлорид. Придатними розчинниками для цієї реакції є пропіонітрил або ацетонітрил. В альтернативній методиці, утворення хлорімідату VII проводили шляхом розчинення VII в придатному розчиннику, такому як дихлорметан, тетрагідрофуран, або діоксан, і обробки оксалілхлоридом в присутності каталітичної кількості диметилформаміду при від 0°C до кімнатної температури.

6-амінопіразинони формули IX одержували шляхом додавання різних первинних і вторинних амінів до хлорімідату VIII в присутності органічної основи, такої як триетиламін, 4-метилморфолін, або N,N-діізопропілетиламін при температурах в інтервалі від 0°C до кімнатної температури. Придатними розчинниками є дихлорметан, тетрагідрофуран і діоксан. Формування бажаного птеридинону формули I проводили за допомогою стандартного конденсування Сузукі, що каталізується паладієм, між хлоридом IX і придатними борними кислотами, як описано в Miyaura, N., Suzuki, A; *Chem Rev.* 1995, 95, 2457-2483. Розчин хлориду, IX, в придатному розчиннику, такому як тетрагідрофуран або діоксан нагрівали із зворотнім холодильником в присутності бажаного борону, неорганічної основи, такої як карбонат натрію або карбонат цезію, і джерела паладію (0), такого як ацетат паладію (II) або тетракіс(трифенілфосфін)паладію з одержанням сполук формули I.

Схема 2

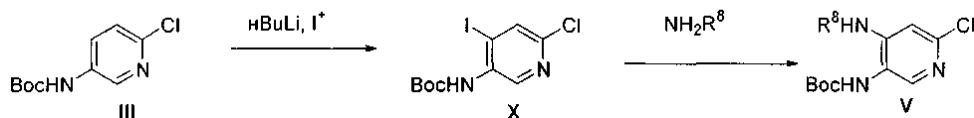


Схема 2 розкриває альтернативне перетворення трет-бутил 6-хлорпіридин-3-ілкарбамату III у аміни формули V.

трет-бутил 6-хлорпіридин-3-ілкарбамат III перетворювали у трет-бутил 6-хлор-4-йодпіридин-3-ілкарбамат X металюванням з наступним гасінням джерелом електрофільного йоду. Літійування проводили шляхом обробки трет-бутил 6-хлорпіридин-3-ілкарбамату III органолітєм, таким як н-бутиллітій або т-бутиллітій в присутності або

відсутності добавок, таких як N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін в розчинниках, таких як діетиловий етер або тетрагідрофуран, при температурах в інтервалі від -80°C до 0°C. Придатними джерелами електрофільного йоду є молекулярний йод і 1-йодпіролідін-2,5-діон. Додавання первинних і бензиламінів до трет-бутил 6-хлор-4-йодпіридин-3-ілкарбамату IV давало аміни формул V.

Аміни формули X перетворювали у діаміни формули V за стандартними методиками конденсації як описано Ley, S., Thomas, A.; Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 5400-5449. Розчин йодиду, X, в придатному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, діоксан, толуол, бензол, N,N-диметилформамід, ізопропанол, етанол або пропіонітрил перемішували при температурах в інтервалі від кімнатної температури до температури кипіння із зворотнім холодильником в присутності бажаного аміну, основи, такої як карбонат натрію, карбонат цезію, фосфат калію або трет-бутоксид натрію і

паладієм з лігандом і/або джерелом міді. Придатними джерелами паладію є ацетат паладію (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій, адукт дихлоро[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]-паладію (II) та дихлорметану і трис(добензиліденацетон)дипаладій (0). Придатними лігандами є трифенілфосфін, три-2-фурилфосфін, 4,5-біс(дифенілфосфін)-9-9-диметилхсантен, трициклогексилфосфін, трет-бутилфосфін і 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил. Придатними джерелами міді є ацетат міді (II), йодид міді (I) і хлорид міді (I).

Схема 3

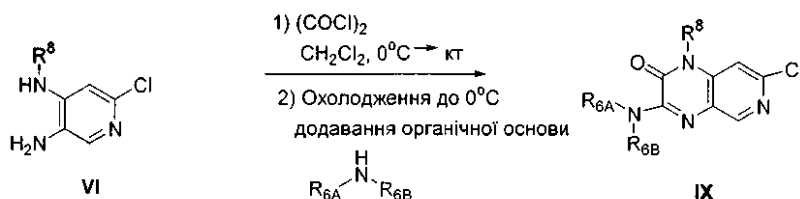


Схема 3 розкриває одnoreакторне перетворення діамінопіридину формули VI у амінозаміщений піразинон формули IX.

Піридин VI розчиняли в розчиннику, такому як дихлорметан, тетрагідрофуран або діоксан і охолоджували до 0°C. Суміш обробляли оксалілхлоридом і залишали повільно нагріватись до кімнат-

ної температури. Реакцію типово перемішують протягом 4-24 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до 0°C, обробляли органічною основою, такою як триетиламін, 4-метилморфолін, або N,N-діізопропілетиламін, після чого додавали при необхідності первинний або вторинний амін, що призводить до виділення бажаного аміну формули IX.

Схема 4

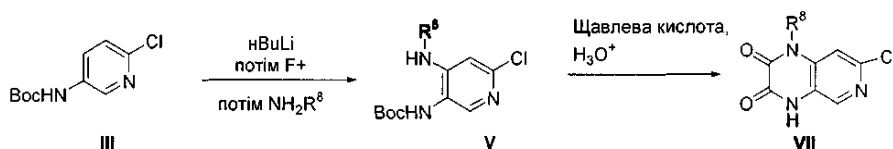


Схема 4 розкриває альтернативне перетворення трет-бутил 6-хлорпіридин-3-ілкарбамату III у діони формули VII.

трет-бутил 6-хлорпіридин-3-ілкарбамат III перетворювали у аміни формули V металюванням з наступним гасінням джерелом електрофільного фтору і заміщення фтору первинними або бензиламінами.

Літйювання проводили шляхом обробки трет-бутил 6-хлорпіридин-3-ілкарбамату III органолітієм, таким як н-бутиллітій або т-бутиллітій в присутності або відсутності добавок, таких як N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін в розчинниках, таких як діетиловий етер або тетрагідрофуран, при температурах в інтервалі від -80°C до 0°C. Придатними джерелами електрофільного фтору є N-фторбензолсульфоніміду.

Додавання первинних і бензиламінів до трет-бутил 6-хлор-4-фторпіридин-3-ілкарбамату дає аміни формули V. Це перетворення проводили шляхом обробки неочищеного 6-хлор-4-фторпіридин-3-ілкарбамату амінами в розчинниках, таких як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, диметилформамід, диметилацетамід, толуол, діоксан і дихлороетан в присутності або відсутності

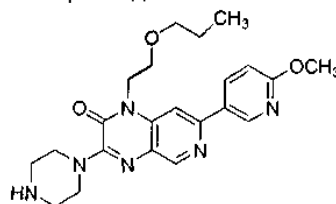
неорганічних основ, таких як карбонат калію або бікарбонат натрію, або органічних основ, таких як триетиламін, 4-метилморфолін, піридин або N,N-діізопропілетиламін, при температурах в інтервалі від кімнатної температури до 110°C.

Аміни формули V перетворювали у діони формули VII шляхом обробки щавлевою кислотою і додавання протонної кислоти, такої як HCl при температурах в інтервалі від 25°C до 110°C, або поетапно як показано на Схемі 1.

Сполуки Прикладів

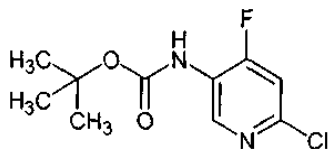
Далі ілюструється синтез різних сполук формул (I)-(I-32). Інші сполуки цього винаходу можна одержати за способами показаними в цих Прикладах, або окремо, або в комбінації з методиками добре відомими в цій галузі.

Приклад 1



7-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-(піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он
 Стадія 1: Одержання трет-бутил 6-хлорпіридин-3-ілкарбамату.

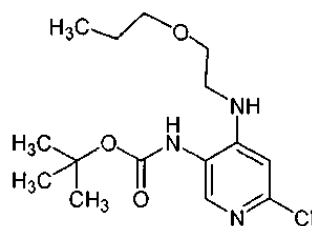
Розчин 5-аміно-2-хлорпіридину (30,94г, 236ммоль, Aldrich) і ди-трет-бутидикарбонату (65,36г, 299ммоль, Aldrich) в 1,4-діоксані (300мл) перемішували при кип'ятінні із зворотнім холодильником протягом 20 годин. Додавали ще ди-трет-бутидикарбонат (8,30г, 38ммоль) і реакцію перемішували при кип'ятінні із зворотнім холодильником протягом 7 годин. Реакцію охолоджували до кімнатної температури і виливали у воду. Шари розділяли і водний шар екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, і розчинник видаляли при пониженому тиску з одержанням коричневого масла. Масло розтирали з діетиловим етером і фільтрували з одержанням трет-бутил 6-хлорпіридин-3-ілкарбамату як жовто-коричневої твердої речовини. (49,84г, 92% вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,24 (м, 1H), 7,96 (1H), 7,27 (1H), 6,65(1H), 1,51 (9H).



Стадія 2: Одержання трет-бутил 6-хлор-4-фторпіридин-3-ілкарбамату.

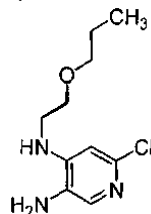
До -63°C розчину трет-бутил 6-хлорпіридин-3-ілкарбамату (24,99г, 109,3ммоль) і TMEDA (39мл, 260,0ммоль, Aldrich) в діетиловому етері (700мл) додавали 1,6М розчин н-бутиллітію в гексані (193мл, 308,8ммоль, Aldrich) протягом 30 хвилин підтримуючи температуру реакції -60°C - -50°C . Реакцію перемішували при -60°C протягом ще 10 хвилин після завершення додавання, потім нагрівали до -10°C і перемішували при -25°C - -10°C 2,0 години. Реакцію охолоджували до -60°C і підтримуючи температуру нижче -50°C додавали розчин N-фторбензолсульфоніміду (53,49г, 169,6ммоль, Aldrich) в тетрагідрофурані (155мл). Утворювався осад і перемішувати ставало важко. Реакцію потім залишали повільно нагріватись до 0°C протягом 1 години. Реакцію гасили насиченим розчином хлориду амонію (400мл). Шари розділяли і водний шар екстрагували етилацетатом (2x250мл). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, і розчинник видаляли при пониженому тиску з одержанням маслянистої коричневої твердої речовини. Матеріал пропускали крізь колонку з силікагелем використовуючи 20% етилацетат/гексан. 6-хлор-4-фторпіридин-3-ілкарбамат одержували як жовту тверду речовину. (15,88г, 59% вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,09 (1H), 7,12 (1H), 6,55 (1H), 1,54 (с, 9H).

Стадія 3: Одержання трет-бутил 6-хлор-4-[(2-пропоксиетил)аміно]піридин-3-ілкарбамату.



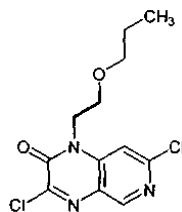
Розчин трет-бутил 6-хлор-4-фторпіридин-3-ілкарбамату (11,96г, 48,5ммоль) і 2-н-пропоксиетиламіну (11,8мл, 97,2ммоль, TCI) в етанолі (120мл) перемішували при кип'ятінні із зворотнім холодильником протягом 22 годин. Реакцію охолоджували до кімнатної температури і розчинник видаляли при пониженому тиску з одержанням жовтої твердої речовини, яку розтирали з діетиловим етером і фільтрували з одержанням 6-хлор-4-[(2-пропоксиетил)аміно]піридин-3-ілкарбамату, як білої твердої речовини. (13,08г, 82% вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,92 (1H), 6,54 (1H), 5,77 (1H), 5,11 (1H), 3,65 (2H), 3,44 (2H), 3,34-3,29 (2H), 1,65-1,56 (2H), 1,49 (9H), 0,94 (3H).

Стадія 4: Одержання 6-хлор- N^4 -(2-пропоксиетил)піридин-3,4-діаміну.



Розчин трет-бутил 6-хлор-4-[(2-пропоксиетил)аміно]піридин-3-ілкарбамату (7,08г, 21,4ммоль) в 1,4-діоксані (20мл) обробляли 4N HCl в 1,4-діоксані (100мл) і перемішували при кімнатній температурі одну годину. Реакцію розділяли між етилацетатом і насиченим розчином бікарбонату натрію. Шари розділяли і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, і розчинник видаляли при пониженому тиску з одержанням 6-хлор- N^4 -(2-пропоксиетил)піридин-3,4-діаміну як коричневого масла. (4,93г, 100% вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,63 (1H), 6,45 (1H), 4,67 (1H), 3,67 (2H), 3,43 (2H), 3,32-3,27 (2H), 2,92 (2H), 1,64-1,55 (2H), 0,93 (3H).

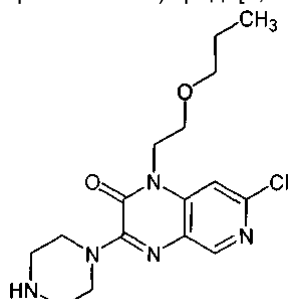
Стадія 5: Одержання 3,7-дихлоро-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-ону.



0°C розчин 6-хлор- N^4 -(2-пропоксиетил)піридин-3,4-діаміну (2,80г, 12,2ммоль) і діізопропілетиламіну (4,6мл, 25,7ммоль) в дихлорметані (100мл) обробляли метилхлороксоацетатом (1,1мл, 11,7ммоль, Aldrich), залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували чотири години. Реакцію

розводили дихлорметаном і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом магнію, і розчинник видаляли при пониженому тиску. Залишок розчиняли в толуолі (30мл) і нагрівали при 105°C протягом чотирьох годин. Розчинник видаляли при пониженому тиску і одержану тверду речовину переносили в дихлорметан (100мл) і обробляли оксалілхлоридом (2,1мл, 24,1ммоль) і ДМФА (3 краплі). Реакцію перемішували при кімнатній температурі 6 годин. Розчинник видаляли при пониженому тиску з одержанням коричневої твердої речовини. Її пропускали крізь колонку з силікагелем 70% етилацетат/гексан з одержанням 3,7-дихлоро-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-ону як білої твердої речовини. (2,44г, 66% вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,78 (1H), 7,59 (1H), 4,40 (2H), 3,80 (2H), 3,35 (2H), 1,52-1,46 (2H), 0,82 (3H).

Стадія 6: 7-хлор-3-(піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он.



Розчин

3,7-дихлоро-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-ону (193мг, 0,64ммоль), піперазину (118мг, 0,91ммоль, Aldrich) і триетиламіну (0,15мл, 1,07ммоль) в ТГФ (3мл) перемішували при кімнатній температурі одну годину. Реакцію розділяли між етилацетатом і водою. Шари розділяли і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, і розчинник видаляли при пониженому тиску з одержанням коричневого масла. Його пропускали крізь колонку з силікагелем використовуючи 80-100% етилацетат/гексан з одержанням 7-хлор-3-(піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-ону. (183мг, 72% вихід).

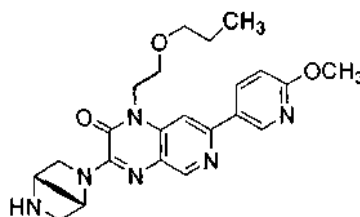
Стадія 7: Одержання 7-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-(піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-ону.

Розчин 7-хлор-3-(піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-ону (72мг, 0,18ммоль) в 1,4-діоксані (2,5мл) обробляли тетракіс(трифенілфосфін)паладієм (0) (19мг, 0,016ммоль, Strem) і перемішували при кімнатній температурі п'ять хвилин. Додавали теплий розчин 2-метокси-5-піридинборної кислоти (41мг, 0,27ммоль, Frontier) в етанолі (0,5мл) і 2,0М водний карбонат натрію (1,5мл). Суміш кип'ятили 2,0 години, фільтрували гарячим через целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розділяли між етилацетатом і водою і шари розділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, концентрували при пониженому тиску, і пропускали крізь

колонку з силікагелем використовуючи 2% метанол/дихлорметан. Фракції концентрували при пониженому тиску і розтирали з діетиловим етером. 7-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-(піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он одержували як рожевий порошок.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,77-8,74 (2H), 8,27-8,23 (1H), 7,64 (1H), 6,85 (1H), 4,42 (2H), 4,00-3,95 (7H), 3,79 (2H), 3,37 (2H), 3,07-3,03 (4H), 1,53-1,46 (2H), 0,78 (3H); ВРМС m/z 425,2293 (розраховано для $\text{M}+\text{H}$, 425,2296).

Приклад 2

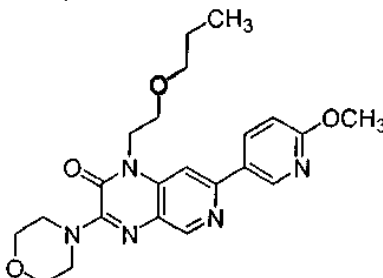


3-[(1S,4S)-2,5-діазабіцкло[2.2.1]гепт-2-ил]-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он

Одержували як описано в прикладі 1 використовуючи (1R,4R)-2,5-діазабіцкло[2.2.1]гептан на стадії 6.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,74-8,70 (2H), 8,41-8,22 (1H), 7,59 (1H), 6,84 (1H), 4,39 (2H), 4,00 (3H), 3,85-3,73 (5H), 3,37 (2H), 3,17 (2H), 1,87-1,76 (2H), 1,54-1,47 (3H), 0,87-0,76 (4H); ВРМС m/z 437,2316 (розраховано для $\text{M}+\text{H}$, 437,2296).

Приклад 3

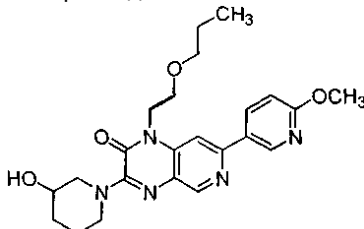


7-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-морфолін-4-іл-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он.

Одержували як описано в прикладі 1 використовуючи морфолін на стадії 6.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,77-8,75 (2H), 8,24 (1H), 7,64 (1H), 6,86 (1H), 4,42 (2H), 4,02-4,00 (7H), 3,86-3,83 (4H), 3,79 (2H), 3,36 (2H), 1,53-1,46 (2H), 0,78 (3H); ВРМС m/z 426,2109 (розраховано для $\text{M}+\text{H}$, 426,2136).

Приклад 4

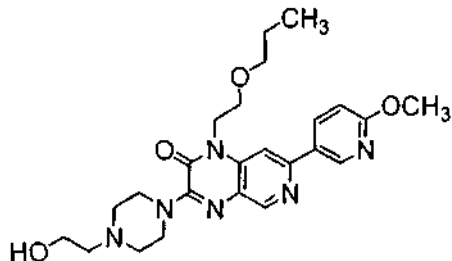


3-(3-гідроксипіперидин-1-іл)-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он.

Одержували як описано в прикладі 1 використовуючи 3-гідроксипіридин на стадії 6.

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

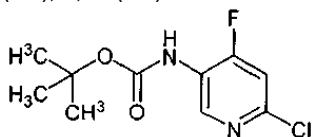
Приклад 5



3-[4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл]-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он

Стадія 1: Одержання трет-бутил 6-хлорпіридин-3-ілкарбамату.

Розчин 5-аміно-2-хлорпіридину (30,94г, 236ммоль, Aldrich) і ди-трет-бутидикарбонату (65,36г, 299ммоль, Aldrich) в 1,4-діоксані (300мл) перемішували при кип'ятінні із зворотнім холодильником протягом 20 годин. Додавали ще ди-трет-бутидикарбонат (8,30г, 38ммоль) і реакцію перемішували при кип'ятінні із зворотнім холодильником протягом 7 годин. Реакцію охолоджували до кімнатної температури і виливали у воду. Шари розділяли і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, і розчинник видаляли при пониженому тиску з одержанням коричневого масла. Масло розтирали з діетиловим етером і фільтрували з одержанням трет-бутил 6-хлорпіридин-3-ілкарбамату як жовто-коричневу тверду речовину. (49,84г, 92% вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,24 (м, 1H), 7,96 (1H), 7,27 (1H), 6,65 (1H), 1,51 (9H).

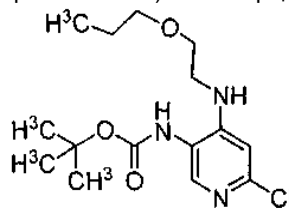


Стадія 2: Одержання трет-бутил 6-хлор-4-фторпіридин-3-ілкарбамату.

До -63°C розчину трет-бутил 6-хлорпіридин-3-ілкарбамату (24,99г, 109,3ммоль) і TMEDA (39мл, 260,0ммоль, Aldrich) в діетиловому етері (700мл) протягом 30 хвилин додавали 1,6М розчин n -бутиллітію в гексані (193мл, 308,8ммоль, Aldrich) підтримуючи температуру реакції -60° - -50°C . Реакцію перемішували при -60°C ще 10 хвилин після завершення додавання, потім нагрівали до -10°C і перемішували при -25° - -10°C протягом 2,0 годин. Реакцію охолоджували до -60°C і підтримуючи температуру нижче -50°C додавали розчин N -фторбензолсульфоніміду (53,49г, 169,6ммоль, Aldrich) в тетрагідрофурані (155мл). Це призводило до утворення осаду і перемішувати ставало складно. Реакцію потім залишали повільно нагрі-

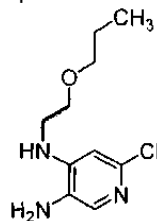
ватись до 0°C протягом 1 години. Реакцію гасили насиченим розчином хлориду амонію (400мл). Шари розділяли і водний шар екстрагували етилацетатом ($2 \times 250\text{мл}$). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску з одержанням маслянистої коричневої твердої речовини. Матеріал пропускати крізь колонку з силікагелем використовуючи 20% етилацетат/гексан. 6-хлор-4-фторпіридин-3-ілкарбамат одержували як жовту тверду речовину. (15,88г, 59% вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,09 (1H), 7,12 (1H), 6,55 (1H), 1,54 (с, 9H).

Стадія 3: Одержання трет-бутил 6-хлор-4-[(2-пропоксиетил)аміно]піридин-3-ілкарбамату.



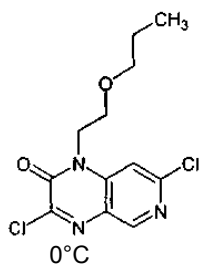
Розчин трет-бутил 6-хлор-4-фторпіридин-3-ілкарбамату (11,96г, 48,5ммоль) і 2- n -пропоксиетиламіну (11,8мл, 97,2ммоль, TCI) в етанолі (120мл) перемішували при кип'ятінні із зворотнім холодильником протягом 22 годин. Реакцію охолоджували до кімнатної температури і розчинник видаляли при пониженому тиску з одержанням жовтої твердої речовини, яку розтирали з діетиловим етером і фільтрували з одержанням 6-хлор-4-[(2-пропоксиетил)аміно]піридин-3-ілкарбамату як білої твердої речовини. (13,08г, 82% вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,92 (1H), 6,54 (1H), 5,77 (1H), 5,11 (1H), 3,65 (2H), 3,44 (2H), 3,34-3,29 (2H), 1,65-1,56 (2H), 1,49 (9H), 0,94 (3H).

Стадія 4: Одержання 6-хлор-(N^4 -(2-пропоксиетил)піридин-3,4-діаміну).



Розчин трет-бутил 6-хлор-4-[(2-пропоксиетил)аміно]піридин-3-ілкарбамату (7,08г, 21,4ммоль) в 1,4-діоксані (20мл) обробляли 4N HCl в 1,4-діоксані (100мл) і перемішували при кімнатній температурі одну годину. Реакцію розділяли між етилацетатом і насичений розчином бікарбонату натрію. Шари розділяли і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, і розчинник видаляли при пониженому тиску з одержанням 6-хлор- N^4 -(2-пропоксиетил)піридин-3,4-діаміну як коричневого масла. (4,93г, 100% вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,63 (1H), 6,45 (1H), 4,67 (1H), 3,67 (2H), 3,43 (2H), 3,32-3,27 (2H), 2,92 (2H), 1,64-1,55 (2H), 0,93 (3H).

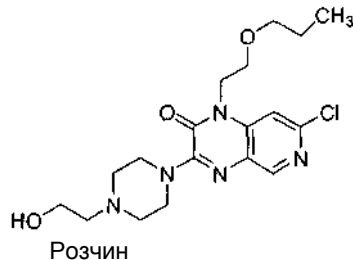
Стадія 5: Одержання 3,7-дихлоро-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он.



0°C розчин 6-хлор-N⁴-(2-пропоксиетил)піридин-3,4-діаміну (2,80г, 12,2ммоль) і діізопропілетиламіну (4,6мл, 25,7ммоль) в дихлорметані (100мл) обробляли метилхлороксоацетатом (1,1мл, 11,7ммоль, Aldrich), залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували чотири години. Реакцію розводили дихлорметаном і промивали насичений розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом магнію, і розчинник видаляли при пониженому тиску. Залишок розчиняли в толуолі (30мл) і нагрівали при 105°C чотири години. Розчинник видаляли при пониженому тиску і одержану тверду речовину переносили в дихлорметан (100мл) і обробляли оксалілхлоридом (2,1мл, 24,1ммоль) і ДМФА (3 краплі). Реакцію перемішували при кімнатній температурі 6 годин. Розчинник видаляли при пониженому тиску з одержанням коричневої твердої речовини. Її пропускали крізь колонку з силікагелем використовуючи 70% етилацетат/гексан з одержанням 3,7-дихлоро-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-ону як білої твердої речовини. (2,44г, 66% вихід). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,78 (1H), 7,59 (1H), 4,40 (2H), 3,80 (2H), 3,35 (2H), 1,52-1,46 (2H), 0,82 (3H).

В альтернативі, перетворення 6-хлор-N⁴-(2-пропоксиетил)піридин-3,4-діаміну із Стадії 3 у 7-хлор-1-(2-пропоксиетил)піrido[4,3-b]піразин-2,3(1H,4H)-діон Стадії 5 можна провести в одному реакторі використовуючи водний розчинник як описано на Стадіях V-VII на Схемі 4.

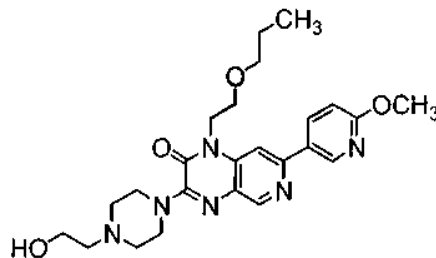
Стадія 6: 7-хлор-3-[4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл]-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он.



Розчин 3,7-дихлоро-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-ону (200мг, 0,66ммоль), 1-(2-гідроксиетил)піперазину (117мг, 0,90ммоль, Aldrich) і триетиламіну (0,27мл, 1,94ммоль) в ТГФ (3мл) перемішували при кімнатній температурі одну годину. Реакцію розділяли між етилацетатом і водою. Шари розділяли і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, і розчинник видаляли при пониженому тиску з одержанням 7-хлор-3-[4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл]-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-ону. (218мг, 83% вихід). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,48 (1H),

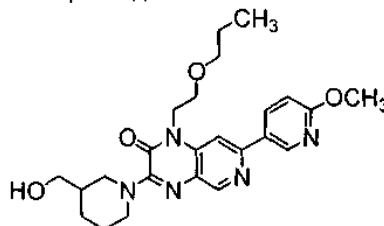
7,34 (1H), 4,33-4,30 (2H), 4,04-4,00 (4H), 3,76-3,72 (2H), 3,69-3,65 (2H), 3,38-3,34 (2H), 2,67-2,64 (4H), 2,62-2,58 (2H), 1,55-1,48 (2H), 0,87-0,82 (3H).

Стадія 7: Одержання 3-[4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл]-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-ону.



Розчин 7-хлор-3-[4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл]-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-ону (218мг, 0,55ммоль) в 1,4-діоксані (3,0мл) обробляли тетракіс(трифенілфосфін)паладієм (0) (19мг, 0,016ммоль, Strem) і перемішували при кімнатній температурі п'ять хвилин. Додавали теплий розчин 2-метокси-5-піридинборної кислоти (41мг, 0,27ммоль, Frontier) в етанолі (0,5мл) і 2,0М водний карбонат натрію (1,5мл). Суміш кип'ятили 2,0 години, фільтрували гарячим крізь целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розділяли між етилацетатом і водою, і шари розділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, концентрували при пониженому тиску, і пропускали крізь колонку з силікагелем використовуючи 2,5% метанол/дихлорметан. Фракції концентрували при пониженому тиску і розтирали з діетиловим етером. 7-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-(піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он одержували як рожевий порошок. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,77-8,76 (2H), 8,24 (1H), 7,64 (1H), 6,86 (1H), 4,43 (2H), 4,06-4,03 (4H), 4,00 (3H), 3,79 (2H), 3,71-3,67 (2H), 3,37 (2H), 2,78 (1H), 2,72-2,69 (4H), 2,66-2,62 (2H), 1,53-1,46 (2H), 0,78 (3H); ВРМС m/z 469,2572 (розраховано для M+H, 469,2558).

Приклад 6

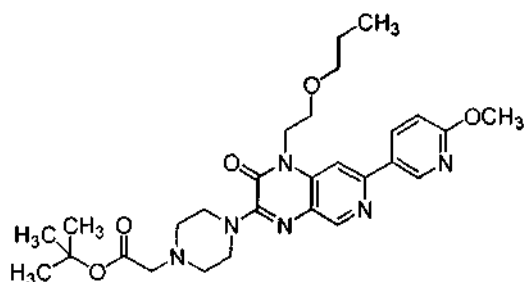


3-[3-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он.

Одержували як описано в прикладі 1 використовуючи піперидин-3-ілметанол на стадії 6.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,69 (1H), 8,67 (1H), 8,16 (1H), 7,56 (1H), 6,78 (1H), 4,39-4,32 (2H), 3,94-3,81 (6H), 3,79-3,64 (4H), 3,56-3,52 (1H), 3,32 (2H), 2,05-1,95 (1H), 1,84-1,78 (1H), 1,70-1,62 (2H), 1,50-1,41 (3H), 0,73 (3H); ВРМС m/z 454,2419 (розраховано для M+H, 454,2449).

Приклад 7

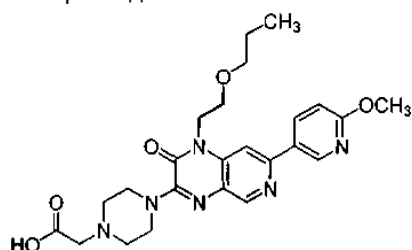


трет-бутил (4-[7-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-оксо-1-(2-пропоксиетил)-1,2-дигідропіридо[3,4-*b*]піразин-3-іл]піперазин-1-іл)ацетат

Одержували як в прикладі 1 використовуючи трет-бутил 2-(піперазин-1-іл)ацетат на стадії 6.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,77-8,75 (2H), 8,24 (1H), 7,64 (1H), 6,86 (1H), 4,42 (2H), 4,08 (4H), 4,01 (3H), 3,78 (2H), 3,37 (2H), 3,19 (2H), 2,77 (4H), 1,53-1,44 (11H), 0,78 (3H). ВРМС m/z 539,2949 (розраховано для $\text{M}+\text{H}$, 539,2976).

Приклад 8

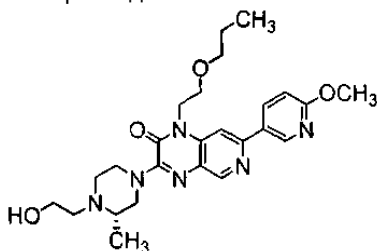


(4-[7-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-оксо-1-(2-пропоксиетил)-1,2-дигідропіридо[3,4-*b*]піразин-3-іл]піперазин-1-іл)оцтова кислота.

Розчин трет-бутил {4-[7-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-оксо-1-(2-пропоксиетил)-1,2-дигідропіридо[3,4-*b*]піразин-3-іл]піперазин-1-іл}ацетату (174мг, 0,32ммоль) в дихлорметані (3мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (2мл) і перемішували при кімнатній температурі 1 годину. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, розтирали з діетиловим етером, концентрували і перекристалізували з етилацетату і гексану і фільтрували. {4-[7-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-оксо-1-(2-пропоксиетил)-1,2-дигідропіридо[3,4-*b*]піразин-3-іл]піперазин-1-іл}оцтову кислоту одержували як білу тверду речовину. (81мг, 52% вихід).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8,76-8,74 (2H), 8,24 (1H), 8,09 (1H), 7,02 (1H), 4,61 (2H), 4,40 (4H), 4,17 (2H), 4,02 (3H), 3,84 (2H), 3,61-3,59 (4H), 3,38 (2H), 1,47-1,40 (2H), 0,73 (3H). ВРМС m/z 483,2361 (розраховано для $\text{M}+\text{H}$, 483,2350).

Приклад 9

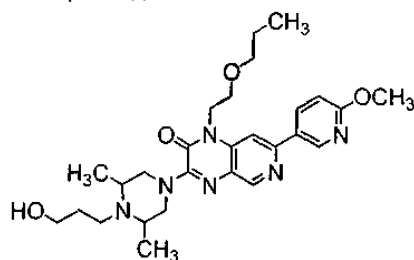


3-[(3S)-4-(2-гідроксиетил)-3-метилпіперазин-1-іл]-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-*b*]піразин-2(1H)-он.

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-((S)-2-метилпіперазин-1-іл)етанол на стадії 6.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,77-8,75 (2H), 8,24 (1H), 7,64 (1H), 6,86 (1H), 4,44-4,40 (4H), 4,00 (3H), 3,79 (2H), 3,74-3,67 (1H), 3,63-3,57 (2H), 3,41-3,35 (3H), 3,04-2,96 (2H), 2,76-2,72 (2H), 2,53-2,43 (1H), 2,41-2,36 (1H), 1,53-1,44 (2H), 1,17 (3H), 0,78 (3H). ВРМС m/z 483,2732 (розраховано для $\text{M}+\text{H}$, 483,2714).

Приклад 10

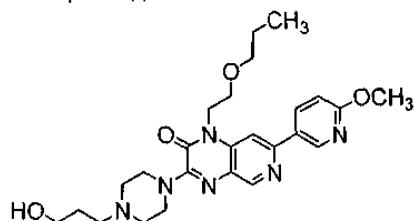


3-[4-(3-гідроксипропіл)-3,5-диметилпіперазин-1-іл]-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-*b*]піразин-2(1H)-он.

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 3-(2,6-диметилпіперазин-1-іл)пропан-1-ол на стадії 6.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,76-8,75 (2H), 8,24 (1H), 7,63 (1H), 6,86 (1H), 4,78-4,73 (2H), 4,42 (2H), 4,00 (3H), 3,97 (1H), 3,81-3,77 (4H), 3,37 (2H), 2,93-2,86 (4H), 2,70 (2H), 1,77-1,73 (2H), 1,53-1,46 (2H), 1,23 (6H), 0,78 (3H). ВРМС m/z 511,3026 (розраховано для $\text{M}+\text{H}$, 511,3027).

Приклад 11

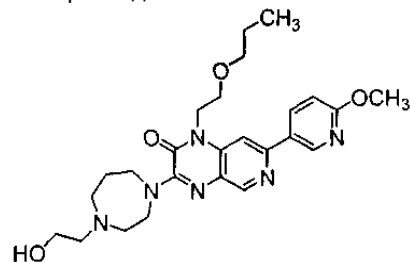


3-[4-(3-гідроксипропіл)піперазин-1-іл]-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-*b*]піразин-2(1H)-он.

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 3-(піперазин-1-іл)пропан-1-ол на стадії 6.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,78-8,76 (2H), 8,25 (1H), 7,65 (1H), 6,86 (1H), 4,42 (2H), 4,13-4,06 (4H), 4,01 (3H), 3,86 (2H), 3,79 (2H), 3,37 (2H), 2,76 (6H), 1,83 (2H), 1,53-1,46 (2H), 0,78 (3H). ВРМС m/z 483,2747 (розраховано для $\text{M}+\text{H}$, 483,2714).

Приклад 12

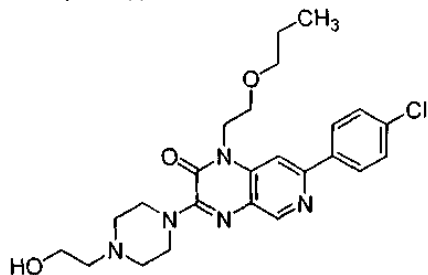


3-[4-(2-гідроксиетил)-1,4-діазепан-1-іл]-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он.

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(1,4-діазепан-1-іл)етанол на стадії 6.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,75-8,73 (2H), 8,24 (1H), 7,60 (1H), 6,86 (1H), 4,41 (2H), 4,13-4,11 (2H), 4,05-4,00 (5H), 3,78 (2H), 3,64 (2H), 3,38 (2H), 3,03 (2H), 2,82-2,76 (4H), 2,12 (2H), 1,54-1,47 (2H), 0,80 (3H). ВРМС m/z 483,2720 (розраховано для $\text{M}+\text{H}$, 483,2714).

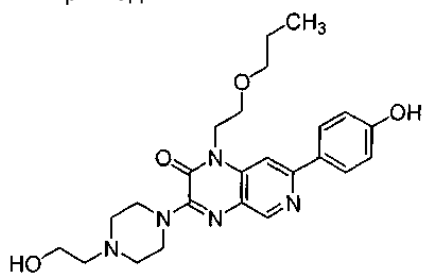
Приклад 13



7-(4-хлорфеніл)-3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол на стадії 6 і 4-хлорфенілборну кислоту на стадії 7. ВРМС m/z 472,2177 (розраховано для $\text{M}+\text{H}$, 472,2115).

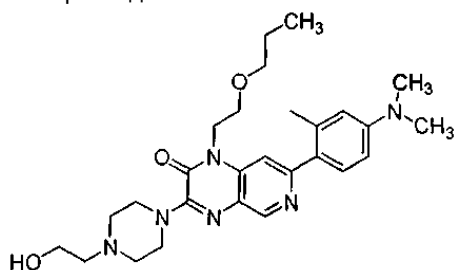
Приклад 14



3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-7-(4-гідроксифеніл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол на стадії 6 і 4-гідроксифенілборну кислоту на стадії 7. ВРМС m/z 454,2456 (розраховано для $\text{M}+\text{H}$, 454,2454).

Приклад 15

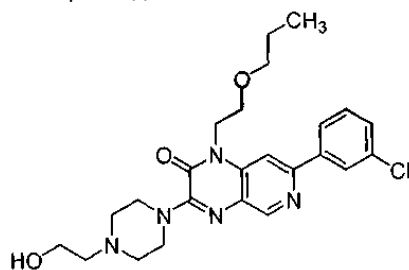


7-(4-(диметиламіно)-2-метилфеніл)-3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол на стадії 6 і 4-(диметиламіно)-2-метилфенілборну кислоту на

стадії 7. ВРМС m/z 496,2983 (розраховано для $\text{M}+\text{H}$, 496,3036).

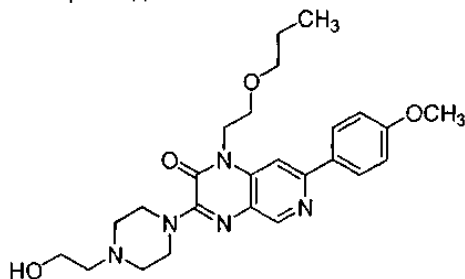
Приклад 16



7-(3-хлорфеніл)-3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол на стадії 6 і 3-хлорфенілборну кислоту на стадії 7. ВРМС m/z 472,2095 (розраховано для $\text{M}+\text{H}$, 472,2115).

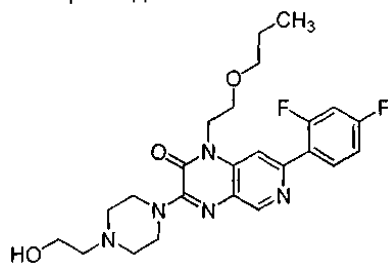
Приклад 17



3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-7-(4-метоксифеніл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол на стадії 6 і 4-метоксифенілборну кислоту на стадії 7. ВРМС m/z 468,2527 (розраховано для $\text{M}+\text{H}$, 468,2611).

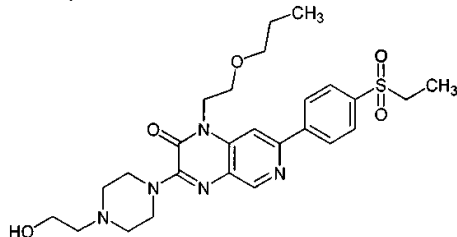
Приклад 18



7-(2,4-Дифторфеніл)-3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол на стадії 6 і 2,4-дифторфенілборну кислоту на стадії 7. ВРМС m/z 474,2299 (розраховано для $\text{M}+\text{H}$, 474,2317).

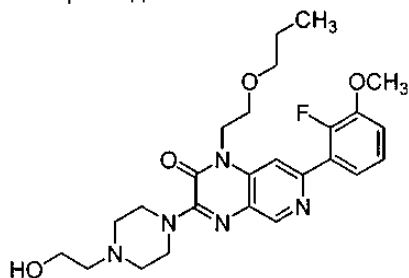
Приклад 19



7-(4-(етилсульфоніл)феніл)-3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-*b*]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол на стадії 6 і 4-(етилсульфоніл)фенілборну кислоту на стадії 7. ВРМС m/z 530,2369 (розраховано для $M+H$, 530,2437).

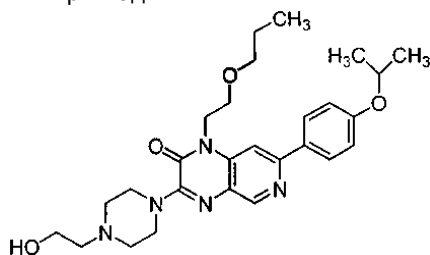
Приклад 20



7-(2-фтор-3-метоксифеніл)-3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-*b*]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол на стадії 6 і 2-фтор-3-метоксифенілборну кислоту на стадії 7. ВРМС m/z 486,2464 (розраховано для $M+H$, 486,2516).

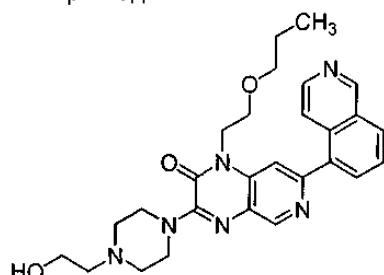
Приклад 21



3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-7-(4-ізопропоксифеніл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-*b*]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол на стадії 6 і 4-ізопропоксифенілборну кислоту на стадії 7. ВРМС m/z 496,2932 (розраховано для $M+H$, 496,2924).

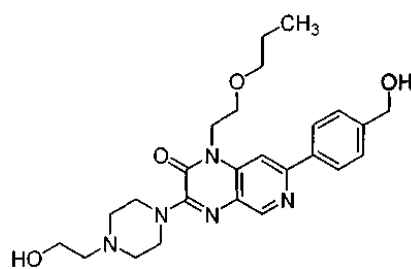
Приклад 22



3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-7-(ізохінолін-5-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-*b*]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол на стадії 6 і ізохінолін-5-іл-5-борну кислоту на стадії 7 ВРМС m/z 489,2621 (розраховано для $M+H$, 489,2621).

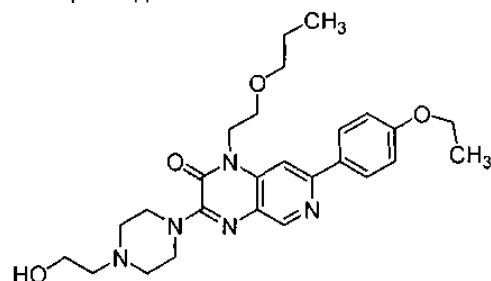
Приклад 23



3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-7-(4-(гідроксиметил)феніл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-*b*]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол на стадії 6 і 4-(гідроксиметил)фенілборну кислоту на стадії 7. ВРМС m/z 468,2537 (розраховано для $M+H$, 468,2611).

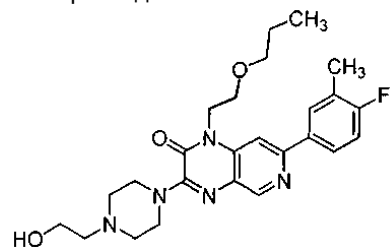
Приклад 24



7-(4-етоксифеніл)-3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-*b*]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол на стадії 6 і 4-етоксифенілборну кислоту на стадії 7. ВРМС m/z 482,2747 (розраховано для $M+H$, 482,2767).

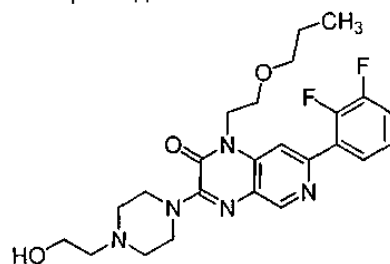
Приклад 25



7-(4-фтор-3-метилфеніл)-3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-*b*]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол на стадії 6 і 4-фтор-3-метилфенілборну кислоту на стадії 7. ВРМС m/z 470,2620 (розраховано для $M+H$, 470,2567).

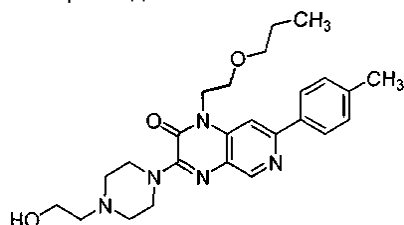
Приклад 26



7-(2,3-дифторфеніл)-3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол на стадії 6 і 2,3-дифторфенілборну кислоту на стадії 7. ВРМС m/z 474,2396 (розраховано для $M+H$, 474,2317).

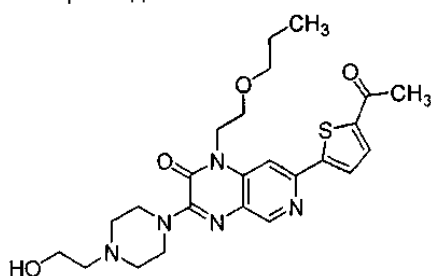
Приклад 27



3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)-7-п-толілпіrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол на стадії 6 і 4-метилфенілборну кислоту на стадії 7. ВРМС m/z 452,2651 (розраховано для $M+H$, 452,2661).

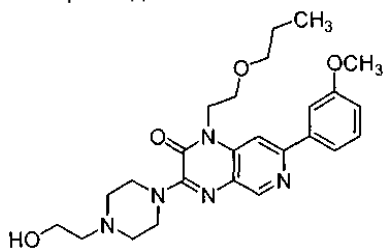
Приклад 28



7-(5-ацетилтіофен-2-іл)-3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол на стадії 6 і 5-ацетилтіофен-2-іл-2-борну кислоту на стадії 7. ВРМС m/z 486,2128 (розраховано для $M+H$, 486,2175).

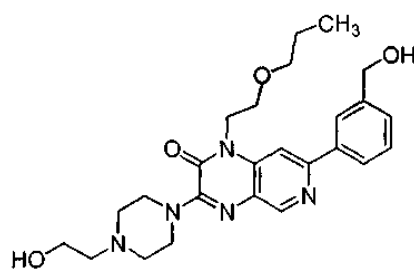
Приклад 29



3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-7-(3-метоксифеніл)-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол на стадії 6 і 3-метоксифенілборну кислоту на стадії 7. ВРМС m/z 468,2603 (розраховано для $M+H$, 468,2611).

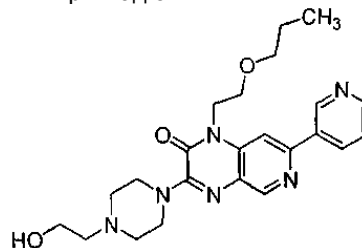
Приклад 30



3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-7-(3-(гідроксиметил)феніл)-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол на стадії 6 і 3-(гідроксиметил)фенілборну кислоту на стадії 7. ВРМС m/z 468,2550 (розраховано для $M+H$, 468,2611).

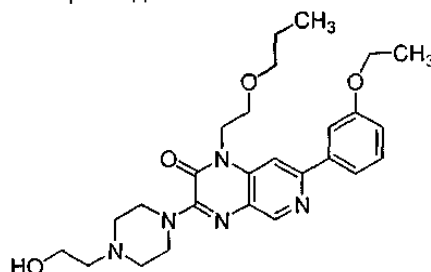
Приклад 31



3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)-7-(піридин-3-іл)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол на стадії 6 і піридин-3-іл-3-борну кислоту на стадії 7. ВРМС m/z 439,2361 (розраховано для $M+H$, 439,2458).

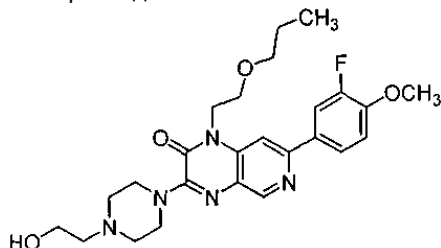
Приклад 32



7-(3-етоксифеніл)-3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піrido[3,4-b]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол на стадії 6 і 3-етоксифенілборну кислоту на стадії 7. ВРМС m/z 482,2743 (розраховано для $M+H$, 482,2767).

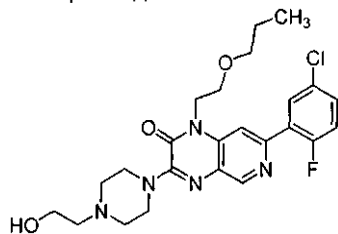
Приклад 33



7-(3-фтор-4-метоксифеніл)-3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-*b*]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол на стадії 6 і 3-фтор-4-метоксифенілборну кислоту на стадії 7. ВРМС m/z 486,2608 (розраховано для $M+H$, 486,2516).

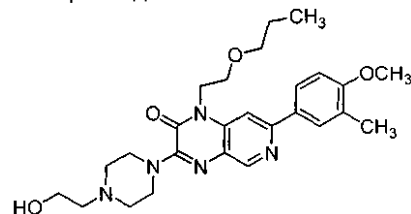
Приклад 34



7-(5-хлор-2-фторфеніл)-3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-*b*]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол на стадії 6 і 5-хлор-2-фторфенілборну кислоту на стадії 7. ВРМС m/z 490,1991 (розраховано для $M+H$, 490,2021).

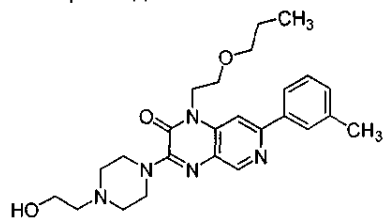
Приклад 35



3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-7-(4-метокси-3-метилфеніл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-*b*]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол на стадії 6 і 4-метокси-3-метилфенілборну кислоту на стадії 7. ВРМС m/z 482,2771 (розраховано для $M+H$, 482,2767).

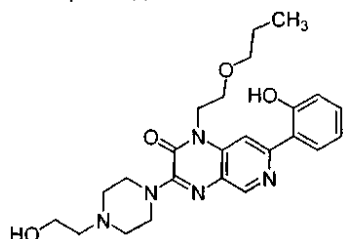
Приклад 36



3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)-7-*m*-толілпіридо[3,4-*b*]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол на стадії 6 і 3-метилфенілборну кислоту на стадії 7. ВРМС m/z 452,2672 (розраховано для $M+H$, 452,2661).

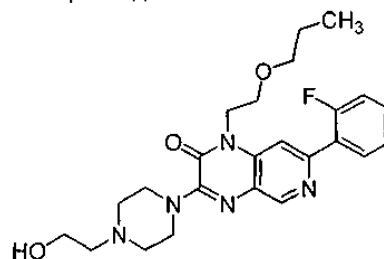
Приклад 37



3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-7-(2-гідроксифеніл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-*b*]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол на стадії 6 і 2-гідроксифенілборну кислоту на стадії 7. ВРМС m/z 454,2383 (розраховано для $M+H$, 454,2383).

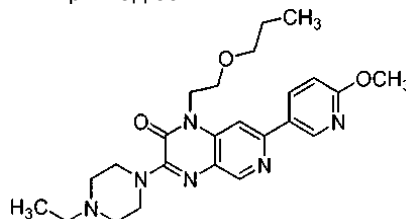
Приклад 38



7-(2-фторфеніл)-3-(4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-*b*]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-(піперазин-1-іл)етанол на стадії 6 і 2-фторфенілборну кислоту на стадії 7. ВРМС m/z 456,2417 (розраховано для $M+H$, 456,2411).

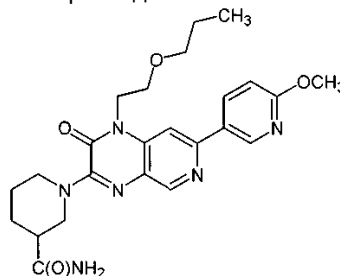
Приклад 39



3-(4-етилпіперазин-1-іл)-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-*b*]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 1-етилпіперазин на стадії 6. НРМС m/z 453,3 (розраховано для $M+H$, 453,5).

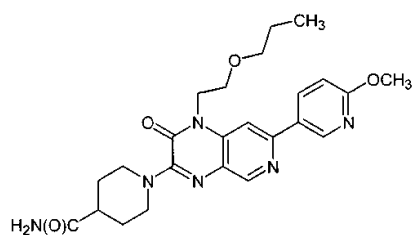
Приклад 40



1-(1,2-дигідро-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-оксо-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-*b*]піразин-3-іл)піперидин-3-карбоксамід

Одержували як в прикладі 1 використовуючи піперидин-3-карбоксамід на стадії 6. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,82-8,78 (2H), 8,28-8,26 (1H), 7,69 (1H), 7,26 (1H), 6,88-6,85 (1H), 5,67 (1H), 4,52-4,40 (2H), 4,23-4,18 (1H), 4,02 (3H), 3,90-3,71 (4H), 3,44-3,37 (2H), 2,71-2,66 (1H), 2,31-2,25 (1H), 1,92-1,77 (3H), 1,60-1,45 (3H), 0,90-0,80 (3H); НРМС m/z 467,2 (розраховано для $M+H$, 467,5).

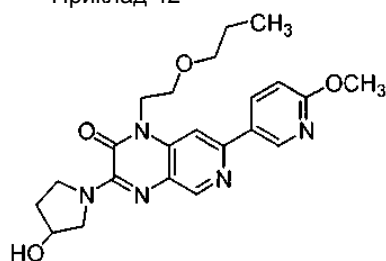
Приклад 41



1-(1,2-дигідро-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-оксо-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-*b*]піразин-3-іл)піперидин-4-карбоксамід

Одержували як в прикладі 1 використовуючи піперидин-4-карбоксамід на стадії 6. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,78-8,74 (2H), 8,28-8,25 (1H), 7,66 (1H), 6,88-6,85 (1H), 5,58-5,53 (2H), 4,99-4,96 (2H), 4,46-4,28 (2H), 4,02 (3H), 3,84-3,79 (2H), 3,44-3,37 (2H), 3,13-3,07 (2H), 2,65 (1H), 2,06-1,86 (3H), 1,56-1,47 (3H), 0,90-0,82 (3H); НРМС m/z 467,2 (розраховано для $\text{M}+\text{H}$, 467,5).

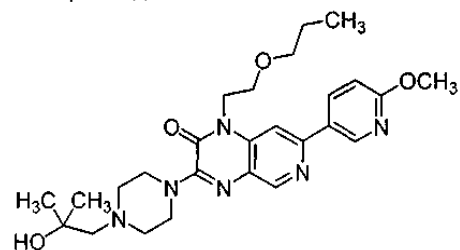
Приклад 42



3-(3-гідроксипіролідин-1-іл)-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-*b*]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи піролідин-3-ол на стадії 6. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,74-8,71 (2H), 8,26-8,23 (1H), 7,61 (1H), 6,86-6,84 (1H), 4,73 (1H), 4,43-4,01 (9H), 3,79-3,76 (2H), 3,40-3,37 (2H), 2,08 (3H), 1,57-1,39 (2H), 0,90-0,82 (3H); НРМС m/z 426,2 (розраховано для $\text{M}+\text{H}$, 426,5).

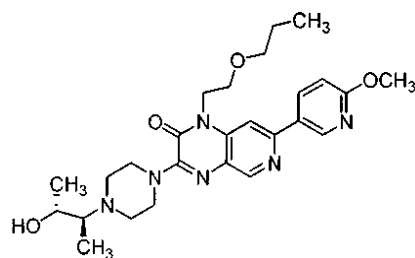
Приклад 43



3-(4-(2-гідрокси-2-метилпропіл)піперазин-1-іл)-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-*b*]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 2-метил-1-(піперазин-1-іл)пропан-2-ол на стадії 6. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,75 (2H), 8,24-8,22 (1H), 7,61 (1H), 6,84-6,82 (1H), 4,42-4,39 (2H), 3,99 (7H), 3,81-3,76 (2H), 3,38 (2H), 3,10-3,00 (1H), 2,81-2,78 (4H), 2,39 (2H), 1,53-1,46 (2H), 1,25 (6H), 0,81-0,75 (3H); НРМС m/z 497,4 (розраховано для $\text{M}+\text{H}$, 497,6).

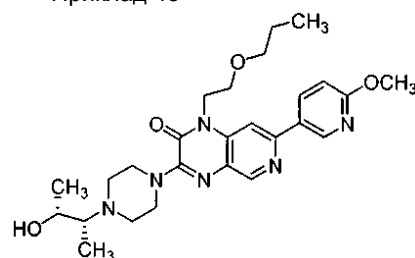
Приклад 44



3-(4-((2S,3R)-3-гідроксибутан-2-іл)піперазин-1-іл)-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-*b*]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи (2R,3S)-3-(піперазин-1-іл)бутан-2-ол на стадії 6. ВРМС m/z 497,4 (розраховано для $\text{M}+\text{H}$, 497,6).

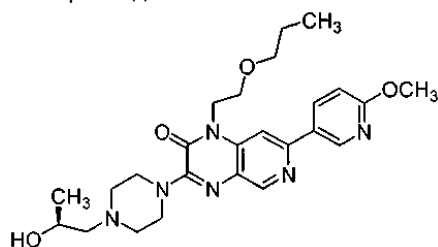
Приклад 45



3-(4-((2R,3R)-3-гідроксибутан-2-іл)піперазин-1-іл)-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-*b*]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи (2R,3R)-3-(піперазин-1-іл)бутан-2-ол на стадії 6. ВРМС m/z 497,4 (розраховано для $\text{M}+\text{H}$, 497,6).

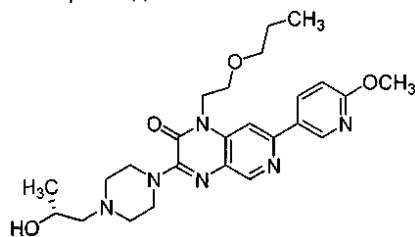
Приклад 46



3-(4-((S)-2-гідроксипропіл)піперазин-1-іл)-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-*b*]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи (S)-1-(піперазин-1-іл)пропан-2-ол на стадії 6. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,76 (2H), 8,25 (1H), 7,62 (1H), 6,85-6,82 (1H), 4,71 (2H), 4,43-3,91 (7H), 3,80-3,74 (2H), 3,38-3,35 (2H), 2,83-2,80 (2H), 2,57-2,54 (2H), 2,38-2,29 (2H), 1,54-1,45 (2H), 1,32-1,25 (5H), 0,96-0,79 (3H); ВРМС m/z 483,3 (розраховано для $\text{M}+\text{H}$, 483,6).

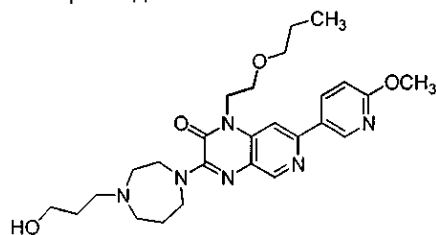
Приклад 47



3-(4-((R)-2-гідроксипропіл)піперазин-1-іл)-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-*b*]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи (R)-1-(піперазин-1-іл)пропан-2-ол на стадії 6. ВРМС m/z 483,3 (розраховано для М+Н, 483,6).

Приклад 48



3-(4-(3-гідроксипропіл)-1,4-діазепан-1-іл)-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-пропоксиетил)піридо[3,4-b]піразин-2(1H)-он

Одержували як в прикладі 1 використовуючи 3-(1,4-діазепан-1-іл)пропан-1-ол на стадії 6. ВРМС m/z 497,4 (розраховано для М+Н, 497,6).

О. In Vitro Дослідження

Спосіб 1: Дослідження сцинтиляційної подібності інгібування ФДЕ 5 тромбоцитів людини

IC₅₀ тестованої сполуки можна виміряти використовуючи in vitro дослідження в якому використовується фермент ФДЕ5 виділений з тромбоцитів людини. IC₅₀ є концентрацією тестованої сполуки, що необхідна для інгібування гідролізу цГМФ до ГМФ ферментом ФДЕ5 на 50% стосовно активності неінгібованих контролів. Фермент ФДЕ5 для дослідження в дослідженні можна одержати з тромбоцитів людини використовуючи прийнятну модифіковану методику Thompson, WJ et al.; Biochemistry 18(23), 5228-5237, 1979, як описано Ballard SA et al.; J. Urology 159(6), 2164-2171, 1998. Одержаний такий чиним фермент ФДЕ5 можна

використати для каталізу гідролізу [³H]цГМФ (Amersham Biosciences) до 5' нуклеотиду [³H]ГМФ. [³H]ГМФ зв'язується з SPA кульками силікату ітрію (Amersham Biosciences) і детектували сцинтиляційними вимірюваннями. Більш особливо, дію тестованої сполуки при різних концентраціях можна оцінити в дослідженні шляхом контактування сполуки з фіксованою кількістю ферменту ФДЕ5 в присутності субстрату (цГМФ або цАМФ в 3:1 співвідношенні неміченого до [³H]-міченого). Сцинтиляційні вимірювання можна використати, як описано вище, для визначення відносної активності ферменту ФДЕ5. Потім можна розрахувати інгібування активності ферменту ФДЕ5 відносно загальної активності ферменту ФДЕ5 неінгібованих контролів.

ФДЕ5 IC₅₀ дослідження: формат 96-лунокового мікротитрованого планшету

Реагенти

Буфер А: 20мМ Tris-HCl, 5мМ MgCl₂ pH7,4

Буфер В: 2мг/мл BSA в Буфері А (буфер ферменту)

цГМФ субстрат: Кінцева концентрація 500нМ в дослідженні

Кількість доданого ³H-міченого субстрату залежить від специфічної активності [³H]цГМФ, і цГМФ субстрат розводили 10мМ готового холодного цГМФ в Буфері А для кінцевої концентрації субстрату 500нМ в дослідженні.

Фермент ФДЕ: Одержували в Буфері В. Фактор розведення визначається активністю ферменту.

SPA кульки: 20мг/мл суспензію одержували в dH₂O.

Позитивний контроль	Негативний контроль	Стандарт/Тестована сполука
2мкл 100% ДМСО	2мкл 100% ДМСО	2мкл Стандарт/Тестованої сполуки
25мкл Буферу А	25мкл Буферу А	25мкл Буферу А
25мкл Ферменту	25мкл Буферу В	25мкл Ферменту
50мкл Субстрату	50мкл Субстрату	50мкл Субстрату
50мкл SPA для зуп.	50мкл SPA для зуп.	50мкл SPA для зуп.

Готові стандарти і тестовані сполуки одержували з концентрацією 5мМ в 100% ДМСО. Сполуку серійно розводили в планшеті для розведення використовуючи 10-точковий 1/2 log формат розведення. 2мкл розведеної сполуки додавали двічі до лунок планшету дослідження. Додавали 2мкл 100% ДМСО до контрольних лунок. До всіх лунок додавали 25мкл Буферу А. До лунок негативного контролю додавали 25мкл Буферу В. До лунок, що залишились, додавали 25мкл ферменту. До кожної лунки додавали 50мкл субстрату. Планшети закривали і інкубували 60 хвилин на планшетному шейкері при 30°C. Для зупинення реакції додавали 50мкл SPA кульок. Планшети знову закривали і збовтували 15 хвилин дозволяючи кулькам зв'язати ГМФ продукт. Кульки залишали стояти 30 хвилин і потім зчитували на сцинтиляційному лічильнику NXT TopCount. Дані аналізують по підігнаній кривій, що використовується для скринінгу на основі планшету. Відсоток інгібування в цьому дослідженні розраховують наступним чином:

Інгібування (%) = [(середній максимум-значення сполуки)/(середній максимум-середній мінімум)]×100.

IC₅₀ значення визначали з сигмоїдальних кривих доза-відповідь активності ферменту до концентрації сполуки.

Спосіб 2: Альтернативне дослідження сцинтиляційної подібності інгібування ФДЕ 5 тромбоцитів людини

IC₅₀ тестованої сполуки також можна виміряти в альтернативній in vitro методиці, що відрізняється від Способу 1, як описано нижче:

Дослідження ФДЕ5 IC₅₀: формат 96-лунокового мікротитрованого планшету

Реагенти

Буфер А: 20мМ Tris-HCl, 5мМ MgCl₂, pH7,4

Буфер В: 2мг/мл BSA в Буфері А (буфер ферменту)

цГМФ субстрат: Кінцева концентрація 50нМ в дослідженні

Кількість доданого ^3H -міченого субстрату залежить від специфічної активності $[^3\text{H}]\text{цГМФ}$, і його розводили в Буфері А.

Фермент ФДЕ: Одержували в Буфері В. Фактор розведення визначається активністю ферменту.

SPA кульки: 4мг/мл суспензію одержували в dH_2O .

Позитивний контроль	Негативний контроль	Стандарт/Тестована сполука
3мкл 100% ДМСО	3мкл 100% ДМСО	3мкл Стандарт/Тестованої сполуки
27мкл Буферу А	27мкл Буферу А	27мкл Буферу А
30мкл Ферменту	30мкл Буферу В	30мкл Ферменту
30мкл Субстрату	30мкл Субстрату	30мкл Субстрату
30мкл SPA для зуп.	30мкл SPA для зуп.	30мкл SPA для зуп.

Готові стандарти і тестовані сполуки одержували з концентрацією 2мМ в 100% ДМСО. Тестовану сполуку серійно розводили в планшеті для розведення використовуючи 8-точковий $1/5 \log$ формат розведення, так що стартова концентрація в дослідженні є 2мМ для початкового IC_{50} скринінгу. До лунок планшетів дослідження додавали 27мкл Буферу А. З планшету для розведення, вводять дві порції 3мкл розведеної сполуки або додають 3мкл 100% ДМСО (для позитивного і негативного контролю). Додають 30мкл ферменту. Для лунок негативного контролю, Буфер В заміщують ферментом. До всіх лунок додають 30мкл міченого субстрату.

Після інкубування 60 хвилин при кімнатній температурі, реакцію зупиняють додаючи 30мкл кульок силікату ітрію. Ці кульки є густими і потребують постійного перемішування при додаванні до планшету. Планшети закривають і збовтують на планшетному шейкері п'ятнадцять хвилин дозволяючи кулькам зв'язати ГМФ продукт.

Після стояння кульок 30 хвилин, планшети зчитують на сцинтиляційному лічильнику NXT

TopCount і дані аналізують наступним чином. Відсоток інгібування розраховують використовуючи значення 0% і 100% контролю на кожному планшеті. Потім розраховували оцінки 4-параметрів логістичних сигмоїдних моделей доза-відповідь використовуючи значення лункового відсотку інгібування для сполуки. Формула для чотирьох параметрів логістичної моделі може бути виражена як $Y = ((a-d)/(1+(X/c)^b)) + d$, де Y є відповіддю, X є концентрацією, a є нижньою асимптотою (мінімальна відповідь), d є верхньою асимптотою (максимальна відповідь), c є IC_{50} моделі (в тих же самих одиницях як X), і b є нахил (як описано в De Lean, A., P. J. Munson, and D. Rodbard ("Simultaneous analysis of families of sigmoidal curves: application to bioassay, radioligand assay, and physiological dose-response curves." Am. J. Physiol. 235(2): E97-E102, 1978). Ці припущення використовували для розрахунку концентрації, що відповідає 50% інгібуванню.

Сполуки тестували у відповідності із Способом 2 вище одержуючи IC_{50} значення описані в Таблиці С.

Таблиця С

Приклад №	ФДЕ5 IC_{50} (нМ)
1	3,28
2	2,38
3	1,01
4	0,225
5	0,203
6	0,313
7	0,083
8	0,517
9	0,248
10	0,193
11	0,177
12	0,721
13	1,35
14	832
15	1190
16	3,34
17	7,71
18	29,9
19	102

Приклад №	ФДЕ5 IC_{50} (нМ)
25	1,87
26	47,1
27	9,31
28	43,1
29	3,07
30	311
31	45,8
32	158
33	13,6
34	12,6
35	1,69
36	423
37	18,1
38	42,2
39	0,217
40	0,296
41	0,249
42	0,421
43	0,208

20	1,59	44	0,33
21	413	45	0,295
22	>2000	46	0,306
23	1790	47	0,226
24	1400	48	1,07

Р. Ex Vivo дослідження

Спосіб 3: Дослідження аортного кільця

Тестовану сполуку можна дослідити в ex vivo дослідженні, що вимірює безпосереднє розслаблення аортного кільця у щурів викликане сполукою. В цьому дослідженні, тестовану сполуку викликає розслаблення аортного кільця шляхом підсилення цГМФ сигналу викликаного стабільним донором екзогенного окису азоту, діетилтриамін NONOат (діазен-1-ію-1,2-діолат) ("DETA-NO"). EC₅₀, з 95% довірчий інтервал, для сполук-викликаного розслаблення розраховують як індекс активності. EC₅₀ є концентрацією тестованої сполуки, яка забезпечує 50% від максимально можливої ефективної відповіді на тестовану сполуку.

Самців щурів Sprague-Dawley (250-350г) умертвляли удушенням використовуючи CO₂ і їх грудні аорти обережно видаляли і поміщали в буфер Кребса. Від аорт потім обережно відрізали вільну з'єднувальну тканину і розділяли на 8 частин, кожна 3-4мм довжиною.

Аортні кільця суспендували між паралельними стальними дротами у водному кожусі (37°C), 15мл ванні для тканини при прикладеній напрузі 1 грам. Напругу вимірювали використовуючи ізометричний перетворювач напруги і зчитували використовуючи систему платформи тканини Ponemah. Кожному зразку дозволили врівноважитись протягом принаймні 60 хвилин перед тестуванням сполуки. Протягом цього часу, тканини також інкубували з 200мкМ NG-монометил L-аргініну ("L-NMMA"), і інкубувальне середовище змінювали кожні 15-20 хвилин (L-NMMA додають після кожного промивання підтримуючи кінцеву концентрацію 200мкМ в кожній ванні для тканини).

Після періоду врівноважування, знімали базову напругу для кожної тканини. Оцінювали вазоконстрикторну відповідь на фенілефрин (1мкМ) і коли відповідь на фенілефрин досягає максимуму, після цього досліджували васкулярну реактивність шляхом заміни ацетилхоліном (1мкМ). Після промивання, знімали друге базове значення після додавання вазоконстриктору норадреналін (25нМ) до кожної ванни і інкубували тканини протягом часу (приблизно 15 хвилин) достатнього для того що тканини досягли стабільного тону. Рух екзогенного окису азоту забезпечують використовуючи стабільний донор окису азоту, DETA-NO. Концентрацію DETA-NO титрують (кумулятивно в піл-log збільшенням) для досягнення приблизно 5-15% розслаблення норадреналін-викликаного попереднього звуження. В одному кільці будували кумулятивні криві концентрація-відповідь, типово використовуючи 5 доз/кільце і залишали на 15 хвилин між кожним додаванням.

Спосіб 4: Альтернативне дослідження аортного кільця

Спосіб 3 можна модифікувати для забезпечення альтернативного протоколу для вимірювання безпосередньої релаксації аортних кілець щурів на які діє тестована сполука. Цей альтернативний спосіб відрізняється від Способу 3, як описано нижче:

Для альтернативного способу, спочатку видаляли ендотелій шляхом обережного розтирання просвіту судини між пальцями перед одержанням кілець (денудовані кільця). До тканини у стані спокою прикладали напругу в 2 грами і оцінювали вазоконстрикторну відповідь на максимальну концентрацію фенілефрину (1мкМ), після чого (після промивання) двох додаткових дій 300нМ фенілефрину. Будували залежність концентрація-відповідь норадреналіну для кожної тканини в інтервалі концентрацій 0,1-300нМ. Після промивання, тканини стискали EC₉₀ концентрацією норадреналіну для тестованої сполуки.

Q. Біологічні протоколи - In Vivo дослідження

Спосіб 5: Дослідження Culex™

Дію тестованої сполуки на системний артеріальний тиск крові можна оцінити в моделі свідомих попередньо канюльованих спонтанно гіпертонічних щурів ("SHR"). Це дослідження проводили використовуючи систему автоматичного семплера крові ("ABS"). Система Culex™ ABS (Bioanalytical System, Inc., West Lafayette, IN) містить ноутбук, чотири контрольні блоки і метаболічні клітки. Ця ABS система дозволяє відбирати багато зразків крові у одного щура без виникнення стресу у тварини. Крім того, ABS система дозволяє відбирати зразки сечі, що можуть потенційно використовуватись для біомаркерних ідентифікацій. Завдяки такому підходу, проводять дослідження ефективності і стандартні фармакокінетичні дослідження на свідомих необмежених SHR щурах одночасно визначаючи взаємозв'язок між концентрацією лікарського засобу в плазмі або потенційним біомаркером(ами) і фармакологічно дією (зниження середнього артеріального тиску крові).

SHR щурів віком 12-16 тижнів, вагою приблизно 300г, піддавали хірургічному введенню канюлі в яремну вену і праву сонну артерію. Після хірургічного відновлення, тварин поміщали в Culex™ клітки і прив'язували до лап що відповідають за рух сенсор, що контролює рух клітки, коли тварина рухається, для попередження катетерів від сплутування. З'єднували правий яремний катетер і стерильною трубкою Culex™ для відбору зразків крові і лівий яремний катетер для введення сполуки, і катетер в правій яремній артерії під'єднували до датчику тиску для контролювання тиску крові. Для підтримання розкритості катетерів, праву яремну канюлю підтримує функцію "схильності" Culex™, що наповнює катетер 20мкл гепаринізованого саліну (10одиниць/мл) кожні 12 хвилин або

між відборами зразків, і ліву яремну канюлю наповнювали гепаринізованим саліном (20 одиниць/мл). Відкритість правої канюлі сонної артерії підтримували повільним вливанням гепаринізованого саліну або безпосередньо в подовжену трубку, коли тиск крові не реєструється, або через датчик тиску під час контролю тиску крові. Тварин залишали акліматизуватись принаймні дві години перед оцінкою сполук. Тестовану сполуку можна вводити внутрішньовенно або за допомогою орального зонду. Протоколи відбору зразків (час і об'єм відбору) програмували використовуючи програмне забезпечення Culex™. Загальна кількість відібраної крові для кожної тварини не перевищувала 750 мкл/24 г і 10 мл/кг протягом двох тижнів. Контролювали серцевий ритм, тиск крові і концентрацію лікарського засобу. Системний артеріальний тиск крові і серцевий ритм знімали PONEMAN (Gould Instrument System, Valley View, OH), датчик тиску з системою збору даних для запису тиску крові і серцевого ритму, протягом 6-24 годин виходячи з експериментального протоколу. Аналізували середній артеріальний тиск крові (первинна кінцева точка) для оцінки ефективності сполуки.

Зразки крові аналізували вимірюючи концентрації лікарського засобу в плазмі, використовуючи спосіб PX/MC/MC описаний нижче, і оцінюючи потенціальні біомаркери.

Спосіб PX/MC/MC

Одержання зразка: Зразки плазми (50 мкл невідомого, контрольного або чистого) змішували з 10 мкл ацетонітрилу:вода або стандартним розчином тестованої сполуки і 150 мкл внутрішнього стандартного розчину (100 нг/мл тестованої сполуки в ацетонітрилі). Суміш центрифугували при 3000 об./хв. 5 хв., і 125 мкл надосадкової рідини переносили до 96 лункового планшету. Розчинник упарювали в потоці азоту і залишок відновлювали 80 мкл ацетонітрилу/0,1% водної мурашиної кислоти (20:80 о/о).

20 мкл кожного одержаного зразку ін'єктували в колонку Phenomenex Synergi 4 мкм MAX-RP 2,0×75 мм і елюювали із 0,4 мл/хв використовуючи градієнт елювання від 0,1% водної мурашиної кислоти (рухома фаза А) до ацетонітрилу (рухома фаза В). Градієнтна програма складається з початкового застосування 90% рухомої фази А, з наступним лінійним градієнтом до 75% рухомої фази В з 0,2 до 1,15 хв. після ін'єктування і тримали 75% рухомої фази В до 2,0 хв. Рухому фазу лінійно змінювали до 90% рухомої фази А з 2,00 до 2,10 хвилини, і наступне ін'єктування мало місце на 3,00 хв. Детектування проводили за допомогою мас спектрометрії використовуючи електроспрей іонізацію з позитивним іоном (ESI) з багаторазовим моніторингом реакції за змінами m/z 454,00 (MH⁺ тестованої сполуки) → m/z 408,00, m/z 466,24 (MH⁺ тестованої сполуки) → 409,33. Напруга розпилення становила 5000. Будували калібрувальну криву використовуючи співвідношення площин піків аналізу відносно внутрішнього стандарту. Визначали предметні концентрації шляхом інверсного прогнозування виходячи із співвідношення площин піків стосовно калібрувальної кривої.

Спосіб 6: Імплантація радіопередатчиків і наступне телеметричне дослідження тиску крові у щурів із спонтанною гіпертензією

SHR щурів анестезіювали ізофлураном використовуючи пристрій для анестезії ізофлураном, що відкалібрований для вивільнення ізофлурану в об'ємних відсотках при пропусканні кисню через внутрішні камери пристрою. Тварин поміщали в індукційну камеру і вводили ізофлуран 4-5% для досягнення хірургічної анестезії, щуром потім подавалось 1-2% ізофлурану під час хірургічного втручання через захисний конус, з вивільненням ізофлурану через менший ізофлурановий анестезіювальний пристрій на хірургічному столі.

Після анестезіювання, щурам імплантували передатчики використовуючи асептичні методики використовуючи комерційно доступні стерильні радіотелеметричні модулі (Data Sciences, International, Roseville, MN 55113-1136). Перед операцією, хірургічне поле брили, розтирали протимікробним розчином Dial™ (що містить 4% глюконату хлоргексидину і 4% ізопропілового спирту) після чого обробляли йодом (10%), розпалюваний розчин. Проводили 2,5-3,0 см лапаротомію і радіотелеметричні модулі імплантували в очеревину, з кінчиком катетера вставленим в очеревинну аорту. Дитячі ретрактори Вейтланера використовували для утримання м'яких тканин. 1 см ділянку очеревинної аорти частково розсікали і цю ділянку коротко перетискали, проколюючи голкою 21 розміру і кінець катетера передатчика вводили у судину і закріплювали однією 4,0 шовковою ниткою фіксуючи до сусіднього поперекового м'язу. Тіло передатчика втім вводили в очеревинну порожнину і одночасно прикріплювали до стінки очеревинного м'язу закриваючи 4,0 шовковою ниткою. Шар шкіри закривали підшкірним безперервним 4,0 швом. Проводи підшкірне (п.ш.) введення маркаїну після місцевої обробки йодом по і навколо лінії шва, відповідно, на закривання. Всі щури одержують пост операційну ін'єкцію бупренорфіну @ 0,05 мг/кг, п.ш. перед поверненням свідомості. Типовий об'єм дози для 0,300 кг щура буде 0,050 мл. Щури повинні повністю відновитись після оперативної анестезії перед введенням бупренорфіну. Вони потім одержують таку ж саму дозу щоденно протягом 2 наступних днів, доки тварини демонструють, що вони страждають від постопераційного болю.

Після операції, щурів повертали до їх кліток і тримали окремо твердій долівці клітки з паперовою підстилкою. Через не менше ніж 7 днів після початку відновлення починали експерименти. Спостерігалось, що щури типово мають гіпертонію через декілька днів після операції і повертали до рівнів "нормальним кровоносним тиском" протягом приблизно 7^{ми} днів після операції. Їх годували стандартною їжею і дозволяли вільний доступ до води протягом часу експерименту.

Тестовані сполуки вводили внутрішньощуновою (в.ш.) через зонд, використовуючи стальний, 2½ дюймовий, 18 голчатий зонд з кульовим кінцем. Для одноразового введення на день, цільовий об'єм становить 3,33 мл/кг, в.ш. Об'єм дози для тестованої сполуки становить приблизно

1мл/щура. Розчинниками, в яких вводили тестовану сполуку, є метилцелюлоза (0,5%)+ Tween 80 (0,1%) в 50мМ цитратному буфері pH=5.0.

Дані тиску крові одержували використовуючи програму збору даних Data Sciences International (Version 3.0). Дані тиску крові знімали з 1,5-3 хвилинними інтервалами протягом 5 секунд протягом 24 годин на день для всього дослідження. Ці дані обробляли використовуючи програмне забезпечення аналізу даних Data Science в середніх бажаних інтервалів часу. Всі інші реєстрації даних

проводили в електронних таблицях Microsoft Excel™.

Всі документи згадані в цьому описі спеціально включені як посилання якби повністю приведені детально. Коли включає елементи представленого винаходу або його переважного втілення(ь), вираз "згаданий" означає, що існує один або більше елементів. Терміни "включає", "містить" і "має" призначений для включення і означає, що вони можуть бути додатковими елементами іншими ніж приведені елементи.